

Efekt dlouhodobého podávání betablokátorů u nemocných po infarktu myokardu se zachovalou ejekční frakcí levé komory

Robert Holaj

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

Dlouhodobé podávání betablokátorů pacientům po infarktu myokardu (IM) se zachovalou ejekční frakcí levé komory (EFLK) zůstává kontroverzní. Zatímco benefit betablokátorů je prokázán u pacientů se sníženou EFLK, pro nemocné s EFLK > 40 % chybí jednoznačná data z randomizovaných klinických studií. Dvě nedávno publikované studie (REDUCE-AMI a ABYSS) přinesly rozdílné výsledky ohledně bezpečnosti vysazení betablokátorů. REDUCE-AMI neprokázala přínos dlouhodobého podávání betablokátorů na mortalitu nebo nový IM, zatímco ABYSS ukázala vyšší riziko KV hospitalizací po vysazení, zejména u hyperteniků. Výsledky metaanalýz zůstávají rozporuplné. Fixní kombinace betablokátorů s jinými léky může zlepšit adherenci a kardiovaskulární prognózu, zejména u hypertenzních pacientů. Odpověď na otázku trvalé indikace betablokátorů by měly přinést tři probíhající studie (BETAMI, DANBLOCK, REBOOT).

Klíčová slova: infarkt myokardu (IM), zachovalá ejekční frakce levé komory (EFLK), betablokátor, hypertenze, kardiovaskulární riziko.

The effect of long-term beta-blocker therapy in patients after myocardial infarction with preserved left ventricular ejection fraction

The long-term use of beta-blockers in patients after myocardial infarction (MI) with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) remains controversial. While benefits of beta-blockers are well established in patients with reduced LVEF, there is a lack of randomized clinical trial data for patients with LVEF > 40 %. Two recent studies (REDUCE-AMI and ABYSS) yielded conflicting results regarding the safety of beta-blocker discontinuation. REDUCE-AMI showed no mortality or reinfarction benefit from long-term beta-blocker therapy, while ABYSS indicated increased cardiovascular hospitalizations, especially in hypertensive patients. Results of meta-analyses remain inconclusive. Fixed-dose combinations of beta-blockers with other cardiovascular medications may improve adherence and long-term outcomes, particularly in hypertensive patients. Ongoing randomized trials (BETAMI, DANBLOCK, REBOOT) may provide definitive answers.

Key words: myocardial infarction (MI), preserved left ventricular ejection fraction (LVEF), beta-blockers, hypertension, cardiovascular risk.

Úvod

Kromě zlepšení symptomů je klinický přínos betablokátorů u nemocných s ischemickou chorobou srdeční bez předchozího akutního infarktu myokardu (IM) a se zachovalou ejekční frakcí levé komory (EFLK) do značné míry nejasný, protože neexistují důkazy z randomizovaných klinických studií (RKS). Naproti tomu klinický přínos betablokátorů u nemocných po akutním koronárním syndromu (AKS) se sníženou EFLK je podpořen solidními důkazy (1–3). Neexistují však žádné velké

RKS podporující preskripci betablokátorů po nekomplikovaném AKS u nemocných s EFLK > 40 % (4). Důkazy poskytnuté observačními studiemi a metaanalýzami jsou rozporuplné (některé naznačují souvislost mezi betablokátoru a lepšími klinickými výsledky, zatímco jiné vykazují nedostatečnou souvislost) (3, 5–8). Byly provedeny pouze dvě otevřené studie, které testovaly účinnost betablokátorů u nemocných po IM, ačkoli obě studie nebyly dostatečně robustní, aby poskytly solidní závěry (9). K dalšímu objasnění přínosu betablokátorů na tomto klinickém poli

prof. MUDr. Robert Holaj, MBA, CSC.

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha
robert.holaj@lf1.cuni.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(3):156-161

Článek přijat redakcí: 26. 3. 2025

Článek přijat po recenzích: 16. 4. 2025

v současné době probíhají tři evropské, prospektivní, rozsáhlé RKS, které nabírají nemocné po AKS se zachovanou EFLK k léčbě betablokátry nebo ke kontrolní léčbě, a to studie BETAMI (Betablocker treatment after acute myocardial infarction in revascularized patients without reduced left ventricular ejection fraction) (10) a studie DANBLOCK (Danish trial of beta-blocker treatment after myocardial infarction without reduced ejection fraction) (11) a REBOOT-CNIC (The treatment with beta-blockers after myocardial infarction without reduced ejection fraction) (12).

