

# Betablokátory v léčbě KV onemocnění - současné kontroverze

Jiří Vítovec

Česká asociace srdečního selhání  
ve spolupráci s PS KV farmakoterapie  
15. května 2023





# Betablokátory v ČR

**Neselektivní  
bez ISA**

metipranolol  
sotalol

**Selektivní  
bez ISA**

atenolol  
betaxolol  
bisoprolol  
esmolol  
landiolol  
metoprolol tartrát  
metoprolol sukcinát  
nebibolol

**Selektivní  
s ISA**

acebutolol

**Selektivní  
se stim  $\beta$  2**

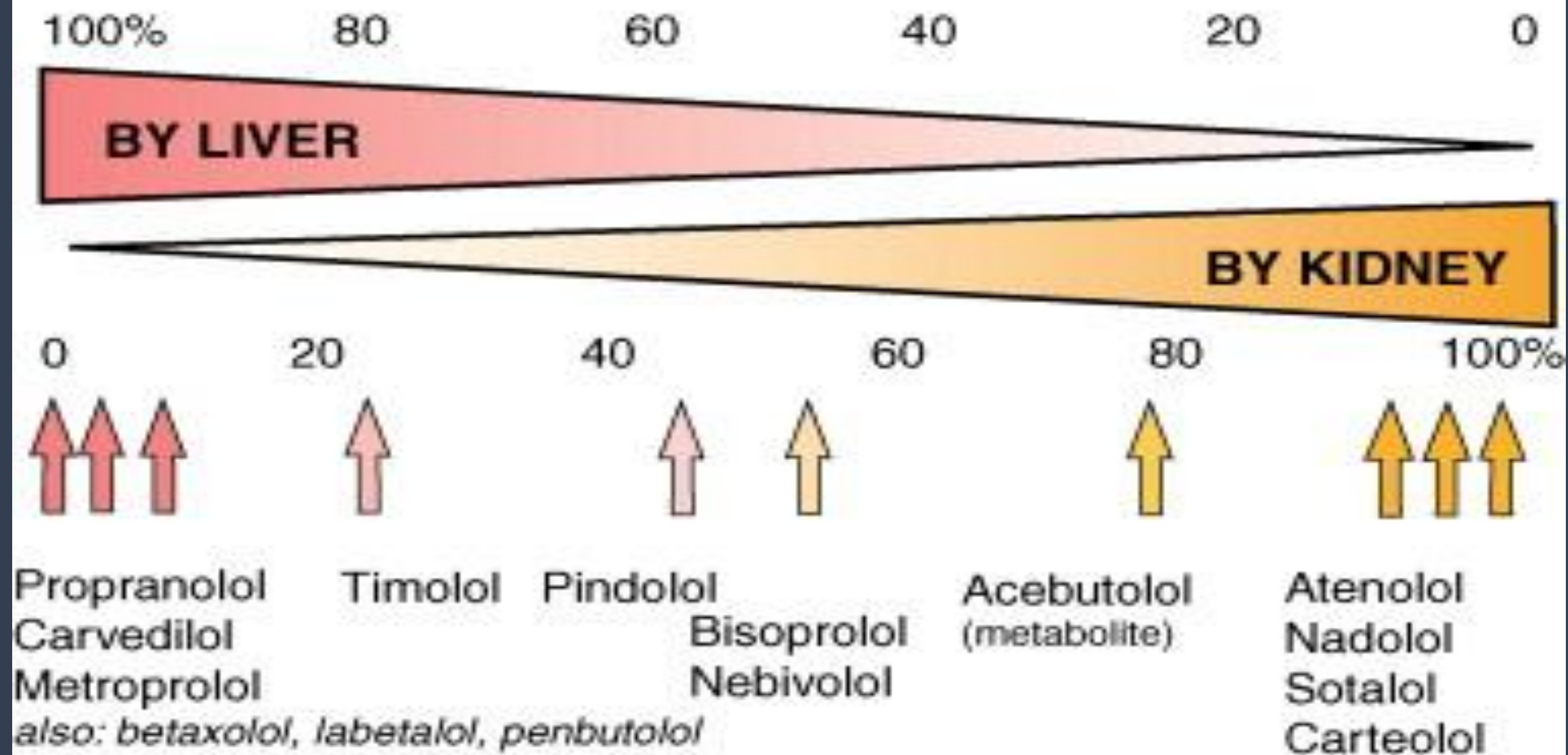
celiprolol

**Blokátory  $\alpha$  +  $\beta$**

carvedilol  
labetalol

# ROUTE OF ELIMINATION

Opie 2012

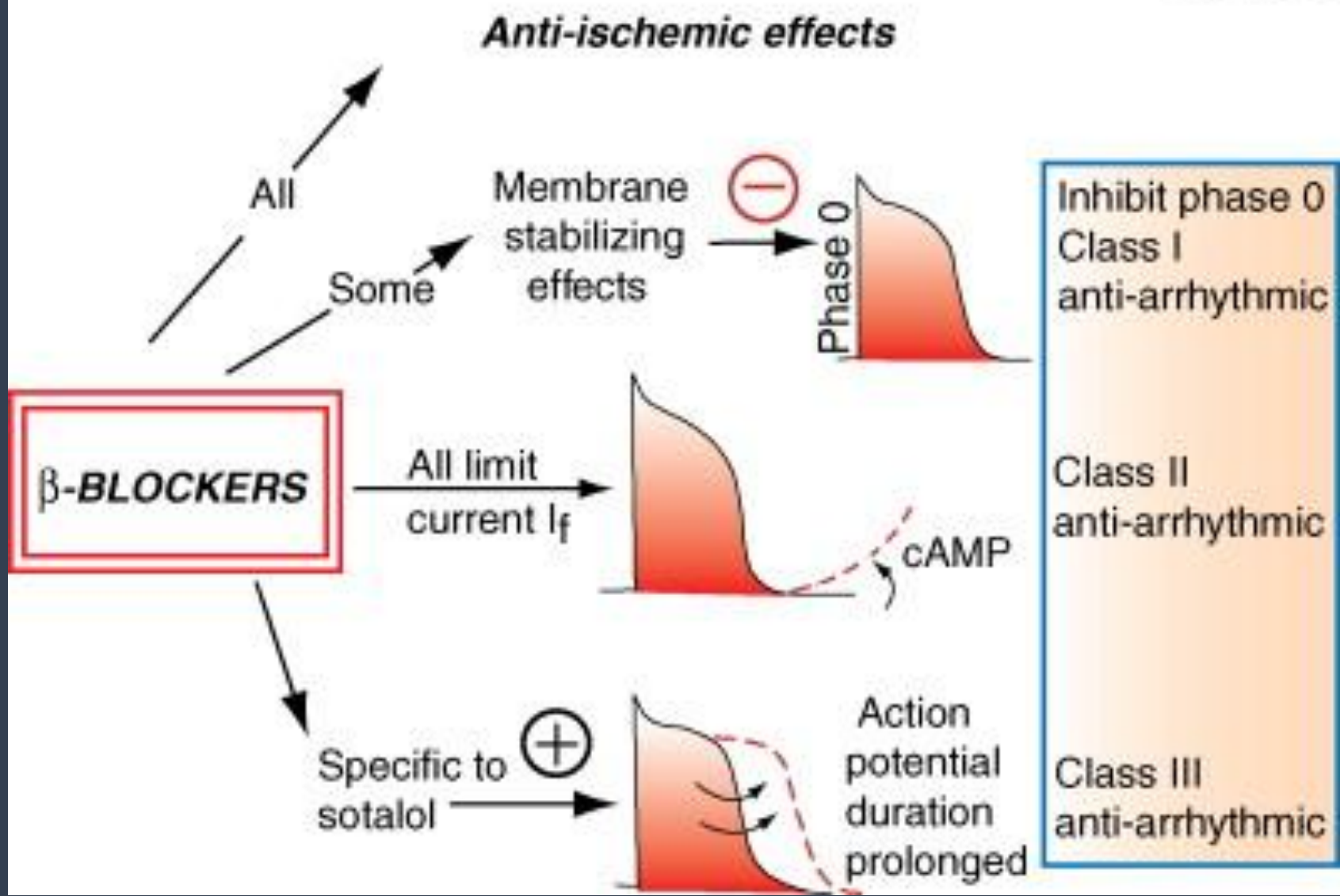


# Indikace BB

- ➡ **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

# ANTI-ARRHYTHMIC EFFECTS OF $\beta$ -BLOCKERS

Opie 2012



# 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)

?IIbA

(všechny bez ISA, sotalol )

