



Mnoho tváří betablokátorů

Many faces of betablockers

Jan F. Vojáček

1. interní kardioangiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové
Kardiologie Na Bulovce, s. r. o., Praha

Dne 12. června 2024 vyšlo kritické review Aarona B. Holleyho s provokativním názvem „The Tyranny of Beta-Blockers“ (1). A jen o něco později byly zveřejněny výsledky dvou velkých studií, které měly vnést jasno do úvah o dlouhodobém podávání betablokátorů po akutním infarktu myokardu u nemocných bez dysfunkce levé komory či srdečního selhání – REDUCE-AMI a ABYSS.

Betablokátory používáme již přes 50 let, od počátku výrazně ovlivňují mortalitu, morbiditu a kvalitu života vybraných skupin nemocných, jejich vlastnosti procházejí kontinuálním farmaceutickým vývojem a jejich správné použití je v poslední době upřesňováno novými studiemi.

Betablokátory stále patří mezi jedny z nejvíce předepisovaných léků (Tab. 1) (2).

Pojem receptor uplatnili poprvé v roce 1905 Ehrlich a Langley, v roce 1948 objevil Ahlquist adrenergní receptor α a β . První betablokátor pronethalol byl syntetizován v roce 1962 Blackem a Stephensonem. V roce 1964 byl syntetizován první klinicky užívaný betablokátor propranolol. Zpočátku byly betablokátory užívány k léčbě anginy pectoris a hypertenze (3). První studie hodnotící účinnost betablokátoru practololu u pacientů s infarktem myokardu byla předčasně ukončena

v roce 1975 kvůli závažným okulokutánním a peritoneálním vedlejším účinkům. Ačkoli byl practolol stažen z trhu, tato studie naznačila příznivou roli adrenergní inhibice betablokátory po infarktu myokardu. U pacientů léčených practololem bylo významné snížení celkové mortality, náhlých úmrtí a všech srdečních příhod (4). V roce 1981 prokázaly dvě klinické studie snížení úmrtnosti při podávání betablokátorů u pacientů s infarktem myokardu. V norské studii snížila dlouhodobá léčba timololem mortalitu a výskyt reinfarktu (5). Snížení mortality po 90 dnech bylo pozorováno také u pacientů s metoprololem ve švédské Gothenburg-Study (6). Beta-Blocker Heart Attack Trial (BHAT) v roce 1982 byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie sponzorovaná National Heart, Lung, and Blood Institute, navržená tak, aby otestovala, zda pravidelné podávání propranololu pacientům, kteří prodělali alespoň jeden infarkt myokardu, povede k významnému snížení celkové úmrtnosti během dvou až čtyřletého období. Studie byla ukončena předčasně, protože celková mortalita během průměrného 24měsíčního období sledování byla 7,2 % ve skupině s propranololem a 9,8 % ve skupině s placebem (7). Betablokátory po infarktu myokardu byly na

základě těchto robustních dat doporučeny po infarktu myokardu doživotně.

Za zmínku stojí, že v tehdejším Československu již koncem šedesátých let byl pod vedením doc. V. Trčky vyvinut ve Výzkumném ústavu pro farmacii a biochemii (VÚFB) v Praze originální tuzemský betablokátor metipranolol. Byl uveden na trh roku 1971 pod názvem Trimepranol a stal se na dlouho daleko nejpoužívanějším, protože v podstatě jediným dostupným betablokátorem u nás. Trimepranol byl velmi úspěšný i obchodně a stal se jedním z mála tuzemských originálních léků, které se vyvážely i na Západ. U nás se ho prodalo za 1,46 miliardy Kčs, do SRN se ho (substance) vyvezlo za 11,2 miliardy korun (v tehdejších relacích) (8). Pacienti s akutním infarktem myokardu dostávali tehdy jako první lék podkožně nebo intramuskulárně Trimecain a M. Vrána se spolupracovníky na Experimentálním oddělení IKEM testovali účinek „dvou antiarytmik“ – trimecainu a trimepranolu u 53 an-

Tab. 2. Rozdělení betablokátorů podle kardioselektivity, přítomnosti vazodilatačního účinku nebo vnitřní sympatomimetické aktivity

Kardioselektivita
neselektivní blokují i receptory β_2 , vazokonstrikce zvýšení bronchiální reaktivity propranolol, metoprolol ve vyšších dávkách, metipranolol
selektivní pro receptory β_1 metoprolol, atenolol, bisoprolol, nebivolol
Vazodilatační účinek
karvedilol, labetalol, nebivolol
Vnitřní sympatomimetická aktivita (ISA – intrinsic sympathomimetic activity)
acebutolol, labetalol, pindolol