Délka léčby betablokátry je z dlouhodobého hlediska předmětem diskuze, zejména u nemocných po předchozím IM a zachovanou EFLK (12). Důkazy z RKS hodnotících betablokátry zřídka přesahují několik let sledování, ale nemocným je často podávána nepřetržitá léčba až do vysokého věku. Observační studie jsou v tomto ohledu také rozporuplné. Jedna studie naznačila, že klinický přínos betablokátorů může být omezen na první rok po rozhodující příhodě, což ukazuje, že jejich vysazení po jednom roce není spojeno s vyšší 5letou mortalitou (13). Naproti tomu švédská studie zahajující sledování 1 rok po rozhodující příhodě AKS prokázala nedostatečný vztah mezi užíváním betablokátorů a mortalitou z jakékoliv příčiny, IM, neplánované revaskularizace nebo hospitalizace pro srdeční selhání (14). Jiná studie prokázala, že vysazení betablokátorů jeden rok po akutním IM je spojeno se zvýšeným rizikem kombinace úmrtí a opětovného přijetí pro AKS, nikoli však úmrtí z jakékoliv příčiny (15).

Nové poznatky o vysazení betablokátoru u nemocných po infarktu myokardu se zachovalou ejekční frakcí

Vliv vysazení betablokátoru 6–12 měsíců po nekomplikovaném AKS u nemocných s EFLK $\geq 40\%$ byl testován ve dvou rozsáhlých RKS, jejichž výsledky byly nedávno publikovány v New England Journal of Medicine. První z nich byla studie REDUCE AMI (Randomized evaluation of decreased usage of beta-blockers after acute myocardial infarction) (16). Jednalo se o otevřenou studii s paralelními skupinami provedenou ve 45 centrech převážně ve Švédsku. Byli do ní zařazeni nemocní s akutním IM, kteří podstoupili koronarografii a měli EFLK alespoň 50 %. Nemocní byli randomizováni buď

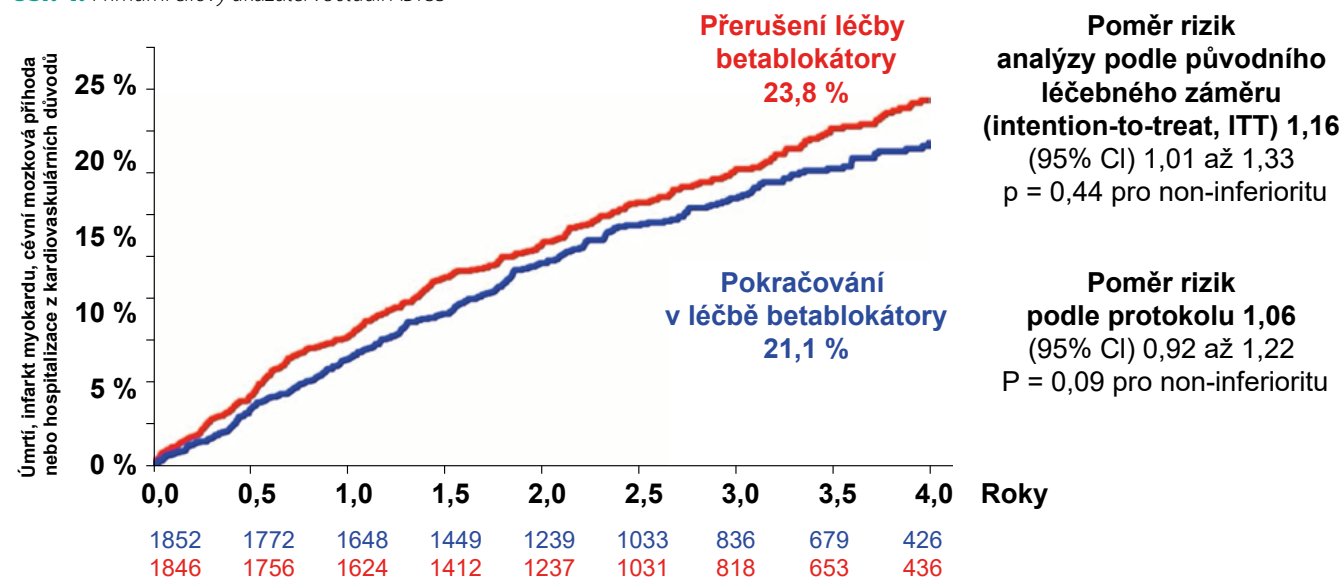
k dlouhodobé léčbě betablokátry (metoprolol nebo bisoprolol), nebo zůstali bez léčby. Primárním cílovým ukazatelem bylo úmrtí z jakékoli příčiny nebo nový IM. Do studie bylo zařazeno celkem 5020 nemocných. Medián sledování byl 3,5 roku (interkvartilní rozmezí (IQR) 2,2–4,7). Primární cílový ukazatel byl nalezen u 199 z 2508 nemocných (7,9 %) ve skupině léčených betablokátem a u 208 z 2512 nemocných (8,3 %) ve skupině bez betablokátoru (poměr rizika (HR) 0,96; 95% interval spolehlivosti (CI), 0,79–1,16; $p = 0,64$). Výsledky této studie zjistily, že dlouhodobá léčba betablokátry nevede k nižšímu riziku kombinovaného primárního cílového ukazatele úmrtí z jakékoli příčiny.

