



Lékové profily

metoprololum

Doc. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.

Doc. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny,
Brno

Farmakologická skupina

Selektivní blokátor β_1 -adrenergních receptorů bez vnitřní sympatomimetické aktivity (ISA).

Stručná charakteristika

Metoprolol je selektivní blokátor β_1 -adrenergních receptorů. Tato jeho selektivita není absolutní, při vyšším dávkování blokuje i β_2 -receptory. Snižuje srdeční frekvenci, srdeční výdej v klidu i při námaze, vede k poklesu systolického tlaku zejména při námaze, brání reflexní ortostatické tachykardii. Metoprolol nemá vnitřní sympatomimetickou aktivitu, ani aktivitu stabilizující membrány. Snižuje spotřebu kyslíku v myokardu při různých stupních fyzické aktivity, což příznivě ovlivňuje dlouhodobou terapii anginy pectoris. U pacientů po prodělaném akutním infarktu myokardu snižuje významně dlouhodobou mortalitu. U stabilizovaného chronického srdečního selhání (funkční klasifikace NYHA II-III) metoprolol přidaný k léčbě inhibitory ACE, event. diuretiky a digoxinem, snižuje výskyt náhlé smrti a zpomaluje progresi srdečního selhání.

V důsledku význačného účinku prvního průchodu játry jsou po perorální aplikaci plazmatické koncentrace asi poloviční proti podání intravenóznímu, při opakovaném podání až 70%. Vazba na bílkoviny plazmy je nízká - asi 5-10 %, vylučování se děje po metabolizaci v játrech na neúčinné metabolity močí. U výrazných poruch jaterních funkcí je třeba zvážit snížení dávek. Mezi koncentracemi léčiva v plazmě a snížením tepové frekvence po námaze je přímý vztah. Současné podání potravy zvyšuje biologickou dostupnost účinné látky o 30-40 %. Biologický poločas eliminace je asi 3,5 hodiny.

Hlavními indikacemi metoprololu jsou hypertenze, angina pectoris, stavy po

Souhrn

Vítovec J, Špinar J. *Metoprololum*. *Remedia* 2000;10:76-86.

Metoprolol je selektivní blokátor β_1 -adrenergních receptorů, při vyšším dávkování blokuje i β_2 -receptory. Snižuje srdeční frekvenci, srdeční výdej v klidu i při námaze, systolický tlak zejména při námaze, brání reflexní ortostatické tachykardii. Metoprolol nemá vnitřní sympatomimetickou aktivitu, ani aktivitu stabilizující membrány. Snižuje spotřebu kyslíku v myokardu při různých stupních fyzické zátěže, což příznivě ovlivňuje dlouhodobou terapii anginy pectoris. U pacientů po prodělaném akutním infarktu myokardu snižuje významně dlouhodobou mortalitu. U stabilizovaného chronického srdečního selhání (funkční klasifikace NYHA II-III) metoprolol přidaný k léčbě inhibitory ACE, event. diuretiky a digoxinem, snižuje výskyt náhlé smrti a zpomaluje progresi srdečního selhání. Metoprolol je indikován u hypertenze, anginy pectoris, akutního srdečního infarktu, stabilizovaného chronického srdečního selhání, arytmií, hypertyreózy a v profylaxi migrény.

Klíčová slova: metoprolol - adrenergní receptory - β_1 -selektivní blokátor (bez ISA) - hypertenze - angina pectoris - akutní srdeční infarkt - chronické srdeční selhání - arytmie - hypertyreóza - profylaxe migrény.

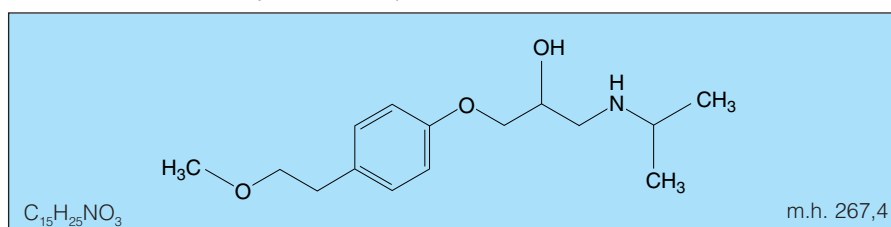
Summary

Vítovec J, Špinar J. *Metoprololum*. *Remedia* 2000;10:76-86.

Metoprolol is a β_1 -selective adrenergic receptor blocker. With higher doses both β_1 - and β_2 -receptors are blocked. Metoprolol decreases heart rate, cardiac output at rest and exertion, systolic pressure (particularly when exercising) and prevents orthostatic tachycardia. Metoprolol lacks both sympathomimetic and membrane stabilising activity. It decreases myocardial oxygen demand on various levels of activity, with a favourable effect in long-term therapy of angina pectoris. In patients with acute myocardial infarction the long-term mortality is significantly reduced. In case of stabilised chronic heart failure (functional classification NYHA II - III), metoprolol added to the treatment consisting of ACE inhibitors and, possibly, diuretics and digoxin, decreases the occurrence of sudden heart death and prevents the progression of cardiac insufficiency. Metoprolol is indicated in hypertension, angina pectoris, acute myocardial infarction, stabilised chronic heart failure, arrhythmia, hyperthyroidism and in the prophylaxis of migraine.

Key words: metoprolol - adrenergic receptor - β_1 -selective blocker (without ISA) - hypertension - angina pectoris - acute myocardial infarction - chronic heart failure - arrhythmia - hyperthyroidism - prophylaxis of migraine.

Obr. 1 Strukturální chemický vzorec metoprololu





Léčivé přípravky, obsahující metoprolol, registrované v ČR

prodělaném akutním infarktu myokardu, stabilizované chronické srdeční selhání, arytmie, hypertyreóza, profylaxe migrény.

Dávkování injekční lékové formy: 5 mg i.v. rychlostí 1-2 mg za minutu. Obvykle bývá dostatečná dávka 10-15 mg metoprololu. Dávkování perorální lékové formy: při srdečním selhání je počáteční dávka od 12,5 mg - dávku titrujeme na 25, 50, 100 a 200 mg po 2-4 týdnech. V ostatních indikacích je obvyklá dávka 2x 50-100 mg, u retardovaných lékových forem 50-200 mg.

Kontraindikací jsou AV blokády II. a III. stupně, symptomatická bradykardie před zahájením terapie, akutní srdeční selhání, syndrom chorého sinu, asthma bronchiale, těžká porucha periferního prokrvení s klidovými bolestmi, event. trofickými defekty, hypotenze se systolickým krevním tlakem pod 100 mm Hg a akutní srdeční slabost. Relativní kontraindikací je stabilizovaná chronická obstrukční plicní nemoc.

Chemické a fyzikální vlastnosti

Metoprolol je chemicky 1-[4-(2-methoxyethyl)fenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]-2-propanol.

V lékových formách je obsažen ve formě soli s kyselinou vinnou (**metoprolol tartarat**, *metoprololi tartras*) nebo s kyselinou jantarovou (**metoprolol sukcinat**, *metoprololi succinas*).

Molekulová hmotnost:

267,38 (*metoprolol*)

684,82 (*metoprololi tartras*)

652,82 (*metoprololi succinas*)

Sumární vzorec:

$C_{15}H_{25}NO_3$ (*metoprolol*)

$C_{34}H_{56}N_2O_{12}$ [($C_{15}H_{25}NO_3$)₂· $C_4H_6O_6$] (*metoprololi tartras*)

$C_{34}H_{56}N_2O_{10}$ [($C_{15}H_{25}NO_3$)₂· $C_4H_6O_4$] (*metoprololi succinas*)

Dávkování se uvádí v miligramech metoprolol tartaratu. Přitom platí, že 1 mg metoprolol tartaratu odpovídá přibližně 0,953 mg metoprolol sukcinatu.

Metoprolol tartarat (*metoprololi tartras*) je bílý krystalický prášek (nebo bezbarvé krystaly), velmi snadno rozpustný ve vodě, snadno rozpustný v 96% ethanolu a v dichlormethanu a těžce rozpustný v acetonu.

Metoprolol sukcinat (*metoprololi succinas*) je bílý krystalický prášek, snadno rozpustný ve vodě, mírně rozpustný v 96% ethanolu, těžce rozpustný v dichlormethanu a prakticky nerozpustný v acetonu.

Mechanismus účinku

Metoprolol je selektivní blokátor β_1 -adrenergních receptorů. Tato jeho selektivita není absolutní, při vyšším dávkování blokuje i β_2 -receptory. Podání vede ke snížení srdeční frekvence, ale i srdečního výdeje v klidu i při námaze, k poklesu systolického tlaku zejména při námaze, k zábraně reflexní ortostatické tachykardie. Léčivo nemá vnitřní sympatomimetickou aktivitu, ani aktivitu stabilizující membrány. V klinických studiích prokázal metoprolol antihypertenzní účinek v monoterapii nebo v kombinaci s diuretiky, v dávkách 100-200 mg denně. Snižuje spotřebu kyslíku v myokardu při různých stupních fyzické aktivity, což příznivě ovlivňuje dlouhodobý kli-

nický stav pacientů s anginou pectoris. Zvyšuje toleranci námahy a snižuje počet anginózních záchvatů.

