

Potřebujeme další intravenózní beta-blokátor?

(Do we need another intravenous beta-blocker?)

Tomáš Janota

III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 28. 10. 2020

Přijat: 24. 11. 2020

Dostupný online: 25. 11. 2020

Klíčová slova:

Intravenózní beta-blokátory

Srdeční selhání

Šok

Keywords:

Intravenous beta-blockers

Heart failure

Shock

SOUHRN

Beta-blokátory jsou užitečné v řadě klinických situací. Přínos nových krátkodobě působících přípravků u kriticky nemocných ale není dostatečně známý ani plně doceněn. Následující článek je věnován především přínosu landiololu s velmi krátkou dobou působení a mimořádnou β_1 -selektivitou u nemocných s tachykardií či tachyarytmií a současným srdečním selháním až šokovým stavem, při disekci aorty, v perioperačním období, při akutních koronárních syndromech, takotsubo syndromu, ale i při koronární angiografii.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

Beta-blockers are useful in a number of clinical situations. However, the benefits of new short-acting drugs in critically ill patients are not well-known or fully appreciated. The following article is mainly devoted to the benefits of landiolol with a very short duration of action and extraordinary β_1 selectivity in patients with tachycardia or tachyarrhythmias and concomitant heart failure to shock, aortic dissection, perioperative period, acute coronary syndromes, takotsubo syndrome, but also angiography.

Intravenózní beta-blokátory jsou v akutní kardiologii využívány především pro kontrolu komorové odpovědi při fibrilaci síní (FS), sinusové tachykardii, eventuálně dalších arytmiích.¹ Dobře známý je membrány stabilizující efekt podílející se na antiarytmických účincích. S ovlivněním srdeční frekvence a síly kontrakce je spojeno snížení potřeby kyslíku, srdeční práce, zlepšení plnění levé komory a zvýšení subendokardiálního prokrvení. Mezi další mechanismy působení patří omezení produkce volných radikálů, kontrola aktivity metaloproteináz a omezení zánětu koronárních plaků. S výše popsanými mechanismy souvisí využití v léčbě ischemické choroby srdeční, takotsubo syndromu, ale i arytmií. Jako antihypertenzivum jsou beta-blokátory u akutních stavů využívány mnohem méně, i když například při ischemické cévní mozkové příhodě a hypertenzi jsou beta-blokátory jedním z mála vhodných léků. Základem léčby jsou beta-blokátory při disekci aorty, kde vedou ke snížení síly toku krve na křehkou aortální stěnu.

O výhodnosti použití beta-blokátoru při FS s rychlou akcí komor v nepřítomnosti hypotenze, srdečního selhání a dysfunkce levé komory není pochyb, ale v řadě případů je kromě tachykardie/tachyarytmie současně manifestní sr-

deční selhávání, hypotenze až šok, a ještě se často přidává významnější bronchospasticitá. Právě při srdečním selhání je FS velmi častá. Trpí jí až 50 % nemocných. Medikace, která zpomalí nepříznivě působící tachykardii, může zabránit rozvoji či progresi systolické dysfunkce levé srdeční komory a kardiogenní složky šoku, který třeba primárně nebyl kardiogenní. Využití beta-blokátorů při již rozvinutém šokovém stavu s potřebou léčby katecholaminy je pak nejoshišnější problematikou.

Přes možná úskalí je intravenózní beta-blokátor v řešení akutních situací spojených s tachykardií či tachyarytmií vedle snahy o ovlivnění vyvolávající příčiny lékem první volby před digoxinem, amiodaronem, eventuálně blokátorem kalciových kanálů.¹ K dispozici máme již dlouhou dobu metoprolol a esmolol.² Od roku 2018 máme i v České republice navíc k dispozici landiolol. Lék zatím příliš nepronikl do povědomí kardiologů a intenzivistů. Nemají s ním velké zkušenosti. Tak jako se při zavedení krátkodobě působícího esmololu objevovala námitka, že nám stačí dobře známý relativně levný metoprolol, tak se možná nyní objevuje myšlenka, že další ultrakrátce působící přípravek nepotřebujeme, ale je tomu opravdu tak?

Metoprolol tartarát je β_1 -selektivní blokátor adrenergických receptorů. Při vyšších dávkách však významněji blokuje i β_2 -receptory. Má slabý membránový stabilizující účinek.

Metoprolol je určený především pro bolusové intravenózní podávání. Pro řešení akutních stavů je příznivá skutečnost, že plný efekt podané dávky nastupuje do pěti minut. Poločas eliminace je v průměru 3,5 hodiny s variabilitou jedna až devět hodin. Tato skutečnost limituje využití u nestabilních akutních stavů, kde eventuální protražovaný nepříznivý, negativně inotropní, chronotropní nebo β_2 -mimetický efekt mohou být závažným problémem.

