

Betablokátory v léčbě akutního srdečního selhání

Tomáš Janota

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

Betablokátory mají řadu příznivých účinků. Zásadní je zpomalení srdeční frekvence a s tím související snížení metabolických nároků srdce, zlepšené plnění levé komory a zvýšení subendokardiálního prokrvení. Betablokátory také snižují arteriální tlak, mají antiarytmické vlastnosti a u nemocných se srdečním selháním při dlouhodobém užívání zvyšují ejekční frakci levé komory. Ke zlepšení funkce myokardu mohou vést i při akutním srdečním selhání. U nemocných s akutní dekompenzací chronického srdečního selhání je v současnosti již standardním postupem pokud možno ponechání chronické terapie betablokátozem. U nemocných s nově vzniklým těžším srdečním selháním nebo u nemocných, u kterých ještě nebyla léčba betablokátozem zavedena, může její zahájení zásadně pomoci především u stavů spojených s výraznější tachykardií. K léčbě a především zahajování léčby při akutním srdečním selhání jsou preferovány krátce nebo velmi krátce působící betablokátory umožňující bezpečné vyzkoušení tolerance a efektu. Velmi důležitou vlastností je i beta-1-selektivita. Příznivý efekt zahájení terapie betablokátozem po zvládnutí akutní fáze srdečního selhání respektive ponechání zavedené medikace potvrzují velké studie. Příznivý efekt léčby zahájené v akutní fázi srdečního selhání dokumentují především kazuistické zkušenosti a experimentální práce.

Klíčová slova: akutní srdeční selhání, léčba, betablokátory.

Beta blockers in the treatment of acute heart failure

Beta blockers boast a number of advantageous effects. Substantial is a deceleration of heart rate, leading to the decrease in metabolic demands of the myocardium, improvement of left ventricle filling, as well as improvement in the subendocardial blood flow. They also decrease arterial blood pressure, have antiarrhythmic effects and in long term use in chronic heart failure lead to an increase in left ventricle ejection fraction. Beta blockers can also improve myocardial function in acute heart failure. It is nowadays a standard practice to continue chronic beta blocker medication in acute exacerbation of chronic heart failure when possible. In newly manifested more severe heart failure or in those not yet started on beta blocker therapy, its initiation can lead to major improvement especially in those with significant tachycardia. Short-acting or very short-acting drugs are recommended for the initiation, as well as the whole duration of treatment in acute heart failure, allowing for safe trial of efficacy and tolerance. It is important to use only high selective beta-1-blockers. The positive effect of beta blockers initiated after the acute phase of heart failure has been documented in large trials, however, there is increasing evidence from case studies and experimental work that initiation of beta blockers during the acute phase of heart failure has benefits, too.

Key words: acute heart failure, treatment, beta blockers.

Interv Akut Kardiolog 2009; 8(6): 322–324

Betablokátory jsou od svého objevení v roce 1960 jedním z pilířů kardiologické farmakoterapie. Mají řadu účinků, mezi které patří na předním místě snížení srdeční frekvence, snížení krevního tlaku a vazodilatační efekt s následným snížením práce respektive metabolických nároků srdce. Na vazodilatačním efektu se podílí alfa-1-blokáda, beta-2-stimulace, lehký efekt blokády kalciových kanálů i efekt oxidu dusnatého. Zpomalení srdeční frekvence je jistě nejdůležitějším mechanismem příznivého působení. Při akutním infarktu myokardu (AIM) vede snížení srdeční frekvence o 15 tepů/min. k redukci velikosti infarktu až o 30 % (1). Při zpomalení srdeční frekvence se zlepšuje plnění levé komory a subendokardiální prokrvení. Průvodní negativně inotropní efekt je tak buď jenom přechodný nebo se v konečném klinickém obrazu vůbec neprojeví. Stabilizace membrán a zvýšení fibrilačního prahu je podkladem antiarytmického působení. Klinický význam některých

dalších mechanismů působení betablokátorů je sporný.

