

Léčba betablokátory u infarktu myokardu v éře primární PCI

Petr Janský

Klinika kardiiovaskulární chirurgie 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Léčba betablokátory je již několik desetiletí základní součástí sekundární prevence po prodělaném infarktu myokardu. Studie, které prokázaly příznivý prognostický efekt betablokátorů, byly provedeny v době před rutinním používáním reperfuzní léčby. U pacientů, kteří jsou 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.

Klíčová slova: betablokátory, infarkt myokardu, sekundární prevence, primární PCI.

Treatment with beta blockers in myocardial infarction in the era of primary PCI

Treatment with beta blockers has for several decades been the mainstay of secondary prevention after a recent myocardial infarction. Studies that showed a favourable prognostic effect of beta blockers were carried out in a period prior to the routine use of reperfusion treatment. In patients treated with fibrinolytic therapy, the benefit is less pronounced. Even less clear is the situation in patients who are treated with primary percutaneous coronary intervention, since previous prospective studies as well as observational data from registries have so far failed to provide an unequivocal opinion as to the indications and clinical benefit of beta blockers.

Key words: beta blockers, myocardial infarction, secondary prevention, primary PCI.

Betablokátory mají celou řadu předpokladů pro příznivé působení u pacientů s akutním infarktem myokardu. Díky snížení srdeční frekvence, krevního tlaku a kontrakility myokardu snižují spotřebu kyslíku a zmírňují projevy ischemie. Prodloužení diastoly vede ke zlepšení průtoku koronárním řečištěm. Betablokátory mají antiarytmické účinky, zlepšují diastolickou funkci a omezují rozvoj remodelace myokardu.

Počátkem 80. let byla publikována řada randomizovaných studií, které velmi přesvědčivě prokázaly snížení morbiditu a mortality u pacientů s akutním infarktem myokardu.

V roce 1999 byla publikována metaanalýza zahrnující nejvýznamnější dosavadní studie s celkem 54 234 pacienty, která definitivně prokázala dlouhodobý příznivý prognostický efekt betablokátorů se snížením celkové mortality o 23 % (95 % CI 15–31 %) (1).

Podávání betablokátorů zaujalo nezpochybnitelné místo ve farmakoterapii podle odborných doporučení a stalo se jedním z měřítek kvality péče o pacienty po infarktu myokardu.

Významnými milníky byly publikace výsledků dvou velkých studií. Studie CAPRICORN u stabilizovaných pacientů v rozmezí tří dnů až tří týdnů po infarktu myokardu, kteří měli systolickou dysfunkci levé komory (ejekční frakce $\leq 40\%$) a byli léčeni ACE inhibitory, prokázala po relativně krátké době sledování redukci celkové mortality o 23 % při léčbě karvedilolem ve srovnání s placebem (HR = 0,77; 95 % CI: 0,60–0,98; $p = 0,03$) (2).

Do čínské multicentrické studie COMMIT bylo zařazeno 45 852 pacientů s akutním infarktem myokardu s elevací ST úseku, kteří nebyli indikováni k primární PCI. Zhruba polovina z nich byla léčena fibrinolytickou léčbou. Pacienti byli randomizováni k intravenóznímu

a poté orálnímu podávání metoprololu nebo k placebu. Během krátkého sledování (28 dní) nebyl nalezen rozdíl v celkové mortalitě. Pacienti léčení metoprololem měli nižší riziko rekurencí infarktu myokardu a méně fibrilací komor, zároveň však měli zvýšený výskyt kardiogenního šoku, zejména na začátku léčby (3).

Se všeobecným zaváděním reperfuzní léčby docházelo postupně k výraznému zlepšování klinického průběhu onemocnění a pomalu začala být nastolována otázka, nakolik jsou betablokátory ještě stále přínosné u všech pacientů s infarktem myokardu.