Esmolol hydrochlorid je β_1 -selektivní (poměr účinků $\beta_1/\beta_2 = 33$), krátkodobě působící blokátor adrenergických receptorů. Poločas eliminace je kolem devíti minut. Je proto určený především pro kontinuální intravenózní podávání. Krátké trvání účinku je důsledkem rychlé hydrolýzy esterázami cytosolu erytrocytů. Podle studií je při řešení závažných akutních situací dobře tolerovaný bez významnějšího výskytu nežádoucích účinků. Výhodné je, že k otestování účinku a tolerance přípravku je k dispozici i v malých dávkách. Nástup maximálního účinku pro zvolenou dávku je po vysycovacím bolusu v řádu minut. Při nízké dávce efekt odeznívá také v řádu minut. Při vyšších dávkách ale efekt může plně odeznívat až po 30 minutách. Esmolol snižuje účinně krevní tlak (TK), takže může sloužit velmi dobře v léčbě emergentních hypertenzních stavů. Limitací použití může být především hypotenze a sporadicky bronchospastická. Beta₁-selektivita je mnohem vyšší než u intravenózního metoprololu, ale nižší než např. u perorálního nebivololu. Riziko zhoršení eventuálního srdečního selhávání je limitováno možností citlivé titrace dávky.

Landirolol hydrochlorid je intravenózní, ultrakrátce působící, vysoce kardioselektivní beta-blokátor ($\beta_1/\beta_2 = 255$) s rychlým nástupem účinku a poločasem eliminace tři až čtyři minuty. Je určený pro krátkodobější kontrolu srdeční frekvence při tachyarytmii a tachykardiích.³ Podle klinických studií je obecně dobře snášen s velmi nízkým rizikem průvodní hypotenze, i když je při podávání nezbytné sledování srdečních funkcí v podmínkách intenzivní péče. Nejdříve bylo použití landiololu schváleno v Japonsku pro emergentní léčbu intraoperačních a pooperačních FS a flutteru síní a sinusové tachykardie.^{4,5} Záhy byl schválen i pro léčbu nemocných s tachyarytmii a srdečním selháním.⁶ V Evropě je landiolol dostupný komerčně od roku 2016.

Landiolol, tachyarytmie a srdeční selhání

V průzkumu „AF-CHF landiolol survey“ shromažďujícím u nemocných s FS a flutterem síní ($n = 888$) se současným srdečním selháním a systolickou dysfunkcí levé komory (klasifikace New York Heart Association III–IV, ejekční frakce 25–50 %) data z běžné praxe poklesla průměrná srdeční frekvence při léčbě landiololem ≥ 20 % u 77,5 % pacientů. Nejčastěji nemocní vystačili s minimální dávkou $1 \mu\text{g/kg/min}$. Málokdy byla podávána dávka $10 \mu\text{g/kg/min}$, maximální doporučená dávka u nemocných s dysfunkcí levé komory. Z očekávaných nežádoucích příhod byla nejčastější hypotenze, ale jen

ve 2,7 % (a jen v 0,6 % závažná), zhoršení srdečního selhání v 1 % a závažná bradykardie jen u 0,3 %. Krevní tlak v průměru klesal jen mírně. Na základě tohoto průzkumu, J-Land Study a několika dalších menších studií je landiolol v dávce $1\text{--}10 \mu\text{g/kg/min}$ kontinuálně intravenózně považován za vhodný pro léčbu pacientů s FS s rychlou akcí komor, srdečním selháním a systolickou dysfunkcí levé komory.^{7–12}

Landirolol byl účinný také při řešení refrakterních komorových tachyarytmií u nemocných se srdečním selháním.¹¹

Sepse, septický šok a beta-blokátory

Sepse s úvodní vazodilatací je provázána kompenzatorní tachykardií. Při septickém šoku je nezbytné nasazení katecholaminů, které ale také často vede k výrazné sinusové tachykardii, vzniku supraventrikulární tachykardie (SVT) nebo rychlé komorové odpovědi při již existující SVT. Tachykardie může vést až ke kardiogennímu šoku a je spojena s vyšší mortalitou.¹³ Farmakologické zpomalení srdeční frekvence může prognózu zlepšit. Jak esmolol, tak landiolol podle menších studií snižují potřebu mechanické plicní ventilace, pobyt na intenzivní péči a především mortalitu. Přispívá k tomu mimo jiné snížení acidity, nižší laktát, vyšší srdeční výdej a nižší koncentrace srdečních troponinů svědčící pro menší poškození myokardu.¹⁴ Beta-blokátory mají v této indikaci příznivější dopad než digoxin, amiodaron nebo blokátory kalciových kanálů. Landiolol v těchto situacích navíc často přispívá k obnovení sinusového rytmu, a to rychleji než amiodaron. Ultrakrátce působící landiolol stačí většinou jen ve velmi malých dávkách $1\text{--}10 \mu\text{g/kg/min}$, při kterých nedochází k manifestaci nežádoucích účinků a není třeba navyšovat dávku katecholaminů.^{15–17}

