

Použití intravenózních betablokátorů v současné akutní kardiologii

Tomáš Janota

III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Betablokátory v intravenózní formě jsou osvědčeným lékem pro terapii tachyarytmií a tachykardií různorodé etiologie a pro řešení závažné hypertenze. Indikace pro léčbu betablokátory se však stále rozšiřují, protože prakticky při všech závažných akutních onemocněních dochází k extrémnímu vyplavení katecholaminů s průvodními nežádoucími účinky. Těmto účinkům lze pomocí betablokátorů bránit. V posledních letech přibývají důkazy pro příznivý efekt betablokátorů při sepsi, šokových stavech, akutním srdečním selhání, traumatech, popáleninách a dalších závažných akutních stavech spojených s tachykardií či tachyarytmií. Betablokátory mohou být velmi přínosné dokonce i při srdeční zástavě na podkladě refrakterní komorové arytmie. V souhrnu betablokátory snižují výskyt arytmií a zlepšují hemodynamické a některé metabolické parametry s výsledným snížením úmrtnosti, zkrácením doby umělé plicní ventilace a hospitalizace pro akutní onemocnění, zlepšením hojení traumat a popálenin i zmírněním neurologických následků srdečních zástav. Další možnosti využití otevřely nové ultrakrátce působící a vysoce β_1 -selektivní betablokátory. Následující přehled je věnován více i méně známým oblastem použití i. v. betablokátorů v akutní kardiologii a přináší i praktické návody pro jejich použití.

Klíčová slova: betablokátory, intravenózní podání, akutní srdeční selhání, šok, seps, srdeční zástava.

Use of intravenous beta blockers in current acute cardiology

Intravenous beta blockers have proven to be a reliable class of medications in treating tachyarrhythmias of various underlying causes and in managing severe hypertension. There is an ever-growing number of indications for the use of beta blockers, since the vast majority of medical emergencies result in extreme catecholamine secretion, leading to associated side-effects. These side-effects can be prevented by using beta blockers. Recent findings support the idea that beta blockers can be beneficial in sepsis, shock, acute heart failure, trauma, thermal trauma, and other medical emergencies associated with tachycardia or tachyarrhythmia. Beta blockers can be highly beneficial even in the case of cardiac arrest when caused by ventricular arrhythmia. Overall, beta blockers reduce the incidence of arrhythmias and improve hemodynamic and some metabolic parameters, resulting in a lower mortality rate, shorter duration of mechanical ventilation and hospitalization due to medical emergencies, improved recovery from mechanical trauma and thermal trauma, as well as improved neurological outcome in cardiac arrest patients. New ultrashort-acting and highly β_1 -selective beta blockers have given rise to further opportunities. The following review deals with the well- and less well-known indications for the use of intravenous beta blockers in acute cardiology and presents practical instructions for their use.

Key words: beta blockers, intravenous administration, acute heart failure, shock, sepsis, cardiac arrest.

Betablokátory jsou jednou ze základních skupin léků v akutní kardiologii i v péči o kriticky nemocné s primárně nekardiálními onemocněními. Řadu let jsou betablokátory dostupné jak v perorální, tak v intravenózní formě. Poznatky o jejich působení, indikacích

i kontraindikacích se ale v průběhu let hodně vyvíjejí. Přibývají nové přípravky a také se mění klinické situace, ve kterých jsou betablokátory doporučovány. Znalosti o využití betablokátorů včetně těch intravenózních je proto potřeba aktualizovat a doplňovat.

Okamžité účinky

Betablokátory mají řadu okamžitých příznivých účinků, pro jejichž využití je výhodné i. v. podání nejen s rychlým nástupem působení, ale také s jeho rychlým odezněním. Intravenózní podání je samozřejmě alterna-