kontrola časně po IM

IA

kontrola pozdně po IM

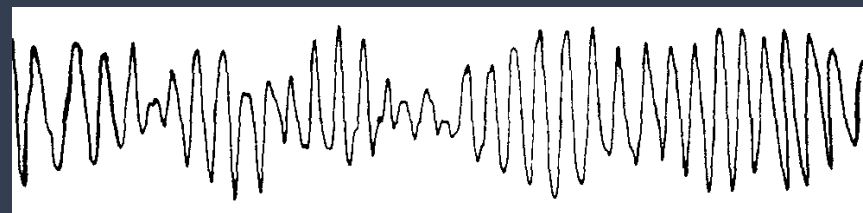
IA

Prevence NS u CHSS a po IM

IA



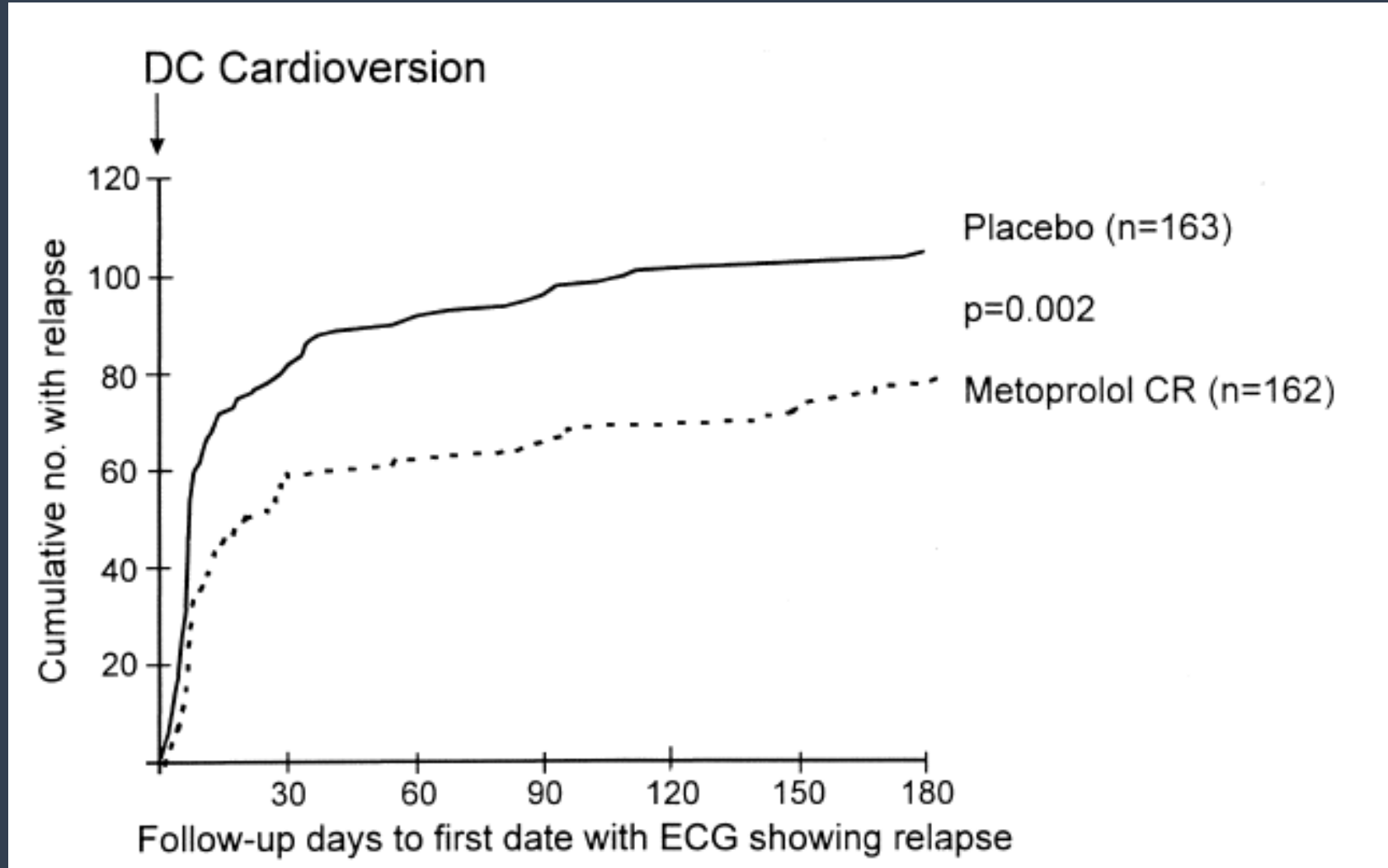
**SV arytmie**



**Komorové arytmie**

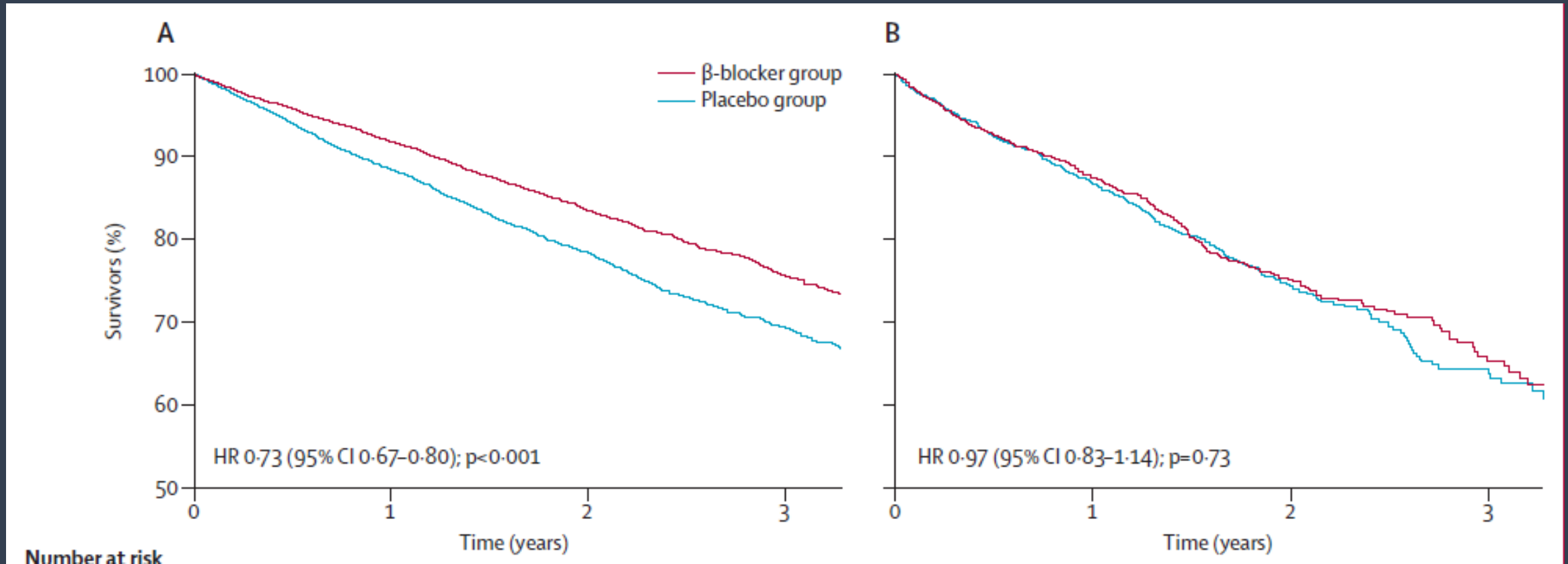
# Use of Metoprolol CR/XL to Maintain Sinus Rhythm After Conversion from Persistent Atrial Fibrillation

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study





# Efficacy of $\beta$ blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis



**Interpretace** Na základě našich zjištění by  $\beta$ -blokátory neměly být používány přednostně před jinými léky na kontrolu frekvence. a nepovažují se za