

BETABLOKÁTORY JAKO PÁTÁ GENERACE FARMAKOLOGICKÉ LÉČBY CHRONICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

MUDr. Vladimír ŠKRAŇKA, MUDr. Antonín PAVELKA
Interní oddělení Vojenské nemocnice, Olomouc
(primář: MUDr. A. Pavelka)

Úvod

Cílem této práce je referovat o zkušenostech s aplikací betablokátorů v léčbě chronického srdečního selhání (dále jen CHSS) ve skupině nemocných s idiopatickou dilatační kardiomyopatií (D-KMP), adynamickou formou ischemické choroby srdeční (ICHSS) a specifickým postižením myokardu po překonané myokarditidě.

Chronické srdeční selhání představuje závažné postižení kardiovaskulárního ústrojí s velmi špatnou prognózou. Čtyřletá mortalita činí 25 %, roční mortalita u lehčích forem CHSS představuje 10 až 15 % a u nemocných s těžšími formami CHSS v třídě NYHA III-IV dosahuje 40-50 % (3). Zatímco vlivem moderních preventivních, diagnostických a terapeutických postupů kardiovaskulární morbidita a mortalita vykazuje sestupný trend, prevalence a incidence chronického srdečního selhání stoupá převážně progresí onemocnění ve skupině osob zachráněných při akutní fázi postižení kardiovaskulárního ústrojí a převedených do skupiny žijících pacientů (5). Prevalence CHSS se udává v pásmu 1-2 % s incidencí 2-4 nové případy na 1000 obyvatel a rok.

Z patofyziologického hlediska srdeční selhávání představuje stav, při kterém srdce není schopné při normálním žilním návratu a nezvýšeném plicním tlaku levé komory zajistit periferním tkáním dostatečný přívod kyslíku.

Z klinického hlediska je srdeční selhávání definováno jako syndrom charakterizovaný systolickou nebo diastolickou dysfunkcí s celkovou reakcí organismu se zapojením neurohumorálních mechanismů manifestující se symptomy městnání (kongesce) v plicním nebo systémovém žilním řečišti s dušností nebo s projevy sníženého minutového výdeje s pocitem únavy.

Srdeční selhání může být akutní nebo chronické, může se jednat o selhání systolické nebo diastolické, selhání levé nebo pravé komory či selhání síní. Rozdělení na selhání „dopředu“ a selhání „dozadu“ má jen didaktický význam pro větší názornost, nikoli význam klinický.

Zdravé srdce má k dispozici systolickou a diastolickou funkční rezervu. Systolická funkční rezerva je převážně reprezentována homeometrickým regulačním mechanismem se vzestupem kontraktility na podkladě pozitivně inotropní stimulace obvykle katecholaminy. U nemocného

srdce bývá záhy vyčerpána. Jako další regulační mechanismus nastupuje diastolická funkční rezerva s heterometrickým regulačním mechanismem pracujícím na „vzestupném raménku“ Frankovy-Starlingovy funkční křivky. Podle Frankova-Starlingova zákona je síla srdeční kontrakce úměrná délce předcházejícího diastolického prodloužení svalových vláken. Limitující pro heterometrický regulační mechanismus je prodloužení sarkomery nad $2,2 \mu\text{m}$ a vzestup enddiastolického plicního tlaku nad 18 torrů. Dilatace komory vede podle Laplaceova ke zvýšení intramyokardiální tenze („wall stress“). Intramyokardiální tenze (IMT) = tlak v komoře $\times r \times 2 h^{-1}$, přičemž r = poloměr dutiny komory, h = tloušťka komorové stěny.

Původní názory na srdeční selhání vycházely z mechanistické představy, kdy se selhávající srdce, neschopné přecherpat krev z malého oběhu do velkého, jevílo jako překážka oběhu. Pozdější objevy ukázaly na význam vazokonstrikce a neurohumorální reakce (5). Neurohumorální reakce se projevuje jak celkovou odezvou organismu, tak i lokální odezvou na tkáňové úrovni se zapojením auto-krinních a parakrinních působků.