tivou u lačnického nemocného v těžkém stavu s nemožností a nevhodností perorálního příjmu léků. Z oblasti působení na srdce jsou dobře známé negativně chronotropní, dromotropní, bathmotropní a inotropní efekty. Mechanismus negativně chronotropního efektu je podmíněn snížením rychlosti spontánní depolarizace v sinoatriálním (SA) a atrioventrikulárním (AV) uzlu, snížením rychlosti vedení vzruchu v síních a v AV uzlu a prodloužením funkční refrakterní fáze AV uzlu. Potlačení vlivu sympatiku na srdce vede k ovlivnění kalciových a draslíkových membránových kanálů. Uplatňuje se i mechanismus snížení fosforylace vápníkových kanálů, v jehož důsledku je pomalejší vstup kalcia do buněk. Jinými slovy betablokátory snižují srdeční frekvenci (SF), vodivost převodního systému, vzrušivost myokardu, ektopickou aktivitu a sílu kontrakce myokardu. Především se snížením srdeční frekvence je spojeno zlepšení plnění levé komory a subendokardiálního prokrvení a snížení srdeční práce, respektive snížení spotřeby kyslíku myokardem. Snížení srdeční práce má možná větší antiarytmický efekt než výše zmíněné elektrofyziologické mechanismy, přispívající ke stabilizaci membrán. Po podání betablokátorů stoupá tepový objem. Minutový srdeční výdej může přesto v důsledku snížení srdeční frekvence přechodně klesat. Betablokátory dále snižují produkci reninu v ledvinách, vyplavování katecholaminů v centrální nervové soustavě (CNS), mají antioxidační vlastnosti a cytoprotektivní efekt při vysoké hladině katecholaminů, což brání nadměrné apoptóze kardiomyocytů. Na snížení krevního tlaku (TK) se zřejmě v různé míře podílí kombinace několika mechanismů: přímý účinek na CNS, inhibice periferní sympatické aktivity, snížení presorické reakce katecholaminů, snížení srdečního výdeje a snížené uvolňování reninu a angiotenzinu II. Další antihypertenzní mechanismy se asi uplatňují při dlouhodobé perorální léčbě. Je zřejmé, že betablokátory mají velice bohaté spektrum mechanismů působení i výsledných efektů. V tomto článku jsou podrobněji probrány jen akutní účinky na kardiovaskulární systém (1).

Nežádoucí účinky a kontraindikace

Mezi nežádoucí účinky intravenózních stejně jako perorálních betablokátorů jistě

patří hypotenze, pokud není cílem léčby, nadměrné zpomalení srdeční frekvence, ať už při sinusovém rytmu, nebo při arytmií, a u disponovaných jedinců bronchospastická nebo vazospastická. Betablokátory mohou vést ke zhoršení dekompenzace srdečního selhání, i když často jen přechodně. Za určitých okolností, diskutovaných dále, ale mohou být přínosné i při akutním srdečním selhání.

V souvislosti s nežádoucími účinky se tradičně mluví o absolutních kontraindikacích. Mezi ty patří srdeční frekvence < 50/min., AV blokáda II.–III. stupně, SA blokáda, syndrom bradykardie-tachykardie – to vše u nemocných bez zajištění kardiostimulací. Dále patří mezi kontraindikace vazospastická angina pectoris a feochromocytom neléčený předem nebo současně alfablokátory (1). Mezi absolutní kontraindikace však již nepatří dříve uváděné šokové stavy, dekompenzované srdeční selhání ani dekompenzovaná chronická bronchopulmonální choroba (CHOPN) a bronchiální astma. I v těchto situacích jsou za určitých okolností i v. betablokátory přínosné. Někdy se naopak zapomíná na nevhodnost použití betablokátorů při fibrilaci síní (FS) s rychlou akcí komor při syndromu preexcitace. Betablokátory v takové situaci zpomalí vedení cestou AV uzlu a přispějí k fixaci rychlého převodu FS aberantní drahou na komory (2).

Nabídka betablokátorů pro intravenózní podání

Podle literárních údajů je nabídka překvapivě velká. V České republice je reálně k dispozici metoprolol, esmolol a landiolol. Labetalol, jakožto neselektivní betablokátor a slabý alfablokátor, je dostupný jen pro péči o těhotné s těžkou hypertenzí. Sotalol, neselektivní betablokátor a současně antiarytmikum třídy III, již v injekční formě dostupný není. Podle publikovaných studií, i podle těch nedávno publikovaných, je ve světě pro i. v. podání k dispozici navíc propranolol, bisoprolol, acebutol a penbutol.

