

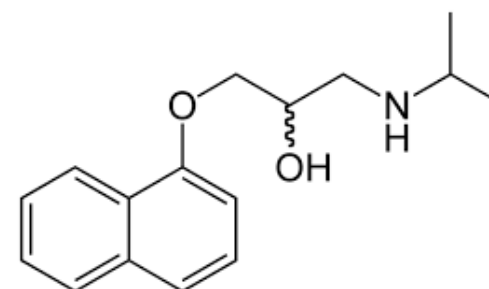
# Betablokátory a jejich postavení v dnešní praxi

MUDr. Markéta Ječmenová



# Historie

- **Sir James Whyte Black** (1924-2010) – skotský farmakolog, popsal v r. 1962 objev pronethalolu
- r. **1964** syntetizován první **propranolol** (®Inderal)
- Nobelova cena za medicínu r. 1988 společně s Gertrude B. Elion a Georgem H. Hitchingsem za strategii racionálního designu léčiv
- Objev propranololu je považován za největší průlom v léčbě anginy pectoris /srdečního selhání od dob digitalisu.



# Co jsou to betablokátory

- Kompetitivní agonisté katecholaminů ve vazbě na  $\beta$  receptory

$\beta 1$	$\beta 2$	$\beta 3$
Srdce Juxtaglomerulus (ledviny)	Hladká svalovina (bronchu, GIT, cévy) Děloha Játra Moč. měchýř	Tuková tkáň

# Farmakologie blokády beta receptorů

- Afinita k receptorů  $\beta 1$  a  $\beta 2$  = **kardioselektivita**
- Přítomnost **parciální stimulace** receptorů  $\beta$  = ISA (**vnitřní sympatomimetická aktivita**)
- Dle metabolizace a vylučování: **Lipofilie vs. hydrofilie**
- Stabilizace buněčné membrány – **antiarytmický** účinek
- **Vazodilatační účinky** (stim. receptorů  $\beta 2$ , blokáda receptorů  $\alpha$ , uvolnění NO, blokáda kalciových kanálů)

