

**Současné postavení
betablokátorů
v kardiovaskulární terapii**

Jiří Vítovec

**České kardiologické dny
21.11.2017**

Historie BB





Historie BB

- **1500**
Námel (*Claviceps purpurea*) býval užíván k navození porodu
- **1900**
Alkaloid **ergotamin** byl použit k zamezení zvýšení krevního tlaku po adrenalinu
- **1945**
Syntetizován **dibenamin**, lék s významnou antiadrenergní aktivitou
- **1950**
Brod, Fejfar: Zvýšení MO u CHSS po dibenaminu

Historie BB

- **1960** z DCI byl vytvořen první β blokátor **pronethalol**, ale pro toxicitu zakázán
- **1964** **propranolol** – první β blokátor úspěšně uvedený do léčby
- **1975** **F.Waagstein** první použití BB u CHSS
- **1988** Nobelova cena za medicínu a fyziologii **Sir James Black**

Historie BB - metoprolol

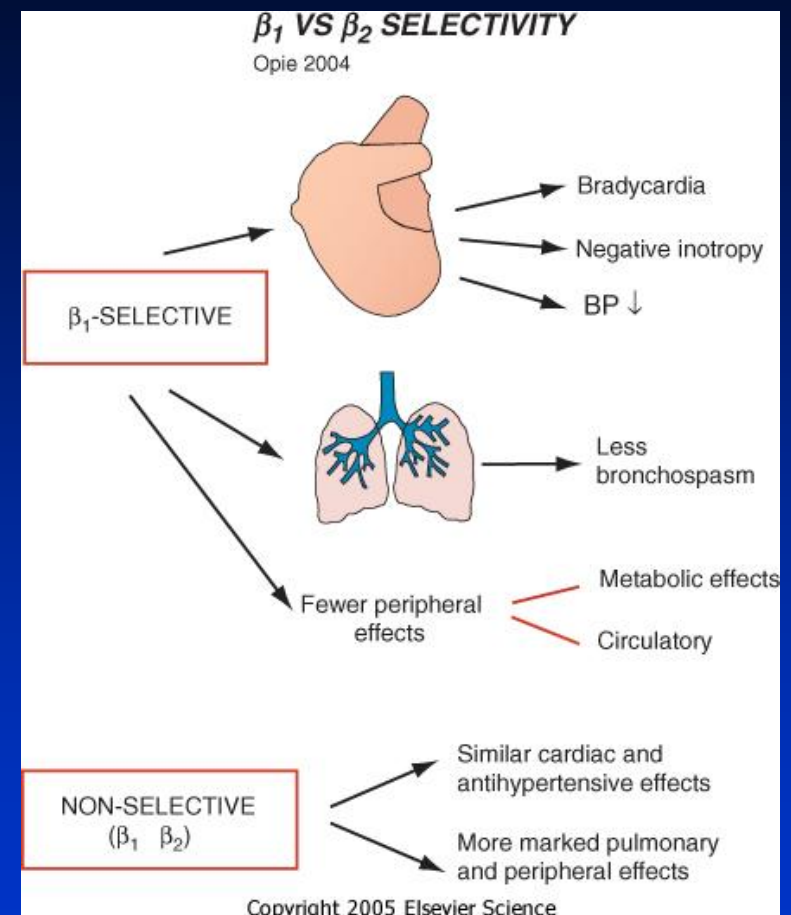
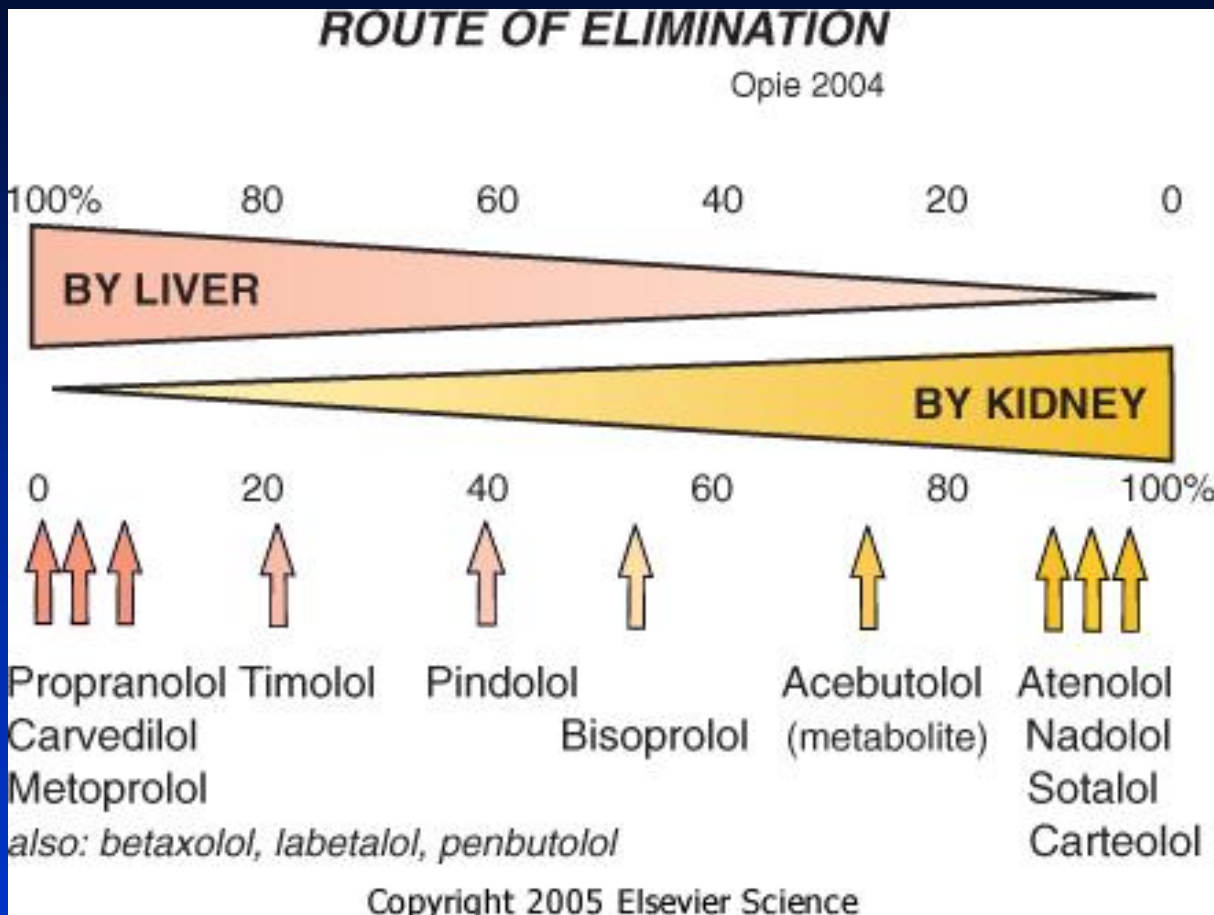
Metoprolol tartrate byl vyvinut v Novartis a obdržel povolení FDA 7.srpna 1978.