Spouštěcím mechanismem celého řetězce patologických regulací je pokles minutového volumu, na který organismus reaguje fylogeneticky starou reakcí s periferní vazokonstrikcí, která umožňuje přežití při akutní krevní ztrátě. Dominující je aktivace sympatoadrenální osy a renin angiotenzin aldosteronového systému (dále RAAS). Zatímco vazokonstrikce u akutní krevní ztráty umožňuje udržet přiměřený krevní tlak s centralizací oběhu do životně důležitých orgánů, u chronického srdečního selhání se projevuje nepříznivě.

Nárůst periferní cévní rezistence vede ke zvýšenému dotížení (afterload) a tím i k většímu mechanickému zatížení selhávající komory s větší energetickou a kyslíkovou spotřebou. Práce komory proti vyššímu tlaku a její dilatace způsobí podle Laplaceova zákona prudké zvýšení intramyokardiální tenze. Generování intramyokardiální tenze je energeticky nejnáročnější fází systoly, vlastní ejekce krve do aorty nebo plicnice již není tak energeticky náročná. Probíhající aktivace RAAS kromě vazokonstrikce potencuje sekreci aldosteronu s retencí natria a tekutin. Současně má také charakter tkáňového růstového působku zasahujícího do patologické remodelace. Do interakcí neurohumorální odezvy vstupuje atriální natrium ure-

tický faktor (peptid-ANF), který je odlišný od endogenního digitalisoidu natrium uretického hormonu („endogenní ouabain“). Posledním mechanismem zachraňujícím hroutící se hemodynamiku i za cenu hypoosmolarity je vazopresin (ADH) s klinickými projevy hyponatremického dilučního syndromu. Vazokonstrikce u srdečního selhání může být srovnatelná s vazokonstrikcí při náhlém poklesu intravaskulárního objemu při krvácení (1).

Vysoká koncentrace cirkulujících katecholaminů a zvláště noradrenalinu svědčí pro velmi špatnou prognózu (2). Jejich vlivem dochází k down regulaci denzity B_1 a B_2 adrenergních receptorů, které jsou jinak v myokardu zastoupeny v poměru 80:20 %. U D-KMP a u aortální stenózy klesá denzita převážně B_1 receptorů, zatímco u ICHS a mitrálních vad ubývá B_1 i B_2 receptorů rovnoměrně.

Zvýšení intramyokardiální tenze (wall stressu) je doprovázené remodelací s kompenzatorní hypertrofií komory. Proces hypertrofie a remodelace je ekvivalentní s reakcí na mitogeny s indukci tvorby protoonkogenů s reexpresí fetálních bílkovinných izoforem, jako jsou c-fos, c-myc, c-jun ap. V těžkých řetězcích myoglobinu se objevuje málo pohyblivý dimer V_3 . Vedle fyziologických růstových působků (STH, inzulin, katecholaminy, testosteron) se v patologických signálech přidává renin angiotenzinová mediace, endotelin a další (3).

Kompenzatorní hypertrofie vede ke zvýšení wall strainu (h/r jako poměr tloušťky stěny a poloměru dutiny komory), čímž se redukuje vysoká intramyokardiální tenze (wall stress). Příznivý účinek zvyšujícího se wall strainu má však svoje limity. Při poměru h/r větším než 1,5 dochází k diastolickému selhání komory. Kromě toho je hypertrofie provázená ischemií myocytů v důsledku rarifikace kapilár a navíc hypertrofický myokard vytváří substrát pro vznik maligních arytmií.

Diastolické selhání se může manifestovat buď poruchou diastolické relaxace, nebo poruchou diastolické compliance, anebo změnami postihujícími „pericardial constraint“. Diastolická dysfunkce je zpravidla součástí systolického srdečního selhávání a u D-KEMP může být závažným prognostickým ukazatelem.