Tab. 1. Vydaná léčiva – zde uvedeny některé betablokátory – v rámci ČR za rok 2021(2)

	0–18 let	18–39 let	39–64 let	64–75 let	75+ let	Celkem
Metoprolol	987	29 520	323 598	463 469	492 320	1 309 894
Bisoprolol	171	33 337	423 828	477 864	424 002	1 359 202
Nebivolol	55	16 000	175 528	148 977	106 408	446 968
Carvedilol	190	1 758	26 768	37 003	38 309	104 028

estetizovaných psů s uzavřeným hrudníkem s akutní ligací přední sestupné větve levé koronární tepny. Náchylnost komory k fibrilaci byla měřena během vývoje ischemie a nekrózy pomocí časové sekvence popsané Harrisem (9). Komora byla stimulována opakovaně až do nástupu fibrilace komor (tato hladina byla označena jako práh fibrilace komory – ventricular fibrillation threshold – VFT). VFT během prvních 30 minut po podvázání koronární tepny nebyl ovlivněn trimekainem, na druhou stranu metipranolol injekčně podávaný před nebo 15 minut po podvázání koronární tepny zvýšil VFT několikanásobně nad kontrolní úroveň před okluzí (10, 11).

V polovině 70. let 20. století byly betablokátory poprvé použity k léčbě srdečního selhání Waagsteinem a spolupracovníky (12) a v této indikaci byly zkoumané i v Göteborgu na menším souboru nemocných. Tato indikace betablokátorů se však dočkala uznání až v 90. letech 20. století, kdy byly betablokátory rutinně zavedeny do léčby srdečního selhání a byla zrušena jejich původní kontraindikace u této diagnózy (3).

Betablokátory nepochybně zásadně ovlivňují morbiditu a mortalitu u pacientů se sníženou ejekční frakcí levé komory srdeční a se srdečním selháním. Role betablokátorů u nemocných po infarktu myokardu s provedenou reperfuzí a se zachovalou ejekční frakcí však začala být v posledních letech zpochybňována.

Studie z éry před reperfuzní léčbou infarktu myokardu testovaly hlavně nevazodilatační β 1 selektivní betablokátory (atenolol a metoprolol), které jsou však například v USA stále nejčastěji předepisovanými betablokátory.

Kromě běžně známých kontraindikací podávání betablokátorů se postupně ukázalo, že dlouhodobé podávání některých typů betablokátorů může být spojeno s metabolickými nepříznivými účinky, jako je poměrně překvapivý, ale v poslední době studii dobře dokumentovaný **přírůstek na váze** (13–19), zvýšením rizika vzniku **poruchy glukózové tolerance a rozvoje lékem vyvolaného dia-**

betes mellitus a popsán je i nepříznivý vliv na profil lipoproteinů (20, 21).

Zhoršení výkonnosti a kvality života je připisováno **chronotropní inkompetenci** – neschopnosti zvýšit srdeční frekvenci úměrně fyziologické práci (abychom při zátěži zvýšili srdeční výdej a optimalizovali příjem kyslíku (VO₂) během cvičení, potřebujeme zvýšení srdeční frekvence, ta přispívá k srdečnímu výdeji více než zvýšení tepového objemu a více k VO₂ než zvýšení arteriovenózního rozdílu kyslíku) (1). Je těžké kvantifikovat dopad betablokátorů na úrovni jednotlivých pacientů, navíc pokles srdeční frekvence a double- a triple-produktu při zátěži je žádoucí mechanismus účinku betablokátorů ke zvýšení prahu vzniku námahové anginy pectoris. Studie publikovaná v JAMA Cardiology v únoru 2024 provedená u pacientů užívajících betablokátory a kteří měli chronotropní inkompetenci ukázala, že vysazení betablokátorů umožnilo vzestup srdeční frekvence o dalších 30 tepů/min při maximálním cvičení (22).

Betablokátory novější generace, jako jsou vazodilatační betablokátory karvedilol a nebivolol, jsou nejen lépe snášeny než nevazodilatační betablokátory, ale také nezvyšují riziko diabetes mellitus, aterogenní dyslipidemie nebo přibývání na váze. Chybí data o bisoprololu.

