

Kontroverze kolem betablokátorů

Jaromír Hradec

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn

Betablokátor jsou jednou z nejúspěšnějších lékových skupin v kardiologii. Mají celou řadu indikací – od léčby arteriální hypertenze přes sekundární prevenci po prodělaném infarktu myokardu až k léčbě systolického srdečního selhání. V poslední době se však objevuje celá řada analýz a informací, které dosud neotřesitelnou roli betablokátorů v některých jejich kardiovaskulárních indikacích zpochybňují. Tento přehledový článek shrnuje kontroverze, které se kolem betablokátorů objevily v léčbě hypertenze, v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční, v perioperačním podávání nemocným při nekardiálních operacích a konečně v léčbě chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí. Některé z těchto kontroverzí již vedly ke změně doporučených postupů, jiné k takovým změnám pravděpodobně povedou.

Klíčová slova: arteriální hypertenze – betablokátor – perioperační péče – sekundární prevence – srdeční selhání

Controversies accumulated around betablockers

Summary

Betablockers are one of the most successful drug classes in cardiology. They have many indications – starting with treatment of arterial hypertension, continuing with secondary prevention post myocardial infarction up to the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. Recently, many analysis and information were published which are questioning yet unshakable role of betablockers in some cardiovascular diagnosis. This review article summarizes the controversies, which have accumulated around betablockers in the treatment of hypertension, secondary prevention of coronary artery disease, perioperative administration in patients undergoing non-cardiac surgery and treatment of heart failure with reduced ejection fraction. Some of these controversies already led to guidelines modifications, other will probably lead to guidelines changes in near future.

Key words: arterial hypertension – betablockers – heart failure – perioperative care – secondary prevention

Úvodem něco historie

Objev a zavedení betablokátorů do klinické praxe bylo nepochybně jednou z největších inovací v kardiovaskulární farmakoterapii, srovnatelnou s objevem inhibitorů ACE nebo statinů. Teoretickým východiskem k objevu betablokátorů byl článek „A study of the adrenotropic receptors“, který byl publikován v roce 1948 [1]. Američan Raymond P. Ahlquist v něm popsal existenci dvou druhů adrenergických receptorů – α a β . Práce byla řadu let ignorována, než byla existence dvou druhů adrenergických receptorů potvrzena experimentálními studiemi C. E. Powela a I. H. Slatara ve výzkumných laboratořích farmaceutické firmy Eli Lilly při pokusech s bronchodilatancii, konkrétně izoproterenolem. Definitivní potvrzení však přinesl až vývoj prvního betablokátoru v polovině 60. let minulého století.

První betablokátor propranolol (Inderal) vyvinul v roce 1964 geniální skotský klinický farmakolog James W. Black, který se snažil anulovat škodlivé účinky adrenalinu a noradrenalinu na srdce. Spolu s chemikem

J. S. Stephansonem testovali v laboratořích dnes již neexistující farmaceutické firmy ICI řadu látek, než se jim podařilo vyvinout propranolol. Brzy poté bylo dokumentováno, že tato látka významně snižuje mortalitu a morbiditu nemocných s anginou pectoris. Později byly také prokázány prospěšné účinky v léčbě arytmií a hypertrofické kardiomyopatie. První studie, která prokázala, že betablokátor zlepšují prognózu nemocných po prodělaném infarktu myokardu, byla norská studie s timololem, jejíž výsledky byly publikovány v roce 1981 [2]. A konečně v průběhu 90. let minulého století vstoupily betablokátor na základě výsledků klinických studií úspěšně i do léčby chronického srdečního selhání [3,4].

Brzy poté se J. W. Black začal zajímat o účinky histaminu. Definoval 2 typy histaminových receptorů a v roce 1975 se mu podařilo vyvinout první blokátor H_2 -receptorů – cimetidin. V roce 1988 právem získal za tyto své objevy Nobelovu cenu za medicínu, celou řadu dalších cen a vyznamenání a posléze byl britskou královnou povýšen do šlechtického stavu a získal titul Sir.