Nejstarší a současně i první generací farmakologické léčby srdečního selhávání jsou srdeční glykosidy, které se používají více než 200 let (Withering, 1785). Jejich inotropní podpora je malá, přibližně 10 %. Významný efekt může mít neurohumorální modulace se zvýšenou senzitivitou baroreceptorů s poklesem vazokonstrikční stimulace, což se může příznivě projevit také u nonrespondentů. V praxi jsou digitalizované preparáty nejčastějším non lege artis indikovaným léčivem. Jejich aplikace je oprávněná u nemocných se srdečním selháváním doprovázeným fibrilací síní nebo flutterem síní s komorovou frekvencí vyšší než 90/min, u supraventrikulárních tachyarytmií, pokud nelze použít jiné účinné farmakologické nebo nefarmakologické postupy, a u nemocných se

sinusovým rytmem jen při srdečním selhání s dilatací srdce s EF nižší než 40 % (7).

Studie PROVED a RADIANCE prokázaly horší klinický průběh u nemocných, kde byly kardioglykosidy z terapie vyloučeny, proti skupině, kde byla dlouhodobá aplikace ponechána. Příznivý účinek digoxinu u selhávajících nemocných při sérových koncentracích v pásmu 1,5 až 1,7 nmol/l v kombinaci s ACEI prokázala nedávná studie DIG (New Orleans, 1996). Preventivní podání kardioglykosidů u neselhávajících srdcí v rámci předoperační přípravy může vlivem periferní vazokonstrikce snížit minutový objem, zvýšit spotřebu kyslíku v myokardu a vést k arytmiím, takže jejich podání v tomto případě není zdůvodnitelné. Kardioglykosidy představují jen symptomatickou léčbu zlepšující příznaky srdečního selhávání bez dopadu na mortalitu (6).

Druhou generací léčby srdečního selhávání byla diuretika, která jsou pilířem léčby srdeční insuficience dodnes. V praxi se chybí v tom, že se při léčbě CHSS používá kontinuální schéma vhodné k léčbě hypertenzní choroby, a dále se chybí v tom, že při nedostatečné diuretické odpovědi klíčkových diuretik nejsou dokombinována thiazidová diuretika (7).

Třetí generací farmakologické léčby CHSS představovala vazodilatační léčba, která znamenala po zavedení inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) zásadní předěl. Docenění významu vazokonstrikce jako odstranitelného břemene v patofyziologii hemodynamiky selhávajícího srdce s vyčerpanými možnostmi kontraktilní rezervy přineslo mohutné snížení mortality. Zpočátku byly používány klasické vazodilátory. Studie V-HeFT I prokázala, že infuzní léčba s dihydralazinem a izosorbit dinitrátem vykazuje lepší výsledky než léčba prazosinem. Za účinnou terapii je možné pokládat jen infuzní aplikaci 4x75 mg dihydralazinu s 4x40 mg izosorbit dinitrátem pro die, což je zpravidla doprovázeno řadou vedlejších účinků. Perorální podávání těchto látek ve snaze ovlivnit průběh CHSS nemá prakticky žádný význam.

Radikální pokles mortality na CHSS při aplikaci vazodilatační léčby znamenal zavedení ACEI zasahujících navíc do neurohumorální reakce na celkové i tkáňové úrovni s pozitivním ovlivněním remodelace kardiovaskulárního ústrojí. Inhibice angiotenzin konvertujícího enzymu, který má také funkci kininázy II, blokuje i odbourávání bradykininu, což potencuje vazodilatační efekt. V roce 1987 studie CONSENSUS (8) deklarovala snížení šestiměsíční mortality o 40 % a snížení roční mortality o 31 %. Obdobné pozitivní výsledky přinesly studie V-HeFT II, CONSENSUS II, AIRE, SOLVD se svojí preventivní a léčebnou větví, TRACE a další. Obdobným způsobem se uplatňují přímé blokátory receptorů angiotenzinu II typu losartanu, který jako receptorový antagonist a II se selektivně váže na AT_1 receptory. V nedávné době proběhla studie ELITE (21). Je vhodné poznamenat, že ACEI neo-

vlivňují plicní hypertenzi a s ní spojené selhávání pravé komory. Inhibitory kalciového kanálu 1. generace včetně verapamilu a diltiazemu vykazují u CHSS nepříznivý účinek se zvýšením mortality. V současné době však probíhají studie s vaskulárně selektivními antagonisty kalcia při léčbě CHSS (amlodipinová studie PRAISE a felodipinová studie V-HeFT III). V praxi se chybuje v tom, že se podávají malé dávky ACEI.

