

Betablokátory v léčbě srdečního selhání u pacientů s komorbiditami a nežádoucími účinky limitujícími jejich použití

MUDr. Tomáš Janota, CSc.

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

Betablokátory jsou léta důležitým lékem pro řadu klinických situací a onemocnění. Působení proti nadměrné stimulaci β -adrenergických receptorů vede na předním místě ke zpomalení srdeční frekvence a s tím souvisejícímu snížení metabolických nároků srdce, zlepšenému plnění levé komory a zvýšení subendokardiálního prokrvení. V konečném důsledku přes svůj negativně inotropní efekt působí příznivě při chronickém, a často i akutním srdečním selhání. V řadě situací je ale z podávání betablokátorů obava nebo jsou považovány za kontraindikované, jako je tomu při dekompenzovaném srdečním selhání, hypotenzi na podkladě tachyarytmie, bronchiálním onemocnění s rizikem bronchospasticity nebo při syndromu brady-tachyarytmie. Přesto mohou být v těchto situacích velmi přínosné.

Klíčová slova: betablokátory, srdeční selhání, nežádoucí účinky, další limitace použití.

Beta blockers in the treatment of heart failure in the patients with co-morbidities and adverse effects limiting their use

Beta blockers have been an important drug for many clinical situations and diseases for many years. Counteracting excessive stimulation of β -adrenoreceptors leads especially to the heart rate slowing, decrease in metabolic demands of the myocardium, improvement of left ventricle filling, as well as improvement in the subendocardial blood flow. Ultimately, despite its negative inotropic effect, beta blockers have a positive effect in the treatment of chronic and often acute heart failure. However, in a number of situations beta blockers administration is feared or considered contraindicated, such as decompensated heart failure, tachyarrhythmia induced hypotension, bronchial disease at risk of bronchospasticity or brady-tachyarrhythmia syndrome. Still, they can be very beneficial in these situations.

Key words: beta blockers, heart failure, adverse effects, other limitations of the treatment.

Betablokátory jsou od svého objevení jedním z pilířů kardiologické farmakoterapie. Betablokátory byly nejdříve využívány v léčbě akutního infarktu myokardu, 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 v léčbě funkčních cirkulačních poruch, poruch vegetativní neuroregulace, portální hypertenze, esenciálního tremoru, parkinsonismu, migrény, psychosomatických poruch, úzkosti, psychického stresu a glaukomu (1). Největší množství

betablokátorů je ale v oblasti vnitřního lékařství v současnosti předepisováno v léčbě srdečního selhání. Často jde samozřejmě o kombinaci léčby srdečního selhání a výše zmíněných onemocnění a poruch. Betablokátor by spolu s inhibítozem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) měl užívat každý nemocný se srdečním selháním, který nemá kontraindikaci užívání, respektive betablokátory toleruje (2).

Mechanismy působení

Od šedesátých let minulého století je známé působení betablokátorů proti účinkům nadměrné sympatické stimulace. Zásadní je negativně

chronotropní působení. Zmenšení velikosti postižení myokardu při akutním infarktu myokardu (AIM) redukcí srdeční frekvence bylo jedním z prvních prokazovaných příznivých účinků (3). Při zpomalení srdeční frekvence se zlepšuje plnění levé komory a subendokardiální prokrvení. Tradičně obávaný negativně inotropní efekt je do jisté míry přechodný, protože v konečném klinickém obrazu vede spolu se zpomalením srdeční frekvence a snížením krevního tlaku ke snížení práce, respektive metabolických nároků srdce. Do výčtu mechanismů působení patří inhibice tvorby reninu, snížení periferní sympatické aktivity, snížení žilního návratu



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Tomáš Janota, CSc., tomas.janota@vfn.cz

III. interní klinika VFN a 1. LF UK, U nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Med. praxi 2020; 17(1): 35–38