Důležité vlastnosti a dávkování jednotlivých betablokátorů

Mezi betablokátory pro i. v. podání jsou klinicky významné rozdíly především v β_1

selektivitě, rychlosti nástupu účinku, poločas eliminace, metabolismu, cestě eliminace, ovlivnění TK a zřejmě také v častosti respektive rychlosti eventuálního obnovení sinusového rytmu při FS s rychlou akcí komor. Poločas eliminace koreluje s délkou působení léku. Metabolismus a cesta eliminace předurčují eventuální potřebné úpravy dávkování při komorbiditách. V hodnocení velikosti negativně inotropního efektu konkrétní dávky léku je důležité posuzovat současné ovlivnění TK. Je dobře, že máme volbu z více betablokátorů s rozdílnými vlastnostmi i rozdílnými cenami.

Metoprolol tartarát je k dispozici nejdelší dobu. S jeho použitím jsou proto i největší zkušenosti. Selektivita $\beta_1 : \beta_2$ je uváděna 30 : 1. Průměrný poločas eliminace se pohybuje kolem 3,5 hod (2,8–7,5 hod). Délka působení je tedy dosti individuální. Z delšího poločasu účinku vyplývá možnost a vhodnost podávat lék bolusově. Doporučován je úvodní bolus 1–2 mg, podávaný během 10 min. V praxi je ale většinou úvodní dávka minimálně ½ amp. o obsahu 5 mg a rychlost podání bývá výrazně větší. Naštěstí tento prohřešek oproti doporučením nemocni snáší většinou dobře. Maximální doporučená bolusová dávka 0,2 mg/kg (20 mg na 100 kg) je zase mnohem větší, než je většinou využíváno (3). Ve studiích se zpomalováním srdeční frekvence pro účel CT koronarografie bylo s úspěchem podáváno až 70 mg (4). Maximální efekt metoprololu je očekáván za 20 minut. Redukce dávek je doporučovaná jen při velmi těžkém jaterním postižení (3). Metoprolol lze podávat i. v. i kontinuálně, nejčastěji v dávce 1–5 mg/hod. S ohledem na proměnlivý eliminační čas je ale potřeba rychlost podávání nastavit podle efektu individuálně. Na rozdíl od ostatních betablokátorů nejsou žádné limitace v doporučené délce podávání. Výhodou je možnost plynulého přechodu na p. o. formu.

Esmolol je dostupný také již několik let. Jeho předností je vysoká β_1 selektivita a krátký eliminační poločas. Index $\beta_1 : \beta_2$ je 34–43 : 1. Poločas eliminace je kolem 9 minut. V závislosti na aktuálně podávané dávce klinicky významný efekt proto odeznívá během několika minut až desítek minut. Hlavní cestou eliminace je hydrolýza esterázami erytrocytů. Eliminace tedy není závislá na jaterních funkcích. Metabolit vylučovaný ledvinami je

ovšem také slabý betablokátor. Těžká renální insuficience proto efekt esmololu prodlužuje. Vzhledem ke krátkému biologickému poločasu je lék určen ke kontinuální i. v. aplikaci, a to v dávce 25–300 µg/kg/min. Přínosné ale někdy mohou být i nižší dávky, například u nemocných se septickým šokem. Pro zajištění maximálního efektu zvolené dávky do 5 minut je doporučeno při navyšování dávky ještě podání bolusu 500 µg/kg. Doporučena je up-titrace o 25 µg/kg/min (5). Nejčastější dávka pro kontrolu komorové frekvence, ale i pro léčbu hypertenze či řízenou hypotenzi je 25–50 µg/kg/min. Limitem vyšší dávky při tachyarytmích bývá hypotenze. Především k otestování, zda bude betablokátor tolerován, se hodí bolusové dávky 25–300 mg. Také ke zpomalení srdeční frekvence při CT koronarografii stačí jen bolusové dávky. Pro tento účel je k dispozici menší balení esmololu po 100 mg. Podle SPC je doporučováno kontinuální podávání po dobu maximálně 48 hod. Toto omezení je dáno především designem studií. V klinické praxi ale delší podávání není problém. Při dobré snášenlivosti krátkodobě působícího esmololu je posléze možné přejít na kontinuální léčbu levnějším i. v. metoprololem. Jen výjimečně se objeví bronchospasticita, kterou esmolol nenavozoval.