Čtvrtou generací léčby srdečního selhávání byla aplikace látek s pozitivním inotropním účinkem nedigitalizového typu. V roce 1986 se o amrinomu hovořilo jako o látce s neznámým mechanismem účinku s předpokládaným pozitivním ovlivněním metabolismu na celulární úrovni. Řada látek z této skupiny přinesla zklamání. Dnes hovoříme o látkách s pozitivním inotropním účinkem závislým na C-AMP (cyklickém 3', 5' adenosin monofosfátu), přičemž rozlišujeme jednak skupinu působící prostřednictvím adrenergních receptorů a dále blokátory fosfodiesterázy (PDEI). Význam této skupiny látek je zpravidla v přechodné podpoře inotropie jako mostů do transplantace srdce (bridging terapie). Po přechodném zlepšení hemodynamiky následuje vyčerpání rezerv a zhoršení.

- Látky s pozitivním inotropním účinkem závislým na C-AMP působící prostřednictvím adrenergních receptorů (dobutamin, butopamin, prenalterol, pirbuterol) mají různě diferencovaný účinek podle typu cílového betareceptoru. Zajímavé postavení má dopamin, jehož účinek je diferencovaný podle užití dávky. V dávce do 5 µg/kg/min stimuluje dopaminové DA₁ receptory s vazodilací ve splachnické oblasti, v dávce 5-10 µg/kg/min stimuluje betareceptory a v dávce na 15 µg/kg/min stimuluje receptory alfa s následnou vazokonstrikcí. Infuze malých dávek dobutaminu, event. V kombinaci s dopaminem přibližně s aplikací kolem 2,5 µg/kg/min v kontinuální infuzi může na několik týdnů až měsíců zlepšit hemodynamiku. Dávkovací protokoly jsou různé (jednou až třikrát týdně po dobu 24 hodin nebo 3 dny po sobě v kontinuální infuzi). Předpokládá se vliv na úroveň mitochondrií.

- Blokátory PDE bipyridinového a imidazolového typu (amrinom, milrinom, enoximon, imazodan, piroximom) přinesly vesměs zklamání. Studie PROMIS s milrinomem musela být po 20měsíčním průběhu dne 4. 10. 1990 zastavena pro 28% nárůst mortality (9).

- Částečné blokátory PDE se senzitivizačním účinkem na aktinomyosinový komplex k vápníku (pinobendan, imazol, sulmazol) mají odstraněny nevýhody předcházející skupiny, mortalitu však neovlivňují.

- Látky s převahou sodíkového agonismu se stimulací kanálu I_{Na} se sekundární stimulací vápníkového kanálu I_{Ca-L} při slabé aktivitě PDEI (vesnaron, flosekian). Studie PROFILE a REFLECT prokázaly při nižších dávkách snížení mortality, při vyšších dávkách její elevaci (3).

- Xamoterol se jevil původně jako B₁ agonista s podvojným účinkem. Při nízké aktivitě sympatiku vykazoval betamimetický účinek s pozitivní inotropií, při vysoké aktivitě sympatiku adrenergní tonus tlumil. Jedná se o slabý betablokátor s vystupňovanou parciální agonistickou aktivitou (ISA). Studie s jeho aplikací prokázaly zhoršení hemodynamiky a mortality (12).

Jako pátá generace farmakologické léčby CHSS přicházejí betablokátory. První zprávy o jejich příznivém účinku na hemodynamiku u středně těžkého až těžkého srdečního selhávání pocházejí od švédských autorů (Waagstein aj., 1970) (13). Přibližně od roku 1990 skupina klinických studií podporovala hypotézu, že betablokátory zlepšují komorovou funkci u srdečního selhávání, i když mechanismus účinku nebyl jednoznačně vysvětlen (11).