Vedlejší respektive nežádoucí účinky se objevují jen u zhruba 10 % pacientů užívajících betablokátory dlouhodobě. Mezi nežádoucí účinky uplatňující se ihned po podání BB patří vedle zmíněného negativně inotropního efektu bronchokonstrikční působení. Nadále proto není doporučováno podávání betablokátorů při bronchospastických stavech. Obava z bronchokonstrikce v důsledku blokády beta-2-receptorů je nejčastějším důvodem jejich nepodání. Retrospektivní analýza léčby 115 000 nemocných po AIM ale ukázala dobrou toleranci betablokátorů u 40 % astmatiků a nemocných s chronickou bronchopulmonální chorobou s výsledným snížením mortality o 14 % (2). Také podle prospektivní studie tolerovalo beta-1-selektivní betablokátory dobře 31 % astmatiků (3). Za absolutní kontraindikaci podání betablokátorů jsou považovány jen šokové stavy, ale i toto

doporučení bude možná s ohledem na vlastnosti nových ultrakrátce působících a vysoce selektivních betablokátorů relativizováno.

Betablokátory byly nejdříve využívány v léčbě AIM, anginy pectoris, arytmií a arteriální hypertenze. Především kvůli bradykardizujícímu efektu jsou betablokátory využívány při tyreotoxikóze, mitrální stenóze a hypertrofické obstrukční kardiomyopatii. Významnou úlohu získaly betablokátory i v léčbě funkčních cirkulačních poruch, poruch vegetativní neuroregulace, portální hypertenze, esenciálního tremoru, parkinsonizmu, migrény, psychosomatických poruch, úzkosti, psychického stresu a glaukomu (4). Betablokátory byly také zneužívány sportovními střelci ke zmírnění třesu a zpomalení srdeční frekvence s cílem usnadnění přesné střelby. V současnosti jsou betablokátory doporučovány výrazně méně v léčbě hypertenze. Jejich použití je omezeno na specifické indikace, jako je kombinace hypertenze s ischemickou chorobou

srdeční, hypertenze s disekcí aorty nebo třeba hypertenze v těhotenství. Tradiční důraz na používání betablokátorů u akutních koronárních syndromů jako léku první volby byl v poslední době trochu potlačen do pozadí v důsledku koncentrace na rychlou revaskularizaci s následnou stabilizací stavu a poklesem rizika maligních arytmií a progresu velikosti ischemického ložiska. Do popředí se betablokátory naopak dostaly v léčbě chronického srdečního selhání, když několik randomizovaných dvojité slepých studií ukázalo, že bisoprolol, karvedilol a metoprolol sukcinát výrazně snižují mortalitu náhlou smrtí i ze všech příčin (5, 6, 7). Betablokátory se staly prakticky lékem první volby chronického srdečního selhání (8, 9).

Akutní srdeční selhání bylo vzhledem k obavě z negativně inotropního efektu, hypotenze a bradykardie dlouhou dobu považováno za absolutní kontraindikaci podávání betablokátorů. Tradičně bylo jejich použití odkládáno až na období oběhové stabilizace (9, 10). Akutní srdeční selhání je přitom provázáno často neefektivní excesivní tachykardií. Využití bradykardizujícího efektu betablokátorů se v těchto situacích výslovně nabízí. Přínos betablokátorů při srdečním selhání s vysokým srdečním výdejem například při tyreotoxikóze je zcela logický.

Častým důsledkem, ale i příčinou srdečního selhání jsou arytmie. Chronická nebo paroxysmální fibrilace síní se vyskytuje u více než 40 % nemocných se srdečním selháním. Přínosné proto může být i preventivní působení betablokátorů na arytmogenní mechanismy bez současného proarytmogenního efektu, pozorovaného jinak u téměř všech antiarytmik.