U pacientů po prodělaném akutním infarktu myokardu snižuje významně dlouhodobou mortalitu bez ohledu na to, zda terapie byla zahájena ihned po akutním infarktu myokardu, nebo až po čtyřech týdnech. U chronického srdečního selhání ischemické i neischemické etiologie nebo způsobené dilatovanou kardiomyopatií, které je stabilizováno léčbou inhibitory ACE, event. diuretiky a digoxinem (funkční klasifikace NYHA II a III), má metoprolol příznivý vliv na snížení úmrtnosti, a to jak náhlou smrti, tak i v důsledku progresu srdečního selhání [1,2,5,11,17,23,32,39,43,53,56,62,76,83,92].

Farmakodynamické vlastnosti

Metoprolol blokuje agonistický účinek katecholaminů na srdce (uvolňovaných při zátěži anebo stresu). To znamená, že obvyklý vzestup srdeční frekvence, srdečního výkonu, stažlivosti srdce a krevního tlaku po akutním vzestupu koncentrace katecholaminů je metoprololem snižován. V případě vysokých koncentrací endogenního adrenalinu má metoprolol menší vliv na krevní tlak než neselektivní β -blokátory. Metoprolol v terapeutických dávkách přitom ve srovnání s neselektivními β -blokátory méně interferuje s bronchodilatačním účinkem vyvolaným β_2 -sympatomimetiky [5,25,30,42,50,80,95].

Ve srovnání s neselektivními β -blokátory **metoprolol** méně ovlivňuje uvolňování inzulínu, metabolismus cukrů a kardiovaskulární odpověď na hypoglykémii. Krátkodobé studie prokázaly, že meto-

ZÁKLADNÍ FARMAKOKINETICKÉ PARAMETRY METOPROLOLU	
parametr	hodnota
absorpce (%)	95
biologická dostupnost F (%)	50-70
maximální plazmatická koncentrace c_{max} ($\mu\text{g/l}$)	200
čas dosažení c_{max} t_{max} (h)	1,5-2,0
plocha pod křivkou plazmatické koncentrace AUC ($\text{nmol}\cdot\text{h/l}$)	1 500-2 000
vazba na plazmatické bílkoviny (%)	5-10
rovnovážný distribuční objem v ustáleném stavu V_{dss} (l/kg)	5,6
celková clearance Cl_{tot} (ml/s)	10-20
renální clearance Cl_{ren} (ml/s)	1,5
biologický poločas eliminace $t_{1/2}$ (h)	3-7 h
podíl vyloučený v nezměněné formě f_u (%)	5-10
dialyzovatelnost	nízká

Tab. 1

prolol může mírně zvýšit plazmatické koncentrace triglyceridů a snížit koncentrace volných mastných kyselin. V některých případech byl pozorován mírný pokles HDL cholesterolu, avšak menší než po podání neselektivních β -blokátů. Ve studii s metoprololem, která trvala několik let, bylo pozorováno významné snížení plazmatické koncentrace celkového cholesterolu [37,78,94].

Hypertenze

Podstatou antihypertenzního účinku *metoprololu* je především pokles srdečního výdeje v důsledku negativně inotropního a negativně chronotropního účinku, ale také snížení periferní cévní rezistence. Bylo také prokázáno, že metoprolol inhibuje uvolňování reninu. Metoprolol snižuje zvýšený krevní tlak v poloze vleže i vstoje. Při zahájení léčby metoprololem může být pozorován krátkodobý (několik hodin) a klinicky nevýznamný vzestup periferní cévní rezistence. V průběhu dlouhodobé léčby může být celková periferní rezistence snížena jako důsledek příznivého vlivu na hypertrofii rezistenčních arterií. Dlouhodobá antihypertenzní léčba snižuje hypertrofii levé komory, zlepšuje její diastolickou funkci a plnicí tlaky [13,17,36,41,42,74,77,88,90,91].

Angina pectoris

Antiischemický a antianginózní účinek *metoprololu* je způsoben nižší spotřebou kyslíku v myokardu při poklesu srdeční práce (v důsledku redukce srdeční kontraktility, frekvence a dotížení se snížením periferní rezistence) [4,10,15,17,28,66,83].

Arytmie

Antiarytmogenní působení *metoprololu* je dáno snížením adrenergní aktivity sinusového uzlu a zpomalením vedení vzruchu síňokomorovým (atrioventrikulárním) uzlem. Metoprolol má příznivý vliv na srdeční akci zejména u supraventrikulárních tachykardií nebo fibrilačních síní a při komorových extrasystolách. Metoprolol je vhodný pro léčbu funkčních srdečních poruch doprovázených palpitacemi a je též indikován u neurogenní vazovagální synkopy [8,14,47,57,59,67,81].

Infarkt myokardu

Příznivé ovlivnění prognózy pacientů s infarktem myokardu *metoprololem* je způsobeno především jeho antiarytmickými a antiischemickými účinky, menší podíl má jeho antiagregační a antitrombotické působení. U nemocných s akutním infarktem myokardu snižuje metoprolol mortalitu, především snížením rizika náhlé smrti. Je to alespoň zčásti důsledek preventivního působení metoprololu na vznik fibrilace komor. Tento příznivý antifibrilační účinek má dvojitý vysvětlení - vagový účinek na elektrickou stabilitu myokardu a přímý vliv na β_1 -adrenergní receptory v myokardu [7,29,31,37,38,39,54,60].

Farmakokinetické vlastnosti

Metoprolol je po perorálním podání rychle a téměř úplně resorbován. Biologická dostupnost je zvyšována současným příjmem potravy o 30 až 40 %. V důsledku silného efektu prvního průchodu játry (first pass effect) jsou však plazmatické koncentrace asi poloviční proti podání intravenóznímu, při opakovaném podání až 70%. Vrchol plazmatických koncentrací nastává asi za 1,5-2 hodiny po podání. Farmakokinetické parametry metoprololu, především míra pre-systémové biotransformace, vykazují značnou interindividuální variabilitu. Vazba na bílkoviny plazmy je nízká - asi 5-10 % (viz tab. 1).

Metoprolol je rychle distribuován do periferních tkání a má poměrně velký distribuční objem (3 až 6 l/kg). Proniká hematoencefalickou bariérou a jeho koncentrace v mozkové tkáni několikanásobně převyšují plazmatickou koncentraci. Vyšší koncentrace jsou nalézány také v plicích, játrech a ledvinách.

Vylučování metoprololu probíhá po metabolismu v játrech na neúčinné metabolity močí. Jen asi 10 % metoprololu je vyloučeno v nezměněné podobě. Zhoršená funkce ledvin nemá vliv na rychlost eliminace vlastního metoprololu, ale eliminace jeho metabolitů je zpomalena. Významná kumulace metabolitů byla pozorována u pacientů s glomerulární filtrací (GFR) 0,1 ml/s, ale bez vlivu na účinek metoprololu. Jaterní cirhóza nebo jiné poškození funkce jater může zvýšit biologickou dostupnost metoprololu, prodlužovat jeho biologický poločas a snižovat jeho clearance. Pacienti s portokavální anastomózou mají celkovou clearance metoprololu (Cl_{tot}) přibližně 0,3 l/min a biologickou dostupnost (v hodnotách AUC) až šestkrát větší než zdraví jedinci. Existuje přímý vztah mezi koncentracemi a snížením tepové frekvence po námaze. Biologický poločas eliminace je asi 3,5 hodiny. V porovnání s konvenčními lékovými formami se u retardovaných forem prodlužuje absorpční fáze a tím i délka účinku. To vede i k lepší snášenlivosti a vyšší β_1 -selektivitě.

Nová léková forma, tzv. ZOK, umožňuje postupné uvolňování účinné látky v gastrointestinálním traktu v průběhu 24 hodin, takže je možné podávat metoprolol 1x denně. Účinná látka je uložena ve formě mikrotobolek (obsahujících metoprolol ve formě sukcinátu) obalených semipermeabilní polymerovou membránou. Několik set těchto mikrotobolek tvoří 1 tabletu ZOK. Tekutina proniká do jádra mikrokapsle, rozpouští jej a nasycená tekutina proniká konstantní rychlostí přes membránu do střevního lumen. Tento proces pokračuje, dokud zůstává roztok v mikrotobolece saturovaný, což trvá asi 20 hodin. Profil kinetiky je hodnocen jako nultého řádu, tj. nezávislý na počáteční koncentraci. Uvolňování látky nezávisí ani na jiných fyziologických faktorech ve střevě, jako je pH, peristaltika nebo množství potravy. Znamená to, že plazmatické koncentrace jsou udržovány po celých 24 hodin se zcela nepatrným kolísáním.