Landirolol je k dispozici teprve tři roky a jeho používání je proto pochopitelně nejméně zažité. Přitom je tento i. v. betablokátor nejbezpečnější. Je β_1 superselektivní s poměrem blokady $\beta_1 : \beta_2 = 255 : 1$. Riziko bronchospasticity je proto velmi malé. Také poločas eliminace 4 min znamená větší bezpečnost. Down-titrace je téměř stejně rychlá jako up-titrace. Eventuální nežádoucí účinek odeznívá během pár minut. Doporučená dávka je 0,5–40 µg/kg/min, výjimečně až 80 µg/kg/min (6). Nejčastější dávka, potřebná ke kontrole frekvence komor při FS je 5 µg/kg/min. Kontinuální podávání může podle SPC trvat i řadu dní. Důležitou vlastností je menší ovlivnění TK než při užití ostatních betablokátorů. Lék tedy není určen pro léčbu hypertenze. Pokud je landiolol dobře tolerovaný, lze stejně jako u esmololu při dlouhodobější potřebě i. v. betablokátoru vyzkoušet přechod na levnější esmolol nebo metoprolol.

Indikace i. v. betablokátorů u akutních stavů v kardiologii a u dalších kritických stavů s významným kardiovaskulárním postižením

Z řady vyjmenovaných účinků vyplývají následující indikace akutního použití betablokátorů v kardiologii i v primárně nekardiologické intenzivní péči. Do intenzivní péče s možností přínosu použití betablokátorů patří i perioperační stavy, popáleniny a traumata hlavy, kterým ale v tomto textu není věnována pozornost.

Tachykardie a tachyarytmie

Na prvním místě jsou betablokátory využívány v léčbě sinusové tachykardie při akutním infarktu myokardu, srdečním selhání (viz dále), tyreotoxikóze, eventuálně při tachykardii v důsledku emoční zátěže. Lékem první volby jsou betablokátory při nepřiměřené sinusové tachykardii, sinusové reentry tachykardii, fokální síňové tachykardii a neparoxysmální junkční tachykardii. Zásadní je využití betablokátorů k ovlivnění komorové frekvence cestou zpomalení AV nodálního převodu při fibrilaci či flutteru síní, eventuálně při AV nodální reentry tachykardii a AV reentry tachykardii (2). Betablokátory jsou lékem volby při supraventrikulárních tachyarytmích (SVT) i v těhotenství (1). Betablokátory při SVT nezpomalují jenom frekvenci komor, mají i potenciál přispět k obnovení sinusového rytmu (SR). Při i. v. podání betablokátoru terminují fibrilace i flutter síní rychleji. Za přispění betablokátorů dochází k obnovení SR někdy dokonce rychleji než s antiarytmiky třídy Ic a III. U nemocných s komorovými arytmiemi jsou betablokátory přínosné především v prevenci (7). Například nemocní s implantovaným defibrilátorem mohou trpět arytmiickými bouřemi, kdy je redukce zvýšeného sympatického tonu betablokátorem spolu s další léčbou velmi důležitá (8).

Betablokátory jsou při tachyarytmích, zejména při těch nově vzniklých, podávány většinou bolusově. Ke kontrole frekvence komor mohou být při závažných stavech s nemožností a nevhodností p. o. příjmu vhodné i kontinuálně i. v. podávané betablokátory. Při větším riziku nežádoucích účinků je jistě výhodný betablokátor s krátkým poločasem účinku a vysokou β_1 -selektivitou typu esmololu nebo landiololu.

