

# Klinická farmakologie a farmacie

2025

3

[www.solen.cz](http://www.solen.cz) | [www.klinickafarmakologie.cz](http://www.klinickafarmakologie.cz) | ISSN 1803-5353 | Ročník 39 | 2025

## PŮVODNÍ PRÁCE

Retrospektivna analýza krvácavých příhod a extrémnych INR  
v populácii zosnulých pacientov

## HLAVNÍ TÉMA – BETABLOKÁTORY V KARDIOLOGII

Betablokátory u akutního koronárního syndromu: současné důkazy  
a klinické implikace

Betablokátory v léčbě chronické ischemické choroby srdeční

Betablokátory v léčbě arteriální hypertenze

Betablokátory v léčbě poruch srdečního rytmu

Betablokátory v léčbě srdečního selhání

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Léčba polymorbidních pacientů s roztroušenou sklerózou

Nitazeny a další superagonisté opioidních receptorů

Účinnost a bezpečnost fezolinetantu v léčbě středně těžkých  
až silných vazomotorických symptomů u žen, u kterých se hormonální  
terapie nepovažuje za vhodnou

# Obsah

## SLOVO ÚVODEM

- 133** Jiří Vítovec  
**Betablokátory v kardiologii editorial**

## PŮVODNÍ PRÁCE

- 134** Orsolya Hrubá, Lucia Žigová, Peter Jackuliak, Juraj Payer, Ján Kyselovič, Andrea Gažová  
**Retrospektívna analýza krvácavých príhod a extrémnych INR v populácii zosnulých pacientov**

## HLAVNÍ TÉMA – BETABLOKÁTORY V KARDIOLOGII

- 141** Anna Chaloupka  
**Betablokátory u akutního koronárního syndromu: současné důkazy a klinické implikace**
- 145** Martin Ambroz, Ondřej Ludka  
**Betablokátory v léčbě chronické ischemické choroby srdeční**
- 150** Karel Lábr, Monika Špinarová  
**Betablokátory v léčbě arteriální hypertenze**
- 155** Dominik Broniš, Irena Andršová, Tomáš Novotný  
**Betablokátory v léčbě poruch srdečního rytmu**
- 160** Monika Špinarová, Karel Lábr  
**Betablokátory v léčbě srdečního selhání**

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 165** Martina Petrášová, Jan Kočica  
**Léčba polymorbidních pacientů s roztroušenou sklerózou**
- 171** Jitka Rychlíčková, Ema Kunová  
**Nitazeny a další superagonisté opioidních receptorů**
- 174** Marek Lapka  
**Účinnost a bezpečnost fezolinetantu v léčbě středně těžkých až silných vazomotorických symptomů u žen, u kterých se hormonální terapie nepovažuje za vhodnou**

## KAZUISTIKA

- 181** Kateřina Skopalová  
**Farmakokinetické interakce klozapinu a olanzapinu: kazuistiky lékových změn při inhibici CYP1A2**

# Betablokátory v kardiologii editorial

**Jiří Vítovec**

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

Jako kouzlo nechtěného byl výběr tématu Betablokátory v kardiologii pro toto číslo Klinické farmakologie a farmacie. V roce 1975, tedy před 50 lety 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 7 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 až 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 3 měsíce z klinického

pracoviště na experimentální. Čas však ukázal jejich předvídatost. To jen na úvod a nyní se podíváme stručně na jednotlivé články.

Podávání betablokátorů u akutního koronárního syndromu velmi pečlivě zpracovala Anna Chaloupka. Uvádí jasné indikace BB u infarktu myokardu, ale také rozebírá poslední názory na dlouhodobé podávání BB nemocných po AKS s normální ejekční frakcí levé komory.

Autoři Ambroz a Ludka podávají rozbor indikací u nemocných s chronickou ischemickou chorobou srdeční a opět se zabývají otázkou dlouhodobé léčby u těchto nemocných, kdy uvádějí současné indikace BB u nemocných s chronickou ICHS.

Podávání BB u nemocných s arteriální hypertenzí je námětem autorů Lábra a Špinarová, kdy jasné uvádí jednoznačné indikace BB, ale také popisují indikace, které mohou být pro nemocné nevhodné až nebezpečné.

Kolegové Broniš, Andrštová a Novotný nejprve uvádí molekulární účinek BB u nemocných s arytmiemi, potom rozebírají velmi přehledně celou šíři použití BB v léčbě arytmií od supraven-

trikulárních, fibrilace síní, hereditární poruchy srdečního rytmu až po komorové arytmie.

Na závěr autoři Špinarová a Lábr podrobně uvádí dnešní názor na užití BB v léčbě srdečního selhání, tak jak se vyvíjel těch zmíněných 50 let od první publikace švédských autorů (1) až po dnešní jednoznačné indikace u nemocných se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí.

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

## LITERATURA

1. Waagstein F, Hjakmarson A, Varnauskas E, et al. 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 kardiaskulárních onemocnění. Grada Publishing, a.s., 2022, s.130.

*prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.*

*I. interní kardiologická klinika  
Masarykovy univerzity a FN u sv. Anny v Brně*

## KLINICKÁ FARMAKOLOGIE A FARMACIE ROČNÍK 39, 2025, ČÍSLO 3 TIRÁŽ

**Šéfredaktor:** doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

**Zástupkyně šéfredaktora:** PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D.

**Redakční rada:** prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., Olomouc, doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D., Brno, PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Milan Grundmann, CSc., Ostrava, MUDr. Helena Glasová, Ph.D., Bratislava, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc, doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., Hradec Králové, doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D., Ostrava, prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., Olomouc, prof. MUDr. Jan Krejsek, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Milan Kříška, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., Olomouc, prof. Momir Mikov, MD, Ph.D., Novi Sad, prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc., Olomouc, MUDr. David Suchý, Ph.D., Plzeň, doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D., Olomouc, doc. MUDr. Jitka Patočková, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Martin Wawruch, Ph.D., Bratislava, PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D., Brno

**Poradní sbor:** prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., Plzeň, prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc., Bratislava, doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., Praha, doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc., Praha, prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc., Olomouc, PharmDr. Blanka Kořístková, Ph.D., Ostrava, doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., Brno, doc. MUDr. Karel Němeček, CSc., Praha, doc. MUDr. Zoltán Paluch, Ph.D., MBA, Praha, doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D., České Budějovice, doc. MUDr. Jan Příborský, CSc., Praha, doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., Brno, MUDr. Jan Strojil, Ph.D., Praha, MUDr. Klára Soboňová, Ph.D., Nové Zámky, MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Pavel Weber, CSc., Brno

### Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

### Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc  
tel: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

### Redaktorka:

Mgr. Hana Ševčíková, sevcikova@solen.cz  
tel.: +420 778 976 986

### Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Aneta Děřešová

### Obchodní oddělení:

Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz,  
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: +420 734 567 854

### Citační zkratka:

**Klin. farmakol. farm.**

### Registrace MK ČR pod číslem E 7223

**ISSN 1803-5353 (online)**

### Časopis je indexován v:

Embase, Scopus, Bibliographia Medica Československa.  
Články prochází dvojíto recenzí.

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat. Na otištění rukopisu není právní nárok.

# Retrospektívna analýza krváčavých príhod a extrémnych INR v populácii zosnulých pacientov

Orsolya Hrubá<sup>1</sup>, Lucia Žigová<sup>1</sup>, Peter Jackuliak<sup>2</sup>, Juraj Payer<sup>2</sup>, Ján Kyselovič<sup>2,3</sup>, Andrea Gažová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, LF UK, Bratislava

<sup>2</sup>V. interná klinika LF UK a UNB, Bratislava

<sup>3</sup>Katedra farmakológie a toxikológie, Univerzita veterinárneho lekárstva a farmácie, Košice

**Cieľ štúdie:** Retrospektívne vyhodnotiť výskyt nežiaducich účinkov perorálnej anti-koagulačnej liečby (warfarín vs. priame perorálne antikoagulanty – DOAK) u hospitalizovaných pacientov, ktorí zomreli počas hospitalizácie na vybranom klinickom pracovisku s dôrazom na analýzu hodnôt INR, podania antidota a charakter klinických komplikácií.

**Metódy:** V rokoch 2010 – 2022 bolo na V. internej klinike LF UK a UNB v Bratislave zaznamenaných celkovo 46 521 hospitalizácií, medzi nimi bolo 5 380 takých, ktoré skončili úmrtím pacienta. Z nich sme vybrali 461 pacientov, u ktorých sme identifikovali v liekovej anamnéze farmakoterapiu perorálnymi antikoagulantami (219 warfarínom, 242 DOAK). Na základe softvérovej analýzy dát sa hodnotili demografické údaje (vek, pohlavie), dĺžka hospitalizácie, laboratórne hodnoty (INR), krváčavé príhody a podanie antidota. Rozdiely medzi skupinami sa posudzovali pomocou t-testu, resp. neparametrických testov a chí-kvadrát testu ( $p < 0,05$ ).

**Výsledky:** Pacienti liečení DOAK boli v priemere starší ( $81,0 \pm 8,3$  vs.  $78,5 \pm 8,3$  roka;  $p < 0,05$ ) a mali dlhšiu hospitalizáciu ( $8,8 \pm 9,5$  vs.  $7,1 \pm 7,8$  dňa;  $p < 0,05$ ). V skupine pacientov liečených warfarínom sme pozorovali výraznejšie kolísanie INR (max. 23,37) a vyšší výskyt komplikácií definovaných ako krvácanie alebo extrémne hodnoty INR (40,2% vs. 6,6% pri DOAK), čo si častejšie vyžadovalo podanie vitamínu K či protrombínového komplexu.

**Záver:** V sledovanom súbore pacientov sa výskyt nežiaducich účinkov javil nižší pri DOAK oproti warfarínu, avšak vzhľadom na retrospektívny dizajn a obmedzené populačné parametre ide o predbežné zistenia. Warfarín aj naďalej ostáva nenahraditeľnou voľbou pri niektorých indikáciách, no DOAK sa ukazujú ako vhodnejšia alternatíva pre starších polymorbídnych pacientov. Tieto pozorovania sú v súlade s dostupnou literatúrou, ktorá poukazuje na nižší výskyt krváčavých a iných nežiaducich účinkov pri DOAK, najmä v skupine starších pacientov s viacerými komorbiditami.

**Kľúčové slová:** antikoagulanty, warfarín, DOAK, INR, krvácanie.

## Adverse effects of oral anticoagulant therapy in hospitalized patients

**Aim of the study:** To retrospectively evaluate the incidence of adverse effects of oral anticoagulant therapy (warfarin vs. direct oral anticoagulants – DOACs) in hospitalized patients who died during their hospital stay in a selected clinical department, with an emphasis on analyzing INR values, antidote administration, and the nature of clinical complications.

**Methods:** Between 2010 and 2022, a total of 46,521 hospitalizations were recorded at the 5th Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Comenius University, and University Hospital Bratislava. Among these, 5,380 ended with the patient's death. Out of these, 461 patients were identified as having been treated with oral anticoagulants in their medication history (219 with warfarin, 242 with DOACs). Based on software-supported analysis of data, we evaluated demographic data (age, sex),

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

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

### Ethical principles compliance:

Použité postupy zodpovedajú princípom Helsinskej deklarácie a boli schválené etickou komisiou LF UK a UNB.

### Conflict of interest and financial disclosures:

Autori prehlasujú, že nemajú žiadny konflikt záujmov, ktorý by mohol ovplyvniť objektivitu prezentovaných výsledkov.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(3):134-140

<https://doi.org/10.36290/far.2025.054>

Článok prijat redakci: 2. 4. 2025

Článok prijat k tisku: 3. 5. 2025

PharmDr. Orsolya Hrubá

bondor2@uniba.sk

length of hospital stay, laboratory values (INR), bleeding events, and antidote administration. Differences between the groups were assessed using the t-test or non-parametric tests, and the chi-square test ( $p < 0.05$ ).

**Results:** Patients on DOACs were on average older ( $81.0 \pm 8.3$  vs.  $78.5 \pm 8.3$  years;  $p < 0.05$ ) and had a longer hospital stay ( $8.8 \pm 9.5$  vs.  $7.1 \pm 7.8$  days;  $p < 0.05$ ). In the warfarin group, there was a more pronounced fluctuation of INR (max. 23.37) and a higher incidence of complications defined as bleeding or extreme INR values (40.2% vs. 6.6% in the DOAC group), which more often required administration of vitamin K or prothrombin complex.

**Conclusions:** In the studied cohort of patients, the incidence of adverse effects appeared to be lower with DOACs compared to warfarin. Warfarin remains indispensable in certain indications, yet DOACs are emerging as a more suitable alternative for elderly polymorbid patients, even considering the limitations of safety assessment through INR. These observations align with the available literature, which indicates a lower incidence of bleeding and other adverse effects with DOACs, particularly among older patients with multiple comorbidities.

**Key words:** anticoagulants, warfarin, DOAC, INR, bleeding.

## Úvod

Antikoagulanciá ako podskupina antitrombotík sú liečivá, ktoré bránia nadmernej zrážanlivosti krvi tým, že spomaľujú alebo blokujú rôzne stupne koagulačnej kaskády (1). Využívajú sa v prevencii a liečbe tromboembolických stavov. Medzi ich terapeutické indikácie patria venózne tromboembolické príhody (VTE), prevencia tromboembolických komplikácií pri srdcových ochoreniach (fibrilácia predsiení ako najčastejšia arytmia u dospelých) (2), prevencia a liečba mozgovocievnych príhod, sekundárna prevencia infarktu myokardu (IM) a súvisiacich komplikácií (3, 4, 5, 6, 7, 8).

V klinickej praxi sa dlhé roky používal predovšetkým tradičný warfarín, ako je jediný zástupca skupiny antagonistov vitamínu K. V ostatných rokoch (od roku 2010) sa však stále viac dostáva do popredia v klinickej praxi novšia skupina liečiv – priame perorálne antikoagulanciá (DOAK) (DOAC – *direct oral anticoagulants*, niekedy označovaných aj ako NOAC – *novel oral anticoagulants*). Prvým liečivom z tejto skupiny, ktoré získalo oficiálne schválenie na klinické použitie, bol dabigatran etexilát (ďalej spomínaný v článku ako dabigatran – dabigatran etexilát sa po perorálnom podaní a absorpcii v tráviacom trakte metabolizuje v pečeni na aktívnu formu, ktorým je dabigatran). Pôsobí ako priamy inhibítor trombínu (faktora IIa), čím blokuje samotný záver koagulačnej kaskády, kde trombín premieňa fibrinogén na fibrín. Ďalšie DOAK, rivaroxabán, apixabán a edoxabán, účinkujú priamou inhibíciou faktora Xa, ktorý zabezpečuje premenu protrombínu na trombín. Blokováním tvorby trombínu sa výrazne obmedzuje tvorba fibrínových zrazenín. Najnovším zo skupiny DOAK

je betrixabán (2017) (9). Má špecifickú indikáciu na dlhodobú profylaxiu trombembolizmu u hospitalizovaných pacientov s akútnymi internými ochoreniami, na Slovensku však zatiaľ nie je dostupný.

DOAK postupne zmenili farmakoterapeutické postupy tým, že ponúkajú jednoduchšie a bezpečnejšie alternatívy k warfarínu (10). Tieto látky sú schválené na prevenciu a liečbu viacerých tromboembolických stavov, najmä na prevenciu cievnej mozgovej príhody pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení (bez stredne ťažkej až ťažkej mitrálnej stenózy) a venózne tromboembólie (VTE), a vo veľkých klinických štúdiách preukázali rovnako dobrú, v niektorých prípadoch aj lepšiu účinnosť v porovnaní s warfarínom (11). Medzi hlavné výhody DOAK patrí rýchlejší nástup účinku (kým warfarín účinkuje o niekoľko dní, DOAK pôsobia v priebehu hodín) a jeho kompenzácia, menej interakcií a najmä predvídateľnejšia farmakokinetika, ktorá znižuje potrebu rutinného laboratórneho monitorovania (10, 11).

Ďalšia praktická výhoda DOAK oproti warfarínu spočíva najmä v jednoduchšom dávko-

vaní (pri väčšine pacientov sa predpisuje fixná dávka). Všetky výhody a nevýhody oboch DOAK a warfarínu sú zhrnuté v Tabuľke 1 (12, 13, 14).

Práve pre svoje pozitívne vlastnosti sú dnes vo väčšine prípadov DOAK preferovanými liečivami, avšak niektoré klinické diagnózy stále vyžadujú liečbu warfarínom aj podľa najnovších terapeutických postupov. V prípade valvulárnej fibrilácie predsiení (forma fibrilácie predsiení, ktorá vzniká v prítomnosti významného ochorenia srdcových chlopní, najmä pri stredne ťažkej až ťažkej mitrálnej stenóze napr. reumatického pôvodu, alebo u pacientov s mechanickou srdcovou chlopnou) je indikovaná dlhodobá antikoagulačná liečba warfarínom (10). Podobne, v prípade prítomnosti mechanickej srdcovej chlopne alebo v prípade vrodenej chlopňovej chyby u pacienta ostáva warfarín jediným odporúčaným perorálnym antikoagulanciom (štúdia skúmajúca dabigatran u pacientov s mechanickými srdcovými chlopnami bola predčasne ukončená z dôvodu vyššej miery krvácania a tromboembolických komplikácií v ramene s dabigatranom) (15).

**Tab. 1.** Porovnanie výhod a nevýhod priamych perorálnych antikoagulancií (DOAC) a warfarínu (podľa Ktenopoulos et. al., 2022) (14)

	Priame perorálne antikoagulanciá (DOAK)	Antagonisty vitamínu K (warfarín)
Výhody	vyššia účinnosť	vylučovaný pečeňou, vhodný pri CKD
	jednoduchšie dávkovanie	možnosť použiť u pacientov mechanicou chlopňovou náhradou
	o polovicu menej smrteľných krvácaní (intrakraniálnych) (12)	väzba na bielkoviny v krvi
	fixné dávky bez nutnosti monitorovania INR (v prípade potreby PT, aPTT, TT) (13)	
Nevýhody	použitie len pri nevalvulárnej AF	úzke terapeutické okno
	vyššia cena (liečba DOAK na tri mesiace je približne 20-krát drahšia ako terapia warfarínom)	nepredvídateľná odpoveď na dávku
		interakcie s liekmi a potravinami
		vyžaduje dôkladné monitorovanie INR kalcifylaxia (ukladanie vápniku v tepnách)

## Nežiaduce účinky antikoagulačnej terapie

Riziko krvácania zostáva hlavným problémom pri každej forme antikoagulačnej liečby. Krvácavé stavy (najmä intrakraniálne krvácanie a gastrointestinálne krvácanie) môžu mať závažné následky na klinický stav pacienta. V randomizovaných štúdiách DOAK vykazujú nižšiu mieru intrakraniálneho krvácania v porovnaní s warfarínom (10). Niektoré DOAK však môžu byť spojené s vyšším výskytom gastrointestinálneho krvácania (15, 16, 17), najmä u pacientov s komorbídnymi stavmi (chronické ochorenie obličiek), u pacientov so súbežnou protidoštičkovou terapiou a u pacientov s predchádzajúcimi gastrointestinálnymi problémami. Ohrozeným pacientom sú indikované lieky na ochranu žalúdka (napr. inhibítory protónovej pumpy), lebo zmierňujú riziko závažného krvácania (10).

## Protilátky (antidotá) a stratégie zvrátenia nežiaducich účinkov

V prípade predávkovania warfarínom (na základe zvýšených hodnôt INR a prítomných krvácavých stavov) sa podáva intravenózný vitamín K (fytomenadión). Používa sa aj terapia koncentrátom protrombínového komplexu, ktorý rýchlo dopĺňa faktory zrážania závislé od vitamínu K. V prípade život ohrozujúcich stavov sa pristupuje ku krvnej transfúzii alebo k podaniu čerstvo zmrazenej plazmy (18).

Pri krvácavých stavoch spôsobených DOAK sa postupuje podľa typu účinnej látky, pričom na Slovensku je liekom voľby koncentrát protrombínového komplexu (19). Idarucizumab je špecifický fragment monoklonálnej protilátky, ktorý viaže dabigatran a takmer okamžite ruší jeho antikoagulačný účinok (20). Funguje ako protilátka so zložitou štruktúrou, ktorá pomocou špeciálneho väzbového miesta pre dabigatran disponuje výrazne vyššou afinitou, než má dabigatran k trombínu. V dôsledku toho sa dabigatran uvoľní z väzby na trombín a trombín sa môže okamžite zapojiť do koagulačných procesov (19). Andexanet alfa je modifikovaný rekombinantný proteín faktora Xa, ktorý viaže a sekvstruje inhibítory faktora Xa (21). Na Slovensku je dostupný od roku 2024 (registrovaný ako antidotum len pre rivaroxabán a apixabán).

## Cieľ a hypotézy experimentálnej práce

Nami realizovaná observačná štúdia sa zameriavala na identifikáciu pacientov užívajúcich perorálnu antikoagulačnú liečbu. Informácie o užívaní jednotlivých antikoagulancií sme vyhľadávali v liekovej anamnéze, ako súčasť elektronického chorobopisu pacientov. Súbor pacientov sme rozdelili do dvoch skupín – pacienti užívajúci warfarín a pacienti užívajúci priame orálne antikoagulačnú – DOAK. Následne sme analyzovali a porovnali demografické a klinické charakteristiky medzi oboma kohortami s cieľom štatisticky posúdiť rozdiely v možných nežiaducich účinkoch spojených s antikoagulačnou liečbou. Sledovali sme aj zmeny v užívaných typoch antikoagulancií u pacientov v priebehu 13 rokov. Štúdia bola schválená príslušnou etickou komisiou (Etická komisia LF UK a UNB). Pri získavaní a spracovaní patientskych dát bol dodržiavaný platný zákon o ochrane osobných údajov a všeobecné nariadenie o ochrane údajov (GDPR). Všetky údaje boli pred analýzou anonymizované a k identifikácii jednotlivých pacientov nedošlo. Databázu s anonymizovanými výsledkami analyzovali iba členovia výskumného tímu.

Našimi hypotézami pri tomto observačnom výskume boli:

- (1) pri liečbe warfarínom dochádza k väčšiemu kolísaniu hodnôt INR (vyššiemu rozptylu pri vyššej priemernej hodnote) v porovnaní s terapiou DOAK,
- (2) pacienti liečení warfarínom majú vyšší výskyt opísaných nežiaducich účinkov v porovnaní s pacientmi na DOAK a vyžadujú podanie antidota,
- (3) užívanie warfarínu postupne klesá v priebehu skúmaných rokov v dôsledku dostupnosti a preferencie DOAK.

## Experimentálna časť

### Súbor pacientov a dizajn štúdie

Štúdia sa uskutočnila na V. internej klinike LF UK a UNB v Bratislave. Z celkového počtu 46 521 hospitalizácií zaznamenaných v rokoch 2010 – 2022 bolo 5 380 ukončených úmrtím pacienta (priemerná nemocničná úmrtnosť 11,6%). Do našej analýzy sme zahrnuli 461 pacientov, ktorí spĺňali nasledovné kritériá:

1. boli liečení perorálnymi antikoagulanciami (warfarín alebo DOAK) pred hospitalizáciou (údaj v liekovej anamnéze),
2. úmrtie nastalo počas daného pobytu v nemocnici,
3. mali dostupné ďalšie kľúčové údaje v elektronickej zdravotnej dokumentácii (vek, pohlavie, dĺžka hospitalizácie, hodnoty INR, prípadné krvácavé príhody, podanie antidota).

Zo 461 pacientov bolo 219 liečených warfarínom a 242 DOAK. Týmto výberom sme sa cielene zamerali na vysokorizikovú skupinu, v ktorej došlo k úmrtiu počas hospitalizácie – cieľom bolo zistiť, či v tejto populácii pacientov možno pozorovať rozdiely v bezpečnostnom profile warfarínu a DOAK.

## Metodika

Mali sme prístup k elektronickej dokumentácii pacientov hospitalizovaných na V. internej klinike v Bratislave od roku 2010 do roku 2022. Zdrojové údaje jednotlivých pacientov boli extrahované z interného nemocničného informačného systému, do ktorého sa od roku 2010 zaznamenávajú. Mali sme k dispozícii aj chorobopisy zomrelých pacientov s anonymizovanými osobnými údajmi.

Dáta sme spracovávali pomocou softvérových nástrojov RStudio a Python, s pomocou ktorých sa základné údaje z nemocničného informačného systému sa spojili s údajmi z chorobopisov. Tento postup umožnil odstrániť duplicitné záznamy a zachovať integritu dát. Konečná štruktúrovaná databáza bola zostavená v prostredí Microsoft Excel, kde sa pripravila na štatistickú analýzu a vizualizáciu.

Výsledný súbor dát obsahoval komplexný súbor premenných na úrovni pacienta:

- **demografické údaje:** vek, pohlavie, dĺžka hospitalizácie,
- **laboratórne hodnoty:** INR (*International Normalized Ratio*) a iné biochemické parametre,
- **antikoagulačná farmakoterapia v liekovej anamnéze:** warfarín, dabigatran, rivaroxabán, apixabán, edoxabán,
- **nežiaduce účinky:** krvácavé príhody (MKCH-10: T457, D683, I61, K92) a/alebo extrémne hodnoty INR,

■ **podanie antidota:** vitamín K, čerstvá plazma, protrombínový komplex, resp. špecifické antidotum (idarucizumab).

## Štatistická analýza

Pacientov sme hodnotili pomocou štandardných štatistických metód na posúdenie významnosti výsledkov. Všetky štatistické analýzy sa realizovali v prostredí RStudio (balíky tidyverse a survival), Python (Statsmodels a SciPy). Microsoft Excel sa používal na vizualizáciu dát. V opisnej štatistike sme pri spojitých premenných (vek, dĺžka hospitalizácie, INR) uvádzali priemer a smerodajnú odchýlku (mean  $\pm$  SD). Na porovnanie dvoch nezávislých skupín (napr. warfarín vs. DOAK) sme použili nepárový t-test za predpokladu normálneho rozdelenia a homogenity variancií, príp. Mannov-Whitneyho U test, ak tieto podmienky neboli splnené. Štatisticky významné boli výsledky s  $p < 0,05$ .

## Výsledky

### Základná analýza a charakteristika celého súboru hospitalizovaných pacientov

Analýza nemocničných dát odhalila, že z celkového počtu 46 521 hospitalizácií prevládali mierne ženy (23 952 oproti 22 569 mužom). Priemerný vek hospitalizovaných pacientov dosiahol  $69 \pm 16,1$  roka, pričom muži boli v priemere mladší ( $66,2 \pm 15,9$  roka) ako ženy ( $71,7 \pm 15,9$  roka). Dĺžka hospitalizácie bola v oboch pohlavných skupinách rovnaká a predstavovala  $6,5 \pm 6,7$  dňa.

Z hospitalizovaných pacientov bolo 41 141 prepustených v priemernom veku  $67,9 \pm 16,34$  roka (muži  $65,0 \pm 16,1$  roka; ženy  $70,7 \pm 16,22$  roka) a priemernou dĺžkou hospitalizácie  $6,4 \pm 6,2$  dňa.

Avšak 5 380 hospitalizácií skončilo úmrtím, z toho 2 580 u mužov a 2 800 u žien, čo predstavuje celkovú nemocničnú úmrtnosť 11,6%. Pomer úmrtí medzi mužmi a ženami bol približne 48% k 52% a nebol štatisticky významný ( $p = 0,575$ ). Priemerný vek zomrelých bol  $76,9 \pm 11,8$  roka (muži  $74,5 \pm 11,9$  roka; ženy  $79,1 \pm 11,22$  roka) a priemerná dĺžka hospitalizácie  $7,8 \pm 9,3$  dňa (Tabuľka 2).

U zomrelých pacientov sa zistilo, že 2 414 z nich (45% z celkového počtu) užívalo lieky s antikoagulačným alebo antiagregačným účinkom. Z tohto počtu bolo 219 pacientov

liečených warfarínom a 242 priamymi perorálnymi antikoagulanciami (DOAK) (Diagram 1).

### Analýza pacientov s perorálnou antikoagulačnou terapiou v liekovej anamnéze

Následne sme sa zamerali na pacientov, ktorí boli liečení perorálnou antikoagulačnou terapiou pred hospitalizáciou, a rozdelili sme ich do dvoch skupín podľa užívaného liečiva: warfarín a DOAK.

V skupine pacientov užívajúcich warfarín ( $n = 219$ ; 121 mužov, 98 žien) bol priemerný vek  $78,5 \pm 8,3$  roka a priemerná dĺžka hospitalizácie  $7,1 \pm 7,8$  dňa. V skupine pacientov s DOAK ( $n = 242$ ; 117 mužov, 125 žien) bol priemerný vek vyšší ( $81,0 \pm 8,3$  roka) a pacienti boli hospitalizovaní dlhšie (priemerne  $8,8 \pm 9,5$  dňa). Rozdiely v priemernom veku a dĺžke

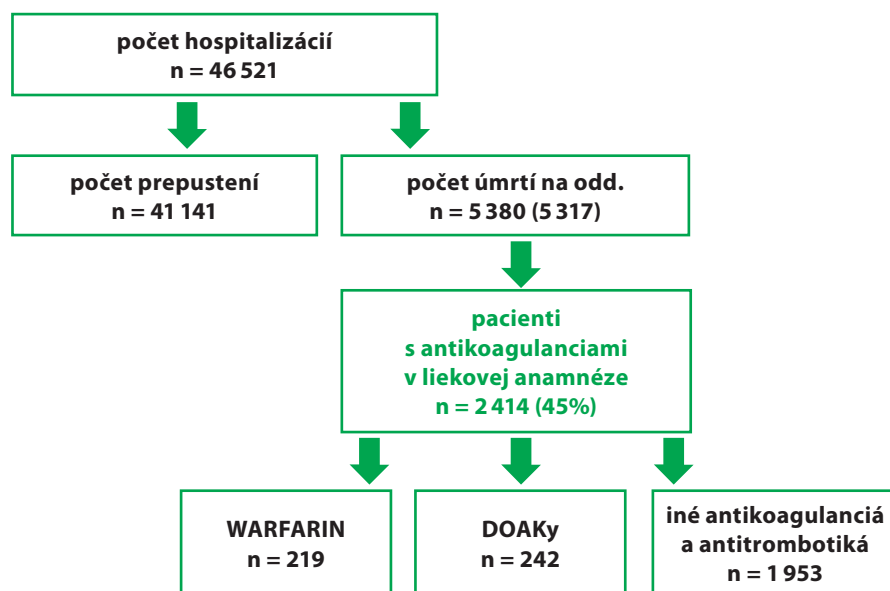
hospitalizácie medzi týmito dvoma skupinami boli štatisticky významné ( $p = 0,00182$  pre priemerný vek;  $p = 0,03956$  pre dĺžku hospitalizácie).

Tabuľka 3 uvádza najčastejšie diagnózy (podľa MKCH kódov), ktoré sa vyskytli u pacientov s antikoagulačnou liečbou. Srdcové zlyhávanie (I50) bolo najčastejšou diagnózou v oboch skupinách (146 prípadov pri warfaríne, 165 pri DOAK). Srdcový infarkt (I21, I22) sa vyskytoval zriedkavejšie (okolo 20 prípadov v každej skupine). Fibrilácia predsiení (I48) bola zaznamenaná u sedem pacientov s warfarínom a šesť s DOAK. Je však potrebné poznamenať, že v klinickej praxi sa fibrilácia predsiení, či už valvulárna, alebo nevalvulárna, často zahŕňa pod diagnózu srdcového zlyhávania, keďže samostatné MKCH kódy pre

**Tab. 2.** Zhrnutie hlavných charakteristík pacientov (priemer  $\pm$  smerodajná odchýlka)

Charakteristika	Všetci	Muži	Ženy
<b>Hospitalizovaní</b>	46 521	22 569	23 952
Priemerný vek	69,0 $\pm$ 16,1	66,2 $\pm$ 15,9	71,7 $\pm$ 15,9
<min; max>	<17; 101>	<17; 100>	<18; 101>
Priemerná dĺžka hospitalizácie	6,5 $\pm$ 6,7	6,5 $\pm$ 6,7	6,5 $\pm$ 6,7
<min; max>	<0; 122>	<0; 122>	<0; 96>
<b>Prepustení</b>	41 141	19 989	21 152
Priemerný vek	67,9 $\pm$ 16,34	65,0 $\pm$ 16,1	70,7 $\pm$ 16,2
<min; max>	<18; 102>	<19; 100>	<18; 102>
Priemerná dĺžka hospitalizácie	6,4 $\pm$ 6,2	6,3 $\pm$ 6,2	6,5 $\pm$ 6,3
<min; max>	<0; 122>	<0; 105>	<0; 86>
<b>Zomrelí</b>	5380	2580	2800
Priemerný vek zomrelých	76,9 $\pm$ 11,8	74,5 $\pm$ 11,9	79,1 $\pm$ 11,2
<min; max>	<21; 101>	<24; 101>	<21; 101>
Priemerná dĺžka hospitalizácie	7,8 $\pm$ 9,3	8,0 $\pm$ 11,9	7,5 $\pm$ 9,1
<min; max>	<0; 122>	<0; 122>	<0; 96>

**Diagram 1.** Schéma skúmaného súboru 2010 – 2022 (z celkového počtu pacientov sme mali k dispozícii 5 317 chorobopisov pre analýzu)



ňu neexistujú. Ďalšie diagnózy ako pľúcna embólia, mozgový infarkt a trombóza tepien sa vyskytovali menej často. Pri porovnávaní účinnosti warfarínu a DOAK sme sa zamerali na hodnoty INR z prvého odberu krvi po prijatí pacientov. Rozdiely v hodnotách INR medzi ženami neboli štatisticky významné, preto sme ich neuvádzali. Zistili sme, že priemerná hodnota INR bola výrazne vyššia u pacientov užívajúcich warfarín (3,40) v porovnaní s pacientmi užívajúcimi DOAK (1,71;  $p < 0,05$ ). Najnižšie namerané hodnoty INR boli v oboch skupinách porovnateľné (0,97 pri warfaríne a 0,91 pri DOAK), ale maximálne hodnoty boli vyššie pri warfaríne (23,37 oproti 6,28 pri DOAK). Rozptyl (variabilita) hodnôt INR bol taktiež signifikantne vyšší pri warfaríne (7,7) ako pri DOAK (0,71;  $p < 0,05$ ) (Tabuľka 4).

Warfarín bol použitý na liečbu 219 pacientov. Ich priemerná hodnota INR pri prvom odbere krvi bola  $3,4 \pm 2,77$  a do posledného odberu sa upravila na  $2,34 \pm 1,42$ . U 88 pacientov (40,2%) došlo k nežiaducim udalostiam alebo výraznému zvýšeniu INR, ktoré pri prvom odbere dosahovalo priemerne  $6,0 \pm 3,6$ . Z týchto 88 pacientov dostalo 59 aktívny zásah na zníženie alebo stabilizáciu INR, najčastejšie podaním vitamínu K, čerstvo zmrazenej plazmy alebo v ojedinelých prípadoch protrombínového komplexu.

DOAK boli použité na liečbu 242 pacientov. Priemerné hodnoty INR pri prvom odbere boli  $1,71 \pm 0,83$  a pri poslednom  $1,62 \pm 0,88$ . Nežiaduce zvýšenie INR alebo iné nežiaduce udalosti boli zaznamenané u 16 pacientov (6,6%), pričom ich priemerné INR sa pohybovalo okolo 3,32 pri prvom a 2,14 pri poslednom odbere. Z nich osem dostalo antidotum, najčastejšie vitamín K, idarucizumab alebo protrombínový komplex.

Pri porovnaní oboch skupín sa zistilo, že v skupine s warfarínom sa vyskytlo podstatne viac prípadov zvýšeného INR alebo komplikácií ako v skupine s DOAK (40,2% oproti 6,6%). Pacienti s komplikáciami spôsobenými antikoagulačnou liečbou boli definovaní dvoma kritériami: zvýšenou hodnotou INR a/alebo prítomnosťou nežiaducich účinkov. Nežiaduce účinky boli kódované diagnózami MKCH-10: krvácanie z GIT (K92), stav krvácanosti zapríčinený antikoagulantmi (D683), otrava antagonistami antikoagulantmi (vitamín

K a iné koagulanciá) (T457), ako aj vnútrolebkové krvácanie (I61).

V skupine pacientov s komplikáciami po liečení warfarínom bolo častejšie podané antidotum (67%, vitamín K, plazma alebo protrombínový komplex). Pacientom s komplikáciami po liečení s DOAK bolo antidotum podané v 50% prípadov, pričom išlo najmä o vitamín K a v dvoch prípadoch o špecifické antidotum idarucizumab (Tabuľka 5).

Graf 1 znázorňuje vývoj počtu pacientov liečených warfarínom a DOAK v období rokov 2010 až 2022. Zatiaľ čo počet pacientov užívajúcich warfarín sa v sledovanom období pohyboval relatívne stabilne (priemerne

okolo 16 pacientov ročne), počet pacientov liečených DOAK vykazuje narastajúci trend, pričom v roku 2022 dosiahol až 63. Celkový počet analyzovaných zomrelých pacientov predstavoval 5 317 (čo je počet softvérom „prečítaných“ chorobopisov z pôvodného počtu 5 380).