Po intravenózním podání *metoprololu* dochází během 5-10 minut k rychlé distribuci léčiva. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo v průběhu 20 minut (t_{max}). Ačkoli profily plazmatických koncentrací vykazují značnou interindividuální variabilitu, je individuální reprodukovatelnost plazmatických koncentrací léčiva dobrá, a v dávkovém rozmezí 5-20 mg je lineárně závislá na nitrožilně podané dávce [1,2,11,17,21,22,23,43,46,48,53,61,68,70,95].

Klinické zkušenosti

Hypertenze

Velké multicentrické studie prokázaly, že při léčbě hypertenze β -blokátory, do-

cháží k významnému poklesu úmrtnosti, především na cévní mozkové příhody. Za nejpodstatnější mechanismus hypotenzního účinku je považováno snížení srdečního výdeje v důsledku poklesu srdeční frekvence a snížení kontraktility myokardu. Antihypertenzní účinnost β -blokátorů při monoterapii se udává kolem 40 % léčených pacientů se středně těžkou hypertenzí. Antihypertenzní účinek byl prokázán ve všech věkových skupinách, lepších výsledků se však dosahuje u mladších pacientů. Pokles krevního tlaku je úměrný jeho počáteční výši, míře sympatické stimulace a plazmatické koncentraci katecholaminů. β -blokátory jsou účinnější u hypertenze s vysokou plazmatickou reninovou aktivitou. Je zajímavé, že o úspěšnosti rozhodují i etnické rozdíly. Zdá se, že u obyvatel černé pleti jsou β -blokátory méně účinné [11,13,36,41,42,55,74,77,90,91,94,99].

Kombinace metoprololu a ostatních antihypertenziv

Diuretika - mechanismus účinku metoprololu a diuretik se liší a jejich vzájemný vliv se zesiluje. U pacientů, kteří ne reagují dostatečně na léčbu β -blokátory, byla pozorována retence vody, která působí proti jejich antihypertenznímu účinku. I toto je racionálním zdůvodněním této kombinace.

Blokátory vápníkového kanálu dihydropyridinové řady - kombinace je výhodná, metoprolol brání tachykardii. Kombinace s verapamilem ani diltiazemem není vhodná, hlavně pro sumaci bradykardizujícího a negativně inotropního vlivu.

Inhibitory ACE - kombinace není z pohledu antihypertenzního účinku zcela vhodná. Na tuto kombinaci reagují dobře pacienti s vysokou aktivitou sympatiku a zvýšenou plazmatickou reninovou aktivitou.

Přímo působící vazodilatancia (dihydralazin, minoxidil) - metoprolol zamezí tachykardii, kterou tyto látky vyvolávají reflexně podrážděním baroreceptorů [13,40,55,77,88].

Ischemická choroba srdeční

Antianginózní účinek β -blokátorů spočívá především v potlačení sympatoadrenergní aktivity, čímž dojde ke snížení srdeční frekvence i srdeční kontraktility. K jejich účinku přispívá i současně snížení krevního tlaku. Při antianginózní terapii β -blokátory je využíván i jejich antiarytmický účinek. Mezi srdeční frekvencí a antianginózním účinkem je úzká korelace, nejlépe hodnotitelná vzestupem srdeční frekvence při zátěži. Velké mortalitní studie u pacientů s anginou pectoris a β -blokátory nebyly provedeny a zřejmě již ani z etických důvodů provedeny nebudou. Na význam podávání β -blokátorů u pacientů s anginou pectoris te-

dy usuzujeme jednak z poinfarktových studií (které zahrnuly velký počet nemocných s anginózními obtížemi), jednak z menších, většinou ergometrických studií. β -blokátory jsou zvláště účinné při vysokém sympatoadrenergním napětí. Většina pacientů trpí záchvaty anginy pectoris při psychické či fyzické zátěži, tedy za situace, kdy se zvyšuje napětí sympatiku, což je jedním z teoretických zdůvodnění velmi dobrého účinku β -blokátorů [4,10,15,17,28,63,83,97].

Prognostický význam němě ischemie je srovnatelný s bolestivou formou anginózních záchvatů, a proto je její léčba nutná [10,66,78] a podávání β -blokátorů v této indikaci oprávněné.

β -blokátory při akutním infarktu myokardu jsou jednoznačně doporučovány, pokud se nevyskytují kontraindikace (hypotenze, bradykardie, AV blokády). V ischemizované tkáni zanikají buněčné struktury, ze kterých se uvolňuje noradrenalin. Úzkost, strach i bolest vedou k masivní aktivaci sympatiku. Ve studii MIAMI (Metoprolol In Acute Myocardial Infarction) byl pacientům s akutním infarktem myokardu podáván **metoprolol** či placebo. Celkový pokles úmrtnosti po 15 dnech byl 13 %. Ve studii TIMI-II bylo sledováno podání metoprololu po trombolýze. Ačkoli jednoletá mortalita se v jednotlivých skupinách nelišila, metoprolol podaný i.v. výrazně snížil akutní koronární úmrtnost a reinfarkty. Velmi málo informací je o podání β -blokátorů před a/nebo těsně po přímé angioplastice, přesto je jejich podání většinou doporučováno. Metaanalýza studií s β -blokátory u akutního infarktu myokardu ukazuje, že dochází k poklesu úmrtnosti o 14 %, poklesu nefatální srdeční zástavy o 15 % a nefatálního infarktu o 18 %. Vzhledem k možným komplikacím by i.v. aplikované β -blokátory u akutního infarktu myokardu měly být podány až v nemocnici [7,31,39,60,62,64,98,100].

β -blokátory v sekundární prevenci po infarktu myokardu jsou zkoumány již několik desítek let. Začátkem 80. let byla publikována i americká studie BHAT (Beta Blocker Heart Attack Trial), která sledovala skoro 4 000 pacientů po dobu jednoho až tří let. Celková úmrtnost byla snížena o 26 %. Při podrobnějším rozboru preventivních studií po infarktu myokardu zjistíme, že nejvíce budou z léčby β -blokátory profitovat pacienti starší 60 let, trpící komorovými extrasystolami a jinými arytmiemi [37,54,96].

Arytmie

Antiarytmický účinek β -blokátorů je především v inhibici β -receptorů v myokardu. Blokáda postsynaptických receptorů potlačuje arytmogenní působení adrenalinu a noradrenalinu, inhibice presynaptických receptorů snižuje uvolňování noradrenalinu. Antiarytmický účinek β -blokátorů tedy výrazně závisí na

aktivaci sympatiku. β -blokátory ovlivňují jak tvorbu, tak vedení vzruchu, a to především v sinusovém a síňokomorovém uzlu, kde snižují prostup vápníku přes membránu do buněk. β -blokátory mohou potlačovat „reentry-tachykardie“. Dlouhodobý účinek β -blokátorů se projevuje snížením srdeční frekvence, prodloužením efektivní refrakterní fáze síní, prodloužením A-H periody, snížením Wenckebachova bodu či prodloužením QT intervalu [8,57,59,67,81].

Na léčbu β -blokátory dobře odpovídají tyto typy arytmií:

- Sinusová tachykardie, především hyperkinetický syndrom a sinusové tachykardie spojené se zvýšenou sympatoadrenergní aktivitou (stres, úzkost, hypertyreóza).
- Síňové extrasystoly u pacientů s ICHS.
- Supraventrikulární tachykardie, včetně fibrilace a flutteru síní, kde β -blokátory zpomalují vedení v AV uzlu, málo účinné jsou naopak v nastolení sinusového rytmu.
- WPW syndrom.
- Komorové arytmie reagují dobře na β -blokátory, je-li jejich příčina ve vysoké sympatické tonizaci srdce, především během psychické či fyzické námahy. β -blokátory snižují fibrilační práh a vulnerabilitu myokardu. Jsou plně indikovány u extrasystol typu R na T, extrasystol v salvách a u polymorfních extrasystol.
- β -blokátory jsou indikovány v léčbě arytmií při hypertyreóze a intoxikaci digoxinem (nikoli u AV blokád a bradykardie).

Chronické srdeční selhání

V roce 1975 poprvé publikoval Waagstein a spol. práci o vlivu dlouhodobé blokády β -receptorů u dilatované kardiomyopatie u sedmi pacientů, u kterých byla neinvazivně sledována funkce levé komory. Studie prokázala zlepšení hemodynamických ukazatelů. Poté následovala v roce 1979 práce Swedberga a spol., kteří ukázali v nerandomizované skupině 24 pacientů, že pokud kromě **digoxinu** a diuretik dostávali β -blokátor (**metoprolol**, **practolol** či **alprenolol**), vyskytovala se u nich nižší mortalita než u retrospektivně vybraných kontrolních pacientů, kteří byli léčeni pouze diuretiky a digoxinem. Waagstein a spol. v roce 1993 publikovali výsledky studie MDC (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy), která prokázala snížení nutnosti srdeční transplantace po metoprololu [38,76,85,86,87].