První zkušenosti s podáváním betablokátorů při akutním srdečním selhání byly získány u nemocných s AIM. Podle prací z období před zavedením akutní revaskularizační léčby betablokátory podané v prvních 6 hodinách AIM snižovaly mortalitu o 13–19 % (1). Ze studií ale byly většinou vyřazeni nemocní s manifestním srdečním selháním. Podávání betablokátorů všem nemocným s AIM bez ohledu na hemodynamický stav vedlo ve studii COMMIT CCS k nevýznamnému zhoršení prognózy (11). Z podávání betablokátorů při a po AIM však nejvíce profitovali nejrizikovější nemocní s horší funkcí levé komory, vyšším věkem, diabetem mellitem a chronickou bronchopulmonální nemocí (2). Metoprolol podávaný v Gothenburgské studii v akutní fázi infarktu myokardu intravenózně a následně 3 měsíce perorálně vedl k menšímu výskytu srdečního selhání. U podskupiny nemocných se srdečním selháním manifestujícím

se chrupky na plicích mělo podávání betablokátorů současně s furosemidem také příznivé oběhové účinky (12, 13).

U nemocných s akutní dekompenzací chronického srdečního selhání má být podle současných doporučení zavedená terapie betablokátory ponechána. V případě poklesu krevního tlaku má být dávka betablokátoru přechodně snížena. Při poklesu systolického tlaku pod 90 mm Hg musí být zvažováno vysazení léčby. U nemocných doposud betablokátory neléčených má být léčba zahájena ihned po stabilizaci. Podle doporučení České kardiologické společnosti pro léčbu chronického srdečního selhání respektive evropských doporučení pro léčbu akutního a chronického srdečního selhání je vhodné pozvolné zvyšování dávky od nejnižší užívané dávky pro zvolený betablokátor až po nejvyšší doporučovanou nebo tolerovanou dávku. Lékem volby je bisoprolol, metoprolol sukcinát, karvedilol a nebivolol (14, 15). Při lehkém srdečním selhání při AIM nebo podezření na AIM má být léčba betablokátory zahájena co nejčasněji a pokračovat minimálně 2 roky. U nemocných s akutním srdečním selháním s chrupky více než bazálně je doporučována při zahajování léčby velká opatrnost. Nicméně i.v. podávání krátkodobě působících betablokátorů je při trvající tachykardii, známkách ischemie a systolickém tlaku vyšším než 90 mm Hg podle současných doporučení postupem volby (10). Použití betablokátorů se také nabízí při akutním srdečním selhání při Takotsubo syndromu neboli syndromu stresové kardiomyopatie. Syndrom je zřejmě podmíněn vysokou koncentrací katecholaminů v cirkulaci. Experimentální práce ukázala při podávání metoprololu rychlejší normalizaci funkce levé komory a snížení adrenalinem indukované kardiomyocytolýzy (16). Sami jsme udělali nedávno zkušenost s podáváním metoprololu u nemocné s akutním srdečním selháním s obrazem Takotsubo syndromu s balonovitým vyklenováním hrotové poloviny levé komory a se současnou lehčí obstrukcí výtokového traktu levé komory. Po podání betablokátoru vymizel gradient z výtokového traktu. Funkce levé komory se však bohužel v tomto případě rychle nenormalizovala.

U rizikových nemocných může k překonání obav z nežádoucích účinků betablokátorů přispět použití ultrakrátké působícího beta-1-selektivního blokátoru esmololu. Eliminační poločas esmololu je pouhých 9 minut a účinek odeznívá do 20–30 minut. Distribuční poločas je přitom jen 2 minuty a účinek se projevuje při kontinuální infuzi do 6–10 minut. Esmolol je proto optimálním

lékem v situacích s potřebou rychlého nástupu účinku a jeho přesné titrovatelnosti. Dávkování je samozřejmě přísně individuální. Běžně je léčba zahajována bolusem 25–100 mg i.v. (500 µg/kg během 1 minuty) následovaným infuzí s rychlostí podání 50–500 µg/kg/min. Dávka je titrována po 4 až 6 minutách. Podávání esmololu je indikované a výhodné zejména při nestabilní angině pectoris, akutním infarktu myokardu, v prevenci perioperační ischemie myokardu, při akutní disekci aorty, při supraventrikulárních i komorových arytmiích, při operaci srdce v mimotělním oběhu s kardioplegií s refrakterními komorovými arytmiemi či při pooperační arteriální hypertenzi. Nejvíce je esmolol využíván v perioperační léčbě a u kritických stavů indikovaných pro podání betablokátorů, ale zároveň s kumulací rizikových faktorů jejich použití, čili v situacích, kdy je nejvíce ceněna možnost rychlé titrovatelnosti účinku (17, 18).