# Kardioselektivita BB

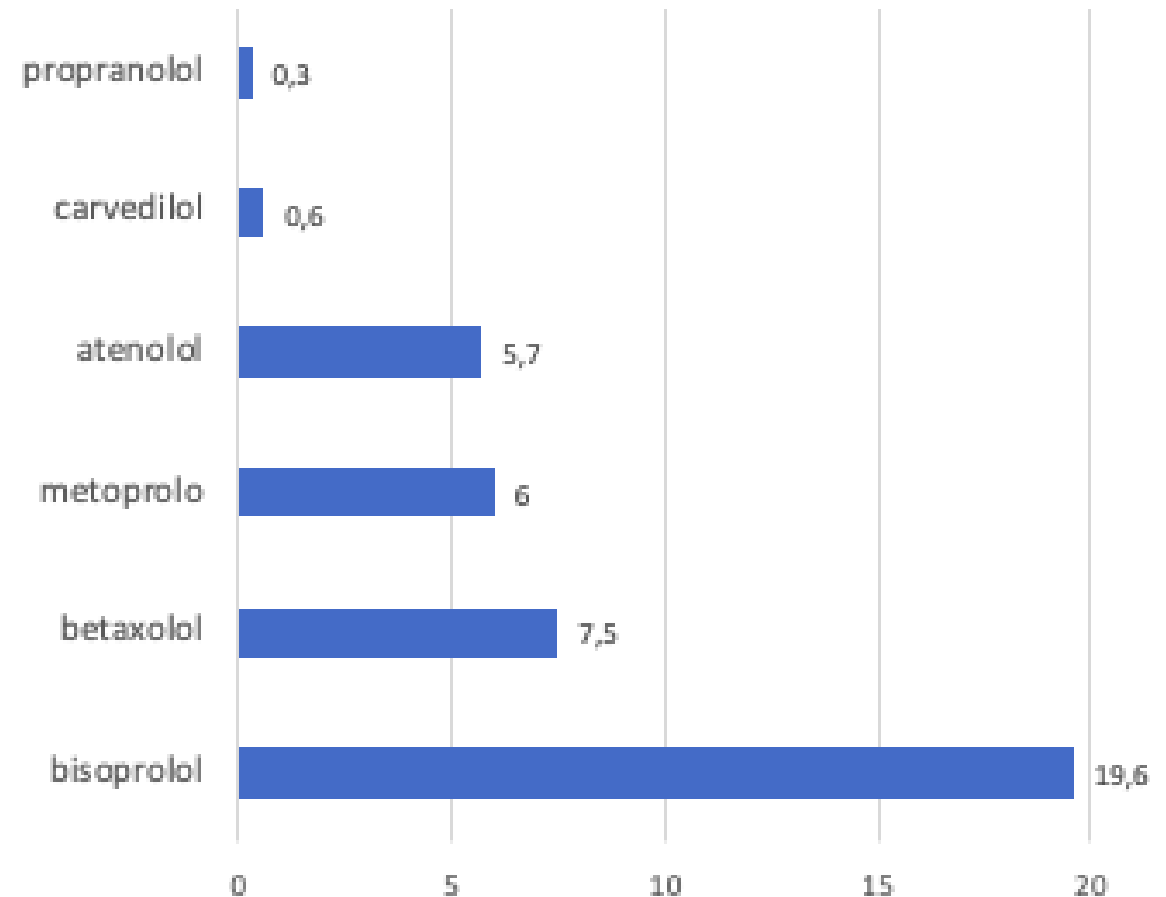
- **Neselektivní**

*bopindolol, celiprolol, carvedilol*

- **Kardioselektivní**

= afinita k receptorům  $\beta_1 > \beta_2$

*bisoprolol* = nejvíce kardioselektivní



Poměr selektivity k receptorům  $\beta_1 / \beta_2$

# Proč jsou výhodnější kardioselektivní BB

- Neselektivní stimulace  $\beta_1$  i  $\beta_2$  receptorů vede k:
  - **Bronchokonstrikci** (KI u CHOPN, možný kašel u astmatiků)
    - *Tiotlu A., Beta-blockers in asthma: myth and reality. pert Rev Respir Med. 2019 Sep;13(9):815-822.*
    - *Self TH, Wallace JL, Soberman JE. Cardioselective beta-blocker treatment of hypertension in patients with asthma: When do benefits outweigh risks? J. Asthma. 2012;49:947-951.*
  - **Snížené uvolnění insulinu z  $\beta$ -buněk pankreatu (Langerhansovy ostrůvky) – DM2T**
    - *Wicklmayr M. et al. Effects of beta-blocking agents on insulin secretion and glucose disposal. Horm Metab Res Suppl. 1990;22:29-33.*
  - Chlad končetin (působením na hladký sval cév – **periferní vazokonstrikce**) – KI u **ICHDKK, resp. kritické končetinové ischemie**
- Selektivní BB mají **nižší výskyt nežádoucích účinků**
- V kardiologii se neselektivní BB prakticky již nepoužívají.

# Vnitřní sympatomimetická aktivita

- = **kompetitivní dualismus**
- BB částečně inhibuje a **částečně stimuluje beta-receptor**
- Důsledky:
  - Není tak razantní ↓ SF (KI u postIM) -> menší bradykardizující účinek u BB s ISA
  - Vedou ke zmírnění NÚ
  - Snížen NÚ na glycid. metabolismus, tuky
  - Není rebound po náhlém vysazení
- + ISA: *(bo)pindolol, oxprenolol, celiprolol, acebutol*
- - ISA: *atenolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol, propranolol, sotalol, timolol*  
=> **více bradykardizující**

# Lipofilita vs. Hydrofilita (I)

- Farmakokinetika nám určuje
  - **průnik HEB** (hematoencefalická bariéra)
  - **metabolismus** v játrech
  - **vylučování** ledvinami