Patofyziologický podklad neurohumorální aktivace u srdečního selhání spočívá především v nepříznivém působení katecholaminů, které mají řadu nepříznivých účinků na myokard. β -blokátory snižují spotřebu kyslíku v myokardu, za-

CHARAKTERISTIKA SOUBORU STUDIE MERIT-HF

počet pacientů	metoprolol=1 990 placebo=2 001
funkční třída NYHA	II - 41 % III - 56 % IV - 3 %
srdeční frekvence	82/min
krevní tlak	130/78 mm Hg
ejekční frakce	28 %
přídavná léčba	diuretika - 91 % inhibitory ACE - 90 % blokátory receptoru AT ₁ pro angiotenzin II - 7 % digoxin - 63 % kyselina acetylsalicylová - 46 % hypolipidemika - 26 %
průměrná doba sledování	18 měsíců

Tab. 2

Tab. 3

VÝSLEDKY STUDIE MERIT-HF

úmrtnost	pokles o
celková	34 %
kardiovaskulární	38 %
úmrť pro zhoršení srdečního selhání	49 %
náhlá smrt	41 %
hospitalizace	pokles o
všechny hospitalizace	16 %
hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání	30 %
úmrtnost a hospitalizace	19 %

braňují toxickému působení katecholaminů, upravují hustotu (denzitu) β -receptorů v myokardu (tzv. „up regulation“), potlačují vznik maligních arytmií, snižují neurohumorální stimulaci (katecholaminy, angiotenzin II, endotelin) a upravují srdeční frekvenci, mají antiischemický účinek, což je výhodné zvláště u ischemické choroby srdeční [18,20,24,33,51,65,75,79,82,84,92,93].

V roce 1998 byla předčasně ukončena pro velmi příznivý účinek *metoprololu* mortalitní studie MERIT-HF, která sledovala vliv β_1 -selektivního blokátoru na srdeční selhání [56]. Charakteristika souboru a výsledky studie MERIT-HF jsou uvedeny v tab. 2 a 3, a na obr. 2. Závěr studie MERIT-HF je jednoznačný - snížení mortality nemocných se stabilizovaným srdečním selháním, a to jak náhlou smrtí, tak progresí srdečního selhání, dále také zlepšení kvality života nemocných [56,84,92].

Zařazení do současné palety léčiv

Hypertenze: metoprolol patří do široké palety β -blokátorů, které se používají jako léky první volby pro monoterapii.

Akutní infarkt myokardu: dle medicíny založené na důkazech (evidence based medicine - EBM) je metoprolol jako představitel β_1 -selektivních blokátorů jednoznačně indikován u nemocných po akutním srdečním infarktu, kde významně snižuje riziko náhlé smrti.

Ischemická choroba srdeční s bolestivou (angina pectoris) i nebolestivou formou (němá ischemie): metoprolol je také jedním se základních β -blokátorů, který snižuje frekvenci záchvatů anginy pectoris i epizody němé ischemie s prevencí náhlé smrti.

Arytmie: metoprolol se ukázal účinným antiarytmikem v léčbě jak supraventrikulárních, tak i komorových arytmií, a též je užíván v léčbě neurogenní vazovagální synkopy.

Chronické srdeční selhání: řada menších hemodynamických studií prokázala výhodnost a bezpečnost metoprololu v této indikaci. Dle multicentrické, dvojité slepé studie MERIT-HF, kde byl metoprolol srovnáván proti placebo, a která prokázala snížení úmrtnosti jak na náhlou smrt, tak na progresi srdečního selhání u pacientů funkční klasifikace NYHA II, III u stabilizovaného chronického srdečního selhání léčeného inhibitory ACE, diuretiky a event. digoxinem [34,71,72]. Další užití metoprololu jsou migrenózní bolesti, tremor, palpitace [16,44,52].

Indikace

- Hypertenze jak v monoterapii, tak i v kombinaci s jinými antihypertenzivy.
- Angina pectoris.

- Akutní infarkt myokardu.
- Chronické srdeční selhání hemodynamicky stabilizované léčbou inhibitory ACE, event. diuretiky a/nebo digoxinem.
- Sekundární prevence ischemické choroby srdeční.
- Arytmie, zejména supraventrikulární tachykardie, supraventrikulární a komorové extrasystoly, fibrilace a flutter síní.
- Léčba funkčních srdečních poruch s palpitacemi.
- Doplněk při léčení thyreotoxikózy.
- Profylaxe migrény.

Kontraindikace

Přecitlivělost na metoprolol a příbuzné látky, AV blokády II. a III. stupně, významná bradykardie před zahájením terapie, akutní, nedostatečně kompenzované srdeční selhání, syndrom chorého sinu, těžká porucha periferního prokrvení s klidovými bolestmi, event. trofickými defekty. Akutní infarkt myokardu s bradykardií pod 45/minutu, s AV blokádou I.-III. stupně, hypotenzí se systolickým krevním tlakem pod 100 mm Hg a/nebo akutním srdečním selháním.

U většiny přípravků s obsahem metoprololu je mezi kontraindikacemi uváděno i asthma bronchiale, protože terapie akutního záchvatu je při současné terapii metoprololem méně účinná a ohrožuje nemocného. Mezi relativní kontraindikace patří i chronická obstrukční choroba bronchopulmonální. Tito nemocní individuálně reagují výskytem bronchiálních spasmů na různé dávky metoprololu, což vede často k přerušení terapie [11,49,58,78,84].

Nežádoucí účinky

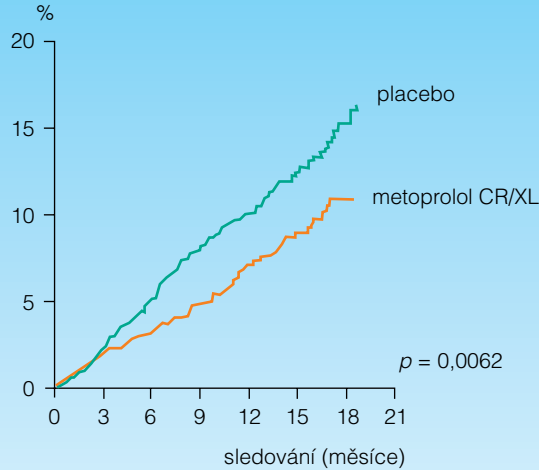
Metoprolol je dobře snášen a nežádoucí účinky jsou obecně mírné a reverzibilní. V mnoha registrovaných případech nebyl zjištěn kauzální vztah k léčbě metoprololem. Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány následovně: velmi často (10 %), často (1-9,9 %), ojedíle (0,1-0,9 %), vzácně (0,01-0,09 %), velmi vzácně (0,01 %).

K nejzávažnějším nežádoucím účinkům patří prohloubení kardiodepresorického účinku *metoprololu*, projevující se bradykardií a hypotenzí. Nejčastěji se objevujícími nežádoucími účinky jsou únava, gastrointestinální projevy, pocit chladu v periférii a poruchy spánku. Většina těchto příznaků s pokračující léčbou odeznívá, ale v případech přetrvávání nežádoucích účinků je nutné pomyslet na možnost, že pacient je tzv. „pomalým metabolizérem“ (asi 8 % populace) [3,35,69,78].

