



Bradykardizující léky v terapii pacientů po infarktu myokardu

Jiří Vítovec, Jindřich Špinar*

I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity,

*Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

Vítovec J, Špinar J. **Bradykardizující léky v terapii pacientů po infarktu myokardu.** *Cor Vasa* 2009;51(2):97–102.

Autoři informují o přehledu léků podávaných nemocným po infarktu myokardu, které mají bradykardizující účinek. Jde o digoxin jako inotropní lék, beta-blokátory se snížením sympatické aktivity, blokátory vápníkového kanálu typu verapamil a diltiazem s vasodilatačním účinkem a inhibitor sinusového uzlu ivabradin, který je ve stadiu klinického výzkumu. Článek rozebírá současný stav znalostí; jsou stanoveny indikace jejich použití v sekundární prevenci u pacientů po infarktu myokardu.

Klíčová slova: Srdeční frekvence – Digoxin – Beta-blokátory – Verapamil – Diltiazem – Ivabradin – Sekundární prevence po infarktu myokardu

Vítovec J, Špinar J. **Heart-rate slowing drugs in the treatment of myocardial infarction survivors.** *Cor Vasa* 2009;51(2):97–102.

The authors present a review of heart rate-slowing drugs given to myocardial infarction survivors, including digoxin as an inotrope, beta-blockers reducing sympathetic activity, calcium-channel blockers such as verapamil, diltiazem with their vasodilator action, and the sinus node inhibitor ivabradine, which is currently undergoing clinical trials. The article discusses current concepts and lists indications for their use in secondary prevention in patients after myocardial infarction.

Key words: Heart rate – Digoxin – Beta-blockers – Verapamil – Diltiazem – Ivabradine – Secondary prevention after myocardial infarction

Adresa: prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, I. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny a LF MU, Pekařská 53, 656 91 Brno, Česká republika, e-mail: jiri.vitovec@fnusa.cz

Epidemiologické studie naznačují, že snížení klidové srdeční frekvence (SF) je spojeno s poklesem kardiovaskulární i celkové úmrtnosti.⁽¹⁾ Srdeční frekvence je také pokládána za nezávislý faktor zhoršené prognózy nemocných po infarktu myokardu (IM) a velikosti infarktového ložiska.^(2,3) Vztah mezi klidovou SF a úmrtností byl ukázán hlavně ve studiích s beta-blokátory. Kjekshus uvedl v deseti randomizovaných studiích vztah mezi snížením klidové SF a poklesem celkové mortality nemocných po infarktu myokardu, kteří dostávali v léčbě beta-blokátory.⁽⁴⁾

Nejrozsáhlejší metaanalýzu čtrnácti studií s beta-blokátory a blokátory vápníkových kanálů nedávno publikoval Cucherat, který zjistil signifikantní vztah mezi poklesem SF u nemocných po infarktu myokardu a celkovou úmrtností, včetně kardiální úmrtnosti, náhlé smrti i recidivou nefatálních IM. Odhadem – pokles SF o 10 úderů/min snižuje relativní riziko kardiálního úmrtí o 30 %.⁽⁵⁾

Je proto nasnadě, že snížení zvýšené SF je cílem snahy ovlivnit jak úmrtnost, tak komplikace, včetně srdečního selhání u nemocných s infarktem myokardu.⁽⁶⁾ Není však zatím zcela jasné, zda příznivý účinek bradykardizujících léků je dán spíše jejich dalšími farmakologickými vlastnostmi a snížením SF je pouze jejich vedlejší vliv.

Mezi léky, které snižují SF, a jsou podávány nemocným po IM, patří digoxin, beta-blokátory, blokátory vápníkového kanálu typu verapamilu, popř. diltiazem, a zatím ve stadiu klinických studií je nový bradykardizující inhibitor sinusového uzlu – ivabradin.

Srdeční glykosidy – digoxin

Srdeční glykosidy inhibují účinek sodíko-draslíkové (Na-K) ATPázy na buněčné membráně; v myokardu zvyšují intracelulární koncentraci sodíku s aktivací sodíko-

Práce byla vypracována v rámci Výzkumného záměru MŠMT MSM0021622402.

-vápníkového (Na-Ca) systému, kdy je sodík zaměňován za vápník. Následný vzestup volného vápníku v myokardu zvyšuje stažlivost (pozitivně inotropní účinek). V autonomním nervovém systému zvyšuje digitalis parasympatický tonus, a zároveň potlačuje sympatickou aktivitu (neurohumorální vliv). To spolu s prodloužením refrakterní periody v AV uzlu zpomalí síňokomorové vedení, a tím i srdeční frekvenci.⁽⁷⁾

Otázkou použití srdečních glykosidů u infarktu myokardu se zabýval ve své práci Herrick, kterou publikoval v roce 1912, a již tenkrát byly vysloveny pochybnosti o jejich celkové propěšnosti u nemocných s akutním infarktem myokardu; přesto byly doporučovány všem nemocným.⁽⁸⁾