Jaké jsou indikace betablokátorů

Betablokátorů působí příznivě ve všech fázích tzv. kardiovaskulárního kontinua – od příznivého ovlivnění některých rizikových faktorů aterosklerózy, přes prevenci vzniku ischemie myokardu, sekundární prevenci po prodělaném infarktu myokardu, reverzní remodelaci dysfunkční levé srdeční komory a pokles morbiditu a mortality při chronickém srdečním selhání až po prevenci náhlé srdeční smrti. Betablokátorů jsou jednou ze základních tříd antihypertenzních léků. Jsou také nenahraditelnými léky při různých klinických formách ischemické choroby srdeční, ať již akutních nebo chronických. Jako jediné antianginózní léky ovlivňují vedle symptomů i prognózu, a jsou proto u stabilní anginy pectoris doporučovány jako antianginózní léky první volby [5]. Díky antiarytmickým účinkům a zvýšení fibrilačního prahu snižují riziko závažných život ohrožujících komorových arytmií při akutním infarktu myokardu. Úspěšně se používají u nejrozličnějších arytmií, např. ke kontrole komorové frekvence při supraventrikulárních tachyarytmích, nejčastěji při tachyfibrilaci síní, ale také k léčbě arytmií komorových. Jsou nejbezpečnějším antirytmikem, na rozdíl od antiarytmiků třídy I (např. propafenon, flekainid aj) a III (amiodaron) nemají proarytmické účinky, ani při dlouhodobém užívání mortalitu nezvyšují, ale naopak snižují. Při hypertroficko-obstrukční kardiomyopatii působí příznivě dvojím mechanismem: jednak svým bradykardizujícím účinkem prodlužují diastolu, a tak zlepšují plnění nepoddajné hypertrofické levé srdeční komory, jednak antiarytmickým účinkem snižují riziko náhlé srdeční (arytmické) smrti, kterou tato nemocní obvykle umírají, často v mladém věku. A konečně, betablokátorů se staly i velmi účinným lékem při chronickém srdečním selhání, tedy při klinické situaci, ve které byly v minulosti přísně kontraindikovány. Při opatrné titraci dávky u hemodynamicky stabilizovaných nemocných snižují dlouhodobou mortalitu přibližně o jednu třetinu.

Betablokátorů nejsou ale jenom úspěšnými kardiovaskulárními léky. S úspěchem se využívají i u některých nekarđiovaskulárních poruch a onemocnění. Tou nejčastější nekarđiovaskulární indikací je pravděpodobně neurovegetativní dystonie s příznaky sympati-

kotonie a některé úzkostné stavy, při nichž i malé dávky betablokátorů působí často až zázračně. Další nekarđiovaskulární indikací betablokátorů je symptomatická léčba tyreotoxikózy, u které betablokátorů zabíhají kardiovaskulární, ale i některé metabolické účinky nadprodukce hormonů štítné žlázy. A konečně lokálně, v podobě očních kapek, jsou betablokátorů používány v léčbě glaukomu. Přehled hlavních indikací betablokátorů je uveden v tab. 1.

Kontroverze u hypertenze

Betablokátorů mají od svého vstupu do klinické medicíny jako jednu z hlavních indikací léčbu arteriální hypertenze. Jejich antihypertenzní účinek je komplexní a byl doložen mnoha klinickými studiemi [6]. Jejich výsledky jasně ukázaly, že betablokátorů jsou účinná antihypertenziva, která jsou pravděpodobně lepší než ostatní antihypertenzní léky v prevenci náhlé smrti a v prevenci vzniku srdečního selhání, naopak se zdají být o něco horší než jiná antihypertenziva u diabetiků, v prevenci vzniku nového diabetes mellitus a v navození regrese hypertrofie levé komory.

Antihypertenzní účinek betablokátorů je komplexní:

- snížení srdeční frekvence a srdečního výdeje
- účinek na CNS (centrální nervový systém)
- inhibice uvolňování reninu v ledvinách
- snížení periferní cévní rezistence (betablokátorů s ISA*, vazodilatačním účinkem a kombinované alfa- a betablokátorů)
- snížení vazomotorického tonu
- modulace funkce baroreceptorů
- účinek na presynaptické β -receptory vede ke snížení uvolňování noradrenalinu
- zmírnění presorické reakce na katecholaminy při zátěži a stresu
- nepřímé účinky, jako např.: inhibice remodelace cév a levé srdeční komory, antiarytmický účinek, protidesetičkový účinek a další

* ISA – intrinsic sympathomimetic activity – vnitřní sympatomimetická aktivita

V poslední době se v odborné literatuře objevilo několik kontroverzních kritických článků a metaanalýz klinických studií o tom, že betablokátorů jsou pro léčbu hypertenze nevhodné, protože mohou mít menší účinek na morbiditu a mortalitu než jiná antihypertenziva [7–9]. Prestižní a respektovaný britský ústav NICE (National Institute for Clinical Excellence), jakási obdoba našeho SÚKL, dokonce ve spolupráci s Britskou hypertenziologickou společností publikoval doporučení, ve kterém označil betablokátorů v léčbě hypertenze až jako léky 4. volby [10]. Těmto názorům se dostalo velké publicity a nepochybně velmi znejistily odbornou veřejnost, zda betablokátorů v léčbě hypertenze vůbec používat.