O pár měsíců později byly ve stejném časopise prezentovány výsledky studie ABYSS (Assessment of beta-blocker interruption one year after an uncomplicated myocardial infarction on safety and symptomatic cardiac events requiring hospitalization) (17). Jednalo se o multicentrickou, otevřenou, randomizovanou noninferioritní studii provedenou v 49 centrech ve Francii. Nemocní s anamnézou IM byli náhodně přiřazeni v poměru 1 : 1 k přerušení nebo pokračování léčby betablokátry. Všichni nemocní měli EFLK alespoň 40 % při dlouhodobé léčbě betablokátry a neměli v minulosti žádnou kardiovaskulární příhodu po dobu 6 měsíců. Primární cílový ukazatel byl složen z úmrtí, nefatálního IM, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace z kardiovaskulárních příčin při nejdelším sledování minimálně jednoho roku. Noninferiorita byla definovaná jako rozdíl mezi skupinami $< 3\%$ pro horní hranici oboustranného 95% CI.

Celkem 3698 nemocných podstoupilo randomizaci: 1846 do skupiny s přerušením a 1852 do skupiny s pokračováním léčby betablokátry. Medián doby mezi posledním IM a randomizací byl 2,9 roku (IQR 1,2–6,4) a medián doby sledování byl 3,0 roky (IQR 2,0–4,0). Primární cílový ukazatel se vyskytl u 432 z 1812 nemocných (23,8 %) ve skupině přerušující léčbu betablokátry a u 384 z 1821 nemocných (21,1 %) ve skupině pokračující v léčbě (HR, 2,8%; 95% CI, $<0,1$ –5,5 %), pro HR 1,16 (95% CI, 1,01–1,33; $P = 0,44$ pro noninferioritu) (Obr. 1).

V loňském roce byly na kongresu Evropské kardiologické společnosti v Londýně navíc s prezentací hlavních výsledků studie ABYSS prezentovány i výsledky subanalýzy vlivu vysazení betablokátorů na hodnoty

Obr. 1. Primární cílový ukazatel ve studii ABYSS



krvního tlaku. Přerušení léčby betablokátry vedlo po 6 měsících ke zvýšení systolického krevního tlaku o 3,7 mm Hg (IQR 2,6–4,8; $p < 0,001$) a diastolického krevního tlaku o 3,9 mm Hg (IQR 3,0–4,0; $p < 0,001$) (Obr. 2), dále srdeční frekvence o 9,8/min (IQR 9,1–10,6; $p < 0,001$) a dvojproduktu o 1616 (IQR 1484–1749; $p < 0,001$).

Při subanalýze hypertenzních nemocných zařazených do studie na konci sledování se primární cílový ukazatel vyskytl u 25,4 % nemocných ve skupině přerušující léčbu betablokátry a u 21,7 % nemocných pokračující v léčbě betablokátry, což představuje významný pokles absolutního rizika o 5,2 % (95 % CI 0,8–9,5; HR 1,18 (95% CI, 1,01–1,36); $p = 0,03$ pro noninferioritu (Obr. 3).