VÝSLEDKY STUDIE MERIT-HF

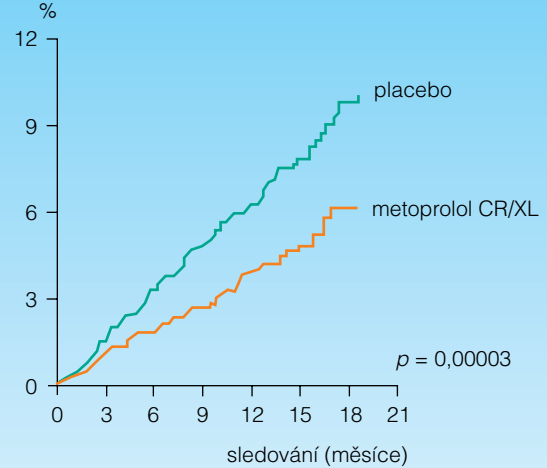
CELKOVÁ ÚMRTNOST

snížení rizika o 34%



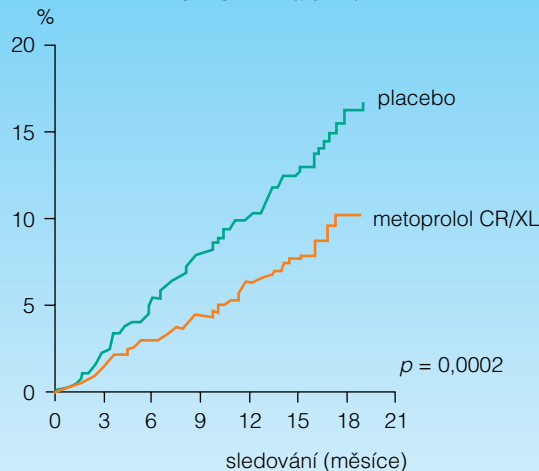
KARDIOVASKULÁRNÍ ÚMRTNOST

snížení rizika o 38%



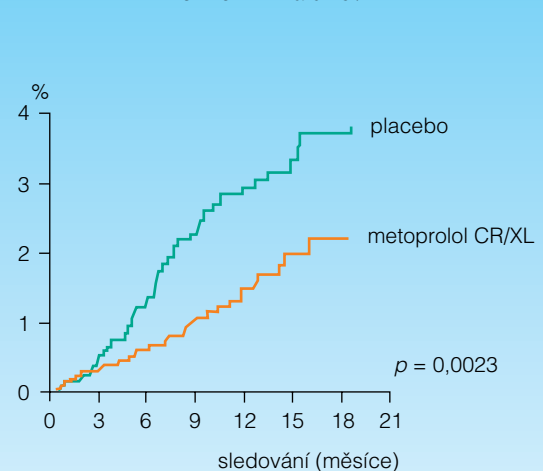
NÁHLÁ ÚMRTÍ

snížení rizika o 41%



ÚMRTÍ NA POKROČILÉ SRDEČNÍ SELHÁNÍ

snížení rizika o 49%



Obr. 2

Kardiovaskulární systém: často - bradykardie, posturální poruchy (velmi vzácně doprovázené synkopou), studené končetiny, palpitace; ojediněle - přechodné zhoršení symptomů srdečního selhání, AV blok 1. stupně, edémy a bolest na hrudi; vzácně - poruchy srdečního vedení, srdeční arytmie; velmi vzácně - gangréna u pacientů s již existující těžkou poruchou periferního prokrvení.

Centrální nervový systém: velmi často - únava; často - závratě a bolest hlavy; ojediněle - parestázie, svalové křeče.

Gastrointestinální systém: často - nauzea, bolest břicha, průjem, zácpa; ojediněle - zvracení; vzácně - sucho v ústech.

Hematologie: velmi vzácně - trombocytopenie.

Játra: vzácně - abnormální hodnoty funkčních jaterních testů.

Metabolismus: ojediněle - přibývání na váze.

Centrální nervový systém: ojediněle - deprese, poruchy soustředění, ospalost nebo naopak nespavost, nepříjemné noční sny; vzácně - nervozita, úzkost, impotence a sexuální poruchy; velmi vzácně - amnézie/poruchy paměti, zmatenost, halucinace.

Respirační systém: často - dušnost při námaze, bronchospasmus.

Smyslové orgány: vzácně - poruchy vidění, sucho v očích a/nebo podráždění očí, zánět spojivek; velmi vzácně - hučení v uších a poruchy chuti.

Kůže: ojediněle - rash (ve formě psoriasisiformní vyrážky a dystrofických kožních lézí), zvýšené pocení; vzácně - vypadávání vlasů, velmi vzácně - fotosenzitivita a zhoršení psoriázy.

Lékové interakce

Dohled vyžadují všichni pacienti, kteří užívají současně přípravky s obsahem β_1 -sympatolytik (např. oční kapky), inhibitorů monoaminoxidázy a gangliople-

**„START LOW, GO SLOW“ -
DÁVKOVACÍ SCHÉMA
METOPROLOLU U CHRONICKÉHO
SRDEČNÍHO SELHÁNÍ**

počáteční dávka	12,5-25 mg
2.-3. týden	25-50 mg
4.-5. týden	50-100 mg
6.-7. týden	100-150 mg
cílová dávka	200 mg

Tab. 4

gik, ale i léčiva uvedená dále [6,9,12,19,26,27,45,89]. Je třeba mít na zřeteli negativně inotropní a negativně chronotropní účinek metoprololu v případech, kdy je užíván současně s blokátory vápníkových kanálů typu *verapamilu* a *diltiazemu* a/nebo antiarytmiky I. třídy.

Kardiodepresivní účinek metoprololu se zvyšuje v kombinaci s inhalačními anestetiky.

Enzymové inductory a enzymové inhibitory (CYP 450 2D6) mohou ovlivňovat plazmatické koncentrace metoprololu. Plazmatická koncentrace *metoprololu* je snižována *rifampicinem* a může být zvýšena při současném podávání *ciprofloxacinu*, *cimetidinu*, *hydralazinu* a při konzumaci *alkoholu*. Současná léčba *indometacinem* a jinými inhibitory cyklooxygenázy může snižovat účinek metoprololu.

Pokud je pacientům léčeným β -blokátory podáván současně adrenalin, je účinek kardioselektivních β -blokátorů na krevní tlak méně výrazný než v případě neselektivních β -blokátorů.

Dávkování inzulínu i perorálních antidiabetik u pacientů užívajících metoprolol musí být někdy upraveno, protože β -blokátory překryjí varovné příznaky nastupující hypoglykémie.

Digoxin v kombinaci s metoprololem zpomaluje vedení v AV uzlu s možnou bradykardií. *Diltiazem* a *verapamil* kromě hypotenze a srdečního selhání působí též AV blokády vyššího stupně.

Také *flunarizin* s metoprololem může vyvolat hypotenzi, bradykardií nebo srdeční selhání. Metoprolol může zvýšit plazmatickou koncentraci *lidocainu* o 20-30 %.

Náhlé vysazení *moxonidinu* při současném podávání β -blokátorů může vést k hypertenzní reakci. Klasický, symptomatický „rebound fenomen“, charakteristický pro *clonidin* (bolesti hlavy, neklid, úzkost, pocení, třes, palpitace, zčervenání, zvracení), nebyl po vysazení *moxonidinu* pozorován. Současné podávání nesteroidních antiflogistik (NSAIDs) a β -blokátorů může vést ke zvýšení

krevního tlaku, to bylo pozorováno u *flurbiprofenu* (400 mg), *ibuprofenu* (více než 400 mg denně), *indometacinu* (více než 50 mg denně), *naproxenu* (1 000 mg denně) a *piroxicamu*.

Upozornění

Podobně jako jiná léčiva by také *metoprolol* měl být podáván v průběhu těhotenství a laktace velmi uvážlivě. β -blokátory mohou vyvolávat bradykardií u plodu, novorozence a kojence. Při dodržení terapeutické dávky je množství metoprololu vylučované do mateřského mléka zanedbatelné a pro kojence bezpečné [73].

U ischemické choroby srdeční by se léčba *metoprololem* neměla ukončovat náhle, ale postupně v průběhu asi 1-2 týdnů, protože by mohlo dojít nejen ke zhoršení anginózních záchvatů, ale i vzniku akutního infarktu myokardu. V případě zhoršení obtíží je vhodné podávání metoprololu opět zahájit. U nemocných s obstrukční chorobou bronchopulmonální může podání i tzv. selektivních β -blokátorů vést ke zvýšení odporu v dýchacích cestách. Je-li indikace β -blokátorů nutná, je třeba nemocné pečlivě sledovat, a při zhoršení dušnosti nebo výskytu bronchospasmu podat β_2 -stimulancia a terapii β -blokátorem ukončit. V každém případě je třeba používat nejnižší účinnou dávku metoprololu.

U špatně kompenzovaného diabetického pacienta na inzulínoterapii bývá nutné upravit antidiabetickou terapii, jednak upozornit nemocného na možnost maskování projevů hypoglykémie, která se projeví pouze zvýšeným pocením. U nemocných s metabolickou acidózou je třeba velké opatrnosti. U feochromocytomu je možno podávat β -blokátory až po zahájení terapie α -blokátorem. U jaterních poruch je třeba zvážit podávání nižších dávek metoprololu. O terapii metoprololem by měl být uvědomen anesteziolog při přípravě k operačnímu zákroku, aby mohl zvolit anestetika s nejmenšími projevy negativní inotropie.

Dávkování

Konvenční léková forma

Metoprolol tartarat je třeba podávat ve dvou denních dávkách. Obvyklá počáteční dávka je 2x 50 mg denně. Je možno jej dle potřeby kombinovat s dalšími antihypertenzivy, např. s *hydrochlorothiazidem*. Se zvyšováním dávek klesá β_1 -selektivita farmaka.