V roce 2014 byla publikována velká metaanalýza randomizovaných klinických studií s betablokátory u nemocných po infarktu myokardu. Hodnoceno bylo 60 studií se 102 003 pacienty. Primárním ukazatelem byla celková mortalita, analyzovány však byly i další významné kardio-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Petr Janský, petr.jansky@fnmotol.cuni.cz

Klinika kardiiovaskulární chirurgie 2. LF UK a FN v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2019; 18(2): 96–98

vaskulární příhody. Odděleně byly vyhodnoceny ty studie, které byly provedeny v éře před zavedením reperfuze terapie (80 % studií), a ty, které probíhaly již v období rutinního používání reperfuze léčby. Léčba betablokátory vedla ke snížení celkové mortality pouze ve studiích bez reperfuze léčby. Ve studiích s reperfuze terapií byl vliv betablokátorů na celkovou mortalitu neutrální (p pro interakci = 0,02). V obou skupinách studií došlo po betablokátorech ke snížení výskytu rekurentních infarktů a anginy pectoris po 30 dnech sledování. V reperfuze éře však byl po betablokátorech vyšší výskyt srdečního selhání a kardiogenního šoku (4).

V posledních letech se dále výrazně zlepšuje krátkodobá i dlouhodobá prognóza nemocných s infarktem myokardu. Rutinně je aplikována reperfuze léčba (v podmínkách České republiky takřka výhradně pomocí primárních perkutánních koronárních intervencí) a výrazně se zlepšuje účinnost a kvalita dlouhodobé následné farmakoterapie (protidestičková a hypolipidemická léčba, kvalitní antihypertenze terapie). Je proto zapotřebí znovu definovat současné postavení betablokátorů v akutní léčbě infarktu myokardu i v dlouhodobé sekundární prevenci.

Bez definitivní odpovědi zůstává zatím řada otázek. Máme zahajovat ve vhodných případech léčbu co nejdříve, ještě před zahájením reperfuze léčby? Máme léčit betablokátory všechny pacienty po infarktu myokardu včetně těch s nízkým rizikem, se zachovalou funkcí levé komory? Jak dlouho má léčba trvat? Má být u některých pacientů terapie celoživotní? Které betablokátory jsou nejúčinnější a v jakých dávkách?

Prospektivní data o úloze betablokátorů u pacientů léčených primární PCI zůstávají zatím ojedinělá.

V roce 2012 byla publikována japonská studie, která hodnotila krátkodobé a střednědobé účinky intravenózního podání landiololu v porovnání s placebem u 96 pacientů po intervenční léčbě infarktu myokardu. Infuze landiololu byla zahájena po PCI a pokračovala 24 hodin. Tato malá studie nezjistila žádný vliv podání betablokátoru na riziko kardiálních komplikací během hospitalizace i po šesti měsících sledování. Nebyl zjištěn rovněž žádný rozdíl ve výskytu arytmií během prvních 24 hodin (5).

Do studie METOCARD-CNIC bylo zařazeno 270 pacientů s akutním STEMI přední stěny ve třídě Killip I nebo II, kteří byli randomizováni k intravenóznímu podání 15 mg metoprololu před

zahájením mechanické reperfuze léčby. Ve skupině pacientů léčených betablokátorem bylo po 5–7 dnech měřením magnetickou rezonancí zjištěno statisticky významné zmenšení infarktového ložiska a vyšší ejekční frakce levé komory. Po šesti měsících měli pacienti, kterým byl akutně podán metoprolol, vyšší hodnoty ejekční frakce levé komory, nižší incidenci těžké dysfunkce levé komory, méně časté byly také rehospitализace pro srdeční selhání a méně bylo i indikací k implantaci ICD. Po dvou letech sledování nebyl zjištěn rozdíl ve výskytu primárního ukazatele – kombinace úmrtí, rehospitализací pro srdeční selhání, rekurencí infarktu myokardu a maligních arytmií (HR = 0,55; 95 % CI: 0,26–1,040; p = 0,065). Mezi nedostatky studie je třeba uvést absenci placebové skupiny a nezařazování pacientů s infarktem myokardu spodní stěny (6, 7).