K posouzení vlivu různých antihypertenziv na mortalitu a morbiditu bylo v posledních letech provedeno několik metaanalýz. Výsledky těchto metaanalýz však

Tab. 1. Hlavní indikace betablokátorů

kardiovaskulární	hypertenze
	ischemická choroba srdeční:
	– akutní infarkt myokardu
	– sekundární prevence po infarktu myokardu
	– angina pectoris, nemá ischemie
	arytmie
	hypertroficko-obstrukční kardiomyopatie
	chronické srdeční selhání
nekarđiovaskulární	tyreotoxikóza
	neurovegetativní dystonie
	glaukom (lokálně ve formě očních kapek)

nejdou konzistentní a problém betablokátorů v léčbě hypertenze spíše zatemnily, než aby ho objasnily. První metaanalýza z roku 2004 [11] zahrnuje 4 klinické studie s celkem 6 825 hypertoniků, ve kterých byl srovnáván atenolol proti placebu. Přestože atenolol úspěšně snížil krevní tlak, nebyl při něm proti placebu pozorován významný rozdíl v celkové ani kardiovaskulární mortalitě nebo ve výskytu infarktů myokardu. Atenolol pouze snížil výskyt cévních mozkových příhod (CMP). Tato metaanalýza také zahrnuje 5 dalších studií s celkem 17 671 hypertoniků, ve kterých byl atenolol srovnáván s jinými antihypertenzivy. Celková mortalita byla při atenololu vyšší než při léčbě jinými antihypertenzivy a byl při něm také trend k vyšší kardiovaskulární mortalitě. Také výskyt CMP byl při atenololu vyšší. Tyto výsledky samozřejmě vzbudily pochybnosti o atenololu jako antihypertenzivu, ale bohužel i o celé skupině betablokátorů. Další velká metaanalýza byla publikována o 2 roky později, v roce 2006 [12]. Byla v ní analyzována data z 21 klinických studií s celkem 145 811 hypertoniků. Ve studiích kontrolovaných placebem vedly betablokátory k významnému snížení kardiovaskulárních příhod u nemocných mladších 60 let, ale u starších hypertoniků nebyl pozorován žádný prospěch. Ve studiích s aktivním komparátorem byly betablokátory v prevenci kardiovaskulárních příhod stejně účinné jako jiná antihypertenziva u mladších nemocných, ale nikoliv u starších. U starších nemocných byl vyšší zejména výskyt CMP. Autoři této metaanalýzy proto uzavřeli, že u starších hypertoniků, kteří nemají jinou jasnou indikaci k podávání betablokátorů, by betablokátory neměly být používány jako antihypertenziva první volby. Poslední a zatím největší metaanalýza klinických studií u hypertenze je Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC). Bylo do ní zahrnuto 31 studií s celkem 190 606 hypertoniků. Tato metaanalýza ukázala, že co do snížení kardiovaskulárního rizika (výskytu velkých kardiovaskulárních příhod) není mezi různými třídami antihypertenziv, konkrétně inhibitory ACE, blokátory kalciových kanálů a betablokátorů, žádný rozdíl [13]. Tato metaanalýza také podpořila současnou představu, že pravděpodobně nejdůležitějším prostředkem k prevenci CMP je snížení krevního tlaku, bez ohledu na to, jakým antihypertenzivem bylo dosaženo. Ukázala totiž, že čím větší bylo snížení TK, tím nižší bylo riziko CMP.

Kontroverze tedy není v tom, zda betablokátory v léčbě hypertenze používat či nepoužívat. Otázka spíše zní, zda je používat jako léky první volby. Podle mého názoru správná odpověď zní: jak u koho a jak který přípravek. U těch hypertoniků, u kterých jsou betablokátory jednoznačně indikovány i z jiného důvodu než jako antihypertenzivum, je vhodně volený betablokátor antihypertenzivem první volby. Jsou to konkrétně hypertonici, kteří současně trpí anginou pectoris, prodělali infarkt myokardu, mají chronické srdeční selhání, tachyarytmie nebo glaukom. Také u hypertenze v těhotenství jsou betablokátory jako antihypertenziva první

Tab. 2. Klinické situace, ve kterých jsou v léčbě hypertenze betablokátory vhodné jako antihypertenziva první volby

arteriální hypertenze +	současná ischemická choroba srdeční, např. stabilní angina pectoris nebo stav po prodělaném infarktu myokardu (BB bez ISA)
	chronické srdeční selhání (pouze metoprolol ZOK, bisoprolol, karvedilol, nebivolol)
	tachyarytmie
	v těhotenství (pouze β_1 -selektivní BB)
	mladší nemocný s hyperkinetickou cirkulací

BB – betablokátory ISA – vnitřní sympatomimetická aktivita (intrinsic sympathomimetic activity) ZOK – kinetika nultého řádu (zero order kinetic)

volby jednoznačné. Přehled těchto situací je uveden v tab. 2. Naopak, betablokátory by neměly být léky první volby pro léčbu hypertenze u diabetiků, zejména mají-li nefropatii s proteinurií, a u nemocných s vysokým rizikem vzniku diabetes mellitus, jako jsou nemocní s metabolickým syndromem. U těchto nemocných jsou nevhodnějšími antihypertenzivy první volby blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron (inhibitory ACE nebo sartany) či blokátory kalciového kanálu. Samozřejmě, že betablokátory nemohou být vůbec podány u těch nemocných, kteří mají absolutní kontraindikace (síňokomorové blokády 2.–3. stupně, extrémní nebo symptomatickou bradykardii a asthma bronchiale).