V terapii anginy pectoris se podává 50-100 mg metoprololu 2-3x denně. Významně zlepšení tolerance námahy i snížení počtu anginózních záchvatů se dosahuje při udržovací terapii 50-100 mg denně. Při potlačení supraventrikulárních tachykardií jsou běžné dávky 50 mg 2-3x denně. Dávku je možno zvýšit na

300 mg denně v rozdělených částech. U akutního infarktu myokardu je důležité včasné podání léčiva, jakmile pomínou případné kontraindikace u komplikovaného průběhu. Po podání injekčního metoprololu by se měla podat asi za 15 minut dávka 50 mg metoprololu v perorální lékové formě a v následujících 2-3 dnech opakovat každých 6 hodin. Běžná udržovací dávka je 2x denně 50-100 mg.

U funkčních srdečních poruch s palpatacemi většinou vystačí dávka 100 mg jednou denně ráno. Při profylaxi migrény a při symptomatickém podávání u hypertenze je doporučena dávka 100-200 mg denně v rozdělených dávkách ráno a večer.

Podávání metoprololu dětem se pro nedostatečné zkušenosti nedoporučuje. U starších nemocných je třeba dávku přísně individualizovat s ohledem na možnost bradykardie nebo výrazného poklesu krevního tlaku. U jaterních poruch je třeba podávat dávky nižší.

Retardované lékové formy

Retardované formy (tzv. SR - obsahuje *metoprolol tartarat* a tzv. ZOK - obsahuje *metoprolol sukcinat*) jsou určeny k aplikaci 1x denně, doporučuje se podání s ranním jídlem. V zásadě je třeba podávat dávky s ohledem na potřebu pacienta. Obvyklá počáteční denní dávka je 100 mg v jedné dávce, buď v monoterapii, nebo spolu s thiazidovým diuretikem. Dávku je možno zvýšit v týdenních nebo delších intervalech, až je dosaženo dostatečné úpravy krevního tlaku. Se zvyšováním dávek klesá β_1 -selektivita léčiva.

Hypertenze: pacientům s mírnou hypertenzí se podává 50 mg 1x denně. U pacientů, kteří na tuto dávku neodpovídají, by měla být zvýšena na 100-200 mg 1x denně nebo kombinována s jinými hypotenzivy.

Angina pectoris: 100-200 mg 1x denně. Dávka může být v závažných případech ještě zvýšena.

Srdeční arytmie: 100-200 mg 1x denně. V nutných případech může být dávka ještě zvýšena.

Infarkt myokardu: v úvodu 5 mg nitrožilně a v udržovací léčbě se podává obvykle 200 mg 1x denně.

Chronické srdeční selhání: před zahájením podávání metoprololu je třeba pacienta stabilizovat léčbou inhibitory ACE, event. diuretiky a digoxinem. Dávkovací schéma metoprololu, které se řídí zásadou „začni nízkou dávkou a zvyšuj pomalu („start low, go slow“) je uvedeno v tab. 4.

Funkční srdeční poruchy s palpatacemi: 100 mg 1x denně. Dávka může být v nutných případech zvýšena.

Profylaxe migrény: 100-200 mg 1x denně.

LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY, OBSAHUJÍCÍ METOPROLOL, REGISTROVANÉ V ČR

název přípravku	léková forma	velikost orig. balení	výrobce	země výrobce	registrační číslo	expirace
Apo-Metoprolol 50	tbl	1 000 x 50 mg	Apotex	Kanada	77/355/92-C	2 roky
Apo-Metoprolol 100		1 000 x 100 mg				
Betaloc 100 mg		100 x 100 mg				
Betaloc 1 mg/ml	inj	5 x 5 ml/5 mg	Astra	Švédsko	58/241/80-C	5 let
Betaloc SR 200 mg	tbl ret	30 x 200 mg 100 x 200 mg			58/171/82-C	
Betaloc ZOK 100 mg		30 x 100 mg 100 x 100 mg			58/121/84-C	
Corvitol 50	tbl	30 x 50 mg 50 x 50 mg 100 x 50 mg	Berlin-Chemie	SRN	77/075/97-C	3 roky
Corvitol 100		30 x 100 mg 50 x 100 mg 100 x 100 mg			77/076/97-C	
Egilok 25 mg		60 x 25 mg			Egis	
Egilok 50 mg	60 x 50 mg 200 x 50 mg	58/451/99-C				
Egilok 100 mg	60 x 100 mg 200 x 100 mg	58/028/99-C				
Logimax 5 + 50 mg*		30 x 5 + 50 mg 100 x 5 + 50 mg	Astra	Švédsko	58/075/98-C	3 roky
Logimax 10 + 100 mg*		30 x 10 + 100 mg 100 x 10 + 100 mg			58/076/98-C	
Metohexal 50		30 x 50 mg 50 x 50 mg 100 x 50 mg			Hexal	
Metohexal 100	30 x 100 mg 50 x 100 mg 100 x 100 mg					
Metoprolol 100 Stada	20 x 100 mg 100 x 100 mg	Stadapharm	SRN	77/1253/93-C		
Metoprolol 200 Stada	tbl ret			50 x 200 mg	77/1252/93-C	
Metoprolol DH 50 mg Diag Human	tbl	100 x 50 mg	Gerard Laboratoires	Velká Británie	77/400/93-C	5 let
Metoprolol DH 100 mg Diag Human		100 x 100 mg				
Vasocardin 50		50 x 50 mg	Slovakofarma	SR	41/207/99-C	2 roky
Vasocardin 100		50 x 100 mg (blister) 50 x 100 mg (lékovka)			41/025/90-C	

* Logimax je kombinovaný přípravek obsahující metoprolol a felodipin.

Tab. 5

U pacientů vyššího věku je třeba dávku přísně individualizovat, s ohledem na možnost bradykardie nebo výrazného poklesu krevního tlaku. U jaterních poruch je třeba podávat dávky nižší. Tablety metoprololu se mají užívat nerozkousané s trochou tekutiny současně s jídlem. Tablety se nesmějí drtit, ale je možno je označené rýze rozlomit.

Parenterální aplikace

Srdeční arytmie: úvodem se podá až 5 mg metoprololu i.v. rychlostí 1-2 mg za minutu. Aplikace může být opakována v pětiminutových intervalech, až je dosaženo uspokojivé odpovědi. Obvykle bývá dostatečná dávka 10-15 mg metoprololu. Dávky vyšší než 20 mg nejsou již terapeuticky přínosné.

Infarkt myokardu: při akutní intervenci podáváme metoprolol i.v. co nejdříve, jakmile diagnostikujeme akutní infarkt myokardu. Léčbu metoprololem zahajujeme na koronární jednotce nebo jednotce intenzivní péče, jakmile je pacient hemodynamicky stabilizován. Měly by být podány tři dávky po 5 mg metoprololu ve dvouminutových intervalech

v závislosti na hemodynamickém stavu pacienta a za trvalého monitorování EKG, krevního tlaku a srdeční frekvence.

U pacientů, kteří snášejí plnou i.v. dávku metoprololu (15 mg), se 15 minut po i.v. aplikaci zahajuje perorální léčba metoprololem (50-100 mg) po dobu 48 hodin. Jako udržovací dávka se podává metoprolol 100 mg 2x denně (ráno a večer) nebo 1x denně retardovaná léková forma 100-200 mg.

Předávkování

Předávkování *metoprololem* může vyvolat těžkou hypotenzi, sinusovou bradykardii, AV blok, selhání srdce, kardiogenní šok, zástavu srdce, bronchospasmus, poruchu vědomí až kóma, nauzeu, zvracení a cyanózu. Současné požití alkoholu, jiných antihypertenziv, chinidinu a barbiturátů může zhoršovat celkový stav. První manifestace předávkování se mohou objevit 20 minut až 2 hodiny po požití léčiva.

Léčba předávkování: navození zvracení nebo výplach žaludku. Pokud nastala těžká hypotenze, bradykardie a hrozí selhání srdce, podat intravenózně ve 2-5minutových intervalech nebo jako kontinuální infuzi β_1 -sympatomimetikum (dobutamin), až je dosaženo žádoucího účinku. Pokud není k dispozici, lze podat dopamin nebo intravenózně atropin sulfát. Není-li dosaženo žádoucího účinku, lze podat jiná sympatomimetika, např. noradrenalin. Lze podat také podkožně glukagon v dávce 0,5-1 mg. Někdy může být vhodné zavedení dočasné kardiostimulace. K potlačení bronchospasmu je vhodné podat intravenózně β_2 -sympatomimetikum.

Dávky léčiv (antidot) potřebné k léčbě předávkování metoprololem jsou mnohem vyšší než obvyklé terapeutické dávky.

Balení

(viz tab. 5)

Literatura

[1] Ablad B, Borg KO, Carlsson E, et al. A survey of the pharmacological properties of metoprolol in animals and man. *Acta Pharmacol Toxicol* **1975**;36(suppl 5):7-17.

[2] Agewall S, Kendall M. Treatment with beta-blockers – the value of an even plasma concentration over 24 h. *J Clin Pharm Ther* **1997**;22:171-179.

