

# Betablokátory po infarktu myokardu a u chronické ICHS

Jiří Vítovec, Jindřich Špinar, Lenka Špinarová

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Léčba betablokátory je již několik desetiletí základní součástí sekundární prevence po prodělaném infarktu myokardu či chronické ICHS. Studie, které prokázaly příznivý prognostický efekt betablokátorů, byly provedeny v době před rутinním používáním reperfuční léčby. U pacientů, kteří byli léčeni fibrinolytickou léčbou, je jejich přínos méně výrazný. Ještě méně jasná je situace u pacientů, kteří jsou léčeni primární perkutánní koronární intervencí, neboť dosavadní prospektivní studie i observační data z registrů nedávají zatím na indikace a klinický přínos betablokátorů jednoznačný pohled, zvláště ve skupině s normální ejekční frakcí, bez známek srdečního selhání. Zde uvádíme poslední rozdílné studie z národních registrů jihokorejského a dánského u nemocných s ICHS bez srdečního selhání a vlivu betablokátorů na dlouhodobou prognózu.

**Klíčová slova:** betablokátory, ischemická choroba srdeční, infarkt myokardu, sekundární prevence.

## Beta-blockers after myocardial infarction and chronic coronary heart disease

Treatment with beta-blockers has been an essential part of secondary prevention after myocardial infarction or chronic CHD for several decades. Studies that have shown a beneficial prognostically beneficial effect of beta-blockers were conducted in the period prior to the routine use of reperfusion therapy. In patients who have been treated with fibrinolytic therapy, their contribution is less pronounced. The situation is even less clear in patients who are treated with primary percutaneous coronary intervention, as prospective studies and observational data from registries do not yet give a clear view of the indications and clinical contribution of beta-blockers, especially in the group with normal ejection fraction, without signs of heart failure. Here are the latest different studies from the South Korean and Danish national registries in patients with CHD without heart failure and the effect of beta-blockers on the long-term prognosis.

**Key words:** betablockers, coronary heart disease, myocardial infarction, secondary prevention.

Prospěch z dlouhodobé léčby betablokátory (BB) u nemocných po prodělaném akutním infarktu myokardu (AIM) je dobře dokumentován klinickými studiemi provedenými v 70. letech minulého století, tedy ještě před érou moderní katetrizační reperfuční léčbu a také před érou moderní farmakoterapie (duální antiagregační léčba, statiny, inhibice RAAS). Publikovaná meta-analýza zahrnuje 60 studií s celkem 102 003 nemocnými po IM. Zařazené studie byly rozděleny na ty, které byly provedeny v době před reperfuční léčbou IM, a ty, které byly provedeny v době, kdy již reperfuční léčba akutního IM byla běžná. Primárním sledovaným ukazatelem byla celková mortalita, ale sledován byl i výskyt velkých kardiiovaskulárních příhod. Celkem přesvědčivě se ukázalo, že zatímco v době před reperfuční léčbou IM betablokátory přinášely

prospěch v podobě poklesu celkové i kardiiovaskulární mortality a výskytu reinfarktů, v současné době betablokátory již nemají na mortalitu statisticky významný vliv. Snižují sice výskyt reinfarktů a anginy pectoris, ale za cenu nárůstu srdečního selhání a kardiogenního šoku (1).

Jak dlouho po IM podávat BB v éře léčby primární koronární intervencí? V posledních evropských doporučeních pro léčbu STEMI bylo doporučení k dlouhodobému podávání betablokátorů oslabeno na třídu IIa a zkráceno na dobu 1 roku po IM (2). Také v naší literatuře jsou prezentovány názory, které diskutují délku podávání BB po IM bez známek srdečního selhání (3–5). Poslední doporučení pro NSTEMI uvádějí, že podávání BB u nemocných s ejekční frakcí nad 40 % není zcela jasné a musí se počkat na další studie (6).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, jiri.vitovec@fnusa.cz

1. interní kardiologická klinika Masarykovy univerzity a FN u sv. Anny v Brně  
Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2022;68(3):178-180