Třída betablokátorů obsahuje přípravky, které se mohou výrazně lišit svými vlastnostmi. Pro léčbu hypertenze se podobně jako pro léčbu některých komorbidit hodí některé přípravky více a některé méně. Kritika betablokátorů v léčbě hypertenze byla založena především na metaanalýze studií, ve kterých byl používán atenolol [7]. Ve zmíněné metaanalýze byla při léčbě atenololem v klinických studiích pozorována vyšší mortalita než při léčbě jinými antihypertenzivy včetně jiných betablokátorů. Betablokátory si rozhodně nejsou všechny rovny. Jednotlivé přípravky se liší svými farmakodynamickými i farmakokinetickými vlastnostmi a podle nich by měl být vždy vybírán nejvhodnější betablokátor pro konkrétního nemocného a konkrétní klinickou situaci. Jedna z hlavních námitek proti betablokátorům je, že mají nežádoucí metabolické účinky a zvyšují plazmatické koncentrace glukózy a lipidů. Nutno konstatovat, že metabolické nežádoucí účinky betablokátorů jsou slabé a v naprosté většině případů klinicky irelevantní. Některé přípravky, jako jsou karvedilol a nebivolol, nemají škodlivé metabolické nežádoucí účinky vůbec.

Kontroverze v sekundární prevenci ICHS

Prospěch z dlouhodobé léčby betablokátory u nemocných po prodělaném infarktu myokardu (IM) je dobře dokumentován, i když většinou klinickými studiemi provedenými v 80. letech minulého století, tedy ještě

před érou moderní reperfuční léčby, zejména primární PCI, a také před érou moderní farmakoterapie (duální antiagregační léčba, statiny). Přestože sledování nemocných v sekundárně preventivních studiích s betablokátry po IM trvalo maximálně několik let, předpokládalo se, že podávání betablokátorů by mělo být doživotní. Výsledky studií u nemocných po prodělaném IM byly také automaticky přenášeny i na nemocné s jinými chronickými formami ICHS, např. se stabilní anginou pectoris, a dokonce i na nemocné bez manifestní ICHS, pouze s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Kardiologové si proto stále častěji kladli legitimní otázku, zda nemocní po IM, kteří mají normální ejekční frakci, musejí betablokátor užívat několik let nebo dokonce doživotně.

Nedávno byla publikována metaanalýza 60 studií s celkem 102 003 nemocnými po IM. Zařazené studie byly rozděleny na ty, které byly provedeny v době před reperfuční léčbou IM a ty, které byly provedeny v době, kdy již reperfuční léčba akutního IM byla rutinní. Primárním sledovaným ukazatelem byla celková mortalita, ale sledován byl i výskyt velkých kardiovaskulárních příhod. Celkem přesvědčivě se ukázalo, že zatímco v době před reperfuční léčbou IM betablokátry přinášely prospěch v podobě poklesu celkové i kardiovaskulární mortality a výskytu reinfarktů, v současné době betablokátry již nemají na mortalitu žádný vliv (tab. 3). Snižují sice výskyt reinfarktů a anginy pectoris, ale za cenu nárůstu srdečního selhání a kardiogenního šoku [14].

V posledních evropských doporučeních pro léčbu IM bylo doporučení k dlouhodobému podávání betablokátorů oslabeno na třídu IIa a zkráceno na dobu 1 roku po IM [15], zatímco v amerických doporučeních zůstává toto doporučení stále naléhavé (třída Ia) a na dobu 3 let po IM.

V tomto kontextu byly na posledním kongresu Evropské kardiologické společnosti (ESC) prezentovány výsledky studie FAST-MI [16]. Cílem tohoto celonárodního francouzského registru bylo vyhodnotit péči o nemocné po IM v reálném světě. Nemocní ($n = 3\,670$) byli do registru zařazeni ve 223 centrech v celé Francii. Výzkumníci vybrali podskupinu 1 630 nemocných, kteří

měli zachovanou ejekční frakci ($EF > 0,40$) a bylo u nich po dobu 1 roku známo, zda užívali betablokátor nebo nikoliv. Konečná analýza zahrnuje 142 nemocných bez betablokátoru a 280 nemocných užívajících betablokátor, kteří měli srovnatelné klinické charakteristiky. Hodnocen byl osud nemocných za 1 rok a za 5 let po prodělaném IM. Za jeden rok přežilo 95,3 % nemocných, kteří užívali betablokátor, a 87,8 % nemocných, kteří betablokátor neužívali. Rozdíl však nedosáhl statistické významnosti. Výsledky za 5 let byly přesně opačné. Přežilo více nemocných, kteří betablokátor neužívali, ale rozdíl opět nedosáhl statistické významnosti. Autoři analýzu uzavřeli, že časné podávání betablokátoru po IM může být prospěšné, ale vysazení léku po jednom roce není spojeno s nárůstem mortality. Tyto výsledky tak podporují nedávnou změnu ohledně podávání betablokátorů v doporučeních ESC [15]. V interpretaci výsledků však je potřeba být opatrný. Šlo o nerandomizované srovnání selektovaných podskupin nemocných. K jednoznačnému zodpovězení otázky, jak dlouho je prospěšné podávat betablokátor nemocnému po IM, který má normální systolickou funkci levé komory, by bylo nutné provést prospektivní randomizovanou klinickou studii v současnosti, v éře primárních PCI a moderní sekundární farmakologické prevence.