Graf 2 zobrazuje vývoj predpisovania jednotlivých typov DOAK (dabigatran, rivaroxabán, apixabán, edoxabán) u pacientov podľa pohlavia v rokoch 2010 až 2022. Prvé použitie DOAK bolo zaznamenané v roku 2013, keď sa do liekovej anamnézy pacientov zaradil dabigatran a rivaroxabán. V nasledujúcich rokoch počet pacientov liečených

**Tab. 3.** Diagnózy ako indikácie na antikoagulačnú liečbu u sledovaných pacientov

Diagnóza	pacienti užívajúci warfarín (počet)	pacienti užívajúci DOAK (počet)
Srdcové zlyhávanie (I50)	146	165
Žiadna z uvedených diagnóz	63	70
Srdcový infarkt (I21)	18	11
Fibrilácia predsiení (I48)	7	6
Pľúcna embólia (I26)	2	2
Mozgový infarkt (I63)	2	7
Srdcový infarkt (I22)	2	2
Trombóza tepien (I74)	0	1
Trombóza, flebitída (I80)	0	0

**Tab. 4.** Charakteristika pacientov užívajúcich warfarín a DOAK

Charakteristika	pacienti užívajúci warfarín (n = 219)	pacienti užívajúci DOAK (n = 242)
Počet mužov	121	117
Počet žien	98	125
Priemerný vek	$78,5 \pm 8,3$	$81,0 \pm 8,3$
t-test (vek)*	$p = 0,00182$	
Dĺžka hospitalizácie	$7,1 \pm 7,8$	$8,8 \pm 9,5$
t-test (dĺžka hospitalizácie)	$p = 0,03956$	
INR	3,4	1,71
Minimum (INR)	0,97	0,91
Maximum (INR)	23,37	6,28
Rozptyl (INR)	7,7	0,71
t-test (rozptyl INR)*	$p = 0,000001$	

\*t-test: realizovaný t-test pre nezávislé výbery – nepárový t-test

**Tab. 5.** Pacienti užívajúci warfarín, ich priemerné hodnoty INR, výskyt nežiaducich udalostí, resp. hlavne zvýšeného INR a spôsoby riešenia

	Pacienti užívajúci warfarín (n = 219)	Pacienti užívajúci DOAK (n = 241)
Priemerná hodnota INR (prvý odber)	$3,4 \pm 2,77$	$1,71 \pm 0,83$
Priemerná hodnota INR (posledný odber)	$2,34 \pm 1,42$	$1,62 \pm 0,68$
Nežiaduci účinok/zvýšené INR	88 (40,2%)	16
Priemerná hodnota INR (prvý odber)	$6,0 \pm 3,6$	$3,32 \pm 1,85$
Priemerná hodnota INR (posledný odber)	$2,9 \pm 1,9$	$2,14 \pm 1,13$
Zásah	59	8
Fytomenadión (vitamín K)	41	6
Čerstvo mrazená plazma	29	2
Protrombínový komplex	1	1

týmito antikoagulanciami neustále rástol. Z grafu je zrejmy postupný nárast celkového počtu pacientov liečených DOAK v priebehu sledovaného obdobia. Spomedzi jednotlivých typov DOAK bol najvýraznejší nárast zaznamenaný pri apixabáne, ktorý v posledných rokoch výrazne prevládal. Používanie edoxabánu bolo minimálne a začalo sa až v roku 2021. Počet pacientov liečených dabigatranom a rivaroxabánom zaznamenal miernejší, no stabilný nárast.

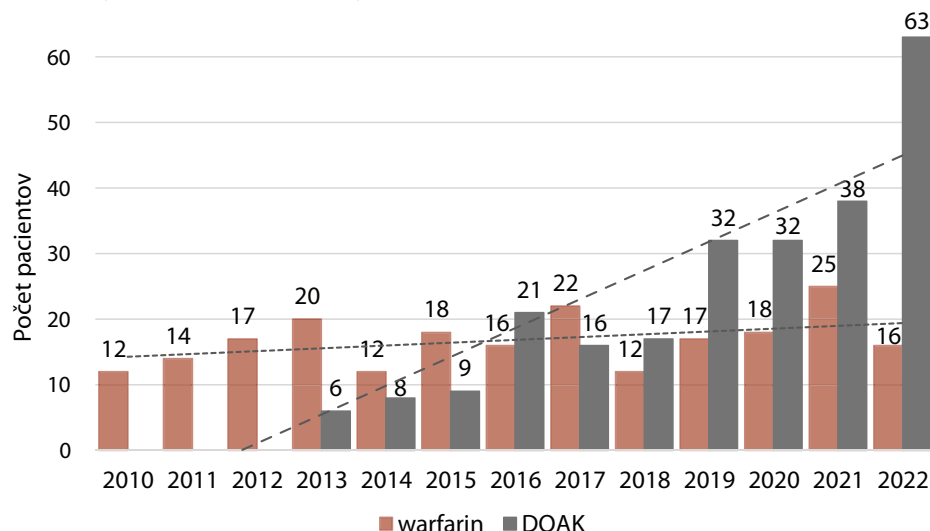
V rokoch 2010 až 2012 dominovalo predpisovanie warfarínu so 100% zastúpením u všetkých pacientov – v tom období ešte DOAK neboli dostupné/rozšírené na Slovensku. Pacienti s prvými registrovanými DOAK, dabigatranom a rivaroxabánom, sa vyskytli v roku 2013. V roku 2015 boli už aj pacienti liečení apixabánom. Podiel týchto troch typov DOAK sa postupne zvyšoval. Pacienti užívajúci edoxabán sa pridali v roku 2020. Na konci sledovaného obdobia warfarín predstavoval 20% z celkového počtu antikoagulačne liečených pacientov, zatiaľ čo DOAK dosiahli 80% (Graf 2).

## Diskusia

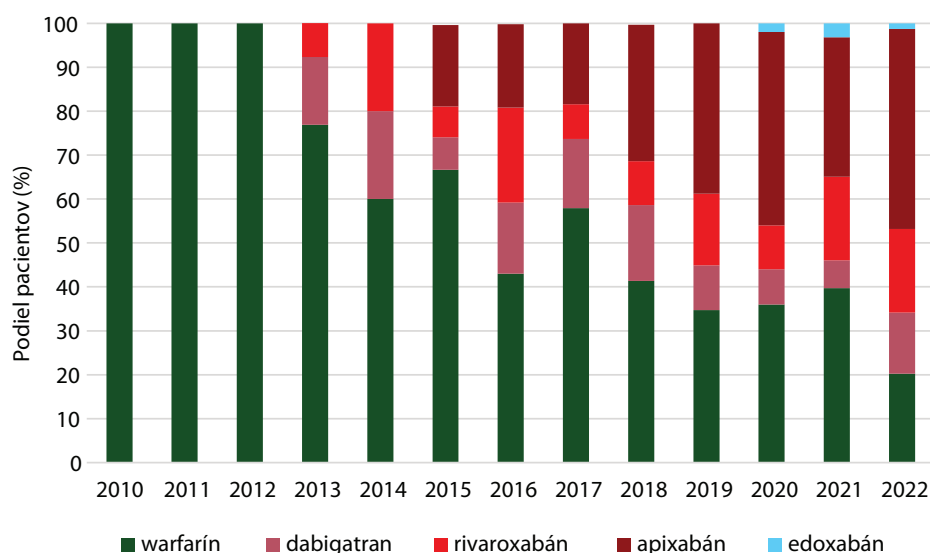
Táto retrospektívna analýza zahŕňajúca 46521 hospitalizácií v období rokov 2010 až 2022 poskytuje pohľad na používanie perorálnych antikoagulancií (warfarín vs. DOAK) pred hospitalizáciou u pacientov, ktorí zomreli počas hospitalizácie na V. internej klinike v Bratislave ( $n = 5\,380$ , priemerná nemocničná úmrtnosť 11,6%). Priemerný vek hospitalizovaných bol  $69 \pm 16,1$  roka, pričom muži boli v priemere mladší ( $66,2 \pm 15,9$  roka) ako ženy ( $71,7 \pm 15,9$  roka). Priemerný vek zomrelých bol  $76,9 \pm 11,8$  roka, ženy zomierali signifikantne vo vyššom veku ako muži ( $79,1$  vs.  $74,5$  roka).

Analýzovali sme pacientov, ktorí mali v liekovej anamnéze uvedené liečivo zo skupiny antikoagulancií a antitrombotík. V skupine pacientov s prebiehajúcou perorálnou antikoagulačnou liečbou sme identifikovali 219 pacientov liečených warfarínom a 242 liečených DOAK. Pacienti s liečbou DOAK boli v priemere starší ( $81,0 \pm 8,3$  roka) než pacienti liečení warfarínom ( $78,5 \pm 8,3$  roka) a strávili v nemocnici dlhší čas ( $8,8 \pm 9,5$  vs.  $7,1 \pm 7,8$  dňa). Tieto rozdiely dosiahli štatistickú významnosť ( $p < 0,05$ ) a pravdepodobne odzrkadľujú nielen meniacu sa preskripčnú prax, ale

**Graf 1.** Vývoj počtu pacientov liečených warfarínom a DOAK 2010 – 2022



**Graf 2.** Percentuálny podiel jednotlivých liečiv (warfarín a DOAK) počas sledovaných rokov



aj rozdielny klinický profil pacientov: starší, často multimorbídni jedinci sú častejšie indikovaní na liečbu DOAK, ktoré majú stabilnejší farmakokinetický profil a nižšie nároky na laboratórne monitorovanie (21).

Z hľadiska hodnôt INR boli priemerné hodnoty pri prvom odbere významne vyššie u pacientov liečených warfarínom (3,40 vs. 1,71 pri DOAK;  $p < 0,05$ ), pričom maximálna nameraná hodnota INR v warfarínovej skupine dosahovala až 23,37. Táto vyššia variabilita (rozptyl 7,7 oproti 0,71 pri DOAK) podčiarkuje nutnosť dôsledného monitorovania terapie warfarínom, keďže nesprávne nastavenie dávky alebo interakcie s inými liekmi môžu viesť k riziku krvácania (22).

V prípade nežiaducich udalostí sme pozorovali výrazne vyšší podiel komplikácií v skupine s warfarínom (40,2%) oproti DOAK (6,6%). Tento rozdiel môže prameniť nielen z odlišných

farmakodynamických vlastností warfarínu, ale aj z častejších výkyvov INR. Aktívny zásah (napr. podanie vitamínu K, čerstvo zmrazenej plazmy či špecifických antidot) bol potrebný u 59 pacientov liečených warfarínom a ôsmich pacientov liečených DOAK. Napriek tomu, že pri DOAK bola celková miera komplikácií nižšia, pozorovali sme rastúci absolútny počet úmrtí s touto liečbou v priebehu sledovaného obdobia. Uvedený jav však odráža všeobecný nárast preskripcie DOAK a s tým súvisiacu rastúcu základňu pacientov.

Podobne ako uvádza rozsiahly prospektívny register GARFIELD-AF (Global Anticoagulant Registry in the Field-Atrial Fibrillation), ktorý zahŕňa viac ako 57 000 pacientov s fibriláciou predsiení, aj naše dáta potvrdzujú, že u starších a často kriticky chorých pacientov je manažment warfarínu náročnejší (23). Títo pacienti

mávajú spravidla viaceré pridružené ochorenia, ktoré môžu ovplyvniť farmakokinetiku a farmakodynamiku liečiv vrátane interakcií s jedlom a inými liekmi (napr. s kardiovaskulárnymi) (22). V praxi preto dochádza k čoraz častejšiemu nahradzaniu warfarínu novšími DOAK (24), ktoré vykazujú predvídateľnejší účinok a nižšiu potrebu monitorovania. Warfarín však naďalej zostáva dôležitou možnosťou liečby, najmä v špecifických indikáciách (napr. mechanické srdcové chlopne) alebo pri ekonomických a individuálnych obmedzeniach.

## Limitácie

Keďže ide o jednocentrickú retrospektívnu štúdiu, rátame s určitým výberovým skreslením (selection bias). Aj keď priame perorálne antikoagulanciá (DOAK) nevyžadujú rutinné monitorovanie INR na rozdiel od warfarínu, na našom pracovisku bola analýza INR zavedená pri prijatí univerzálne pre všetkých pacientov ako prvý indikátor možnej koagulačnej dysbalancie. Zvýšená hodnota INR pri prijatí do nemocnice bola v aktuálnych štúdiách (21) spojená s vyšším rizikom úmrtia počas hospitalizácie, ako aj s vyššou úmrtnosťou v nasledujúcom roku. Tieto zistenia naznačujú, že aj pri DOAK môže byť INR klinicky významným prognostickým ukazovateľom. V chorobopisoch sme nenachádzali systematicky iné špecifické

koagulačné testy pre DOAK (napr. stanovenie anti-FXa).

Pri našej analýze sme boli obmedzení spôsobom kódovania diagnóz podľa MKCH-10. Konkrétne pri kóde I48 (fibrilácia predsiení) nedokážeme presne rozlíšiť valvulárnu od nevalvulárnej formy tejto arytmie a niektorí pacienti s fibriláciou sú pravdepodobne evidovaní pod diagnózou srdcového zlyhávania (I50). Podobne, v prípade kódovania stavov krvácania nemusí byť jednoznačné, či k nim došlo v priamej súvislosti s antikoagulačnou terapiou, keďže krvácanie mohlo súvisieť aj so sprievodnými ochoreniami či inými liekmi.

Z toho dôvodu nie je možné s úplnou istotou prisúdiť všetky krváčavé príhody priamo antikoagulačnej liečbe. Ďalším obmedzením je nedostatok podrobnejších klinických údajov, napr. o stave a funkcii srdcových chlopní (kód Z95.2 pre prítomnosť mechanickej chlopne, ktorý však nemusí byť uvedený ako hlavná či základná diagnóza pri hospitalizácii, a ďalšie diagnózy sme nepreskúmali podrobnejšie) alebo o detailnom hodnotení rizikových faktorov (napr. pomocou HAS-BLED skóre, ktoré odhaduje riziko závažného krvácania u pacientov na antikoagulačnej liečbe pre fibriláciu). Vzhľadom na retrospektívny charakter analýzy ani nie je možné potvrdiť kauzalitu pri komplikáciách.

V budúcnosti by pri možnosti využitia funkčnej metodiky tejto analýzy preto bolo prínosné doplniť nemocničnú dokumentáciu o ďalšie klinické a laboratórne parametre. Prostredníctvom toho by sme mohli presnejšie zhodnotiť, do akej miery bol práve použitý typ antikoagulancia zodpovedný za vznik pozorovaných komplikácií a aká bola jeho bezpečnosť a účinnosť v rôznych klinických situáciách.

## Záver

Vo vysoko rizikovej skupiny zomrelých pacientov sa potvrdili naše východiskové hypotézy. Pacienti liečení warfarínom mali výrazne vyššie a viac kolísajúce hodnoty INR než pacienti užívajúci DOAK, čo súviselo s vyšším výskytom významných krváčavých komplikácií a častejšou potrebou podania antidot. Zároveň sme potvrdili postupný pokles podielu pacientov liečených warfarínom v klinickej praxi, pravdepodobne v dôsledku rastúcej preferencie a dostupnosti DOAK. Interpretácia výsledkov je však čiastočne limitovaná retrospektívnym charakterom štúdie, obmedzeným rozsahom dostupných kovariátov a skutočnosťou, že všetci analyzovaní pacienti počas hospitalizácie zomreli. Warfarín naďalej ostáva nenahraditeľným liekom v situáciách, v ktorých DOAK nie sú indikované (napr. mechanické chlopne), avšak vo väčšej časti ostatných prípadov sa DOAK javia ako bezpečnejšia alternatíva.

## LITERATÚRA

- Alquwaizani M, Buckley L, Adams C, et al. Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2013;1(2):83-97.
- Benjamin EJ, et al. Heart-Disease and Stroke Statistics – 2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(10):e56-e528.
- Daiichi Sankyo Europe GmbH. Lixiana 15 mg filmom obalené tablety, Lixiana 30 mg filmom obalené tablety, Lixiana 60 mg filmom obalené tablety – Súhrn charakteristických vlastností. *adc.sk* Preprint at: [https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/lixiana-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_sk.pdf) (2015).
- Bayer AG. Xarelto 10 mg filmom obalené tablety – Súhrn charakteristických vlastností lieku. *adc.sk* Preprint at: [https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_sk.pdf) (2008).
- Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Eliquis 2.5 mg filmom obalené tablety, Eliquis 5 mg filmom obalené tablety – Súhrn charakteristických vlastností lieku. *adc.sk* Preprint at: [https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/eliquis-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_sk.pdf) (2011).
- Boehringer Ingelheim International GmbH. Pradaxa 110 mg tvrdé kapsuly – Súhrn charakteristických vlastností lieku. *adc.sk* Preprint at: [https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/pradaxa-110-mg-tvrde-kapsuly-638673.html#kap\\_9\\_0](https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/pradaxa-110-mg-tvrde-kapsuly-638673.html#kap_9_0) (2008).

- Orion Corporation. WARFARIN ORION 3 mg – Súhrn charakteristických vlastností lieku. *adc.sk* Preprint at: [https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/warfarin-orion-3-mg-758407.html#kap\\_10\\_0](https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/warfarin-orion-3-mg-758407.html#kap_10_0) (1989).
- PRO.MED.CS Praha. Warfarin PMCS 5 mg, Warfarin PMCS 2 mg – Súhrn charakteristických vlastností lieku. *adc.sk* Preprint at: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00832346.pdf> (2003).
- Almalki O. Betrixaban: An Oral Factor Xa Inhibitor. *Clin Res Trials.* 2017;3(6):1-4.
- Chen A, Stecker E, Warden BA. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *J Am Heart Assoc.* 2020 Jul 7;9(13):e017559. doi: 10.1161/JAHA.120.017559.
- Ruff CT, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* 2014;383(9921):955-62.
- Olexa Peter. Účinnosť a bezpečnosť nových antikoagulancií v reálnej klinickej praxi. *Kardiologická revue.* 2019;21(2):96-98.
- Burdova K. Prima perorální antikoagulancia Klin Farmakol Farm. 2015;29(4):138-143.
- Ktenopoulos N, Sagris M, Theofilis P, et al. Direct oral anticoagulants in patients on chronic dialysis and concomitant atrial fibrillation: A common clinical impasse. *Frontiers in Bioscience-Scholar.* 2022;14(3)21.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *New England Journal of Medicine.* 2013;369(13):1206-1214.
- Rivaroxaban – once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation: Rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J.* 2010;159(3):340-347.e1.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine.* 2009;361(12):1139-1151.
- Agno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G, et al. Oral anticoagulant therapy. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e44S-e88S.
- Sedmina M. Súčasné možnosti akútnej reverzie antitrombotík v Slovenskej republike. *Anesteziológia a intenzívna medicína.* 2024;13(1):6-9.
- Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(6):511-520.
- Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(12):1131-1141.
- Suchy D, Poklopova Z. Lekové interakcie warfarínu s kardiovaskulárnymi liekmi. *Klin Farmakol Farm.* 2005;19(1):40-42.

# Betablokátory u akutního koronárního syndromu: současné důkazy a klinické implikace

Anna Chaloupka

I. interní kardi-angiologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

Betablokátory (BB) jsou dlouhodobě základním kamenem léčby akutního koronárního syndromu (AKS). S rozvojem reperfuze terapie a moderní farmakoterapie se však role betablokátorů, zejména u pacientů s normální ejekční frakcí levé komory (LVEF), stává předmětem odborné diskuze. Tento přehled shrnuje základní vlastnosti a roli betablokátorů v léčbě akutního koronárního syndromu, aktuální doporučené postupy a klíčové randomizované studie a nabízí pragmatický rámec pro současnou indikaci a délku terapie betablokátory napříč spektrem AKS.

**Klíčová slova:** adrenergní beta-antagonisté, akutní koronární syndrom, infarkt myokardu, ejekční frakce, perkutánní koronární intervence.

## Beta-blockers in acute coronary syndrome: current evidence and clinical implications

Beta-blockers (BBs) have long been a cornerstone of therapy for acute coronary syndrome (ACS). With the advent of reperfusion strategies and modern pharmacotherapy, however, particularly in patients with preserved left-ventricular ejection fraction (LVEF), the role of beta-blockers has become a matter of expert debate. This review summarizes the properties and the role of betablockers in the treatment of acute coronary syndrome, the current guidelines and key randomized trials, and offers a pragmatic framework for the modern indication and duration of beta-blocker therapy across the ACS spectrum.

**Key words:** adrenergic beta-antagonists, acute coronary syndrome, myocardial infarction, ejection fraction, percutaneous coronary intervention.

## Farmakologické vlastnosti betablokátorů a jejich užití u AKS

Betablokátory (BB) představují jeden z hlavních pilířů farmakologické léčby kardiovaskulárních onemocnění. Blokádou účinků sympatické stimulace na  $\beta$ -adrenergních receptorech snižují tepovou frekvenci i kontraktilitu myokardu, čímž dochází ke snížení srdečního indexu a menší spotřebě kyslíku. U zdravého myokardu se  $\beta$ -blokáda projeví poklesem kontraktility, při ischemii však zvýšená exprese  $\beta$ -receptorů může vést naopak ke zlepšení ejekční frakce levé komory (LVEF). Proloužení diastoly při nižší srdeční frekvenci umožňuje lepší perfuzi koronárních tepen,

a tím dále podporuje srdeční funkci. Dochází k poklesu napětí stěny myokardu a v neposlední řadě také snížení rizika primární fibrilace komor. Mezi další účinky betablokátorů patří snížení centrální i periferní aktivity sympatiky, redukce žilního návratu, inhibice sekrece reninu i uvolňování noradrenalinu, stimulace produkce síňového natriuretického peptidu (ANP), zvýšení uvolňování prostaglandinů a úprava citlivosti baroreceptorů (1).

## Kardioselektivita a účinky betablokátorů

Většina kardiálních účinků je zprostředkována blokádou  $\beta_1$ -receptorů v srdci (kardioselektivita; např. bisoprolol, metoprolol,

### 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 18<sup>th</sup> 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.* 2025;39(3):141-144

<https://doi.org/10.36290/far.2025.055>

Článek přijat redakcí: 4. 9. 2025

Článek přijat k tisku: 15. 10. 2025

**MUDr. Anna Chaloupka, Ph.D., FHFA**

[anna.chaloupka@fnusa.cz](mailto:anna.chaloupka@fnusa.cz)

atenolol, betaxolol). Blokáda  $\beta_2$ - a  $\beta_3$ -receptorů vysvětluje některé nežádoucí účinky: bronchospasmus, periferní vazokonstrikci, snížené uvolňování inzulínu a ovlivnění kontraktility myokardu. Přípravky působící na všechny receptory označujeme jako neselektivní (např. nadolol, sotalol, propranolol). Třetí generace (carvedilol s  $\alpha_1$ -blokádou, nebivolol s NO-mediovanou vazodilací) snižuje krevní tlak převážně vazodilací a méně tlumí srdeční výdej; to je klinicky využitelné u AKS a srdečního selhání.

### Lipofilita vs. hydrofilita; vnitřní sympatomimetická aktivita

Lipofilní BB (metoprolol, propranolol, carvedilol) jsou metabolizovány v játrech a procházejí hematoencefalickou bariérou; hydrofilní (atenolol, nadolol, sotalol, esmolol) jsou převážně renálně eliminovány a méně pronikají do CNS. Některé preparáty (bisoprolol, nebivolol) mají smíšenou eliminaci. Tyto rozdíly jsou významné pro lékové interakce, dialýzu a neuropsychiatrickou toleranci. Parciální agonisté s vnitřní sympatomimetickou aktivitou (ISA; acebutolol, pindolol, labetalol) se po akutním infarktu myokardu (AIM) obecně nedoporučují, protože je žádoucí plná antagonizace.

### Akutní koronární syndrom

AKS zahrnuje infarkt myokardu s ST elevacemi (STEMI), infarkt myokardu bez ST elevací (NSTEMI) a nestabilní anginu pectoris (NAP). Čtvrtá univerzální definice infarktu myokardu definuje AIM jako akutní poškození myokardu (vzestup/pokles srdečního troponinu s alespoň jednou hodnotou  $>99$ . percentilu) spojené s důkazy akutní ischemie (ischemické symptomy, nové ischemické změny na EKG/nové Q vlny, zobrazovací průkaz nově vzniklé ztráty viability či regionální poruchy kinetiky nebo průkaz trombu koronární tepny). NSTEMI je AIM bez perzistujících ST elevací; NAP znamená ischemii v klidu či při minimální námaze bez biomarkerového důkazu akutního poškození (troponiny nesplňují definici AIM) (2).

### Betablokátory u AKS: od historie po současnost

U pacientů s AKS vede podání BB ke snížení srdečního indexu, tepové frekvence a krev-

ního tlaku, a tím ke snížení spotřeby kyslíku myokardem, poklesu napětí stěny myokardu a v neposlední řadě také snížení rizika primární fibrilace komor. Historické randomizované studie v předreperfuční éře prokázaly výrazný pokles mortality a reinfarktu při dlouhodobé léčbě betablokátory (studie BHAT – propranolol; Norwegian Timolol; Göteborg Study – metoprolol) (11–13). S rozvojem reperfuční terapie však role BB v terapii AKS již není tak zřejmá. V metaanalýze 60 randomizovaných studií (n = 102 000) betablokátory u pacientů bez reperfuční léčby snižovaly mortalitu, zatímco u reperfundovaných již celkovou mortalitu neovlivnily; došlo ke snížení reinfarktu a anginy, ale k nárůstu srdečního selhání a kardiogenního šoku (3).

### Časná intravenózní betablokáda u STEMI

Moderní randomizované studie zkoumající přínos i. v. podání betablokátorů časně (před reperfuzí) přinesly rozporuplné výsledky. Studie METOCARD-CNIC zkoumala efekt pre-reperfučního i. v. podání metoprololu u pacientů se STEMI infarktem přední stěny. Metoprolol snížil velikost infarktu hodnoceného na magnetické rezonanci (CMR) a zlepšil LVEF (4). Studie EARLY-BAMI u neselektovaných pacientů se STEMI nezjistila žádný rozdíl v redukci rozsahu infarktu, ale prokázala redukci maligních komorových arytmií (5). Naopak studie COMMIT/CCS2 ukázala, že časně i. v. a následné p. o. podání metoprololu snížilo reinfarkt a fibrilaci komor, avšak zvýšilo kardiogenní šok zejména u rizikových nemocných (6).

### Dlouhodobá perorální léčba po AIM dle LVEF

U pacientů se sníženou ejekční frakcí, tedy s LVEF  $\leq 40\%$ , je přínos betablokády dobře prokázán a jednoznačný. Již studie CAPRICORN ukázala, že u nemocných po IM s LVEF  $\leq 40\%$  carvedilol snížil celkovou a kardiologickou mortalitu a nefatální AIM na pozadí současně podávaných ACE-inhibitorů (7). Situace je odlišná u nemocných se zachovanou ejekční frakcí. Velká multicentrická studie REDUCE-AMI publikovaná v roce 2024 zařadila více než 5 000 pacientů po STEMI či NSTEMI se zachovanou ejekční frakcí ( $\geq 50\%$ ). Ti byli

randomizováni k dlouhodobému podávání metoprololu nebo bisoprololu oproti žádné léčbě betablokátorem. Po mediánu sledování 3,5 roku nebyl zaznamenán rozdíl v mortalitě ani ve výskytu nového infarktu myokardu (8). Podobně ani studie CAPITAL-RCT, která se zaměřila na nízkorizikové nemocné po STEMI léčené primární PCI, neprokázala příznivý vliv carvedilolu na kombinované klinické výsledky (9). Studie ABYSS, rovněž publikovaná v roce 2024, pak ukázala, že vysazení chronické léčby betablokátory alespoň rok po nekomplikovaném infarktu myokardu se zachovanou ejekční frakcí nesplňuje kritéria non-inferiority vůči pokračování a bylo spojeno s vyšší četností kardiologických hospitalizací bez zlepšení kvality života (10).

### 2023 ESC doporučení pro podání betablokátorů u AKS

Na základě těchto poznatků Evropská kardiologická společnost (ESC) ve svých doporučeních pro akutní koronární syndromy z roku 2023 zdůrazňuje fázi-specifický přístup (1).

Již při přijetí pacienta se STEMI plánovaného k primární PCI lze zvážit intravenózní podání betablokátoru, ideálně metoprololu, pokud je nemocný hemodynamicky stabilní a nejsou přítomny kontraindikace, jako hypotenze, bradykardie, vyšší stupně AV bloku či akutní srdeční selhání nebo šok (třída IIa, úroveň C). U NSTEMI se rutinní intravenózní podání nedoporučuje, lze je však využít ke kontrole tachykardie u stabilních pacientů. V průběhu hospitalizace by pak měla být zahájena perorální terapie kardioselektivním betablokátorem, dávka postupně titrována a při dysfunkci levé komory preferován carvedilol. Doporučení rutinního podání betablokátorů pro všechny pacienty s AKS bez ohledu na LVEF lze zvážit (třída IIa, úroveň B). Po propuštění zůstává jasně indikováno dlouhodobé podávání betablokátorů u pacientů s LVEF  $\leq 40\%$  nebo s klinickým srdečním selháním, a to bez ohledu na přítomnost symptomů (třída I, úroveň A). Naproti tomu u nemocných se zachovanou ejekční frakcí a nekomplikovaným průběhem infarktu chybí prokázáný vliv na dlouhodobou prognózu, a proto by léčba měla být individualizována podle dalších indikací, jako je angina pectoris, arytmie nebo arteriální hypertenze. Pokud se zvažuje její

ukončení po prvním roce, mělo by probíhat postupně a rozhodně nikoli plošně ani náhle (8, 10).

## Diskuze – kdo, co, kdy a proč?

Současné místo betablokátorů po AKS se formovalo na pozadí dvou odlišných klinických epoch. Historické randomizované studie v předreperfuční éře, které vedly k široké adopci této třídy léčiv po infarktu myokardu, prokázaly výrazné snížení mortality i reinfarktů; typicky šlo o nemocné s vyšším rizikem arytmií, většími infarkty a bez moderní sekundární prevence (11–13). V reperfuční éře, charakterizované časnou PCI, intenzivní léčbou statiny a potentní antitrombotickou terapií, se však absolutní riziko komplikací snížilo a s ním i velikost přínosu plošné  $\beta$ -blokády. Metaanalýza zahrnující 60 randomizovaných studií s více než 100 000 pacienty ukázala, že u reperfundovaných nemocných betablokátory již mortalitu nesnižují; přetrvává pouze krátkodobé omezení reinfarktu a anginy, vykoupené nárůstem srdečního selhání a kardiogenního šoku (3). Tento posun rizika vysvětluje, proč moderní důkazy směřují od univerzalistického k selektivnímu, fenotypově řízenému použití.

Rozlišení „časné i. v.“ versus „dlouhodobé p. o.“ terapie je v této debatě klíčové. Časné intravenózní podání metoprololu může u vybraných hemodynamicky stabilních STEMI pacientů, zejména s předním infarktem, přinést antiarytmický efekt a potenciálně i menší infarktové ložisko, jak naznačil METOCARD-CNIC (4). Naproti tomu EARLY-BAMI univerzální redukci velikosti infarktu u neselektovaného STEMI nepotvrdila, přesto dokumentovala méně maligních komorových arytmií (5). Zkušenost COMMIT pak připomíná cenu příliš časně a neselektivní i. v. blokády sympatiku: pokles reinfarktu a fibrilace komor byl vykoupen nárůstem kardiogenního šoku u rizikových nemocných (6). Společným jmenovatelem je tedy hemodynamická selekce a načasování – nikoli plošné podání všem.

## LITERATURA

1. Byrne RA, Rossello X, Windecker S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720–3826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.  
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Univer-

sally Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618–e651. doi:10.1161/CIR.0000000000000617.  
3. Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with  $\beta$ -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation*. 2014;129(12):1570–1577. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006177.  
4. METOCARD-CNIC. *Am J Med*. 2014;127(10):939–953. doi:10.1016/j.amjmed.2014.05.032.  
5. Ibanez B, Macaya C, Sanchez-Brunete V, et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction: a randomized trial. *Am J Med*. 2014;127(10):954–961. doi:10.1016/j.amjmed.2014.05.033.  
6. ESC Guidelines on the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720–3826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.  
7. CAPRICORN. *Am J Med*. 2014;127(10):962–970. doi:10.1016/j.amjmed.2014.05.034.  
8. CAPITAL-RCT. *Am J Med*. 2014;127(10):971–979. doi:10.1016/j.amjmed.2014.05.035.  
9. ABYSS. *Am J Med*. 2014;127(10):980–988. doi:10.1016/j.amjmed.2014.05.036.  
10. ESC Guidelines on the management of acute myocardial infarction in patients presenting with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720–3826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.  
11. ESC Guidelines on the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720–3826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.  
12. ESC Guidelines on the management of acute myocardial infarction in patients presenting with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720–3826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.

Znalosti klinické farmakologie jednotlivých tříd betablokátorů přitom zůstává praktickým nástrojem personalizace. Kardioselektivní přípravky (metoprolol, bisoprolol, atenolol) snižují riziko bronchospasmu, zatímco vazodilatační molekuly (carvedilol s  $\alpha$ 1-blokádou, nebivolol s NO-mediovanou vazodilatací) mohou být výhodné při hypertenzi a HFrEF. Lipofilní látky (metoprolol, propranolol, carvedilol) vyžadují pozornost k lékovým interakcím a možným CNS účinkům, zatímco hydrofilní (atenolol, sotalol, nadolol, esmolol) se opírají o renální eliminaci a vyžadují úpravy dávky při renální insuficienci. Přítomnost vnitřní sympatomimetické aktivity (ISA) zůstává po AIM nežádoucí. Tyto znalosti nám umožňují racionálně volit konkrétní molekulu i tempo titrace k cílovým dávkám a propojují mechanismus účinku s klinickým fenotypem.

Z pohledu doporučení ESC 2023 se tak rýsuje konzistentní rámec: u stabilních STEMI

lze při přijetí zvážit i. v. metoprolol s ohledem na kontraindikace a riziko šoku; během hospitalizace zahájit p. o. kardioselektivní léčbu a preferovat carvedilol při dysfunkci LK; po dimisi je dlouhodobá léčba jasně indikována u LVEF  $\leq$  40 % a/nebo srdečního selhání, zatímco u zachované EF má převažovat individualizace indikace (angina, arytmie, hypertenze) a opatrná, řízená deeskalace, je-li namístě (1, 7–10). V neposlední řadě je třeba upozornit na generalizovatelnost studií: moderní RCT v populaci se zachovanou EF často zahrnují dobře léčené, relativně nízkorizikové nemocné; starší či fragilní pacienti, osoby s významnou arytmií či s opakovanými ischemickými epizodami mohou mít jiný poměr rizika a prospěchu. Odpovědi by měly přinést probíhající studie zaměřené na populaci s EF > 40 % a různé strategie délky terapie.

## Závěr

Betablokátory zůstávají základní součástí sekundární prevence po AKS u nemocných se sníženou systolickou funkcí levé komory a/nebo při srdečním selhání, kde poskytují jednoznačný prognostický přínos a patří k nemoc-modifikující léčbě (7). V reperfuční éře u pacientů se zachovanou EF moderní randomizované studie nepřinášejí důkaz o redukci mortality či reinfarktů při rutinním dlouhodobém podávání (8, 9), avšak zároveň varují před plošným a náhlým vysazováním bez klinického důvodu (10). Optimální strategie tak kombinuje selektivní časné i. v. použití u pečlivě vybraných stabilních STEMI, včasné zahájení a titraci p. o. léčby během hospitalizace, a po dimisi fenotypově řízené rozhodování o pokračování – s ohledem na EF, symptomy, arytmií a ischemickou zátěž, krevní tlak, komorbiditu a lékové interakce – a s důsledným plánem monitorace a případného postupného vysazení. Tento přístup nejlépe odráží rovnováhu mezi mechanismem účinku třídy a aktuálními daty z moderních randomizovaných studií i doporučeními ESC z roku 2023 (1, 3–10).

vation myocardial infarction (METOCARD-CNIC). Circulation. 2013;128:1495-1503. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003653.

5. Roolvink V, Ibáñez B, Ottervanger JP, et al. Early Intravenous Beta-Blockers in STEMI undergoing primary PCI (EARLY-BAMI). J Am Coll Cardiol. 2016;67:2705-2715. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.522.

6. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. COMMIT/CCS-2 Collaborative Group. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute MI. Lancet. 2005;366:1622-1632. doi:10.1016/S0140-6736(05)67661-1.

7. Dargie HJ. CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on

outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction. Lancet. 2001;357:1385-1390. doi:10.1016/S0140-6736(00)04560-8.

8. Yndigeegn T, Lindahl B, Mars K, et al. REDUCE-AMI Investigators. Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2024;390(15):1372-1381. doi:10.1056/NEJMoa2401479.

9. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. Long-term carvedilol in STEMI treated with primary PCI (CAPITAL-RCT). PLoS One. 2018;13(8):e0199347. doi:10.1371/journal.pone.0199347.

10. Silvain J, Cayla G, Ferrari E, et al. ABYSS Investigators. Beta-Blocker Interruption or Continuation After Myocardial Infarction.

N Engl J Med. 2024;391:1277-1286. doi:10.1056/NEJMoa2404204.

11. The Beta-Blocker Heart Attack Trial (BHAT) Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute MI. I. Mortality results. JAMA. 1982;247:1707-1714. doi:10.1001/jama.1982.03320370021023.

12. Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in survivors of acute MI. N Engl J Med. 1981;304(14):801-807. doi:10.1056/NEJM198104023041401.

13. Hjalmarson A, Herlitz J, Holmberg S, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: Göteborg trial. Lancet. 1981;2:823-827.

# Připravujeme do Klinické farmakologie a farmacie

2025

4

## PŮVODNÍ PRÁCE

- Retrospektivní analýza účinnosti remdesiviru v léčbě onemocnění covid-19 počas druhéj pandemickej vlny

## HLAVNÍ TÉMA

- TDM – klíčový nástroj personalizované medicíny v praxi klinických farmaceutů

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- Použití vazoaktivních léků v léčbě mužské erektilní dysfunkce: současné koncepty
- Farmakologická léčba nejčastějších symptomů v paliativní péči – část 2.
- Současná farmakoterapie neuropatické bolesti
- Léčiva ze skupiny ARTA a jejich lékové interakce se zaměřením na antikoagulancia

## KAZUISTIKY

- Dapagliflozin v léčbě IgA nefropatie u pediatrického pacienta

...a spoustu dalších zajímavých témat...



VYJDE  
V PROSINCI

 SOLEN  
let s vámi

# Betablokátory v léčbě chronické ischemické choroby srdeční

**Martin Ambroz, Ondřej Ludka**

Všeobecná interní klinika, Fakultní nemocnice Brno

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Betablokátory (BB) představují jednu z klíčových skupin léčiv v terapii chronické ischemické choroby srdeční. Farmakologická léčba BB zahrnuje léčbu ovlivňující symptomy a terapii zlepšující prognózu nemocných u určitých skupin pacientů. Benefit BB je prokázán u pacientů se sníženou ejekční frakcí levé komory (EFLK), v případě nemocných s EFLK > 40 % však chybí jednoznačná data z randomizovaných klinických studií. Efekt BB u této skupiny pacientů zhodnotily recentní studie REDUCE-AMI a ABYSS, jejichž výsledky jsou však poměrně protichůdné. Chronická ischemická choroba srdeční je heterogenní onemocnění, které vyžaduje individualizovaný přístup k volbě vhodné účinné látky s přihlédnutím ke komorbiditám pacienta, farmakologickým vlastnostem látky a klinické formě onemocnění.