[3] Ahmad S. Association of metoprolol and retroperitoneal fibrosis. *Am Heart J* **1996**; 131:202-203.

[4] Ahuja RC, Sinha N, Kumar RR, et al. Effect of metoprolol and diltiazem on the total ischaemic burden in patients with chronic stable angina: a randomized controlled trial. *Int J Cardiol* **1993**;41:191-199.

[5] Andersson B, Stromblad SO, Lomsky M, Waagstein F. Heart rate dependency of cardiac performance in heart failure pati-

ents treated with metoprolol. *Eur Heart J* **1999**;20:575-583.

[6] Andersson T, Lundborg P, Regardh CG. Lack of effect of omeprazole treatment on steady-state plasma levels of metoprolol. *Eur J Clin Pharmacol* **1991**;40:61-65.

[7] Anon. Effect of metoprolol on death and cardiac events during a 2-year period after coronary artery bypass grafting: The MACB Study Group. *Eur Heart J* **1995**;16: 1825-1832.

[8] Arsurra ED, Solar M, Lefkin AS, et al. Metoprolol in the treatment of multifocal atrial tachycardia. *Crit Care Med* **1987**; 15:591-594.

[9] Bailey RR, Neale TJ. Rapid clonidine withdrawal with blood pressure overshoot exaggerated by beta-blockade. *Br Med J* **1976**;1:942-943.

[10] Bech J, Madsen JK, Kelbaek H, et al. Metoprolol abolishes exercise-induced left ventricular dysfunction in patients with silent ischemia. *Am J Cardiol* **1996**; 78:871-875.

[11] Benfield P, Clissold SP, Brogden RN. Metoprolol. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in hypertension, ischaemic heart disease and related cardiovascular disorders. *Drugs* **1986**;31:376-429.

[12] Bennett PN, John VA, Whitmarsh VB. Effect of rifampicin on metoprolol and antipyrine kinetics. *Br J Clin Pharmacol* **1982**; 13:387-391.

[13] Bergstrand RH, Vedin JA, Wilhelmsson LE, et al. Comparative study of metoprolol and alpha-methyl dopa in untreated essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* **1976**;10:375-379.

[14] Biffi M, Boriani G, Sabbatani P, et al. Malignant vasovagal syncope: a randomised trial of metoprolol and clonidine. *Heart* **1997**;77:268-272.

[15] Borer JS, Comerford MB, Sowton E. Assessment of metoprolol, a cardioselective beta-blocking agent, during chronic therapy in patients with angina pectoris. *J Int Med Res* **1976**;4:15-22.

[16] Britt CW, Peters BH. Metoprolol for essential tremor. *N Engl J Med* **1979**;301: 331-335.

[17] Brogden RN, Heel RC, Speight TM, et al. Metoprolol: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris. *Drugs* **1977**;14:321-348.

[18] Cleland JGF, Vítovec J. Praktické použití betablokátorů v léčbě srdečního selhání. Boehringer Mannheim **1998**:1-15.

[19] Conrad KA, Byers MJ III, Finley PR, et al. Lidocaine elimination: effects of metoprolol and of propranolol. *Clin Pharmacol Ther* **1983**;33:133-138.

[20] Constant J. A review of why and how we may use beta-blockers in congestive heart failure. *Chest* **1998**;113:800-808.

[21] Český lékopis 1997, Metoprolol tartar. 2254-2256.

[22] Darmansjah I, Wong E, Setiawati A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic

properties of controlled release (CR/ZOK) metoprolol in healthy oriental subjects: a comparison with conventional formulations of metoprolol and atenolol. *J Clin Pharmacol* **1990**;30:S39-S45

[23] De Stoppelaar FM, Stolk LM, Beysens AJ, et al. The relative bioavailability of metoprolol following oral and rectal administration to volunteers and patients. *Pharm World Sci* **1999**; 21:233-238.

[24] Di Lenarda A, De Maria R, Gavazzi A, et al. Long-term survival effect of metoprolol in dilated cardiomyopathy. The SPIC (Italian Multicentre Cardiomyopathy Study) Group. *Heart* **1998**;79:337-44.

[25] Di Lenarda A, Sabbadini G, Salvatore L, et al. Long-term effects of carvedilol in idiopathic dilated cardiomyopathy with persistent left ventricular dysfunction despite chronic metoprolol. The Heart-Muscle Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol* **1999**;33:1926-34.

[26] Doležal T. Lékové interakce antidiabetik a beta-blokátorů. *Remedia* **1997**;7:293.

[27] Ellis ME, Hussain M, Webb AK, et al. The effect of cimetidine on the relative cardioselectivity of atenolol and metoprolol in asthmatic patients. *Br J Clin Pharmacol* **1984**;17:59S-64S.

[28] Emanuelsson H, Egstrup K, Nikus K, et al. Antianginal efficacy of the combination of felodipine-metoprolol 10/100 mg compared with each drug alone in patients with stable effort-induced angina pectoris: a multicenter parallel group study. The TRAFFIC Study Group. *Am Heart J* **1999**;137:854-62.

[29] Everts B, Karlson B, Abdon NJ, et al. A comparison of metoprolol and morphine in the treatment of chest pain in patients with suspected acute myocardial infarction - the MEMO study. *J Intern Med* **1999**;245:133-41.

[30] Fenster PE, Quan SF, Hanson CD, et al. Suppression of ventricular ectopy with intravenous metoprolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* **1984**;12:29-32.

[31] Gardtman M, Dellborg M, Brunnhage C, et al. Effect of intravenous metoprolol before hospital admission on chest pain in suspected acute myocardial infarction. *Am Heart J* **1999**;137:821-829.

[32] Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, et al. Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation* **1996**;94:2817-2825.

[33] Goldstein S, Kennedy HL, Hall C, et al. Metoprolol CR/XL in patients with heart failure: A pilot study examining the tolerability, safety, and effect on left ventricular ejection fraction. *Am Heart J* **1999**;138: 1158-1165.

[34] Gottlieb S. Carvedilol seems no better than metoprolol for heart failure. *Br Med J* **1999**;318:1509A.

[35] Graeber CW, Lapkin RA. Metoprolol and alopecia. *Cutis* **1981**;28:633-634.