Význam dlouhodobého podávání betablokátorů v sekundární prevenci nemocným s manifestním aterosklerotickým koronárním nebo cerebrovaskulárním onemocněním, ať již po IM nebo ischemické cévní mozkové příhodě (CMP) nebo bez nich, a v primární prevenci u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem byl nedávno hodnocen také v analýze 44 708 nemocných zařazených do velkého celosvětového registru REACH [17]. K všeobecnému překvapení se v této observační studii v průběhu sledování o délce 44 měsíců (medián) neprokázalo, že by dlouhodobé užívání betablokátorů bylo spojeno s nižším výskytem kardiovaskulárních příhod ani u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem v primární prevenci ani u nemocných v sekundární prevenci s manifestní ICHS včetně těch, kteří prodělali IM.

O tom, že užívání betablokátorů u nemocných se stabilní chronickou ICHS nebo dokonce jen s vysokým

Tab. 3. Metaanalýza 60 klinických studií po infarktu myokardu. Celková mortalita a výskyt velkých kardiovaskulárních příhod v závislosti na tom, zda byla studie provedena v době před rutinním používáním reperfuční léčby IM nebo při reperfuční léčbě. Upraveno podle [14]

sledovaný klinický ukazatel	před reperfuční terapií RRR (95% CI)	při reperfuční terapií RRR (95% CI)	P pro interakci
celková mortalita	0,86 (0,79–0,94)	0,98 (0,92–1,05)	0,02
kardiovaskulární mortalita	0,87 (0,78–0,98)	1,00 (0,91–1,10)	
reinfarkty	0,78 (0,62–0,97)	0,72 (0,62–0,83)	
angina pectoris	0,88 (0,82–0,95)	0,80 (0,65–0,98)	
srdeční selhání	1,06 (0,97–1,16)	1,10 (1,05–1,16)	
kardiogenní šok	1,03 (0,87–1,21)	1,29 (1,18–1,41)	

RRR – snížení relativního rizika (relative risk reduction) CI – meze spolehlivosti (confidence interval)

kardiovaskulárním rizikem je zbytečné a dokonce může být i potenciálně škodlivé, existují i další doklady. Např. výsledky post hoc analýzy klinické studie CHARISMA [18]. Autoři vyhodnotili výskyt velkých kardiovaskulárních příhod u nemocných, které rozdělili do podskupin podle toho, zda při zařazení do studie měli v anamnéze prodělaný IM (n = 4 772), manifestní aterosklerotické onemocnění, ale bez prodělaného IM (n = 7 804) nebo pouze vysoké kardiovaskulární riziko (n = 2 101). Každá z těchto podskupin nemocných pak byla analyzována podle toho, zda nemocní při zařazení do studie užívali betablokátor či nikoliv. Po průměrném sledování po dobu 28 měsíců bylo užívání betablokátorů u nemocných po prodělaném IM spojeno s nižším výskytem velkých kardiovaskulárních příhod o 31 %. Tento pokles byl dán snížením výskytu reinfarktů přibližně o 40 %, ale rozdíl v mortalitě mezi pacienty, kteří užívali nebo neužívali betablokátor, pozorován nebyl. U nemocných s diagnostikovaným aterosklerotickým onemocněním, stejně jako u těch s jen vysokým kardiovaskulárním rizikem, betablokátor žádný prospěch nepřinesl. Analýza ze studie CHARISMA však má významné limity podobně, jako je mají všechny post hoc analýzy.

Za povšimnutí stojí fakt, že užívání betablokátorů v primární prevenci bylo spojeno s trendem k vyššímu výskytu CMP. Úplně stejný signál byl pozorován také u nemocných ve studii POISE, kteří užívali betablokátor perioperačně [19], i u nemocných v registru REACH [17]. Tyto signály podporují velmi konzistentní informace, která se dá vystopovat i v jiných randomizovaných studiích, registrech a observačních studiích, že užívání betablokátorů může být spojeno se zvýšeným rizikem CMP. Možným mechanismem, který by takovýto nepříznivý účinek betablokátorů mohl vysvětlit, je „neefektivní snížení“ centrálních tlaků v aortě, které má potenciálně vztah ke snížení srdeční frekvence.

Sekundárně preventivní účinek léčby betablokátor byl studován také u 5 288 nemocných s chronickou ICHS, kteří prodělali léčbu elektivní PCI. Tito nemocní ani neprodělali IM ani neměli srdeční selhání. Léčba betablokátozem u nich byla spojena s horšími klinickými výsledky [20]. To ukazuje na jednoznačnou potřebu randomizované klinické studie, která by odpověděla na otázku, zda a kteří nemocní v této klinické situaci mohou opravdu z léčby betablokátozem profitovat.