EARLY-BAMI byla dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, randomizovaná studie, která zkoumala efekt časného přednemocničního podání metoprololu před primární PCI. Do studie byla zařazeno 683 pacientů třídy Killip I a II, kterým byl do 12 hodin od vzniku příznaků podáván intravenózně metoprolol (5 mg při zařazení a 5 mg před PCI) nebo placebo.

Studie neprokázala rozdíl v primárním hodnoceném ukazateli, velikosti infarktu při vyšetření magnetickou rezonancí. Statisticky významně se nelišila ani incidence maligních arytmií, kardiální mortality a rekurentních infarktů myokardu (8).

Do studie BEAT-AMI bylo zařazeno 101 nemocných s infarktem s elevací ST úseku, kteří po dobu 24 hodin po PCI dostávali intravenózně esmolol nebo placebo. Pacienti léčení betablokátorem měli významně menší poškození myokardu detekované podle hodnot troponinu T ve srovnání s placebem (9).

V roce 2016 byla publikována metaanalýza čtyř výše uvedených randomizovaných studií, která zahrnuje 1 149 STEMI pacientů bez známek těžšího srdečního selhání (třída Killip I nebo II).

Intravenózní aplikace betablokátorů vedla ke snížení rizika komorových arytmií během hospitalizace (RR = 0,42; 95 % CI: 0,26–0,69; p < 0,01). Nebyl však nalezen rozdíl ve výskytu hospitalizačních reinfarktů, kardiogenního šoku, bradykardií, celkové a kardiovaskulární mortality (10).

Výsledky randomizovaných studií s betablokátory u pacientů léčených primární PCI jsou tedy vzhledem k malému počtu pacientů, krátké

době sledování a nutnosti používat náhradní ukazatele účinnosti (velikost infarktu, funkce levé komory) málo přesvědčivé a zatím neumožňují definitivní závěry o postavení těchto léků v moderní léčbě infarktu myokardu.

Při nedostatku dat z randomizovaných studií přispívají k pochopení současného významu betablokátorů některé observační studie pacientů po infarktu myokardu či nemocných s chronickou ischemickou chorobou srdeční.

Zpochybnění úlohy betablokátorů v sekundární prevenci přinesla analýza dat z registru REACH, do kterého byli v letech 2003–2004 zařazováni pacienti ze 44 zemí. Hodnocena byla účinnost léčby betablokátory u dvou typů pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční (14 043 pacientů minimálně jeden rok po prodělaném infarktu myokardu a 12 012 pacientů bez infarktu myokardu v anamnéze). Betablokátory v tomto registru nebyly spojeny se zlepšením prognózy. Kombinovaný primární ukazatel (kardiovaskulární mortalita, nefatální infarkty myokardu, nefatální cévní mozkové příhody) se vyskytl u 16,9 % pacientů léčených betablokátorem a u 18,6 % pacientů bez betablokátoru (HR = 0,90; 95 % CI: 0,79–1,03; p = 0,14) (11).

Opačný výsledek přinesl francouzský registr CORONOR, do kterého bylo zařazeno 4 184 pacientů s chronickou ICHS, kteří byli léčeni v kardiologických ordinacích v letech 2010–2017. Při porovnání metodou propensity skóre bylo během dvouletého sledování užívání betablokátorů spojeno se snížením rizika kardiovaskulární mortality (HR = 0,43; 95 % CI: 0,22–0,82) (12).

Zajímavý pohled na dávkování betablokátorů v sekundární prevenci poskytují data ze severoamerického registru OBTAIN. 6 682 konsekutivních pacientů bylo sledováno dva roky po hospitalizaci pro akutní infarkt myokardu. 91,5 % pacientů byl při propuštění předepsán betablokátor. Nemocní, kteří užívali betablokátor, byli rozděleni do čtyř skupin podle předepsané dávky léku. Pacienti léčení betablokátory přežívali déle, než ti, kteří betablokátor nedostávali. Výše dávky léku však neměla na prognózu žádný vliv (13).