Perioperační podávání beta-blokátorů

Použití dlouhodobě působících beta-blokátorů v perioperačním období u kriticky nemocných může mít škodlivé účinky. Krátkodobě působící a vysoce selektivní landiolol i esmolol mají ale podle studií příznivé účinky bez nežádoucích efektů dlouhodoběji působících přípravků. Podle několika studií může být esmolol přínosný jako součást kardioplegického roztoku i při podání těsně před kardioplegií.¹⁸ Všechny studie však efekt nepotvrzují.¹⁹ Metaanalýza randomizovaných studií s esmololem ale ukázala snížení perioperační ischemie a arytmií při weaningu po kardiopulmonálním bypassu.²⁰ Přesvědčivá data nejsou pro prevenci komorových arytmií. Příznivá data pro prevenci supraventrikulárních arytmií při weaningu po kardiopulmonálním bypassu jsou k dispozici i pro landiolol.^{21–23}

*Landiolol v malé dávce měl příznivé účinky i při sinusové tachykardii v důsledku pooperační potřeby inotropní podpory, a to bez ohledu na velikost této podpory. Landiolol vedl ke snížení srdeční frekvence a zvýšení „stroke volum indexu“. Tato studie poskytla důležitý doklad o bezpečném použití a účinnosti landiololu i v kombinaci s vyšší dávkou katecholaminů v jiné situaci, než je septický šok.*²⁴

Disekce aorty a beta-blokátor

Jak bylo zmíněno dříve, beta-blokátory jsou základem léčby při akutní disekci hrudní aorty ať už v případě typu A, kdy směřuje nemocný rychle ke kardiochirurgické léčbě, nebo v případě typu B, kdy je postupem volby endovaskulární léčba. V případě postižení aortální chlopně vedoucího k aortální regurgitaci však může zpomalení srdeční frekvence zvětšit regurgitaci prodloužením diastolického času. Hemodynamická situace se může rychle měnit. Krátkodobě působící esmolol je proto optimální volbou, je-li potřeba snižovat TK.²⁵ Je-li potřeba především zpomalit srdeční frekvenci, je ještě výhodnější variantou landiolol. Referovány jsou dokonce dvě kazuistiky léčby nemocných s Marfanovým syndromem s *disekcí aorty v těhotenství*. Landiolol se svojí vysokou selektivitou by neměl přispívat ke zvýšení kontraktility dělohy a k předčasnému porodu, i když beta-blokátory z tohoto důvodu nejsou v předporodním období doporučovány.^{26,27}

Akutní koronární syndrom, primární koronární angioplastika a landiolol

Podávání beta-blokátoru při akutním koronárním syndromu (AKS) s cílem snížit spotřebu kyslíku myokardem je tím nejtradičnějším využitím. V současnosti jde většinou o nemocné léčené primární angioplastikou (PCI). Ve studiích s AKS se sinusovým rytmem léčených PCI byl ověřen efekt landiololu na potřebné zpomalení srdeční frekvence bez poklesu TK. Podle očekávání bylo třeba jen sporadicky landiolol zastavit pro bradykardii.²⁸ Landiolol je tedy pro nemocné s AKS s tachykardií, zejména s nižším TK, jistě vhodný lék.

CT koronarografie

Vyšetření CT koronarografií si dnes již bez krátkodobě působících, vysoce selektivních přípravků nelze představit. K vyšetření je třeba snížit srdeční frekvenci pod 65/min. Přípravek s okamžitou, ale krátkodobou účinností, velmi dobře tolerovaný, dělá z vyšetření i v podmínkách radio-diagnostického oddělení bezproblémovou proceduru. Vystačíme běžně se 100 mg ampulí esmololu.²⁹ Příznivá data jsou dostupná i pro landiolol.³⁰ S použitím landiololu může být dokonce snížena dávka radiace.^{31,32}

Úskalí podávání landiololu

Přes nabádání k používání ultrakrátce působícího a vysoce β_1 -selektivního blokátoru v situacích tradičně považovaných za kontraindikaci podání beta-blokátorů (srdeční selhání, hypotenze, bronchospastická) musí být i landiolol používán s extrémní opatrností u pacientů s hraničním srdečním výdejem a TK udržovaným jen za cenu tachykardie.³³ Obavu zasluhuje také koronární spasmus navozený beta-blokátorem.³⁴ Právě kvůli možnosti okamžitě zareagovat na eventuální nepříznivý dopad léčby je zásadní lék s co nejkratším poločasem účinku, jako je landiolol.