Nabídka ultrakrátké působících beta-1-selektivních blokátorů byla nedávno obohacena o landiolol. Poločas tohoto betablokátoru je 3,5 min. Titrace k maximální dávce může být dosažena během 6 minut. Dominujícím efektem je zpomalení srdeční frekvence bez výraznějšího poklesu krevního tlaku. Otázkou je, zda je selektivita léku taková, že by mohl být podáván i v kombinaci s katecholaminy k ovlivnění nežádoucí průvodní tachykardie při léčbě šokových stavů.

Opakovaně byla popsána velmi dobrá zkušenost s podáváním ultrakrátké působícího betablokátoru esmololu přes přítomnost významného srdečního selhání (3, 19). Ve studii MIAMI u nemocných s tlakem v zaklínění až 30 mmHg metoprolol snižoval zřetelně plnicí tlaky levé komory. Nemocní s vyššími tlaky v zaklínění nebyli do studie zařazováni (20). Sami jsme referovali o řadě zkušeností s použitím betablokátorů při relativních kontraindikacích jejich použití (21). Podání betablokátorů nám například pomohlo zvládnout stav 73letého muže s AIM s nově vzniklou fibrilací síní s rychlou akcí komor komplikovao těžkým srdečním selháním. Arytmii se nepodařilo obvyklou léčbou ovlivnit. Srdeční selhání progredovalo do stavu hrozícího potřebou umělé plicní ventilace. Klesala ejekční frakce levé komory i krevní tlak. Teprve po doplnění léčby o malou dávku esmololu bylo docíleno zpomalení komorové odpovědi, odezněl sklon k hypotenzii a při pokračující perorální léčbě metoprololem došlo dokonce k obnovení a stabilizaci sinusového rytmu. Zároveň byla dosažena úprava oběhové kompenzace. Podání betablokátorů pomohlo

zvládnout i stav u 78leté nemocné s kombinací chronické bronchopulmonální choroby a srdečního selhání až prešokového stavu rozvíjejícího se v důsledku fibrilace síní s rychlou akcí komor rezistentní k farmakoterapii a snahám o elektrokardioverzi. Esmolol byl podán při krevním tlaku 90/50 mm Hg a obrazu asthma mixtum s globální respirační insuficiencí. Teprve po titraci dávky esmololu na 50 µg/kg/min. se zpomalila komorová frekvence a při další komplexní léčbě včetně intermitentní neinvazivní plicní ventilace se podařilo zpomalit frekvenci komor, následně elektrokardioverzí nastolit sinusový rytmus a upravit oběhovou kompenzaci. Bezpečnost podávání betablokátoru byla v obou případech nejdříve vyzkoušena testovací dávkou esmololu 33 a 66 mg, tedy jedné třetiny a dvou třetin 100 miligramové ampule.

Výše popsaným situacím byla společná obtížně ovlivnitelná tachykardie, vedoucí k poklesu srdečního výdeje a současná přítomnost kontraindikací respektive relativních kontraindikací podání betablokátorů v podobě zhoršujícího se srdečního selhání, hypotenze a navíc bronchospastického stavu. Betablokátor jsme se odvážili v těchto situacích vyzkoušet díky možnosti použít ultrakrátce působící preparát, u kterého by eventuelní nežádoucí účinky odezněly během několika minut. Po příznivé odezvě na ultrakrátce působící betablokátor bylo možné bez větších obav podat i betablokátor s delším poločasem účinku (22).