V roce 1993 byla publikována studie MDC-Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (14), která u pacientů s dilatační kardiomyopatií funkční třídy NYHA II-III při ponechání standardní léčby včetně ACEI prokazovala po metoprololu zlepšení EF z 22 % do pásma 34 %. Vstupní testovací dávkou byla aplikace 5 mg metoprololu.

Další studií s využitím betablokátorů v léčbě CHSS byla studie CIBIS - Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (15). Rovněž po bisoprololu jako B₁ selektivním blokátorem bez ISA aktivity bylo prokázáno klinické zlepšení s poklesem počtu dekompenzací, i když zpočátku s neutrálním dopadem na mortalitu u nemocných s ICHS.

V dalším průběhu bylo prokázáno zlepšení jak ve skupině D-KMP, tak i ve skupině nemocných s koronární chorobou srdeční.

Později následovaly studie s využitím hybridních betablokátorů s vazodilatačním účinkem (bucindolol) (16). Příznivý efekt na hemodynamiku byl prokázán i pro labetalol (17) jako neselektivní B₁ a B₂ blokátor s vazodilatačním působením při současně alfa blokádě. Využití betablokátorů s vazodilatačním účinkem s parciální B₂ agonistickou aktivitou (ISA) bylo poznamenáno negativními zkušenostmi s xamoterolem (12). Zvažován je pindolol (neselektivní betablokátor s výraznou ISA aktivitou s vazodilatačním účinkem při ISA stimulaci B₂ receptorů) a celiprolol (B₁ selektivní blokátor s ISA aktivitou s vazodilatačním účinkem při ISA stimulaci alfa₂ receptorů).

Karvedilol se projevil jako dobře tolerovaný lék jak u nemocných s D-KMP, tak u pacientů s ICHS. Bylo zaznamenáno jak zlepšení klinické symptomatologie, tak i zlepšení objektivních ukazatelů včetně EF (18, 19).

"The U.S. placebo-controlled dose-ranging efficacy and safety trials of carvedilol in heart failure patients" musela být pro neočekávaně silný pozitivní vliv karvedilolu na mortalitu z etických důvodů v placebové skupině předčasně přerušena (20). Při aplikaci karvedilolu na pozadí standardní terapie

(diuretikum, ACEI, digoxin) došlo ke zvýšení EF z 20 % na 30 %.

Metodika

Do testovaného souboru byli zařazeni nemocní s CHSS s ejekční frakcí v pásmu 30-40 % bez klinických projevů manifestního oběhového selhávání (absence klidové dušnosti, S3 gallopu, vlhkých plicních chrápků a nepřítomnost plicní kongesce při RTG vyšetření hrudníku) funkční třídy II-III stupnice NYHA. Jednalo se o pacienty se standardní terapií (diuretikum, ACEI, digoxin). Před zařazením bylo u každého nemocného provedeno klinické a laboratorní vyšetření včetně mineralogramu a lipidogramu, dvanáctisvodové EKG, RTG vyšetření nitrohrudních orgánů a echokardiografické vyšetření se stanovením markerů systolické a diastolické funkce levé komory. Systolická funkce byla vyšetřována metodou podle Teichholze (obr. 1, 2). Léčba byla zahájena aplikací redukované testovací dávky batablokátoru (3,125 mg carvedilolu, tj. 1/2 tabl. Dilatrend á 6,25 mg a nebo 1,25 mg bisoprololu, tj. 1/4 tabl. Concor á 5 mg). Podle individuální tolerance nemocného s ohledem na celkový klinický stav a hodnoty krevního tlaku bylo dávkování batablokátoru postupně zvyšováno až na obvyklé terapeutické dávkování. Po zahájení terapie byli nemocní pravidelně kontrolováni s odstupem jednoho, dvou a čtyř týdnů a potom pravidelně po dvou měsících. Za šest a dvanáct měsíců bylo opakováno echokardiografické vyšetření. Výsledky získané po dvanáctiměsíční léčbě byly korelovány se vstupním nálezem.