Poměr ceny a léčebného efektu

Očekávané čertovo kopýtko novějšího účinnějšího a lépe tolerovaného přípravku je vyšší cena. Nesporně je ale řada situací, kdy je vyšší cena krátkodobě působících beta-blokátorů ve srovnání s klasickým metoprololem vyvážena účinností a bezpečností léku.

Závěr

Cílem článku bylo kromě seznámení s novějším lékem prokázat skutečnosti, že landiolol je v některých situacích velmi přínosný až nenahraditelný lék. Na druhou stranu tak jako dražší esmolol nenahradil ve všech indikacích metoprolol, landiolol nebude nahrazovat rutinně dříve zmíněné přípravky. Metoprolol je nadále velmi výhodným lékem pro situace bez rizika podání beta-blokátoru, pro bolusové podání s efektem několika hodin, pro léčbu hypertenze. Esmolol je lékem pro rizikovější situace, kde je potřeba vyšší β_1 -selektivita a kratší poločas eliminace a nevádí, nebo je dokonce vítaný pokles TK. Landiolol je potom beta-blokátorem pro nejrizikovější nemocné s potřebou maximální β_1 -selektivity, minimálním ovlivněním TK a s opravdu ultrakrátkým poločasem eliminace.

Prohlášení autora o možném střetu zájmů

Autor byl spoluorganizátorem studie ESO věnované využití esmololu sponzorované firmou AOP Orphan Pharmaceuticals AG. Nemá žádný konflikt zájmů vůči přípravku landiolol, jehož představení je hlavním tématem článku.

Literatura

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2020;00:1–125 ESC GUIDELINES. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
2. Gray RJ, Bateman TM, Czer LS, et al. Esmolol: a new ultrashort-acting beta-adrenergic blocking agent for rapid control of heart rate in postoperative supraventricular tachyarrhythmias. J Am Coll Cardiol 1985;5:1451–1456.
3. Rapibloc 300 mg powder for solution for infusion: summary of product characteristics. <http://www.medicinesauthority.gov.mt/>; 2017. Navštíveno 11. 2018.
4. Syed YY. Landiolol: a review in tachyarrhythmias. Drugs 2018;78:377–388.
5. Plosker GL. Landiolol: a review of its use in intraoperative and postoperative tachyarrhythmias. Drugs 2013;73:959–977.
6. JCS Joint Working Group. Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation (JCS 2013). Circ J 2014;78:1997–2021.
7. Kobayashi S, Susa T, Tanaka T, et al. Low-dose b-blocker in combination with milrinone safely improves cardiac function and eliminates pulsus alternans in patients with acute decompensated heart failure. Circ J 2012;76:1646–1653.
8. Nagai R, Kinugawa K, Inoue H, et al. Urgent management of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation/flutter and left ventricular dysfunction: comparison of the ultra-short-acting β_1 -selective blocker landiolol with digoxin (J-Land Study). Circ J 2013;77:908–916.
9. Adachi T, Sato A, Baba M, et al. Novel use of the ultra-short-acting intravenous β_1 -selective blocker landiolol for supraventricular tachyarrhythmias in patients with congestive heart failure. Heart Vessels 2014;29:464–469.