standardní léčbu ke zlepšení prognózy u pacientů se současným srdečním selháním a fibrilací síní

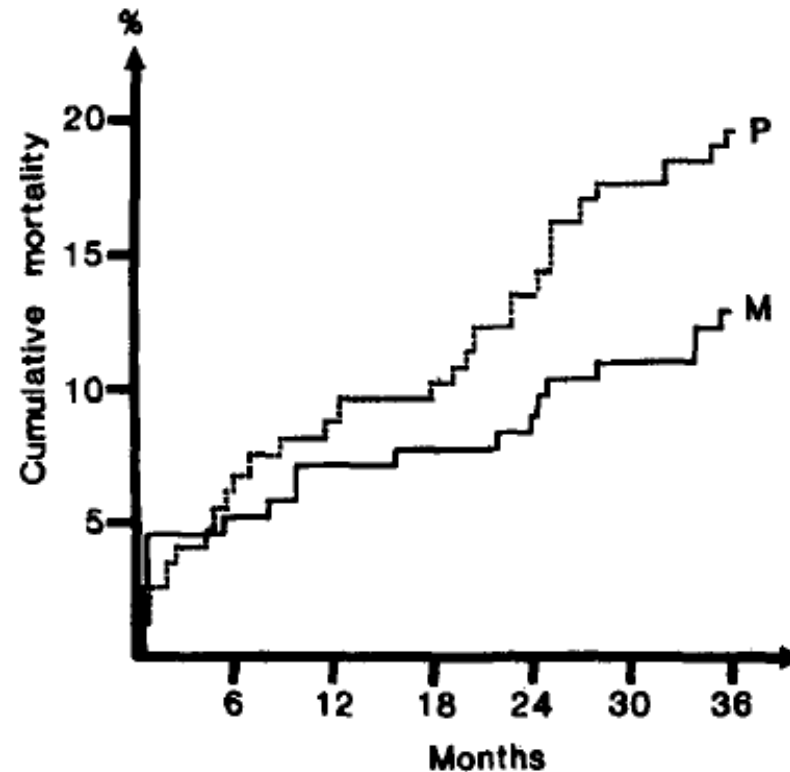
# Kontroverze BB u arytmií

- 1. Jak postupovat u starších pacientů s fibrilací síní a srdečním selháním?** BB v kontrole srdeční frekvence u nemocných s fibrilací síní a srdečním selháním jsou zatím nenahraditelné a jistě vhodnější než například použití digoxinu, kde jsou data mnohem kritičtější.
- 2. Jak s nemocným léčeným BB v očních kapkách při léčbě glaukomu?** Zde dost často kardiolog či internista podcení bradykardizující účinek očních BB a snaží se podat plnou dávku BB a nemocný přichází se symptomatickou bradykardií