# Lipofilita vs. Hydrofilita (II)

Lipofilní	Ambifilní	Hydrofilní
<b>Metoprolol, nebivolol, carvedilol, betaxolol</b>	<b>Bisoprolol</b>	<b>Atenolol, celiprolol, esmolol, sotalol</b>
Rychlejší resorpce z GIT		Pomalejší resorpce z GIT
Metabolismus v játrech First pass effect -> kratší biol. poločas, Snížená biologická dostupnost (10-30%)	Nevýznamný first pass effect  Vysoká biologická dostupnost, 24 hod účinek	Nepodléhá first pass effectu  Vysoká biologická dostupnost Poločas 6-12hod
Vazba na plasmatické bílkoviny  U jaterní cirhosisy kumulace dávek	Nižší vazebnost na plasmatické bílkoviny	Vylučuje se ledvinami Malá vazba na plasmatické bílkoviny -> dialyzovatelnost
Dobrý průnik přes HEB -> vedlejší účinky CNS		Neproniká do CNS
Metabolismus na úrovni P450 CYP 2D6 – potenciál k lékovým interakcím, genovému polymorfismu		Nízký potenciál lékových interakcí

# Biologický poločas => dávkování

- U krátkého poločasu je nutné dávkování vícekrát denně
- U dlouhého poločasu riziko kumulace dávky

Betablokátor	Biol. poločas (hod)
atenolol	6-9
betaxolol	14-20
bisoprolol	10-12
carvedilol	7
metoprolol tartrát	3-4
metoprolol sukcinát	1-9
nebivolol	22

# Klinické účinky BB

- **Negativně chronotropní** (↓ srdeční frekvence) -> prodlouží plnicí čas levé komory  
->lepší perfúzi koronárního řečiště
- **Negativně inotropní** (oslabení síly stahu srdečního svalu)
- Snížení **metabolického nároku** srdce
- Snížení **krevního tlaku**
- **Antiarytmické** vlastnosti (zvýšení fibrilačního prahu)
- Blokáda  $\beta$ 1-juxtaglomerulárních receptorů -> **snížení produkce reninu**
- Snížení vyplavování katecholaminů v CNS
- Antioxidační vlastnosti
- Cytoprotektivní efekt při vysoké hladině katecholaminů
- Inhibice nadměrné apoptózy

# Kontraindikace

## Absolutní

- AVB těžšího stupně, těžká bradykardie (pod 50/min)
- Těžké astma bronchiale, bronchospasmus
- Edém plic, akutní srdeční selhání
- Vazospastická (Printzmetalova) angina
- Kritická končetinová ischemie
- Monoterapie u feochromocytomu

## Relativní

- PR > 240ms, sTK <100mmHg
- Kompenzovaný diabetik
- Lehké a středně těžké astma, CHOPN
- Raynaudův fenomén
- Periferní hypoperfúze

# NÚ - aneb na co si dát pozor

- **Kardiální**

- bradykardie, hypotenze, snížení kontraktility - srdeční insuficience

- **Centrální - lipofilní BB (vzácné)**

- útlum, poruchy spánku, halucinace, deprese, psychotické reakce

- **Jiné ( $\beta_2$ )**

- bronchospasmus, periferní vazokonstrikce, impotence

# Rebound fenomén

- Při náhlém vysazení BB může **dojít vlivem rychlého uvolnění receptorů ke zvýšené citlivosti na cirkulující katecholaminy** a k progresivnímu  $\uparrow$  TK a TF se  $\uparrow$  nároky myokardu na kyslík (hypertenzní krize, srdeční selhání, nestabilní angina pectoris, IM).
- Proto je doporučeno snižovat dávku na polovinu během 2–3 dnů a vysadit je postupně.
- Riziko je minimální u BB s ISA (mají parciální agonismus k receptoru) a mohou být vysazeny rychle.