Yang a spol. analyzovali data z korejského registru pacientů s akutním infarktem myokardu. V letech 2005–2010 bylo propuštěno z nemocnice 8 510 pacientů po léčbě primární PCI. 6 873 dostalo při propuštění betablokátor, 1 637 bylo propuštěno bez betablokátoru. Po jednoročním sledování zemřelo 2,8 % pacientů na betablo-

kátoru a 4,1 % pacientů bez betablokátoru. Při porovnání pomocí propensity skórování byl zjištěn statisticky významný rozdíl v mortalitě ve prospěch léčby betablokátorem (HR = 0,46; 95 % CI: 0,27–0,78; $p = 0,004$) (14).

Retrospektivní studie 2 092 pacientů po prodělaném infarktu myokardu v letech 2013–2016 rovněž nenalezla vztah mezi dávkou betablokátoru a prognózou. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin – vysoká dávka (nad 50 % cílové dávky testované v klinických studiích) a nízká dávka (pod 50 % cílové dávky). Během sledování nebyl nalezen rozdíl v přežívání mezi pacienty s vysokými a nízkými dávkami betablokátorů (HR = 0,935; 95 % CI: 0,628–1,392; $p = 0,74$). Tento výsledek se nezměnil i při porovnání obou skupin pomocí propensity skóre (15).

V roce 2015 byla publikována metaanalýza deseti observačních studií s celkovým počtem 40 873 pacientů s akutním infarktem myokardu léčeným perkutánní koronární intervencí, do které byla zařazeny studie s více než 100 pacientů a trváním sledování delším než tři měsíce. Tato metaanalýza zjistila 42 % redukci celkové mortality u pacientů léčených betablokátory. Výsledek však je zpochybnitelný pro vysokou míru heterogenity mezi zařazenými studiemi (16).

Prognostický dopad léčby betablokátory hodnotila dosud také největší metaanalýza 16 observačních studií publikovaných mezi lety 2000 a 2017. Zařazeno bylo 164 408 pacientů s infarktem

s elevacemi i bez elevací ST úseku. Betablokátory užívalo 86,8 % pacientů. Většina nemocných měla zachovanou systolickou funkci levé komory a byla bez známek srdečního selhání. Medián sledování byl 2,7 roku. Celková mortalita pacientů, kteří užívali betablokátory, byla snížena o 26 % (RR = 0,74; 95 % CI: 0,64–0,85). Vzhledem ke značné heterogenitě výsledků mezi jednotlivými studiemi byly provedeny další statistické analýzy, kontrolující efekt malých studií a dalších zkreslení. Vliv betablokátorů na celkovou úmrtnost pak již nedosáhl statistické významnosti (adjustované RR = 0,90; 95 % CI: 0,77–1,04) (17).

Jaký je přínos betablokátorů po infarktu myokardu při zachované funkci levé komory? Tato otázka byla zkoumána na souboru takřka 180 000 nemocných z britského národního registru infarktu myokardu (MINAP) v letech 2007–2013, kteří neměli známky srdečního selhání nebo systolickou dysfunkci levé komory. 96,4 % pacientů s elevacemi ST a 93,2 % bez elevací ST úseku užívalo betablokátory. Při analýze pomocí propensity skóre nemělo předepsání betablokátorů při propuštění z nemocnice statisticky významný vliv na dlouhodobou mortalitu (průměrná doba sledování 1,78 roku) (18).

Je zřejmé, že také observační studie přinášejí rozporné a nekonkluzivní výsledky. V současné době tedy nemáme jednoznačné a přesvědčivé údaje o dlouhodobém vlivu betablokátorů na prognózu pacientů s akutním infarktem myo-

kardu, kteří jsou léčeni primární perkutánní koronární intervencí, mají dobrou funkci levé komory a dlouhodobě užívají kvalitní antitrombotickou a hypolipidemickou léčbu.