# BB u AIM

Long-term treatment with metoprolol after myocardial infarction:  
Effect on 3 year mortality and morbidity

**Figure 1.** Cumulative cardiac mortality of patients treated with metoprolol (M) or placebo (P) during the 36 month follow-up period after myocardial infarction.



# NSTEMI

## 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.

Ila

B

# STEMI

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



Recommendations	Class	Level
<b>Beta-blockers</b>		
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

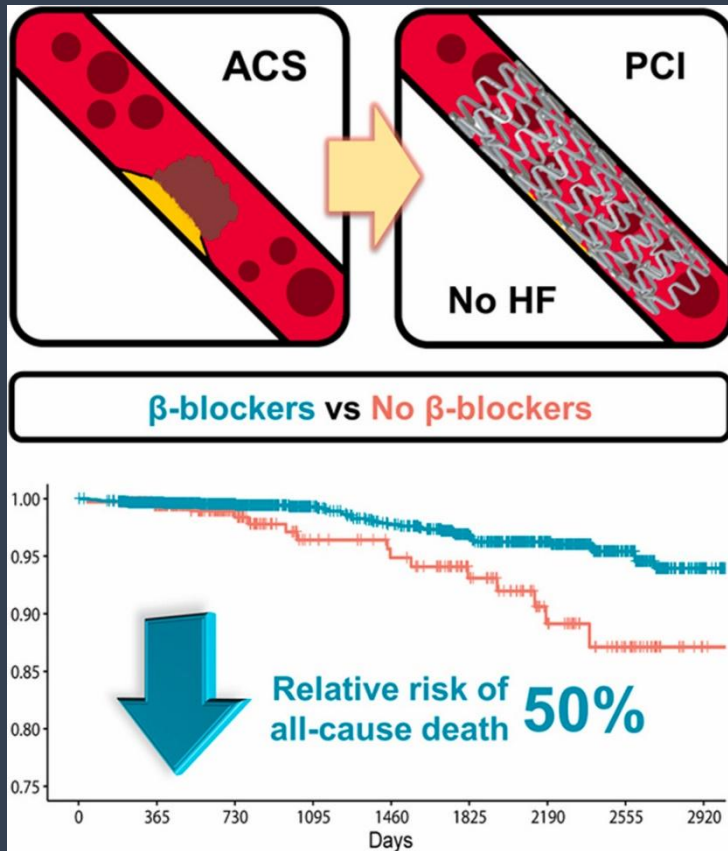
# Prognostic impacts of $\beta$ -blockers in acute coronary syndrome patients without heart failure treated by percutaneous coronary intervention

**Retrospektivně bylo vybráno konsektivně celkem 2397 pacientů s AKS, ale bez známek srd.selhání léčených PCI, od ledna 2010 do června 2017.**

Univariabilní Coxova regrese byla použita k posouzení prognostických dopadů BB, po které následovala upravená analýza propensitního skóre jedna ku jedné (PSM) a analýza inverzní pravděpodobnost vážení léčby (IPTW) za účelem kontroly systémových rozdílů mezi skupinami.

**Primární výsledkem byla smrt ze všech příčin.**

# Prognostic impacts of $\beta$ -blockers in acute coronary syndrome patients without heart failure treated by percutaneous coronary intervention



## Závěr

U pacientů s AKS léčených PCI bylo spojeno použití  $\beta$ -blokátorů s nižším rizikem úmrtí, i když pacienti neměli srdeční selhání.

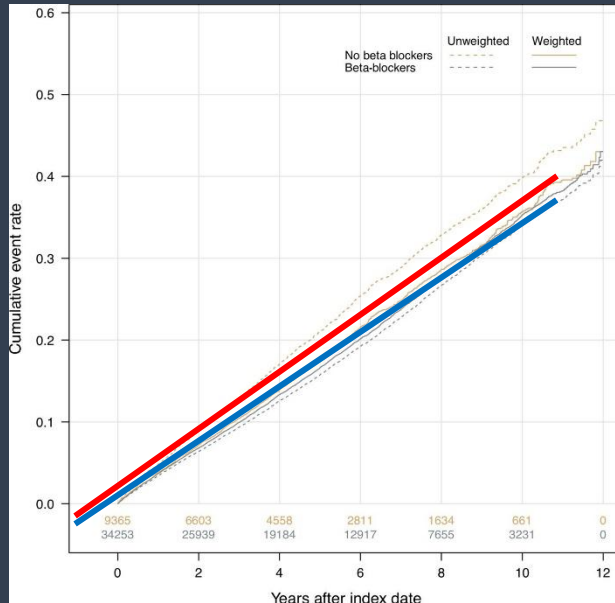
# Association of beta-blockers beyond 1 year after myocardial infarction and cardiovascular outcomes

Byla provedena celostátní kohortová studie včetně 43 618 pacientů s IM v letech 2005–2016 ve švédském registru koronárních srdečních chorob. Nemocní s MI bez známek SS či dysfce LK byli rok po hospitalizaci (index datum) sledováni. Pacienti byli přiděleni do dvou skupin s léčbu BB 34 253 (78.5%) a bez BB 9365 (21.5%)