# Indikace

- Zpočátku použity k léčbě AP a HT
- Od 70tých let SS (*Waagstein*)
- Až v 90tých letech rutinně zavedeny do praxe léčby SS
- Dnešní užití:
  - Ischemická choroba srdeční (ICHS)
  - Srdeční selhání (SS)
  - Arytmie
  - Arteriální hypertenze

# Ischemická choroba srdeční a angina pectoris (I)

- Studie ze 70tých let (před PCI, DAPT)
- Potlačení sympatoadrenergní aktivity, ↓ **katecholaminové toxicity**
- ↓SF, ↓TK => ↓ **spotřeby O<sub>2</sub> myokardem**
- Prodloužení diastoly => **zlepšení prokrvení aa.coronariae**
- Zvýšení dodávky kyslíku do myokardu
- Potenciace účinků inhibitorů RAAS
- **Zvýšení fibrilačního prahu**



# Ischemická choroba srdeční a angina pectoris (II)

- Redukce **mortality o 23%** a **snížení výskytu re-IM o 27%**
- Redukce mortality je dána zejm. ↓ výskytu náhlé srdeční smrti (NSS)
- Redukce mortality je vyšší u pacientů se srdečním selháním než u pacientů s AKS bez srdečního selhání
  
- KI u vazospastické AP
- Nepoužívat BB s ISA (nedostatečné snížení SF)
- **BB jsou základem sekundární prevence ICHS.**

*Peyracchia M. Beta-blocker therapy reduces mortality in patients with coronary artery disease treated with percutaneous revascularization: a meta-analysis of adjusted results. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2018 Jul;19(7):337-343.*

*Janoušek S: Akut. Interv. Kard.2004;3:189-192,*

## Doporučení ESC pro léčbu akutních koronárních syndromů u pacientů prezentujících se bez přetrvávající elevace úseku ST, 2020.

Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností

(2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology)

Zuzana Mořovská<sup>a</sup>, Petr Kala<sup>b</sup>, Martin Hutyrá<sup>c</sup>, Milan Hromádka<sup>d</sup>

Beta-blokátory		
Beta-blokátory se doporučují u pacientů se systolickou dysfunkcí LK nebo srdečním selháním se sníženou EF LK (< 40 %).	I	A
U pacientů s předchozím IM by měla být zvážena dlouhodobá perorální léčba beta-blokátorem za účelem snížení celkové mortality a mortality z kardiovaskulárních příčin a kardiovaskulární morbidity.	IIa	B

## Doporučené postupy ESC pro diagnózu a léčbu chronických koronárních syndromů, 2019.

Souhrn dokumentu vypracovaný Českou kardiologickou společností

(2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes.  
Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology)

Martin Mates<sup>a</sup>, Petr Kala<sup>b</sup>, Tomáš Paleček<sup>c</sup>, Eliška Sovová<sup>d</sup>, Hana Skalická<sup>e</sup>

### Doporučení anti-ischemické farmakoterapie u chronických koronárních syndromů

Jako léčba první volby ke kontrole tepové frekvence a příznaků jsou indikovány beta-blokátory nebo BKK.

I

A

Nedaří-li se kontrolovat anginózní potíže beta-blokátory nebo BKK, měla by být zvažována kombinace beta-blokátoru a dihydropyridinového BKK.

IIa

C

Při zahájení léčby by měla být zvažována kombinace beta-blokátoru a dihydropyridinového BKK.

IIa

B

## ICHS a symptomatické SS (ischemická kardiopatie a/nebo dysfunkce LK)

Beta-blokátory se doporučují jako základní součást léčby, protože účinně zmírňují anginu a snižují morbiditu a mortalitu u srdečního selhání.

I

A

## ICHS a arteriální hypertenze

U hypertoniků nedávno po IM se doporučují beta-blokátory a blokátory RAS.

I

A

U pacientů s projevy anginy se doporučují beta-blokátory nebo BKK.