Článek přijat redakcí: 17. 3. 2022

Článek přijat po recenzích: 31. 3. 2022

V roce 2020 vyšla poměrně rozsáhlá jihokorejská studie z dat národní zdravotní pojišťovny (7). Do sledování v letech 2010 až 2015 bylo zahrnuto 28 970 pacientů, kteří podstoupili koronární revaskularizaci pro AIM a při propuštění dostali, kromě běžné léčby po IM, i betablokátory. Nemocní byli rozděleni na skupinu, která dostávala BB méně než 1 rok, a druhou, kdy BB byly podávány více než jeden rok. Primárním cílem sledování byla celková mortalita a sekundárními cíle byly recidiva IM, hospitalizace pro srdeční selhání a složený cíl (mortalita + recidiva IM + nové srdeční selhání). Výsledky byly porovnány mezi terapií BB podávanou delší dobu – více než rok ( $N = 22\,707$ ) a dobou kratší než 1 rok ( $N = 6\,263$ ). Nemocní, kteří dostávali BB více než rok, měli významně nižší riziko úmrtí ze všech příčin a výskytu složeného cíle, ale bez ovlivnění rizika opakovaného IM nebo hospitalizace pro srdeční selhání. Nižší riziko celkového úmrtí při léčbě BB bylo pozorováno po dvou letech, ale ne déle než 3 roky po IM. Existuje několik vysvětlení pro tyto výsledky. Za prvé značný počet pacientů s AIM byl při propuštění z nemocnice bez kardiovaskulárních komplikací, proto pokračování podávání BB v rámci sekundární prevence se jeví prospěšné i u pacientů bez srdečního selhání. Za druhé krevní tlak je lépe kontrolovaný při léčbě BB. Kontrola krevního tlaku je nezbytnou součástí léčby snižující riziko komplikací u ICHS, zvláště u vysokého KV rizika. Za třetí podávání BB může zpomalit rozvoj koronární aterosklerózy, jak bylo prokázáno při analýze intravaskulárního ultrazvuku, kde BB vedly k regresi objemu ateromu u postižení koronárních tepen (8).

Druhá studie dánských autorů zahrnuje pacienty v letech 2003 až 2018 z celonárodních registrů, kteří podstoupili koronární angiografii (KG) nebo perkutánní koronární intervenci (PCI) pro AIM a byli léčeni kyselinou acetylsalicylovou a statiny ve 100 % a RAS inhibitory v 70 %

po propuštění (9). Vyloučení byli pacienti s předchozí anamnézou IM, předchozím použitím BB nebo kontraindikací léčby BB. Primárním cílem bylo KV úmrtí, recidiva IM a složený cíl KV událostí. Po dobu od 3 měsíců do 3 roků bylo celkově zahrnuto 30 177 stabilních, optimálně léčených pacientů s IM (58 % akutní PCI, 26 % subakutní PCI, 16 % KG bez intervence). Na začátku bylo 24 770 (82 %) pacientů léčeno BB a 5 407 (18 %) BB nedostalo. Léčba BB byla spojena s podobným rizikem KV úmrtí, recidivujícím IM a složeným cílem KV příhod ve srovnání s pacienty, kteří BB nedostávali. Autoři uzavírají, že v této celostátní kohortní studii stabilních, optimálně léčených pacientů s IM bez srdečního selhání nezjistili žádný dlouhodobý účinek léčby BB na KV prognózu od 3 měsíců do 3 let. Hlavní výtka ale je, že průměrná dávka BB (metoprolol, bisoprolol, carvedilol) byla 50 % doporučené dávky. A také nepoměr mezi léčenými 82 % a neléčenými 18 % BB.