Tuto nejistotu odráží i současná doporučení Evropské kardiologické společnosti, ve kterých je jednoznačně doporučeno podávat dlouhodobě orální betablokátory pouze pacientům se srdečním selháním nebo s ejekční frakcí levé komory pod 40 % (doporučení třídy I). Intravenózní podání betablokátoru v akutní fázi by mělo být zváženo u všech pacientů podstupujících primární perkutánní koronární intervenci, pokud nemají akutní srdeční selhání nebo hypotenzi (doporučení třídy IIa). Rutinní perorální léčba by měla být zvážena při absenci kontraindikací již během hospitalizace u všech pacientů s infarktem myokardu a měla by pokračovat dlouhodobě po propuštění (doporučení IIa). K trvání léčby se současná doporučení nevyjadřují (19).

Další upřesnění indikací a způsobu podávání betablokátorů u pacientů po infarktu myokardu, kteří jsou léčeni účinnou reperfuční léčbou pomocí primární PCI, mají zachovanou funkci levé komory srdeční a dlouhodobě dostávají současnou kvalitní sekundárně preventivní farmakoterapii, by mohly přinést jedině dostatečně dimenzované prospektivní randomizované studie. Vzhledem k velké logistické a finanční náročnosti však zůstává otázkou, nakolik je realizace takových studií v dohledné době pravděpodobná.

LITERATURA

1. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318(7200): 1730–1737.
2. Dargie HJ, et al. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *The Lancet* 2001; 357(9266): 1385–1390.
3. Chen ZM, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2005; 366(9497): 1622–1632.
4. Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2014; 127(10): 939–953.
5. Hanada K, Higuma T, Nishizaki F, et al. Randomized study on the efficacy and safety of landiolol, an ultra-short-acting β 1-adrenergic blocker, in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2012; 76(2): 439–445.
6. Ibanez B, Macaya C, Sánchez-Brunete V, et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation* 2013; 128(14): 1495–1503.
7. Pizarro G, Fernández-Friera L, Fuster V, et al. Long-term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in

- patients with acute myocardial infarction: results from the METOCARD-CNIC trial (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(22): 2356–2362.
8. Roolink V, Ibáñez B, Ottavanger JP, et al. Early Intravenous Beta-Blockers in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Before Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(23): 2705–2715.
9. Er F, Dahlem KM, Nia AM, et al. Randomized Control of Sympathetic Drive With Continuous Intravenous Esmolol in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The BETA-Blocker Therapy in Acute Myocardial Infarction (BEAT-AMI) Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9(3): 231–240.
10. Elgendy IY, Elgendy AY, Mahmoud AN, et al. Intravenous β -blockers for patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2016; 223: 891–897.
11. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al. β -Blocker Use and Clinical Outcomes in Stable Outpatients With and Without Coronary Artery Disease. *JAMA*. 2012; 308(13): 1340–1349.
12. Bauters C, Lemesle G, Meurice T, et al. Prognostic impact of β -blocker use in patients with stable coronary artery disease. *Heart*. 2014; 100(22): 1757–1761.
13. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, et al. Effect of Beta-Blocker Dose on Survival After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(13): 1431–1441.

14. Yang JH, Hahn JY, Song YB, et al. Association of beta-blocker therapy at discharge with clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014; 7(6): 592–601.
15. Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Caneiro-Queija B, et al. Effect of beta-blocker dose on mortality after acute coronary syndrome. *Rev Port Cardiol*. 2018; 37(3): 239–245.
16. Huang BT, Huang FY, Zuo ZL, et al. Meta-Analysis of Relation Between Oral β -Blocker Therapy and Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*. 2015; 115(11): 1529–1538.
17. Magnus Dahl A, Sandven I, Dondo TB, et al. Effect of oral β -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.
18. Dondo TB, Hall M, West RM, et al. β -Blockers and Mortality After Acute Myocardial Infarction in Patients Without Heart Failure or Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(22): 2710–2720.
19. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2018; 39: 119–177.