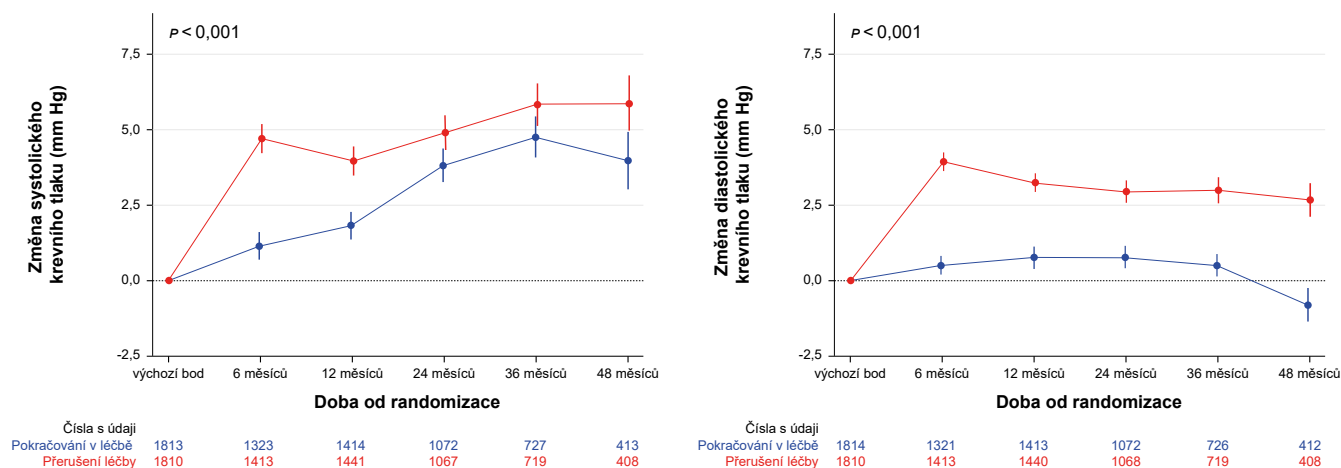
Výsledky studie ABBYS tak neprokázaly bezpečnost přerušení léčby betablokátry u nemocných po IM se zachovalou EFLK. Tato strategie vedla k vyššímu počtu hospitalizací, především u hypertenzních nemocných. Přerušení léčby betablokátry nezlepšilo kvalitu života nemocných, zvýšilo systolický i diastolický krevní tlak a srdeční frekvenci.

Víceméně rozdílná vyznění obou studií jsou do jisté míry vysvětlitelná při porovnání jejich rozdílných cílových ukazatelů. Ve studii REDUCE

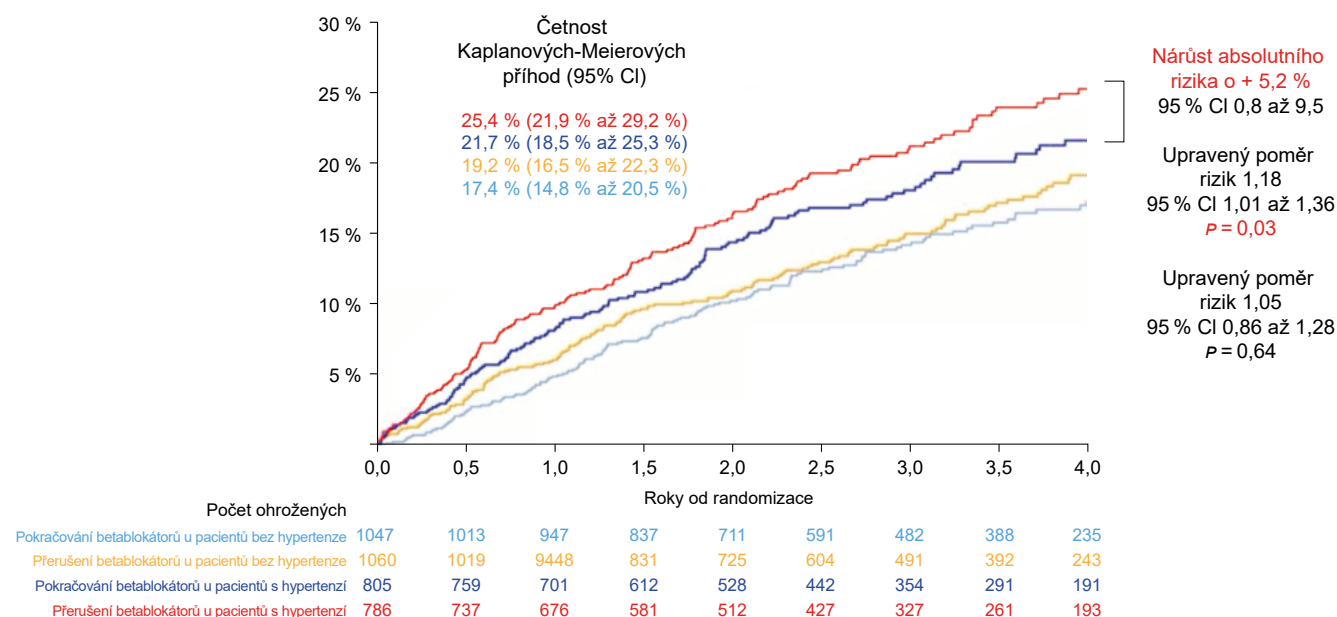
AMI byl cílový ukazatel tvořen pouze úmrtím a novým IM, kdežto ve studii ABBYS byl navíc tvořen také nefatální cévní mozkovou příhodou a hospitalizací z kardiovaskulárních příčin. A právě hospitalizací z kardiovaskulárních příčin bylo méně ve skupině nemocných, kteří zůstali na terapii betablokátry, což významně ovlivnilo výsledek primárního složeného cílového ukazatele v této studii (Obr. 4).