[36] Hansson BG, Dymling JF, Hedeland H, et al. Long term treatment of moderate

- hypertension with the beta 1-receptor blocking agent metoprolol. *Eur J Clin Pharmacol* **1977**;11:239-245.
- [37] Herlitz J, Bengtson A, Wiklund I, et al. Morbidity and quality of life 5 years after early intervention with metoprolol in suspected acute myocardial infarction. *Cardiology* **1988**;75:357-364.
- [38] 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**;80:40-44.
- [39] Hjalmarson A, Herlitz J, Malek I, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. *Lancet* **1981**;2:823-827.
- [40] Holmer SR, Hense HW, Danser AH, et al. Beta adrenergic blockers lower renin in patients treated with ACE inhibitors and diuretics. *Heart* **1998**;80:45-8.
- [41] Horký K. Mají beta blokátory své místo v současné léčbě arteriální hypertenze? *Vnitř Lék* **1996**;42:420-425.
- [42] Hradec J, Král J, Petrášek J. The effect of metoprolol on left ventricular systolic and diastolic function in essential hypertension. *Cor Vasa* **1991**;33:384-396.
- [43] Huang J, Chuang SK, Cheng CL, Lai ML. Pharmacokinetics of metoprolol enantiomers in Chinese subjects of major CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther* **1999**;65:402-407.
- [44] Kangasniemi P, Andersen AR, Andersson PG, et al. Classic migraine: effective prophylaxis with metoprolol. *Cephalalgia* **1987**;7:231-238.
- [45] Kelly JG, Salem SA, Kinney CD, et al. Effects of ranitidine on the disposition of metoprolol. *Br J Clin Pharmacol* **1985**;19:219-224.
- [46] Kendall MJ, Maxwell SRJ, Sandberg A, et al. Controlled release metoprolol: clinical pharmacokinetic and therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* **1991**;21:319-330.
- [47] Kluger J, Bazunga M, Goldman R, et al. Usefulness of intravenous metoprolol to prevent syncope induced by head-up tilt. *Am J Cardiol* **1998**;82:820-823.
- [48] Koytchev R, Alken RG, Vlahov V, et al. Influence of the cytochrome P450 2D6*4 allele on the pharmacokinetics of controlled-release metoprolol. *Eur J Clin Pharmacol* **1998**;54:469-474.
- [49] Krikorian RK, Quick A, Tal A. Angioedema following the intravenous administration of metoprolol. *Chest* **1994**;106:1922-1923.
- [50] Kukin ML, Kalman J, Charney RH, et al. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. *Circulation* **1999**;99:2645-2651.
- [51] Kvasnička J. Budeme nemocné s městnavým srdečním selháním léčit pozitivně inotropními léky (digitalis), negativně inotropními léky (betablokátory) nebo oběma? *Cor Vasa* **1997**;39:201-207.
- [52] Ljung O. Treatment of migraine with metoprolol. *N Engl J Med* **1980**;303:156-157.
- [53] Luzier AB, Killian A, Wilton JH, et al. Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* **1999**;66:594-601.
- [54] Málek I. Ovlivnění prognózy nemocných po infarktu myokardu dlouhodobým podáváním betablokátorů. *Čas Lék Čes* **1983**;122:1419-1423.
- [55] Matinlauri IH, Vesalainen RK, Gronroos PE, et al. Response of serum total renin to ramipril and metoprolol in hypertensive patients. *Scand J Clin Lab Invest* **1998**;58:655-660.
- [56] 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.
- [57] Moller B, Ringqvist C. Metoprolol in the treatment of supraventricular tachyarrhythmias. *Ann Clin Res* **1979**;11:34-41.
- [58] Mora-Fernandez C, Navarro JF, Macia M. Urticarial anaphylactoid reaction following metoprolol (letter). *Clin Nephrol* **1997**;47:203.
- [59] Muller G, Deal BJ, Strasburger JF, et al. Usefulness of metoprolol for unexplained syncope and positive response to tilt testing in young persons. *Am J Cardiol* **1993**;71:592-595.
- [60] Murray DP, Murray RG, Littler WA. The effects of metoprolol given early in acute myocardial infarction on ventricular arrhythmias. *Eur Heart J* **1986**;7:217-222.
- [61] Nellore RV, Rekihi GS, Hussain AS, et al. Development of metoprolol tartrate extended-release matrix tablet formulations for regulatory policy consideration. *J Controlled Release* **1998**; 50:247-56.
- [62] Olsson G, Rehnqvist N, Sjogren A, et al. Long-term treatment with metoprolol after myocardial infarction: effect on 3 year mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol* **1985**;5:1428-1437.
- [63] Packer M. Combined beta-adrenergic and calcium entry blockade in angina pectoris. *N Engl J Med* **1989**;320:709-718.
- [64] Persson H, Eriksson SV, Erhardt L. Effects of beta receptor antagonists on left ventricular function in patients with clinical evidence of heart failure after myocardial infarction: a double-blind comparison of metoprolol and xamoterol: echocardiographic results from the metoprolol and xamoterol infarction study (MEXIS). *Eur Heart J* **1996**;17:741-749.
- [65] Popovic Z, Miric M, Vasiljevic J, et al. Acute hemodynamic effects of metoprolol and/or nitroglycerin in patients with biopsy-proven lymphocytic myocarditis. *Am J Cardiol* **1998**;81:801-804.
- [66] Portegies MCM, Sijbring P, Gobel EJAE, et al. Efficacy of metoprolol and diltiazem in treating silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol* **1994**;74:1095-1098.
- [67] Rehnqvist N. Clinical experience with intravenous metoprolol in supraventricular tachyarrhythmias: a multicentre study. *Ann Clin Res* **1981**;13(suppl 30):68-72.
- [68] Rekihi GS, Nellore RV, Hussain AS, et al. Identification of critical formulation and processing variables for metoprolol tartrate extended-release (ER) matrix tablets. *J Controlled Release* **1999**;59:327-42.
- [69] Ried LD, McFarland BH, Johnson RE, Brody KK. Beta-blockers and depression: the more the murkier? *Ann Pharmacother* **1998**;32:699-708.
- [70] Sandberg A, Blomqvist I, Jonsson UE, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a new controlled-release formulation of metoprolol: a comparison with conventional tablets. *Eur J Clin Pharmacol* **1988**;33:S9-S14.
- [71] Sanderson JE, Chan SK, Yip G, et al. Beta-blockade in heart failure: a comparison of carvedilol with metoprolol. *J Am Coll Cardiol* **1999**;34:1522-1528.
- [72] Sanderson JE, Chan SKW, Yu CM, et al. Beta blockers in heart failure: a comparison of vasodilating beta blocker with metoprolol. *Heart* **1998**;79:86-92.
- [73] Sandstrom B, Regardh CG. Metoprolol excretion in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* **1980**;9:518-519.
- [74] Scholze J, Klein G. Equivalent blood pressure reduction and tolerability with controlled-release metoprolol 50mg once daily and conventional metoprolol 50mg twice daily: a double-blind 8-week comparison in hypertensive patients. *Clin Drug Invest* **1996**;11:331-338.
- [75] Staněk V. Betablokátory - nová strategie v léčbě chronické srdeční slabosti. *Cor Vasa* **1997**;37:127-129.
- [76] Swedberg K, Hjalmarson Å, Waagstein F, Wallentin I. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet* **1979**;i:1374-1376.
- [77] Špinar J, Vítovec J. Betablokátory v léčbě arteriální hypertenze. *Čas Lék Čes* **1998**;137:278-281.
- [78] Špinar J. Betablokátory v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. *SmithKline Beecham* **1998**;1:22.
- [79] Špinarová L, Špinar J. Beta blokátory v léčbě srdečního selhání. *Vnitř Lék* **1998**;44:558-562.
- [80] Tafreshi MJ, Weinacker AB. Beta-adrenergic-blocking agents in bronchospastic diseases: a therapeutic dilemma. *Pharmacotherapy* **1999**;19:974-978.
- [81] Tygesen H, Andersson B, Di Lenarda A, et al. Potential risk of beta-blockade withdrawal in congestive heart failure due to abrupt autonomic changes. *Int J Cardiol* **1999**;68:171-177.
- [82] Van Campen LC, Visser FC, Visser CA. Ejection fraction improvement by beta-blocker treatment in patients with heart failure: an analysis of studies published in the literature. *J Cardiovasc Pharmacol* **1998**;32(Suppl 1):S31-35.
- [83] Van der Does R, Hauf-Zachariou U, Pfarr E, et al. Comparison of safety and efficacy of carvedilol and metoprolol in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* **1999**;83:643-649.

- [84] **Vítovec J, Špinar J.** Betablokátory v léčbě chronického srdečního selhání. Jak převést výsledky klinických studií do lékařské praxe. *Vnitř Lék* **2000**;46:161-165.
- [85] **Waagstein F, Caidahl K, Wallentin I, et al.** Long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy: effects of acute and chronic metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol. *Circulation* **1989**;80:551-563.
- [86] **Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al.** Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy: Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Groups. *Lancet* **1993**;344:1441-1446.
- [87] **Waagstein F, Hjalmarson Å, Varnauskas E, Wallentin I.** Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* **1975**;37:1022-1036.
- [88] **Waeber B, Detry JM, Dahlof B, et al.** Felodipine-metoprolol combination tablet: a valuable option to initiate antihypertensive therapy? *Am J Hypertens* **1999**;12:915-920.
- [89] **Waite NM, et al.** Disposition of the (+) and (-) isomers of metoprolol following ciprofloxacin treatment (abstract). *Pharmacotherapy* **1990**;10:236.
- [90] **Weber K, Bohmeke T, van der Does R, et al.** Hemodynamic differences between metoprolol and carvedilol in hypertensive patients. *Am J Hypertens* **1998**;11:614-617.
- [91] **Widimský J, jr.** Klinické aspekty použití beta-blokátorů v léčbě arteriální hypertenze. *Vnitř Lék* **1997**;43:221-225.
- [92] **Widimský J.** Betablokátory skutečně snižují mortalitu nemocných se srdečním selháním (včetně aktuálních výsledků studie MERIT-HF Study Group). *Cor Vasa* **1999**;41:317-319.
- [93] **Widimský J.** Betablokátory v léčbě srdečního selhání. *JAMA-CS* **1999**;7:375-377.
- [94] **Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, et al.** Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension: mortality results from the MAPHY study. *JAMA* **1988**;259:1976-1982.
- [95] **Yuen KH, Peh KK, Chan KL, Toh WT.** Pharmacokinetic and bioequivalent study of a generic Metoprolol tablet preparation. *Drug Dev Ind Pharm* **1998**;24:955-959.
- [96] **Beta Blocker Heart Attack Trial Research Group.** A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction (BHAT): I. Mortality results. *JAMA* **1982**;247:1707-1714.
- [97] **Savatino S, Ardissino D, Egstrup K, et al.** Combination therapy with metoprolol and nifedipine vs monotherapy in patients with stable angina pectoris. International Multicenter Angina Exercise study (IMAGE). *J Am Coll Cardiol* **1996**;27:311-316.
- [98] **MIAMI Trial Research Group.** Metoprolol in acute myocardial infarction - a randomized placebo-controlled international trial. *Europ Heart J* **1985**;6:199-211.
- [99] **Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, et al.** Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* **1991**;338:1281-5.
- [100] **The TIMI Study Group.** Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activation in acute myocardial infarction: results of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med* **1989**;320:618-627.