**Klíčová slova:** betablokátory, chronická ischemická choroba srdeční, chronický koronární syndrom.

## Beta-blockers in the treatment of chronic coronary artery disease

Beta-blockers (BB) represent one of the key groups of drugs in the treatment of chronic coronary artery disease. Pharmacological treatment with BB includes symptom-controlling therapy and prognosis-improving therapy in certain groups of patients. The benefit of BB has been demonstrated in patients with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF), but there is a lack of clear data from randomised clinical trials in patients with LVEF > 40%. Recent studies REDUCE-AMI and ABYSS have attempted to assess the effect of BB in this patient group, but the results were quite contradictory. Chronic coronary artery disease is a heterogeneous disease that requires an individualised approach to the choice of the appropriate active agent, considering the patient's comorbidities, pharmacological properties of the agent, and clinical form of the disease.

**Key words:** beta-blockers, chronic coronary artery disease, chronic coronary syndrome.

## Úvod

Ischemická choroba srdeční (ICHS) je definována jako onemocnění srdečního svalu vzniklé na základě nedostatečného krevního zásobení při postižení koronárních tepen (1). ICHS má progresivní charakter s velmi heterogenní manifestací pod obrazem akutních či chronických koronárních syndromů (CHKS). CHKS je novější termín zavedený v doporučeních Evropské kardiologické společnosti. Jedná se o soubor klinických projevů nebo

syndromů, které vznikají v důsledku strukturálních nebo funkčních změn souvisejících s chronickými onemocněními koronárních tepen nebo mikrocirkulace. Tyto změny mohou vést k přechodnému reverzibilnímu nepoměru mezi potřebami myokardu a jeho krevním zásobením, který vede k ischemii vyvolané námahou, emocemi nebo jiným stresem. Mohou se manifestovat jako angina pectoris, netypické bolesti na hrudi a dušnost nebo mohou být asymptomatické. Ačkoli jsou

## 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 18<sup>th</sup> 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.* 2025;39(3):145-149

<https://doi.org/10.36290/far.2025.056>

Článek přijat redakcí: 30. 5. 2025

Článek přijat k tisku: 8. 7. 2025

**Martin Ambroz**

ambroz.martin@fnbrno.cz

CHKS dlouhodobě stabilní, často progredují a mohou se kdykoli destabilizovat s rozvojem akutního koronárního syndromu (AKS) (2). Jednotlivé klinické jednotky CHKS shrnuje tabulka 1.

Prevalence chronické ischemické choroby srdeční (CHICHS) ve formě anginy pectoris záleží na pohlaví, věku a rizikových faktorech. Ve věkovém intervalu 65–84 let se pohybuje mezi 10–14 %, mírně nižší u žen (3). Nejčastějším patofyziologickým mechanismem rozvoje CHKS je ateroskleróza koronárních epikardiálních tepen vedoucí k tvorbě obstrukčních aterosklerotických plátů (3). Současné pojetí patofyziologických mechanismů zahrnuje jak makrovaskulární, tak mikrovaskulární abnormality. Zatímco makrovaskulární příčiny představuje fixní stenóza, difuzní ateroskleróza, přemostěná myokardu a vazospasmus, mikrovaskulární dysfunkce je v poslední době vnímána jako klíčový faktor CHKS, který přispívá k ischemii i u pacientů bez obstrukční koronární choroby. Na ischemii myokardu se podílí i systémové komorbidity, jako je anémie, tachykardie nebo hypertenze (2). BB se používají k léčbě ICHS již od dřívějších klinických studií, které prokázaly významné snížení celkové i kardiovaskulární mortality ve srovnání s placebem u pacientů po akutním infarktu myokardu (4).

### Mechanismus účinku

BB působí jako kompetitivní inhibitory sympatické stimulace na betaadrenergických receptorech v kardiovaskulárním systému. Selektivně se vážou na betaadrenoreceptory, čímž dochází k reverzibilnímu antagonismu účinků betaadrenergické stimulace na příslušné orgány (5). V lidském těle byly popsány tři typy betaadrenergických receptorů, z nichž největší klinický význam v kontextu CHICHS mají receptory  $\beta_1$  a  $\beta_2$ . Receptory  $\beta_3$  se podílejí především na metabolických procesech v tukové tkáni a jejich klinický význam je omezený (6), za zmínku však stojí přítomnost  $\beta_3$  receptorů v myokardu, kde mají schopnost snižovat kontraktilitu. Inhibice  $\beta_1$  receptorů BB vede ke snížení srdeční frekvence (negativně chronotropní efekt) a kontraktility myokardu (negativně inotropní efekt), což přispívá ke snížení spotřeby kyslíku. Zpomalení srdeční frekvence prodlužuje dobu diastolického plnění, a tím zlepšuje koronární perfuzi. BB zvyšují ische-

Tab. 1. Klinické formy CHKS (1, 2)

Stabilní angina pectoris
Spastická angina pectoris a mikrovaskulární dysfunkce
Asymptomatické nebo stabilní stavy po předchozí koronární revaskularizaci nebo akutním koronárním syndromu
Rozvoj srdečního selhání nebo dysfunkce levé komory s podezřením na koronární onemocnění
Asymptomatické postižení koronárních tepen zjištěné při screeningu

mický práh a současně zpomalují maladaptivní remodelaci levé komory. Tyto všechny účinky mají zásadní podíl na antiischemickém a antianginózním působení BB (7).

### Role betablokátorů v léčbě chronického koronárního syndromu

Farmakologická léčba CHKS zahrnuje léčbu ovlivňující symptomy, tedy zátěž navozenou ischemií (antianginózní léčba) a terapii zlepšující prognózu nemocných u určitých skupin pacientů (7). V případě indikace BB je důležité rozlišovat pacienty s CHKS s předchozím infarktem myokardu, se systolickou dysfunkcí levé komory nebo s obojím, ale také pacienty bez těchto stavů. Vhodné je zhodnocení jejich symptomů a přidružených onemocnění, neboť léčba BB může být stále indikována pro své antihypertenzní vlastnosti nebo negativně chronotropní účinky u pacientů s poruchami srdečního rytmu (8).

### Antianginózní léčba

V iniciální terapii k úlevě od anginy pectoris jsou doporučovány BB společně s blokátory kalciových kanálů. Neexistují však spolehlivé důkazy z klinických studií o tom, že by kterákoli antianginózní léčiva byla pro zlepšení příznaků účinnější než jiná (9). Taktéž nemáme žádné důkazy, že by jakákoli antianginózní léčba mohla zlepšit dlouhodobé kardiovaskulární výsledky, s výjimkou BB, pokud jsou podávány do 1 roku po akutním infarktu myokardu (10).

### Betablokátorů v pacientů po infarktu myokardu

Klinický přínos BB u pacientů po AKS se sníženou EFLK je podložen spolehlivými důkazy (11, 12). Na základě randomizovaných klinických studií MERIT-HF (metoprolol sukcinát), COPERNICUS, CAPRICORN (karvedilol), CIBIS II (bisoprolol) se ukázalo, že léčba BB u pacientů s poruchou systolické funkce levé komory snižuje úmrtnost a výskyt závažných

kardiovaskulárních příhod. Tento přínos se týká pacientů po infarktu myokardu i pacientů bez anamnézy infarktu myokardu (12–15). Naopak u pacientů po nekomplikovaném AKS s EFLK > 40 % nejsou k dispozici rozsáhlé randomizované kontrolované studie, které by jednoznačně podporovaly jejich rutinní preskripci (16). Některé metaanalýzy a observační studie naznačují souvislost mezi BB a lepšími klinickými výsledky, zatímco jiné dokladují, že tato souvislost chybí (11, 17). Pokyny týkající se léčby BB po akutním infarktu myokardu vycházejí převážně ze studií provedených před zavedením reperfuze léčby a moderní sekundární prevence, předmětem diskuzí je i délka léčby BB (18). Současná klinická doporučení postrádají údaje z komplexních randomizovaných studií, které by přesně odrážely dnešní rozmanité populace pacientů, s nimiž se setkáváme v klinické praxi (19). Výsledky aktuálních randomizovaných kontrolovaných studií CAPITAL-RCT a REDUCE-AMI z doby reperfuze léčby neprokazují žádnou souvislost mezi léčbou BB a nižším rizikem kardiovaskulární mortality, nebo mortality ze všech příčin u pacientů po akutním infarktu myokardu a revaskularizaci se zachovalou funkcí levé komory (20, 21). Co se týče kardiovaskulární morbidity, post hoc analýza studie CHARISMA zjistila 38% snížení výskytu opakovaných infarktů myokardu (22). Avšak výsledky již zmíněné studie REDUCE-AMI nepotvrdily žádnou souvislost mezi léčbou BB a opakovanými infarkty ani novými hospitalizacemi pro srdeční selhání (21). Naproti tomu poměrně recentní studie ABYSS neprokázala, že by přerušení léčby betablokátorů bylo srovnatelně účinné jako jejich dlouhodobé podávání. Studie dokázala, že přerušení BB u pacientů po infarktu myokardu se zachovalou EFLK vedlo k vyššímu výskytu hospitalizací z kardiovaskulárních příčin, vyššímu krevnímu tlaku a srdeční frekvenci. Výsledky naznačují, že přerušení léčby není bezpečné, a to zejména u hypertoniků (23). K dalšímu objasnění přínosu BB u pacientů po



# LÉČÍME SRDCEMÍ

## NEZAMĚNITELNOST

### s ostatními léky díky unikátnímu tvaru tablety<sup>1</sup>

#### Zkrácená informace o přípravku

**Concor 5 mg a Concor 10 mg, potahované tablety. Složení:** bisoprololi fumaras 5 mg nebo 10 mg v 1 potahované tabletě. **Indikace:** Léčba hypertenze; léčba ischemické choroby srdeční (angina pectoris). **Kontraindikace:** Bisoprolol je kontraindikován u pacientů s následujícími stavy: akutní srdeční selhání nebo probíhající srdeční dekompenzace vyžadující i.v. inotropní terapii, kardiogenní šok, AV blok druhého nebo třetího stupně (bez pacemakeru), syndrom chorého sinu, sino-atriální blokáda, symptomatická bradykardie, symptomatická hypotenze, závažné bronchiální astma, těžké formy periferního arteriálního okluzivního onemocnění nebo Raynaudova syndromu, neléčený feochromocytom, metabolická acidóza. Concor je kontraindikován u pacientů s přecitlivělostí na bisoprolol nebo jakoukoli složku přípravku. **Upozornění:** Zvláště u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nesmí být ukončení léčby bisoprololem provedeno náhle, pokud to není jasně indikováno, protože to může vést k přechodnému zhoršení srdečního onemocnění. Bisoprolol musí být používán s opatrností u pacientů s obstrukční chorobou bronchopulmonální, s hypertenzí nebo anginou pectoris a souvisejícím srdečním onemocněním. **Nežádoucí účinky:** Časté ( $\geq 1\%$  a  $< 10\%$ ): závratě, bolesti hlavy. Tyto příznaky se vyskytují zvláště na začátku léčby. Jsou obvykle mírné a obvykle odezní během 1 – 2 týdnů. Dále gastrointestinální poruchy jako je nevolnost, zvracení, průjem, zácpa, pocit chladu nebo necitlivosti v končetinách, únava. **Interakce:** Nedoporučené kombinace: antagonisté kalcia typu verapamilu a v menší míře typu diltiazemu. Negativní ovlivnění kontraktility a atrioventrikulárního převodu. Intravenózní podání verapamilu u pacientů léčených pomocí beta blokátorů může vést k hluboké hypotenzii a AV bloku. Centrálně působící antihypertenziva (např. klonidin, methyldopa, moxonidin, rilmenidin): současné používání centrálně působících antihypertenziv může vést ke snížení srdeční frekvence a srdečního výdeje a k vasodilataci. Náhlé vysazení může zvýšit riziko „rebound“ hypertenze. **Dávkování:** Pro obě indikace je dávkování 5 mg bisoprolol-fumarátu denně. V případě potřeby může být dávka zvýšena na 10 mg bisoprolol-fumarátu denně. Doporučená maximální dávka je 20 mg denně. V každém případě by měla být dávka upravena individuálně, zvláště podle srdeční frekvence a terapeutického úspěchu. Tablety přípravku Concor se užívají ráno s jídlem nebo nalačno. Potahované tablety se polykají celé a zapíjejí tekutinou. Léčba je dlouhodobá. **Těhotenství a kojení:** Concor není doporučený během těhotenství a kojení. **Balení:** 30 nebo 100 potahovaných tablet. **Držitel registračního rozhodnutí:** Merck spol.sr.o, Praha, Česká republika. **Registrační číslo:** Concor 5 mg: 41/304/89-A/C, Concor 10 mg: 41/304/89-B/C. **Podmínky uchování:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Datum poslední revize textu:** 06.11.2020.

**Výdej na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku.**

Úplnou informaci o přípravku poskytneme na adrese společnosti Merck spol. s r.o.

MERCK spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4, tel: +420 272 084 211, www.merck.cz

infarktu myokardu se zachovalou EFLK přispějí právě probíhající studie BETAMI, DANBLOCK a REBOOT-CNIC (16, 24, 25).

## Betablokátory u pacientů bez předchozího infarktu myokardu

Klinický přínos léčby BB ve snížení kardiovaskulární mortality nebyl prokázán ani u pacientů s CHKS, kteří nemají v anamnéze infarkt myokardu ani systolickou dysfunkci levé komory. Například analýza z amerického kardiovaskulárního registru hodnotila klinický přínos léčby BB u pacientů se stabilní anginou pectoris podstupující perkutánní koronární intervenci bez anamnézy infarktu myokardu, systolické dysfunkce levé komory nebo srdečního selhání. Autoři prokázali, že užívání BB nebylo spojeno se zlepšením kardiovaskulární morbidity ani mortality ani při tříletém sledování (27). Za pozornost stojí populační retrospektivní kohortová studie z Kanady, která u pacientů s angiograficky dokumentovanou stabilní ischemickou chorobou srdeční bez srdečního selhání nebo nedávného infarktu myokardu prokázala malý, ale významný efekt BB ke snížení kardiovaskulárních příhod (28). Výsledky těchto a dalších observačních studií a metaanalýz jsou poměrně protichůdné, což vede k určité kontroverzi a k variabilitě v klinických doporučeních.

## Doporučení kardiologických společností

Evropská kardiologická společnost doporučuje BB pro pacienty se STEMI nebo NSTEMI a redukovanou EFLK (28, 29). Její doporučené postupy věnující se AKS prezentujícímu se bez elevací ST segmentu navrhuje zvážení dlouhodobé léčby u osob s předchozím infarktem myokardu v anamnéze, bez upřesnění doby trvání (29). Další novější doporučení AKS nerozlišující mezi STEMI a NSTEMI taktéž doporučuje BB u pacientů se sníženou EFLK (< 40%), rutinní podávání BB všem pacientům s akutním koronárním syndromem bez ohledu na EFLK by mělo být zváženo, neposkytuje však informace o délce léčby (30). Doporučení Americké kardiologické asociace pro léčbu CHKS doporučují léčbu BB u pacientů s EFLK < 50% (s preferencí bisoprololu, karvedilolu a metoprololu sukcinátu), ale radí přehodnotit indikaci léčby po jednom roce po infarktu

myokardu u pacientů bez snížené EFLK, anginy, arytmií nebo bez nekontrované hypertenze. U pacientů s CHKS bez předchozího infarktu myokardu a EFLK > 50% dlouhodobou léčbu nedoporučují (31). Vycházíme-li z nejnovějších doporučení pro CHKS Evropské kardiologické společnosti, zaměřují se převážně na jejich antianginózní efekt. BB doporučují jako iniciační terapii k úlevě od anginy pectoris a ke zlepšení prognózy u některých pacientů. Je třeba přizpůsobit výběr antianginózních léků charakteristice pacientů, komorbiditám, souběžným medikacím, snášenlivosti léčby a základní patofyziologii anginy pectoris. BB jsou doporučeny u pacientů s CHKS a srdečním selháním se sníženou EFLK ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání a úmrtí. Poznávají, že délka léčby BB je předmětem diskuzí, zejména u pacientů s předchozím infarktem a zachovalou EFLK (2).

## Betablokátory v klinické praxi

Přehled BB používaných u pacientů s CHKS udává tabulka 2. Pouze některé BB mají prokázáný efekt na snížení mortality a výskyt kardiovaskulárních příhod, a to u pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí levé komory. Tento účinek potvrzuje randomizovaná klinická studie CIBIS-II, která prokázala účinnost bisoprololu, COPERNICUS se zaměřením na karvedilol a MERIT-HF, která doložila přínos metoprololu sukcinátu (13–15). Každá z účinných látek je unikátní a liší se jednak svojí selektivitou k typu beta receptorům, selektivitou pro alfa receptory, hydrofilitou a lipofilitou (32), viz tabulka 2. V klinické praxi vybíráme látky na základě selektivity, farmakokinetiky a komorbidních stavů, jako je srdeční selhání, hypertenze nebo plicní onemocnění. Neselektivní BB mohou být stále používány ve specifických případech (např.

karvedilol u srdečního selhání). Léčebním cílem BB je snížení klidové srdeční frekvence na 55–60 tepů za minutu (33). Dávka BB by měla být titrována do cílové frekvence, aniž by pacient měl hypotenzi. Mezi kontraindikace BB patří srdeční frekvence < 50–55 tepů/min, systolický TK < 90–100 mmHg, kardiogenní šok, reaktivní onemocnění dýchacích cest a AV blokáda druhého nebo třetího stupně. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou gastrointestinální poruchy, bradykardie, hypotenze, periferní vazokonstrikce (chlád v končetinách), bronchospasmus či bolest hlavy. U pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin a sklonem k bradykardii jsou vhodné kardioselektivní BB s intrinsickou sympatomimetickou aktivitou nebo vazodilatačním účinkem. V případě poruchy spánku nebo nežádoucích účinků v centrálním nervovém systému preferujeme hydrofilní BB. V současnosti se zmírňují kontraindikace zejména pro lehčí formy astmatu i CHOPN, je nutné volit kardioselektivní BB s postupnou titrací za kontroly klinického stavu (5). V případě stabilní anginy pectoris mohou být BB podávány v kombinaci s blokátory kalciového kanálu dihydropyridinového typu. Kontraindikována je naopak kombinace BB s verapamilem a diltiazemem (non-dihydropyridinové kalciové blokátory). BB by se taktéž neměly používat u vazospastické anginy pectoris (7).

## Závěr

CHKS se vyznačuje značnou klinickou heterogenitou zahrnující projevy od stabilní anginy pectoris přes mikrovaskulární dysfunkci až po asymptomatické stavy po revaskularizaci. Tato variabilita vyžaduje individualizovaný přístup k farmakologické léčbě. BB jsou jasně indikované u pacientů s CHKS, pokud mají srdeční selhání se sní-

Tab. 2. Příklady užívaných léčivých látek u ICHS, převzato a upraveno z (5)

Účinná látka	Selektivita	Lipofilita	Dávka
Bisoprolol	Kardioselektivní β1 (vysoká selektivita)	Střední	1× 5–10 mg
Metoprolol ZOK	Kardioselektivní β1	Vysoká	1× 25–200 mg
Metoprolol SR	Kardioselektivní β1	Vysoká	1× 25–200 mg
Atenolol	Kardioselektivní β1	Nízká	1–2× 50–100 mg
Betaxolol	Kardioselektivní β1 (vysoká selektivita)	Střední	1× 10–20 mg
Nebivolol	Kardioselektivní β1 (vysoká selektivita)	Střední	1× 5–10 mg
Karvedilol	Neselektivní β1/β2 + α1	Střední	2× 12,5–25 mg

ženou EFLK, anginu pectoris nebo nedávno prodělali infarkt myokardu, u kterého je přínos léčby největší v prvním roce po události. U asymptomatických pacientů bez srdečního selhání lze léčbu BB zvážit, zejména při přítomnosti tachyarytmií nebo nekon-

trolované arteriální hypertenze. Ukončení terapie je vhodné při výskytu bradykardie, hypotenze či jiné intolerance. Vývoj reperfuční katetrové léčby a moderní sekundární prevence změnil rizikový profil pacientů, což podtrhuje nutnost aktualizace doporučení

kardiologických společností, zejména pokud jde o dlouhodobé užívání BB u stabilních pacientů s EFLK > 40 %. Léčba musí být vždy personalizována s ohledem na komorbidity a měla by zohledňovat farmakologické vlastnosti jednotlivých BB.

## LITERATURA

- Widimský P, Rychlík I. Vnitřní lékařství: I. díl. Maxdorf; 2023.
- Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3415-537.
- Táborský M, Kautzner J, Linhart A, et al. *Kardiologie: Svazek I-V*. Grada Publishing a.s.; 2021.
- Safi S, Sethi NJ, Nielsen EE, et al. Beta-blockers for suspected or diagnosed acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):CD012484.
- Vítovec J. Betablokátory v léčbě kardiovaskulárních onemocnění: Farmakoterapie pro klinickou praxi. Grada Publishing a.s.; 2023.
- Khan O, Patel M, Tomdion AN, et al. Beta-Blockers in the Prevention and Treatment of Ischemic Heart Disease: Evidence and Clinical Practice. *Heart Views*. 2023;24(1):41-49.
- Vítovec J, kolektiv. Léčba kardiovaskulárních onemocnění: 2., aktualizované a doplněné vydání. Grada Publishing a.s.; 2020.
- Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2018;138(13):e272-391.
- Ferrari R, Pavasini R, Camici PG, et al. Anti-anginal drugs-beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment. *Eur Heart J*. 2019;40(2):190-194.
- Sorbets E, Steg PG, Young R, et al.  $\beta$ -blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40(18):1399-1407.
- Dahl Aarvik M, Sandven I, Dondo TB, et al. Effect of oral  $\beta$ -blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5(1):12-20.
- Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *The Lancet*. 2001;357(9266):1385-1390.
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):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(17):2194-2199.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
- 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(3):291-301.
- Kim J, Kang D, Park H, et al. Long-term  $\beta$ -blocker therapy and clinical outcomes after acute myocardial infarction in patients without heart failure: nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2020;41(37):3521-3529.
- Rossello X, Pocock SJ, Julian DG. Long-Term Use of Cardiovascular Drugs: Challenges for Research and for Patient Care. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(11):1273-1285.
- Cataldo MP, Gasevic D, Trin C, et al. Beta-Blocker Therapy After Myocardial Infarction. *JACC: Advances*. 2025;4(3):101582.
- Watanabe H, Ozasa N, Morimoto T, et al. Long-term use of carvedilol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *PLOS ONE*. 2018;13(8):e0199347.
- Yndigeon T, Lindahl B, Mars K, et al. Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2024;390(15):1372-1381.
- Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, et al.  $\beta$ -blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(6):872-881.
- Silvain J, Cayla G, Ferrari E, et al. Beta-Blocker Interruption or Continuation after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2024;391(14):1277-1286.
- 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.
- 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: the DANISH trial. *Am Heart J*. 2012;164(1):10-16.
- ter myocardial infarction without reduced ejection fraction: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):415.
- Motivala AA, Parikh V, Roe M, et al. Predictors, Trends, and Outcomes (Among Older Patients  $\geq 65$  Years of Age) Associated With Beta-Blocker Use in Patients With Stable Angina Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the NCDR Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2016;9(16):1639-1648.
- Godoy LC, Farkouh ME, Austin PC, et al. Association of Beta-Blocker Therapy With Cardiovascular Outcomes in Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *JACC*. 2023;81(24):2299-2311.
- 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). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119-177.
- Collet JP, Thiele H, Barabato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2021;42(14):1289-1367.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023;44(38):3720-3826.
- Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2023;148(9):e9-119.
- Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Betablokátory u kardiovaskulárních onemocnění – pro a proti. *Kardiologická revue – Interní medicína*. 2019(2):86-89.
- Shu DF, Dong BR, Lin XF, et al. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(3):330-341.

# Betablokátory v léčbě arteriální hypertenze

Karel Lábr<sup>1</sup>, Monika Špinarová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny v Brně, LF MU Brno

Betablokátory tvoří tradiční skupinu antihypertenzivních léčiv, jejichž postavení v léčbě arteriální hypertenze prošlo v posledních dekádách významným vývojem. Ačkoliv již nejsou doporučovány jako léky první volby u nekomplikované hypertenze, zůstávají zásadní volbou v určitých klinických situacích – zejména u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, po infarktu myokardu, při srdečním selhání, tachyarytmii nebo u mladých pacientů se zvýšenou sympatikotonií. Cílem tohoto přehledu je shrnout mechanismus účinku betablokátorů, posoudit dostupné klinické důkazy o jejich účinnosti, porovnat je s jinými antihypertenzivy a představit jejich aktuální roli v souladu s nejnovějšími doporučeními ESH 2023, ESC 2024 a ČSH 2022.

**Klíčová slova:** betablokátory, arteriální hypertenze, antihypertenziva, ischemická choroba srdeční, guidelines.

## Beta-blockers in the treatment of arterial hypertension

Beta-blockers represent a traditional class of antihypertensive drugs, whose role in the treatment of arterial hypertension has evolved significantly over recent decades. While they are no longer recommended as first-line therapy for uncomplicated hypertension, they remain a key treatment option in certain clinical scenarios – particularly in patients with concomitant ischemic heart disease, a history of myocardial infarction, heart failure, tachyarrhythmias, or increased sympathetic activity in younger individuals. This review aims to summarize the mechanism of action of beta-blockers, evaluate available clinical evidence of their efficacy, compare them to other antihypertensives, and present their current role in accordance with the latest ESH 2023, ESC 2024, and Czech Hypertension Society 2022 guidelines.

**Key words:** beta-blockers, arterial hypertension, antihypertensive drugs, ischemic heart disease, guidelines.

## Úvod

Arteriální hypertenze je jedním z hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, včetně ischemické choroby srdeční, cévních mozkových příhod a srdečního selhání. Efektivní léčba hypertenze snižuje morbiditu i mortalitu a je základem prevence těchto komplikací (1, 2). Kromě změny životního stylu je klíčovým prvkem terapie výběr vhodného antihypertenziva, přičemž v klinické praxi jsou nejčastěji používány léky z pěti hlavních tříd: ACE inhibitory, sartany, diuretika, blokátory kalciových kanálů a betablokátory (3).

Betablokátory představují skupinu léčiv, která byla historicky vnímána jako léky první volby v terapii hypertenze. V posledních dekádách však došlo k určitému přehodnocení jejich postavení na základě výsledků velkých klinických studií a metaanalýz, zejména pokud jde o prevenci cévních mozkových příhod u nekomplikované hypertenze (4, 5). Přesto zůstávají betablokátory důležitou terapeutickou možností u specifických skupin pacientů, zejména při současné ischemické chorobě srdeční, po infarktu myokardu, při srdečním selhání, tachyarytmii a u mladých hypertenzních pacientů s hyperkinetickou cirkulací (3, 6).

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

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

### Ethical principles compliance:

This is a review article and does not involve original data or human or animal subjects.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(3):150-154

<https://doi.org/10.36290/far.2025.057>

Článek přijat redakcí: 26. 5. 2025

Článek přijat k tisku: 3. 7. 2025

**MUDr. Karel Lábr, Ph.D.**

karel.labr@fnusa.cz

Cílem tohoto článku je přehledně shrnout farmakologické vlastnosti betablokátorů, klinické důkazy o jejich účinnosti a bezpečnosti v léčbě hypertenze, a zejména aktuální doporučení ohledně jejich využití v kontextu guidelineů ESH 2023, ESC 2024 a ČSH 2022 (1–3).

## Mechanismus účinku betablokátorů

Betablokátory snižují krevní tlak několika mechanismy. Základním účinkem je blokáda  $\beta$ -adrenergických receptorů, zejména  $\beta_1$ -receptorů v srdci, což vede ke snížení srdeční frekvence, kontraktility myokardu a celkového srdečního výdeje. Dále dochází k inhibici uvolňování reninu v juxtaglomerulárních buňkách ledvin, čímž se potlačuje aktivace systému renin–angiotensin–aldosteron (RAAS), který se významně podílí na vzniku a udržování hypertenze (7).

Kromě těchto centrálních a renálních účinků mají některé novější betablokátory tzv. vazodilatační vlastnosti, a to buď blokádou  $\alpha_1$ -receptorů (např. karvedilol, labetalol), nebo zvýšením produkce oxidu dusnatého (NO) prostřednictvím endotelu (např. nebivolol) (8). Tyto vlastnosti přispívají ke snížení periferní cévní rezistence, což může mít příznivý vliv na centrální tlak a arteriální poddajnost (9).

Farmakologické rozdíly mezi jednotlivými betablokátory – např. selektivita k  $\beta_1$ -receptorům, přítomnost intrinsické sympatomimetické aktivity (ISA), lipofilita a schopnost ovlivnit metabolismus glukózy a lipidů – významně ovlivňují klinické využití jednotlivých molekul v léčbě hypertenze (10).

## Klinické důkazy o účinnosti betablokátorů

První klinické důkazy o antihypertenzní účinnosti betablokátorů pocházejí ze 60. let minulého století, kdy propranolol prokázal hypotenzní efekt u hypertoniků i normotoniků (11). V 70. a 80. letech přinesly studie jako IPPPSH a MAPHY další důkazy o schopnosti betablokátorů snížit riziko cévní mozkové příhody (CMP) a ischemické choroby srdeční (ICHS) u pacientů středního věku s hypertenzí.

V roce 2002 publikovaná studie LIFE ukázala, že léčba losartanem vedla k nižšímu výskytu CMP oproti atenololu, a to navzdory obdobnému snížení krevního tlaku. Rozdíl

byl především ve snížení výskytu CMP o 25 % ve prospěch losartanu (5). Podobně ve studii ASCOT-BPLA byla atenololová léčba spojena s vyšším centrálním aortálním tlakem a menší redukcí kardiovaskulárních příhod než režim založený na amlodipinu (4).

Tyto výsledky vedly k určitému přehodnocení postavení betablokátorů, zejména starších molekul jako atenolol, v léčbě hypertenze. Metaanalýza Lindholma et al. z roku 2005 ukázala, že betablokátory jsou méně účinné než ostatní třídy antihypertenziv ve snižování výskytu CMP, a nejsou vhodné jako léky první linie u nekomplikované hypertenze.

Metaanalýza klinických studií u hypertenze Blood Pressure–Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC) z roku 2008, která zahrnuje 31 studií s celkem 190 606 hypertoniků však ukázala, že co do snížení kardiovaskulárního rizika (výskytu velkých kardiovaskulárních příhod) není mezi různými třídami antihypertenziv, konkrétně inhibitory ACE, blokátory kalciových kanálů a betablokátory, žádný rozdíl (12). Tato metaanalýza také podpořila představu, že pravděpodobně nejdůležitějším prostředkem k prevenci CMP je snížení krevního tlaku jako takového, bez ohledu na to, jaké antihypertenzivum bylo použito. Ukázala totiž, že čím větší bylo snížení TK, tím nižší bylo riziko CMP.

Cochrane Review 2012 pak potvrdil, že betablokátory významně nesnižují celkovou mortalitu ani výskyt ICHS, pokud nejsou indikované z jiných důvodů (6).

Je však důležité zdůraznit, že většina těchto dat vycházela ze studií s atenololem. Novější betablokátory, jako je bisoprolol, nebivolol nebo karvedilol, mají příznivější hemodynamické i metabolické profily. Studie You et al. (2021) srovnávající atenolol s BB 3. generace však neprokázala jednoznačnou superioritu novějších molekul v klinických výstupech – rozdíl v riziku CMP, infarktu myo-

cardu nebo srdečního selhání nebyly statisticky významné. Přesto zůstává otevřená otázka, zda rozsáhlejší a přímé head-to-head srovnání s moderními antihypertenzivy nepřinese jiný výsledek (13).

## Postavení betablokátorů v aktuálních doporučeních

Současná odborná doporučení (ESC/ESH 2024 a ČSH 2022) shodně uvádějí, že betablokátory nejsou léky první volby pro iniciální léčbu nekomplikované hypertenze. Jejich využití je však zásadní u pacientů s přidruženou ischemickou chorobou srdeční, po infarktu myokardu, při srdečním selhání se sníženou ejekční frakcí, tachyarytmii nebo u mladších hypertoniků se zvýšenou sympatikotonií. Důraz je kladen na individualizovaný přístup k léčbě s ohledem na přítomné komorbidity a vhodný výběr konkrétní molekuly. Česká doporučení navíc preferují moderní betablokátory s příznivým metabolickým profilem u pacientů s metabolickým syndromem nebo diabetem.

## Specifické indikace pro použití betablokátorů v léčbě hypertenze

Ačkoliv betablokátory nejsou doporučovány jako lék první volby u nekomplikované arteriální hypertenze, zůstávají základním pilířem léčby u pacientů, kteří mají hypertenzi v kombinaci s jinými kardiovaskulárními onemocněními, zejména ischemickou chorobou srdeční, srdečním selháním nebo tachyarytmiemi. V těchto klinických kontextech jsou betablokátory preferovanou volbou a často nezastupitelné.

## Ischemická choroba srdeční a stav po infarktu myokardu

U pacientů s arteriální hypertenzí a současně přítomnou ischemickou chorobou srdeční

Tab. 1. Přehled běžně používaných perorálních betablokátorů

Typ BB	Látka	Dávkování
Selektivní	Atenolol	1–2× 50–100 mg
	Bisoprolol	1× 5–10 mg
	Metoprolol ZOK/SR	1× 25–200 mg / 1× 100–200 mg
	Nebivolol	1× 5–10 mg
Selektivní s ISA	Acebutolol	1–2× 400 mg
Kombinovaný $\alpha/\beta$	Karvedilol	2× 12,5–25 mg
	Celiprolol	1× 200–400 mg

nebo po prodělaném infarktu myokardu jsou betablokátory základní součástí léčby. Snižují spotřebu kyslíku myokardu a zabraňují vzniku ischemie, čímž příznivě ovlivňují prognózu. V sekundární prevenci infarktu myokardu jsou dlouhodobě doporučovány (2). Blokáda  $\beta_1$ -receptorů vede ke snížení rizika komorových arytmií a rekurentních ischemických příhod. Právě u hypertoniků s přidruženým koronárním onemocněním patří betablokátory mezi preferované antihypertenziva s prognostickým přínosem.

### Srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF)

U pacientů s arteriální hypertenzí a srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) jsou betablokátory nezbytnou součástí komplexní léčby. Molekuly jako bisoprolol, karvedilol, metoprolol sukcinát a nebivolol byly opakovaně prokázány jako efektivní v redukci mortality a hospitalizací (1, 3). U této skupiny pacientů s kombinací HN a HFrEF zůstávají betablokátory jedním z pilířů terapie s jasným vlivem na prognózu.

### Tachyarytmie (zejména fibrilace síní)

U pacientů s arteriální hypertenzí a současně přítomnými tachyarytmiemi, zejména fibrilací síní, jsou betablokátory velmi užitečné ke kontrole srdeční frekvence. Díky negativně chronotropnímu účinku jsou široce využívány k úpravě komorové odpovědi, a to jak při klidové frekvenci, tak i při zátěži. V kombinaci s dalšími antiarytmiky přispívají ke stabilizaci rytmu a prevenci hemodynamické dekompenzace, zejména u starších pacientů s rigidní cévní stěnou a komorbiditami.

### Hypertenze u mladých pacientů s hyperkinetickou cirkulací

Mladší hypertoničtí často trpí zvýšenou sympatikotonií, s charakteristickým nálezem vysokého srdečního výdeje a nízké periferní rezistence. V těchto případech mohou být betablokátory zvláště účinné díky schopnosti snížit srdeční frekvenci a tlumit centrální sympatickou aktivitu (3).

### Hypertenze v těhotenství

Labetalol je považován za lék první volby u těhotných žen s hypertenzí. Jeho kombino-

vaný  $\beta$ - a  $\alpha$ -blokační účinek a relativně příznivý bezpečnostní profil umožňují účinnou kontrolu krevního tlaku při minimalizaci fetálních rizik (1). Pro omezenou dostupnost labetalolu se v České republice používá např. metoprolol.

### Perioperační hypertenze

V rámci anesteziologické péče může být nutná krátkodobá kontrola krevního tlaku u pacientů s hypertenzí během chirurgických výkonů. Intravenózní betablokátory, jako jsou esmolol nebo labetalol, se často používají pro svůj rychlý nástup účinku, krátký poločas a možnost titrace dávky dle aktuální potřeby.

### Portální hypertenze

U pacientů s jaterní cirhózou a portální hypertenzí se používají neselektivní betablokátory, nejčastěji propranolol nebo nadolol, ke snížení portálního tlaku a snížení rizika krvácení z jícnových varixů. Pokud je u těchto pacientů přítomna také arteriální hypertenze, může být výběr betablokátoru výhodný z hlediska obou indikací.

### Další indikace: esenciální tremor, prevence migrény

Ačkoliv tyto stavy nejsou primárními indikacemi pro antihypertenzní terapii, přítomnost esenciálního tremoru nebo migrény může být důvodem k preferenci betablokátoru, typicky propranololu nebo metoprololu, u pacientů s hypertenzí a těmito komorbiditami.

### Kontroverze a omezení použití betablokátorů v léčbě hypertenze

Navzdory historickému významu betablokátorů v terapii arteriální hypertenze byla jejich účinnost v prevenci některých kardiovaskulárních příhod v posledních dvou dekadách opakovaně zpochybněna. Největší pochybnosti se týkaly především starších molekul, zejména atenololu, jehož účinnost ve srovnání s jinými antihypertenzivy byla nižší, zejména v prevenci cévních mozkových příhod (4).

Dále je třeba vzít v úvahu metabolické nežádoucí účinky starších betablokátorů. Tyto léky mohou nepříznivě ovlivňovat glukózovou toleranci, inzulínovou senzitivitu i lipidové spektrum. Zvýšení inzulínové rezistence, pokles HDL cholesterolu a zvýšení triglyceridů byly popsány zejména u neselektivních či  $\beta_1$ -selektivních blokátorů bez vazodilatačního účinku (8). V klinické praxi to může znamenat vyšší riziko rozvoje diabetu mellitus 2. typu, zejména u predisponovaných pacientů.