Toprol-XL(Betaloc ZOK) - **metoprolol succinate** byl vyvinut v Astra Pharmaceutical. Astra and Zeneca se spojily v 1999 pod společným názvem AstraZeneca. Patent na Toprol-XL byl podán 28. srpna 1990 a obdržel povolení FDA 14.1. 1992

Od 1.10.2017 předeberá Betaloc ZOK firma Recordati

Rozdělení betablokátorů podle účinku

- ☞ neselektivní - blokují neselektivně β_1 i β_2
- ☞ kardioselektivní - v terapeutických dávkách ovlivňují zejména β_1 receptory, vyšší dávky ale i β_2 !!
- ☞ vnitřní sympatomimetická aktivita - ISA
- ☞ s vazodilatačním účinkem - duální efekt - u novějších BB, je dosažen různými mechanismy vhodné u hypertenze



Farmakokinetika betablokátorů I

- ✦ **Lipofilní BB** (metoprolol, carvedilol, betaxolol)
 - ✦ mají rychlejší a kompletní resorbci z GIT
 - ✦ jsou plně metabolizovány ve střevní stěně a játrech – “first pass efect”
 - ✦ Mají kratší dobu $t_{1/2}$ 1-5 hodin - neretard.formy
 - ✦ Mohou se kumulovat při nízkém hepatálním průtoku (stáří, CHSS, cirhosa atd)
 - ✦ procházejí hematoencephalickou bariérou

Farmakokinetika betablokátorů II

- ✦ **Hydrofilní BB** (atenolol, esmolol, acebutolol, sotalol)
 - ✦ mají pomalejší a menší resorbci z GIT
 - ✦ málo se váží na bílkoviny plazmy (lze je odstranit dialýzou)
 - ✦ Mají delší dobu $t_{1/2}$ 6 - 24 hodin
 - ✦ neprocházejí hematoencephalickou bariérou
 - ✦ vylučují se hlavně ledvinami (redukce dávky při CHRI či u starších)

Indikace BB

- ➡ **Arytmie**
- ➡ **Infarkt myokardu akutní i chron.fáze**
- ➡ **Chronická ischemická choroba srdeční**
- ➡ **Hypertenze**
- ➡ **Srdeční selhání**
- ➡ Ao disekce, HKMP, vasovagální synkopa, těhotenství, glaukom, migréna, portální hypertenze, krvácení z jícnových varixů, Perioperační podávání

Arytmie

(metoprolol, esmolol, sotalol, atenolol aj.)

sinusová tachykardie

IC

síňová tachykardie

IB

AVNT

IC

junkční tachykardie

IIaC

WPW se symptom.arytmiemi

IIaC

flutter síní

IC

fibrilace síní – prevence

IA

fisi – kontrola SF (+digoxin)

IIaA

(všechny bez ISA, sotalol)

kontrola časně po IM

IA

kontrola pozdně po IM

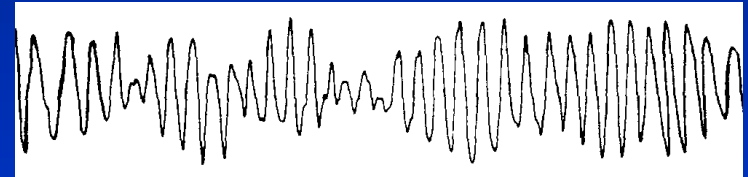
IA

Prevence NS u CHSS a po IM

IA



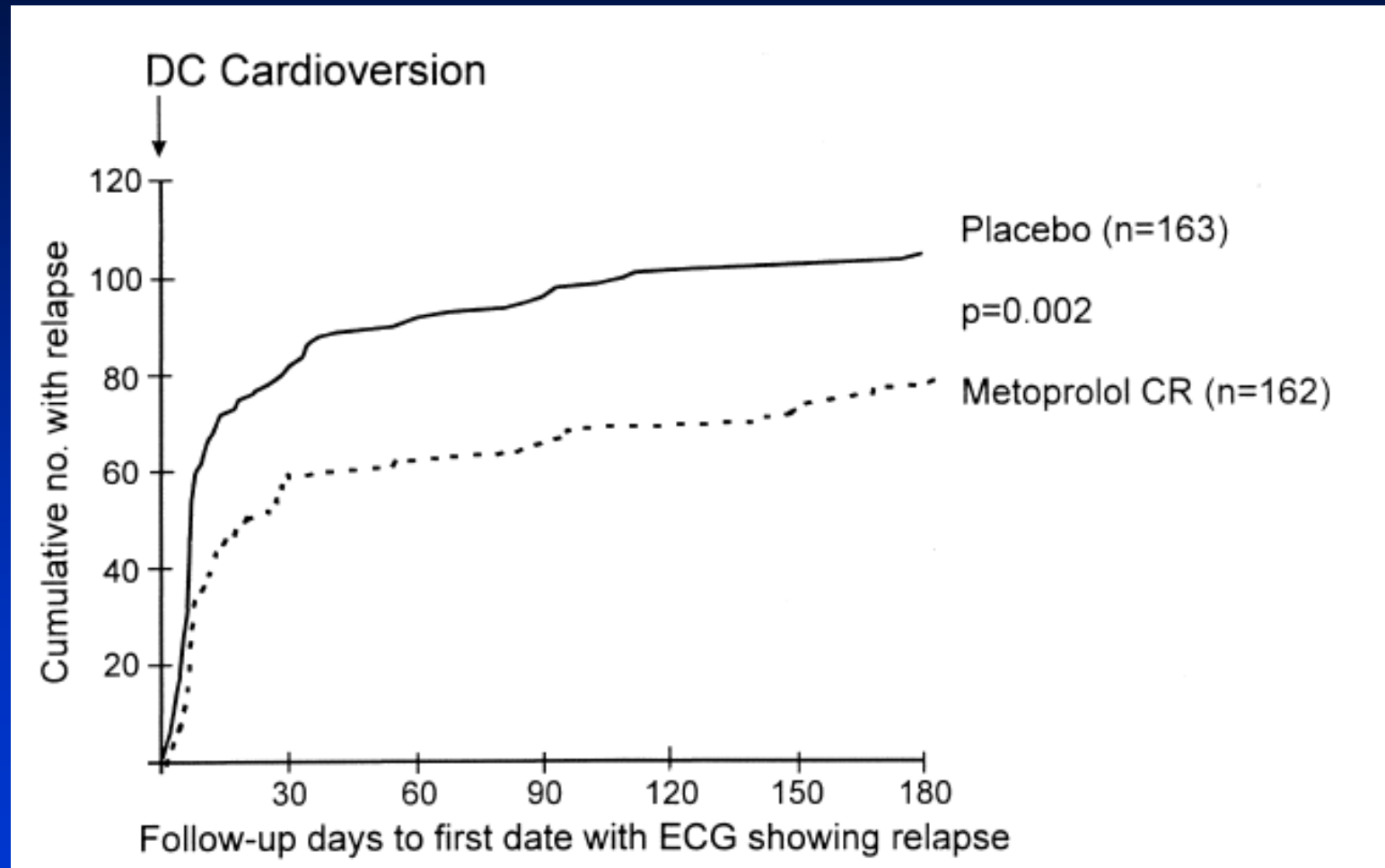
SV arytmie



Komorové arytmie

Use of Metoprolol CR/XL to Maintain Sinus Rhythm After Conversion from Persistent Atrial Fibrillation