I

A

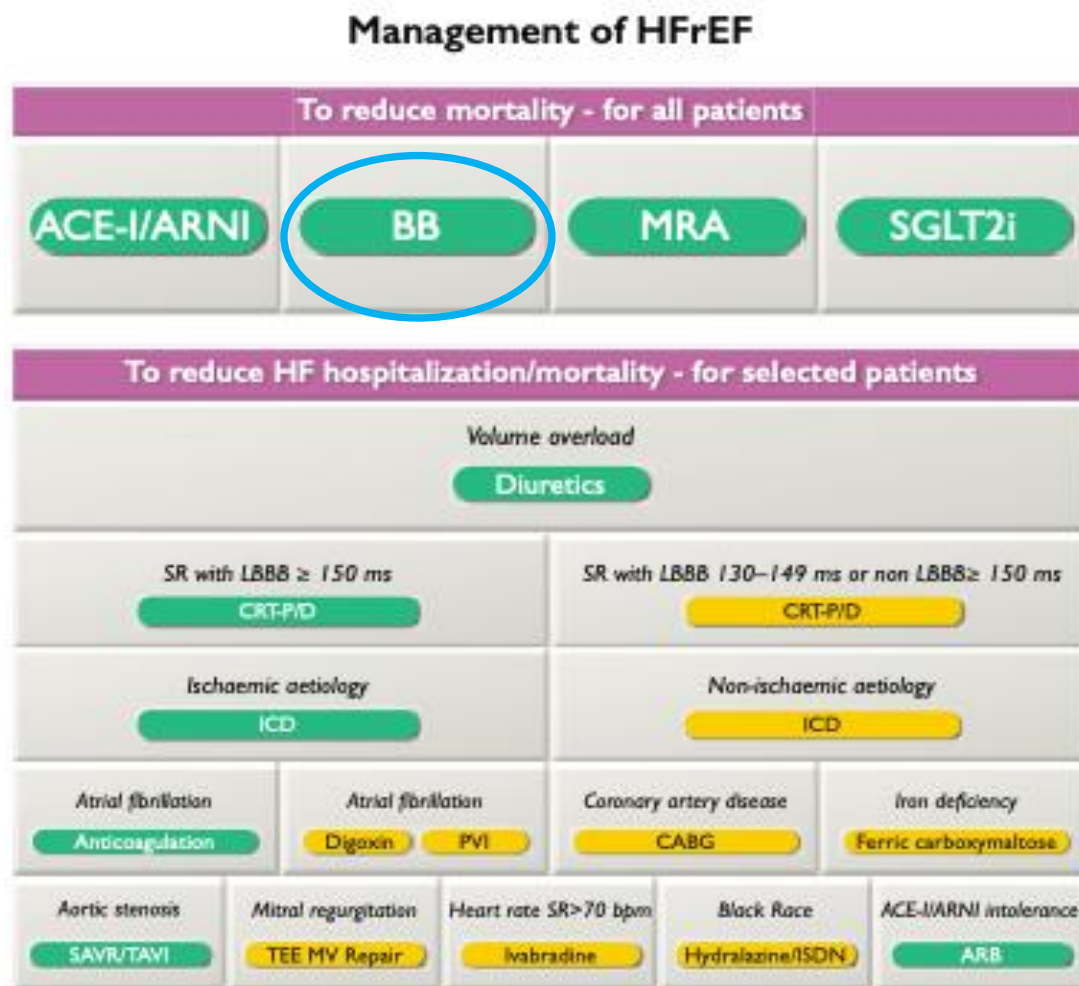
# Srdeční selhání

- BB snižují mortalitu, morbiditu, zlepšují symptomy SS
- Pozitivní účinky BB jsou dány:
  - Up-regulací receptorů  $\beta$  1
  - Ochranou myokardu před toxickým působením katecholaminů
  - Snížením aktivace RAAS
- Obnova reflexní kontroly srdce a krevního oběhu
  
- Indikovány u NYHA I-IV

# Mortalitní studie BB u chronického SS

<b>Trial</b>	<b>Year</b>	<b>β-Blockers</b>	<b>n° of Patients</b>	<b>Effects on Mortality</b>
CIBIS	1994	Bisoprolol	641	No significant difference in mortality between the two groups
CIBIS II	1999	Bisoprolol	2647	34% relative risk reduction in all-cause mortality
BEST	2001	Bucindolol	2708	No significant difference in mortality between the two groups
CAPRICORN	2001	Carvedilol	1959	23% relative risk reduction in all-cause of mortality
COPERNICUS	2001	Carvedilol	2289	31% relative risk reduction in all-cause of mortality
COMET	2003	Metoprolol	2309	17% relative risk reduction in all-cause of mortality
MERIT-HF	1999	Metoprolol	3991	34% relative risk reduction in all-cause of mortality
SENIORS	2005	Nebivolol	2128	No significant difference in mortality between the two groups