Metabolické nežádoucí účinky betablokátorů jsou však slabé a některé přípravky, jako jsou karvedilol a nebivolol, nemají metabolické nežádoucí účinky vůbec.

Velká pozornost je také věnována rozdílným účinkům betablokátorů na centrální a periferní krevní tlak. Zatímco brachiální TK může být u všech tříd antihypertenziv obdobně snížen, betablokátory (zejména atenolol) méně účinně snižují centrální aortální tlak, což je považováno za jeden z důvodů nižší efektivity v prevenci CMP (6).

Je důležité si uvědomit, že betablokátory nejsou homogenní skupinou. Moderní betablokátory, jako jsou bisoprolol, karvedilol nebo nebivolol, vykazují příznivější hemodynamické a metabolické účinky, včetně zlepšení endotelální funkce, snížení arteriální tuhosti a neutrálního až příznivého vlivu na metabolismus glukózy. Některé práce navíc naznačují, že novější betablokátory mohou mít odlišný dopad na kardiovaskulární výstupy než atenolol, i když přímá data zatím nejsou jednoznačná (13).

Absolutní kontraindikace podávání betablokátorů jsou atrioventrikulární (AV) blok II. nebo III. stupně, bradykardie, kardiogenní šok, edém plic a akutní srdeční selhání, vazospastická (Prinzmetalova) angina, kritická končetinová ischemie a monoterapie feochromocytomu. Dříve často uváděné plicní kontraindikace – zejména chronická obstrukční plicní nemoc a bronchiální astma, jsou dnes pouze relativní, a to z důvodu dostupnosti kardioselektivních betablokátorů.

Tab. 2. Parenterální betablokátory používané v akutních situacích

Látka	Dávkování (i. v.)
Labetalol	Bolus 50 mg, max. 200 mg/den; v těhotenství: infuze 20–160 mg/h
Metoprolol	1,25–5 mg bolus, poté 2,5–15 mg každých 3–6 h
Esmolol	250–500 $\mu$ g/kg bolus, pak 25–300 $\mu$ g/kg/min kontinuálně
Landiolol	1–10 $\mu$ g/kg/min

# COSYREL®

## bisoprolol fumarát + perindopril arginin

### Spojení silných molekul pro kardioprotekci vašich pacientů

**Zkrácená informace o přípravku COSYREL®: SLOŽENÍ:** Cosyrel 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, potahované tablety, obsahují 5 mg bisoprolol fumarátu (bis) / 5 mg perindopril-argininu (per), 5 mg bis/10 mg per, 10 mg bis/5 mg per, 10 mg bis/10 mg per. **INDIKACE:** Cosyrel je indikován k léčbě hypertenze a/nebo stabilní ischemické choroby srdeční (u pacientů s infarktem myokardu a/nebo revaskularizací v anamnéze) a/nebo stabilního chronického srdečního selhání se sníženou systolickou funkcí levé komory (pouze Cosyrel 5 mg/5 mg a Cosyrel 10 mg/5 mg) jako substituční léčba u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných bisoprololem a perindoprilem podávanými současně ve stejné dávce. **DAVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Obvyklá dávka je jedna tableta jednou denně, nejlépe ráno a před jídlem. Pacienti musí být stabilizováni na léčbě bisoprololem a perindoprilem ve stejné dávce po dobu nejméně 4 týdnů. Fixní kombinace není vhodná k iniciální léčbě. U pacientů stabilizovaných na dávce bisoprololu 2,5 mg a perindoprilu 2,5 mg nebo bisoprololu 2,5 mg a perindoprilu 5 mg: půl tablety obsahující 5 mg/5 mg nebo 5 mg/10 mg jednou denně. Je-li nutná změna dávkování, titraci je nutno provádět za použití jednotlivých složek samostatně. **Parucha funkce ledvin:** Doporučené dávkování podle clearance kreatininu. 5 mg/5 mg:  $Cl_{cr} \geq 60$  (ml/min): 1 tableta;  $30 < Cl_{cr} < 60$ : ½ tablety;  $Cl_{cr} < 30$ : přípravek není vhodný, doporučená titrace dávky za použití jednotlivých složek samostatně. 5 mg/10 mg:  $Cl_{cr} \geq 60$ : ½ tablety;  $Cl_{cr} < 60$ : přípravek není vhodný, 10 mg/5 mg:  $Cl_{cr} \geq 60$ : 1 tableta;  $Cl_{cr} < 60$ : přípravek není vhodný, 10 mg/10 mg: přípravek není vhodný. **Parucha funkce jater:** není nutná úprava dávkování. **Starší pacienti:** podávání podle renální funkce. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost nebyla stanovena, použití u dětí a dospívajících se nedoporučuje. **KONTRAIKADIKACE:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku nebo na jiné inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE); akutní srdeční selhání nebo probíhající epizody srdeční dekompenzace vyžadující i.v. inotropní terapii; kardiogenní šok; AV blok druhého nebo třetího stupně (bez pacemakeru); sick sinus syndrom; sinoatriální blokáda; symptomatická bradykardie; symptomatická hypotenze; závažné bronchiální astma nebo chronická obstrukční plicní nemoc; závažné formy periferního arteriálního okluzního onemocnění nebo Raynaudova syndromu; neléčený feochromocytom (viz bod Upozornění\*\*); metabolická acidóza; anamnéza angioneurotického edému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE; dědičný nebo idiopatický angioneurotický edém. 2. a 3. trimestr těhotenství (viz body Upozornění\*\*). Těhotenství a kojení\*\*), současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz body Upozornění\*\*). Interakce\* a Farmakodynamické vlastnosti\*\*), současné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Cosyrel nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz bod Upozornění\*\* a Interakce\*), mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod Interakce\*), signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné funkční ledviny (viz bod Upozornění\*\*). **UPOZORNĚNÍ:** Hypertenze: u pacientů s poklesem objemu tělních tekutin, se symptomatickým srdečním selháním se současnou renální insuficiencí nebo bez ní, s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami je při zahájení léčby a změně dávky zapotřebí pečlivě monitorování. Nařklá hypotenze odpověď není kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou pacientům obvykle užívat bez obtíží, jakmile jim po doplnění objemu stoupne krevní tlak. **Hypersenzitivita/angioedém/intestinální angioedém:** vysadit a zahájit monitorování až do úplného vymizení symptomů. Léčba betablockátorem musí pokračovat. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. **Kontraindikace:** současné užívání perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu. **Současné užívání inhibitory ACE s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání). U pacientů, kteří již užívají inhibitory ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin). **Selhání jater:** závažné byly inhibitory ACE spojovány se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou a progreduje ve fulminantní jaterní nekrózu a (někdy) v úmrtí. ukončit léčbu v případě rozvoje žloutenky nebo výrazného zvýšení jaterních enzymů. **Cermská populace:** perindopril může být méně účinný a způsobit vyšší procento angioedému ve srovnání s jinými rasami. **Neprůduktivní kašel, Hyperkalemie:** časté monitorování koncentrace draslíku v krvi v případě renální insuficience, zhoršení renálních funkcí věk  $> 70$  let, diabetes mellitus, dehydratace, akutní srdeční nedostatečnost, metabolická acidóza a současné užívání draslík-šetričích diuretik, draslíkových doplňků, náhrad soli s obsahem draslíku, léčivých přípravků, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetričí diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. **Kombinace s litiem, s draslík šetričím diuretiky, draslíkovými doplňky nebo náhradami soli obsahujícími draslík, kaliovými antagonisty, antiarytmiky třídy I a centrálně působícími antihypertenzivy:** se obecně nedoporučuje. **Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):** současné užívání inhibitory ACE, blokátory receptorů pro angiotensin II nebo aliskiren zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS se proto nedoporučuje. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou neuropatií. **Ukončení léčby:** nesmí být provedeno náhle ukončení léčby betablockátorem. Dávkování má být snižováno postupně pomocí jednotlivých složek, ideálně po dobu dvou týdnů. **Bradykardie:** při poklesu srdeční frekvence pod 50 – 55 tepů za minutu v průběhu léčby a pacient pociťuje symptomy související s bradykardií, dávka má být snižována za použití jednotlivých složek s vhodnou dávkou bisoprololu. **AV blok prvního stupně, stenóza aortální a mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie, diabetici, striktní půst:** podávat s opatrností. **Prinzmetalova angina:** byly pozorovány případy koronárního vazospasmu. Navzdory vysoké beta-1 selektivitě, není možné úplně vyloučit zachvaty anginy, pokud se bisoprolol podává pacientům s Prinzmetalovou anginou. **Parucha funkce ledvin:** denní dávka má být upravena na základě clearance kreatininu. Monitorování draslíku a kreatininu. U pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo stenózou arterie solitární ledviny může dojít ke zvýšení sérových koncentrací urey a kreatininu v případě renovaskulární hypertenze je riziko těžké hypotenze a renální insuficience zvýšeno. **Renovaskulární hypertenze:** pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné funkční ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání (viz bod Kontraindikace). Léčba diuretiky může být přispívajícím faktorem. Zřetelné renálních funkcí se může projevit pouze minimální zmarou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Transplantace ledvin, srdeční selhání s inzulin dependentním diabetem mellitem (typ I), těžkou poruchou funkce ledvin, těžkou poruchou funkce jater, restriční kardiomyopatie, vzrozmým srdečním onemocněním, hemodynamicky významným organickým onemocněním chlopní, infarktem myokardu v předchozích 3 měsících:** nejsou zkušenosti s podáváním. **Analytické reakce během aterosklerotických lipoproteinů (LDL) pomocí dextran-sulfátu:** vzácně se vyskytl život ohrožující anafylaktoidní reakce, lze předjeti dočasným vyesáním léčby inhibitory ACE před každou aterosklerou. **Analytické reakce během desenzibilizace:** dočasné vyesání léčby před vyesáním. Tyto reakce se znovu objevily po náhodném opětovném vyesání. Bisoprolol může zvýšit senzitivitu vůči alergenům i závažnost anafylaktoidních reakcí. **Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie:** extrémní opatrnost u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, s imunosupresivní léčbou, léčbou allopurinolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů. **Bronchospasmus (bronchiální astma, obstrukční onemocnění dýchacích cest):** současně podávání bronchodilatační terapie. **Anestezie:** pokud je nutné betablockátor vysadit, je třeba to provádět postupně a ukončit 48 hodin před anestézií. **Psořezka:** podání po zvážení přínosu a rizika. **Feochromocytom:** podávání bisoprololu vždy s blokátorem alfa-receptorů. **Jyreotokizace:** symptomy mohou být maskovány. **Primární hyperaldosteronismus:** Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. **Těhotenství:** zastavit léčbu. V případě nutnosti zahájit alternativní léčbu. Pomocné látky: bez sodku. **INTERAKCE\*\*:** Kombinace kontaindikované: aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin, mimotělní léčba, sakubitril/valsartan, **Neodporuje se současné užívání:** centrálně působící antihypertenziva, např. klonidin a další (methylglu, moxonidin, nilmidin) antiarytmika třídy I (chinidin, disopyramid, flolokain, fenytin, flekainid, propafenon); antagonisté kalceje typu verapamilu a v menší míře diltiazem; aliskiren a blokátory receptorů pro angiotenzin II; estramustin, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), draslík šetričí diuretika (triamterem, amilofid), draslík (sól), litium. **Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:** antiobedtika (inzulin, perorální antiobedtika); nesteroidní antiinfektiva (NSAID) včetně kyseliny acetylsalicylové  $\geq 3$  g/den; antihypertenziva a vasodilatancia; tricyklická antidepresiva/antipsychotika; anestetika; sympatomimetika; antagonisté kalceje glycyrrhynolického typu (ledopid, amlopidin); antiarytmika třídy III (amiodaron), parasympatomimetika; lokální betablockátory (např. obnů kapky k léčbě glaukomu); bakteriální glykosidy; bakterien; draslík šetričí diuretika (epiloron, spironolaktin); racekadotril, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin). **Kombinace vyžadující určitou opatrnost:** methochin, inhibitory monoaminooxidázy (kromě inhibitorů MAO-B), zlaté. **Léky vyvolávající hyperkalemie:** aliskiren, draselné soli, draslík-šetričí, inhibitory ACE, antagonisté receptoru pro angiotenzin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol). **TEHOTENSTVÍ A KOJENÍ\*\*:** Podávání není doporučeno v prvním trimestru těhotenství a během kojení. Podávají je kontraindikováno ve 2. a 3. trimestru těhotenství. **FERTILITA\*\*:** ÚČINNOST NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE\*\*:** u některých pacientů se mohou vyskytnout individuální reakce související s nízkým krevním tlakem. V důsledku toho může být schopnost řídit a obsluhovat stroje narušena. **NEZÁDUCÍ ÚČINKY\*\*:** Velmi časté: bradykardie. Časté: bolest hlavy, závratě, vertigo, dyspnoe, parestezie, porucha zraku, tinitus, zhoršení srdečního selhání, hypotenze a otok související s hypotenzí, pocit chladu nebo znečištění končetin, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, dyspepsie, vyrážka, pruritus, svrab, křeče, astenie, únava. **Méně časté:** ezodintlie, hypoglykemie, hyperkalemie, hyponatremie, hypofosfatémie, změny nálady, poruchy spánku, deprese, somnolence, synkopa, palpácie, tachykardie, poruchy AV vedení, ortostatická hypotenze, vaskulidna, bronchospasmus, suchá v ústech, angioedém obličej, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu, kopřivka, fotosenzitivní reakce, periferní, hyperhidróza, svalová slabost, artralgie, myalgie, renální insuficience, bolest na hrudi, malátnost, periferní edém, pyrexie, zvýšená hladina urey a kreatininu v krvi, pád. **Vzácné:** nitida, noční mluva, halucinace, snížená tvorba slzu, poruchy sluchu, hepatitida cytolytická nebo cholestatická, hypersenzitivní reakce (angioedém\*\*), zhoršení psoriázy, erektilní dysfunkce, vzestup jaterních enzymů, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšená hladina triglyceridů, syndrom nepřiměřené sekrece anti-diuretického hormonu (SIADH), akutní renální selhání, amurie/digurie, zbarvení. **Velmi vzácné:** agranulocytóza, pancytopenie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, hemolytická anemie u pacientů s vzrozmým deficitem G-6PDH, zmatenost, konjunktivitida, arytmie, angina pectoris, infarkt myokardu a evert mozková příhoda, možné sekundární k nadměrné hypoglykémii u vysoké rizikových pacientů, esofitní pneumonie, parkretilidna, erythema multiforme, alopecie, betablockátory mohou způsobit u pacientů nebo zhoršit psoriázu nebo způsobit vyrážku připomínající psoriázu, snížená hladina hemoglobinu a snížení hematokritu. **Není známo:** Raynaudův fenomén. **PŘEDÁVKOVÁNÍ\*\*:** Vlastnosti\*\*: Bisoprolol je vysoké beta-selektivní blokátor adrenergetických beta vnitřní sympatomimetické a membrány stabilizující aktivitu. Perindopril je inhibitor enzymu, který konvertuje angiotenzin I na vazokonstriktor angiotenzin II (ACE). **BALENI\*\*:** Baleň 30, 90 potahovaných tablet přípravku Cosyrel 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg. **Uchovávání:** Zdravé zvláštní podmínky uchovávání ani zacházení. **Držitel betablockátory a registraci:** LES LABORATOIRES SERVIER, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France. Registrační čísla: 58/563-566/15-C. **Datum poslední revize textu:** 17.2.2023. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravky jsou k dispozici v lékárnách a jsou na lékařský předpis. Přípravky jsou částečně hrazeny z veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <https://suk.gov.cz/prehledy-cen-a-uhrad-leciv/pripravky>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

\* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku \*\* všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Cosyrel

Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

**SERVIER**  
moved by you

## Závěr

Betablokátory zůstávají důležitou součástí léčby arteriální hypertenze, přestože jejich postavení jako léků první volby bylo v minulých letech přehodnoceno. Jejich využití je dnes především cílené – při přítomnosti ischemické choroby srdeční, srdečního selhání, tachyarytmií, u mladých pacientů s hyperkinetickou cirkulací nebo u těhotných žen.

Moderní betablokátory s vazodilatačními vlastnostmi a příznivým metabolickým profilem představují atraktivní alternativu k tradičnějším molekulám a jejich role v individuali-

**Tab. 3.** Přehled indikací pro použití betablokátorů (podle ESH 2023, modifikováno)

Indikace s doporučeným použitím BB	Další případy, kde BB mohou být vhodné
Chronické koronární syndromy, stav po IM, HFrEF, AF	Perioperační HT, OSA, POTS, tyreotoxikóza, migréna, esenciální tremor, glaukom
Ženy ve fertilním věku, těhotenství	Výkonová úzkost, portální HT, hyperkinetická cirkulace, psychiatrické poruchy

IM – infarkt myokardu; HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; AF – fibrilace síní; HT – hypertenze, OSA – obstrukční spánková apnoe; POTS – syndrom posturální ortostatické tachykardie

zované antihypertenzní terapii nadále roste. Správný výběr konkrétního betablokátoru, s ohledem na komorbidity a charakteristiku pacienta, je klíčový pro dosažení optimálního terapeutického efektu.

Doporučení ESH 2023, ESC 2023 a ČSH 2022 potvrzují postavení betablokátorů v současném antihypertenzním algoritmu a zdůrazňují jejich nezastupitelnou roli v řadě klinických situací.

## LITERATURA

- 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(12):1874-2071.
- McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J.* 2024;ehae178.
- Widimský J. Nová doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze České společnosti pro hypertenzi 2022: stručný komentář. *Hypertenze Kardiovaskulární Prevence.* 2022;12(2):75-75.
- 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 Lond Engl.* 2005;366(9489):895-906.

- 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 Lond Engl.* 2002;359(9311):995-1003.
- Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD002003.
- 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.
- Fonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(3):615-629.
- Manisty CH, Zambanini A, Parker KH, et al. Differences in the

- magnitude of wave reflection account for differential effects of amlodipine- versus atenolol-based regimens on central blood pressure: an Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial substudy. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2009;54(4):724-730.
- Kveiborg B, Christiansen B, Major-Petersen A, et al. Metabolic effects of beta-adrenoceptor antagonists with special emphasis on carvedilol. *Am J Cardiovasc Drugs Devices Interv.* 2006;6(4):209-217.
- Prichard BN, Gillam PM. Use of propranolol (inalder) in treatment of hypertension. *Br Med J.* 1964;2(5411):725-727.
- Karmali KN, Lloyd-Jones DM, van der Leeuw J, et al. Blood pressure-lowering treatment strategies based on cardiovascular risk versus blood pressure: A meta-analysis of individual participant data. *PLoS Med.* 2018;15(3):e1002538.
- Chan You S, Krumholz HM, Suchard MA, et al. Comprehensive Comparative Effectiveness and Safety of First-Line  $\beta$ -Blocker Monotherapy in Hypertensive Patients: A Large-Scale Multicenter Observational Study. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2021;77(5):1528-1538.

# Betablokátory v léčbě poruch srdečního rytmu

**Dominik Broniš, Irena Andršová, Tomáš Novotný**

I. interní kardiologická klinika FN Brno a LF MU, Brno

Betablokátory představují důležitou součást léčby srdečních arytmií díky své schopnosti tlumit účinky sympatoadrenálního systému, a tím stabilizovat srdeční rytmus. Uplatňují se v léčbě supraventrikulárních arytmií, především při kontrole srdeční frekvence u fibrilace síní, a rovněž snižují riziko komorových arytmií a náhlé srdeční smrti, zejména u pacientů s ischemickou chorobou srdeční či srdečním selháním. Díky své dlouhodobé ověřené účinnosti, dobré snášenlivosti a příznivému vlivu na přežití si betablokátory udržují své pevné místo v klinické praxi. Vývoj v oblasti personalizované medicíny a genetického profilování pacientů navíc otevírá cestu k ještě cílenějšímu a efektivnějšímu využití těchto léků v moderní arytmologii.

**Klíčová slova:** betablokátory, arytmie, sympatikus, beta adrenergní receptory.

## Betablockers in the treatment of heart rhythm disorders

Beta-blockers represent a fundamental component in the treatment of cardiac arrhythmias due to their ability to suppress the effects of the sympathetic nervous system and stabilize heart rhythm. They are primarily used for heart rate control in atrial fibrillation, and they also reduce the risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death, particularly in patients with ischemic heart disease or heart failure. Thanks to their long-established efficacy, good tolerability, and favorable impact on survival, beta-blockers maintain a strong position in clinical practice. Advances in personalized medicine and genetic profiling of patients further open the door to more targeted and effective use of these agents in modern arrhythmology.

**Key words:** beta-blockers, arrhythmia, sympathetic nervous system, beta adrenergic receptors.

Betablokátory (BB) jsou farmakologickou skupinou látek, které antagonizují účinky katecholaminů, především noradrenalinu a adrenalinu, na beta adrenergních receptorech ( $\beta$ AR). Tyto receptory patří do superrodiny receptorů spřažených s G proteiny a jsou nedílnou součástí sympatické regulace kardiovaskulárního systému. BB uplatňují své terapeutické účinky převážně prostřednictvím blokady  $\beta$ AR v srdeční tkáni, což vede ke snížení srdeční frekvence (negativní chronotropie), snížení kontraktility myokardu (negativní inotropie) a zpomalení šíření vzruchu v převodním systému srdečním (negativní dromotropie). Na základě těchto atributů jsou BB obzvláště účinné při léčbě

různých kardiovaskulárních patologií, včetně arytmií (1).

## Základní rozdělení Neselektivní BB

První generace BB blokuje  $\beta$ 1AR i  $\beta$ 2AR, čímž ovlivňuje srdce, plíce a další tkáň, kde jsou tyto receptory přítomné. Účinně snižují srdeční frekvenci a kontraktilitu myokardu. Jejich neselektivní povaha však může vést k nežádoucím účinkům, jako je bronchospasmus a periferní vazokonstrikce, zejména u pacientů s reaktivním onemocněním dýchacích cest. Mezi nejvýznamnější zástupce patří např. propranolol, nadolol, sotalol (L-izofarma), carvedilol (ten navíc působí i na  $\alpha$ 1AR – viz níže).

## 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 18<sup>th</sup> 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:

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(3):155-159

<https://doi.org/10.36290/far.2025.058>

Článek přijat redakcí: 1. 5. 2025

Článek přijat k tisku: 22. 7. 2025

**MUDr. Dominik Broniš**

bronis.dominik@fnbrno.cz

## Kardioselektivní BB

Tato skupina selektivně blokuje  $\beta_1$ AR, které se nachází převážně v srdci, a snižují tak srdeční frekvenci a kontraktilitu. Účinky na  $\beta_2$ AR v plicích jsou minimální. Díky této selektivitě jsou bezpečnější pro pacienty s astmatem nebo chronickou obstrukční plicní nemocí. Řadíme sem např. landiolol, esmolol a bisoprolol s vysokou selektivitou nebo metoprolol a atenolol s menší selektivitou.

## BB s vazodilatačními účinky

Tyto BB, kromě výše popsaného účinku na  $\beta$ AR, vedou také k vazodilataci, a to buď antagonistickým působením na  $\alpha_1$ AR (carvedilol, labetalol), nebo prostřednictvím uvolňování oxidu dusnatého (nebivolol). Jejich přínosem je snížení periferní cévní rezistence.

## BB s vnitřní sympatomimentickou aktivitou (ISA)

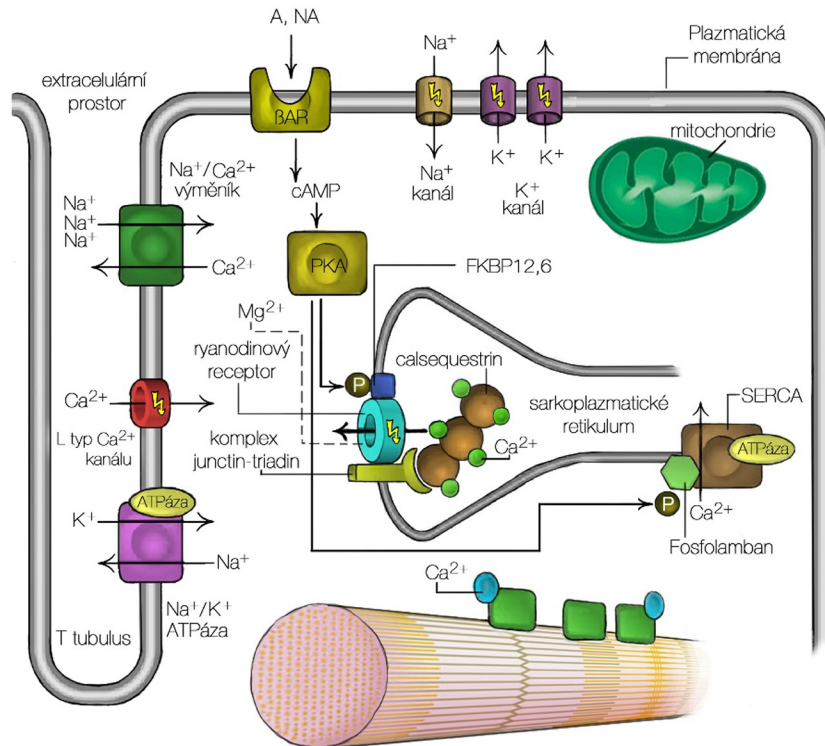
Preparáty s ISA, na rozdíl od BB bez této aktivity, zmírňují klidovou bradykardii, která je právě jedním z možných nežádoucích účinků BB. Toto je způsobeno jejich mírným stimulačním účinkem na  $\beta$ AR, který pomáhá udržovat základní srdeční frekvenci ve fyziologickém rozmezí. ISA ale mírně omezuje i žádané účinky BB. Do této skupiny patří např. acebutolol (2, 3).

## Molekulární podstata beta adrenergní blokády

V srdci jsou lokalizovány převážně receptory  $\beta_1$  (80%) a  $\beta_2$  (20%). Receptory  $\beta_3$  hrají menší roli. Aktivace sympatiku prostřednictvím adrenalinu na  $\beta_1$ AR spouští signalizační cestou Gs protein-regulované adenylcyklázy, která zvyšuje produkci cyklického adenosin monofosfátu (cAMP) a aktivitu proteinkinázy A (PKA). Tá následně fosforyluje následující klíčové cíle (Obr. 1):

- vápníkové kanály L-typu: zvyšují influx vápníku ( $\text{Ca}^{2+}$ ), což zvyšuje kontraktilitu, ale prodlužuje trvání akčního potenciálu,
- ryanodinové receptory: zprostředkují uvolňování  $\text{Ca}^{2+}$  ze sarkoplazmatického retikula do cytosolu,
- fosfolamban D: ve fosforylovaném stavu urychluje zpětné vychytávání  $\text{Ca}^{2+}$  do sarkoplazmatického retikula, což napomáhá relaxaci,

Obr. 1. Molekulární podstata stimulace beta adrenergních receptorů katecholaminy



A – adrenalin, NA – noradrenalin,  $\beta$ AR – beta adrenergní receptor, SERCA – sarkoplazmatická  $\text{Ca}^{2+}$  – ATPáza, P – fosfát, PKA – proteinkináza A, cAMP – cyklický adenosinmonofosfát

- $\text{Na}^+$  kanály: zvyšují pozdní složku sodíkového proudu ( $I_{\text{Na}}$ ),
- myofilamentární proteiny.

$\beta_2$ AR se spojují s Gs a za určitých podmínek i s Gi (inhibičními) proteiny, které inhibují adenylátcyklázu, čímž inhibují produkci cAMP a PKA, a tím tlumí nadměrnou sympatickou stimulaci.  $\beta_3$ AR: často aktivují Gi dráhy a mohou působit proti účinkům  $\beta_1$  a  $\beta_2$ AR.

Působením BB na  $\beta$ AR dochází ke snížení nadměrné stimulace sympatiku, a tím ke snížení srdeční frekvence, kontraktility myokardu a zpomalení vedení atrioventrikulárním (AV) uzlem. Tyto mechanismy společně snižují excitabilitu srdce a náchylnost k arytmiím. Na molekulární úrovni blokáda  $\beta$ AR omezuje aktivaci PKA, což snižuje fosforylaci iontových kanálů a potlačuje přítok  $\text{Ca}^{2+}$  přes vápníkové kanály L-typu. Nedochozí tedy k nadměrnému zatížení sarkoplazmatického retikula tímto kationtem. V důsledku toho se významně snižuje riziko vzniku následných depolarizací, časných i pozdních, a omezují se tak potenciální spouštěče arytmiie.

BB dále pomáhají stabilizovat dobu trvání akčního potenciálu vyrovnáváním iontových proudů tekoucích dovnitř a ven z buň-

ky. Konkrétně cAMP/PKA ovlivňuje několik iontových proudů v uzlových buňkách, což snižuje elektrickou heterogenitu a disperzi repolarizace, dva klíčové faktory přispívající k reentry arytmiím.

U patologických stavů s výraznou elektrickou remodelací (jako je srdeční selhání nebo infarkt myokardu) zabraňují BB snížené regulaci draslíkových proudů a maladaptivnímu prodloužení akčního potenciálu, což opět chrání před arytmiickými příhodami (4, 5).

## Mechanismus účinku BB u jednotlivých typů arytmií

### Supraventrikulární arytmie

Supraventrikulární arytmie (SVT) jsou skupinou dysrytmií, které vznikají v síních nebo AV uzlu. Podkladem může být reentry okruh, zvýšená automatice či spouštěná aktivita. Mezi nejčastější SVT patří fibrilace síní (AF) a flutter síní, atrioventrikulární nodální reentry tachykardie (AVNRT) a atrioventrikulární reentry tachykardie (AVRT) (6).

V souhrnu BB ovlivňují SVT tím, že:

- zpomalují diastolickou depolarizaci (snižují automatice),

- zpomalují vedení AV uzlem (prodlužují dobu převodu),
- prodlužují trvání akčního potenciálu a dobu refrakterní periody prostřednictvím inhibice fosforylace iontových kanálů systému cAMP/PKA (7).

AVNRT vzniká na základě reentry okruhu v oblasti AV uzlu, jehož podkladem je funkčně odlišná „rychlá“ a „pomalá“ dráha. Rychlá dráha vede sice rychleji, ale má delší refrakterní periodu, zatímco pomalá dráha má refrakternitu delší. Během typické AVNRT dochází k antegrádnímu vedení pomalou drahou a k retrográdnímu vedení rychlou drahou. Role BB v potlačení této arytmie spočívá v prodloužení refrakterní periody AV uzlu, což může vést k přerušení reentry okruhu. Chronické užívání BB snižuje recidivu o 60–70% (8).

U AVRT je reentry okruh tvořen akcesorní dráhou mezi síní a komorou (levostranná vs. pravostranná spojka) a AV uzlem. V závislosti na směru šíření vzruchu akcesorní dráhou pak rozlišujeme úzkokomplexovou AVRT (ortodromní), převod vzruchu ze síní na komory je veden AV uzlem, a širokokomplexovou AVRT (antidromní), kdy je signál ze síní na komory převeden pomocí akcesorní dráhy. BB jsou díky blokádě vedení v AV uzlu účinné u ortodromní AVRT, avšak u antidromního vedení jsou méně účinné, jelikož nejsou schopny potlačit rychle vedoucí akcesorní dráhu. Při současné existenci AF mohou blokací AV uzlu přispět k dominantnímu vedení přes akcesorní dráhu, což může mít za následek převod ze síní na komory 1:1 a vznik fibrilace komor končící náhlou srdeční smrtí (9, 10).

Mechanismem vzniku AF jsou ektopické fokusy a microreentry okruhy. Důležitou roli hraje elektrická remodelace, což vede k nekoordinované elektrické aktivitě síní. Prodloužením refrakterní periody cestou beta adrenergní blokády dochází k omezení ventrikulární odpovědi, a tím ke snížení srdeční frekvence (11).

Flutter síní vzniká na podkladě makroreentry okruhu a BB se zde uplatňují stejným mechanismem jako u AF, kdy zpomalením AV vedení snižují převod na komory. Pro zpomalení převodu AV uzlem jsou BB často označovány jako tzv. uzlová antiarytmika. Výjimku zde tvoří sotalol, který je díky svému vlivu na

draslíkové kanály schopen ovlivnit i srdeční rytmus a je řazen mezi antiarytmika III. třídy. Nevýhodou tohoto preparátu je však riziko vzniku maligní komorové arytmie torsades de pointes (TdP) i při nepatrném prodloužení QT intervalu korigovaného k srdeční frekvenci (QTc).

### Komorová arytmie

**Komorové arytmie**, včetně komorových extrasystol, komorové tachykardie (VT) a komorové fibrilace (VF), jsou spojeny s vysokou morbiditou a mortalitou, zejména u pacientů se strukturálním onemocněním srdce. U těchto chorob díky své schopnosti modulovat aktivitu sympatického nervového systému a elektrofyziologii představují BB základní léčbu komorových arytmií. Blokádou  $\beta$ AR snižují automacii ektopických ložisek, potlačují spouštěnou aktivitu - časně i pozdní následně depolarizace, které hrají klíčovou roli v arytmogenezi.

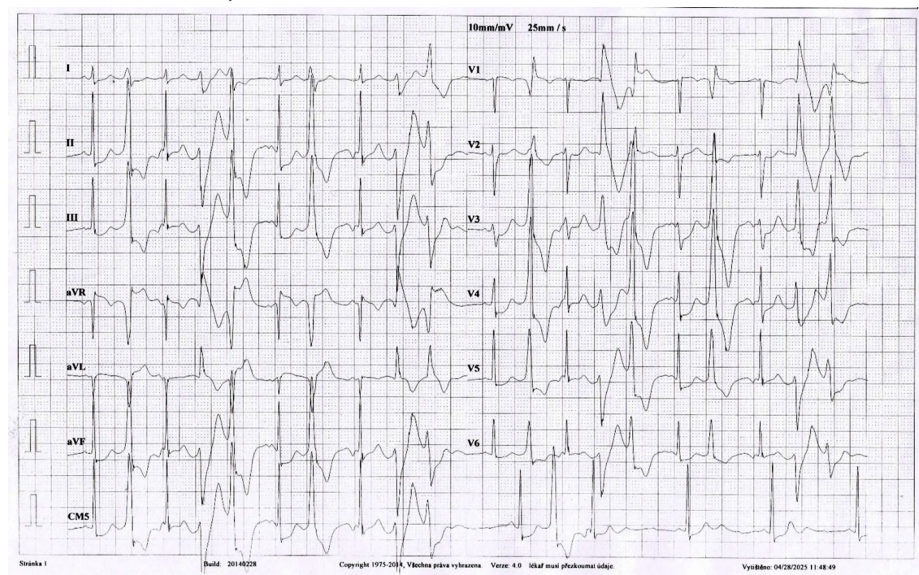
Chronické užívání BB také prodlužuje efektivní refrakterní periodu v komorové tkáni, což snižuje pravděpodobnost vzniku reentry okruhu. V rámci arytmogeneze je jistě podstatný pozitivní vliv BB na sníženou spotřebu kyslíku myokardu. Snížením srdeční frekvence, kontraktility a krevního tlaku zlepšují perfuzi myokardu a zmírňují ischemii podmíněné arytmie, které jsou častým spouštěčem VT/VF u pacientů s nemocí koronárních tepen (5).

### Hereditární arytmické syndromy

Ve skupině dědičných arytmických syndromů, jako např. catecholaminergní polymorfni komorová tachykardie (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia – CPVT) a syndromu dlouhého QT intervalu (LQTS), zaujímají BB v terapeutickém algoritmu jednu z nejdůležitějších rolí a svými účinky výrazně přispívají ke snížení rizika náhlé srdeční smrti (12). Nedílnou součástí terapie těchto syndromů jsou však i režimová opatření, která mají zabránit spouštěcímu mechanismu arytmií. Ve většině případů je doporučeno vyvarovat se velké fyzické či psychické zátěži a dále pak těsná kontrola vnitřního prostředí, především kalemie a magnezemie. U LQTS je potřeba vyvarovat se léků prodlužujících QTc interval.

CPVT je vzácné geneticky podmíněné onemocnění charakterizované komorovými arytmiemi s typickým bidirekčním charakterem (Obr. 2). Jedinci s touto diagnózou mají strukturálně zdravé srdce, klidové EKG je zcela fyziologické a maligní arytmie jsou vyvolány námahou nebo stresem. CPVT významně zvyšuje riziko náhlé srdeční smrti zejména u dětí a mladých dospělých. Genetickým podkladem CPVT bývá v 60% případech mutace v genu *RyR2*, jenž kóduje srdeční ryanodinový receptor. Dědičnost je autozomálně dominantní. Existuje i vzácnější autozomálně recesivní dědičnost, která je vázaná na gen *CASQ2* pro calsequestrin. Ryanodinový receptor společně s calsequestrinem hrají nezastupitelnou roli v intracelulárním hospodaření  $Ca^{2+}$  iontů

**Obr. 2.** EKG obraz bidirekčních komorových kupletů, specifické pro CPVT (catecholaminergní polymorfni komorovou tachykardií)



a tedy i spřažení elektrické excitace s mechanickou kontrakcí myokardu. Porušení tohoto mechanismu vede při beta adrenergní stimulaci k přetížení intracelulárního prostoru  $Ca^{2+}$ , a tím umožňuje vznik pozdních následných depolarizací buňky s rizikem vzniku maligní arytmie (13). BB jsou tedy základem léčby pacientů s CPVT a mají u nich zásadní roli v prevenci arytmii (14).

Studie z roku 2022 provedena Mazzanti et al. publikovaná v časopise JAMA Cardiology dokazuje, že nejsou všechny BB u CPVT stejně účinné (12). Práce porovnávala účinnost jednotlivých BB u 216 pacientů s geneticky potvrzenou diagnózou CPVT (mutace v *RyR2*) a poukázala na významné rozdíly v účinnosti jednotlivých BB. Nejlepší efekt v potlačení život ohrožujících arytmii měl neselektivní BB nadolol, další v pořadí byl propranolol. Naopak selektivní BB (např. metoprolol, atenolol) byly spojeny s šestinásobně vyšším rizikem vzniku maligních arytmii oproti nadololu. Tato zjištění tedy staví nadolol v léčbě CPVT na pozici zlatého standardu a připouští propranolol jako záložní možnost. Naopak selektivním BB je třeba se vyhnout. Jedním z možných vysvětlení rozdílného účinku je právě zvýšená syntéza  $\beta_2$  a  $\beta_3AR$  v srdci při selektivní blokádě  $\beta_1AR$  (11).