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study

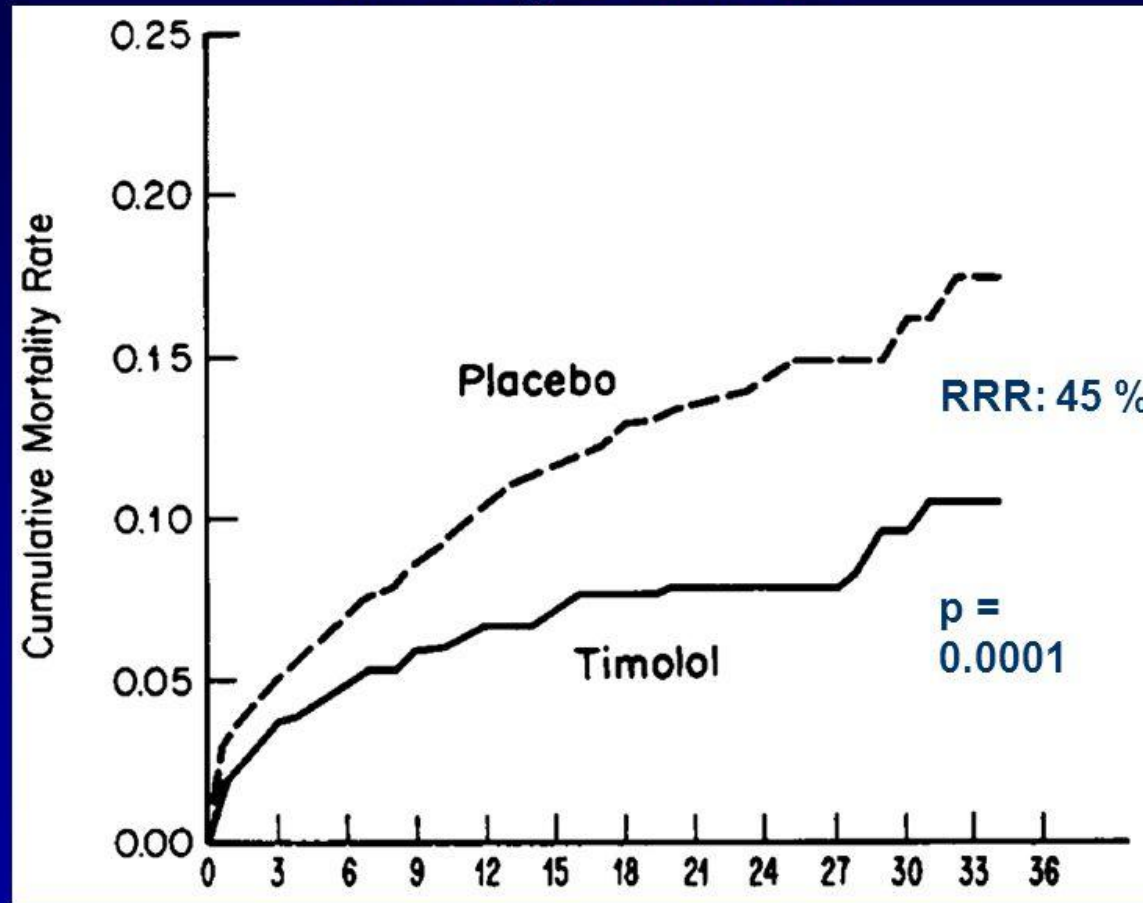


BB u AIM

Timolol a post-MI (n=1884)

Mortality from all causes

The Norwegian Timolol Trial



	N	Active Drug	Average Follow-up (mo)	Mortality Active vs Placebo	% Relative Decrease
BHAT	3837	Propranolol 60 – 80 mg TID	25	7.2% vs 9.8%	26% (P<.005)
Gutenberg Metoprolol Trial	1395	Metoprolol 100 mg Q12h	3	5.7% vs 8.9%	36% (P<.03)
Norwegian Propranolol Study	560	Propranolol 40 mg QID	12	9.0% vs 13.1%	31% (P=.11)
Norwegian Timolol Trial	1884	Timolol 10 BID	33	10.6% vs 17.5%	39.4% (P=.0005)
APSI	607	Acebutolol 200 mg BID	10	5.7% vs 11.0%	48% (P=.019)
CAPRICORN	1959	Carvedilol 25 mg BID	16	12% vs 15%	23% (P=.031)



Avšak tyto studie byly prováděny před moderní reperfúzí a komplexnější farmakoterapií a není jasné jakou úlohu BB mají u těchto nemocných v současné době u nemocných bez srdečního selhání a maligních arytmií?

STEMI

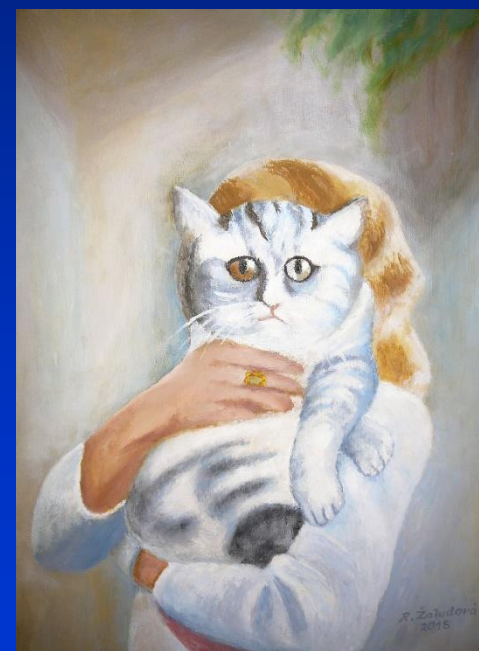
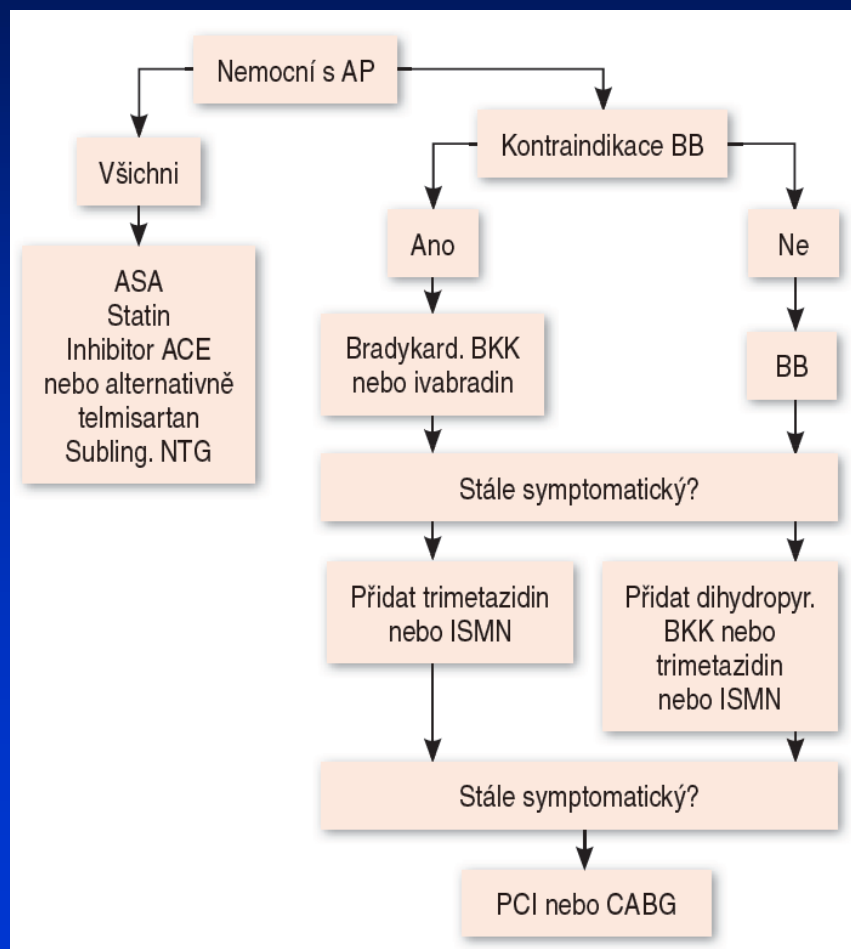
Routine therapies in the acute, subacute and long-term phases