# Postavení BB v managementu HFrEF



## 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

- There is consensus that **ACE-I and beta-blockers** can be commenced **together as soon as the diagnosis** of symptomatic HFrEF is established.
- There is no evidence favouring the initiation of a betablocker before an ACE-I and vice versa.
- **Beta-blockers should be initiated in clinically stable, euvolaemic patients at a low dose and gradually uptitrated to the maximum tolerated dose.**

# Dávkování BB u srdečního selhání

<b>Beta-blokátory</b>		
Bisoprolol	1,25 mg 1x denně	10 mg 1x denně
Carvedilol	3,125 mg 2x denně	25 mg 2x denně
Metoprolol sukcinát	12,5–25 mg 1x denně	200 mg 1x denně
Nebivolol	1,25 mg 1x denně	10 mg 1x denně

- **HFrEF**

A beta-blocker is recommended for patients with stable HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.<sup>114–120</sup>

**I**

**A**

- **HFmrEF:** Beta-blokátory mohou být zváženy s cílem snížit hospitalizace a mortalitu.

A beta-blocker may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.<sup>12,119</sup>

**IIb**

**C**

- **HFpEF:** Doporučení uvádějí, že neexistují data pro žádnou léčbu, která by snižovala mortalitu a/nebo morbiditu .



# Arytmie

**2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia**

European Heart Journal (2020) **41**, 655–720  
doi:10.1093/eurheartj/ehz467

**2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)**

European Heart Journal (2020) **42**, 373–498  
doi:10.1093/eurheartj/ehaa612

**2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death**

European Heart Journal (2022) **43**, 3997–4126  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>

# Arytmie: účinky BB

- **negativně chronotropní / dromotropní / inotropní**
- **antiischemický účinek**
- potlačuje arytmogenní působení katecholaminů
- snížení automaticity sinus. uzlu (AA účinek třídy II)
- **zpomalení vedení AV uzlem**
- působí proti vzniku následných potenciálů (pozdních i časných)
- snižují vznik různých spouštěčů arytmií
- do určité míry i efekt AA I
- pouze *sotalol* efekt AA třídy III ve vyšších dávkách

# Supraventrikulární tachykardie

- Potlačení **SVES**
- Kontrola TF / verze **fokální arytmie**, prevence její rekurence
- **AVNRT** – i.v. BB vhodné pro terminaci, snížení TF, zvýšení efektu vagových manévrů, chronické p.o. – prevence rekurence
- Obecně prevence **paroxysmálních tachyarytmií** vyvolaných **emočním stresem, fyzickou zátěží** (cvičením)
- **Flutter síní** – neúčinný pro verzi, účinné pro rate control (IC)
  
- Multifokální arytmie – často spojeny s CHOPN, BB neefektivní a často KI
- AVRT, přídatné dráhy, WPW – KI BB, mohou urychlit vedení

# Fibrilace síní (I)

- Rate control
  - BB účinnější než digoxin u tachy vyvolané zátěží
  - BB + digoxin účinnější než BB či digoxin samostatně
    - *Segal JB et al. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. J Fam Pract 2000;49:47-59.*
  - vždy i u strategie **kontroly rytmu** (cave zrychlení frekvence komor u FS na propafenonu bez rate control)
- BB mohou snížit šanci na subakutní recidivu FS po EKV
- Nižší incidence FS u pacientů užívajících BB
  - HT, post-IM, SS a po elektivních nekardiálních operacích

# Fibrilace síní (II)

Beta-blockers, diltiazem, or verapamil are recommended as first-choice drugs to control heart rate in AF patients with LVEF $\geq$ 40%. <sup>492,507,511,529</sup>

I

B

Beta-blockers and/or digoxin are recommended to control heart rate in AF patients with LVEF<40%. <sup>486,491,502,512,530–532</sup>

I

B

**Beta-blockers** are often first-line rate-controlling agents, largely based on better acute rate control. Interestingly, the prognostic benefit of **beta-blockers** seen in HF with reduced ejection fraction (HFrEF) patients with sinus rhythm has been questioned in patients with AF. <sup>491</sup>