Článek přijat redakcí: 13. 9. 2019

Článek přijat k publikaci: 11. 12. 2019

Tab. 1. Betablokátory využívané u nemocných se srdečním selháním v chronické i akutní léčbě

Betablokátor	Poločas	Specifické vlastnosti
Landiolol i.v.	4 min.	nejvyšší β_1 selektivita, méně snižuje tlak
Esmolol i.v.	9 min.	vysoká β_1 selektivita
Metoprolol i.v.	3 hod.	nižší β_1 selektivita
Bisoprolol p.o.	24 hod.	vysoká β_1 selektivita
Metoprolol sukcinát p.o.	24 hod.	nižší β_1 selektivita
Karvediol p.o.	12 hod.	vazodilatace
Nebivolol p.o.	24 hod.	nejvyšší β_1 selektivita, vazodilatace, nejméně bradykardizuje

a plazmatického objemu, změna citlivosti baroreceptorů, snížení uvolňování noradrenalinu, zvýšení uvolňování prostaglandinů, zvýšení tvorby atriálního natriuretického peptidu a snížení presorické odpovědi na katecholaminy při námaze. U některých betablokátorů se uplatňuje vazodilatační efekt, na kterém se podílí v různé míře průvodní α_1 -blokádá, β_2 -stimulace, lehký efekt blokády kalciových kanálů, i efekt oxidu dusnatého. Všechny zmíněné mechanismy přispívají ke snižování krevního tlaku.

Podkladem antiarytmického působení betablokátorů, na rozdíl od ostatních antiarytmik ovlivňujících funkci iontových kanálů, je především působení proti β -adrenergní stimulaci. Betablokátory působí i mechanismem stabilizace membrán a s tím spojeného zvýšení fibrilačního prahu. Uplatňují se také další elektrofyziologické mechanismy. Výše zmíněné snížení srdeční práce, a tedy metabolických nároků srdce, má jistě významný antiarytmický efekt (4).

V posledních letech se více a více objevují data, podle kterých může hrát významnou roli i působení na β_3 -adrenoreceptory, kterým byly doposud přičítány hlavně metabolické účinky (např. lipolýza) v adipocytech. Při downregulaci nadměrně stimulovaných receptorů β_1 a β_2 zřejmě mohou aktivované β_3 -adrenoreceptory chránit myokard před nepříznivými účinky nadměrné stimulace katecholaminy, bránit remodelaci srdce, přispívat k vazodilataci, zlepšovat neoangiogenezi a možná zprostředkovat i elektrofyziologické účinky (5). Expresi a aktivitu β_3 -receptorů zvyšují některé β_1 -selektivní betablokátory. Bisoprolol působí zřejmě příznivě při srdečním selhání mimo jiné aktivací β_3 -receptorů (5). Také nebivolol chrání myokard při infarktu myokardu a při srdečním selhání stimulací β_3 -adrenergních receptorů (6). Příznivá data jsou k dispozici i pro aktivaci β_3 -receptorů metoprololem u diabetiků s postižením srdce (7).

Z hlediska chronického srdečního selhání, které je hlavním tématem článku, betablokátory

působí proti účinkům dlouhodobé nadměrné sympatické stimulace, snižují preload i afterload. Regulace srdeční frekvence a prevence arytmií brání dalšímu mechanismu rozvoje srdečního selhání. Léčba vede ke zlepšení systolické i diastolické funkce levé komory a reverzní remodelaci. Několik randomizovaných dvojitě zaslepených studií ukázalo, že bisoprolol, karvediol, metoprolol sukcinát a trochu méně i nebivolol snižují mortalitu náhlou smrtí i ze všech příčin u nemocných se srdečním selháním se sníženou systolickou funkcí levé komory (8, 9, 10, 11). Trochu překvapivé se zdá, že betablokátory snižují mortalitu při chronickém systolickém srdečním selhání zpomalením srdečního rytmu jen při sinusovém rytmu, ne při fibrilaci síní (12). Přesto jsou lékem volby pro kontrolu frekvence komor při fibrilaci síní i v přítomnosti systolického srdečního selhání.