**Hlavní cíl byl složen z celkové úmrtnosti, IM, neplánované revaskularizace a hospitalizace pro srdeční selhání**



# Association of beta-blockers beyond 1 year after myocardial infarction and cardiovascular outcomes



Subgroup	Beta-blockers (n = 34253) Events / 100 patient-years (incidence rate)	No beta-blockers (n = 9365) Events / 100 patient-years (incidence rate)	Hazard ratio (95% CI) for beta-blockers versus no beta-blockers		
			Unadjusted	Adjusted	
				Unadjusted	Adjusted
All patients	6475 / 1709 (3.8)	2028 / 414 (4.9)	0.76 (0.73 – 0.80)	0.99 (0.93 – 1.04)	0.99 (0.93 – 1.04)
Admission year					
2005 – 2010	4963 / 1220 (4.1)	1383 / 271 (5.1)	0.79 (0.75 – 0.84)	1.01 (0.94 – 1.08)	1.01 (0.94 – 1.08)
2011 – 2016	1512 / 490 (3.1)	645 / 142 (4.5)	0.68 (0.62 – 0.75)	0.92 (0.83 – 1.02)	0.92 (0.83 – 1.02)
Age					
<65 years	2408 / 987 (2.4)	598 / 220 (2.7)	0.89 (0.81 – 0.97)	0.91 (0.82 – 1.00)	0.91 (0.82 – 1.00)
≥65 years	4067 / 722 (5.6)	1430 / 193 (7.4)	0.75 (0.70 – 0.80)	1.01 (0.95 – 1.09)	1.01 (0.95 – 1.09)
Sex					
Female	1737 / 417 (4.2)	592 / 109 (5.4)	0.76 (0.69 – 0.83)	0.96 (0.86 – 1.06)	0.96 (0.86 – 1.06)
Male	4738 / 1292 (3.7)	1436 / 305 (4.7)	0.77 (0.73 – 0.82)	0.99 (0.93 – 1.06)	0.99 (0.93 – 1.06)
Hypertension					
Yes	2552 / 586 (4.4)	824 / 135 (6.1)	0.70 (0.65 – 0.76)	1.00 (0.92 – 1.10)	1.00 (0.92 – 1.10)
No	3923 / 1123 (3.5)	1204 / 278 (4.3)	0.80 (0.75 – 0.85)	0.96 (0.90 – 1.04)	0.96 (0.90 – 1.04)
Diabetes mellitus					
Yes	1063 / 214 (5.0)	335 / 44 (7.7)	0.64 (0.57 – 0.73)	0.87 (0.75 – 1.00)	0.87 (0.75 – 1.00)
No	5412 / 1496 (3.6)	1693 / 370 (4.6)	0.78 (0.74 – 0.83)	1.01 (0.95 – 1.07)	1.01 (0.95 – 1.07)
Atrial fibrillation					
Yes	679 / 99 (6.9)	214 / 25 (8.7)	0.79 (0.68 – 0.93)	1.14 (0.96 – 1.36)	1.14 (0.96 – 1.36)
No	5796 / 1611 (3.6)	1814 / 389 (4.7)	0.76 (0.72 – 0.80)	0.97 (0.91 – 1.03)	0.97 (0.91 – 1.03)
Previous myocardial infarction					
Yes	507 / 62 (8.1)	329 / 31 (10.5)	0.78 (0.68 – 0.89)	0.94 (0.81 – 1.09)	0.94 (0.81 – 1.09)
No	5968 / 1647 (3.6)	1699 / 382 (4.5)	0.81 (0.76 – 0.85)	0.99 (0.93 – 1.05)	0.99 (0.93 – 1.05)
Type of myocardial infarction					
NSTEMI	4069 / 1038 (3.9)	1447 / 279 (5.2)	0.75 (0.70 – 0.80)	0.95 (0.89 – 1.02)	0.95 (0.89 – 1.02)
STEMI	2401 / 671 (3.6)	580 / 135 (4.3)	0.82 (0.75 – 0.90)	1.04 (0.94 – 1.15)	1.04 (0.94 – 1.15)
In-hospital PCI					
Yes	4552 / 1360 (3.4)	1192 / 291 (4.1)	0.80 (0.75 – 0.86)	0.98 (0.91 – 1.05)	0.98 (0.91 – 1.05)
No	1923 / 349 (5.5)	836 / 123 (6.8)	0.81 (0.75 – 0.88)	0.96 (0.88 – 1.05)	0.96 (0.88 – 1.05)

V této velké celostátní kohortové studii dlouhodobá léčba BB po prvním roce IM nebyla spojena s nižším rizikem KV cílů u pacientů bez srdečního selhání nebo LVSD. Výsledky probíhajících RCT poskytnou tolik potřebné důkazy o vlivu dlouhodobého podávání BB u této skupiny pacientů.

# Kontroverze BB u AKS

## **Jako dlouho po IM podávat BB?**

K jednoznačnému zodpovězení otázky, jak dlouho je prospěšné podávat betablokátor nemocnému po IM, který má normální systolickou funkci levé komory, jsou zatím provedeny jen retrospektivní analýzy, které ukazují rozporuplné závěry pro dlouhodobé podávání BB u těchto nemocných.

# Jak dlouho podávat betablokátory po infarktu myokardu bez známek dysfunkce levé komory?

Doba podávání betablokátorů po infarktu myokardu bez známek dysfunkce levé komory závisí na mnoha faktorech, jako je věk pacienta, celkový zdravotní stav, přítomnost dalších zdravotních problémů a další. Nicméně většina odborníků doporučuje podávat betablokátory po infarktu myokardu po dobu minimálně 1 roku, i u pacientů bez známek dysfunkce levé komory.

V některých případech se může doporučit prodloužení doby podávání betablokátorů až na 3 roky nebo déle, pokud je to klinicky indikováno. Nicméně, vždy by měl být léčebný plán individualizován pro každého pacienta, a proto by se měli pacienti poradit s kvalifikovaným lékařem ohledně toho, jak dlouho by měli užívat betablokátory po infarktu myokardu.