Akutní srdeční selhání a tachyarytmie

Při akutním srdečním selhání je na prvním místě z hlediska mortality přínosné ponechání zavedené chronické p. o. léčby betablokátory. Podle metaanalýzy Prinse a kol. je přerušení zavedené léčby betablokátory spojeno s významně zvýšenou hospitalizační a krátkodobou mortalitou (9). U všech nemocných ale nelze v časně fázi léčby pokračovat v p. o. terapii. Pak nastává otázka překlenutí tohoto období i. v. léčbou minimálně s cílem zabránění rebound fenoménu z vysazení betablokátorů. V reálné praxi se ale spíše vyčkává na klinický vývoj a eventuální léčbou je reagováno až na problém tachykardie respektive tachyarytmie. Rychlá kontrola frekvence komor pomocí landiololu u nemocných s fibrilací nebo flutterem síní s chronickým srdečním selháním se sníženou systolickou funkcí levé komory je přitom prokazatelně bezpečná a velmi efektivní (10, 11). Dokonce i při SVT a akutním srdečním selháním landiolol v dávce 1–11,0 µg/kg/min přispíval ke snížení frekvence komor a úpravě oběhové kompenzace minimálně stejně dobře jako doporučený digoxin a amiodaron (12). Při tachykardii respektive tachyarytmii a současně potřebě inotropní podpory se osvědčila kombinace betablokátoru (landiolol 1–3 µg/kg/min) s levosimendanem nebo milrinonem (13, 14, 15). Příznivá je i zkušenost s terapií kombinující kromě i. v. diuretika, vazodilatátoru a malé dávky katecholaminu landiolol v minimální dávce 1 µg/kg/min, a to při normální i snížené systolické funkci levé komory. Při zachované systolické funkci byl ve studii přínos betablokátoru výraznější, ale v obou situacích byl bez signifikantního poklesu TK (16).

Exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci a akutní respirační insuficience

Použití betablokátorů u chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) je kontroverzní především kvůli obavám ze zhoršení funkce plic a zmenšení bronchodilatační odpovědi na β -stimulaci využívanou v léčbě. Existuje však stále více důkazů prokazujících bezpečnost betablokátorů u pacientů s akutním respiračním selháním na podkladě srdečního selhání.

ní u nemocných s CHOPN nebo dokonce se současnou exacerbací CHOPN (17, 18). Tento poznatek je velmi důležitý, protože spolehlivé odlišení podílu CHOPN a srdečního selhávání na respirační insuficienci je často problematické. Naštěstí použití vysoce kardioselektivních betablokátorů se zdá být při léčbě srdečních komorbidit u nemocných s CHOPN bezpečné a může snížit mortalitu. K potvrzení této skutečnosti však stále chybí randomizované kontrolované studie (19).

Šok a tachyarytmie

Pokud je tachyarytmie příčinou šokového stavu, který přetrvává přes tekutinovou resuscitaci a další indikovanou léčbu, mohou být betablokátory přínosné navzdory současné léčbě katecholaminy. Betablokátory snižující SF s následným prodloužením doby plnění komor a snížením jejich práce, zlepšením arterioventrikulární interakce a zvýšením tepového objemu často umožňují snížení dávky noradrenalinu bez potřeby jiné inotropní podpory. V těchto situacích jde ale o individuální přístup a nelze hledat oporu ve větších studiích (20). Nejlepším betablokatorem pro takovou situaci je pak pravděpodobně landiolol s nejmenším snížením TK a největší šancí na obnovení SR.

Sepse

Nemocní se sepsí jsou vždy trochu kardiologičtí nemocní. Vysoké koncentrace katecholaminů při sepsi mají přímý toxický vliv na srdce. Excesivní sympatická aktivita vede k omráčení, apoptóze až nekróze kardiomyocytů. Konečným důsledkem je myokardiální dysfunkce a také lehký vzestup srdečních tropninů, pozorovaný prakticky u všech nemocných se sepsí. Tyto mechanismy poškození mohou betablokátory omezit. Betablokátory mohou také snižovat myokardiální dysfunkci optimalizací srdečního plnění a arterioventrikulární interakce, zlepšují vaskulární reaktivitu, mají příznivý dopad na koagulační parametry, zmírňují vzestup TNF- α , endothelinu-1, NGAL, transamináz a dalších průvodních jevů sepsy. Betablokatorem volby je v této indikaci v současnosti především landiolol snižující nejméně TK. Již dříve ale byla provedena řada studií s esmololem i s dalšími betablokatory. Podání betablokátoru ve studiích vždy