V observačních studiích byla předoperační léčba betablokátozem před chirurgickou koronární revaskularizací (CABG) spojena s nižší perioperační mortalitou. To vedlo k tomu, že se podávání betablokátorů před CABG stalo standardem a dokonce i ukazatelem kvality péče. Nicméně, v nedávné retrospektivní analýze velké databáze „Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac database“, která shromáždila v letech 2008–2012 data od 506 110 pacientů z 1 107 nemocnic v USA, které provádějí CABG, se ukázalo, že předoperační podávání betablokátorů nemocným, kteří podstupují CABG, nevede vůbec k žádnému zlepšení perioperačních ukazatelů [21].

Ze všeho výše řečeného je naprosto jasné, že úloha betablokátorů v sekundární prevenci by měla být přehodnocena. Pro betablokátor rozhodně zůstává v sekundární prevenci stále hodně prostoru. Jsou to např. nemocní se systolickou dysfunkcí levé komory a se srdečním selháním. Pravděpodobně i většina nemocných po prodělaném IM bez ohledu na hodnotu ejekční frakce může mít z podávání betablokátorů po určitou dobu prospěch. Trvání té doby však není úplně jasné.

Perioperační podávání betablokátorů při nekardiálních operacích

Možný kardiovaskulární prospěch z perioperačního podávání betablokátorů nemocným, kteří podstupují nekardiální operace, je předmětem diskusí po více než 2 desítky let. Racionálním podkladem pro perioperační podávání betablokátorů je perioperační stres s vyplavením katecholaminů, které má za následek tachykardii, zvýšenou kontraktilitu myokardu s následným zvýšením myokardiální spotřeby kyslíku. Všechny dosud provedené studie také skutečně ukázaly, že perioperační podávání betablokátorů snižuje výskyt perioperačního infarktu myokardu. Doporučený postup ESC z roku 2009 perioperační podávání betablokátorů doporučoval s tím, že začátek podávání a optimální dávka musí být voleny opatrně, aby se předešlo přílišné bradykardii a hypotenzi. Varoval také před nasazením příliš vysoké dávky a naopak zdůrazňoval, že počáteční dávka betablokátoru má být nízká (např. 2,5 mg bisoprololu nebo 50 mg metoprololu) a má být postupně titrována a že léčba má být optimálně zahájena 30 dnů až nejpozději 1 týden před plánovanou operací [22]. Nicméně, v posledních 3 letech byly kontroverze kolem této otázky obnoveny konfliktními výsledky studií a několika metaanalýz, které ukázaly jak protektivní, tak i škodlivé účinky perioperační betablokády. K vášnivým diskusím přispěl také fakt, že autor Doporučení ESC a také klíčové studie DECREASE [23], na jejichž výsledcích byla doporučení založena, byl obviněn a usvědčen ze zkreslování vědeckých výsledků. Následná metaanalýza 9 studií, která zahrnuje 10 529 nemocných a ze které byla vynechána sporná studie DECREASE pak ukázala o 27 % zvýšenou 30denní mortalitu u nemocných, kterým byl perioperačně podáván betablokátor [24]. Objevilo se dokonce obvinění, že doporučení v ESC Guidelines [22] mohlo vést jen ve Velké Británii každoročně k 10 000 iatrogeně způsobených úmrtí [25]. Ve skutečnosti toto obvinění není oprávněné, protože výše uvedená metaanalýza, která prokázala nárůst mortality při perioperační betablokádě [24], byla z valné části tvořena pacienty z velké klinické studie POISE [19]. V této studii byl nemocným před nekardiální operací podáván metoprolol sukcinát se zpomaleným uvolňováním až 2–4 hod před operací, a navíc v počáteční dávce 100 mg. Tedy přesně způsobem, který ESC Guidelines nejenom nedoporučovala, ale přímo před ním varovala. Nicméně, ESC ve spolupráci s Evropskou anesteziologickou společností (ESA) na vzniklou situ-

aci reagovaly a vydaly v roce 2014 nová upravená doporučení [26], která konstatují, že perioperační podávání betablokátorů při nekardiálních operacích by rozhodně nemělo být rutinní. U nemocných, kteří podstupují operaci s nízkým nebo středním rizikem, se perioperační betablokáda vůbec nedoporučuje. Naopak, u nemocných, kteří jsou z jakéhokoliv důvodu léčení betablokátry dlouhodobě, by betablokátor perioperačně neměl být vysazen. Předoperační nasazení betablokátoru by mělo být zváženo u všech nemocných, kteří mají absolvovat operaci s vysokým rizikem a také u těch, kteří mají známou ICHS nebo dokumentovanou ischemii myokardu. Léčba by měla být zahájena nejpozději týden před plánovanou operací malou dávkou betablokátoru, a ta by měla být opatrně titrována.