Bezprostředně po zveřejnění výsledků studie ABBYS byla publikována metaanalýza autorů Chi et al. všech studií u nemocných po IM bez snížené EFLK nebo bez srdečního selhání, kteří podstoupili moderní reperfuční léčbu (18). Na souboru více 290 000 nemocných autoři dospěli k závěru, že betablokátry nesnižují mortalitu po období jednoho roku bez kardiovaskulární příhody. Proto podle autorů metaanalýzy je rozumné zvážit vysazení betablokátorů po jednom roce stabilního období. Zřejmý trend klesajícího přínosu snížení úmrtí spojeného s léčbou betablokátry u nemocných po IM se zachovanou EFLK ukázal, že betablokátry nemusí v současné reperfuční éře zůstat pro tuto specifickou skupinu nemocných základním lékem. Kromě toho bylo užívání betablokátorů po IM spojeno s nežádoucími účinky

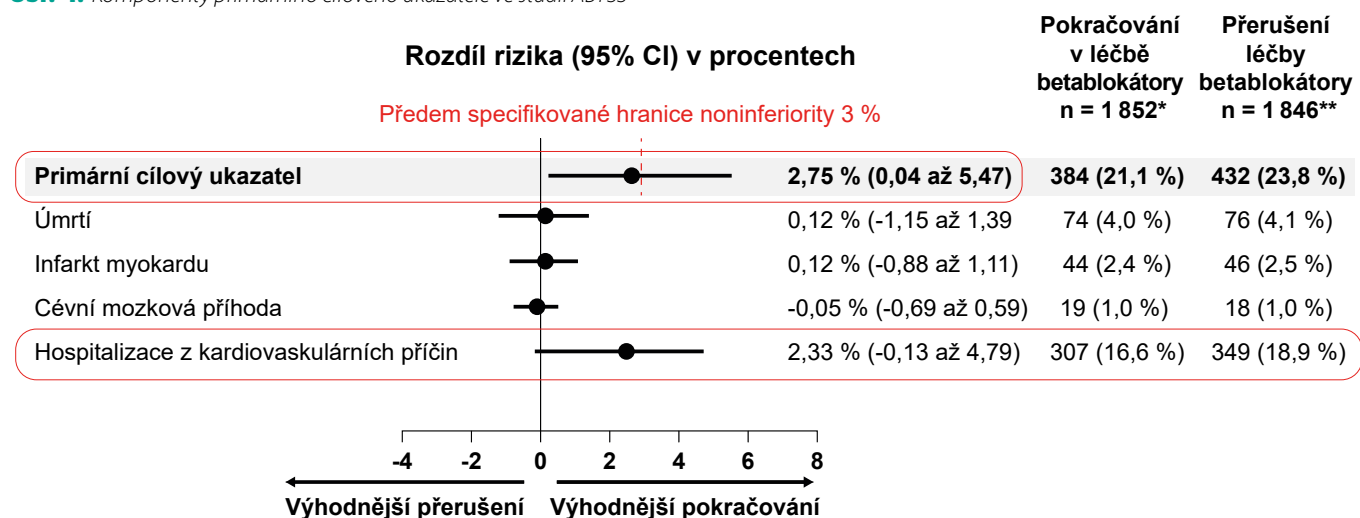
Obr. 2. Efekt vysazení betablokátorů na hodnoty krevního tlaku ve studii ABBYS