předcházela tekutinová resuscitace a snaha o stabilizaci dávky katecholaminů. Podávání esmololu v dávce kolem 50 $\mu\text{g/kg/min}$ nebo landiololu v dávce kolem 5 $\mu\text{g/kg/min}$ bylo zahajováno po 6–24 hodinách léčby. V obou případech to tedy byly relativně malé dávky. Dávka noradrenalinu v době zahájení léčby betablokatorem byla ve studiích nejčastěji středně vysoká (0,5 $\mu\text{g/kg/min}$). V konečném důsledku betablokátory snižovaly počet dnů umělé plicní ventilace, potřebu přísunu tekutin, a dokonce i potřebu katecholaminů. Byl patrný také pokles laktátu a vzestup saturace smíšené venózní krve kyslíkem (ScvO_2). Nejvýznamnější byl ale pokles mortality (21, 22, 23, 24). Snížení 28denní mortality potvrdila i metaanalýza pěti randomizovaných studií s esmololem (RR = 0,59; 95% CI 0,48, 0,74; $P < 0,00001$) (25). Málo byly patrné hemodynamické změny. Limitem studií bylo vyřazení polymorbidnějších nemocných s předcházejícím významnějším kardiovaskulárním i jiným postižením. Přitom právě tyto nemocní by mohli a měli profitovat z léčby nejvíce. Ve studiích byla většinou u nemocných s výraznější sinusovou tachykardií nebo fibrilací síní s rychlou akcí komor cílem $\text{SF} \leq 95/\text{min}$. U řady nemocných se sepsí je ale podle autora tohoto článku srdeční frekvence $< 115/\text{min}$ zcela dostačujícím cílem. Výše zmíněné studie byly relativně menší. Se zájmem je nyní očekáván výsledek velké multicentrické studie s landiololem LANDI SEP (26).

Emergentní hypertenzní stavy a řízená hypotenze

Betablokátory jsou velmi přínosnými léky při hypertenzi a tachykardii, například při akutních koronárních syndromech. Lékem volby je esmolol, eventuálně metoprolol. Betablokátory, na rozdíl od řady dalších antihypertenziv, nepůsobí intrakraniální vazodilataci, přispívají při ischemické cévní mozkové příhodě (iCMP) k edému mozku a steal fenomenu v okolí ischemického ložiska. Výhodná je kombinace s urapidilem (27). Betablokátory jsou tradičním lékem volby při perioperační hypertenzi, k jejímuž zvládnutí nestačí prohloubení anestezie a relaxace. Ještě tradičnějším lékem jsou při disekujícím aneurysmatu aorty a potřebě řízené hypotenze. Vítané je současné zpomalení

srdeční frekvence a snížení pulzového tlaku. Labetalol, uváděný v literatuře jako jeden ze základních léků pro emergentní hypertenzní stavy, je u nás dostupný prakticky jen pro řešení preeklampsie. V této indikaci je bezpečnější než například hydralazin a diazoxid (28).

Akutní koronární syndromy

Při akutních koronárních syndromech (AKS) byly betablokátory leta základním lékem ovlivňujícím příznivě prognózu díky snížení srdeční práce a potlačení výskytu závažných tachyarytmií. Nástup léčby pomocí rychle provedené primární koronární angioplastiky (PCI) situaci změnil. Randomizovaných studií hodnotících přínos podávání i. v. betablokátorů před a těsně po PCI není mnoho. Byly detailněji popsány v článku doktora Janského v tomto časopisu v minulosti (29). Intravenózní aplikace metoprololu respektive esmololu vedla v metaanalýze čtyř studií zahrnující 1 149 pacientů s infarktem myokardu s elevacemi ST (STEMI) bez těžšího srdečního selhání během hospitalizace ke snížení výskytu komorových arytmií (RR = 0,42; 95% CI: 0,26–0,69; $p < 0,01$) bez zvýšení frekvence bradyarytmií. Nebyl ale nalezen rozdíl v celkové a kardiovaskulární mortalitě, ani ve výskytu hospitalizačních reinfarktů či kardiogenního šoku (30). Dostupná data tedy neospravedlňují paušální léčbu i. v. betablokátory před PCI léčbou. Intravenózní betablokátory jsou však jistě lékem volby ke zmírnění anginózních obtíží před primární PCI u nemocných se STEMI s vyšší SF a TK. Betablokátory jsou podle doporučení také lékem první volby při AIM a recidivující komorové tachykardii (31).