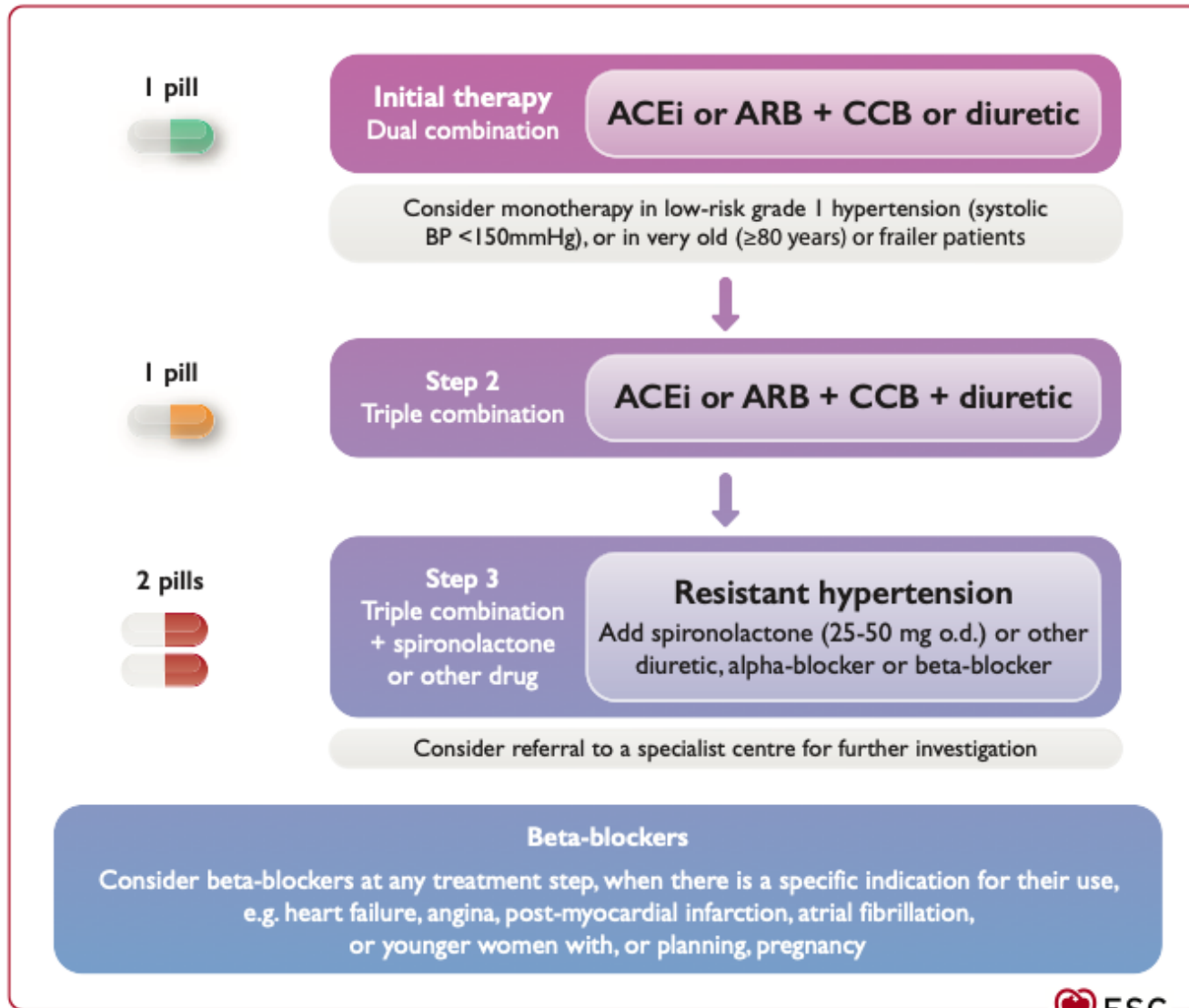
# BB ke kontrole frekvence FS

	Intravenous administration	Usual oral maintenance dose
<b>Beta-blockers<sup>b</sup></b>		
Metoprolol tartrate	2.5 -5 mg i.v. bolus; up to 4 doses	25 - 100 mg <i>b.i.d.</i>
Metoprolol XL (succinate)	N/A	50 - 400 mg <i>o.d.</i>
Bisoprolol	N/A	1.25 - 20 mg <i>o.d.</i>
Atenolol <sup>c</sup>	N/A	25 - 100 mg <i>o.d.</i>
Esmolol	500 µg/kg i.v. bolus over 1 min; followed by 50- 300 µg/kg/min	N/A
Landiolol	100 µg/kg i.v. bolus over 1 min, followed by 10- 40 µg/kg/min; in patients with cardiac dysfunction: 1 - 10 µg/kg/min	N/A
Nebivolol	N/A	2.5 - 10 mg <i>o.d.</i>
Carvedilol	N/A	3.125 - 50 mg <i>b.i.d.</i>

# Komorové arytmie

- Excelentní bezpečnostní profil, vysoká účinnost
- **BB jsou lékem první volby**
- Snižují mortalitu
  - ze všech příčin u pacientů HFrEF
  - u polymorfní KT po IM
- **Snížení rizika NSS** u akutní i chronické ischemie myokardu
- Potlačují KES u strukturálně normálních srdcí
- V kombinaci s dalšími AA zvyšují efekt AA léčby
- Lékem 1. volby u některých kanalopatií: **LQT, CPVT, ARVD**

# Arteriální hypertenze



## Step-up management arteriální hypertenze

### 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

European Heart Journal (2021) **42**, 3227–3337  
doi:10.1093/eurheartj/ehab484

### 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension

European Heart Journal (2018) **39**, 3021–3104  
doi:10.1093/eurheartj/ehy339



# Postavení BB v léčbě art. hypertenze?

## Beta-blockers

Consider beta-blockers at any treatment step, when there is a specific indication for their use, e.g. heart failure, angina, post-myocardial infarction, atrial fibrillation, or younger women with, or planning, pregnancy

- Arteriální hypertenze + **SS, AP, post-IM, fibrilace síní**
- **Mladé ženy plánující graviditu**
- **Těhotné**