Vylučovací kritéria:

- manifestní srdeční selhávání
- bronchiální astma
- AV blok II a III. stupně
- sick sinus sy
- intolerance léčby s poklesem krevního tlaku
- alergie na uvedené přípravky
- nedostatečná adherence nemocného k léčbě

Popis souboru

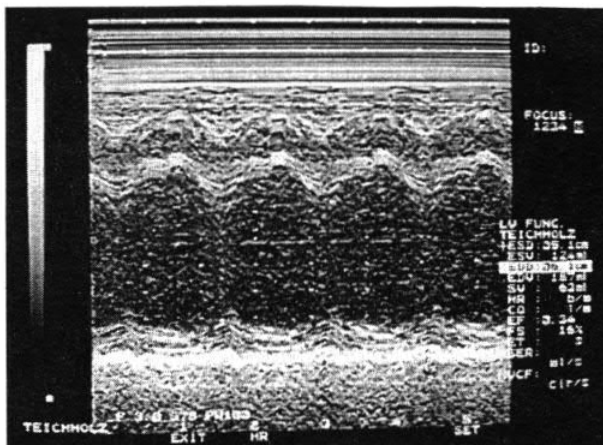
Do testovaného souboru bylo zařazeno 14 nemocných ve věku od 37 do 62 roků, z toho 8 mužů a 4 ženy s průměrným věkem 49 roků. Z etiologického hlediska chronické srdeční selhávání bylo u 6 nemocných v koincidenci s ICHS, z toho 3 nemocní byli po překonaném infarktu myokardu, u 2 nemocných v koincidenci s D-KMP a u 6 nemocných v koincidenci se specifickým postižením myokardu po překonané myokarditidě.

Výsledky

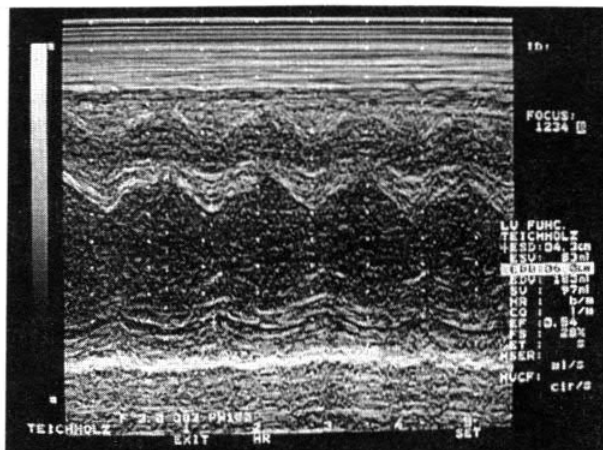
V průběhu dvanáctiměsíční aplikace batablokátorů u skupiny nemocných se středně těžkou formou chronického srdečního selhávání funkční

třídy III podle stupnice NYHA při ejekční frakci levé komory v pásmu 30-40 % nedošlo u žádného z probantů k projevům progresu onemocnění. Dva nemocní museli být ze souboru vyřazeni pro sklon k hypotenzii doprovázené subjektivními obtížemi (skleslost, intermitentní vertigo). U všech pacientů došlo ke zlepšení subjektivní symptomatologie s regresí námažové dušnosti v průměru o jednu třídu stupnice NYHA. Objektivní echokardiografické vyšetření hemodynamiky prokázalo vzestup ejekční frakce levé komory z 36,7 % na 44,1 %. Průměrný vzestup EF činil 7,4 %, což v poměrném vyjádření k výchozí hodnotě EF představuje vzestup o 20,2 %.

U jednoho nemocného po rozsáhlém anteroventrálním infarktu myokardu bylo možné pozorovat se zlepšující se hemodynamikou ústup hypotenze komplikující celé premonitorní období před aplikací karvedilolu. Reparační systolické funkce levé komory vedla k reexpresi esenciální hypertenze vyžadující plné dávkování karvedilolu v dávce 50 mg pro die.