Srdeční selhání se zachovanou systolickou funkcí levé komory je stále velkým terapeutickým oříškem. Chybí data pro přínos prakticky kteréhokoliv léku využívaného v léčbě srdečního selhání. V loňském roce byla publikována analýza ukazující snížení mortality u nemocných s ejekční frakcí levé komory $\geq 50\%$ a klidovou srdeční frekvencí $> 70/\text{min.}$ vysokými dávkami betablokátorů (atenolol ≥ 100 mg, bisoprolol ≥ 10 mg, metoprolol tartarát i sukcinát ≥ 200 mg, karvediol ≥ 50 mg za den) (13).

Potvrzení vztahu mezi expresí β_3 -receptorů a příznivým působením v léčbě srdečního selhání například nebivololem a bisoprololem bude asi vyžadovat další studie (5).

Nicméně betablokátory se staly prakticky lékem první volby chronického srdečního selhání, není-li spontánní klidová komorová frekvence nižší než $60/\text{min.}$ Lékem volby je bisoprolol, metoprolol sukcinát, karvediol a nebivolol (2, 14). Betablokátory jsou přínosné bez ohledu na věk, renální funkci a řadu dalších parametrů (15).

Betablokátory mají ale i nežádoucí účinky budící často obavu z jejich použití. Betablokátory

mohou být přesto velmi přínosné i v přítomnosti zdánlivých kontraindikací jejich podání.

Nežádoucí účinky

Za jednoznačně nežádoucí účinky betablokátorů lze považovat bronchokonstrikční efekt u málo β_1 -selektivních blokátorů, navození bradyarytmie, u disponovaných jedinců vazospasticita a v akutní fázi srdečního selhání negativně inotropní efekt. Často je ale za negativně inotropní efekt považován jen důsledek odstranění kompenzační tachykardie nezbytné pro zvládnutí hemodynamické situace při těžce alterovaném výkonu srdeční pumpy. Nadměrný stupeň zpomalení srdeční frekvence nebo přílišný pokles tlaku je však spíše otázka dávky než nežádoucí účinek. Relativně opomíjeným, ale přitom dosti častým nežádoucím účinkem, je snížení potence. S poklesem krevního tlaku a srdečního výdeje souvisí pocit únavy. Nepříznivé dlouhodobé dopady betablokátorů na lipidový a glycidový metabolismus hrají u současných betablokátorů jen velmi malou roli. Při dlouhodobějším užívání selektivnějších betablokátorů se klinicky relativně významné nežádoucí účinky objevují zhruba u 10% pacientů. Řada z nich je ale překonatelná.

Akutní srdeční selhání a akutní infarkt myokardu

Akutní srdeční selhání bylo vzhledem k oba-
vě 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 vysloveně nabízí. Přínos betablokátorů při srdečním selhání s vysokým srdečním výdejem například při tyreotoxikóze je zcela logický. Chronická nebo paroxysmální fibrilace síní s tendencí k vyšší srdeční frekvenci se vyskytuje u více než 40% nemocných se srdečním selháním. Betablokátory jsou v této situaci velmi přínosné přes výše zmíněné neovlivnění mortality.

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

snížovaly mortalitu o 13–19 % (1). Ze studií ale byli 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 (16). 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 (17, 18). Podle metaanalýzy novějších studií s léčbou betablokátory v akutní fázi infarktu myokardu léčených primární angioplastikou však mortalita ovlivňována není. Je jen mírně snížen počet reinfarktů a anginy pectoris za cenu nárůstu výskytu srdečního selhání (19). V časně fázi AIM léčeného primární PCI betablokátory tedy v současnosti jistě nejsou doporučovány paušálně. U nemocných s akutním srdečním selháním s chrupky více než bazálně je doporučována při zahajování léčby velká opatrnost. Nicméně podle současných doporučení je i.v. podávání krátkodoběji působících betablokátorů při trvající tachykardii, známkách ischemie a systolickém tlaku vyšším než 90 mmHg postupem volby (2, 10).