Recommendations	Class	Level
Beta-blockers		
Oral treatment with beta-blockers is indicated in patients with heart failure or LVEF $\leq 40\%$ unless contra-indicated.	I	A
Intravenous beta-blockers should be considered at the time of presentation in patients undergoing primary PCI without contra-indications, with no signs of acute heart failure, and with an SBP >120 mmHg.	IIa	A
Routine oral treatment with beta-blockers should be considered during hospital stay and continued thereafter in all patients without Contra-indications.	IIa	B
Intravenous beta-blockers must be avoided in patients with hypotension, acute heart failure or AV block or severe bradycardia.	III	B

Stabilní angina pectoris

Doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti

Jaromír Hradec¹, Jan Bultas², Michael Želízko³



Farmakoterapie stabilní ICHS

Antianginózní/antiischemické léky		
Doporučené jsou krátkodobě působící nitráty.	I	B
Jako lék první volby jsou indikovány beta-blokátory a/nebo blokátory kalciových kanálů ke kontrole srdeční frekvence a obtíží.	I	A
Jako lék druhé volby je doporučeno přidat dlouhodobě působící nitráty nebo ivabradin nebo nikorandil či ranolazin dle srdeční frekvence, krevního tlaku a tolerance.	IIa	B
Jako lék druhé volby může být zvážen trimetazidin.	IIb	B
Dle přidružených onemocnění a tolerance je u vybraných pacientů indikováno užívání léků druhé volby v první linii.	I	C
Beta-blokátory by měly být zváženy u asymptomatických pacientů s rozsáhlými oblastmi ischemie (> 10 %).	IIa	C
U pacientů s vasospastickou anginou by měly být zváženy blokátory kalciových kanálů a nitráty a beta-blokátory by neměly být podávány.	IIa	B

Jako lék první volby jsou indikovány beta-blokátory a/nebo blokátory Ca kanálů ke kontrole srdeční frekvence a obtíží. **IA**
 Beta-blokátory by měly být zváženy u asymptomatických pacientů s rozsáhlými oblastmi ischemie (> 10 %) **IIaB.**

Hypertenze

Patří mezi základní antihypertenzíva, ale ovlivňují méně výskyt kardiovaskulárních příhod, zvl. CMP!

- Negativní ovlivnění lipidového a glycidového metabolismu
- Menší antihypertenzní účinnost
- Poměrně časté nežádoucí účinky

Kontraindikace

- Absolutní: asthma bronchiale, AV blokáda 2. a 3. stupně a jiné závažné bradyarytmie
- Relativní: CHOPN, sportovci a fyzicky aktivní jedinci 127: 939-953

Hypertenze

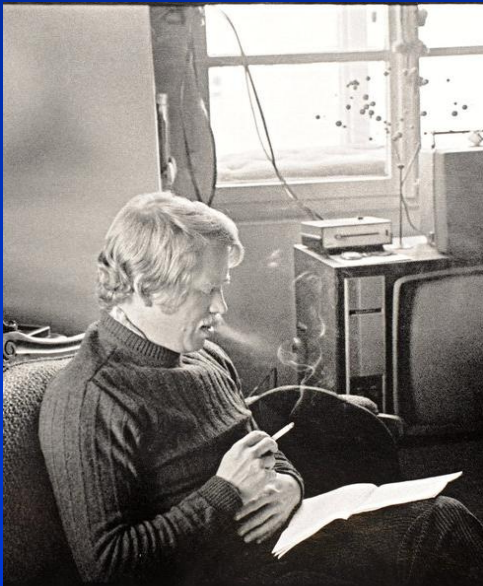
Vhodné typy hypertenze pro léčbu BB

- ➡ Hypertenze se známkami zvýšené sympatické aktivity, hyperkinetické cirkulace
- ➡ Hypertenze v těhotenství
- ➡ Mírná hypertenze s anxiózními stavy

Stavy podporující jejich užití

- ➡ Chronická ICHS (AP, st.p. IM)
- ➡ Chronické srdeční selhání s postupnou titrací dávek (carvedilol, bisoprolol, metoprolol ZOK, nebivolol)
- ➡ Tachyarytmie

Srdeční selhání



Vážený pan
Dr. Gustáv Husák,
generální tajemník ÚV KSČ

Vážený pane doktore,

v našich závodech a úřadech se ukázněně pracuje, práce občanů má viditelné výsledky ve zvolna se zvyšující životní úrovni, lidé si staví domy, kupují auta, plodí děti, baví se, žijí.

To všechno by samozřejmě ještě nemuselo – pokud jde o úspěšnost či neúspěšnost Vaší politiky – mnoho znamenat: po každém společenském rozruchu se lidé vždycky nakonec vrátí ke každodenní práci, protože prostě chtějí žít, dělají to koneckonců kvůli sobě, a ne kvůli tomu či onomu státnímu vedení.

Přitom máte možnost i v rámci svých omezení udělat mnoho pro aspoň relativní zlepšení situace: možná by to byla cesta namáhavější, méně vděčná, její výsledky by se neobjevily hned, leckde by narážela na odpor, rozhodně by to však byla z hlediska skutečných zájmů a perspektiv naší společnosti cesta nepoměrně smysluplnější.

Jako občan tohoto státu žádám tímto otevřeně a veřejně Vás a s Vámi i všechny ostatní vedoucí představitele dnešního režimu, abyste věnovali pozornost souvislostem, na něž jsem se Vás snažil upozornit, abyste v jejich světle zvážili míru své historické odpovědnosti a jednali v souhlasu s ní.

Václav Havel
8.dubna 1975

Srdeční selhání

British Heart Journal, 1975, 37, 1022 - 1036

Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy

F.Waagstein, Ä.Hjalmarson, E.Varnauskas, and I.Wallentin

From the Department of Medicine I, Division of Cardiology and Department of Clinical Physiology, Sahlgren's Hospital, University of Göteborg, Sweden

Noninvasive investigations including phonocardiogram, carotid pulse curve, apexcardiogram, and echocardiogram showed improved ventricular function in all cases (7 pts). The present study indicates that adrenergic beta-blocking agents can improve heart function in at least some patients with congestive cardiomyopathy. Furthermore, it is suggested that increased catecholamine activity may be an important factor for the development of this disease, as has been shown in animal experiments.