V současnosti je zřejmé, že nejen inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a inotropy, ale také betablokátor mohou, i když nepřímým mechanismem, zvyšovat kontraktilitu myokardu. Pokus se zahájením léčby betablokátoru při akutním srdečním selhání je indikovaný především při tachykardii či tachyarytmii, u které lze předpokládat, že je spíše příčinou než důsledkem

srdečního selhání a je rezistentní k jiným léčebným postupům. U nemocných s tachykardií, známkami ischemie a systolickým tlakem vyšším než 90 mm Hg je podle současných doporučení vyzkoušení efektu krátkodobě působícího intravenózně podávaného betablokátoru postupem volby (10).

Literatura

1. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986; 57: 43F–49F.
2. Chen J, Radford MJ, Wang Y, Marciniak TA, Krumholz HM. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 1950–1956.
3. Mooss AN, Hilleman DE, Mohiuddin SM, Hunter CB. Safety of esmolol in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy who had relative contraindications to beta-blocker therapy. *An Phar* 1994; 28: 701–703.
4. Borchard U. *Klinische Pharmakologie der β -Rezeptorenblocker*. Basel: Aesopus-Verlag, 1996.
5. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
6. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–2007.
7. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N England J Med* 2001; 344: 1651–1658.
8. Špinar J, Hradec J, Málek I, Toman J. Doporučení pro léčbu a diagnostiku srdečního selhání. *Cor Vasa* 2001; 43: K123–137.
9. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J*. 2008; doi: 10.1093/eurheartj/ehn309.
10. Špinar J, Janský P, Kettner J, Málek I. Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního srdečního selhání. *Cor Vasa* 2006; 48: K3–K31.
11. Second Chinese Cardiac Study (CCS-2) Collaborative Group. Rationale, design and organization of the Second Chinese Cardiac Study (CCS-2): a randomized trial of clopidogrel plus aspirin, and of metoprolol, among patients with suspected acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Risk* 2000; 7: 435–441.

12. Herlitz J, Elmfeldt D, Hjalmarson A, et al. Effect of metoprolol on indirect signs of the size and severity of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1282–1288.

13. Herlitz J, Waagstein F, Lindqvist J, et al. Effect of metoprolol on the prognosis for patients with suspected acute myocardial infarction and indirect signs of congestive heart failure (a subgroup analysis of the Goteborg Metoprolol Trial). *Am J Cardiol* 1997; 80: 40J–44J.

14. Špinar J, Hradec J, Meluzín J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání ČKS 2006. *Cor Vasa* 2007; 49: K5–K34.

15. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. Acute and Chronic Heart Failure (Diagnosis and Treatment). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388–2442.

16. Izumi Y, Okatani H, Shiota M, et al. Effects of metoprolol on epinephrine-induced takotsubo-like left ventricular dysfunction in non-human primates. *Hypertens Res* 2009; 32: 339–346.

17. Raby KE, Brull SJ, Timimi F, et al. The Effect of Heart Rate Control on Myocardial Ischemia among High-Risk Patients After Vascular Surgery. *Anest Analg* 1999; 88: 477–482.

18. Urban, et al. Postoperative Prophylactic Administration of β -Adrenergic Blockers in Patients at Risk for Myocardial Ischemia. *Anest Analg*. 2000.

19. Kirshenbaum, et al. Use of an Ultrashort-Acting beta-Receptor Blocker (Esmolol) in Patients With Acute Myocardial Ischemia and Relative Contraindications to Beta-Blockade Therapy. *JACC* 1988; 773–780.

20. Held PH, Corbeij HM, Dunselman P, et al. Hemodynamic effects of metoprolol in acute myocardial infarction. A randomized, placebo controlled multicenter study. *Am J Cardiol* 1985; 56: 47G–54G.

21. Janota T, Malík J, Hradec J. Zkušenosti s podáním ultrakrátce působícího beta-blokátoru esmololu u nemocných s kontraindikací betablokátorů. *Interv Akut Kardiol* 2004; 2: 28–30.

22. Mooss AN, Hilleman DE, Mohiuddin SM, Hunter CB. Safety of esmolol in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy who had relative contraindications to beta-blocker therapy. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 701–703.

Článek přijat redakcí: 26. 10. 2009

Článek přijat k publikaci: 20. 11. 2009

MUDr. Tomáš Janota, CSc.

III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
tomasjanota@atlas.cz