Resuscitace pro refrakterní fibrilaci komor nebo bezpulzovou komorovou tachykardii

Vysoká hladina katecholaminů při srdeční zástavě zvyšuje nestabilitu myokardu a snižuje tedy naději na zvrácení fibrilace komor nebo komorové tachykardie. I v této extrémní situaci se proto nabízí použití betablokátorů. Několik malých studií s jejich podáváním při refrakterní fibrilaci komor a elektrické bouři ukázalo příznivý efekt na frekvenci obnovení spontánní cirkulace (ROSC) a celkové přežívání (32, 33). Nejvíce studií je s esmololem, který byl podáván větší

nou s úvodním bolusem 500 µg/kg a následně rychlostí 100 µg/kg/min (34). V práci Drivera a spol. měli pacienti ve skupině s esmololem vyšší incidenci ROSC (67 vs. 32 %), přežití do přijetí na intenzivní péči (66 vs. 32 %) i do propuštění z nemocnice (50 vs. 16 %). Propuštění s dobrým neurologickým stavem bylo častější (50 vs. 11 %), ačkoliv výsledky nebyly statisticky významné kvůli malé velikosti souboru (35). S úspěchem

byl využit i v. v. metoprolol a propranolol. Použití betablokátorů při refrakterní fibrilaci komor je slibné. Podle Panchala a kol. betablokátory ale nejsou doporučeny ihned po srdeční zástavě naslepo pro omezenou evidenci přínosu (36).

Závěr

Na použití i. v. betablokátorů bychom měli myslet vždy při stavech s nežádoucí

a neadekvátně vysokou srdeční frekvencí. Stejně tak bychom na ně neměli zapomínat při závažnější a léčebně obtížnější ovlivnitelné hypertenzi v nepřítomnosti bradykardie. Při využití v současnosti dostupných vysoce β1-selektivních přípravků s výbornou titrovatelností účinku lze docílit přínosu léčby u většiny nemocných, i přes některá úskalí až zdánlivé kontraindikace.

LITERATURA

1. Lopez-Send J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on b-adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Europ Heart Journal*. 2004;25:1341-1362.
2. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC): Developed in collaboration with the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Europ Heart Journal*. 2020;41:655-720.
3. <https://medately.co/cz/drugs/BMHryocTD29LRJ5VY-VHQQWQmbzP/betaloc-1-mg-ml-injekcni-roztok>.
4. Kassamali RH, Kim DH, Patel H, et al. Safety of an IV β-Adrenergic Blockade Protocol for Heart Rate Optimization Before Coronary CT Angiography. *Am J Roentgenol*. 2014;203:759-762.
5. <https://www.sukl.cz/download/spc/SPC10289.pdf>.
6. [https://www.sukl.cz/download/spc/rapibloc-spc%20\(2\).pdf](https://www.sukl.cz/download/spc/rapibloc-spc%20(2).pdf).
7. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Europ Heart Journal*. 2015;36:2793-2867.
8. Israel CW, Barold SS. Electrical storm in patients with an implanted defibrillator: a matter of definition. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2007;12:375-82.
9. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, et al. Effects of Beta-Blocker Withdrawal in Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2015;3:647-653.
10. Nagai R, Kinugawa K, Inoue H, et al. Urgent management of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation/flutter and left ventricular dysfunction: comparison of the ultra-short-acting beta1-selective blocker landiolol with digoxin (J-Land study). *Circ J*. 2013;77:908-916.
11. Yamashita T, Nakasu Y, Mizutani H, et al. A prospective observational survey on landiolol in atrial fibrillation/atrial flutter patients with chronic heart failure – AF-CHF landiolol survey. *J Cardiol*. 2019;74:418-425.
12. Adachi T, Sato A, Baba M, et al. Novel use of the ultra-short-acting intravenous β1-selective blocker landiolol for