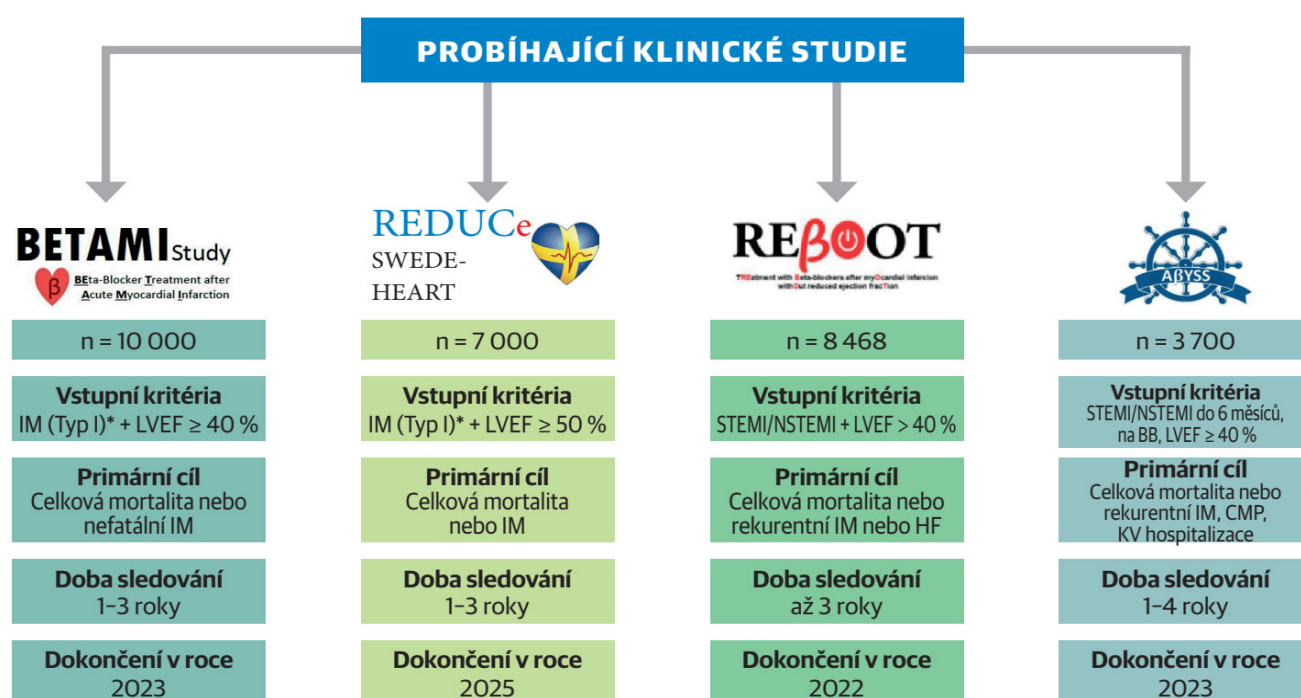
## Chronická ischemická choroba srdeční

Všechny BB jsou účinné proti anginózní bolesti, protože snižují srdeční frekvenci (SF), krevní tlak (TK) a stažlivost myokardu, čímž zvyšují průtok krve koronárními tepnami, zvyšují prokrvení myokardu a snižují potřebu kyslíku v myokardu.

Opět není diskuze u nemocných se sníženou ejekční frakcí pod 40 %. Jiná situace je u nemocných se zachovalou EK nad 40 %.

V metaanalýze studií, které přímo srovnávaly BB, blokátory vápníkových kanálů (BVK) a dlouhodobě působící nitráty u pacientů se stabilní anginou pectoris, ukázal Heidenreich a spol. relativní účinnost a bezpečnost těchto antianginózních léků. Zmírnění příznaků anginy pectoris, měřené počtem epizod anginy pectoris, užíváním nitroglycerinu a dobou cvičení, se u BB a dlouhodobě působícími nitráty významně

**Obr. 1.** Přehled probíhajících studií s BB u nemocných po IM bez známek srdečního selhání



BB – betablokátory, CMP – cévní mozková příhoda, HF – srdeční selhání, IM – infarkt myokardu, KV – kardiovaskulární, LVEF – ejekční frakce levé komory, NSTEMI – IM bez elevace ST, STEMI – IM s elevací ST, \*Typ I infarktu myokardu podle univerzální definice IM

nelišilo. Ve srovnání s BVK byly BB spojeny s menším počtem epizod anginy pectoris za týden a byly méně často přerušeny z důvodu nežádoucích účinků. Dlouhodobé účinky BB u pacientů se stabilní anginou pectoris byly zkoumány v několika klinických studiích. Ve studiích Total Ischemic Burden European Trial (TIBET) (10) a Angina Prognosis Study in Stockholm (APSYS) (11) se výskyt srdeční smrti, nefatálního IM a nestabilní anginy pectoris významně nelišil u pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris léčenou BB či BVK nebo jejich kombinací.