U nemocných s akutní dekompenzací chronického srdečního selhání má být podle současných doporučení zavedená terapie betablokátory ponechána. Betablokátor má být pokud možno zachován i **v léčbě nemocných s chronickým srdečním selháním chystaným k nekardiální operaci** (20). Vysazení betablokátoru často vede k rebound fenoménu s výraznou nežádoucí tachykardií. V případě poklesu krevního tlaku při dekompenzaci srdečního selhání má být dávka betablokátoru přechodně snížena. Při poklesu systolického tlaku pod 90 mmHg 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 doporučenou nebo tolerovanou dávku (2, 13).

Takotsubo syndrom

Takotsubo syndrom neboli syndrom stresové kardiomyopatie je zřejmě podmíněn vysokou koncentrací katecholaminů v cirkulaci. Použití betablokátorů je logickou volbou v léčbě, a to i při srdečním selhání. Experimentální práce ukázaly, že podávání metoprololu urychluje normalizaci funkce levé komory a snížení adrenalinem indukované kardiomyocytolýzy (21). Betablokátory by tedy měly být při takotsubo syndromu podávány i přes relativní hypotenzi s cílem klidové srdeční frekvence kolem 60/min. V přítomnosti manifestního srdečního selhání je samozřejmostí up-titrace prováděná velmi opatrně.

Bronchokonstrikční stavy

Obava z bronchokonstrikce v důsledku blokády β_2 -receptorů je nejčastějším důvodem nepodání betablokátorů. 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 % (22). Také podle prospektivní studie tolerovalo β_1 -selektivní blokátoři dobře 31 % astmatiků (23). Bronchokonstrikční efekt se projevuje velmi rychle po podání betablokátorů. V případě venózního podání léku se manifestuje téměř ihned. Je to vlastně výhoda. Nežádoucí účinek lze rychle diagnostikovat a reagovat na něj. Většina nemocných s chronickou bronchopulmonální obstrukční nemocí β_1 -selektivní blokátoři toleruje bez problémů a v přítomnosti srdečního selhání z ní výrazně profituje.

Hypertenze a srdeční selhání

Velká část srdečních selhání souvisí s dekompenzací arteriální hypertenze. Antihypertenzní efekt betablokátorů je dobře známý a dlouhodobě využíván jak v chronické léčbě, tak v řešení akutních stavů. Z použití jako léku první volby byly betablokátory vytlačeny. U nemocných s hypertenzí s vyšší srdeční frekvencí a dispozicí k srdečnímu selhání jsou ale stále lékem volby. Zásadní je využití betablokátorů u emergentních hypertenzních stavů, které samozřejmě

příspěvají k rozvoji srdečního selhání. Zásadní výhodu mají betablokátory v léčbě **hypertenze provázející ischemické cévní mozkové příhody**. Na rozdíl od většiny antihypertenziv nenavozují vazodilataci v oblasti kolem ischemického ložiska v mozku a nezvyšují tak riziko zvětšení ložiska steal fenoménem. Betablokátory ať už v kombinaci se slabou α -blokádou v podobě labetalolu nebo čisté betablokátory jsou klasickým lékem **pro preeklampsii a eklampsii**. Základem léčby hypertenze je betablokátor také **při akutní disekci aorty** s představou snížení pulzového tlaku, a tedy namáhání cévní stěny s rizikem další disekce.