Kontroverze u srdečního selhání

Podle současných doporučených postupů pro léčbu srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí (HF-REF) by měli být všichni nemocní, kteří nemají kontraindikace nebo intoleranci, léčení nejenom inhibitory RAAS (preferenčně inhibitory ACE, alternativně sartanem), ale i betablokátorom [3,4]. Výsledky klinických studií s metoprololem, karvedilolem a bisoprololem jasně demonstrovaly významný pokles mortality, v průměru o 35 %. Studie SENIORS s nebivololem sice také prokázala pokles výskytu kombinovaného klinického ukazatele (celkové mortality + kardiiovaskulárních hospitalizací) o 14 %, nicméně celkovou mortalitu nebivolol proti placebo vůbec nesnížil [27]. Celkově jsou účinnost a snášenlivost bisoprololu, karvedilolu a metoprololu u pacientů s HF-REF velmi podobné, zatímco nebivolol je zřetelně méně účinný a také hůře tolerovaný. Možným vysvětlením může být jeho menší bradykardizující účinek.

Pro nemocné s nestabilním těžkým srdečním selháním důkazy o prospěšnosti betablokátorů zcela chybí. U takových nemocných je často nezbytné přechodné snížení dávky betablokátoru nebo i jeho dočasné vysazení.

V USA se v posledních 2 letech v souvislosti se zdravotnickou reformou prezidenta Obamy a přijatým zákonem Affordable Care Act velmi přísně sleduje počet rehospitalizací. Za opakované hospitalizace pro stejnou diagnózu do 30 dnů od popuštění jsou nemocnice citelně finančně sankcionovány. To kromě jiného vedlo

k tomu, že se pečlivě přezkoumává účinek různých léků a léčebných postupů na časné rehospitalizace.

Přestože pro betablokátry existují dostatečné důkazy o tom, že dlouhodobě snižují významně jak mortalitu, tak morbiditu, nebylo dosud jasné, zda po zahájení léčby nevede jejich negativně inotropní účinek k nárůstu časných rehospitalizací. Proto byla v USA v rámci státního zdravotního pojištění Medicare nedávno provedena analýza nemocných s HF-REF, kteří byli v letech 1998–2001 hospitalizováni pro akutní zhoršení srdečního selhání ve 106 nemocnicích v Alabamě. Celkem bylo takovýchto nemocných nalezeno 3 076, z nich při přijetí do nemocnice 2 202 (72 %) neužívalo betablokátor, u 383 z nich (17 %) byl betablokátor v průběhu hospitalizace nově nasazen. K nim bylo na základě 36 vstupních charakteristik spárováno 380 odpovídajících nemocných, kterým betablokátor nasazen nebyl. Ukázalo se, že počet časných rehospitalizací do 30 dnů nově nasazený betablokátor nezvyšil, ale celkovou mortalitu za stejné období snížil až o 70 %! (tab. 4) [28].

Největší kontroverzi přinesla nedávno publikovaná pečlivá a na individuálních datech nemocných založená metaanalýza, která hodnotila účinek betablokátorů u srdečního selhání při sinusovém rytmu ve srovnání s fibrilací síní [29]. Srdeční selhání a fibrilace síní spolu často koexistují a oboje způsobuje nezanedbatelnou kardiiovaskulární morbiditu a mortalitu. Srdeční selhání zvyšuje riziko vzniku fibrilace síní a naopak fibrilace síní často vede k rozvoji srdečního selhání. Nemocní se srdečním selháním a fibrilací síní také mají horší prognózu než nemocní se sinusovým rytmem. Betablokátry jsou současnými guidelines u HF-REF doporučovány spolu s inhibitory RAAS jako léky první volby bez ohledu na srdeční rytmus.

Do výše zmíněné metaanalýzy byla zařazena individuální data 18 254 nemocných z 10 randomizovaných kontrolovaných klinických studií, srovnávajících u nemocných se srdečním selháním betablokátry proti placebo. Sinusový rytmus mělo 76,4 % nemocných a fibrilaci síní 16,8 % nemocných. U nemocných, kteří měli sinusový rytmus, vedly betablokátry k významnému snížení celkové mortality (HR = 0,73; 95% CI = 0,67–0,80; $p < 0,001$) a kardiiovaskulárních hospitalizací (HR = 0,78; 95% CI = 0,73–0,83; $p < 0,001$). V kontrastu s tím, u nemocných se srdečním selháním a fibrilací síní nebyl

Tab. 4. Opakované hospitalizace a celková mortalita do 30 dnů u nemocných se srdečním selháním v závislosti na zahájení léčby betablokátorom. Upraveno podle [28]

příhody za 30 dnů	příhody v % nemocných (n) léčba BB při propuštění		HR (95% CI)	p
	ano (n = 380)	ne (n = 380)		
všechny rehospitalizace	23 (86)	20 (77)	0,87 (0,64–1,18)	0,377
rehospitalizace pro SS	8 (30)	8 (29)	0,95 (0,57–1,58)	0,837
celková mortalita	5 (20)	2 (6)	0,29 (0,12–0,73)	0,008