Další dědičný arytmiický syndrom LQTS byl v minulosti rovněž považován za velmi vzácné genetické onemocnění. Populační studie však potvrdila prevalenci nejméně 1 : 2 500 (15). Onemocnění se vyznačuje trvalým, či častěji intermitentním patologickým prodloužením QTc intervalu na EKG (Obr. 3). Toto prodloužení na povrchovém EKG je odrazem prodloužení repolarizace komorového myokardu a může vést k život ohrožujícím arytmii, zejména TdP a nakonec k náhlé srdeční smrti, zejména u mladší populace se strukturálně zdravým srdcem.

Ačkoli dříve byla popsána řada typů LQTS, dnes se rozlišují 3 základní typy (LQTS1–3) (16). Jejich základní charakteristiku shrnuje tabulka 1.

BB snižují riziko arytmie u LQTS1 a LQTS2 tím, že snižují vliv adrenergní stimulace, čímž zamezí vzniku komorových extrasystol, které mohou vyvolat maligní arytmii. Mechanismus nespočívá ve zkrácení QTc intervalu, neboť při léčbě BB zůstává hodnota QTc stejná. I zde je

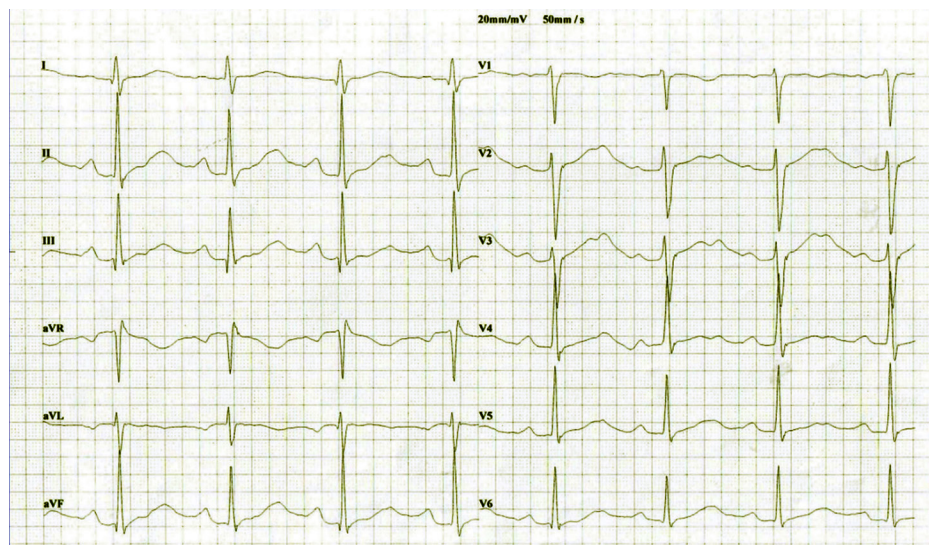
nadolol lékem volby. Nadolol, jakožto neselektivní BB, prokázal v mnoha studiích výrazně vyšší účinnost ve srovnání se selektivními preparáty, a to zejména u vysoce rizikových podskupin, jako jsou pacienti s LQTS2. U pacientů s LQTS1 je jako alternativa opět možný propranolol nebo vysokodávkovaný atenolol (5, 13). Metoprolol nesnižuje riziko náhlé smrti u žádného typu LQTS. Nutno však podotknout, že ani nadolol ani propranolol nejsou v České republice registrované preparáty a je nutno žádat o speciální dovoz, či přípravu formou magistraliter. Základní vlastnosti obou preparátů shrnuje tabulka 2.

### Gravidita a laktace

Propranolol je považován za BB první volby při léčbě tachyarytmii v těhotenství,

a to zejména u žen bez strukturálního srdečního onemocnění. Doporučuje se jak pro akutní, tak i chronickou léčbu SVT, včetně AF a pro dědičné arytmiické syndromy LQTS a CPVT. Propranolol, stejně jako jiné BB, prochází placentou. Existuje ale jen malé riziko intrauterinní růstové retardace, novorozenecké bradykardie a hypoglykemie. Velké registry a kohortové studie nezjistily zvýšené riziko vrozených vad po zohlednění komorbidit matky. Propranolol a metoprolol jsou preferovány před jinými BB, jako je atenolol, který je spojen s vyšším rizikem nepříznivých účinků na plod (zejména růstová restrikce plodu a fetální bradykardie). Propranolol je považován za kompatibilní s kojením, bez významných nežádoucích účinků u kojenců (17).

**Obr. 3.** EKG u LQTS (syndromu dlouhého QT intervalu) – prodloužení QT intervalu a dvouvrcholová T vlna v hrudních svodech



**Tab. 1.** Typy LQT syndromů

Typ	Gen	Postižený kanál	Spouštěcí faktory arytmiických příhod	Terapie
LQTS1	<i>KCNQ1</i>	$I_{Ks}$ (K)	Fyzická aktivita	Nadolol, propranolol
LQTS2	<i>KCNH2</i>	$I_{Kr}$ (K)	Zvukové podněty, emoční stres	Nadolol
LQTS3	<i>SCN5A</i>	$I_{Na}$ (Na)	Klid, spánek	Mexiletin (blokátor Na kanálů)

*K* – draslík, *Na* – sodík,  $I_{Ks}$  – alfa podjednotku iontového kanálu nesoucího pomalu se aktivující opožděný rektifikující K proud,  $I_{Kr}$  – alfa podjednotku iontového kanálu nesoucího rychle se aktivující opožděný rektifikující K,  $I_{Na}$  – sodíkový kanál

**Tab. 2.** Základní charakteristika nadololu a propranololu

Parametr	Nadolol	Propranolol
Biologická dostupnost	30%	15–23%
Poločas účinku	20–24 hodin	3–6 hodin
Metabolismus	renální exkrece (100%)	jaterní exkrece (CYP450)
Dávka	1krát denně (40–160 mg)	2–4krát denně (30–160 mg)
Lipofilita/hydrofilita	hydrofilní	lipofilní, přechod do CNS
Blokáda Na kanálu	NE	ANO

CNS – centrální nervová soustava, CYP450 – cytochrom 450

## Závěr

BB hrají důležitou roli v léčbě srdečních arytmií díky svým silným antiadrenergním účinkům, které prokazatelně snižují morbiditu a mortalitu související s arytmiickými příhodami. Jejich účinnost zahrnuje širokou škálu supraventrikulárních a komorových arytmií, včetně prevence náhlé srdeční smrti u vrozených arytmogenních syndromů (viz Tab. 3). Ačkoli BB nejsou univerzálně účinné u všech arytmiických syndromů a mají svoje kontraindikace, příznivý poměr přínosu a rizika zajišťuje v arytmiologii jejich trvalé ústřední postavení.

## LITERATURA

- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2022;43(40):3997-4126. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>.
- Oliver E, Mayor F Jr, D'Ocon P. Beta-blockers: Historical Perspective and Mechanisms of Action. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2019;72(10):853-862. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.04.006>.
- Vítovec J, Špinarová M. Betablokátory a kardiovaskulární onemocnění - kontroverze 2023. Klinická farmakologie a farmacie. 2024;38(1):5-8. Available from: <https://doi.org/10.36290/far.2024.001>.
- Grandi E, Ripplinger CM. Antiarrhythmic mechanisms of beta blocker therapy. Pharmacol Res. 2019;146:104274. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104274>.
- Wołowiec Ł, Grzešek G, Osiak J, et al. Beta-blockers in cardiac arrhythmias – Clinical pharmacologist's point of view. Front Pharmacol. 2023;09:13:1043714. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1043714>.
- Kotadia ID, Williams SE, O'Neill M. Supraventricular tachycardia: An overview of diagnosis and management. Clin Med (Lond). 2020;20(1):43-47. Available from: <https://doi.org/10.7861/clinmed.cme.20.1.3>.

Tab. 3. Indikace BB u jednotlivých arytmií

Typ arytmie	Doporučený BB	Poznámka
Fibrilace síní	Bisoprolol, atenolol, carvedilol, metoprolol, sotalol	kontrola srdeční frekvence; sotalol i kontrola rytmu
Flutter síní	Metoprolol, bisoprolol, atenolol, carvedilol, sotalol	kontrola srdeční frekvence; sotalol pro kontrolu rytmu
SVT	Metoprolol, sotalol, bisoprolol, atenolol	kontrola srdeční frekvence sotalol i jako prevence vzniku
AVNRT	Metoprolol, atenolol, bisoprolol, sotalol	zpomalení AV uzlového vedení
Komorová tachykardie	Metoprolol, bisoprolol, atenolol, carvedilol, sotalol, propranolol	sotalol pro kontrolu rytmu; propranolol v těhotenství; u strukturálního onemocnění srdce snižují mortalitu
Komorové extrasystoly	Metoprolol, bisoprolol, atenolol, sotalol	adrenergně spouštěné nebo u strukturálního onemocnění srdce
LQTS	Nadolol, propranolol	CAVE selektivní BB, tyto kontraindikovány
CPVT	Nadolol, propranolol	CAVE selektivní BB, tyto kontraindikovány

SVT – supraventrikulární tachykardie, AVNRT – AV nodální reentry tachykardie, LQTS – syndrom dlouhého QT intervalu, CPVT – katecholaminergní polymorfni komorová tachykardie, BB – betablokátory

- Kowey PR, Friehling TD, Marinchak RA. Electrophysiology of beta blockers in supraventricular arrhythmias. Am J Cardiol. 1987;60(6):32D-38D. Available from: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(87\)90706-5](https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)90706-5).
- Katritsis DG, Josephson ME. Classification, Electrophysiological Features and Therapy of Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2016;5(2):130-135. Available from: <https://doi.org/10.15420/AER.2016.18.2>.
- Buttner R. Atrioventricular Re-entry Tachycardia (AVRT). Life in the fastlane 2022 [online]. Available from: <https://litfl.com/atrioventricular-re-entry-tachycardia-avrt/>.
- Ioannou A. Atrial fibrillation with ventricular pre-excitation: a diagnosis that must not be missed. Archives of Medical Case Reports and Case Study. 2022;5(4):01-03. Available from: <https://doi.org/10.31579/2692-9392/106>.
- Pellman J, Sheikh F. Atrial fibrillation: mechanisms, therapeutics, and future directions. Compr Physiol. 2015;5(2):649-665. Available from: <https://doi.org/10.1002/cphy.c140047>.
- Mazzanti A, Kukavica D, Trancuccio A, et al. Outcomes of Patients With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Treated With  $\beta$ -Blockers. JAMA Cardiol. 2022;7(5):504-512. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.0219>.

- Aggarwal A, Stolar A, Alam MM, et al. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: Clinical Characteristics, Diagnostic Evaluation and Therapeutic Strategies. J Clin Med. 2024;13(6):1781. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm13061781>.
- Ackerman MJ, Prior SG, Dubin AM, et al. Beta-blocker therapy for long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Are all beta-blockers equivalent? Heart Rhythm. 2017;14(1):e41-e44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.09.012>.
- Groffen AJ, Bikker H, Christiaans I. Long QT Syndrome Overview. In GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 1993. 2003 Feb 20 [updated 2024 Mar 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1129/>.
- Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, et al. Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. J Am Coll Cardiol. 2011;57(1):51-59. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.038>.
- Tamirisa KP, Elkayam U, Briller JE, et al. Arrhythmias in Pregnancy. JACC Clin Electrophysiol. 2022;8(1):120-135. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.10.004>.



**FACEBOOK**

<https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/>

@SolenMedicalEducation



**INSTAGRAM**

[https://www.instagram.com/solen\\_cz/](https://www.instagram.com/solen_cz/)

@solen\_cz



**LINKEDIN**

<https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/>

#solenmedicaleducation

» ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**

» **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH

» UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**

» **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY

» INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH

... a mnoho dalšího

... **nenechte si ujít aktuální informace**  
o možnostech medicínského vzdělávání

# Betablokátory v léčbě srdečního selhání

Monika Špinarová, Karel Lábr

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

Srdeční selhání je časté onemocnění se závažnou prognózou. Léčba je vždy komplexní a zahrnuje farmakologické i nefarmakologické postupy.

Betablokátory (BB) jsou jedním ze základních pilířů léčby chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF). V doporučených postupech jsou v této indikaci uvedeny bisoprolol, carvedilol, metoprolol sukcinát a nebivolol. Léčba betablokátory se zahajuje u stabilních, euvolemických pacientů, a to obvykle nízkou dávkou s postupnou užití. Jediný důvod pro nepodávání betablokátorů u těchto pacientů jsou kontraindikace. U srdečního selhání s mírně sníženou ejekční frakcí (HFmrEF) mohou být BB zváženy na základě metaanalýz z velkých studií, pro podávání betablokátorů u pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF) zatím nemáme dostatek důkazů. U nemocných s akutním srdečním selháním může podávání betablokátorů pomoci především u stavů spojených s výraznější tachykardií. Pozornost je třeba věnovat pacientům s akutní dekompenzací, kteří již léčeni betablokátory byli. Zde se snažíme v léčbě betablokátory pokračovat, pokud je nutné jejich vysazení, zavádíme je zpět do medikace ihned po stabilizaci.

**Klíčová slova:** betablokátory, chronické srdeční selhání, akutní srdeční selhání.

## Beta-blockers in the treatment of heart failure

Heart failure is a common disease with a serious prognosis. Treatment is always complex and includes both pharmacological and non-pharmacological processes. Beta-blockers are one of the fundamental drugs in treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). The recommended drugs include bisoprolol, carvedilol, metoprolol succinate and nebivolol. Beta-blockers should be initiated in clinically stable, euvolemic, patients at a low dose and gradually uptitrated to the maximum tolerated dose. The only reason for not administering beta-blockers in these patients are contraindications. We do not have enough evidences for recommendation to administer beta-blockers in patients with HFmrEF and HFpEF.

In patients with acute heart failure, administration of beta-blockers can help mainly in conditions associated with tachycardia. Attention should be paid to patients with acute decompensation who have already been treated with beta-blockers. We try to continue treatment with beta-blockers in these patients, and if the discontinuation is necessary, we reintroduce them into the medication immediately after stabilization.

**Key words:** beta-blockers, chronic heart failure, acute heart failure.

## Úvod

Srdeční selhání (SS) je časté onemocnění se závažnou prognózou. Postihuje širokou škálu pacientů. Prevalence i incidence ve všech rozvinutých zemích neustále roste. Souvisí to se stárnutím populace, ale také s přežíváním nemocných s dříve fatálními sr-

dečními příhodami. Tak jako u jiných nemocí je v případě srdečního selhání důležitá prevence, včasný záchyt onemocnění a správně vedená léčba.

Léčba je vždy komplexní a zahrnuje farmakologické i nefarmakologické postupy. Vždy je nezbytné primárně léčit jakoukoliv odstra-

## 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 18<sup>th</sup> 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:

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(3):160-164

<https://doi.org/10.36290/far.2025.059>

Článek přijat redakcí: 9. 4. 2025

Článek přijat k tisku: 4. 8. 2025

**MUDr. Monika Špinarová, Ph.D., MSc.**

monika.spinarova@fnusa.cz

nitelnou příčinu. Režimová a dietní opatření jsou volena podle stadia onemocnění.

Farmakoterapie má nezastupitelnou úlohu a její správné vedení a načasování musí vždy určovat zkušený lékař. Pacient se srdečním selháním musí přijmout fakt, že bude dlouhodobě užívat kombinaci léků. Jen tak lze zabránit rozvoji onemocnění a většinou i docílit stavu, kdy pacient i přes trvající poruchu funkce srdečních komor může mnoho let žít kvalitním životem.

## Betablokátory v historii srdečního selhání

Ještě v sedmdesátých letech byly betablokátory pokládány za kontraindikované při srdečním selhání. V roce 1975 poprvé publikovali Waagstein a spol. práci o vlivu dlouhodobé blokady beta receptorů u městnavé kardiomyopatie u 7 nemocných, u kterých byla neinvazivně sledována funkce levé komory. Ačkoliv došlo ke zlepšení klinického stavu pacientů, zlepšení hemodynamických ukazatelů a zmenšení velikosti srdce na rtg, byla tato studie celosvětově velmi kritizována (1). Autoři se však nenechali odradit a pokračovali dále ve výzkumu.

V roce 1979 následovala práce Swedberga a spol., kteří ukázali v nerandomizované skupině 24 nemocných, že pokud kromě digitalisu a diuretik dostávali betablokátor (metoprolol, practolol či alprenolol), měli nižší mortalitu než retrospektivně vybraní kontrolní nemocní, kteří byli léčeni pouze diuretiky a digitalisem (2).

Ačkoliv šlo o dvě významné práce, byly bohužel provedené na malém počtu pacientů, takže nesplňovaly požadavky kladené na klinickou studii v rámci evidence based medicine. Výzkum vlivu BB na prognózu nemocných se srdečním selháním v osmdesátých letech pokračoval dále i když stále na zvířecích modelech či malém počtu nemocných.

Patofyziologický podklad těchto studií je založen na zvýšené neurohumorální aktivitě, zvláště katecholaminů, které mají řadu nepříznivých účinků na myokard u srdečního selhání. Betablokátory snižují spotřebu kyslíku v myokardu, zabraňují toxickému působení katecholaminů, upravují hustotu beta receptorů v myokardu, potlačují vznik maligních arytmií, snižují neurohumorální stimulaci (katecholaminy, angiotenzin II, endotelin) a upra-

vují srdeční frekvenci. Mají také antiischemický účinek, což je výhodné zvláště u ischemické choroby srdeční.

V devadesátých letech minulého století přišlo definitivní potvrzení příznivých účinků BB u nemocných se srdečním selháním.

První velká dvojitě slepá studie s BB byla U.S. Carvedilol Heart Failure z 1996 s carvedilem. Zařazeno bylo 1 094 pacientů se srdečním selháním NYHA II–IV s ejekční frakcí pod 35 %. Placebo dostalo 398 nemocných a carvedilol 696. Všichni nemocní byli léčeni digoxinem (90 %), diuretiky (95 %) a inhibitory ACE (95 %). Ve srovnání s placebem byla léčba carvedilem doprovázena snížením rizika hospitalizace z kardiovaskulárních příčin o 27 % (19,6 % vs. 14,1 %;  $p < 0,036$ ), stejně jako snížení kombinovaného rizika hospitalizací nebo úmrtí (24,6 % vs. 15,8 %;  $p < 0,001$ ) (3).

Následovaly pak další velké studie jako CIBIS II s bisoprololem, MERIT-HF s metoprololem, COPERNICUS s carvedilem, SENIORS s nebivololem (4–7). Studie CAPRICORN s carvedilem potvrdila přínos betablokátorů u nemocných po infarktu myokardu s dysfunkcí levé komory (8).

## Chronické srdeční selhání

Chronické srdeční selhání (CHSS) je závažné onemocnění s vysokou mortalitou a morbiditou, a v posledních letech také narůstající prevalencí. Cílem léčby těchto pacientů je zlepšit jejich klinický stav, funkční kapacitu a kvalitu života, snížit riziko hospitalizace a snížit mortalitu. Evropská doporučení z roku 2021 staví kvalitu života na rovnocennou úroveň jako úmrtí. Léky, které zlepšují kvalitu života, resp. snižují počet hospitalizací, jsou stejně důležité jako léky s prokázaným efektem na mortalitu (9, 10).

Dle doporučených postupů se srdeční selhání dělí na odlišné fenotypy na základě hodnoty ejekční frakce levé komory (EF LK), a to na srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (Heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) s EF LK  $\leq 40\%$ , srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí (Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction, HFmrEF) s EF LK 41–49 %, a srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (Heart Failure with preserved Ejection Fraction, HFpEF) s EF LK  $\geq 50\%$  (9, 10).

## Srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF)

Mezi současné základní pilíře léčby HFrEF patří: inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I), blokátory receptoru AT1 pro angiotenzin II (ARB, sartany) nebo inhibitor angiotenzinových receptorů a neprilysinu (ARNI), betablokátory, inhibitory sodíko-glukózového kontransportéru 2 (SGLT2i, glifloziny) a antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA). Diuretika představují symptomatický základ léčby u pacientů se známkami městnání.

Betablokátory jsou jednoznačně doporučeny jako léky první volby všem symptomatickým nemocným se srdečním selháním (NYHA II–IV) ve stabilizovaném stavu jak ischemické, tak neischemické etiologie a sníženou EF, pokud nemají kontraindikace k podávání. Jejich příznivý vliv na mortalitu, funkční zlepšení a oddálení progresu srdečního selhání byl pozorován bez rozdílu pohlaví, věku, funkční klasifikaci či hodnoty ejekční frakce. Na základě metaanalýz velkých klinických studií bylo prokázáno, že BB snižují mortalitu především u nemocných se sinusovým rytmem, u nemocných s fibrilací síní je jejich efekt neutrální.

BB by měly být nasazovány u všech klinicky stabilních nemocných na zavedené konvenční medikaci srdečního selhání (ACE-I/ARNI, SGLT2i, MRA). Pacienti ve funkční třídě NYHA IV musí být hemodynamicky stabilizováni (tzn. na perorální diuretické léčbě) (9, 10).

Jediným důvodem nepodávání BB u těchto pacientů jsou absolutní kontraindikace: astma bronchiale, těžké formy CHOPN, symptomatické bradykardie a hypotenze. U relativních kontraindikací vždy zvažujeme riziko vs. prospěch: diabetes mellitus s možnými hypoglykemickými stavy, lehčí formy CHOPN (zde provést před nasazením spirometrické vyšetření s následným otestováním BB), ICHDK (11).

Nastavením farmakologické léčby se zabývala studie STRONG-HF. Ta prokázala bezpečnost a účinnost přístupu založeného na zahájení a titraci perorální medikamentózní léčby srdečního selhání během dvou dnů před předpokládaným propuštěním z nemocnice a při následných návštěvách, které proběhly brzy po propuštění. Na základě výsledků této studie se nyní doporučuje vysoce intenzivní péče po zahájení a rychlá titrace perorální léčby srdečního selhání a pečlivé sledování

v prvních šesti týdnech po propuštění (12). Při každé kontrole je nutné sledovat krevní tlak a tepovou frekvenci, klinický stav a event. změny hmotnosti (zvýšení může znamenat retenci tekutin). Při objevení nežádoucích účinků zvyšujeme dávky BB pomaleji do dosažení maximální dávky nebo maximální tolerované dávky. I nízká dávka BB je prospěšnější než žádná. Vedlejší účinky, které mohou limitovat dávku, jsou zejména bradykardie, slabost, únava a gastrointestinální symptomy. Při zahájení léčby může dojít k přechodnému zhoršení obtíží, které však není důvodem k ukončení léčby BB. Ke klinickému zlepšení pacientů dochází obvykle až po 3–6 měsících nepřerušené léčby.

Doporučené BB jsou uvedeny v tabulce 1. Preferovány jsou kardioselektivní BB. Betablokátory s ISA (vnitřní sympatomimetická aktivita) jsou kontraindikovány.

Podáváním betablokátorů u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí v české populaci se detailně věnoval registr FARmakologie a NeuroHumorální aktivace (FAR-NHL), který ukázal, že téměř 94 % těchto pacientů dostávalo betablokátor, nicméně jen 17 % dosáhlo na cílovou dávku. Čím těžší měl pacient onemocnění vyjádřené nižším tlakem, sníženou glomerulární filtrací, ejekční frakcí levé komory, hmotností či vyšší hodnotou natriuretických peptidů, tím nižší dávku BB toleroval (13).

### Srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí (HFmrEF) a srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF)

Betablokátory mají řadu klinických kardialních indikací, včetně hypertenze, chronického koronárního syndromu, arytmií, stejně jako mnoho nekardialních indikací, jako jsou třes, portální hypertenze a migrény. Jako takové patří mezi nejčastěji používané skupiny léků u pacientů se srdečním onemocněním. Avšak důkazní základ pro použití betablokátorů v léčbě HFmrEF a HFpEF dosud chybí, a proto existuje jen omezený návod, zda a jak betablokátory u těchto pacientů podávat.

Aktuální doporučené postupy uvádějí, že inhibitory blokátorů renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), betablokátory a antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA)

Tab. 1. Doporučené dávkování BB u HFpEF

	Úvodní dávka	Cílová dávka
<b>BB (blokace receptorů)</b>		
bisoprolol (selektivní $\beta_1$ )	1x 1,25 mg	1x 10 mg
carvedilol (smíšené $\alpha$ , $\beta_1$ , $\beta_2$ )	2x 3,125 mg	2x 25 mg
metoprolol (selektivní $\beta_1$ )	1x 12,5–25 mg	1x 200 mg
nebivolol (selektivní $\beta_1$ )	1x 1,25 mg	1x 10 mg

BB – betablokátory, HFpEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí

mohou být u pacientů s HFmrEF zváženy na základě *post hoc* analýz z velkých randomizovaných studií, které tyto pacienty zahrnovaly (14).

Pro léčbu HFpEF však neexistují žádná data pro léčbu betablokátory, která by snižovala mortalitu a/nebo morbiditu (9, 14).

Během posledních dvou desetiletí došlo k určitému odklonu od rutinního podávání betablokátorů u srdečních onemocnění, která často koexistují se srdečním selháním a EF  $\geq 40\%$ . Poté, co četné studie prokázaly, že betablokátory jsou pro snížení kardiovaskulárního rizika horší než ostatní antihypertenziva, nejsou již betablokátory doporučovány jako léky první volby pro snížení krevního tlaku (15–18). Postupem času se také oslabilo doporučení pro užívání betablokátorů u ischemické choroby srdeční. Přestože betablokátory snižují mortalitu v bezprostředním období po infarktu myokardu, nezdá se, že by betablokátory měly přínos pro celkovou mortalitu déle než 1 až 2 roky po infarktu myokardu nebo u pacientů s chronickým koronárním onemocněním, kteří mají normální ejekční frakci levé komory (15, 19).

Další studie, které by přesněji definovaly používání betablokátorů u pacientů s EF  $\geq 40\%$ , jsou jistě žádoucí.

### Akutní srdeční selhání

Akutní srdeční selhání (ASS) je klinický syndrom s nízkým minutovým výdejem, hypoperfúzí tkání, zvýšeným plicním tlakem v zaklínění a s městnáním v tkáních. Nejčastěji se manifestuje jako jeden ze čtyř hlavních klinických projevů, které se ovšem mohou překrývat: akutně dekompenzované srdeční selhání, akutní plicní edém, izolované selhání pravé komory a kardiogenní šok.

V léčbě ASS jsou klasicky používány diuretika, vazodilatancia, pozitivně inotropní látky, vazopresory a ostatní látky (opiáty, anxiolytika a další). Probíhá také výzkum nových molekul,

kdy většina z nich skončila zklamáním, protože nepřinesly průkaz na snížení mortality

ASS bylo vzhledem k obavě z negativně inotropního efektu, hypotenze a bradykardie dlouhou dobu považováno za absolutní kontraindikaci podávání betablokátorů. Tradičně bylo jejich použití odkládáno až na období oběhové stabilizace.

První zkušenosti s podáváním betablokátorů při akutním srdečním selhání byly získány u nemocných s akutním infarktem myokardu (AIM). Podle prací z období před zavedením akutní revaskularizace betablokátory podané v prvních 6 hodinách AIM snižovaly mortalitu o 13–19% (20).

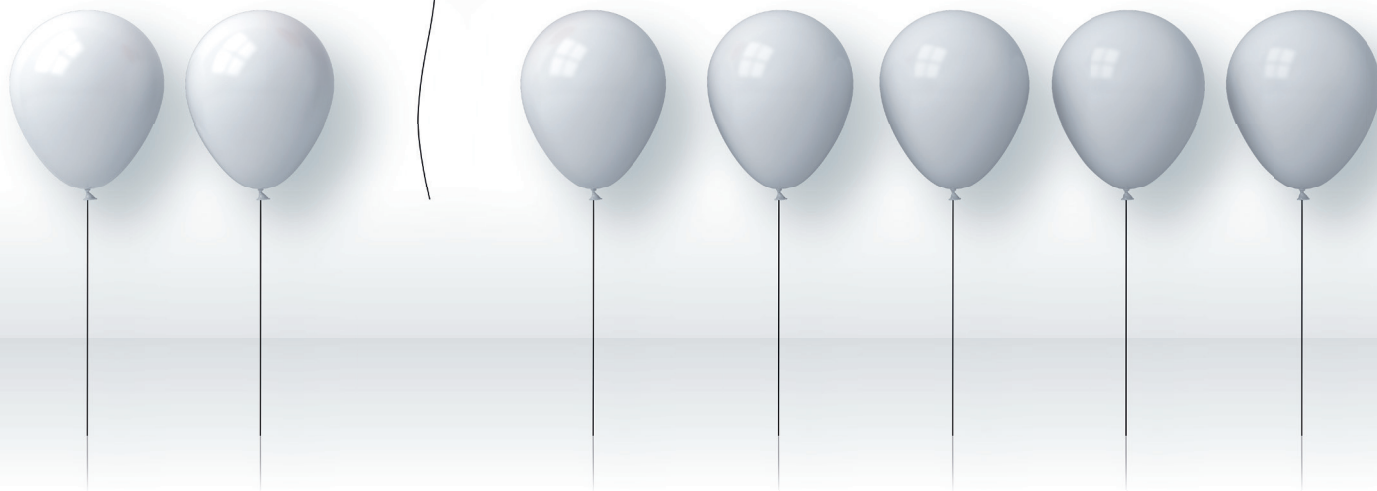
V současné době je možné podávat betablokátory při akutním srdečním selhání při tachykardii či tachyarytmii, u které lze předpokládat, že je spíše příčinou než důsledkem srdečního selhání a je rezistentní k jiným léčebným postupům. U nemocných s tachykardií, známkami ischemie a systolickým tlakem vyšším než 90 mmHg se upřednostňují krátkodobě působící beta-1-selektivní betablokátory podávané intravenózně.

Pro akutní úpravu komorové frekvence u pacientů s fibrilací síní je doporučeno jako léčbu první linie zvážit použití betablokátorů a/nebo digoxinu.

U léčby akutní srdeční dekompenzace pacientů s již léčeným srdečním selháním je třeba věnovat zvláštní pozornost manipulaci s chronickou medikací. Při městnání jako převažujícím příznakem pokračujeme v podávání stejných, popřípadě snížených dávek betablokátorů. Při známkách nízkého srdečního výdeje musíme dávku snížit, ale i zde se snažíme betablokátory nevysazovat. Těžká dekompenzace samozřejmě již vysazení vyžaduje. Po zvládnutí stavu se však snažíme léky znovu zavést, nutná je titrace od nízkých dávek. Znovuzahájení léčby betablokátorem, nebo zvýšení dávky by mělo proběhnout ještě za hospitalizace v nemocnici.



## LÉČÍME SRDCEMÍ



### NEZAMĚNITELNOST s ostatními léky díky unikátnímu tvaru tablety<sup>1</sup>

#### Zkrácená informace o přípravku

**Concor COR 2,5 mg, Concor COR 5 mg, Concor COR 10 mg**, potahované tablety. **Složení:** 1 potahovaná tableta obsahuje 2,5 mg nebo 5 mg nebo 10 mg bisoprololu fumaras. **Indikace:** Léčba stabilizovaného chronického srdečního selhání se sníženou systolickou funkcí levé komory spolu s ACE inhibitory, diuretiky a případně srdečními glykosidy. **Kontraindikace:** Bisoprolol je kontraindikován u pacientů s chronickým srdečním selháním u následujících stavů: akutní srdeční selhání nebo dekompenzace srdečního selhání vyžadující i.v. inotropní terapii, kardiogenní šok, AV blok druhého nebo třetího stupně (bez zavedeného kardiostimulátoru), syndrom chorého sinu, sinoatriální blok, bradykardie pod 60 tepů/min před zahájením léčby, hypotenze (systolický tlak pod 100 mm Hg), těžké astma bronchiale, pozdní stádia ischemické choroby dolních končetin a Raynaudův syndrom, neléčený feochromocytom, metabolická acidóza, přecitlivělost na bisoprolol nebo pomocné látky obsažené v přípravku. **Zvláštní upozornění:** Bisoprolol musí být podáván s opatrností u těchto stavů: tendence k bronchospasmu (astma bronchiale, obstrukční choroba bronchopulmonální), diabetes mellitus s vysokým kolísáním hladin krevního cukru; mohou být maskovány příznaky hypoglykémie, přísná redukční dieta, probíhající desenzibilizační terapie, AV blok prvního stupně, Prinzmetalova angina pectoris, ischemická choroba dolních končetin (zhoršení obtíží se může objevit zvláště na začátku léčby), celková anestézie. **Těhotenství a kojení:** Bisoprolol by neměl být užíván během těhotenství a kojení. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ( $\geq 1/10$ ): bradykardie. Časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): zhoršení srdečního selhání, závratě, bolest hlavy, gastrointestinální potíže, jako je nevolnost, zvracení, průjem a zácpa, pocit chladu nebo necitlivosti v končetinách, hypotenze, astenie, únava. **Interakce:** Nedoporučené kombinace: blokátory kalciového kanálu typu verapamilu a v menším rozsahu diltiazemu: negativní vliv na kontraktilitu a AV vedení. Intravenózní podání verapamilu u pacientů léčených betablokátozem může vést k prohloubené hypotenzii a AV bloku. Antiarytmika třídy I (např. chinidin, disopyramid, lidokain, fenytoin, flekainid, propafenon): možné zesílení účinků na AV převod a zesílení negativně inotropního účinku. Centrálně působící antihypertenziva, jako je klonidin a další (např. methyldopa, moxonidin, rilmenidin): současné užívání centrálně působících antihypertenziv může zhoršit srdeční selhání snížením centrálního tonu sympatiku (snížení srdeční frekvence a srdečního výdeje, vasodilatace). Náhlé vysazení, zvláště před ukončením léčby betablokátozem, může zvýšit riziko „rebound hypertenze“. **Dávkování:** Léčba bisoprololem má být zahájena postupnou titrací dávky podle následujících kroků: 1,25 mg denně po dobu 1 týdne; v případě dobré tolerance zvýšit na 2,5 mg denně další týden; v případě dobré tolerance zvýšit na 3,75 mg denně další týden; v případě dobré tolerance zvýšit na 5 mg denně další 4 týdny; v případě dobré tolerance zvýšit na 7,5 mg denně další 4 týdny; v případě dobré tolerance zvýšit na 10 mg denně jako udržovací dávka. Maximální doporučená dávka je 10 mg denně. Pokud není maximální doporučená dávka dobře tolerována, může být zváženo postupné snížení dávkování. Tablety bisoprololu se polykají celé ráno, mohou se užívat zároveň s jídlem, zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny. Tablety se nezvýkají. **Balení:** 28, 56 nebo 100 potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel registračního rozhodnutí:** Merck spol.s.r.o, Praha, Česká republika. **Registrační číslo:** Concor COR 2,5 mg: 77/026/01-C, Concor COR 5 mg: 77/027/01-C, Concor COR 10 mg: 77/028/01-C. **Podmínky uchování:** Concor COR 2,5 mg uchovávejte při teplotě do 25 °C. Concor COR 5 mg a Concor COR 10 mg uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Datum poslední revize textu:** 06. 11. 2020. Výdej na lékařský předpis.

**Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku.**

Úplnou informaci o přípravku poskytneme na adrese společnosti Merck spol. s r.o.

MERCK spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4, tel: +420 272 084 211, www.merck.cz

U nemocných doposud betablokátory neléčených má být léčba zahájena ihned po stabilizaci.

## Závěr

Betablokátory jsou v kardiologii jedny z nejpoužívanějších léků s velmi širokým spektrem indikací. Zcela jednoznačné je jejich

doporučení u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. V doporučených postupech jsou v této indikaci uvedeny bisoprolol, carvedilol, metoprolol sukcinát a nebivolol. U HFmrEF mohou být BB zváženy na základě metaanalýz z velkých studií, pro podávání betablokátorů u pacientů s a HFpEF zatím nemáme dostatek důkazů.

V léčbě akutního srdečního selhání mohou být betablokátory použity ke zvládnutí některých tachyarytmií, nebo k úpravě srdeční frekvence. Pozornost je třeba věnovat pacientům s akutní dekompenzací, kteří již byli betablokátory léčeni. Zde se snažíme v léčbě betablokátory pokračovat, pokud je nutné jejich vysazení, zavádíme je zpět do medikace ihned po stabilizaci.

## LITERATURA

1. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, et al. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1975;37(10):1022-1036.
2. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, et al. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet*. 1979;1(8131):1374-1376.
3. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1349-1355.
4. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
5. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*. 2000;283(10):1295-1302.
6. 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(17):2194-2199.
7. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. 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(3):215-225.
8. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9266):1385-1390.
9. 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(36):3599-3726.
10. Málek F, Veselý J, Pudil R, et al. Souhrn Doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání z roku 2021. *Cor et Vasa*. 2022;64(2):121-162.
11. Martínez-Sellés M, Grodzicki T. Modification of Cardiovascular Drugs in Advanced Heart Failure: A Narrative Review. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:883669.
12. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet*. 2022;400(10367):1938-1952.
13. Lábr K, Špinar J, Pařenica J, et al. Betablokátory v registru chronického srdečního selhání FAR NHL. 2017 [citován 1. duben 2025];19(1). Dostupné z: <https://www.muni.cz/vyzkum/publikace/1394274>.
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2023;44(37):3627-3639.
15. Arnold SV, Silverman DN, Gosch K, et al. Beta-Blocker Use and Heart Failure Outcomes in Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2023;11(8, Part 1):893-900.
16. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-967.
17. 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.
18. 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. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-1324.
19. 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(8251):823-827.
20. 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(12):43F-49F.