## PROBÍHAJÍCÍ KLINICKÉ STUDIE

**BETAMI** Study  


n = 10 000

**Vstupní kritéria**  
 IM (Typ I)\*  
 + LVEF ≥ 40 %

**Primární cíl**  
 Celková mortalita  
 nebo  
 nefatální IM

**Doba sledování**  
 1-3 roky

**Dokončení v roce**  
 2023

**REDUCe**  
 SWEDEHEART  


n = 7000

**Vstupní kritéria**  
 IM (Typ I)\*  
 + LVEF ≥ 50 %

**Primární cíl**  
 Celková mortalita  
 nebo IM

**Doba sledování**  
 1-3 roky

**Dokončení v roce**  
 2025

**REBOOT**  


n = 8468

**Vstupní kritéria**  
 STEMI/NSTEMI  
 + LVEF > 40 %

**Primární cíl**  
 Celková mortalita  
 nebo  
 rekurentní IM nebo HF

**Doba sledování**  
 až 3 roky

**Dokončení v roce**  
 2022



n = 3700

**Vstupní kritéria**  
 STEMI/NSTEMI  
 do 6 měsíců, na BB,  
 LVEF ≥ 40 %

**Primární cíl**  
 Celková mortalita nebo  
 rekurentní IM, CMP,  
 KV hospitalizace

**Doba sledování**  
 1-4 roky

**Dokončení v roce**  
 2023

BB – betablokátory, CMP – cévní mozková příhoda, HF – srdeční selhání, IM – infarkt myokardu, KV – kardiovaskulární, LVEF – ejekční frakce levé komory, NSTEMI – IM bez elevací ST, STEMI – IM s elevací ST

\*Typ I infarktu myokardu podle univerzální definice IM

Zatím jak vidno v doporučeních ESC z roku 2017 a 2020 je dlouhodobá  
 indikace BB u AKS s norm. fcí LK **IIa/B**

# Farmakoterapie stabilní ICHS

Antianginózní/antiischemické <sup>c</sup> 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 vasospatickou anginou by měly být zváženy blokátory kalciových kanálů a nitráty a beta-blokátory by neměly být podávány.	IIa	B

- Betablokátory a blokátory systému renin-angiotenzin mohou zlepšovat prognózu po infarktu myokardu. U pacientů se symptomatickou anginou pectoris jsou upřednostňovány betablokátory a blokátory Ca kanálů.

# Kontroverze BB u CHICHS

## Podávat BB ano či ne u normální srdeční fce?

Nemocní i lékaři musí zvažovat reálný prospěch oproti potenciálnímu riziku a rozhodnutí o nasazení či nepodání  $\beta$ -blokátory prodiskutovat s nemocným se zapsáním do dokumentace.

$\beta$ -blokátory mohou způsobit nepříjemné a obtěžující symptomy únavy , snížení tolerance zátěže, nespavost, u mužů ED ale také bradyarytmie a hypotenzi.