Trpělivost se vyplácí

Gen. Leonard Torstenson roku 1645 neúspěšně obléhal Brno, které se pod vedením hugenota Louise Raduita de Souches ubránilo díky neznámému zvoníkovi, který dal zvonit poledne o hodinu dříve a Švédové nebyli dostatečně trpěliví a obléhání města skončili.

Co se týče výzkumu betablokátorů u srdečního selhání byli švédští lékaři daleko důslednější a trpělivější.

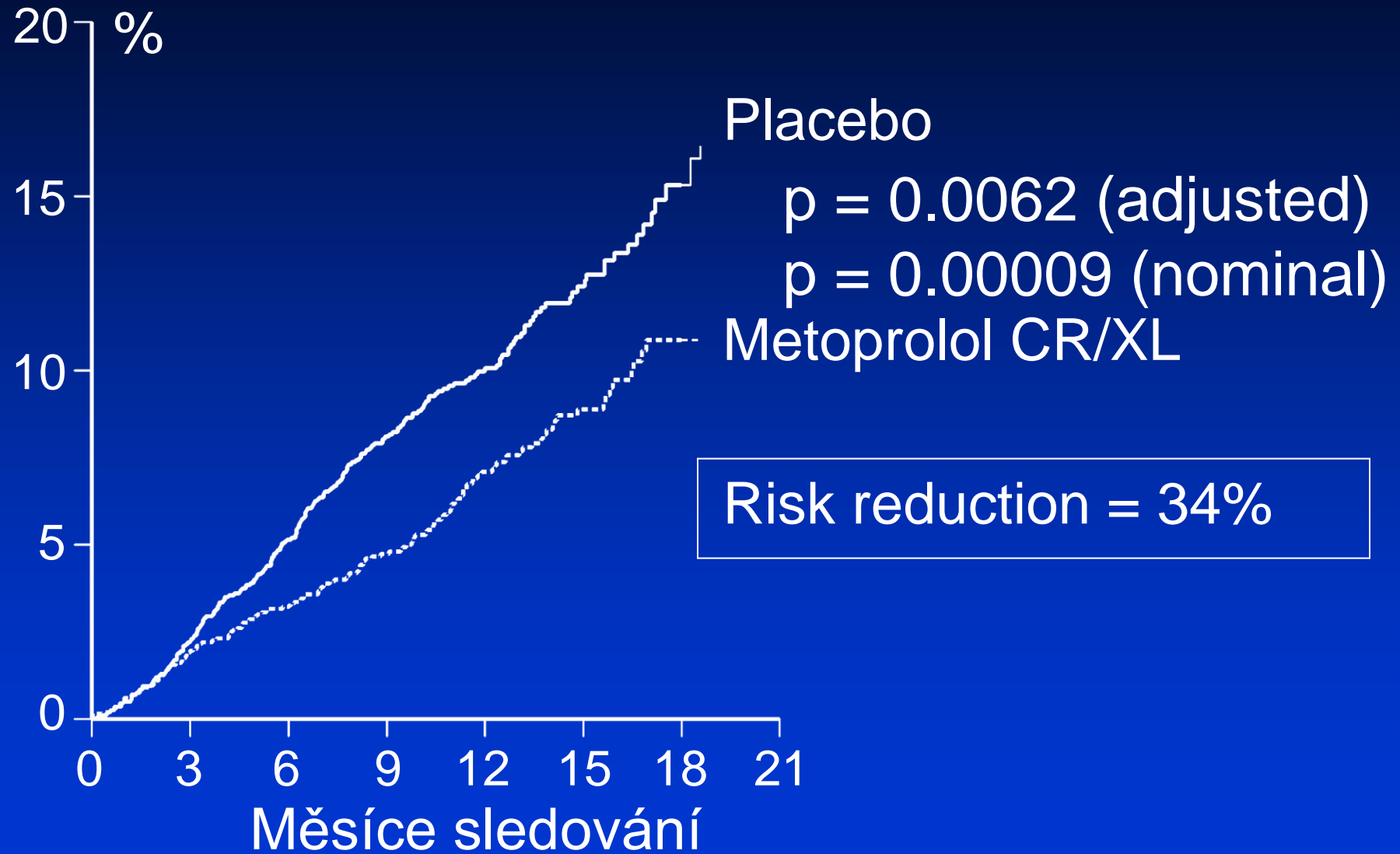


Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial
in Congestive Heart Failure

MERIT_HF

Dvojitě-slepá, placebem kontrolovaná mortalitní studie
s metoprololem CR/XL
u nemocných se sníženou ejekční frakcí
a symptomy srdečního selhání

Celková úmrtnost



Relativní riziko a 95% spolehlivost

Metoprolol CR/XL

Počet úmrtí

lepší

Pokles
rizika

Per cent

Celková mortalita

362



34

KV mortalita

331



38

Náhlá smrt

211



41

Smrt na CHSS

88

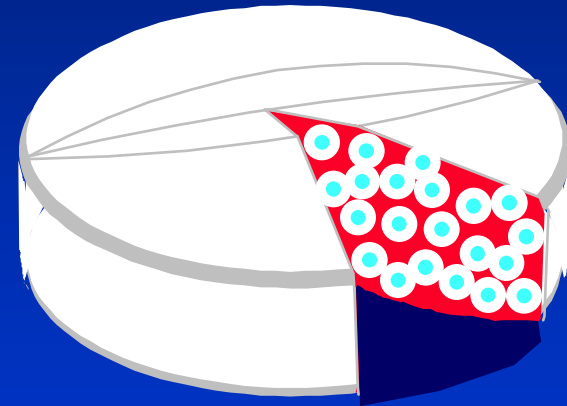
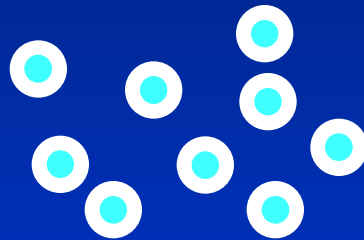
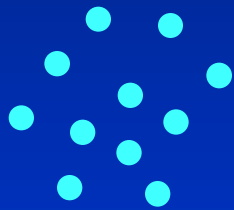