# Perioperační podávání BB

Pre-operative initiation of beta-blockers in advance <sup>c</sup> of high-risk NCS may be considered in patients who have two or more clinical risk factors, <sup>d</sup> in order to reduce the incidence of peri-operative myocardial infarction. <sup>188,190–192</sup>	<b>IIb</b>	<b>A</b>
Pre-operative initiation of beta-blocker in advance of NCS may be considered in patients who have known CAD or myocardial ischaemia. <sup>e,230–232</sup>	<b>IIb</b>	<b>B</b>
Routine initiation of beta-blocker peri-operatively is not recommended. <sup>185,187,189,233,234</sup>	<b>III</b>	<b>A</b>
Peri-operative continuation of beta-blockers is recommended in patients currently receiving this medication. <sup>190,196–199</sup>	<b>I</b>	<b>B</b>

<sup>d</sup>Ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, renal insufficiency, or diabetes mellitus, according to the RCRI score.<sup>239</sup>

## 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery

European Heart Journal (2022) **43**, 3826–3924  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>

<sup>189</sup> Overall, initiation of beta-blockers before NCS was not associated with a net clinical benefit in most analyses, but they might be beneficial in patients with high CV risk profiles or who are undergoing high-risk surgical interventions (including vascular interventions).<sup>188,190–192</sup> When oral beta-blockade is initiated in CAD patients who undergo NCS, the use of atenolol or bisoprolol as a first choice may be considered.<sup>190,193–195</sup>

In patients who are on chronic beta-blocker therapy before surgery, it is recommended to maintain these in the peri-operative period. Increased mortality following pre-operative beta-blocker withdrawal has been reported in five observational studies.<sup>190,196–199</sup>

Interruption of this therapy for >2 days post-operatively may double the risk of AF.<sup>200</sup>

Ačkoli jsou betablokátory používány  
již přes 40 let, mají stále své  
důležité místo v klinické praxi.

Děkuji za pozornost