- supraventricular tachyarrhythmias in patients with congestive heart failure. *Heart Vessels*. 2014;29:464-469.
13. Alhashemi JA. Treatment of cardiogenic shock with levosimendan in combination with beta-adrenergic antagonists. *Br J Anaesth*. 2005;95:648-650.
14. Dabrowski W, Siwicki-Gieroba D, Piasek E, et al. Successful Combination of Landiolol and Levosimendan in Patients with Decompensated Heart Failure. *Int Heart J*. 2020;61:384-389.
15. Kobayashi S, Myoren T, Kajii T, et al. Addition of a β1-Blocker to Milrinone Treatment Improves Cardiac Function in Patients with Acute Heart Failure and Rapid Atrial Fibrillation. *Cardiology*. 2019;142:195-202.
16. Kobayashi S, Murakami W, Myoren T, et al. A low-dose β1-blocker effectively and safely slows the heart rate in patients with acute decompensated heart failure and rapid atrial fibrillation. *Cardiology*. 2014;127:105-113.
17. Duffy S, Marron R, Voelker H, et al. Effect of beta-blockers on exacerbation rate and lung function in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Res*. 2017;18:124.
18. Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, et al. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2008;63:301-305.
19. Leitao FS, Alotaibi NM, Yamasaki K, et al. The role of beta-blockers in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12:125-135.
20. Guaracino F, Landoni G, Baldassarri R, et al. Concomitant levosimendan and esmolol infusion in ischaemic cardiogenic shock. *Br J Anaesth*. 2010;104:388-389.
21. Balik M, Rulisek J, Leden P, et al. Concomitant Use of Beta-1 Adrenoreceptor Blocker and Norepinephrine in Patients with Septic Shock. *Wien Klin Wochenschr*. 2012;124:552-556.
22. Morelli A, Singer M, Ranieri VM, et al. Heart Rate Reduction with Esmolol Is Associated with Improved Arterial Elastance in Patients with Septic Shock: a Prospective Observational Study. *Intensive Care Med*. 2016;42:1528-1534.
23. Shang X, Wang K, Xu J, et al. The Effect of Esmolol on Tissue Perfusion and Clinical Prognosis of Patients with Severe Sepsis: A Prospective Cohort Study. *Biomed. Res. Int*. 2016; Published online doi: 10.1155/2016/1038034.
24. Kakhana Y, Nishida O, Taniguchi T, et al. Efficacy and Safety of Landiolol, an Ultra-short-acting β1-selective Antagonist, for Treatment of Sepsis-Related Tachyarrhythmia (J-Land 3S): a Multicentre, Open-Label, Randomised Controlled Trial. *Lancet Respir. Med*. 2020;8:863-872.
25. Li J, Sun W, Guo Y, et al. Prognosis of β-adrenergic blockade therapy on septic shock and sepsis: A systematic

- review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Cytokine*. 2020;126:154916.
26. Rehberg S, Joannidis M, Whitehouse T, et al. Landiolol for managing atrial fibrillation in intensive care. *Eur Heart J*. 2018; 20(Suppl A):A15-A18.
27. Janota T, Fiksa J. Urapidil vs. Esmolol in the treatment of hypertensive emergency during ischemic stroke *European heart journal: acute cardiovascular care*. 2013;2:121-122.
28. Magee LA, Elran E, Bull SB, et al. Risks and benefits of beta-receptor blockers for pregnancy hypertension: overview of the randomized trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;88:15-26.
29. Janský P. Léčba betablokátory u infarktu myokardu v éře primární PCI. *Interv Akut Kardiol*. 2019;18:96-98.
30. Elgendy IY, Elgendy AY, Mahmoud AN, et al. Intravenous β-blockers for patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2016;223:891-897.
31. 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. *Clinical Practice Guideline*. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:e91-e220.
32. Nademanee K, Taylor R, Bailey WE, et al. Sympathetic Blockade Versus Advanced Cardiac Life Support–Guided Therapy. *Circulation*. 2000;102:742-747.
33. Skrifvars MB, Pettilä V, Rosenberga PH, et al. A multiple logistic regression analysis of in-hospital factors related to survival at six months in patients resuscitated from out-of-hospital ventricular fibrillation. *Resuscitation*. 2003; 59:319-328.
34. Lee YH, Lee KJ, Min YH, et al. Refractory Ventricular Fibrillation Treated with Esmolol. *Resuscitation*. 2016;107:150-155.
35. Driver BE, Debaty G, Plummer DW, et al. Use of Esmolol after Failure of Standard Cardiopulmonary Resuscitation to Treat Patients with Refractory Ventricular Fibrillation. *Resuscitation*. 2014;85:1337-1341.
36. Panchal AR, Berg KM, Kudenchuk PJ, et al. 2018 American Heart Association Focused Update on Advanced Cardiovascular Life Support Use of Antiarrhythmic Drugs During and Immediately After Cardiac Arrest: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care *Circulation*. 2018;138:e740-e7.