49

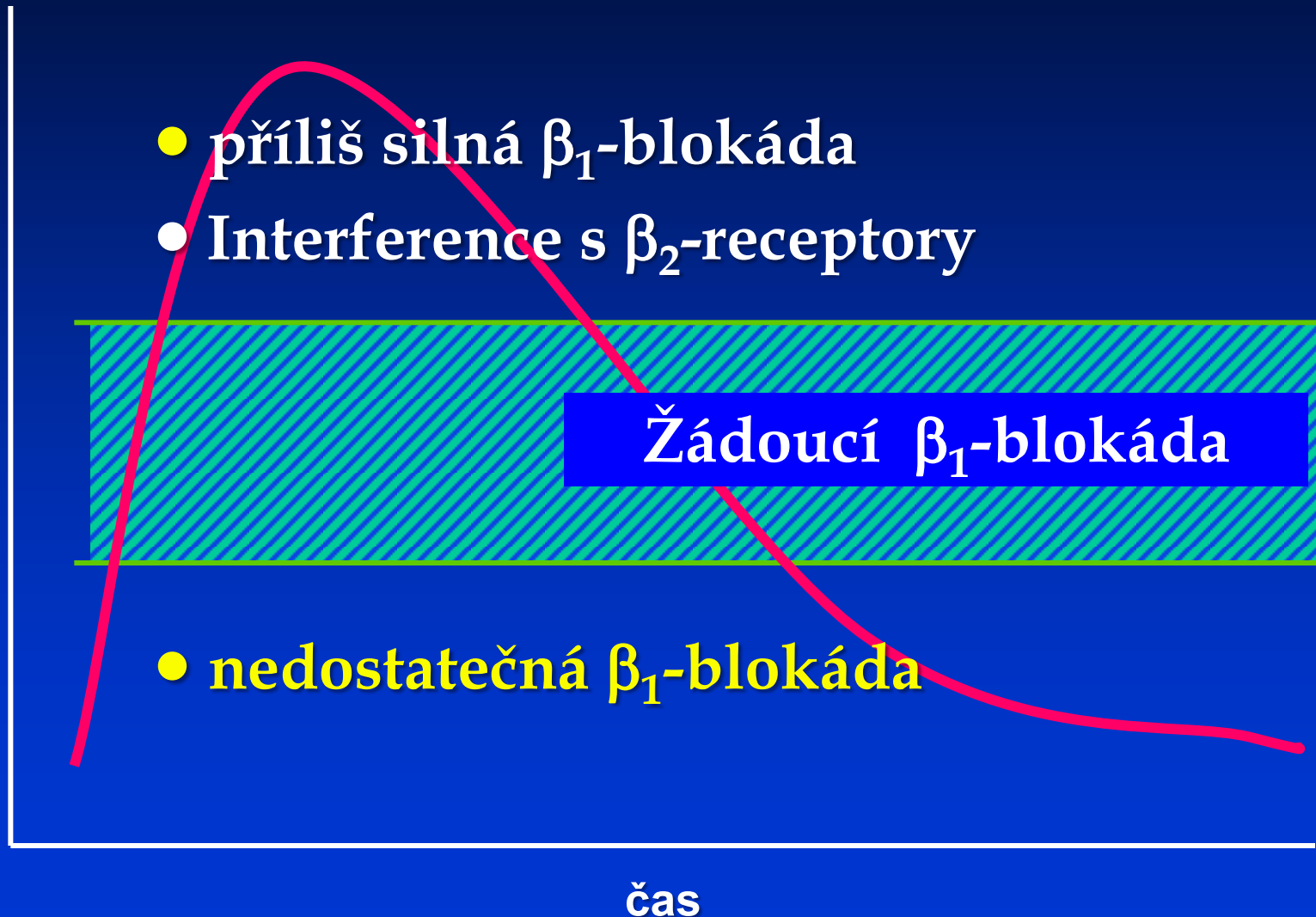
0.0 0.5 1.0 1.5
Relative risk and 95% confidence interval