# Léčba polymorbidních pacientů s roztroušenou sklerózou

Martina Petrášová<sup>1,2</sup>, Jan Kočica<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

<sup>2</sup>Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Brno

<sup>3</sup>Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Brno

Přehled shrnuje praktické zásady léčby polymorbidních pacientů s roztroušenou sklerózou. Komorbidity jsou časté a zásadně ovlivňují diagnostiku, prognózu i volbu chronické léčby (DMT); radiografickou aktivitu u vaskulárních komorbidit je proto nutné interpretovat v kontextu dalších biomarkerů. U vysoce aktivních forem má své místo časná vysoce účinná terapie (např. anti-CD20 protilátky, cladribin či natalizumab), vždy s důslednou farmakovigilancí. Překryvné diagnózy lze bezpečně adresovat paralelně na komorbiditu cílenou léčbou (např. anti-CGRP u migrény), zatímco některým monoklonálními protilátkami je vhodné se u roztroušené sklerózy vyhnout (např. anti-TNF $\alpha$ ). Věk a imunosenescence snižují očekávaný efekt některých DMT a zvyšují rizika; u stabilních nemocných lze uvažovat o opatrné de-eskalaci, zároveň však i ve vyšším věku vidáme relapsy a je třeba léčbu individualizovat. Doporučen je systematický přístup s využitím standardizovaných check-listů, aktivním vyhledáváním a léčením komorbidit a multidisciplinárním sdíleným rozhodováním s pacientem s důrazem na výslednou kvalitu života.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, komorbidity, kombinovaná farmakoterapie, monoklonální protilátky.

## Treatment of multimorbid patients with multiple sclerosis

The review summarises practical principles for treating polymorbid patients with multiple sclerosis. Comorbidities are common and strongly influence diagnosis, prognosis, and the choice of chronic disease-modifying therapy (DMT); radiographic activity in the setting of vascular comorbidities should therefore be interpreted in the context of additional biomarkers. In highly active disease, early high-efficacy therapy (e.g., anti-CD20 antibodies, cladribine, or natalizumab) has a clear role, always coupled with rigorous pharmacovigilance. Overlapping conditions can be managed safely with parallel, comorbidity-targeted treatment (e.g., anti-CGRP for migraine), whereas some monoclonal antibodies are best avoided in multiple sclerosis (e.g., anti-TNF $\alpha$ ). Age and immunosenescence attenuate the expected effect of some DMTs and increase risks; in stable patients, cautious de-escalation may be considered, yet relapses still occur at older ages and therapy should remain individualised. A systematic approach using standardised checklists, active screening and management of comorbidities, and multidisciplinary shared decision-making with the patient, focused on overall quality of life, is recommended.

**Key words:** multiple sclerosis, comorbidity, drug therapy, combination, monoclonal antibodies.

## Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění centrálního

nervového systému (CNS) charakterizované zánětlivou demyelinizací a postupnou neurodegenerací. Klíčovým mechanismem se jeví

## 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 18<sup>th</sup> 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.* 2025;39(3):165-170

<https://doi.org/10.36290/far.2025.060>

Článek přijat redakcí: 24. 8. 2025

Článek přijat k tisku: 13. 10. 2025

**MUDr. Jan Kočica, Ph.D.**

kocica.jan@fnbrno.cz

aktivace autoreaktivních T-lymfocytů, mikroglie, porušení hematoencefalické bariéry a poškození myelinových pochev i oligodendrocytů samotných, což vede k narušení nejen axonální signalizace (1). Patogeneze zahrnuje komplexní interakci genetických predispozic a environmentálních faktorů. Mezi dobře etablované rizikové faktory patří například infekce virem Epstein–Barrové (EBV), nízká hladina vitamínu D, kouření a obezita v adolescenci (2, 3). Významně se uplatňují i genetické faktory, zejména HLA-DRB1\*15:01 alela, ale také faktory ovlivňující imunitní odpověď a mikrobiotu (4). RS je jednou z nejčastějších příčin neurologické invalidity u mladých, socioekonomicky aktivních dospělých. Celosvětově je podle Atlas of MS (2023) postiženo přibližně 2,9 milionu osob, s výraznými geografickými rozdíly v prevalenci (5). V České republice se prevalence odhaduje na 160–180/100 000 obyvatel a incidence na 6–8 případů na 100 000 obyvatel ročně, přičemž onemocnění častěji postihuje ženy (poměr cca 3 : 1) (6). Onemocnění se projevuje širokým spektrem neurologických symptomů, od motorických a senzitivních poruch přes poruchy zraku (typická optická neuritida) a rovnováhy až po kognitivní dysfunkci a chronickou únavu (7). Výsledný klinický obraz se také může lišit podle fenotypu onemocnění:

- relaps-remitentní forma (RRRS) – nejčastější, cca 85 % pacientů při diagnóze; střídání atak a remisí,
- sekundárně progresivní forma (SPRS) – postupný přechod z RRMS, s nárůstem disability nezávisle na relapsech,
- primárně progresivní forma (PPMS) – asi 10–15 % případů; od počátku kontinuální progresse bez jasných relapsů (8, 9).

Moderní pohled chápe RS spíše jako kontinuum patologických procesů, než výše popsané fenotypy, kdy zánět a neurodegenerace probíhají paralelně od časných stadií, byť s různou klinickou manifestací v čase (10). Na výsledné disability pacientů se tak podílí nejenom vlastní relapsy onemocnění (tzv. relaps associated worsening (RAW)), ale i část disability narůstající mimo zjevnou zánětlivou aktivitu onemocnění (tzv. progresse nezávislá na relapsech (PIRA)) (11, 12). Diagnóza spočí-

vá v kombinaci typického klinického obrazu, zobrazovacích metod (zejména magnetické rezonance), analýzy mozkomíšního moku (průkaz oligoklonálních páسů či pozitivní index volných řetězců kappa), a pomocných testů, jako jsou evokované potenciály či jiná paraklinická vyšetření. Základním vodítkem jsou McDonaldova kritéria (2017, aktuálně diskutované revize z roku 2024) (13, 14). Rozšíření možností diagnostiky a dostupnosti vysoce účinné terapie prodloužilo očekávanou délku života pacientů a snížilo míru těžké invalidity (15). S tím však přichází i nové výzvy – narůstá počet pacientů vyššího věku a pacientů s více souběžnými onemocněními, což má zásadní dopad na volbu léčby, bezpečnostní profil a farmakovigilanci.

### Komorbidity a polymorbidita pacientů s roztroušenou sklerózou

Komorbiditou označujeme přítomnost jiného onemocnění, které existuje současně s RS, aniž by šlo o přímou komplikaci základní choroby (16). Prevalence komorbidit u pacientů s RS je vysoká a zahrnuje široké spektrum stavů – od kardiovaskulárních a metabolických onemocnění přes psychiatrické poruchy až po další autoimunitní choroby. Aktuálně je známo, že komorbidity mohou:

- ovlivnit fenotyp a průběh RS (17),
- zkomplikovat a prodloužit diagnostiku (např. únavu či kognitivní deficit lze připsat jak RS, tak depresi, anémii nebo spánkové apnoe) (18),
- ovlivnit výběr a bezpečnost chronické léčby (19),
- zhoršit prognózu, zvýšit mortalitu a zhoršit kvalitu života (18, 20).

Zvláštní pozornost zasluhuje odlišení mezi projevem RS, nežádoucím účinkem léčby a projevem komorbidit. Například tranzitorní zhoršení příznaků při infekci (pseudoataka) může být zaměněna za aktivitu základní choroby (21). Nejčastější komorbidity a jejich výskyt zmiňuje tabulka 1.

Polymorbidita je definována jako přítomnost dvou a více chronických onemocnění u jednoho pacienta (27). U RS je její prevalence v čase rostoucí, a to zejména v důsledku stárnutí populace pacientů a prodloužování doby přežití s chorobou.

Specifickým problémem u RS je radiografická progresse bez klinických relapsů a progresse nezávislá na relapsech (PIRA), které mohou být ovlivněny jak vlastní neurodegenerací, tak přítomností komorbidit (např. cévní leukoencefalopatie) (11, 21, 28). Zmíněný fakt může být matoucí i při rozhodování o eskalaci léčby na základě samotné radiografické aktivity.

Únava je příkladem symptomu s multifaktoriální etiologií – od vlastní RS přes spánkovou apnoe (OSA) a depresi až po lékové nežádoucí účinky; proto je nutné aktivně pátrat a řešit všechny potenciálně vratné příčiny (29). Dalším častým příkladem je migréna. Na vstupním zobrazení magnetickou rezonancí může vytvářet léze bílé hmoty (WML), které matou při diferenciální diagnostice; u migreniků je popisována ~3–4× vyšší pravděpodobnost WML oproti zdravým kontrolám, typicky v hluboké bílé hmotě hemisfér spíše než periventrikulárně (30). Migréna může být navíc zhoršena či vyvolána i nežádoucími účinky některých chronických léčiv RS (např. interferony, S1P modulátory) (7).

**Tab. 1.** Vliv nejčastějších komorbidit roztroušené sklerózy (upraveno podle 22, 23, 24, 25, 26)

Skupina komorbidit	Příklady	Klinický dopad u RS
<b>Kardiovaskulární onemocnění</b>	Arteriální hypertenze Ischemická choroba srdeční Cerebrovaskulární onemocnění	Přítomnost i jediné kardiovaskulární komorbidity při diagnóze zkracuje dobu do invalidity o několik let
<b>Metabolické poruchy</b>	Diabetes mellitus 2. typu Dyslipidemie Obezita	Obezita je rizikovým faktorem pro vznik RS a zhoršuje její průběh
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Deprese Úzkostné poruchy	Zvyšují riziko relapsu, zhoršují adherenci k léčbě, vyšší mortalita
<b>Další autoimunitní onemocnění</b>	Autoimunitní tyreoiditida Idiopatické střevní záněty Lupus erythematodes	Mohou ovlivnit výběr DMT a bezpečnostní profil
<b>Onkologická onemocnění</b>	Různé solidní nádory Hematologické malignity	Ovlivňují volbu a sledování při imunosupresivní terapii

## Farmakoterapie roztroušené sklerózy

Farmakoterapii RS lze rozdělit na tři základní pilíře:

- **Akutní léčba** relapsu onemocnění
- **Chronická** (tzv. disease modifying therapy, DMT) s cílem modulovat imunitní reakce ke snížení aktivity onemocnění
- **Symptomatická terapie** s cílem zmírnit potíže, které pacientům ztěžují každodenní život

V rozsahu tohoto sdělení nelze pojmut nežádoucí účinky veškeré používané léčby roztroušené sklerózy. Při akutní léčbě relapsu využíváme vysokých dávek kortikosteroidů (např. methylprednisolonu), stejně tak jako plazmaferézy. Podání však může být spojeno s nežádoucími účinky (například hypokalémie, hyperglykémie, riziko tromboembolické nemoci, prohloubení deprese, nespavosti), které navíc přítomné komorbidity či polymorbidita pacienta umocňuje a je třeba bližší monitorace či profylaxe specifických komplikací (např. nízkomolekulární heparin jako prevence tromboembolické nemoci).

V posledních letech získává na významu DMT s vysokou účinností (HET – High Efficacy Therapy), zahrnující dominantně monoklonální protilátky (např. ocrelizumab, ofatumumab, natalizumab či alemtuzumab), které dramaticky snižují aktivitu onemocnění již v počátečních fázích (31, 32, 33). Tyto terapie se vyznačují schopností rychle a účinně omezit zánětlivé procesy, snížit frekvenci relapsů a zpomalit progresi invalidity, což z nich činí klíčový nástroj v managementu pacientů s agresivní nebo vysoce aktivní formou RS.

S rostoucím důrazem na personalizovanou medicínu se léčba RS stává stále více „šitou na míru“ – výběr terapie je přizpůsoben na základě individuálních charakteristik pacienta, včetně klinického obrazu, aktivity onemocnění a přítomnosti biomarkerů. Tento přístup umožňuje nejen maximalizovat účinnost léčby, ale také minimalizovat rizika spojená s nežádoucími účinky, čímž se výrazně zlepšuje dlouhodobá péče o pacienty.

## Broad-spectrum či pan-autoimunitní terapie

Jistou výhodou při výběru léčby může být tzv. broad-spectrum efekt využitelný například spektrem autoimunitních onemocnění. Modulátory S1P receptorů (např. ozanimod) funkčně limitují přesun lymfocytů z uzlin do krevní cirkulace a tlumí tak jejich zánětlivou aktivitu. Ozanimod má současně i registraci v léčbě ulcerózní kolitidy (34). Deplece B-buněk nesoucích CD20 pomocí monoklonálních protilátek má již dlouhodobou tradici vzhledem k hojně užívanému rituximabu při léčbě revmatologických chorob. Úhradu pro léčbu RS má aktuálně humanizovaný ocrelizumab (35), humánní ofatumumab (36) a evropskou komisí byl recentně schválen i ublituximab (37). Jejich využití při léčbě pacientů s RS a revmatoidní artritidou tak může být benefitem (38, 39). Za 'broad-spectrum' lze považovat i kladribin. Vedle RS se testuje u generalizované myasthenie gravis (probíhá fáze III MyClad; pilotní otevřená studie u refrakterní myasthenie gravis ukázala klinické zlepšení), což může být výhodou u překryvu obou onemocnění (40, 41). Natalizumab je monoklonální protilátkou blokující vstup lymfocytů do

CNS, nadále patří k nejučinnějším volbám pro léčbu vysoce aktivní RS. Podobný efekt léčby se také uplatňuje při léčbě idiopatických střevních chorob (42, 43). Aktuálně probíhající studie s inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTKi) představují nadějnou třídu léčby s duálním zásahem do řad B-lymfocytů i mikrogliie, neboť jejich indikací je i léčba některých typů leukémií. Naopak anti-TNFα protilátky mohou zvyšovat riziko demyelinizačních příhod a výskyt RS obecně (38, 39, 44, 45). Upravený přehled přináší tabulka 2 a 3.

## Kombinace monoklonálních protilátek v klinické praxi

Vývoj cílené léčby pomocí monoklonálních protilátek u některých zmíněných onemocnění výrazně postoupil a léčivé přípravky jsou již k dispozici. Problémem zůstává zatím nedostatečná zkušenost při jejich kombinaci (tzv. dual biologic therapy). V klinické praxi nejčastěji sledujeme kombinaci DMT a **anti-CGRP protilátek** (erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab) využívaných při léčbě migrény. Tato kombinace se jeví bezpečná a účinná (47, 48), byť z osobních zkušeností doporučujeme neaplikovat léčbu v tentýž den (ideálně i týden). Kazuistická sdělení o dobré toleranci i účinku existují i na poli kombinace léčby lupénky a Bechtěrevovy choroby s využitím **anti-interleukinu 17A** (sekukinumab) a DMT pro léčbu RS, zejména pak dimetylfumarátu (49, 50). Kýženou informací by byly studie posuzující účinnost i bezpečnost kombinace DMT s monoklonálními hypolipidemiky typu anti-PCSK9 (alirokumab, evolokumab), neboť i s těmito se v reálné klinické praxi setkáváme, bohužel tyto studie stále chybí.

**Tab. 2.** Průnik léčby autoimunitních onemocnění (podle Amerického úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) (upraveno podle 38, 39)

	RS	IBD	PsO	RA	SpA	SLE	SS	GCA	GPA	PAN	EGPA	MPA	BD	SARC
CORT	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
IFN	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(+)	-
TERIF	+	-	+	+	(+)	-	-	-	(+)	-	(+)	(+)	-	-
DMF	+	-	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S1PR	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NATA	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ALEMT	+	-	-	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anti-CD20	+	+	-	+	+	+	(+)	-	+	+	+	+	-	-

+ FDA schváleno; (+) používáno off-label; - neužíváno/neschváleno

CORT – kortikosteroidy; INF – interferony; TERIF – teriflunomid; DMF – dimetylfumarát; NATA – natalizumab; ALEMT – alemtuzumab; RS – roztroušená skleróza; IBD – idiopatické střevní záněty; PsO – psoriáza; RA – revmatoidní artritida; SpA – ankylozující spondylitida (Morbus Bechtěrev); SLE – systémový lupus erythematoses; SS – Sjögrenův syndrom; GCA – Hortonova obrovskobuněčná arteritida; GPA – granulomatóza s polyangiitidou; PAN – polyarteritis nodosa; EGPA – eosinofilní granulomatóza s polyangiitidou; MPA – mikroskopická polyangiitida; BD – Behcetova nemoc; SARC – sarkoidóza

**Tab. 3.** Účinnost a bezpečnost DMT u četných autoimunitních onemocnění (upraveno dle 38, 39, 46)

DMT/Imunosupresivum	RS	IBD	PsO	RA
Methotrexát	+	+	+	++
Azathioprin	+	++	+	+
Mykofenolát mofetil	+	+	+	+
Mesalazin	(+/-)	++	(-)	+
Hydroxychlorochin	(+)	(+)	-	+
Tacrolimus	+	++	++	++
Interferony	++	(-)	(-)	(-)
Teriflunomid a leflunomid	++	(-)	++	++
Dimetylfumarát	++	(+)	++	(+)
S1P receptorové inhibitory	++	++	+	(+)
Tocilizumab	(+/-)	(+)	(-)	+++
Kladribin	+++	(+/-)	+	+
Sekukinumab	+	+/-	+++	(+)
Anti-TNF $\alpha$ inhibitory	---	+++	+++	+++
Natalizumab	+++	++	+	(-)
Anti-CD20 inhibitory	+++	-	(-)	+++

+ efektivní; ++ velmi efektivní; +++ vysoce efektivní; +/- smíšený či neznámý efekt  
 - škodící; --- kontraindikované; (+) limitováno bezpečnostním profilem léčby; (-) potencionálně škodící

### Chronická terapie šitá na míru a specifika farmakovigilance

Dlouhodobé vedení léčby RS dnes stojí na personalizaci a systematické bezpečnostní kontrole. V praxi se osvědčují **standardizované check-listy** pro vstupní screening a pro monitoraci během léčby (51). Součástí vstupu může být i screening dysfagie (např. dotazník DYMUS), který pomůže rozhodnout o vhodnosti perorálních DMT (52). Protože polymorbidita zasahuje více orgánových systémů, rozhodování by mělo probíhat ideálně multidisciplinárně (sdílené rozhodování) např. formou komisí a takto být i periodicky hodnoceno (53). Konečné rozhodnutí je však prakticky vždy doplněno o představy a anamnézu pacienta (např. injekční tolerance, představy o těhotenství, možnosti dojíždění do centra anebo pracovní podmínky).

### Imunosenescence a obecný vliv věku na léčbu roztroušené sklerózy

Pohled na imunosenescenci není jednotný: část autorů zdůrazňuje, že se s věkem mění imunitní odpověď a klesá skupinově průměrná účinnost DMT (54), zatímco jiní zmiňují, že DMT může být účinná i u vyššího věku – jen s menším efektem a s nutností přísnějšího „risk–benefit“ (55). V této souvislosti někteří autoři u stabilních pacientů  $\geq 55$  let zvažují de-eskalaci či dokonce drug-holiday, ale evidence je smíšená: ve studii DISCOMS (discontinue disease-modifying therapies in MS) bylo po vysazení více nové MRI aktivity (56) a studie DOT-MS (Discontinuation of First-Line DMT in patients with stable MS) byla ukončena předčasně pro návrat zánětlivé aktivity po vysazení (57). Zároveň platí, že se i ve vyšším věku setkáváme s atakami a s pozdním nástu-

pem RS, což vyžaduje individualizaci – včetně uváženého zahájení DMT u 50–55+ při aktivním průběhu; opatrnost je na místě zejména u silně imunosupresivních strategií, jako jsou anti-CD20 protilátky (58).

### Závěr

Léčba polymorbidních pacientů s RS vyžaduje individualizaci na základě fenotypu, aktivity a komorbidit, s oporou o jednoduché check-listy pro vstupní screening i následnou monitoraci a o multidisciplinární, sdílené rozhodování s pacientem. Radiografickou progresí je nutné interpretovat v kontextu ostatních biomarkerů (vč. možných vaskulárních), aby eskalace terapie vycházela z reálné aktivity onemocnění. U vysoce aktivních forem má své místo časná vysoce účinná léčba (HET), současně ale pečlivá farmakovigilance. Komorbidity někdy vyžadují kombinace zaměřené na doprovodná onemocnění (např. anti-CGRP při migréně), zatímco některé biologické léčbě je vhodné se vyhnout (např. anti-TNF $\alpha$ ). Řada používaných DMT (např. modulátory S1P či anti-CD20) má přesah do jiných autoimunitních chorob, což lze při volbě terapie využít ve prospěch pacienta s překryvem diagnóz. Klíčové je se komorbiditám aktivně věnovat: cíleně po nich pátrat, průběžně je reevaluovat a adekvátně léčit ruku v ruce se základním onemocněním RS. S přibývajícím věkem a vlivem imunosenescence se mění poměr přínosu a rizik; u stabilních nemocných lze uvažovat o opatrné de-eskalaci, zároveň ale i ve vyšším věku vidáme relapsy onemocnění, a proto je nezbytné pravidelně přehodnocovat cíle léčby a směřovat k nejbezpečnější účinné strategii s důrazem na kvalitu života.

### LITERATURA

1. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2018;378(2):169-180.
2. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. Science. 2022;375(6578):296-301.
3. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. Ann Neurol. 2018;83(6):1039-1052.
4. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2017;13(1):25-36.
5. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. Mult Scler. 2023;29(3):286-294.
6. Horáková D, Kalincik T, Doležal O, et al. Multiple sclerosis in the Czech Republic: prevalence, incidence and survival. Eur

- J Neurol. 2019;26(1):160-168.
7. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):43.
8. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. Neurology. 2014;83(3):278-286.
9. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):209-220.
10. Lebrun-Frenay C, Kappos L, Cree BAC, et al. Understanding the continuum of multiple sclerosis: Clinical relevance and therapeutic implications. Lancet Neurol. 2023;22(8):668-681.
11. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of relapse-independent progression to disability in relapsing multiple sclerosis. Mult Scler. 2020;26(3):386-395.
12. Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, et al. Silent progressi-

- on in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol. 2019;85(5):653-666.
13. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018;17(2):162-173.
14. Montalban X. 2024 Revisions of the McDonald Criteria. Presented atECTRIMS Congress; September 18-20, 2024; Copenhagen, Denmark. Scientific Session 1: New diagnostic criteria.
15. Koch-Henriksen N, Magyar M, Laursen B. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. Mult Scler. 2019;25(6):807-819.
16. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. J Chronic Dis 1970;23(7):455-468.
17. Kowalec K, McKay KA, Scott BP, et al. Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis: a prospective study. Neurology. 2017;89(24):2455-2461.



18. Thormann A, Sřrensen PS, Koch-Henriksen N, et al. Comorbidity in multiple sclerosis is associated with diagnostic delays and increased mortality. *Neurology*. 2017;89(16):1668-1675.
19. Zhang T, Tremlett H, Leung S, et al. Examining the effects of comorbidities on disease-modifying therapy initiation and choice in MS. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;8:146-152.
20. Magyari M, Sřrensen PS. Comorbidity in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2020;11:851.
21. Geraldes R, Ciccirelli O, Barkhof F, et al. The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. *Pract Neurol*. 2018;18(6):441-452.
22. Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74(13):1041-1047.
23. Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, et al. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2012;72(2):234-240.
24. Feinstein A, Magalhaes S, Richard JF, et al. The link between multiple sclerosis and depression. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(9):507-517.
25. Tetley P, Simpson S Jr, Taylor BV, et al. An approach to studying co-occurring autoimmune diseases in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(3):254-265.
26. Luna G, Alping P, Burman J, et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol*. 2020;77(2):184-191.
27. Skou ST, Mair FS, Fortin M, et al. Multimorbidity. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8:48.
28. Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing MS. *Ann Neurol*. 2019;85(5):653-666.
29. Braley TJ, Segal BM. Obstructive sleep apnea is associated with fatigue in multiple sclerosis. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(2):155-162.
30. Kurth T, Mohamed S, Maillard P, et al. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population-based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study. *BMJ*. 2011;342:c7357.
31. Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in MS. *JAMA Neurol*. 2019;76(5):536-541.
32. He A, Merkel B, Brown JW, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):307-316.
33. Selmaj K, Cree BAC, Barnett M, et al. Multiple sclerosis: time for early treatment with high-efficacy agents. *J Neurol*. 2024;271(1):105-115.
34. Zeposia (ozanimod) – Summary of Product Characteristics (SmPC) [Internet]. [cited 2025-08-08]. European Medicines Agency. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_en.pdf).
35. Ocrevus (ocrelizumab) – Summary of Product Characteristics (SmPC) [Internet]. [cited 2025-08-08]. European Medicines Agency. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_en.pdf).
36. Kesimpta (ofatumumab) – Summary of Product Characteristics (SmPC) [Internet]. [cited 2025-08-08]. European Medicines Agency. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_en.pdf).
37. Briumvi (ublituximab) – Summary of Product Characteristics (SmPC) [Internet]. [cited 2025-08-08]. European Medicines Agency. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/briumvi-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/briumvi-epar-product-information_en.pdf).
38. Brummer T, Ruck T, Meuth SG, et al. Treatment approaches to patients with multiple sclerosis and coexisting autoimmune disorders. *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14:17562864211035542.
39. Konen FF, Witte T, Ernst D, et al. Management of disease-modifying therapies in multiple sclerosis and comorbid rheumatoid arthritis. *Neurol Res Pract* 2025;7(1):48.
40. Rejdak K, Szklemer S, Korhut A, et al. Cladribine in myasthenia gravis: a pilot open-label study. *Eur J Neurol*. 2020;27(3):586-589.
41. Efficacy and Safety of a New Formulation of Oral Cladribine Compared With Placebo in Participants With Generalized Myasthenia Gravis (MyClad) [Internet]. [cited 2025-08-11]. Merck Healthcare KgaA. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06463587/>.
42. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2005;353:1912-1925.
43. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al. ENCORE trial – natalizumab for active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2007;132(5):1672-1683.
44. Delcoigne B, Kopp TI, Arkema EV, et al. Exposure to specific tumour necrosis factor inhibitors and risk of demyelinating and inflammatory neuropathy in cohorts of patients with inflammatory arthritis: a collaborative observational study across five Nordic rheumatology registers. *RMD Open*. 2023;9(1):e002924.
45. Li L, Aviña-Zubieta JA, Bernstein CN, et al. Risk of Multiple Sclerosis Among Users of Antitumor Necrosis Factor  $\alpha$  in 4 Canadian Provinces: A Population-Based Study. *Neurology*. 2023;100(6):e558-e567.
46. Konen FF, Möhn N, Witte T, et al. Treatment of autoimmunity: The impact of disease-modifying therapies in multiple sclerosis and comorbid autoimmune disorders. *Autoimmun Rev*. 2023;22(5):103312.
47. Mason A, Fragapane L, Toledo-Nieves Z, et al. Use of Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibodies for the Treatment of Migraines in Individuals With Multiple Sclerosis. *Int J MS Care* 2024;26(3):104-107.
48. Nociti V, Romozzi M, Annovazzi P, et al. Effectiveness, safety, and impact on multiple sclerosis course of anti-CGRP monoclonal antibodies. *J Neurol Sci*. 2025;469:123392.
49. Di Tullio F, Odorici G, Lasagni C, et al. Combination treatment with secukinumab and dimethyl fumarate in a patient with psoriasis and recent diagnosis of multiple sclerosis. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13943.
50. Eksin MA, Erden A, Güven SC, et al. Secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis or ankylosing spondylarthritis with multiple sclerosis: a case series with literature review. *Immunotherapy*. 2022;14(6):401-408.
51. Elgenidy A, Elkady A, El-Dahshan M, et al. Hypogammaglobulinemia and infections in patients with multiple sclerosis treated with anti-CD20 treatments: a systematic review and meta-analysis of 19,139 patients. *Front Neurol* 2024;15:1380654.
52. Kolčava J, Lasotová N, Vlčková E, et al. Validation of Dysphagia in Multiple Sclerosis questionnaire – Czech version of DYMUS. *Čes Slov Neurol Neurochir* 2020;83/116(3):285-290.
53. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(2):96-120.
54. Thakolwiboon S, Mills EA, Yang J, et al. Immunosenescence and multiple sclerosis: inflammaging for prognosis and therapeutic consideration. *Front Aging*. 2023;4:1234572.
55. van der Walt A, Strijbis EMM, Bridge, F et al. Advancing multiple sclerosis management in older adults. *Nat Rev Neurol*. 2025;21:432-448.
56. Corboy JR, Fox RJ, Kister I, et al. Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): a multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2023;22(7):568-577.
57. Coerver EME, Fung WH, de Beukelaar J, et al. Discontinuation of First-Line Disease-Modifying Therapy in Patients With Stable Multiple Sclerosis: The DOT-MS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2025;82(2):123-131.
58. Lee S, Scheu R, Mateen FJ. Adults 55 Years and Older with Multiple Sclerosis (MS) Treated with Ocrelizumab: Characteristics and Outcomes Over More Than 13,000 Person-Months (Abstract P10-1.013). *Neurology*. 2025;104(7):Suppl1.

# Nitazeny a další superagonisté opioidních receptorů

Jitka Rychlíčková<sup>1,2</sup>, Ema Kunová<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

<sup>2</sup>Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

<sup>3</sup>Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Nitazeny a spirochlorfin jsou syntetické opioidy, o nichž se hovoří v posledních několika letech v kontextu nezáměrných předávkování s nefatálními i fatálními důsledky. Jedná se o silné agonisty především  $\mu$ -opioidních receptorů, potencí odpovídajících fentanyl. Diagnostiku předávkování komplikuje nemožnost je detekovat standardními screeningovými testy na opioidy. Zkušenosti s terapií intoxikace nitazeny a spirochlorfinem jsou omezené. Cílem sdělení je upozornit na existenci těchto látek, shrnout známé informace o jejich farmakologii a zdůraznit potenciálně problematická místa v diagnostice a léčbě intoxikace.

**Klíčová slova:** nitazeny, spirochlorfin, nové psychoaktivní substance, naloxon, screeningový test.

## Nitazenes and other opioid receptor superagonists

Nitazenes and spirochlorphine are synthetic opioids that have been of interest in recent years in relation to unintentional overdoses with non-fatal and fatal consequences. These substances are potent agonists, predominantly of  $\mu$ -opioid receptors, and exhibit a similar potency to fentanyl. The diagnosis of overdose is complicated by the inability to detect them with standard opioid screening tests. The available literature on the treatment of nitazene and spirochlorphine intoxication is limited. The objective of this article is to highlight the existence of these agents, summarise the known information on their pharmacology, and point out possible bottlenecks in the diagnosis and treatment of intoxication.

**Key words:** nitazenes, spirochlorphine, novel psychoactive substances, naloxone, screening test.

## Úvod

Nitazeny a spirochlorfin jsou méně známí superagonisté opioidních receptorů. Nitazeny byly syntetizovány již v 50. letech 20. století za účelem rozšíření palety analgetik; nikdy ale nebyly kvůli své potenci, potažmo obtížné titraci dávky registrovány (1, 2). Spirochlorfin je v dostupné literatuře poprvé zmíněn v roce 1977, kdy byl testován na animálním modelu (3). Do všeobecného povědomí se dostaly především v posledních letech, kdy byly zachyceny případy nefatálních i fatálních into-

xikací. Cílem tohoto sdělení je zvýšit povědomí o existenci těchto nových syntetických opioidů, shrnout informace o chemickém a farmakodynamickém profilu těchto látek, především v kontextu účinnosti naloxonu jako antidota a možnosti detekce screeningovými testy na opioidy.

## Farmakologický profil nitazenu a spirochlorfinu

Nitazeny jsou syntetické opioidy, konkrétně deriváty 2-benzylbenzimidazolu. Z hle-

### 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 18<sup>th</sup> 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:

Podpořeno ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT projektem VVI CZECRIN (LM2023049) a z Evropského sociálního fondu a Evropského fondu regionálního rozvoje projektem CZECRIN\_PRO PACIENTY – zavádění inovativních moderních terapií, reg. číslo CZ.02.1.01/0.0/0.0/16\_013/0001826

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(3):171-173

<https://doi.org/10.36290/far.2025.061>

Článek přijat redakcí: 16. 7. 2025

Článek přijat k tisku: 11. 8. 2025

PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D., BCPS

[rychlickova@med.muni.cz](mailto:rychlickova@med.muni.cz)

diska chemické struktury se tedy odlišují od ostatních opioidů – derivátů fenantrenu (morfin, kodein, hydromorfon, oxykodon, buprenorfin), morfinanu (levorfanol, butorfanol), difenylheptanu (methadon), benzomorfanu (pentazocin) nebo fenylpiperidinových analog (fentanyl a jeho analoga, pethidin) (1, 4). Nejrozšířenější jsou isotonitazen, jeho strukturální analog etonitazen, metonitazen, protonitazen; nitazeny jsou ale tzv. designer drug, spektrum analog se tudíž rychle rozšiřuje (1, 5). Nitazeny působí jako agonisté  $\mu$ -opioidních receptorů s velmi vysokou afinitou, potencí a selektivitou vůči tomuto subtypu opioidních receptorů. Jejich potence přibližně odpovídá potenci fentanylu (1, 6). Nicméně mezi jednotlivými nitazeny existují poměrně významné rozdíly (metonitazen je uváděn jako 6x silnější než fentanyl, isotonitazen dokonce až 125x) (6). Některé nitazenové deriváty se naopak vyznačují vyšší afinitou ke  $\kappa$ -opioidním receptorům (např. ethylenoxynitazen) (7). Tyto údaje ovšem typicky vycházejí z *in vitro* dat s omezenou klinickou relevancí. Stangeland a kol. ve svém review uvádí souhrn plazmatických koncentrací opioidů získaných *post mortem*, které přes všechny své limity přibližnou srovnatelnost potence nitazenů s fentanylem potvrzují (6). Zároveň uvádí, že se potence nitazenů *in vivo* jeví na základě klinických výsledků nižší než *in vitro* (6). V tomto kontextu třeba zdůraznit, že výsledný klinický efekt a morbidita budou ovlivněny nejen typem nitazenu, jeho dávkou a cestou podání, ale i tělesnou hmotností, přítomnou tolerancí a případnými interakcemi (nitazeny jsou často detekovány jako příměs jiných opioidů, ale i benzodiazepinů, kokainu, nebo zcela benigních substancí) (1, 2, 8). Klinický efekt může být ovlivněn i pomalou disociační kinetikou, případně aktivními metabolity (1, 5–7). Orientační srovnání nitazenů z hlediska potence nabízí Tabulka 1.

Spirochlorfin je spiroperidinový analog (9). Dalších informací o něm je ale minimum. Stahl a kol. testoval jeho schopnost vázat se na opioidní receptory *in vitro* a analgetickou a antidiarhoickou potenci *in vivo* na animálním modelu (3). Galzi a kol. pak testoval vazebnou kapacitu k jednotlivým receptorům *in vitro* (10). Dle této práce se spirochlorfin váže na  $\mu$ - a  $\delta$ -opioidní receptory, nemá afinitu ke

$\kappa$ -opioidním receptorům. Potence ve srovnání s jinými opioidy, farmakodynamická a farmakokinetická charakteristika a klinický efekt při intoxikaci tak zůstávají s otazníkem. *In vitro* data nicméně naznačují odlišnost od nitazenů právě v podobě vazby na  $\delta$ -opioidní receptor, což může mít vliv na účinnost naloxonu.

### Klinický obraz intoxikace, naloxon jako antidotum

Intoxikace nitazeny vykazuje podobný klinický obraz jako intoxikace opioidy – mióza, respirační deprese, sedace, somnolence až bezvědomí, koma; dále je typická analgezie, případně euforie, zmatenost, afektivní změny, ortostatická hypotenze, močová urgence či retence (5, 6, 11). Kromě toho mohou nitazeny vyvolávat i změnu svalového tonu, rigiditu kosterního svalstva až katalepsii (5, 6). Při ovlivnění  $\delta$ -opioidních receptorů lze očekávat vyšší potenciál k prokonvulzivním efektům, při ovlivnění  $\kappa$ -opioidních receptorů pak dysforii, averzi, sedaci (7).

Základní management intoxikace se neliší od intoxikace jinými opioidními agonisty, včetně podání naloxonu, jehož efekt ale může být limitovaný, resp. pacient nemusí (dostatečně) odpovědět na standardní dávku. Naloxon je kompetitivní antagonist všech opioidních receptorů (12, 13). Nejsilnější afinitu má k  $\mu$ -opioidním receptorům, nejslabší pak k  $\delta$ -opioidním receptorům (poměr blokády  $\mu$ : $\delta$ : $\kappa$  je přibližně 1:41:8); při dávkách 0,1–1,5 mg/kg i.v. vede ke kompletní blokádě všech receptorů, při nižší dávce (přibližně 0,01 mg/kg) zajišťuje kompletní blokádu  $\mu$ -opioidních receptorů, ale pouze parciální blokádu  $\kappa$ - a  $\delta$ -receptorů (14). Pro srovnání, on-label dávkování naloxonu pro terapii intoxikace opioidy je 0,4–2 mg i.v. s možností opakování každé 2–3 minuty (15); bezpečnost

naloxonu byla prokázána v dávkách 0,4–10 mg (12). Naloxon je léčivo s rychlou disociační kinetikou a krátkým plazmatickým poločasem; biologický poločas a blokáda receptorů v centrálním kompartmentu jsou ale prakticky srovnatelné s plazmatickým biologickým poločasem v eliminační fázi (12–14). To se promítá do dávkování naloxonu – při podání standardní dávky naloxonu 0,4 mg i.v. průměrnému 70 kg pacientovi (přibližně 0,006 mg/kg) bude sice dosažena plná blokáda  $\mu$ -opioidních receptorů, ale pouze po krátkou periodu v okolí maximální koncentrace. Pro dosažení delší blokády je teoreticky možné podat buď vyšší dávku (viz výše), nebo zopakovat podání či použít prodlouženou infuzi po úvodním bolusu. Delší efekt při nižším riziku nežádoucích účinků ale přináší právě opakované podání či prodloužená infuze po úvodním bolusu. Použití vyšší dávky sice vede k maximální blokáde  $\mu$ -opioidních receptorů (a i k vyšší blokáde  $\kappa$ - a  $\delta$ -receptorů), eliminační poločas ale zůstává nezměněn (14). Metabolity naloxonu jsou neaktivní (12).