# Hypertenze

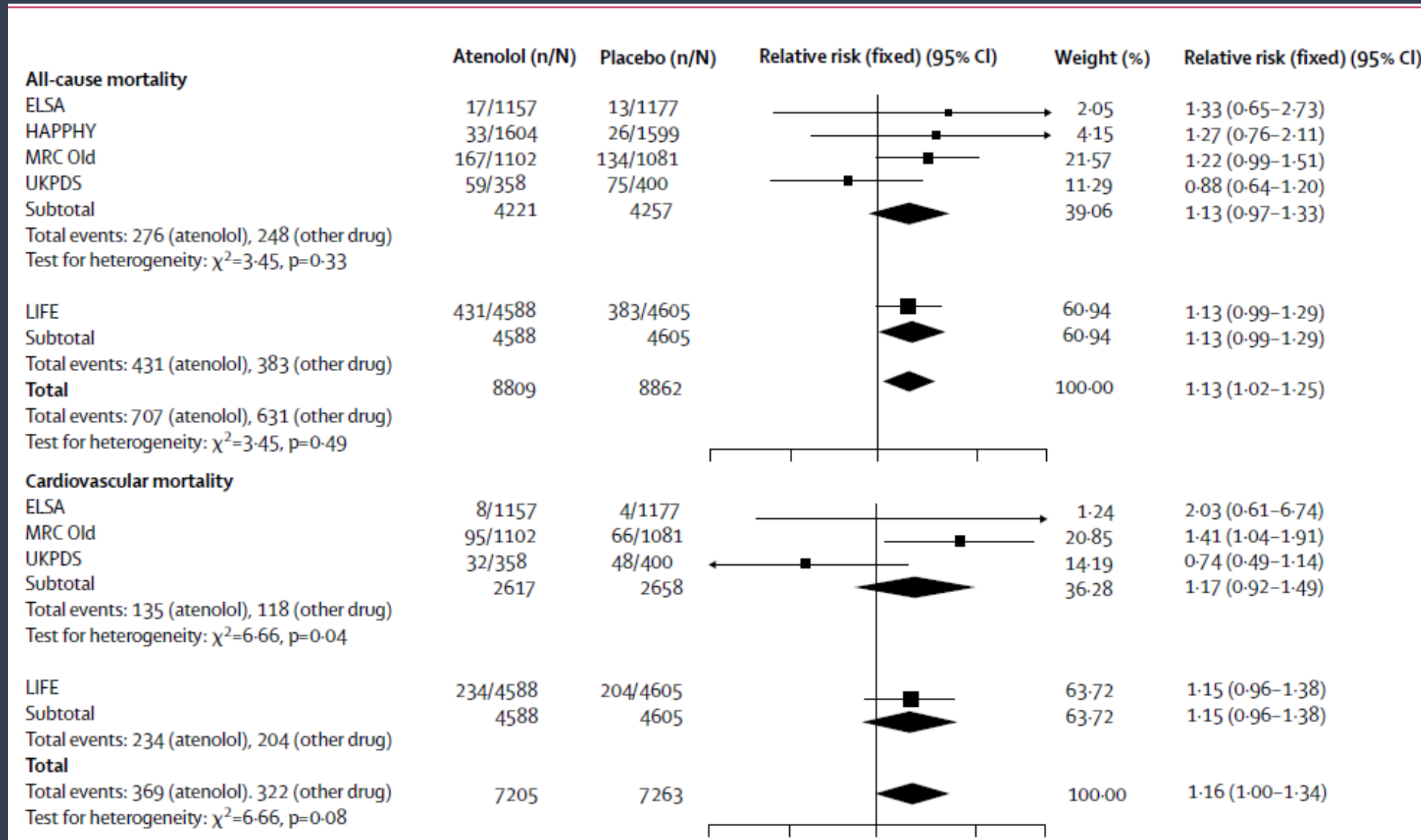
## Vhodné typy hypertenze pro léčbu BB

- ➡ 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

# Atenolol in hypertension: is it a wise choice?





# Kontroverze BB u hypertenze

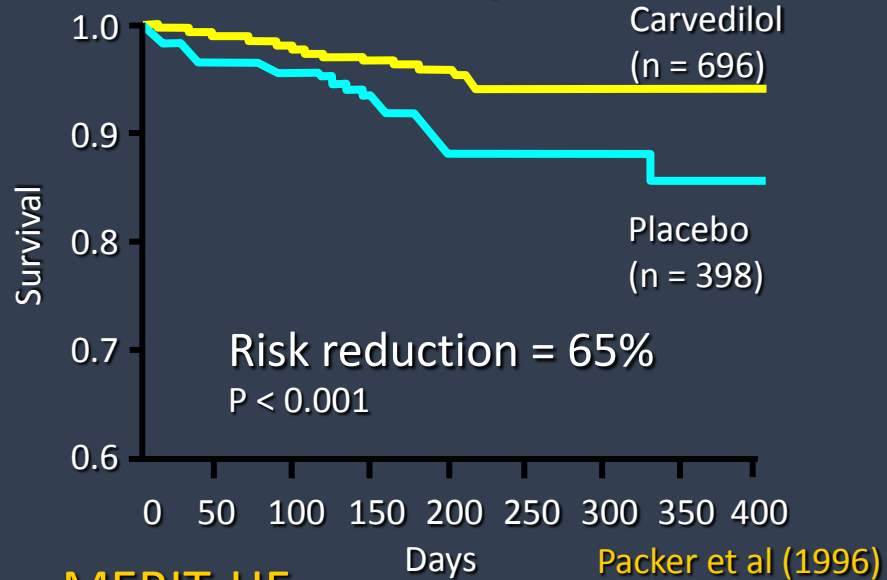
**1. Je atenolol moudrá volba v léčbě hypertenze?** Ve meta-analýze se ukázalo, přestože atenolol úspěšně snížil krevní tlak, nebyl při něm proti placebu pozorován významný rozdíl v celkové ani KV mortalitě nebo ve výskytu AIM. Při srovnání atenololu s jinými antihypertenzivy byla celková mortalita byla při atenololu vyšší než při léčbě jinými antihypertenzivy

# Kontroverze BB u hypertenze

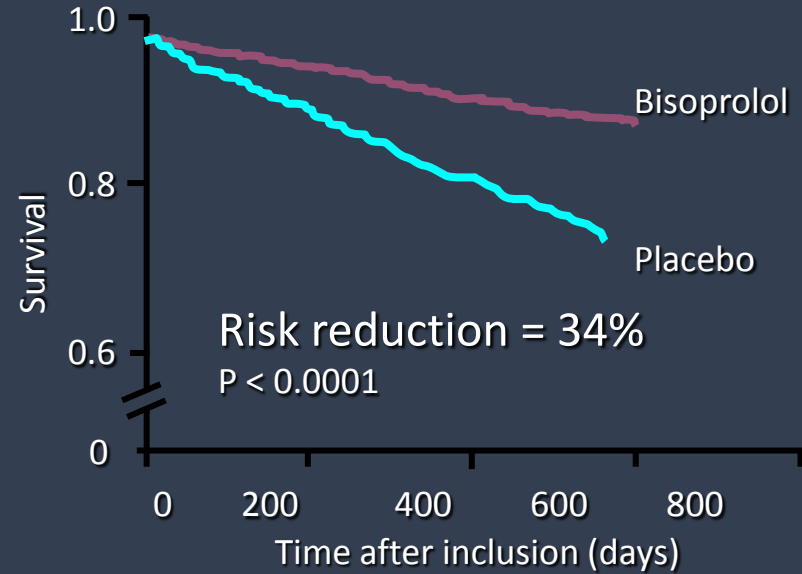
**2. Jsou BB vhodné léky první volby u hypertoniků?** BB by neměly být léky první volby pro léčbu nekomplikované hypertenze, u diabetiků, zejména mají-li nefropatii s proteinurií, a u vysokého rizika vzniku DM, např. u metabolického syndromu. Z hlavních námitek proti BB je, že mají nežádoucí účinky na lipidový a glycidový metabolismus. V léčbě proto preferujeme modernější přípravky např. nebivolol, bisoprolol, metoprolol nebo betaxolol, které mají malý nežádoucí vliv na metabolické ukazatele