Metaanalýza 60 studií s celkem 102 003 nemocnými po infarktu myokardu rozdělila studie na ty, které byly provedeny v době před reperfuzní léčbou, a ty, které byly provedeny v době běžně používané reperfuzní léčby. V době před reperfuzní léčbou infarktu myokardu betablokátory přinášely prospěch v podobě poklesu celkové i kardiiovaskulární mortality a výskytu reinfarktů, v současné době betablokátory již nemají na výrazně nižší mortalitu významný vliv. Snižují sice výskyt reinfarktů a anginy pectoris, ale za cenu nárůstu srdečního selhání a kardiogenního šoku (23, 24). Většina studií, které prokázaly přínos léčby betablokátory po infarktu myokardu, zahrnovala tehdy pacienty s rozsáhlým infarktem myokardu a byly provedeny v době před

moderní diagnostikou infarktu myokardu založené na biomarkerech a léčbou perkutánní koronární intervencí, antitrombotickými látkami, statiny s vysokou intenzitou a antagonisty systému renin-angiotenzin-aldosteron.

Ukončení léčby betablokátorem s vyhlídkou lepší kvality života bylo cílem studie REDUCE-AMI u nemocných s akutním infarktem myokardu bez dysfunkce levé komory či srdečního selhání, kteří podstoupili časnou koronarografii a měli zachovanou ejekční frakci levé komory ($\geq 50\%$). Medián sledování byl 3,5 roku a léčba betablokátory nevedla k nižšímu riziku kompozitního primárního cílového bodu úmrtí z jakékoli příčiny nebo nového infarktu myokardu oproti nemocným bez betablokátoru (25).

Studie ABYSS naproti tomu zařadila nemocné v průměru 3 roky po akutním infarktu myokardu a kteří do té doby měli léčbu betablokátory. Celkem 3 698 nemocných bylo randomizováno buď k vysazení betablokátoru nebo k pokračování léčby betablokátory, cílem studie bylo prokázat, že vysazení betablokátorů nevede k zlepšení kvality života. Studie neprokázala noninferioritu vysazení betablokátorů. U nemocných po vysazení betablokátorů byla rozvírající se tendence křivky ke zvýšenému výskytu endpointu zahrnujícího úmrtí, infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu a rehospitalizace. Významný byl zvýšený počet hospitalizací většinou z koronárních důvodů. Byla častější recidiva anginy pectoris. Pacienti byli sledováni 1,2 až 6,4, medián 2,9 let, za velmi krátkou dobu po vysazení došlo k vzestupu TK o 4 mmHg a tepové frekvence o 10 tepů za minutu a trvalo to po celou dobu sledování. Přerušení léčby betablokátory nezlepšilo kvalitu života pacientů (26, 27).

Betablokátory zůstávají i po více než 50 letech důležitou složkou léčby vybraných nemocných s ischemickou chorobou srdeční, srdečním selháním a s hypertenzí, je ale důležité si neustále připomínat nové skutečnosti, především upřesňovat indikace k jejich podávání, respektovat nepříznivé účinky a rozdílnosti u jednotlivých typů betablokátorů.

LITERATURA

1. https://www.medscape.com/viewarticle/tyranny-beta-blockers-2024a1000apc?&icd=login_success_email_match_fpf.
2. Bruthans J, Berger J, Šoltés J, et al. Using the national electronic prescription system to determine the pri-

- mary non-adherence to medication in the Czech Republic. Front Pharmacol. 2023 Mar 22;14:1128457. doi: 10.3389/fphar.2023.1128457. PMID: 37033608; PMCID: PMC10073447.
3. Řiháček I, Souček M, Fráňa P. Betablokátory v léčbě kardi-

ovaskulárních onemocnění. Med. Pro Praxi. 2005;2:58-61. doi: 10.1007/med.2005.014.

4. Improvement in prognosis of myocardial infarction by long-term beta-adrenoreceptor blockade using practolol: a multi-centre international study. Br Med J. 1975;3:735-40.

5. Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1981;304:801-7.
6. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Málek I, Nyberg G, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet*. 1981;2:823-7.
7. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA*. 1982 Mar 26;247(12):1707-14. doi: 10.1001/jama.1982.03320370021023.
8. Kršiák M. Zkrácený text přednášky v Kurzu farmaceutické medicíny 25.3.2006. Sborník časopisu Farmakoterapie, 1. díl, říjen 2006, str. 7-12.
9. Harris AS, Estandia A, Tillotson RF. Ventricular ectopic rhythms and ventricular fibrillation following cardiac sympathectomy and coronary occlusion. *Am J Physiol*. 1951 Jun;165(3):505-12. doi: 10.1152/ajplegacy.1951.165.3.505. PMID: 14846969.
10. Vrána M, Blazek Z, Fejfar Z, Netušil M, Trčka V. Prevention of ventricular fibrillation in experimental myocardial infarction. *Cor Vasa*. 1977;19(3):243-5. PMID: 923260.
11. Vrána M, Fejfar Z, Netušil M, Blazek Z, Trčka V. Stimulation threshold studies and the effect of antiarrhythmic drugs. *Basic Res Cardiol*. 1978 Nov-Dec;73(6):618-26. doi: 10.1007/BF01906799. PMID: 34384.
12. Waagstein F, Rutherford JD. The Evolution of the Use of β -Blockers to Treat Heart Failure: A Conversation With Finn Waagstein, MD. *Circulation*. 2017 Sep 5;136(10):889-893. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029934. PMID: 28874420.
13. Leung KL, Fong W, Freedman B, et al. Association between beta-blocker use and obesity in Hong Kong Chinese elders: a post-hoc analysis. *Hong Kong Med J*. 2020 Feb;26(1):27-34. doi: 10.12809/hkmj198077. Epub 2020 Jan 22. Erratum in: *Hong Kong Med J*. 2020 Apr 17;26(2):155. doi: 10.12809/hkmj198077-c. PMID: 32051330.
14. Coats AJ. Beta-blockers, hypertension, and weight gain: the farmer, the chicken, and the egg. *Hong Kong Med J*. 2020 Feb;26(1):6-7. doi: 10.12809/hkmj205093. PMID: 32077860.
15. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, et al. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension*. 2001 Feb;37(2):250-4. doi: 10.1161/01.hyp.37.2.250. PMID: 11230280 Review.
16. Boxall BW, Clark AL. Beta-blockers and weight change in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2012 Mar;18(3):233-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.10.016. Epub 2011 Dec 3. PMID: 22385944
17. Pischon T, Sharma AM. Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. *Obes Rev*. 2001 Nov;2(4):275-80. doi: 10.1046/j.1467-789x.2001.00044.x. PMID: 12119998 Review.
18. Anekwe CV, Ahn YJ, Bajaj SS, et al. Pharmacotherapy causing weight gain and metabolic alteration in those with obesity and obesity-related conditions: A review. *Ann N Y Acad Sci*. 2024 Mar;1533(1):145-155. doi: 10.1111/nyas.15112. Epub 2024 Feb 22. PMID: 38385953 Review.
19. DiNicolantonio JJ, Fares H, Niazi AK, et al. beta-Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature. *Open Heart*. 2015 Mar 21;2(1):e000230. doi: 10.1136/openhrt-2014-000230. eCollection 2015. PMID: 25821584 Free PMC article. Review.
20. Fathallah N, Slim R, Larif S, Hmouda H, Ben Salem C. Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Drug Saf*. 2015 Dec;38(12):1153-68. doi: 10.1007/s40264-015-0339-z. PMID: 26370106.
21. DiNicolantonio JJ, Fares H, Niazi AK, et al. *Open Heart* 2015;2:e000230. doi:10.1136/openhrt-2014-000230.
22. Palau P, de la Espriella R, Seller J, et al. β -Blocker Withdrawal and Functional Capacity Improvement in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 2024 Apr 1;9(4):392-396. doi: 10.1001/jamacardio.2023.5500. PMID: 38324280; PMCID: PMC10851133.
23. Bangalore S, Makani H, Radford M et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2014;127:939-95.
24. Vitovec J, Špinar J, Špinarová L. Betablokátory po infarktu myokardu a u chronické ICHS. *Vnitř Lék*. 2022;68(3):178-180.
25. Yndegegn T, Lindahl B, Mars K, et al; REDUCE-AMI Investigators. Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2024 Apr 18;390(15):1372-1381. doi: 10.1056/NEJMoa2401479. Epub 2024 Apr 7. PMID: 38587241.
26. Silvain J, Cayla G, Ferrari E, et al; ABYSS Investigators of the ACTION Study Group. Beta-Blocker Interruption or Continuation after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2024 Oct 10;391(14):1277-1286. doi: 10.1056/NEJMoa2404204. Epub 2024 Aug 30. PMID: 39213187.
27. O'Donoghue ML, Montalescot G. What Now For Beta-Blockers Post-MI? Reconciling REDUCE-AMI and ABYSS. *Medscape* September 04, 2024. <https://www.medscape.com/viewarticle/what-now-beta-blockers-post-mi-reconciling-reduce-ami-and-2024a1000fz1?form=fpf>.