Dávka naloxonu potřebná pro antagonizaci účinku se liší u jednotlivých nitazenů a bude pravděpodobně odlišná i u spirochlorfinu s ohledem na jeho odlišný receptorový profil. Nejširší souhrn 30 dříve publikovaných kazuistik pacientů intoxikovaných nitazeny uvádí Stangeland a kol. (6). Vedle přehledu dávkování naloxonu vypočítává i medián dávky použité v terapii intoxikace – při kombinaci všech způsobů podání byl medián 1,2 mg s rozpětím kvartilů 0,8–1,94 mg, minimem 0,16 mg a maximum 5 mg; pro parenterální podání to pak byl medián 0,8 mg a rozpětí kvartilů 0,4–1,2 mg. V uvedeném souboru byla u pětiny pacientů použita prodloužená infuze naloxonu po iniciální resuscitační fázi (6). Souhrn publikovaných kazuistik nabízí i Berger a kol.; uvádí medián

**Tab. 1.** Orientační srovnání nitazenů, fentanylu a naloxonu z hlediska jejich afinity k jednotlivým opioidním receptorům (6, 7, 14)

	$\mu$ -opioidní receptory	$\delta$ -opioidní receptory	$\kappa$ -opioidní receptory
metonitazen	+++	neznámo	+
isotonitazen	++++	neznámo	+
ethylenoxynitazen	+++	+	++
N-desethyl protonitazen	++++	+	+
fluetonitazen	++++	+	+
methylnitazen	+++	+	+
naloxon	---	-	--

Poznámka: Jedná se o orientační porovnání, vstupní data jsou heterogenní a přímé srovnání neumožňují.  
Legenda: (+) agonistický efekt, (-) antagonistický efekt

dávky naloxonu použité při intoxikaci jednotlivými nitazenami – od 1 mg v případě protonitazenu po 6 mg v případě metonitazenu, většina pacientů zjevně vyžadovala opakované podání naloxonu (11). Efekt, resp. potřebná dávka naloxonu nejsou podmíněny pouze typem opioidu, jeho potencí a asociační/disociační kinetikou, případně chováním a vlastnostmi jeho aktivních metabolitů, ale i interindividuálními rozdíly v toleranci, riziku navozeného syndromu z odnětí a v případě jiného než intravenózního podání naloxonu také interindividuálními rozdíly v absorpci (5, 12).

Každopádně preferenčně intravenózní a postupně titrované (jako prevence akutního syndromu z odnětí a dalších dávkově závislých nežádoucích účinků jako vazokonstrikce, arytmie, plicní edém) podání naloxonu, případně podání bolusu a prodloužené infuze se jeví jako racionální. S ohledem na farmakologický profil nitazenů a dalších opioidních superagonistů lze také očekávat potřebu podání celkově vyšších dávek na-

loxonu (5, 6, 12, 13, 16). Protokoly pro terapii intoxikací těmito látkami budou zpřesněny, jakmile budeme mít více informací o farmakodynamice, farmakokinetice a potenciálu syndromu z vysazení u těchto látek (1, 11).

### Screeningové metody

Nitazený a spirochlorfin mají odlišnou chemickou strukturu od ostatních opioidů. Tento fakt se promítá do nemožnosti detekovat je standardními testy na fentanyl, případně další opioidy, a komplikuje iniciální management pacienta při falešně negativním výsledku (1, 5). Speciální testy pro detekci nitazenů již byly vyvinuty, reálná dostupnost je ale stále s otazníkem (8, 11). Potenciální limity, které je v kontextu těchto screeningových testů třeba vnímat, je schopnost detekovat pouze některé deriváty, zatímco jejich spektrum se neustále rozšiřuje. Problematická je i vysoká potence nitazenů, potažmo velmi nízká koncentrace, která stačí k intoxikaci, ale kterou test musí

být schopen spolehlivě detekovat. V případě instrumentálních metod (GC-MS, plynová chromatografie s hmotnostní spektrometrií, nebo LC-MS/MS, kapalinová chromatografie s tandemovou hmotností spektrometrií) je limitující potřeba referenčních knihoven, čímž opět narážíme na příchod nových derivátů (5).

### Závěr

Nitazený a spirochlorfin jsou nové potentní opioidy vyskytující se často jako příměsi drog či padělaných léků, ale i různých benigních substancí. Jsou tak spojeny s rizikem nevědomého užití, potažmo předávkování. Rutinní testy pro detekci opioidů je nedokážou rozpoznat a jejich výsledek tak může být zavádějící. Standardní dávka naloxonu rovněž nemusí vést k obvyklé odpovědi. Jde navíc o poměrně nové látky a kliničtí lékaři nemusí mít o jejich charakteru dostatečné povědomí. Výsledkem může být suboptimální management pacienta.

### LITERATURA

1. Pergolizzi Jr J, Raffa R, LeQuang JAK, et al. Old Drugs and New Challenges: A Narrative Review of Nitazenes. *Cureus*. 2023;15(6):e40736.
2. Samarasekera U. "Even worse than fentanyl's": nitazenes in the USA. *The Lancet*. 2024;404:2250-2251.
3. Stahl KD, van Bever W, Janssen P, et al. Receptor affinity and pharmacological potency of a series of narcotic analgesic, anti-diarrheal and neuroleptic drugs. *Eur J Pharmacol*. 1977;46(3):199-205.
4. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain*. 2012;6(1):11-16.
5. Shafi A, Berry AJ, Sumnall H, et al. Synthetic opioids: a review and clinical update. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2022;12:12-16.
6. Stangeland M, Dale O, Skulberg AK. Nitazenes: review of comparative pharmacology and antagonist action. *Clin Toxicol (Phila)*. 2025;63(6):393-406.
7. Kozell LB, Eshleman AJ, Wolfrum KM, et al. Pharmacology of newly identified nitazene variants reveals structural determinants of affinity, potency, selectivity for mu opioid receptors. *Neuropharmacology*. 2025;276:110512.
8. De Vrieze LM, Stove CP, Vandeputte MM. Nitazene test strips: a laboratory evaluation. *Harm Reduct J*. 2024;21:159.
9. Caldwell JP, Matasi JJ, Zhang H, et al. Synthesis and structure – activity relationships of N-substituted spiroperidines as nociceptin receptor ligands. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2007;17(8):2281-2284.
10. Galzi JL, Mejean A, Ilien B, et al. Photoactivatable opiate derivatives as irreversible probes of the mu-opioid receptor. *J Med Chem*. 1990;33(9):2456-2464.
11. Berger JC, Severe AD, Jalloh MS, et al. Naloxone Dosing and Hospitalization for Nitazene Overdose: A Scoping Review. *J Med Toxicol*. 2025;21(2):276-283.
12. van Dorp ELA, Yassen A, Dahan A. Naloxone treatment in opioid addiction: the risks and benefits. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(2):125-132.
13. Saari TI, Strang J, Dale O. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Naloxone. *Clin Pharmacokinet*. 2024;63(4):397-422.
14. Trøstheim M, Eikemo M, Haaker J, et al. Opioid antagonism in humans: a primer on optimal dose and timing for central mu-opioid receptor blockade. *Neuropsychopharmacol*. 2023;48(2):299-307.
15. Státní ústav pro kontrolu léčiv – Přehled léčiv [Internet]. [citován 13. červenec 2025]. Naloxone Polpharma. Dostupné z: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/64230>.
16. Amaducci A, Aldy K, Campleman SL, et al. Naloxone Use in Novel Potent Opioid and Fentanyl Overdoses in Emergency Department Patients. *JAMA Netw Open*. 2023;6(8):e2331264.

# Účinnost a bezpečnost fezolinetantu v léčbě středně těžkých až silných vazomotorických symptomů u žen, u kterých se hormonální terapie nepovažuje za vhodnou

**Marek Lapka**

Ústav farmakologie, 3. lékařská fakulta UK, Praha

Randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrovaná studie DAYLIGHT (fáze 3b) hodnotila účinnost a bezpečnost fezolinetantu, antagonisty NK3 receptoru, u žen se středně silnými až silnými vazomotorickými příznaky (VMS) v souvislosti s menopauzou, které nebyly vhodné pro hormonální substituční terapii (HRT). Celkem 453 žen ve věku 40–65 let bylo randomizováno k podávání fezolinetantu 45 mg denně nebo placebo po dobu 24 týdnů. Fezolinetant významně snížil frekvenci i závažnost VMS, zlepšil kvalitu spánku a kvalitu života. Účinek nastupoval rychle a přetrvával po celé sledované období. Bezpečnostní profil byl příznivý a srovnatelný s placebem; mírně častěji se objevovala únava a přechodné zvýšení jaterních enzymů bez klinického významu. Výsledky potvrzují fezolinetant jako účinnou a bezpečnou nehormonální možnost léčby VMS u žen, u nichž HRT nemůže být použita nebo je kontraindikována či odmítána.

**Klíčová slova:** klimakterium, vazomotorické příznaky, fezolinetant, menopauza, nehormonální léčba.

## Efficacy and safety of fezolinetant in the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms in women for whom hormone therapy is considered inappropriate

The phase 3b DAYLIGHT study evaluated fezolinetant, a neurokinin-3 receptor antagonist, in women with moderate-to-severe vasomotor symptoms (VMS) unsuitable for hormone replacement therapy (HRT). A total of 453 women aged 40–65 years were randomized to fezolinetant 45 mg once daily or placebo for 24 weeks. Fezolinetant significantly reduced the frequency and severity of VMS, improved sleep quality and menopause-related quality of life, with effects evident from week 1 and sustained throughout treatment. The safety profile was favorable and comparable to placebo, with slightly more fatigue and mild, transient liver enzyme elevations. Fezolinetant represents an effective and safe non-hormonal treatment option for women with menopausal VMS who cannot or do not wish to use HRT.

**Key words:** menopause, vasomotor symptoms, fezolinetant, non-hormonal therapy, quality of life.

## Úvod

Klimakterium představuje významné období v životě ženy, spojené s ukončením ovariální funkce a poklesem produkce estrogenů. Tento přirozený biologický proces

je často doprovázen řadou příznaků, které mohou výrazně ovlivňovat každodenní činnosti, spánek a kvalitu života. Mezi nejčastěji reportované symptomy patří vazomotorické příznaky (VMS), tedy návaly horka a noční

## 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 18<sup>th</sup> 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.* 2025;39(3):174-180

<https://doi.org/10.36290/far.2025.062>

Článek přijat redakcí: 5. 9. 2025

Článek přijat k tisku: 2. 10. 2025

**PharmDr. Marek Lapka, Ph.D.**

marek.lapka@lf3.cuni.cz

pocení (1). Tyto projevy se objevují až u 80 % žen během perimenopauzy a menopauzy, přičemž u 11–46 % žen dosahují střední až silné intenzity (2).

Význam VMS není pouze v jejich četnosti, ale také v délce trvání a závažnosti. Epidemiologické studie ukazují, že příznaky mohou odeznít během několika let, nicméně některá data ukazují, že symptomy trvají daleko déle (3–6). V *Penn Ovarian Aging Study* byla průměrná délka středně těžkých / těžkých návalů horka 4,9 let, nicméně jedna třetina žen hlásila VMS 10 let po poslední menstruaci (5). Další studie popsaly symptomy VMS u 9 % žen ve věku 72 let (3) a 8 % žen v pozdním menopauzálním věku ( $\geq 20$  let po menopauze) (6). Zřejmě nejlepší odhad celkové délky VMS pochází ze *Study of Women across the Nation* (SWAN), kde u 1 449 žen byla střední celková doba trvání VMS 7,4 roku, přičemž příznaky přetrvávaly v průměru 4,5 let po poslední menstruaci (4).

Hormonální substituční terapie (z anglického *hormonal replacement therapy*, HRT) je považována za zlatý standard léčby VMS, neboť dokáže rychle a účinně zmírnit jejich frekvenci i závažnost. Využití HRT je však limitováno její bezpečností. U žen s anamnézou karcinomu prsu nebo endometria, s aktivním onemocněním jater, tromboembolickou nemocí či zvýšeným kardiovaskulárním rizikem je HRT kontraindikována. Kromě těchto jasných kontraindikací existují i skupiny žen, u nichž je doporučována zvýšená opatrnost (např. diabetičky, pacientky s dyslipidemií nebo hypertenzí). Navíc část žen HRT dobrovolně odmítá z obav před nežádoucími účinky (NÚ), případně ji ukončí pro špatnou toleranci (7).

Možnosti nehormonální léčby jsou relativně omezené, a to primárně s ohledem na jejich účinnost (8, 9). Antidepresiva zmírňují příznaky klimakterického syndromu u žen a jsou vhodné nejenom při kontraindikaci hormonální léčby. Na druhou stranu mohou být spojeny s NÚ jako gastrointestinální potíže, sexuální dysfunkce či nespavost (10, 11). Mezi další možnosti patří přípravky klonidin (11), gabapentin (12) a pregabalin (13), nicméně jejich efektivita je variabilní a bezpečnostní profil ne zcela uspokojivý. Využívány jsou také doplňky stravy a bylinné přípravky (fytoestrogeny, extrakty z červeného jetele, sóji aj.), jejichž účinnost však nebyla spolehlivě prokázána

a v žádných mezinárodních doporučeních nejsou uvedeny jako standardní léčba (8).

Vzhledem k nenaplněné terapeutické potřebě představují antagonisté neurokininového receptoru 3 (NK3R) novou léčebnou možností léčby VMS. Fezolinetant, selektivní, perorální antagonist NK3R působí cíleně na centrální regulaci tělesné teploty (14). Termoregulační centrum v hypotalamu je inervováno kisspeptinovými/neurokininovými B/dynorfinovými (KNDy) neurony, které jsou stimulovány neurokininem B (NKB) a inhibovány estrogenem. Po menopauze hladina estrogenu klesá a signalizace NKB se zvyšuje, což vede k neregulované aktivaci neuronů KNDy a VMS. Fezolinetant selektivní vazbou na NK3R blokuje signalizaci NKB, a tak umožňuje ovlivnit příčinu vzniku VMS, nikoliv pouze jejich důsledek (15–17).

Registrační klinické studie fáze 3, SKYLIGHT 1 (18) a 2 (14), ukázaly, že fezolinetant účinně redukuje frekvenci i závažnost středně silných až silných VMS a je dobře tolerován i při dlouhodobém podávání. Tyto studie se však zaměřily na populaci žen bez ohledu na vhodnost k HRT a aktivní léčba byla po 12týdenním placebem kontrolovaném období prodloužena na 52 týdnů. Z těchto důvodů byla navržena studie DAYLIGHT (fáze 3b), která měla za cíl zhodnotit účinnost a bezpečnost fezolinetantu u žen nevhodných pro HRT po 24 týdnech léčby. Tento článek shrnuje základní informace o účinnosti a bezpečnosti fezolinetantu ze studie DAYLIGHT (19). Navazující práce vycházející ze stejné studie popsala zlepšení kvality života během léčby (20), jejíž části zde budou také prezentovány.

## Metodika

Cílem studie DAYLIGHT (fáze 3b, randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná) bylo vyhodnotit účinnost a bezpečnost fezolinetantu 45 mg denně v léčbě středně těžkých až těžkých VMS u postmenopauzálních nebo perimenopauzálních žen ve věku 40–65 let, které nemohly nebo nechtěly užívat HRT. Pacientky byly randomizovány v poměru 1 : 1 k podávání fezolinetantu 45 mg nebo placeba po dobu 24 týdnů.

Primárním endpointem byla změna průměrné denní frekvence VMS ve 24. týdnu oproti výchozí hodnotě. Klíčovým sekun-

dárním endpointem byla změna průměrné závažnosti VMS oproti výchozí hodnotě. Dalšími sekundárními endpointy byly změna závažnosti symptomů a kvality spánku (dotazník *PROMIS Sleep Disturbance Short Form 8b* (PROMIS SD-SF)), stejně jako subjektivní hodnocení léčby pomocí *Patient Global Impression of Change* (PGI-C) a změnu kvality života měřenou pomocí *Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire* (MENQOL). Bezpečnost byla hodnocena dle incidence NÚ souvisejících s léčbou, včetně posouzení funkce jater, stavu endometria a dalších gynekologických příhod.

## Výsledky

Do studie DAYLIGHT bylo celkem zařazeno 453 žen ve věku 40–65 let, které trpěly středně těžkými až těžkými vazomotorickými symptomy. 452 žen bylo rovnoměrně randomizováno k léčbě fezolinetantem v dávce 45 mg jednou denně nebo k podávání placeba. Celkem 370 žen, tedy 81,7 % původního souboru, dokončilo celých 24 týdnů sledování. Průměrný věk účastnic byl 54,5 roku a naproti většina (96,7 %) byla bělošského původu. Důvody nevhodnosti k HRT byly následující:

- vlastní přesvědčení (37,2 %),
- zdravotní rizika, při nichž je nutná zvýšená obezřetnost (36,5 %),
- jasné kontraindikace k HRT (11,1 %),
- pacientky, které HRT dříve ukončily pro NÚ či neúčinnost (15,3 %).

Na začátku studie se u obou skupin objevovalo v průměru přibližně 10 epizod návalů horka denně. Po 24 týdnech došlo u pacientek léčených fezolinetantem k výraznému poklesu na 2,6 epizod denně, zatímco ve skupině s placebem poklesl počet epizod na 4,7 denně. Statistické vyhodnocení prokázalo významný rozdíl mezi skupinami; léčba fezolinetantem vedla k redukcí počtu VMS přibližně o 2 epizody více za den než placebo (-1,93; 95% CI -2,64 až -1,22;  $p < 0,001$ ).

Zajímavým zjištěním bylo, že rozdíl mezi rameny se projevil již během prvního týdne terapie a přetrvával po celé sledované období. Relativní snížení frekvence VMS ve 24. týdnu oproti výchozí hodnotě činilo -75,7 % v aktivní skupině, zatímco u placeba dosáhlo -59,1 %. Změny v průběhu studie jsou prezentovány v grafu 1.

Významně příznivý efekt se projevil také v hodnocení závažnosti jednotlivých epizod. Výchozí skóre intenzity VMS dosahovalo hodnoty 2,4 na třístupňové škále. Po 24 týdnech kleslo v aktivní skupině na hodnotu 1,43, zatímco v placebo skupině na 1,87. Rozdíl mezi skupinami činil -0,39 bodu a byl také statisticky významný ( $p < 0,001$ ). Pacientky léčené fezolinetantem tak nejen zažívaly méně návalů, ale vnímaly je jako méně intenzivní (Graf 2).

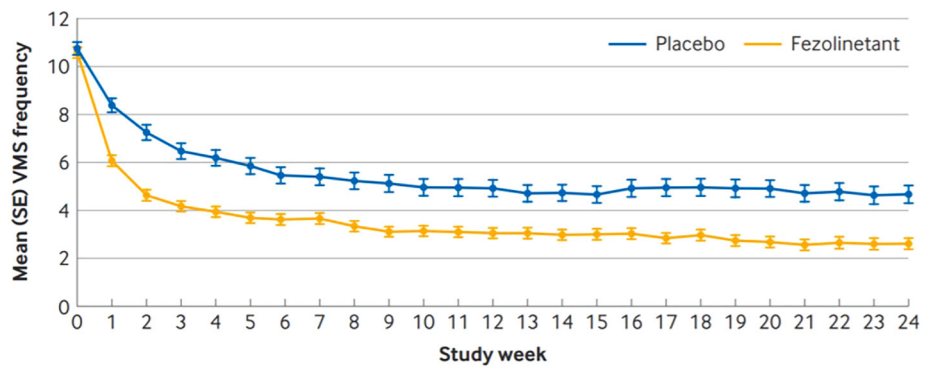
Důležitým aspektem studie bylo hodnocení kvality spánku pomocí standardizovaného dotazníku PROMIS SD SF 8b. Na počátku se skóre poruch spánku pohybovalo kolem 28 bodů, což odpovídá častým a rušivým obtížím. Po 24 týdnech pokleslo skóre ve skupině s fezolinetantem na 20,9 bodů, zatímco u placebo pouze na 22,5 bodů. Rozdíl -2,5 bodu byl statisticky vysoce významný ( $p < 0,001$ ). Tyto výsledky potvrzují, že léčba měla příznivý dopad nejen na samotné vazomotorické symptomy, ale i na kvalitu spánku, která bývá klimakteriem zásadně ovlivněna.

Exploratorní hodnocení, zejména PGI-C, poskytlo pohled na subjektivní vnímání. Jak lze vyčíst z grafu 3, v parametru týkajícím se příznaků VMS hodnotilo svůj stav jako „mnohem lepší“ 62,4% žen užívajících fezolinetant oproti 39,9% žen na placebo ( $p < 0,001$ ). Podobný trend byl patrný i v oblasti spánku, kde 37,6% žen v aktivní skupině uvedlo, že jejich spánek je „mnohem lepší“, zatímco v placebo skupině tento podíl činil 23,6%. Kromě toho došlo také ke zlepšení skóre MENQOL, tedy nástroje hodnotícího kvalitu života specificky v souvislosti s menopauzou. Pokles skóre byl u fezolinetantu -1,66, zatímco u placebo -1,22, což znamenalo statisticky významný rozdíl -0,44 bodu ve prospěch aktivní léčby.

Pokud jde o bezpečnostní profil, incidence NÚ byla srovnatelná mezi oběma skupinami – 65,0% u pacientek s fezolinetantem oproti 61,1% u placebo. Závažné NÚ se vyskytly vzácně, u 4,4% žen ve skupině s fezolinetantem a 3,5% u placebo. Nejčastějšími příhodami byly covid-19, bolesti hlavy a únava. Zajímavé je, že únava byla hlášena častěji při aktivní léčbě (5,8% vs. 0,4%), jednalo se ale o 13 případů z 226 a většinou šlo o mírné příhody.

Z hlediska jaterní bezpečnosti se objevily zvýšené hodnoty alaninaminotransferázy u 3 pacientek s fezolinetantem, nicméně ani jeden

**Obr. 1.** Denní změny ve frekvenci středních až těžkých VMS spojených s menopauzou od baseline po týden 24



Placebo

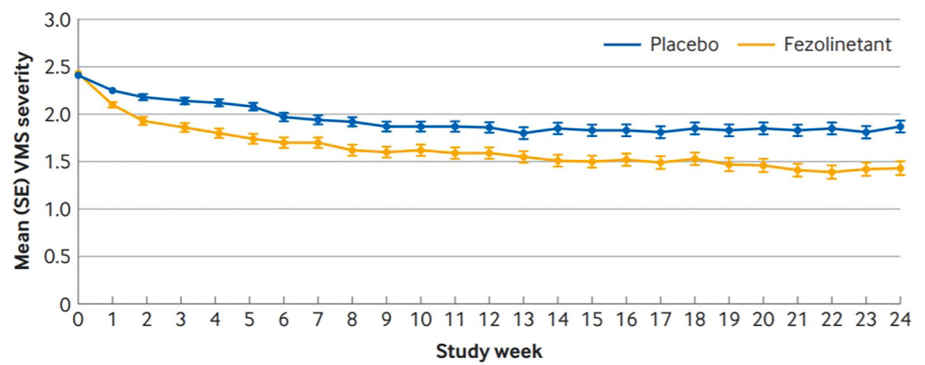
226 225 219 214 212 206 203 198 201 196 195 185 185 183 177 175 175 176 174 171 172 177 167 167 164

Fezolinetant

226 223 223 220 217 211 215 210 208 206 203 203 203 199 198 197 190 191 186 186 184 185 186 182 176

SE – standardní odchylka, VMS – vazomotorické symptomy

**Obr. 2.** Denní změny ve závažnosti středních až těžkých VMS spojených s menopauzou od zahájení léčby po týden 24



Placebo

226 225 219 214 212 206 203 198 201 196 195 185 185 183 177 175 175 176 174 171 172 177 167 167 164

Fezolinetant

226 223 223 220 217 211 215 210 208 206 203 203 203 199 198 197 190 191 186 186 184 185 186 182 176

SE – standardní odchylka, VMS – vazomotorické symptomy

případ nesplnil kritéria tzv. Hy's law a nebyl tedy hodnocen jako klinicky relevantní lékově indukované poškození jater. Navíc se prokázalo, že reakce byla reverzibilní a stabilizovala se po vysazení aktivní léčby. Nedošlo ke zvýšení hladin aspartátaminotransferázy ani bilirubinu.

Gynekologické NÚ, zejména děložní krvácení či endometriální změny, se objevily v obou skupinách. Krvácení z dělohy bylo hlášeno u 2,7% pacientek léčených fezolinetantem a u 4,4% pacientek s placebem. Endometriální změny, jako hyperplazie či ztlustění sliznice, byly zjištěny u jedné pacientky ve skupině s fezolinetantem a 2 pacientek v placebo skupině. Všechny příhody byly nezávažné a žádná nebyla hodnocena jako maligní.

Celkově lze výsledky shrnout tak, že fezolinetant vedl k významné redukci frekvence a závažnosti středně silných až silných vazomotorických příznaků spojených s menopauzou u žen, které nemohly nebo nechtěly užívat HRT. Fezolinetant přispěl ke zlepšení kvality spánku a celkově zlepšil kvalitu života. Účinek se projevil rychle, již během prvního týdne, a byl udržen po celé sledované období. Bezpečnostní profil byl příznivý a v zásadě srovnatelný s placebem, bez závažných nových signálů.

## Diskuze

Studie DAYLIGHT poskytla důležité a nové poznatky o účinnosti a bezpečnosti fezolinetantu u žen s klimakterickými VMS, které nebyly vhodné kandidátky pro hormonální

terapii. Tato skupina pacientek představuje v klinické praxi významnou výzvu, protože na jedné straně trpí symptomy, které zásadně ovlivňují kvalitu života, a na druhé straně je u nich možnost podání standardní hormonální léčby vyloučena nebo silně limitována. Dosud dostupné nehormonální alternativy poskytovaly jen částečný a mnohdy nedostatečný efekt a jejich bezpečnostní profil nebyl vždy příznivý. V tomto kontextu se výsledky studie jeví jako velmi přínosné.

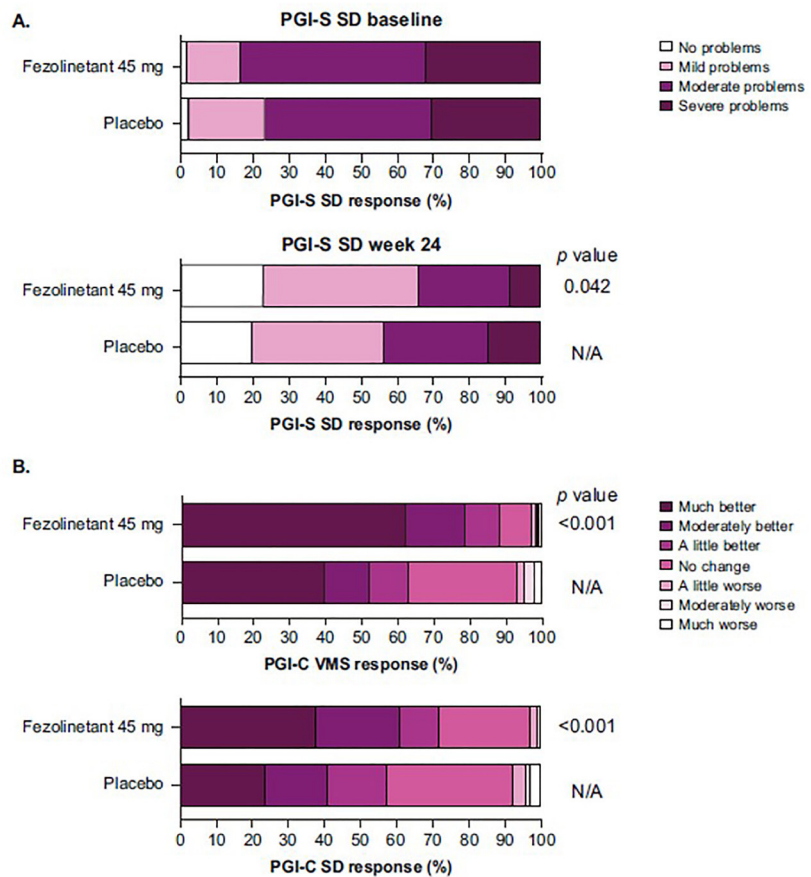
Fezolinetant prokázal v této studii jednoznačnou účinnost; významně redukoval frekvenci, tak i závažnost VMS. Z klinického hlediska je důležité, že efekt léčby se dostavil velmi rychle, u části pacientek již během prvního týdne podávání, a přetrvával stabilně po celé 24týdenní období. Ve srovnání s předchozími studiemi SKYLIGHT 1 a 2, které měly 12týdenní placebem kontrolovanou fázi (14, 18), poskytla studie DAYLIGHT cenné údaje o delším období účinnosti a potvrdila konzistentní výsledky i v jiné, specifické populaci žen.

Významným přínosem byla také pozitivní změna kvality spánku, která je často narušena právě nočními epizodami pocení a návalů horka. Poruchy spánku vedou k únavě, snížené koncentraci, horší pracovní výkonnosti a zhoršenému psychickému stavu. Ve studii byl prokázán statisticky i klinicky významný rozdíl ve skóre PROMIS SD SF 8b, což naznačuje, že fezolinetant může přinést ženám nejen úlevu od samotných VMS, ale i zlepšení kvality spánku, a tím celkového denního fungování. Tento aspekt je z pohledu pacientek obzvláště důležitý, protože kvalita spánku patří mezi hlavní faktory, které motivují ženy vyhledat léčbu.

Dalším klíčovým poznatkem je, že hodnocení PGI-C VMS ukázalo vyšší spokojenost a pocit zlepšení u žen léčených fezolinetantem. V klinické praxi je tento parametr často stejně důležitý jako objektivní skóre symptomů, neboť rozhoduje o adherenci k léčbě a dlouhodobém přínosu terapie. Podobně bylo dosaženo i zlepšení v dotazníku MENQOL, který hodnotí celkovou kvalitu života spojenou s menopauzálními příznaky.

Z hlediska bezpečnosti je zásadní, že celková incidence NÚ byla srovnatelná mezi aktivní léčbou a placebem, a to i u závažných NÚ. Nejčastějšími příznaky byly běžné a pře-

**Obr. 3.** Distribuce (A) PGI-S SD na začátku studie a v týdnu 24, a (B) PGI-C VMS/SD v týdnu 24 u žen se středně silnými až silnými VMS spojených s menopauzou



PGI-C SD – subjektivní hodnocení léčby obtíží se spánkem, PGI-C VMS – subjektivní hodnocení léčby vazomotorických symptomů, PGI-S SD – subjektivní škála zlepšení léčby obtíží se spánkem

vážně mírné obtíže, jako infekce horních cest dýchacích, bolest hlavy či únava. Pozornost byla věnována především jaterní bezpečnosti, protože v předchozích klinických studiích se objevily případy zvýšených hodnot jaterních enzymů. V této studii byly zvýšené hodnoty ALT zaznamenány u 3 žen, ale žádný případ nesplnil kritéria Hy's law, což znamená, že nebylo prokázáno klinicky významné lékově indukované jaterní poškození. Celkově tak výsledky podporují závěr, že fezolinetant je z hlediska jaterní bezpečnosti dobře snášen. Relativně vysoká incidence NÚ mohla být způsobena vyšším hlášením (aktivní motivace během studie), délkou studie, vyšším průměrným věkem účastnic studie a možná i širokou definicí samotného NÚ (hlásí se a zpracovává se vše během studie).

Rovněž gynekologické NÚ, jako krvácení z dělohy nebo endometriální změny, byly sledovány velmi pečlivě. Vyskytly se u malého počtu žen a jejich četnost byla podobná mezi skupinami. Všechny příhody

byly hodnoceny jako nezávažné a žádná nebyla maligní. Tyto výsledky jsou důležité zejména pro ženy, které HRT odmítají právě z obav před zvýšeným rizikem karcinomu endometria nebo prsu.

Při interpretaci výsledků je třeba vzít v úvahu několik limitací studie. Jednou z nich je složení studijní populace – více než 96% účastnic bylo bělošského původu. To omezuje možnost zobecnění závěrů na jiné etnické skupiny, kde se prevalence a vnímání klimakterických symptomů může lišit. Další limitací je délka sledování; 24 týdnů poskytuje důležitý důkaz o střednědobé účinnosti a bezpečnosti, nicméně pro posouzení dlouhodobých účinků a přetrvávání bezpečnostního profilu je nutné další sledování. Přesto je třeba zdůraznit, že data z dřívějších studií SKYLIGHT prokázala udržení účinnosti a bezpečnosti až po dobu 52 týdnů, což podporuje závěr, že přínos terapie je dlouhodobý. Výhodou však bude dlouhodobé sledování v postmarketingové fázi, proto můžeme časem očekávat doplnění stávajících informací o fezolinetantu.

  
**VEOZA**<sup>TM</sup>  
fezolinetant

**NONHORMONAL**

**Přípravek Veoza – užívaný jednou denně – je indikován k léčbě středně silných až silných vazomotorických symptomů (VMS) souvisejících s menopauzou.<sup>1</sup>**



**ZABOJUJTE  
s OHNĚM**

**NEHORMONÁLNÍM  
PŘÍPRAVKEM VEOZA<sup>1</sup>**

### **Jak přípravek Veoza působí?**

Před menopauzou existuje rovnováha mezi estrogenními hormony a bílkovinou zvanou neurokinin B, která řídí centrum pro kontrolu tělesné teploty v mozku. Když tělo prochází menopauzou, hladiny estrogenů klesají a tato rovnováha je narušena, což může vést k vazomotorickým příznakům.<sup>1,2</sup>

**Přípravek Veoza – první nehormonální selektivní antagonist NK3R blokuje neurokinin B v navázání se na jeho cíle v mozku, čímž snižuje počet návalů horka a nočního pocení a jejich intenzitu.<sup>1,2</sup>**

**NK3R:** neurokininový receptor 3.

**1.** SPC Veoza. **2.** Veoza: EPAR – medicine overview; reference number: EMA/482166/2023 ([https://www.ema.europa.eu/cs/documents/overview/veoza-epar-medicine-overview\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/cs/documents/overview/veoza-epar-medicine-overview_cs.pdf)).

 **astellas**

## ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU Veoza (fezolinetant)

**Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje 45 mg fezolinetantu. **Indikace:** Přípravek Veoza je indikován k léčbě středně silných až silných vazomotorických symptomů (VMS) souvisejících s menopauzou. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku je 45 mg jednou denně. Přípravek Veoza se podává perorálně jednou denně přibližně ve stejnou dobu s jídlem nebo bez jídla a zapíjí se tekutinami. Tablety se polykají celé a nesmí se roztírat, drtit ani žvýkat. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné užívání středně silných nebo silných inhibitorů CYP1A2. Prokázané nebo suspektní těhotenství. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Lékařské vyšetření / konzultace lékaře: Před zahájením nebo obnovením léčby přípravkem Veoza musí být provedena pečlivá diagnostika a zjištěna kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy). Během léčby musí být prováděny pravidelné kontroly v souladu se standardní klinickou praxí. Onemocnění jater: Přípravek Veoza se nedoporučuje používat u jedinců s chronickou poruchou funkce jater třídy B (středně těžká) nebo C (těžká). Do klinických hodnocení účinnosti a bezpečnosti s fezolinetantem nebyly zahrnuty ženy s aktivním onemocněním jater ani chronickou poruchou funkce jater třídy B (středně těžká) či C (těžká) dle Childa a Puga a tuto informaci nelze spolehlivě extrapolovat. Farmakokinetika fezolinetantu byla hodnocena u žen s chronickou poruchou funkce jater třídy A (lehká) a B (středně těžká) dle Childa a Puga. Polékové poškození jater (DILI): Zvýšení sérových hladin alaninaminotransferázy (ALT) a sérových hladin aspartátaminotransferázy (AST) nejméně na 3násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) bylo pozorováno u žen léčených fezolinetantem včetně závažných případů se zvýšeným celkovým bilirubinem a příznaky naznačujícími poškození jater. Zvýšené hodnoty jaterních testů (LFT) a příznaky naznačující poškození jater byly obecně reverzibilní při ukončení léčby. LFT musí být provedeny před zahájením léčby fezolinetantem. Léčba nemá být zahájena, pokud ALT nebo AST je  $\geq 2x$  ULN nebo pokud celkový bilirubin je zvýšený (např.  $\geq 2x$  ULN). LFT musí být provedeny každý měsíc během prvních tří měsíců léčby, poté na základě klinického uvážení. LFT musí být rovněž provedeny, pokud se vyskytnou příznaky naznačující poškození jater. Léčba má být ukončena v následujících případech: zvýšení hladin aminotransferáz  $\geq 3x$  ULN spolu s celkovým bilirubinem  $> 2x$  ULN NEBO s příznaky poškození jater, zvýšení hladin aminotransferáz  $> 5x$  ULN. Monitorování funkce jater má pokračovat, dokud se jejich hodnoty neznormálnízují. Pacientky mají být informovány o známkách a příznacích poškození jater a mají být upozorněny, aby se při jejich výskytu okamžitě obrátily na svého lékaře. Prokázané nebo předchozí maligní nádorové onemocnění prsu nebo maligní estrogen dependentní onemocnění: V klinických hodnoceních nebyly zahrnuty ženy v současnosti podstupující onkologickou léčbu (např. chemoterapii, radiační terapii, anti-hormonální léčbu) maligního nádorového onemocnění prsu nebo jiného maligního estrogen dependentního onemocnění. Přípravek Veoza se proto nedoporučuje používat u této populace, protože jeho bezpečnost a účinnost nejsou známy. V klinických hodnoceních nebyly zahrnuty ženy s předchozím maligním karcinomem prsu nebo jinými estrogen dependentními malignitami, a které již nepodstupovaly žádnou onkologickou léčbu. Rozhodnutí, zda takovou ženu léčit přípravkem Veoza, má vycházet z individuálního posouzení přínosů a rizik pro konkrétní ženu. Současné užívání hormonální estrogenové substituční léčby (s výjimkou lokálních vaginálních přípravků): Současné užívání fezolinetantu a hormonální substituční léčby s estrogeny nebylo hodnoceno, a proto se současné užívání nedoporučuje. Záchvaty křečí a jiné křečové poruchy: Užívání fezolinetantu nebylo hodnoceno u žen se záchvaty křečí nebo jinými křečovými poruchami v anamnéze. Během klinických hodnocení nebyly zaznamenány žádné případy záchvatů křečí nebo jiných křečových poruch. Rozhodnutí, zda tyto pacientky léčit přípravkem Veoza, má vycházet z individuálního posouzení přínosů a rizik pro konkrétní pacientku. **Interakce:** Účinek jiných léčivých přípravků na fezolinetant: Inhibitory CYP1A: Fezolinetant je primárně metabolizován CYP1A2 a v menší míře enzymy CYP2C9 a CYP2C19. Současné užívání fezolinetantu s léčivými přípravky, které jsou středně silnými či silnými inhibitory CYP1A2 (např. antikoncepční přípravky obsahující ethinylestradiol, mexiletin, enoxacin, fluvoxamin), zvyšuje plazmatickou hodnotu  $C_{max}$  a AUC fezolinetantu. Současné užívání středně silných či silných inhibitorů CYP1A2 s přípravkem Veoza je kontraindikováno. Současné podávání s fluvoxaminem, silným inhibitorem CYP1A2, vedlo k celkovému 1,8násobnému zvýšení  $C_{max}$  fezolinetantu a 9,4násobnému zvýšení hodnoty AUC; nebyly pozorovány žádné změny  $t_{max}$ . Vzhledem k velkému účinku silného inhibitoru CYP1A2 a podpůrnému modelování se očekává, že zvýšení koncentrací fezolinetantu bude klinicky významné i při současném užívání se středně silnými inhibitory CYP1A2 (viz bod 4.3). Nelze odvodit, že je zvýšení expozice fezolinetantu klinicky relevantní po současném užití se slabými inhibitory CYP1A2. Induktory CYP1A2: Kouření (středně silný induktor CYP1A2) snížilo podíl  $C_{max}$  fezolinetantu ke geometrickému průměru nejmenších čtverců (LS) na 71,74 %, zatímco podíl hodnoty AUC ke geometrickému průměru nejmenších čtverců LS se snížil na 48,29 %. Údaje týkající se účinnosti nevykazovaly významné rozdíly mezi kuřáky a nekuřáky. U kuřáků se nedoporučuje žádná úprava dávky. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek Veoza je v těhotenství kontraindikován. Pokud během užívání přípravku Veoza dojde k otěhotnění, léčbu je nutno okamžitě ukončit. Perimenopauzální ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci. Přípravek Veoza není indikován v období kojení. Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu fezolinetantu na lidskou fertilitu. Ve studii zaměřené na fertilitu u samic potkanů neměl fezolinetant vliv na fertilitu. **Nežádoucí účinky:** Tabulkový přehled nežádoucích účinků: Bezpečnost fezolinetantu byla hodnocena v klinických studiích fáze 3 u 2 203 žen s VMS souvisejícími s menopauzou, které dostávaly fezolinetant jednou denně. Nežádoucí účinky pozorované v průběhu klinických studií a ze spontánních hlášení jsou uvedeny níže v kategoriích podle frekvence pro jednotlivé třídy orgánových systémů. Kategorie frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Nežádoucí účinky fezolinetantu v dávce 45 mg: Psychiatrické poruchy – časté – insomnie, Gastrointestinální poruchy – časté – průjem, bolest břicha, Poruchy jater a žlučových cest – časté – zvýšená hladina alaninaminotransferázy (ALT), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST)\*, není známo - polékové poškození jater (DILI)\*. \*Popis vybraných nežádoucích účinků: Zvýšená ALT / zvýšená AST/DILI: V klinických hodnoceních došlo ke zvýšení hladin ALT  $> 3x$  ULN u 2,1 % žen dostávajících fezolinetant ve srovnání s 0,8 % žen dostávajících placebo. Zvýšení hladin AST  $> 3x$  ULN se vyskytlo u 1,0 % žen dostávajících fezolinetant ve srovnání s 0,4 % žen užívajících placebo. Závažné případy se zvýšenými hladinami ALT a/nebo AST ( $> 10x$  ULN) doprovázené současným zvýšením bilirubinu a/nebo alkalické fosfatázy (ALP) byly hlášeny po uvedení léčivého přípravku na trh. V některých případech byly zvýšené hodnoty jaterních testů spojené se známkami a příznaky naznačujícími poškození jater, jako je únava, pruritus, ikterus, tmavá moč, světlá stolice, nauzea, zvracení, snížená chuť k jídlu a/nebo bolest břicha. Hlášení podezření na nežádoucí účinky: Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv; Šrobárova 48; 100 41 Praha 10; webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek). **Zvláštní opatření pro uchování:** Žádné zvláštní podmínky pro uchování. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/23/1771/001, EU/1/23/1771/002, EU/1/23/1771/003, EU/1/23/1771/004. **Datum revize textu:** 21.03.2025. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o léčivém přípravku. Přípravek Veoza je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

05/2025 | MAT-CZ-VEO-2025-00005

Astellas Pharma s.r.o., Rohanské nábřeží 678/29  
186 00 Praha 8 – Karlín, [www.astellas.com/cz](http://www.astellas.com/cz)



Studie DAYLIGHT zároveň ukázala, že fezolinetant je schopen poskytnout účinnou pomoc nejen ženám s jasnými kontraindikacemi k HRT, ale i těm, které HRT odmítají z důvodu NÚ nebo osobního rozhodnutí. V klinické praxi to znamená, že lékaři mají k dispozici novou možnost, jak vyhovět preferencím pacientek a přizpůsobit léčbu jejich individuálním potřebám. Tento faktor je v současné medicíně stále důležitější, protože důraz na sdílené rozhodování a respekt k přání pacientky patří k základním principům moderní péče.