Hypotenze

Nemocní s těžším srdečním selháním mají často nižší krevní tlak až hypotenzi. Pro pokles krevního tlaku užívá v léčbě chronického srdečního selhání doporučené maximální a léčebně nejpřínosnější dávky betablokátorů méně než jedna čtvrtina nemocných (24). Otázkou je, zda i tito nemocní mohou a mají být betablokátory léčeni a jak. V zásadě je doporučena snaha o opatrné navyšování dávky od nejnižší možné. Rozhodující je klinický obraz a ne jen prosté neinvazivní měření krevního tlaku na paži, které nemusí poskytovat zcela vyhovující informaci o hemodynamické situaci. Pokud nemocný pro hypotenzi netoleruje současně malou dávku betablokátoru a ACEi, je při dispozici k tachykardii preferován betablokátor. Při incipientním diabetu mellitu budou zase preferovány ACEi. Nově vzniká dilema také při podávání sacubitrilu s valsartanem. Tato jinak v léčbě srdečního selhání přínosná léčba je často limitovaná právě hypotenzí. Preferenci bude mít většinou asi betablokátor s větší nadějí na pomalou up-titraci.

Syndrom bradykardie-tachykardie

U nemocných s tachykardií či tachyarytmií, ale s anamnézou významné bradykardie, respektive bradyarytmie, je výhodnou možností otestování schůdnosti léčby betablokátory úvodní intravenózní terapií ultrakrátce působícími preparáty typu landiololu či esmololu. K vyřešení eventuální bradykardie stačí léčbu přerušit a není potřeba kardiostimulace. Vyzkoušení perorální léčby budí menší obavy, pokud je tolerován ultrakrátce působící intravenózní betablokátor.

Postupy při rizikovosti podání betablokátorů

V prevenci nežádoucích účinků betablokátorů je na prvním místě vyloučení akutních bronchokonstrikčních stavů v anamnéze. Je samozřejmě dobré být si vědom i stabilní chronické bronchopulmonální obstrukční choroby a bronchiálního astmatu, i když nejsou, jak naznačují výsledky ze studií, absolutní kontraindikací podávání betablokátorů. Samozřejmě při závažné respirační insuficienci a možnosti použití jiné medikace než betablokátoru je vhodné nejdříve vyzkoušet alternativy (např. verapamil s bradykardizujícím a antihypertenzním, ale i proarytmogenním a větším negativně inotropním efektem) a rizikovější podání betablokátoru zkoušet až po otestování neúčinnosti či nevhodnosti alternativ. Druhým preventivním krokem je zahájení léčby jen malou testovací dávkou, která většinou stačí ke zjištění dispozice k bronchospasticitě. Při zahajování i.v. terapie (viz dále) je samozřejmě vhodné monitorování saturace O₂ a srdeční frekvence, respektive srdečního rytmu a krevního tlaku. V ambulantní praxi venózní krátkodobě působící preparáty nejsou k dispozici a není čas na jejich testování. V případě velké potencionální prospěšnosti chronické léčby betablokatorem a současném velkém riziku nežádoucího účinku se vyplatí napoprvé otestování tolerance betablokátoru podáním venózního preparátu, např. v nemocniční ambulanci srdečního selhání. Perorální léčbu je vhodné při známém anamnestickém riziku bronchospasticity zahajovat maximálně β 1-selektivním lékem typu bisoprololu nebo nebivololu, a to co nejmenší dostupnou dávkou. Při potřebě menšího bradykardizujícího efektu je lékem volby při chronickém srdečním selhání nebivolol. Vysoce selektivní perorální prepará-

ty mají všechny delší poločas účinku. V tomto směru volba není.

Ultrakrátce působící vysoce β 1-selektivní blokátory

U rizikových nemocných může k překonání obav z nežádoucích účinků betablokátorů přispět použití ultrakrátce působícího β 1-selektivního blokátoru esmololu. Eliminační poločas esmololu je pouhých 9 minut a účinek odeznívá i při podávání vyšší dávky 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 μ g/kg během 1 minuty) následovaným infuzí s rychlostí podání 50–500 μ g/kg/min. Dávka je titrována po 4 až 6 minutách. K otestování použitelnosti betablokátoru může pomoci bolusové podání 1/3 a poté 2/3 ampule o obsahu jen 100 mg esmololu (25, 26). Opakovaně byla popsána velmi dobrá zkušenost s podáváním esmololu přes přítomnost významného srdečního selhání (3, 27, 28).