Němá ischemie myokardu má stejně špatnou prognózu jako bolestivá ischemie a úzce souvisí s maligní arytmií a náhlou smrtí. Ve studii Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) zahrnující 330 pacientů se stabilní anginou pectoris s depresí segmentu ST snížily jak bisoprolol, tak retardovaný nifedipin počet a trvání přechodných ischemických epizod (Holter monitorování). Bisoprolol byl však významně účinnější než nifedipin a účinně snižoval ranní vrchol ischemické aktivity. Tato větší redukce ischemie se promítla do lepšího výsledku po 1 roce (12).

## LITERATURA

1. Bangalore S, Makani H, Radford M et al. Clinical outcomes with  $\beta$ -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med.* 2014;127:939-953.
2. P. Kala, Mates M, Želízko M et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Cor Vasa.* 2017;59:e613-e644.
3. Hradec J. Kontroverze kolem betablokátorů. *Vnitřní Lek.* 2015;61:410-416.
4. Janský P. Léčba betablokátory u infarktu myokardu v éře primární PCI. *Interv Akut Kardiol.* 2019;18(2):96-98.
5. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Betablokátory u kardiovaskulárních onemocnění – pro a proti. *Kardiol Rev Int Med.* 2019;21:86-89.
6. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of ESC. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2020;41: doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
7. Kim J, Kang D, Park H et al. Long-term beta-blocker therapy and clinical outcomes after acute myocardial infarction in patients without heart failure: nationwide cohort study. *Eur Heart J.* 2020;41:3521-352.

BB představují základní kámen léčby chronické stabilní anginy pectoris nejen kvůli jejich antiischemickým vlastnostem, ale také kvůli jejich antiarytmickému a antihypertenznímu působení a schopnosti snižovat úmrtnost a míru opakovaného infarktu.

## Závěr

Betablokátory patří mezi účinné kardiovaskulární léky, které mají jednoznačná data ve snížení úmrtnosti u nemocných s kardiovaskulárním postižením, po IM s dysfunkcí LK minimálně 3 roky. Poslední jihokorejská a dánská studie s rozdílnými závěry ukazují na současnou kontroverzi podávání BB u stavů po IM bez známek srdečního selhání. Definitivní rozhodnutí ke změně indikace podávání BB u nemocných po IM bez známek srdečního selhání dají dvojité slepé randomizované studie: BETAMI study, REDUCE, REBOOT a ABYSS s dobou ukončení v letech 2023 a 2025 (14) (Obr. 1). U nemocných s chronickou ICHS bychom měli betablokátory dlouhodobě podávat, jen v případě kontraindikací či nesnášenlivosti je nepodáváme.

8. Sipahi I, Tuzcu EM, Wolski KE et al. Beta-blockers and progression of coronary atherosclerosis: pooled analysis of 4 intravascular ultrasonography trials. *Ann Intern Med.* 2007;147:10-18.
9. Holt A, Blanche P, Zareini B, Rajan D, El-Sheikh M, Schjerning A-M, Schou M, Torp-Pedersen C, McGettigan P, Gislason GH, Lamberts M. Effect of long-term beta-blocker treatment following myocardial infarction among stable, optimally treated patients in the reperfusion era – a Danish, nationwide cohort study. *Eur Heart J.* 2021;42:907-914.
10. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET): Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J.* 1996;17:104-112
11. Rehnqvist N, Hjemdahl R, Billing E et al. Treatment of stable angina pectoris with calcium antagonists and  $\beta$ -blockers. The APSIS study. *Angina Prognosis Study in Stockholm. Cardiology.* 1995;40(12 Suppl 1):301.
12. von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. *The TIBBS Investigators. J Am Coll Cardiol.* 1995;25:231-238
13. van Diepen S, Armstrong PW. Learning whether to subtract beta-blockers: it's about time. *Europ Heart J.* 2021;42:915-918