Obr. 3. Primární cílový ukazatel u hypertenzních nemocných ve studii ABBYS



INZERCE

Obr. 4. Komponenty primárního cílového ukazatele ve studii ABYSS

u nemocných se zachovanou EFLK, na rozdíl od nemocných s mírně sníženou EFLK, kteří měli z léčby betablokátorů prospěch.

O výše zmíněné metaanalýze se velmi kriticky zmínili ve svém letošním komentáři autoři studie ABYSS (19). Poukázali na to, že většina z 24 studií byla observačních (pouze tři randomizované kontrolované studie), užívání betablokátorů v nich bylo spojeno s významným 11% snížením mortality ze všech příčin (HR 0,89; 95% CI, 0,81–0,97) ve srovnání s nepoužitím betablokátorů. Tento benefit byl výraznější u nemocných s mírně sníženou EFLK mezi 40 a 50 % (HR 0,79; 95% CI 0,69–0,91) a dříve pozorovaný u podobné podskupiny malých studií jako byla studie CAPITAL-RCT (9). Primární cílový ukazatel úmrtí při terapii betablokátorů nastával navzdory hlavní zaujatosti proti betablokátorům, protože nemocní s nízkým rizikem byli přirozeně vybráni k přerušení terapie betablokátorů, zatímco u nemocných s vyšším rizikem v těchto observačních studiích, což představuje 97 % populace souhrnné analýzy, byla vyšší (80%) pravděpodobnost, že budou v léčbě betablokátorů pokračovat. Dodatečné analýzy byly zatemněny metodologickými nejasnostmi, především absencí individuálních údajů a posuzováním klinických událostí bez společných definic pro cílové ukazatele napříč studiemi vedoucím k vysokému riziku zkreslení. Podle autorů komentáře pouze randomizace může zabránit takové akumulaci zkreslení a heterogenitě skupin, které jsou poté srovnávány z hlediska výsledků. Autoři komentáře připomněli horší výsledky bez léčby betablokátorů v podskupině hypertenzních nemocných během dodatečné subanalýzy studie ABYSS přednesené na kongresu Evropské kardiologické společnosti loni v Londýně a vliv vyšší srdeční frekvence na vyšší mortalitu nemocných s hypertenzí potvrzený už ve Framinghamské studii (20).

Dalším klíčovým faktorem ovlivňujícím dlouhodobou prognózu pacientů po IM je adherence k předepisované farmakoterapii. Jednou z možností, jak adherenci k medikaci zvýšit, je podávání fixních kombinací léčiv, které snižují počet užívaných tablet a zjednodušují tak dávkovací režim. A právě fixní kombinace betablokátorů s dalšími léky podávanými v rámci sekundární prevence po IM, jako jsou především

Tab. 1. Fixní kombinace inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu s betablokátozem registrované v ČR k 14. 4. 2025

Perindopril-arginin + bisoprolol-fumarát
COSYREL 5 mg / 5 mg
COSYREL 10 mg / 5 mg
COSYREL 5 mg / 10 mg
COSYREL 10 mg / 10 mg

inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, představuje logickou cestu ke zlepšení adherence hypertenzních nemocných po IM (Tab. 1). Tento přístup nejen, že zvyšuje pravděpodobnost dlouhodobého dodržování léčby, ale také může vést k lepší kontrole krevního tlaku a ke zlepšení dlouhodobé kardiovaskulární prognózy těchto nemocných.