Obr. 1 Echokardiografický záznam vyšetření systolické funkce levé komory metodou podle Teichholze (vstupní vyšetření před zahájením léčby batablokátoru s vyjádřenou hypokinezi spodní stěny levé komory při ejekční frakci 43 % a frakcionovaném zkrácení 16 %)



Obr. 2 Stejný pacient jako na obr. 1 po dvanáctiměsíční aplikaci batablokátoru (ejekční frakce levé komory 54 %, frakcionované zkrácení 28 %)

Diskuse

V malé pilotní studii na skupině nemocných se středně vyjádřeným chronickým srdečním selháním byl potvrzen příznivý účinek malých dávek betablokátorů na zlepšení klinické symptomatologie i objektivních ukazatelů hemodynamiky. Účinek byl potvrzen jak pro bisoprolol s charakteristikou kardioselektivního B_1 blokátoru bez ISA aktivity, tak pro karvedilol s charakteristikou neselektivního B_1 a B_2 blokátoru (22) s vazodilatačním účinkem při současné blokádě alfa₁ receptorů. Kromě toho karvedilol vykazuje antioxidační účinek (24), který je silnější než u tokoferolu. Jeho metabolity prokazují antioxidační působení ještě o několik řádů vyšší (25). Vzhledem k malému počtu probantů v souboru nebylo prováděno statistické vyhodnocení. Z etických důvodů nebyla vytvořena placebová skupina, ale porovnání výsledků se provádělo proti výchozímu stavu.

Je možné konstatovat, že u nemocných léčených karvedilolem, bylo dosaženo výraznějšího zlepšení než v bisoprololové skupině. Ukazuje se, že v léčbě CHSS vedle standardní léčby (diuretikum, ACEI, kardioglykosid) budou mít v indikovaných případech svoje místo také betablokátor. Dosavadní studie prokázaly, že látky s pozitivním inotropním účinkem sice hemodynamické ukazatele přechodně zlepšují, ale v další fázi dochází ke zhoršení stavu z vyčerpání kontraktilní rezervy myokardu. Obdobně působí také betablokátor s vystupňovanou parciální B_2 agonistickou aktivitou (ISA), o čemž podala důkaz xamoterolová studie (12). Betablokátor napomáhá moderovat nadměrnou koncentraci cirkulujících katecholaminů, která je u nemocných s CHSS nepříznivým prognostickým ukazatelem (2). Působením betablokátorů dochází k up regulaci betaadrenergických receptorů se zvýšením jejich denzity. Dalším mechanismem je ovlivnění nepříznivé vazokonstriční reakce. U karvedilolu se navíc může uplatňovat neurohumorální modulace. Některými autory bývá karvedilol označován jako neurohumorální antagonist s multiplicitním účinkem (adrenergický blokátor, vazodilatátor, antioxidační agens s antiproliferačním a hemoreologickým efektem).

Zlepšení CHSS po betablokátorech je možné očekávat především u nemocných se systolickou dysfunkcí na podkladě dilatační kardiomyopatie a podle pozdějších zahraničních studií také u nemocných s ICHS, kde byly výsledky zpočátku neutrální (15).

V závěru je nutné podotknout, že aplikace betablokátorů v léčbě CHSS musí být uvážlivá, zahájena malou testovací dávkou s postupnou titrací (v zahraniční literatuře je doporučována dávka adekvátní 5 mg metoprololu) (11). Podle „Návrhů guidelineů“ vydaných v roce 1997 Českou kardiologickou společností, je pro metoprolol doporučovaná dávka 6,25 mg. Při rozhodování je třeba mít

na mysli, že aplikace betablokátorů u nemocných s progresivním manifestním srdečním selháním by byla hazardním způsobem léčby (11).

Souhrn

Roční aplikace betablokátorů v léčbě CHSS potvrdila příznivý účinek na zlepšení celkového klinického stavu se zlepšením objektivních ukazatelů hemodynamiky. Výsledky jsou srovnatelné se zkušenostmi získanými ve velkých zahraničních studiích. V průběhu aplikace betablokátorů ve skupině nemocných s chronickým srdečním selháním kromě ojedinělého výskytu hůře tolerovaného poklesu krevního tlaku nebyl pozorován žádný jiný nežádoucí účinek nebo zhoršení stavu.