Celkově lze říci, že výsledky studie DAYLIGHT významně posilují dosavadní data pro použití fezolinetantu jako nehormonální léčebné alternativy pro ženy s klimakterickými VMS, které nejsou vhodné pro HRT. Terapie přináší rychlý dlouhodobý a klinicky relevantní efekt na symptomy i kvalitu života, přičemž si zachovává příznivý bezpečnostní profil.

## Závěr

Fezolinetant 45 mg denně představuje účinnou a bezpečnou možnost léčby

středně silných až silných VMS u žen, které nejsou vhodné pro HRT. Léčba vedla k významnému snížení frekvence i závažnosti VMS, zlepšila kvalitu spánku a kvalitu života. Bezpečnostní profil byl srovnatelný s placebem a neodhalil závažné bezpečnostní signály.

Pro klinickou praxi to znamená, že fezolinetant může zaplnit významnou terapeutickou mezeru u žen s kontraindikací, nebo odmítajících hormonální léčbu menopauzálních příznaků.

## LITERATURA

- Williams RE, Kalilani L, DiBenedetti DB, et al. Frequency and severity of vasomotor symptoms among peri- and postmenopausal women in the United States. *Climacteric*. 2008;11(1):32-43.
- Whiteley J, Wagner JS, Bushmakina A, et al. Impact of the severity of vasomotor symptoms on health status, resource use, and productivity. *Menopause*. 2013;20(5):518-524.
- Rödström K, Bengtsson C, Lissner L, et al. A longitudinal study of the treatment of hot flushes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century. *Menopause*. 2002;9(3):156-161.
- Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):531-539.
- Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014;21(9):924-932.
- Huang AJ, Grady D, Jacoby VL, et al. Persistent hot flashes in older postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2008;168(8):840-846.
- Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Poststopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2013;310(13):1353.
- The 2023 nonhormone therapy position statement of

- The North American Menopause Society. *Menopause*. 2023;30(6):573-590.
- Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):3975-4011.
- Rada G, Capurro D, Pantoja T, et al. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9):CD004923.
- Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(17):2057-2071.
- Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9488):818-824.
- Loprinzi CL, Qin R, Balcueva EP, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes, N07C1. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):641-647.
- Johnson KA, Martin N, Nappi RE, et al. Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(8):1981-1997.
- Crandall CJ, Manson JE, Hohensee C, et al. Association of genetic variation in the tachykinin receptor 3 locus with hot

- flashes and night sweats in the Women's Health Initiative Study. *Menopause*. 2017;24(3):252-261.
- Jayasena CN, Comninou AN, Stefanopoulou E, et al. Neurokinin B administration induces hot flushes in women. *Sci Rep*. 2015;5:8466.
- Skorupskaitė K, George JT, Veldhuis JD, et al. Neurokinin 3 Receptor Antagonism Reveals Roles for Neurokinin B in the Regulation of Gonadotropin Secretion and Hot Flashes in Postmenopausal Women. *Neuroendocrinology*. 2018;106(2):148-157.
- Lederman S, Ottery FD, Cano A, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet*. 2023;401(10382):1091-1102.
- Schaudig K, Wang X, Boucharde C, et al. Efficacy and safety of fezolinetant for moderate-severe vasomotor symptoms associated with menopause in individuals unsuitable for hormone therapy: phase 3b randomised controlled trial. *BMJ*. 2024;e079525.
- Shapiro CMM, Wu X, Wang X, et al. Effect of fezolinetant on patient-reported quality-of-life outcomes: Data from a phase 3b study (DAYLIGHT) of the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause in women considered unsuitable for hormone therapy. *Maturitas*. 2025;193:108159.

# Farmakokinetické interakce klozapinu a olanzapinu: kazuistiky lékových změn při inhibici CYP1A2

**Kateřina Skopalová**

Pracoviště klinického farmaceuta, Psychiatrická nemocnice v Kroměříži

Antipsychotika MARTA jsou základními léčivy v terapii psychických poruch, avšak jejich účinnost a bezpečnost mohou být ovlivněny lékovými interakcemi. Tento článek se zaměřuje na interakce antipsychotik s antibiotiky, především prostřednictvím inhibice cytochromu P450 1A2 (CYP 1A2), což může vést ke změnám hladin léčiv mimo terapeutické rozmezí. Prezentovány jsou vybrané 2 kazuistiky z klinické praxe na lůžkovém oddělení psychiatrické nemocnice, které ilustrují důsledky těchto interakcí a možnosti jejich řešení. Důraz je kladen na problematiku lékové interakce klozapin-ciprofloxacin a nutnost terapeutického monitorování léčiv (TDM), popřípadě v kombinaci s farmakogenetickým vyšetřením. Klíčovým tématem je také optimalizace antipsychotické a antibiotické terapie u pacientů s komorbiditami, která vyžaduje úzkou spolupráci mezi klinickým farmaceutem, psychiatrem a dalšími specialisty.

Článek zdůrazňuje roli klinického farmaceuta v mezioborové komunikaci při hodnocení lékových interakcí, individualizaci farmakoterapie a prevenci nežádoucích účinků. Diskutována je i potřeba integrace farmakogenetiky do klinické praxe jako nástroje pro optimalizaci léčby psychiatrických pacientů.

**Klíčová slova:** klinická farmacie, antipsychotika, antibiotika, lékové interakce, cytochrom P450, terapeutické monitorování léčiv.

## Pharmacokinetic interactions of clozapine and olanzapine: case studies of drug modifications due to CYP1A2 inhibition

MARTA antipsychotics are essential drugs in the treatment of psychiatric disorders; however, their efficacy and safety can be affected by drug interactions. This article focuses on interactions between antipsychotics and antibiotics, particularly through the inhibition of cytochrome P450 1A2 (CYP 1A2), which may lead to drug level changes beyond the therapeutic range.

Two selected case reports from clinical practice in an inpatient psychiatric hospital illustrate the consequences of these interactions and possible solutions. Special emphasis is placed on the drug interaction between clozapine and ciprofloxacin and the necessity of therapeutic drug monitoring (TDM), potentially in combination with pharmacogenetic testing. A key theme is also the optimization of antipsychotic and antibiotic therapy in patients with comorbidities, requiring close collaboration between clinical pharmacists, psychiatrists, and other specialists.

The article highlights the role of the clinical pharmacist in interdisciplinary communication regarding drug interactions, individualization of pharmacotherapy, and prevention of adverse effects. It also discusses the need to integrate pharmacogenetics into clinical practice as a tool for optimizing the treatment of psychiatric patients.

**Key words:** clinical pharmacy, antipsychotics, antibiotics, drug interactions, cytochrome P450, therapeutic drug monitoring.

## 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 18<sup>th</sup> 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.* 2025;39(3):181-184

<https://doi.org/10.36290/far.2025.063>

Článek přijat redakcí: 1. 4. 2025

Článek přijat k tisku: 18. 9. 2025

**PharmDr. Kateřina Skopalová, Ph.D.**  
skopalovak@pnkm.cz

## Úvod

Olanzapin a klozapin jsou atypická antipsychotika ze skupiny multireceptorových antagonistů dopaminu a serotoninu (Multi-Acting Receptor-Targeted Antipsychotics – MARTA) široce využívaná v léčbě závažných psychických poruch. Olanzapin je často indikován u schizofrenie a bipolární poruchy, zatímco klozapin se uplatňuje zejména u rezistentních forem schizofrenie, kde jiné léky selhávají. Oba přípravky představují důležité terapeutické nástroje díky své účinnosti v ovlivnění pozitivních i negativních příznaků psychózy. Vzhledem ke svému farmakologickému profilu však vyžadují pečlivé sledování, a to i z hlediska možných lékových interakcí, které mohou ovlivnit jejich bezpečnost a účinnost (1).

Lékové interakce antipsychotik (AP) představují zásadní výzvu pro klinickou praxi, zejména v psychiatrické populaci pacientů. Vzhledem k časté polyfarmakoterapii a individualizovanému metabolismu mohou interakce mezi AP a dalšími léky ovlivnit nejen účinnost léčby, ale také riziko vzniku nežádoucích účinků (2). Tento článek shrnuje vybrané případy z klinické praxe a poukazuje na důležitost personalizovaného přístupu k farmakoterapii.

## Mechanismy interakcí antipsychotik

Metabolismus antipsychotik probíhá především cestou cytochromu P450 (CYP), přičemž klíčovým enzymem je CYP2D6. U některých antipsychotik, zejména klozapinu a olanzapinu, však hraje zásadní roli také CYP1A2, zatímco CYP3A4 se uplatňuje v menší míře. Následující tabulka shrnuje hlavní substráty, inhibitory a induktory CYP1A2, které jsou relevantní zejména pro léčbu klozapinem a olanzapinem.

Ciprofloxacin inhibuje CYP1A2, což může vést k nárůstu hladin klozapinu a riziku toxických stavů. Naopak kouření jako induktor CYP1A2 může snižovat jeho hladiny a vést k nedostatečnému efektu terapie (3, 4).

Zánětlivá odpověď organismu představuje klinicky významný, avšak často podceňovaný faktor ovlivňující farmakokinetiku antipsychotik. V případě olanzapinu, jehož hlavní metabolickou cestou je enzym CYP1A2, dochází při systémovém zánětu ke snížení jeho aktivity prostřednictvím zvýšené produkce prozáněť-

**Tab. 1.** Tabulka substrátů, inhibitorů a induktorů cytochromu 1A2 (1)

Substráty 1A2	Inhibitory 1A2	Induktory 1A2
agomelatin	ethinylestradiol	fenobarbital
duloxetin	propafenon	fenytoin
fluvoxamin	ciprofloxacin	flukloxacilin (pravděpodobně slabý induktor)
klozapin		rifampicin
kofein	fluvoxamin	ritonavir
melatonin		poly-aromatické uhlovodíky (kouření)
olanzapin		
teofylin		
tizanidin		

**Tab. 2.** Cigaretový kouř a indukce 1A2 cytochromu s uvedením terapeutického referenčního rozmezí (TRR) (5)

Induktor	Substrát	Snížení / %	TRR / ng/ml	Důsledek interakce
Cigarety (10–20/den)	klozapin	16–69	350–600	snížení až ztráta účinku
	olanzapin	65–67	20–80	snížení až ztráta účinku

livých cytokinů, zejména interleukinu-6. Ten aktivuje transkripční signální dráhy, které negativně regulují expresi genů pro cytochrom P450 v jaterních buňkách. Výsledkem je pokles metabolické clearance olanzapinu, prodloužení jeho eliminačního poločasu a zvýšení plazmatických koncentrací, a to i při zachování původní dávky. Tento mechanismus je dobře popsán u klozapinu a obdobný účinek byl potvrzen i u olanzapinu, jak v preklinických studiích, tak u pacientů.

Současně může zánět měnit i distribuci léčiva – zvýšená koncentrace alfa-1-kyselého glykoproteinu během akutní fáze zánětu vede k většímu navázání olanzapinu na plazmatické bílkoviny, což dále komplikuje interpretaci celkové vs. volné frakce léčiva. V klinické praxi tak může infekce nebo jiný zánětlivý stav vést k nečekanému vzestupu účinné expozice olanzapinem, přičemž terapeutické monitorování není vždy bezprostředně dostupné. V takových případech je doporučeno zvážit dočasné snížení dávky, zejména pokud je hladina C-reaktivního proteinu (CRP) výrazně zvýšená, a dávku opětovně upravit po odeznění zánětlivého stavu (6,7).

## Farmakokinetika klozapinu

Klozapin je léčivo, které prochází téměř úplnou metabolizací v organismu. V moči a stolici lze nalézt pouze stopová množství nezměněné látky. Hlavní enzymatické systémy zapojené do metabolismu klozapinu zahrnují CYP1A2 a dále CYP2D6 a CYP3A4. V průběhu metabolických procesů vznikají nemethylované, hydroxylované a N-oxidové deriváty, které

se následně vylučují močí a stolicí. Mezi metabolity patří i desmethylovaný derivát norklozapin, který si zachovává pouze omezenou aktivitu. Naopak hydroxylované a N-oxidové metabolity jsou považovány za farmakologicky neaktivní (8).

Klozapin se ve velké míře váže na sérové proteiny, a to až z 97 %, což ovlivňuje jeho farmakokinetické vlastnosti. Přibližně 50 % podané dávky je z organismu eliminováno močí, zatímco 30 % se vylučuje stolicí (9).

Eliminační poločas klozapinu činí v průměru 12 hodin, avšak mezi jednotlivými pacienty se může značně lišit, s rozmezím od 4 do 66 hodin.

## Farmakokinetika olanzapinu

Olanzapin je antipsychotikum ze skupiny MARTA, které je po perorálním podání dobře absorbováno a dosahuje maximálních plazmatických koncentrací za 5 až 8 hodin. Jeho biologická dostupnost je ovlivněna first-pass efektem v játrech. Hlavním enzymem podílejícím se na metabolizaci olanzapinu je CYP1A2, menší roli hraje také CYP2D6. Metabolismus probíhá především oxidací, následovanou glukuronidací. Hlavními metabolity jsou 10-N-glukuronid a 4-N-desmethylolanzapin, které jsou farmakologicky neaktivní (10).

Olanzapin se z více než 90 % váže na plazmatické bílkoviny, zejména albumin a alfa-1-kyselý glykoprotein. Přibližně 60 % podané dávky je vylučováno močí, zbytek převážně stolicí, přičemž vylučování probíhá téměř výhradně ve formě metabolitů. Průměrný eliminační poločas se pohybuje mezi 21 až 54

hodinami v závislosti na věku, pohlaví, kuřáctví a dalších individuálních faktorech (např. polymorfismu CYP1A2) (11).

## Kazuistiky

### Případ 1: Interakce klozapinu s ciprofloxacinem

U 71letého pacienta s dlouhodobou terapií klozapinem (3× 100 mg) hospitalizovaného na gerontopsychiatrickém oddělení pro paranoidní schizofrenii byla po celou dobu hospitalizace sledována hladina klozapinu (1× měsíčně, stabilně 450 µg/l), krevní obraz, renální funkce (glomerulární filtrace: 1 ml/s), jaterní testy, tepová frekvence, krevní tlak a hodnoty iontů v séru. Během hospitalizace byla diagnostikována infekce horních cest dýchacích a dle citlivosti nasazen ciprofloxacin (500 mg p.o. po 12ti hodinách) při hodnotě CRP 100 mg/l. Po zahájení léčby ciprofloxacinem došlo během dvou dnů k signifikantnímu vzestupu hladiny klozapinu na 1 562 µg/l, což vedlo k jeho dočasnému vysazení na 4 dny s následnou monitorací hladin a poklesem na 750 µg/l. Po ukončení 7denní terapie ciprofloxacinem při CRP 24 mg/l hladina klozapinu klesla na 208 µg/l. Následně byl klozapin znovu nasazen s postupnou titrací (3× 25 mg, následně 3× 50 mg) a monitorací hladin až do dávky 3× 75 mg, při níž byla naměřena hladina 480 µg/l (obvyklá hladina, kterou měl pacient před infekcí). Po dobu terapie ciprofloxacinem byl pacient klinicky stabilní z hlediska pozitivních i negativních příznaků schizofrenie. Během terapie ciprofloxacinem nedošlo k prodloužení QT intervalu ani zvýšení troponinu nebo zhoršení krevního obrazu (12, 13).

#### Anamnéza a farmakoterapie

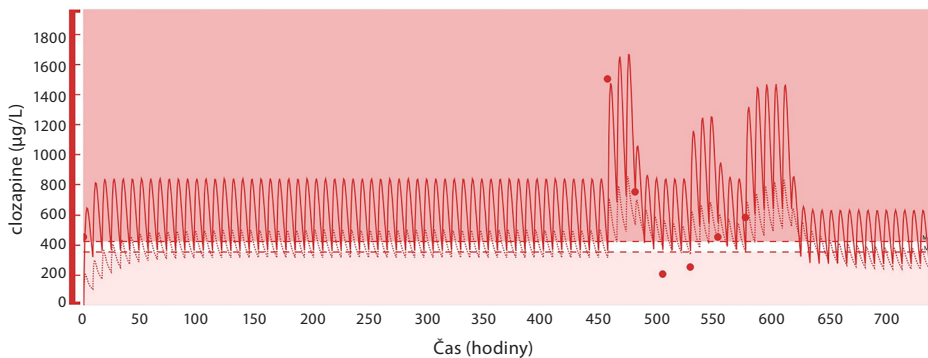
Pacient byl dlouhodobě léčen klozapinem, před hospitalizací a během ní byla pravidelně monitorována hladina tohoto léčiva v plazmě, která se stabilně pohybovala kolem **450 µg/l**. Terapeutické rozmezí je 350–600 µg/l (14). Po dobu infekce byla monitorována rovněž hladina flupentixolu, která byla v terapeutickém rozmezí. Součástí terapie byly také další léky:

- **Ciprofloxacin** 500 mg 2× denně (nasazen během hospitalizace pro infekci horních cest dýchacích)
- **Atorvastatin** 10 mg 1× denně

Obr. 1. Použité dávkovací schéma klozapinu

Datum a čas záznamu		Dávkování a dialýzy					Odběry		Měření	
Datum	Čas	Způsob podání	Hodnota	Počet	Interval [h]	Trvání infuze [h]	Koncentrace µg/L	Hmotnost [kg]	Kreatinin [µmol/L]	Aktivita jater [%]
01/01/2024	08:00	PO	100 mg	60	8 h	-	450 µg/L	53 kg	98 µmol/L	50 %
01/20/2024	08:00	PO	100 mg	20	8 h	-	1 500 µg/L	53 kg	98 µmol/L	50 %
01/21/2024	08:00	-	-	-	-	-	750 µg/L	53 kg	98 µmol/L	50 %
01/22/2024	08:00	-	-	-	-	-	204 µg/L	53 kg	98 µmol/L	50 %
01/23/2024	08:00	PO	50 mg	3	8 h	-	250 µg/L	53 kg	98 µmol/L	50 %
01/24/2024	08:00	-	-	-	-	-	450 µg/L	53 kg	98 µmol/L	50 %
01/25/2024	08:00	PO	75 mg	20	8 h	-	580 µg/L	53 kg	98 µmol/L	50 %

Obr. 2. Průběh hladin klozapinu během terapie ciprofloxacinem. MW Pharm



- **Amlodipin** 5 mg 1× denně
- **Spironolakton** 25 mg 1× denně
- **Amitriptylin** 25 mg 1× denně (nasazen pro salivaci, po projevech sedace trvale vysazen)
- **Flupentixol depot** 40 mg 1× za 14 dní
- **Klonazepam** 0,5 mg 2× denně (při sedaci vysazen)

#### Diskuze: Vliv ciprofloxacinu na metabolismus klozapinu a jeho klinické důsledky

Interakce mezi klozapinem a ciprofloxacinem je významným klinickým problémem vzhledem k inhibici CYP1A2, hlavní metabolické cesty klozapinu. Ciprofloxacin patří mezi silné inhibitory CYP1A2, přičemž studie ukazují, že může zvýšit hladiny klozapinu 2–4násobně (15). V předložené kazuistice došlo k více než trojnásobnému vzestupu hladiny klozapinu během dvou dnů po zahájení léčby ciprofloxacinem (z 450 µg/l na 1 562 µg/l), což vedlo k nutnosti jeho dočasného vysazení. Takto vysoká hladina klozapinu (nad 1 000 µg/l) může způsobit závažné nežádoucí účinky, včetně sedace, hypotenze, tachykardie, arytmie, deliria, epileptických záchvatů, extrapyramidové symptomů (EPS), agranulocytóza, útlumu dechu, hypertermie a ilea. Smrt obvykle nastává v důsledku respirační deprese, oběhového selhání nebo aspirace (16).

Kromě přímé inhibice CYP1A2 ciprofloxacinem se na zvýšení hladiny klozapinu mů-

že podílet i současná infekce. Doporučené postupy psychiatrické péče navrhuji snížení dávky klozapinu na ½ při CRP nad 100 mg/l (17). Během zánětlivých procesů dochází ke zvýšené produkci cytokinů, zejména interleukinu-6 (IL-6). Ten inhibuje aktivitu CYP1A2, což se klinicky projevuje zvýšením sérových koncentrací klozapinu (5, 18, 19). Po vysazení ciprofloxacinu hladina klozapinu dramaticky poklesla (na 208 µg/l), což ilustruje silný inhibiční efekt ciprofloxacinu i jeho reverzibilitu po ukončení léčby (20). Tato skutečnost vyžaduje pečlivé monitorování a případnou úpravu dávky klozapinu, aby se předešlo jak jeho toxicitě, tak i riziku relapsu schizofrenních symptomů při náhlém poklesu hladiny.

Tento případ zdůrazňuje potřebu zvýšené opatrnosti při předepisování ciprofloxacinu u pacientů užívajících klozapin, zejména u seniorů, kde mohou být farmakokinetické změny výraznější (17). Pokud je nutná antibiotická léčba, doporučuje se volit alternativy s menším vlivem na CYP1A2, jako je např. amoxicilin nebo azithromycin (21), pokud je to možné. Při současném podání ciprofloxacinu je nezbytné častější sledování hladin klozapinu a individuální úprava dávkování dle terapeutického monitorování.

V tomto případě sehrál klíčovou roli klinický farmaceut, který včas identifikoval riziko farmakokinetické interakce mezi klozapinem a ciprofloxacinem, inicioval urgentní měření hladiny klozapinu a navrhl cílený plán odběrů k zachy-

cení dynamiky změn koncentrací. Na základě získaných dat sestavil farmakokinetický model průběhu hladin, který sloužil jako podklad pro doporučení dočasného vysazení klozapinu a následné schéma retitracce dle výsledků TDM. Díky tomuto personalizovanému přístupu nedošlo k rozvoji toxických příznaků a byla zachována stabilita psychiatrického stavu pacienta.

## Případ 2: vliv CRP na hladinu olanzapinu

U 38letého pacienta s paranoidní schizofrenií, hospitalizovaného pro těžkou agitovanost a agresivitu, byla zahájena léčba olanzapinem v dávce 10 mg dvakrát denně. V průběhu hospitalizace došlo ke zvýšení hodnoty CRP na 75 mg/l a byla diagnostikována infekce horních cest dýchacích. Do terapie byl empiricky přidán amoxicilin/klavulanát v dávce 1 g každých osm hodin perorálně. Následně se objevila výrazná sedace a mírný pokles parametrů krevního obrazu. Při kontrole hladiny olanzapinu byla naměřena hodnota 120 µg/l (terapeutické rozmezí je 20–80 µg/l), což vedlo k jeho vysazení a následné monitoraci poklesu hladin. Po ukončení antibiotické léčby a normalizaci klinického stavu hladina olanzapinu klesla na 20 µg/l. Následně byl olanzapin znovu nasazen v dávce 10 mg jednou denně s následnou titrací na 20 mg jednou denně, přičemž monitorace hladin ukázala návrat k výchozí hodnotě 60 µg/l, tedy k hodnotám před infekcí.

## Diskuze: Vliv zánětlivé odpovědi na metabolismus olanzapinu a klinické důsledky

V této kazuistice došlo u pacienta s paranoidní schizofrenií k výraznému vzestupu hladiny olanzapinu v séru v souvislosti s probíhající infekcí horních cest dýchacích a současnou antibiotickou léčbou amoxicilinem/klavulanátem, ačkoliv ta s olanzapinem přímo neinteraguje. Zvýšená produkce prozánětlivých cytokinů, jak bylo popsáno dříve, může vést ke zpomalení metabolizace olanzapinu, což vede k jeho akumulaci v organismu a k vyšším sérovým hladinám, což se klinicky může projevit zvýšenou sedací a dalšími nežádoucími účinky (6, 22).

Po ústupu infekce a snížení hodnot CRP došlo k poklesu hladin olanzapinu na původní hodnoty, což potvrzuje vliv zánětlivé odpovědi na metabolismus léčiva. Tento případ podtrhuje důležitost monitorace sérových hladin psychofarmak u pacientů s akutním infekčním onemocněním, zejména pokud dojde ke změnám klinického stavu či výskytu nežádoucích účinků (21).

Vzhledem k tomu, že olanzapin se ve vysoké míře váže na plazmatické proteiny, může zánět ovlivnit i poměr mezi vázanou a volnou frakcí léčiva. Měření volné frakce, která je farmakologicky aktivní, by v těchto situacích mohlo lépe odrážet skutečnou expozici a riziko toxicity. V budoucnu proto plánujeme

rutinní zavedení tohoto vyšetření u vybraných pacientů s významnou zánětlivou aktivitou.

## Závěr

Lékové interakce antipsychotik představují významnou klinickou výzvu, zejména u pacientů s komorbiditami a polyfarmakoterapií. Jak ukazují prezentované kazuistiky, inhibice CYP1A2 (ať už vlivem lékové interakce, nebo v důsledku zánětlivé odpovědi) mohou zásadně ovlivnit farmakokinetiku klozapinu a olanzapinu, vést k výrazným změnám sérových hladin a zvýšit riziko toxicity. Klíčovou roli v prevenci a řešení těchto situací hraje mezioborová spolupráce mezi klinickými farmaceuty, psychiatry a dalšími specialisty, která umožňuje včasné rozpoznání rizik a individualizaci farmakoterapie.

Do budoucna lze u klozapinu a olanzapinu při významné zánětlivé aktivitě uvažovat o rutinním měření volné frakce léčiva v plazmě. Tento přístup by umožnil odlišit rozdílný vliv infekce na vazbu na albumin a alfa-1-kyselý glykoprotein a poskytl by přesnější indikátor pro úpravu dávkování než samotné měření celkové koncentrace.

Terapeutické monitorování léčiv a hodnocení klinického stavu se tak potvrzuje jako nezbytný nástroj pro optimalizaci léčby a minimalizaci nežádoucích účinků u psychiatrických pacientů. Integrace těchto postupů do běžné klinické praxe přispívá k vyšší bezpečnosti a účinnosti farmakoterapie.

## LITERATURA

1. Suchopár J, Prošek M, Suchopár Š, DrugAgency (firma). Lékové interakce DrugAgency. První vydání. Praha: DrugAgency; 2023:25 s.
2. Kalvach Z a kolektiv. Medicína dlouhodobé péče. Praha: Grada; 2025.
3. Kousalová L, Baranová J, Anzenbacher P. Lékové interakce na úrovni cytochromů P450 – Část 1. Interakce na úrovni CYP3A4. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2003;17(3–4):151–157.
4. Benowitz NL, Peng M, Jacob P. Effects of cigarette smoking and carbon monoxide on chlorzoxazone and caffeine metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. listopad 2003;74(5):468–474.
5. Kroon LA. Drug interactions with smoking. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 15. září 2007;64(18):1917–1921.
6. De Leon J, Schoretsanitis G, Smith RL, et al. An International Adult Guideline for Making Clozapine Titration Safer by Using Six Ancestry-Based Personalized Dosing Titrations, CRP, and Clozapine Levels. *Pharmacopsychiatry*. březen 2022;55(02):73–86.
7. Prestwood TR, Asgarirozbehani R, Wu S, et al. Roles of inflammation in intrinsic pathophysiology and antipsychotic drug-induced metabolic disturbances of schizophrenia. *Behavioural Brain Research*. 26. březen 2021;402:113101.
8. Thorn CF, Müller DJ, Altman RB, et al. PharmGKB summary: clozapine pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenetics and Genomics*. září 2018;28(9):214–222.

9. Mayerová M, Horská K, Ustohal L. Klozapin: moderní antipsychotikum s dlouhou tradicí. První vydání. Praha: Galén; 2021:202 s.
10. ClinPGx [Internet]. [citován 3. srpen 2025]. olanzapine. Dostupné z: <https://www.clinpgx.org/drug/PA450688/overview>
11. Kolli P, Kelley G, Rosales M, et al. Olanzapine Pharmacokinetics: A Clinical Review of Current Insights and Remaining Questions. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 31. prosinec 2023;16:1097–108.
12. Hasnain M, Vieweg WVR. QTc interval prolongation and torsades de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review. *CNS Drugs*. říjen 2014;28(10):887–920.
13. Nielsen J. QTc prolongation and clozapine: fact or artefact? *Aust N Z J Psychiatry*. srpen 2012;46(8):793–794.
14. Češková E, Šilhán P, Kacířová I, et al. Doporučené postupy psychiatrické péče 2018. 2018 [citován 22. únor 2025]. Terapeutické monitorování léčiv v psychiatrii. Dostupné z: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/lecba/monitorovani-lecby-psychofarmaky/terapeuticke-monitorovani-leciv-v-psychiatrii>.
15. Raaska K, Neuvonen PJ. Ciprofloxacin increases serum clozapine and N-desmethylclozapine: a study in patients with schizophrenia. *Eur J Clin Pharmacol*. listopad 2000;56(8):585–589.
16. Kar N, Barreto S, Chandavarkar R. Clozapine Monitoring in Clinical Practice: Beyond the Mandatory Requirement. *Clin*

17. Masopust J, Kopeček M, Blaha V. Doporučené postupy psychiatrické péče. 2023 [citován 15. únor 2025]. Sledování tělesného zdraví u pacientů se závažnými neorganickými duševními poruchami (psychózy, bipolární porucha, depresivní porucha). Dostupné z: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/obecna-psychiatrie/sledovani-telesneho-zdravi>.
18. Tašková I, Michalčová J. Remedie. 2022 [citován 22. březen 2025]. Interakční potenciál antipsychotik. Dostupné z: <https://www.remedia.cz/rubriky/klinicka-farmakologie-a-farmacie/interakcni-potencial-antipsychotik-12925/>.
19. Espnes KA, Heimdal KO, Spigset O. A Puzzling Case of Increased Serum Clozapine Levels in a Patient With Inflammation and Infection. *Therapeutic Drug Monitoring*. říjen 2012;34(5):489–492.
20. Fang J, Gorrod JW. Metabolism, pharmacogenetics, and metabolic drug-drug interactions of antipsychotic drugs. *Cell Mol Neurobiol*. srpen 1999;19(4):491–510.
21. Hiemke C BN, Clement HW, Conca A, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2017/09/14 vyd. 1. únor 2018;51(01/02):9–62.
22. Meyer JM, Proctor G, Cummings MA, et al. Ciprofloxacin and Clozapine: A Potentially Fatal but Underappreciated Interaction. *Case Rep Psychiatry*. 2016;2016:5606098.

# AUTOŘI a RECENZENTI, využijte redakční systém Actavia naplno

Časopis **Klinická farmakologie a farmacie** využívá unikátní redakční systém **Actavia**, který zajišťuje celý proces od podání rukopisu až po zveřejnění a export článku do vědeckých databází.

## AUTOR

[www.klinickafarmakologie.cz](http://www.klinickafarmakologie.cz)

### 1 Vložit článek

Pokud nejste přihlášení na [www.klinickafarmakologie.cz](http://www.klinickafarmakologie.cz), systém vás nejdříve vyzve k přihlášení, případně registraci. Pod přihlašovacími okénky naleznete návod, jak postupovat.



Vložit článek

### 2 Odeslat článek do redakce

Zadejte název článku a autora, přiložte soubory rukopisu. Poté stiskněte „odeslat redakci“. Bez tohoto kroku redakce o vašem textu neví.



Odeslat redakci

Odeslat...

### 3 Další práce s vaším článkem

Dále již vše probíhá kompletně v redakčním systému Actavia. O všech změnách jste informováni e-mailem

stav  
recenzního  
řízení



ver. č. 1

Čeká na  
recenzi



novou verzi  
článku vložíte  
opět do  
Actavie



ver. č. 2

Autorská úprava  
Termín: 17. 7. 2024



potvrzení  
o přijetí  
článku  
k publikaci



ver. č. 1

Článek přijat

## RECENZENT

[www.klinickafarmakologie.cz](http://www.klinickafarmakologie.cz)

### 1 Přijetí/odmítnutí recenze

O recenzi budete požádáni e-mailem. **Přijměte/odmítněte recenzi co nejdříve** kliknutím na odkaz v e-mailu. Při případném odmítnutí umožníte redakci oslovit ihned jiného recenzenta. Při přijetí recenze pak máte zpravidla 3 týdny na její zpracování.

Akceptovat, či odmítnout recenzi můžete «ZDE».

### 2 Přílohy rukopisu

Jakmile recenzi přijmete, zpřístupní vám systém rukopis včetně všech příloh.

Přiložené zdrojové soubory:

Soubor

Fig\_1.jpg

Fig\_2.jpg

### 3 Odeslání recenze do redakce

Vloženou recenzi lze upravovat, ale nezapomeňte si ji průběžně ukládat, neuložené pasáže nebudete mít k dispozici. Hotovou recenzi je třeba „odeslat redakci“ – před odesláním o ní redakce neví.



Vaše recenze vypadá, že je kompletní, jak to bude možné, odešlete ji do redakce...

Odeslat hotovou recenzi do redakce...

## NEVÍTE SI RADY?

KONTAKTUJTE: Mgr. Hana Ševčíková  
sevcikova@solen.cz, + 420 778 976 986



**SOLEEN** MEDICAL EDUCATION

# Čtvrtstoletí zkušeností se vzděláváním lékařů

Při **on-line** vzdělávání  
jsme zaregistrovali  
**31 960 lékařů**

Počet **zobrazení**  
webových stránek  
našich časopisů je  
**959 120** za měsíc

Spustili jsme  
podcasty  
**Hovory  
o medicíně**



Uspořádali jsme  
**1 140 kongresů  
a seminářů**



V našich časopisech  
jsme vydali **16 523**  
**odborných článků**

Nevěnujeme  
se jen práci.  
V Solenu se  
narodilo **45 dětí**

## Řekli o nás...

Podívejte se na krátká videa  
se zkušenostmi těch, kteří s námi  
spolupracují od samého začátku →

[www.solen.cz](http://www.solen.cz)



 **SOLEN**  
let s vámi