BB – betablokátor SS – srdeční selhání HR – poměr rizik (hazard ratio) CI – meze spolehlivosti (confidence interval)

žádný efekt betablokátorů pozorován ani na celkovou mortalitu (HR = 0,97; 95% CI = 0,83–1,14; $p = 0,73$) ani na kardiovaskulární hospitalizace (HR = 0,91; 95% CI = 0,79–1,04; $p = 0,15$). U všech klinických ukazatelů přitom byly demonstrovány hodnoty p pro významnou interakci mezi účinností betablokátorů a srdečním rytmem. Neúčinnost na mortalitu byla při fibrilaci síní zřetelná ve všech sledovaných podskupinách nemocných. Tyto výsledky zpochybňují správnost preferenčního používání betablokátorů při kontrole rytmu u nemocných s fibrilací síní a ukazují jednoznačně na potřebu provedení dalších klinických studií u této skupiny nemocných.

Literatura

- Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948; 153(3): 586–600.
- The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304(14): 801–807.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33(14): 1787–1847. Erratum in *Eur Heart J*. 2013; 34(2): 158.
- Hradec J, Vitovec J, Špinar J. Souhrn doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání – 2012. Připraven Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2013; 55(01): 33–48.
- Hradec J, Bultas J, Želízko M. Stabílní angina pectoris. Doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti. *Cor Vasa* 2010; 52(09): 543–561.
- Filipovský J, Widimský J Jr, Špinar J. Souhrn Doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi/Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu hypertenze z roku 2013. Připraven Českou společností pro hypertenzi/Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2014; 56(06): 646–667.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of arterial hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366(9496): 1545–1553.
- Opie LH. Beta-blockade should not be among several choices for initial therapy of hypertension. *J Hypertension* 2008; 26(2): 161–163.
- Messerli FH, Bangalore R, Julius S. Risk/benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. *Circulation* 2008; 117(20): 2706–2715.
- UK National Institute for Health and Clinical Excellence and British Hypertension Society. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. 2006. NICE guidelines [CG34]. Dostupné z WWW: <<http://www.nice.org.uk/CG034>>.
- Carlberg B, Samuelson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364(9446): 1684–1689.
- Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 2006; 174(12): 1737–1742.
- Turnbull F, Niel B, Ninomiya T et al. Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *Blood BMJ* 2008; 336(7653): 1121–1123.
- 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(10): 939–953.
- Widimský P, Kala P, Rokyta R. Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu pacientů s akutním infarktem myokardu s elevací úseků ST z roku 2012. Připraven Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2012; 54(9–10): 447–463.
- Puymirat E. Can beta-blocker be stopped in patients with preserved left ventricular function after acute myocardial infarction? Five-year follow-up of FAST-MI. European Society of Cardiology Congress 2014; August 31, 2014. Barcelona, Spain.
- Bangalore S, Steg PG, Deedwania P et al. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012; 308(13): 1340–1349.
- Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG et al. β -Blockers and Cardiovascular Events in Patients With and Without Myocardial Infarction. Post Hoc Analysis From the CHARISMA Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014; 7(6): 872–881. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/circoutcomes.114.001073>>.
- Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371(9627): 1839–1847.
- Ozasa N, Morimoto T, Bao B et al. CREDO-Kyoto Registry Investigators. β -blocker use in patients after percutaneous coronary interventions: one size fits all? Worse outcomes in patients without myocardial infarction or heart failure. *Int J Cardiol* 2013; 168(2): 774–779.
- Brinkman W, Herbert MA, O'Brien S et al. Preoperative β -blocker use in coronary artery bypass grafting surgery: national database analysis. *JAMA Intern Med* 2014; 174(8): 1328–1329.
- Poldermans D, Bax JJ, Boersma E et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery; European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009; 30(22): 2769–2812.
- Poldermans D, Boersma E, Bax JJ et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341(24): 1789–1794.
- Bouri S, Shun-Shin MJ, Cole GD et al. Meta-analysis of secure randomized control trials of β -blockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery. *Heart* 2013; 100(6): 456–464.
- Hawkes N. Use of β blockers during surgery may have caused 10,000 deaths in the UK. *BMJ* 2013; 347: f4914. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f4914>>.
- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014; 35(35): 2383–2431.
- Flather MD, Shibata MS, Coats AJS et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26(3): 215–225.
- Bhatia V, Bajaj NS, Sanam K et al. Beta-blocker use and 30-day all-cause readmission in Medicare beneficiaries with systolic heart failure. *Am J Med* 2014; pii: S0002-9343(14)01218-2. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.11.036>>.
- Kotecha D, Holmes J, Krum H et al. Efficacy of beta-blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; 384(9961): 2235–2243.

prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC

✉ jhradec@vfn.cz

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

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 24. 2. 2015

Přijato po recenzi 8. 4. 2015