I metoprolol ve studii MIAMI u nemocných s tlakem v zaklínění více než 30 mmHg snižoval zřetelně plicní tlaky levé komory. Nemocní s vyššími tlaky v zaklínění nebyli do studie zařazováni (29). Sami jsme referovali o řadě zkušeností s použitím betablokátorů při relativních kontraindikacích jejich použití (30).

Nabídka ultrakrátce působících β 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. Jak pro esmolol tak pro landiolol jsou referovány zkušenosti z menších studií o přínosnosti kombinace s nižší dávkou katecholaminů. Cílem je ovlivnění nežádoucích tachykardií především při léčbě septických šokových stavů a v perioperačním období (31).

Řešení nežádoucích účinků

V léčbě nežádoucích účinků betablokátorů v případě krátkodobě kontinuálně i.v. podávaných léků, jako je esmolol a landiolol stačí zastavení medikace, uklidnění nemocného informací o pomíjivosti eventuálního zhoršení dušnosti během několika minut. Zklidňující farmakoterapie nebývá potřeba. Při výraznější hypoxii je podle situace možné přechodné navýšení oxygenoterapie. Po bolusovém podání metoprololu i.v. s delším poločasem účinku může výjimečně dojít na potřebu inhalačního podání betamimetika. Podání katecholaminů může být potřeba při nepříznivém poklesu srdeční frekvence a krevního tlaku. Na potřebu neinvazivní ventilace či potřebu ještě agresivnější léčby dojde zcela výjimečně, a to přes v praxi dosti časté podávání bolusů metoprololu bez dostatečné znalosti anamnestických dat.

Závěr

Je patrné, že betablokátory lze v současnosti zavést do léčby téměř všem nemocným se srdečním selháním a vyšší srdeční frekvencí. Někdy však musí být titrace dávky velmi pomalá a pokus o nasazení betablokátoru musí být třeba opakován za jiných klinických podmínek a s jiným typem betablokátoru. V překonání obav z nežádoucích účinků betablokátorů pak mohou velice pomoci krátkodobě působící intravenózně podávané preparáty.

LITERATURA

1. Borchard U. Klinische Pharmakologie der β -Rezeptorenblocker. Basel. Aesopus-Verlag, 1996.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association of the ESC, Eur Heart J 2016; 37: 2129–2200.
3. 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.
4. Grandi E, Ripplinger CM. Antiarrhythmic mechanisms of beta blocker therapy. Pharmacol Res. 2019 Aug; 146. Epub 2019 May 14.

5. Dessy C, Balligand JL. Beta3-adrenergic receptors in cardiac and vascular tissues emerging concepts and therapeutic perspectives. Adv Pharmacol 2010; 59: 135–163.
6. Cannavo A, Koch WJ. Targeting β 3-Adrenergic Receptors in the Heart: Selective Agonism and β -Blockade. J Cardiovasc Pharmacol 2017; 2: 71–78.
7. Sharma V, Parsons H, Allard MF, McNeill JH. Metoprolol increases the expression of beta(3)-adrenoceptors in the diabetic heart: effects on nitric oxide signalling and forehead transcription factor-3. Eur J Pharmacol 2008; 595: 44–51.
8. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9–13.
9. 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.

10. 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.
11. Veverka A, Salinas JF. Nebivolol in the treatment of chronic heart failure. Vasc Health Risk Manag 2007; 3: 647–654.
12. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, et al. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2017; 69: 2885–2896.
13. Lam PH, Gupta N, Dooley DJ. Role of High-Dose Beta-Blockers in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Elevated Heart Rate. Am J Med. 2018; 131: 1473–1481.

Další literatura u autora
a na www.medicinapropraxi.cz