10. Yamashita T, Nakasu Y, Mizutani H, Sumitani K. A prospective observational survey on landiolol in atrial fibrillation/atrial flutter patients with chronic heart failure – AF-CHF landiolol survey. *J Cardiol* 2019;74:418–425.
11. Wada Y, Aiba T, Tsujita Y, et al. Practical applicability of landiolol, an ultra-short-acting β 1-selective blocker, for rapid atrial and ventricular tachyarrhythmias with left ventricular dysfunction. *J Arrhythm* 2016;32:82–88.
12. Kiuchi S, Aikawa H, Hisatake S, et al. Efficacy of intravenous administration of landiolol in patients with acute heart failure and supraventricular tachyarrhythmia. *J Clin Med Res* 2017;9:426–432.
13. Leibovici L, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. TREAT Study Group. Relative tachycardia in patients with sepsis: An independent risk factor for mortality. *QJM* 2007;100:629–634.
14. Xinqiang L, Weiping H, Miaoyun W, et al. [Esmolol improves clinical outcome and tissue oxygen metabolism in patients with septic shock through controlling heart rate]. *Zhoiighua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2015;27:759–763.
15. Okajima M, Takamura M, Taniguchi T. Landiolol, an ultra-short-acting β 1-blocker, is useful for managing supraventricular tachyarrhythmias in sepsis. *World J Crit Care Med* 2015;4:251–257.
16. Walkey AJ, Evans SR, Winter MR, et al. Practice patterns and outcomes of treatments for atrial fibrillation during sepsis: a propensity-matched cohort study. *Chest* 2016;149:74–83.
17. Arita Y, Segawa T, Yamamoto S, Hasegawa S. Landiolol is effective for the treatment of tachycardia induced cardiogenic shock in patients during septic shock therapy. *BMJ Case Rep* 2017;2017:bcr2017222268. Published online 2017 Nov 1. doi: 10.1136/bcr-2017-222268
18. Bignami E, Guameri M, Franco A, et al. Esmolol before cardioplegia and as cardioplegia adjuvant reduces cardiac troponin release after cardiac surgery. A randomized trial. *Perfusion* 2017;32:313–320.
19. Mehlhorn U, Sauer H, Kuhn-Régner F, et al. Myocardial beta-blockade as an alternative to cardioplegic arrest during coronary artery surgery. *Cardiovasc Surg* 1999;7:549–557.
20. Zangrillo A, Turi S, Crescenzi G, et al. Esmolol reduces perioperative ischemia in cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;23:625–632.
21. Sezai A, Minami K, Nakai T, et al. Landiolol hydrochloride for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: New evidence from the PASCAL trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:1478–1487.
22. Nishi H, Sakaguchi T, Miyagawa S, et al. Efficacy of landiolol hydrochloride for atrial fibrillation after open heart surgery. *Heart Vessels* 2013;28:490–496.
23. Shibata SC, Uchiyama A, Ohta N, et al. Efficacy and safety of Landiolol compared to amiodarone for the management of postoperative atrial fibrillation in intensive care patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;30:418–422.
24. Sakai M, Jujo S, Kobayashi, et al. Use of low-dose β 1-blocker for sinus tachycardia in patients with catecholamine support following cardiovascular surgery: a retrospective study. *J Cardiothorac Surg* 2019;14:145.
25. Strayer RJ, Shearer PL, Hermann LK. Screening, evaluation, and early management of acute aortic dissection in the ED. *Curr Cardiol Rev* 2012;8:52–57.
26. Saeki N, Taguchi S, Kawamoto M. Successful management of a patient with Marfan syndrome complicated with acute aortic dissection using landiolol during Cesarean section. *J Anesth* 2010;24:277–279.
27. Kamata K, Morioka N, Nomura M, et al. [Short-acting beta 1-adrenergic blocker is useful for anesthetic management of Cesarean section in a patient with Marfan syndrome]. *Masui* 2004;53:298–301.
28. Hoshi T, Sato A, Nishina H, et al. Acute hemodynamic effects of landiolol, an ultra-short-acting beta-blocker, in patients with acute coronary syndrome: Preliminary study. *J Cardiol* 2012; 60:252–256.
29. Maurovich-Horvat P, Károlyi M, Horvath T, et al. Esmolol is noninferior to metoprolol in achieving a target heart rate of 65 beats/min in patients referred to coronary CT angiography: A randomized controlled clinical trial. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2015;9:139–145.
30. Hirano M, Yamashina A, Hara K, et al. Landiolol Hydrochloride Study Group. A multicenter, open-label study of an intravenous short-acting β 1-adrenergic receptor antagonist landiolol hydrochloride for coronary computed tomography angiography by 16-slice multi-detector computed tomography in Japanese patients with suspected ischemic cardiac disease. *Drugs R D* 2014;14:185–194.
31. Degertekin M, Gemici G, Kaya Z, et al. Safety and efficacy of patient preparation with intravenous esmolol before 64-slice computed tomography coronary angiography. *Coron Artery Dis* 2008;19:33–36.
32. Kido T, Mochizuki T, Hirano M, et al. Radiation-Dose-Lowering Effects of Landiolol Hydrochloride in Coronary Angiography Using Computed Tomography (DELIGHT) – A Prospective Multicenter Study. *Circ J* 2016; 80:1225–1231.
33. Sudjud RW, Tatang B. Boom CE, et al. Beta blocker in post cardiac surgery patients. *Indian J Clin Anesth* 2016;3:492–496.
34. Nakahara T, Toyama T, Tsushima Y, et al. Coronary vasospasm CT angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2014;8:328–330.