# Betablokátory u CHSS - celková úmrtnost

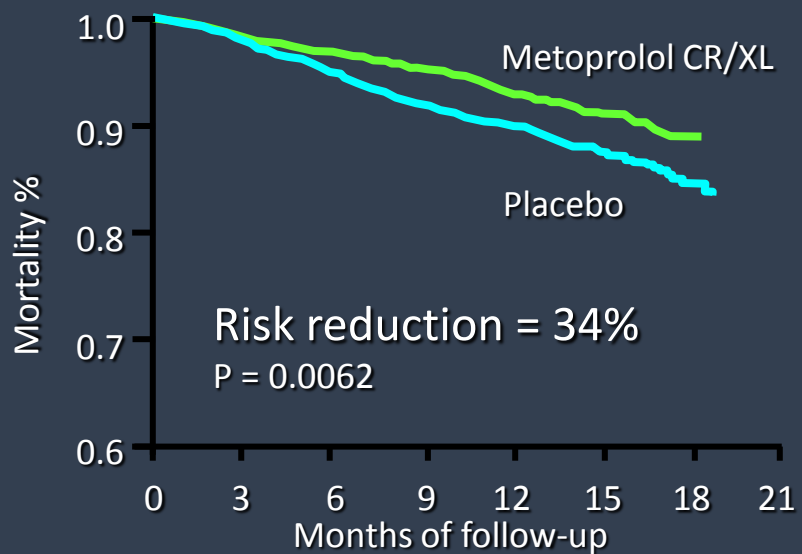
## US Carvedilol Study



## CIBIS-II



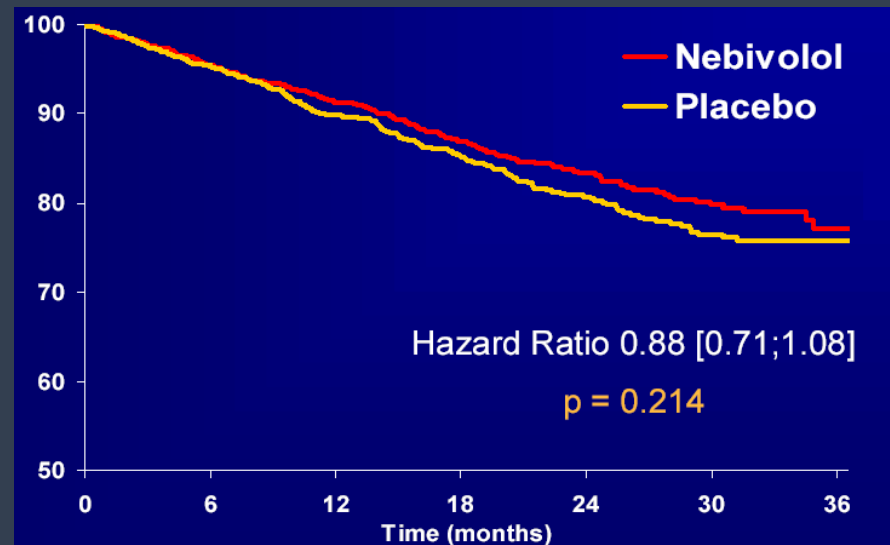
## MERIT-HF



The MERIT-HF Study Group (1999)

## SENIOR

Lancet (1999)



EJH (2005)

# Kontroverze BB u srdeční selhání

**1. Proč jsou doporučeny pouze bisoprolol, carvedilol, retardovaný metoprolol ZOK a nebivolol?** Je to dáno výsledky pozitivních mortalitních studií s těmito BB.

**2. Proč není dosaženo v léčbě srdečního selhání cílových dávek?**

Bisoprolol 10 mg, carvedilol 2x25 mg, metoprolol ZOK 200 mg a nebivolol 10 mg? Je to dáno tím, že mnozí nemocní netolerují cílové dávky doporučené pro léčbu srdečního selhání, hlavní důvody byly hypotenze a únava.

# Kontroverze BB u srdeční selhání

**3. Studie COMET z roku 2003** přinesla další otázky k diskuzi. Ve studii, jež srovnávala carvedilol v dávce  $2 \times 25$  mg oproti metoprololu tartátu v dávce  $2 \times 50$  mg, carvedilol dosahoval lepších výsledků ve snížení úmrtnosti. Studie však měla dvě kontroverze: byl použit metoprolol tartát místo sukcinátu ZOK a dávka metoprololu byla poloviční – místo 200 mg byla cílová dávka jen 100 mg.

# BB a srdeční selhání se zachovalou EF

Česká asociace srdečního selhání

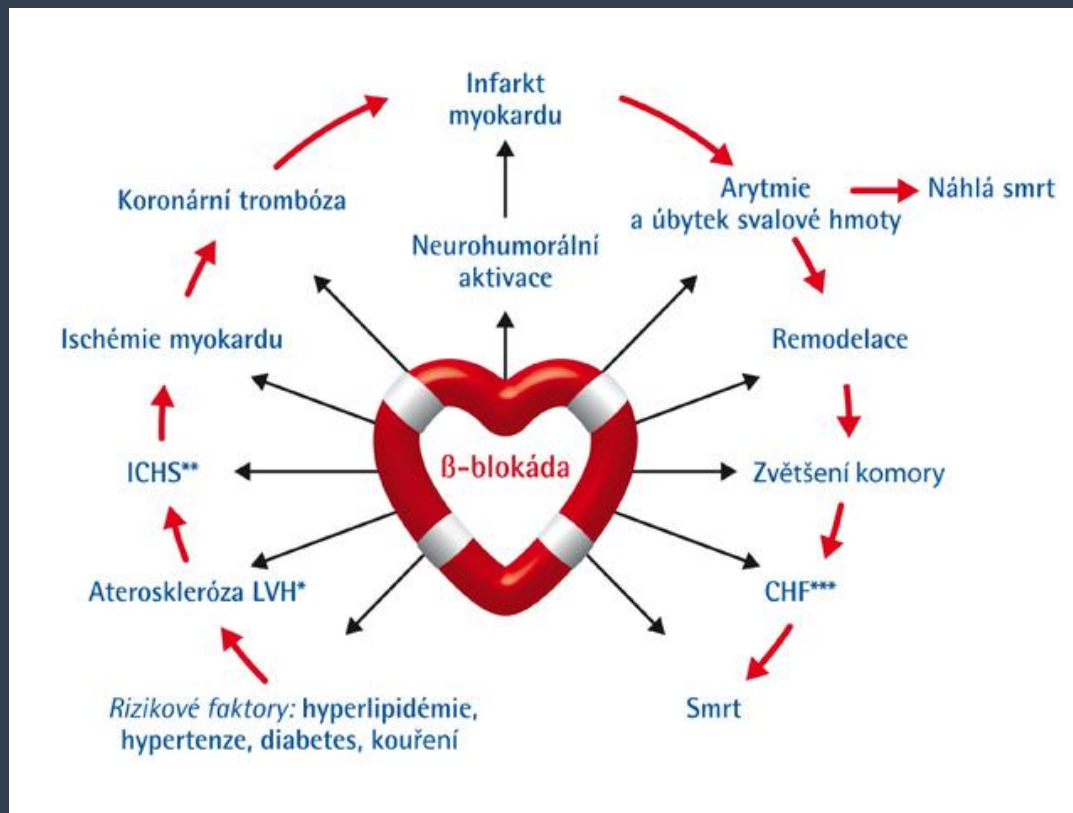
13:30-14:30 Farmakoterapie srdečního selhání: Pro a proti



Hradec Králové



## Take Home Messages



Betablokátoři stále patří mezi účinné léky v prevenci KV onemocnění, od rizikových faktorů až po srdeční selhání a je třeba respektovat pravidlo R contra B a používat klinické zkušenosti podepřené RCT

**Naším cílem je dostat správné léky ke správnému pacientovi, ve správný čas a ze správného důvodu. Není to naše definice kvality? Myslím, že to je.** Ileana L. Piña, MD, MPH