Závěr

Na základě dosud publikovaných studií lze konstatovat, že u nemocných s IM v anamnéze a s EFLK > 40 % nebylo zjištěno, že by přerušení dlouhodobé léčby betablokátorů bylo noninferitní ke strategii založené na pokračování v léčbě betablokátorů. U nemocných s arteriální hypertenzí jsou z dodatečné analýzy studie ABYSS k dispozici dokonce data o prospěšnosti pokračování v léčbě betablokátorů i u nemocných bez snížené EFLK. U těchto nemocných může být podávání fixní kombinace podporující vyšší adherenci k terapii dalším faktorem pro snížení jejich celkového kardiovaskulárního rizika. Předepisování fixní kombinace betablokátorů s dalšími léky podávanými v rámci sekundární prevence po IM se proto jeví být logickým krokem. Např. fixní kombinace bisoprololu a perindoprilu, která zajišťuje kontrolu krevního tlaku a srdeční frekvence v jedné tabletě, představuje správnou volbu. Tato kombinace může být obzvláště vhodná pro hypertenzní pacienty po IM, kteří mohou mít prospěch z dlouhodobé současné blokády systému renin-angiotenzin a zvýšené aktivity sympatiku. Definitivní odpověď na otázku podávání betablokátorů u nemocných po IM a zachovalou EFLK nám snad přinesou výsledky třech výše zmíněných probíhajících randomizovaných studií.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 1999;318(7200):1730-7.
2. Martinez-Milla J, Raposeiras-Roubin S, Pascual-Figal DA, et al. Role of Beta-blockers in Cardiovascular Disease in 2019. *Revista espanola de cardiologia*. 2019;72(10):844-52.
3. Dahl Aarvik M, Sandven I, Dondo TB, et al. Effect of oral beta-blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5(1):12-20.
4. Zeitouni M, Kerneis M, Lattuca B, et al. Do Patients need Lifelong beta-Blockers after an Uncomplicated Myocardial Infarction? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019;19(5):431-8.
5. Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Redondo-Dieguez A, et al. Prognostic Benefit of Beta-blockers After Acute Coronary Syndrome With Preserved Systolic Function. Still Relevant Today? *Revista espanola de cardiologia*. 2015;68(7):585-91.
6. Dondo TB, Hall M, West RM, et al. beta-Blockers and Mortality After Acute Myocardial Infarction in Patients Without Heart Failure or Ventricular Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(22):2710-20.
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. *European heart journal*. 2020;41(37):3521-9.
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*. 2021;42(36):3599-726.
9. Watanabe H, Ozasa N, Morimoto T, et al. Long-term use of carvedilol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *PLoS One*. 2018;13(8):e0199347.
10. Munkhaugen J, Ruddox V, Halvorsen S, et al. BETA-blocker Treatment After acute Myocardial Infarction in revascularized patients without reduced left ventricular ejection fraction (BETAMI): Rationale and design of a prospective, randomized, open, blinded end point study. *American heart journal*. 2019;208:37-46.
11. Kristensen AMD, Bovin A, Zwisler AD, et al. Design and rationale of the Danish trial of beta-blocker treatment after myocardial infarction without reduced ejection fraction: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):415.
12. Rossello X, Raposeiras-Roubin S, Latini R, et al. Rationale and design of the pragmatic clinical trial tREatment with Beta-blockers after myOcardial infarction withOut reduced ejection fracTion (REBOOT). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8(3):291-301.
13. Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, et al. beta blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;354:i4801.
14. Mars K, Wallert J, Held C, et al. Association between beta-blocker dose and cardiovascular outcomes after myocardial infarction: insights from the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10(4):372-9.
15. Neumann A, Maura G, Weill A, et al. Clinical Events After Discontinuation of beta-Blockers in Patients Without Heart Failure Optimally Treated After Acute Myocardial Infarction: A Cohort Study on the French Healthcare Databases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11(4):e004356.
16. Yndigegn T, Lindahl B, Mars K, et al. Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*. 2024;390(15):1372-81.
17. Silvain J, Cayla G, Ferrari E, et al. Beta-Blocker Interruption or Continuation after Myocardial Infarction. *The New England journal of medicine*. 2024;391(14):1277-86.
18. Chi KY, Lee PL, Chowdhury I, et al. Beta-Blockers for Secondary Prevention following Myocardial Infarction in Patients Without Reduced Ejection Fraction or Heart Failure: An Updated Meta-Analysis. *European journal of preventive cardiology*. 2024.
19. Montalescot G, Giovachini L, Silvain J. Beta-Blockers After Myocardial Infarction: Returning From Injured Reserve. *European journal of preventive cardiology*. 2025.
20. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *American heart journal*. 1993;125(4):1148-54.