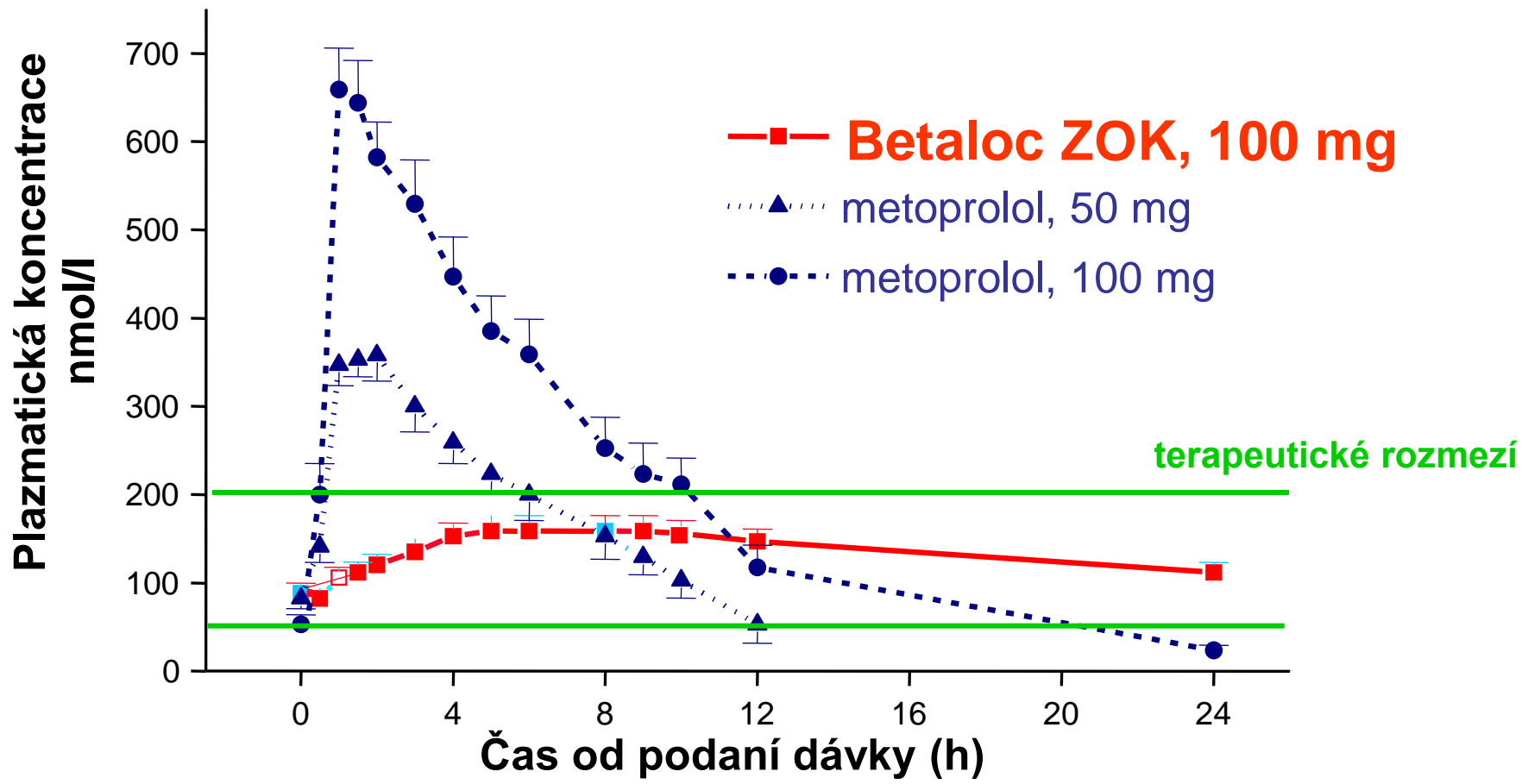
Metoprolol ZOK - design tablety

Peletky → Mikrokapsle → Tableta



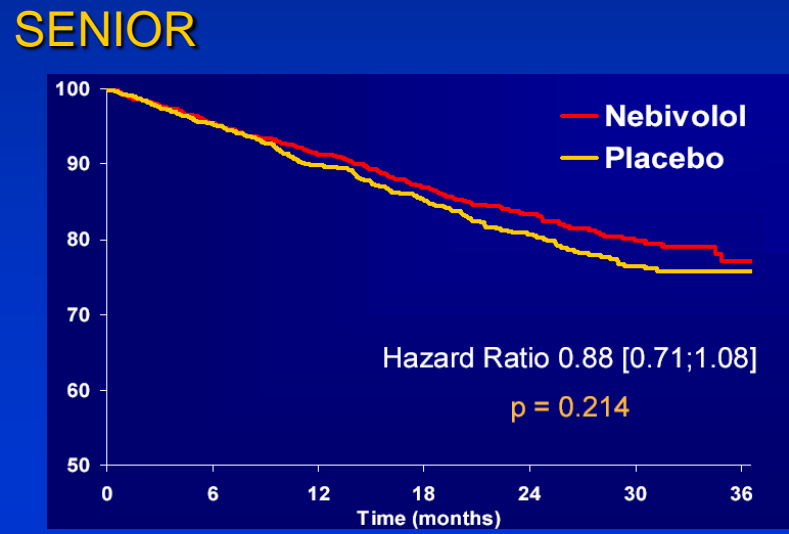
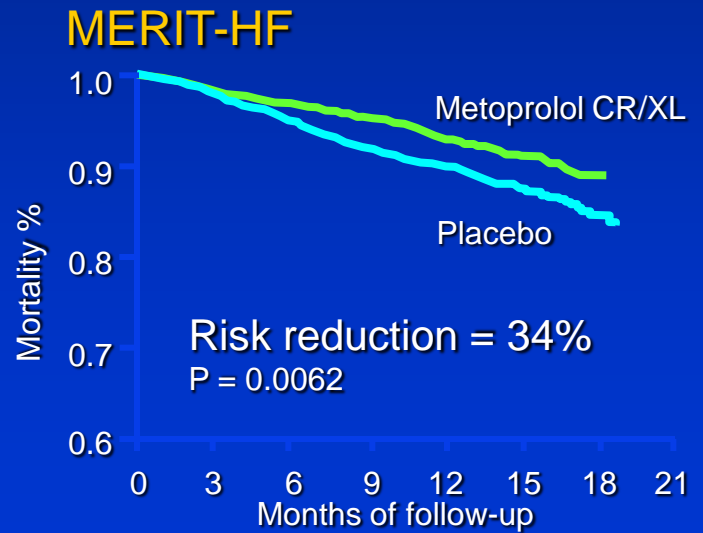
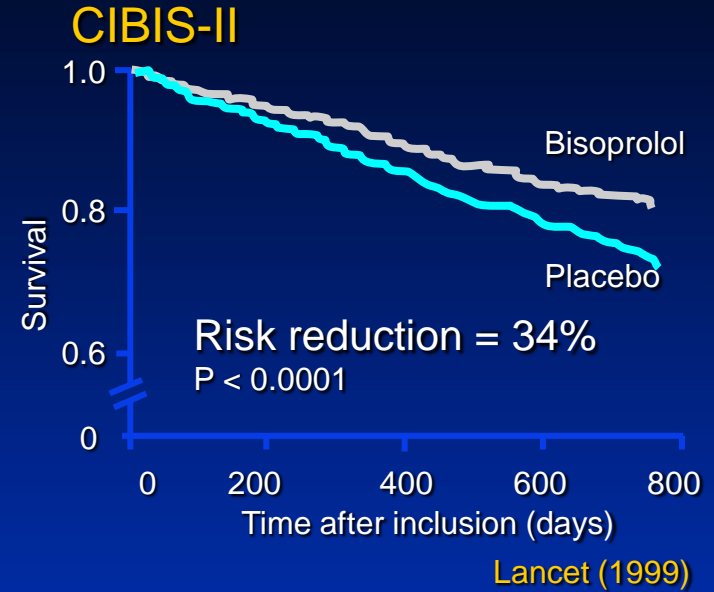
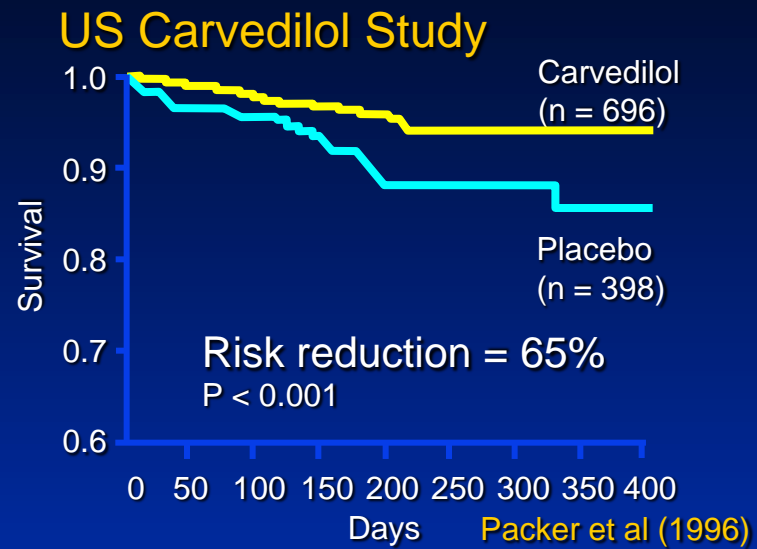
Plazmatické koncentrace





terapeutická koncentrace = 50 - 200 nmol/l

BB u CHSS - celková úmrtnost



The MERIT-HF Study Group (1999)