Literatura

1. WIDIMSKÝ, J., et al.: Kardiiovaskulární farmakoterapie. 1. vyd. Praha, Avicenum, 1991., 75 s.
2. COHN, J., et al.: Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 1984, vol. 311, p. 819-823.
3. ŠTEJFA, M., et al.: Kardiologie. 1. vyd. Praha, Grada publishing, 1995. 301-306 s.
4. GREGOR, P. - WIDIMSKÝ, P.: Echokardiografie. 2. vydání. Praha, Avicenum, 1991.
5. STANĚK, V.: Betablokátor - nová strategie v léčbě chronické srdeční slabosti. *Cor et Vasa*, 1997, roč. 39, č. 3, s. 127-129.
6. PACKER, M.: End of the oldest controversy in medicine - are we ready to conclude the debate on digitalis? *N. Engl. J. Med.*, 1997, vol. 336, p. 575-6.
7. WIDIMSKÝ, J.: Selhání srdce. 1. vyd. Praha, Triton, 1997. 49 s.
8. Consensus Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 1987, vol. 316, p. 1429.
9. PACKER, M., et al.: Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure-PROMIS trial. *N. Eng. J. Med.*, 1991, vol. 325, p. 1468.
10. GREGOR, P. - WIDIMSKÝ, P.: Kardiologie v praxi. Praha, Galén, 1994.
11. BRAUNWALD, E., et al.: Heart disease, 5th edition. In: *Cardiovascular Therapeutics*. Philadelphia, W. B. Saunders Comp., 1996, p. 195.
12. The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group: Xamoterol in severe heart failure. *Lancet*, 1990, vol. 336, no. 1.
13. WAAGSTEIN, F., et al.: Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br. Heart J.*, 1975, vol. 37, p. 1022.
14. WAAGSTEIN, F., et al.: Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet*, 1993, vol. 342, p. 1441-6.
15. CIBIS Investigators and Committees: A randomized trial of Beta blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation*, 1994, vol. 90, p. 1765.
16. BRISTOW, M., et al. for the Bucindolol Investigators: Dose-response of chronic-blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Circulation*, 1994, vol. 89, p. 1632.
17. LEUNG, W., et al.: Improvement in exercise performance and hemodynamics by labetalol in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. Heart J.*, 1990, vol. 199, p. 884.
18. FOWLER, M.: Beta-blockers in heart failure: Potential of carvedilol. *J. Hum. Hypertens*, 1993, no. 7, p. 562.
19. KRUM, H., et al.: Double-blind, placebo controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation*, 1995, vol. 92, p. 1499.

20. Smith Kline Beecham Statement on Carvedilol. March, 1995. (firemní materiály)
21. ELITE investigators group: Evaluation of Losartan in the Elderly Study. *Lancet*, 1997, vol. 349, p. 747-752.
22. NICHOLS, A., et al.: In vitro pharmacologic profile of the novel beta-adrenoreceptor antagonist and vasodilator, carvedilol. *Pharmacology*, 1989, vol. 39, p. 327-336.
23. RUFFOLO, R., et al.: The pharmacology of carvedilol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1990, vol. 38, Suppl. 2, p. 82-88.
24. FEUERSTEIN, G., et al.: Myocardial protection by the novel vasodilating betablocker, carvedilol: potential relevance of anti-oxidant activity. *J. Hypertens*, 1993, vol. 11, no. 4, p. 41-48.
25. YUE, T., et al.: Carvedilol, a new vasodilating beta-adrenoreceptor blocker antihypertensive drug, protects endothelial cells from damage initiated by xanthine-xanthine oxidase neutrophils. *Cardiovasc. Res.*, 1994, vol. 251, p. 237-4.

Klíčová slova: Betablokátory; Karvedilol; Bisoprolol; Chronické srdeční selhání.

Do redakce došlo 26. 3. 1998