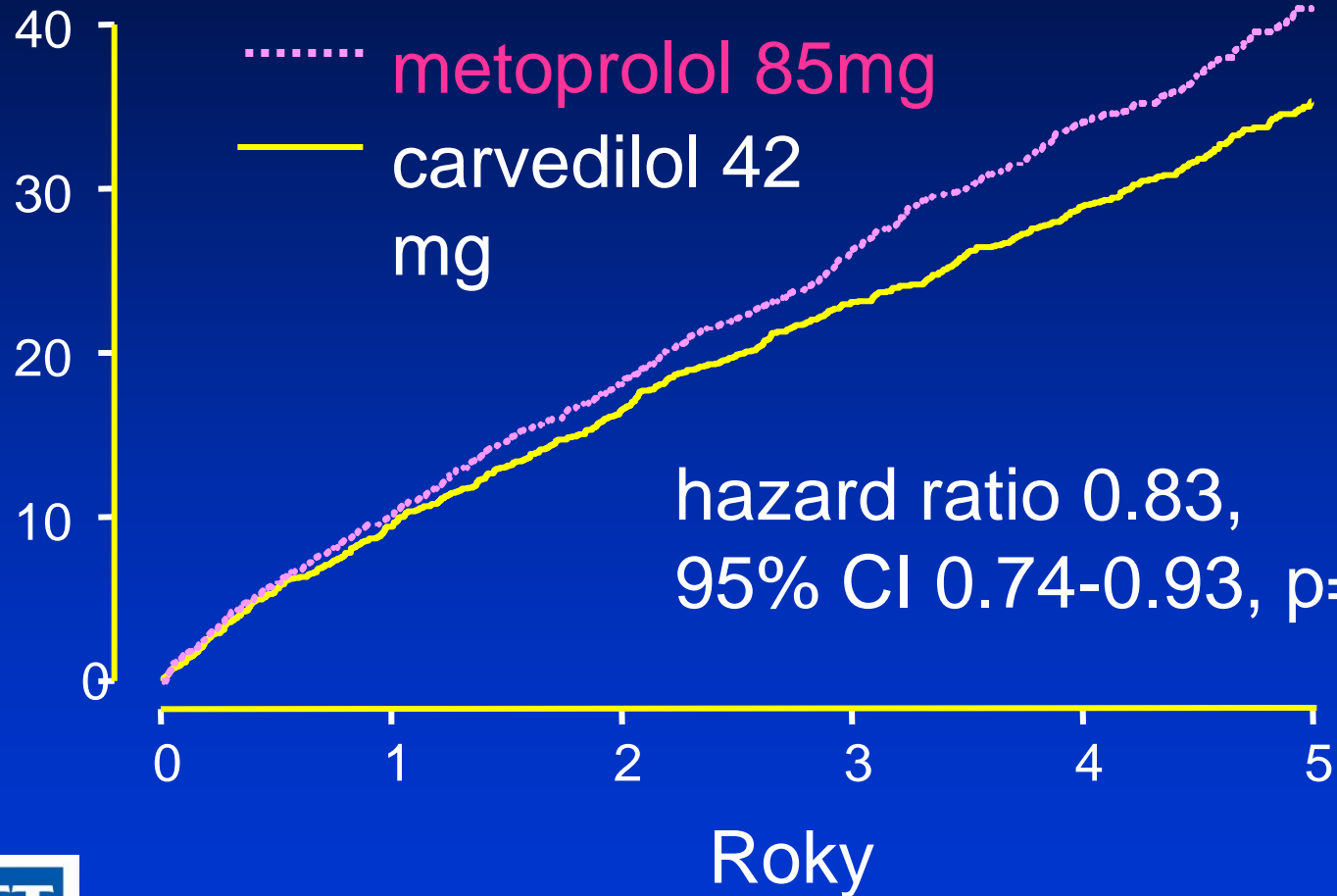
EJH (2005)

Farmakologické rozdíly

BB	<i>Vlastnosti</i>
metoprolol ZOK	beta 1 selektivní; dávkování 1x denně
bisoprolol	beta 1 selektivní; dávkování 1x denně
carvedilol	inhibice alfa 1; antioxidační účinek;; neuvolňuje se z adrenergických buněk;; dávkování 2x denně
nebivolol pouze nad 70 let	vysoce B1 selektivní; vasodilatační přes NO; neuvolňuje se z adrenergických buněk; dávkování 1x denně

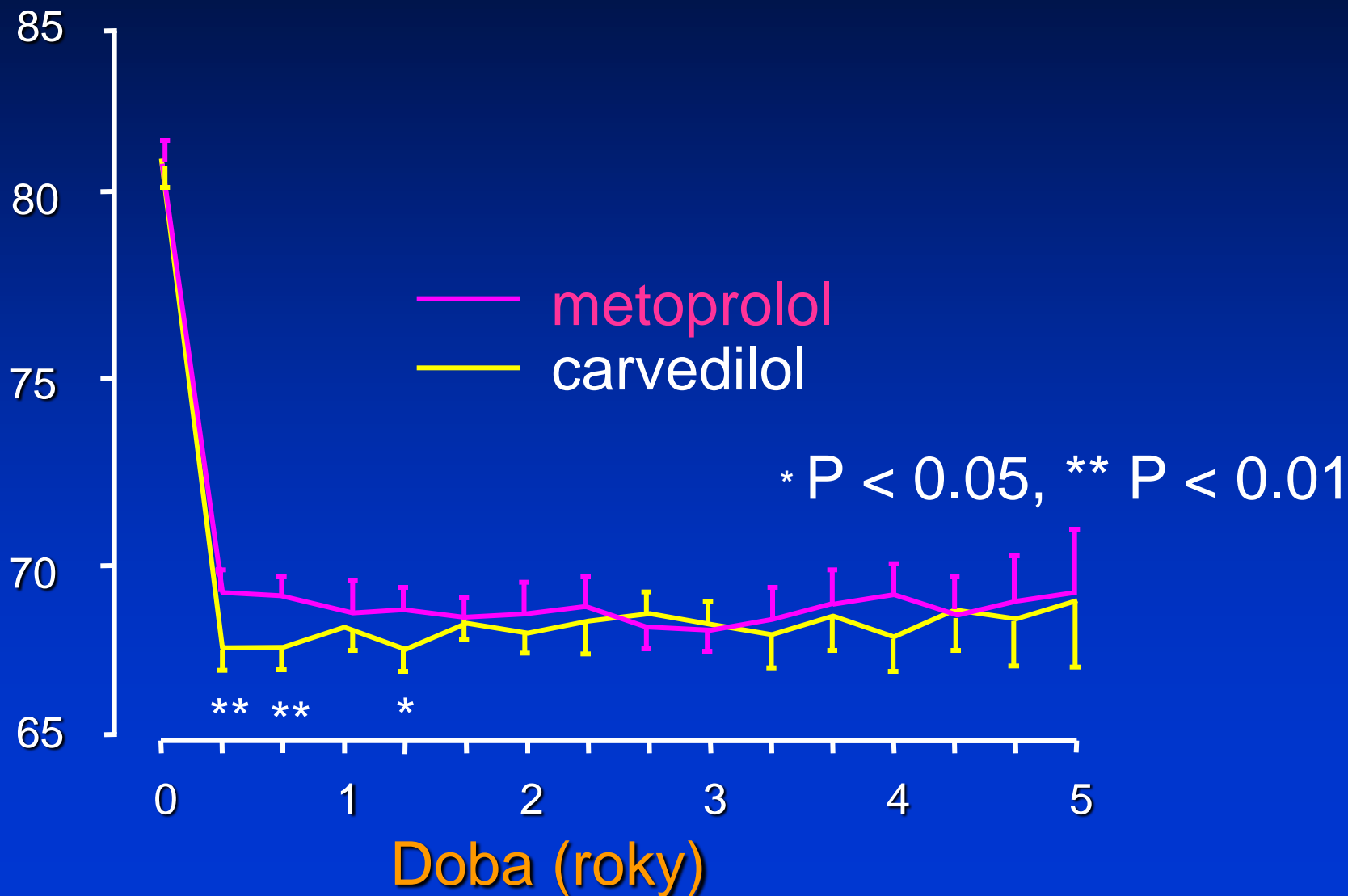
COMET - mortalita

Mortalita (%)



Srdeční frekvence

SF (tep.min⁻¹)



COMET a MERIT dávky léků

	Denní cílová dávka	Střední dosažená dávka (dáno ve 2 rozdělených DD)
Carvedilol	2x25 mg	42 mg
Metoprolol	2x50 mg	85 mg
MERIT_HF	1x200 mg	159 mg

Studie COMET je o nízké a vysoké dávce a srovnává carvedilol s neretardovaným metoprololem

Závěry studie COMET nelze přenést na studii MERIT_HF!!