V přehledovém článku Karlinera a Braunwalda z roku 1972 se uvádí, že dostupné experimentální a klinické údaje nastolují mnohé nezodpovězené otázky o prospěšnosti použití srdečních glykosidů po IM. Autoři uvádějí, že u nekomplikovaného infarktu s nezávažným srdcem nejsou srdeční glykosidy indikovány. Popisují vliv digitalisu za různých podmínek akutní ischemie, kdy inotropní účinek zvýší spotřebu kyslíku myokardem s vyšším výskytem arytmií. Na druhé straně uvádějí, že u nemocných s fibrilací síní (FS) a rychlou komorovou odpovědí, srdečním selháním s cvalovou ozvou či kardiomegalií, ale i síňovou tachykardií, je podání digitalisu možné. Na závěr doporučovali provést další studie s použitím digitalisu u nemocných s akutním IM.⁽⁹⁾ Morrison a spol. o osm let později publikovali klinickou studii se 14 nemocnými s akutním IM s nízkou ejekční frakcí na podkladě velkého infarktového ložiska. U těchto nemocných mělo podání digoxinu příznivý účinek na funkci levé komory. V celé práci však nebyla zmínka o SE.⁽¹⁰⁾ Další práce sledovala retrospektivně 972 nemocných po IM, kdy srdeční glykosidy (digoxin nebo digitoxin) mělo 189 pacientů a jejich čtyřměsíční mortalita byla 11 % ve srovnání s 3 % mortalitou ve skupině 783 nemocných bez léčby digitalisem. Tento rozdíl však byl mimo jiné dán tím, že nemocní léčení srdečními glykosidy měli horší funkci levé komory, byli starší, měli diabetes mellitus, anginu pectoris a prodělali častěji recidivu infarktu myokardu. Dále se u nich vyskytovaly ve větším počtu různé komplikace – srdeční selhání, plicní městnání, hypotenze, tachykardie, komorové arytmie a fibrilace síní. Z toho důvodu užívali více diuretik a antiarytmik. Byla použita multivariační logistická regrese a autoři na jejím základě hodnotí, že podávání digitalisu u nemocných po IM se srdečním selháním a arytmiemi je více rizikové. Největší závadou této studie byla negativní zpětná analýza a také nemocní se závažnějším onemocněním v aktivně léčené skupině.⁽¹¹⁾ V roce 1986 Yusuf a spol. podrobili kritice předchozí studie s digitalisem po infarktu myokardu, které byly zaměřeny hlavně na retrospektivní nerandomizované práce, a doporučili provést randomizovanou, dvojité slepou studii, která by úlohu digitalisu u nemocných po infarktu myokardu jednoznačně určila.⁽¹²⁾ Studie s nemocnými bezprostředně po IM však provedena nebyla. Známa studie DIG testovala nemocné s chronickým srdečním selháním, kteří však byli ve stabilizovaném stavu. Pravdou je, že nemocní s ischemickou etiologií srdečního

selhání měli snížení rizika kombinovaného ukazatele úmrtí a zhoršení srdečního selhání nižší než nemocní neischemické etiologie (21 % vs. 33 %).⁽¹³⁾ Dnes můžeme konstatovat, ve shodě s literaturou, že digoxin u nemocných po akutním infarktu myokardu je indikován pouze v případech přetrvávajících symptomů srdečního selhání, nebo při současné fibrilaci síní s rychlou odpovědí komor, i přes léčbu inhibitory ACE či sartany, beta-blokátory a diuretiky!⁽¹⁴⁾

Beta-blokátory

Mechanismus působení beta-blokátorů zahrnuje více kardiiovaskulárních účinků, mezi něž patří: negativně chronotropní a dromotropní účinek, snížení aktivity centrálního i periferního tonu sympatiku, snížení spotřeby kyslíku v myokardu, změna citlivosti baroreceptorů, snížení uvolňování noradrenalinu, snížení sekrece reninu, snížení presorické odpovědi na katecholaminy při námaze, antiischemický a antiarytmický vliv.⁽¹⁵⁾ Práce o příznivém vlivu beta-blokátorů u nemocných po infarktu myokardu byly publikovány již v šedesátých letech 20. století. V roce 1965 Snow ukázal, jak propranolol snížil mortalitu u nemocných s akutním infarktem myokardu. Počet nemocných byl však malý a studie nebyla ani randomizovaná, ani dvojité slepá.⁽¹⁶⁾ Poté následovala celá řada sekundárně preventivních studií po IM, které již jasně prokázaly příznivý účinek beta-blokátorů u nemocných po IM. Jedna z prvních studií vznikla v Norsku, byla to studie s timololem a prokázala pokles rizika úmrtí o 39,3 % ve srovnání s placebem.⁽¹⁷⁾ V klinické studii BHAT (Beta-blocker Heart Attack Trial) bylo náhodně vybráno 3 837 mužů, kteří byli 5–21 dnů po akutním infarktu myokardu. Pacienti dostávali propranolol nebo placebo. Mortalita se po průměrné dvouleté době sledování snížila při léčbě beta-blokátorem o 25 % (7 % vs. 9,5 %; 25 zachráněných životů/1000 léčených pacientů).⁽¹⁸⁾ Freemantle a spol. ve své práci z roku 1999 provedli metaanalýzu 82 studií s beta-blokátory po IM u 54 234 nemocných jak v krátkodobém podání v akutní fázi IM, tak v dlouhodobé sekundární prevenci. Autoři uvádějí významný příznivý dlouhodobý účinek beta-blokátorů se snížením rizika úmrtnosti o 23 %, ale v akutní fázi pouze o 4 %.⁽²⁰⁾ Plně se to potvrdilo v roce 2005 v rozsáhlé studii COMMIT/CCS-2 (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial/Second Chinese Cardiac Study), která zahrnula 45 852 pacientů. Nemocní v akutní fázi infarktu myokardu byli paralelně randomizováni s faktoriálním uspořádáním 2 × 2 clopidogrel (75 mg) ve srovnání s placebem, metoprolol (162 mg) ve srovnání s placebem. Všichni nemocní dostávali kyselinu acetylsalicylovou (ASA). Zařazování byli nemocní se suspektním IM (změny ST nebo blok levého Tawarova raménka – BLRT) během 24 hodin od začátku symptomů; vyřazeni byli nemocní v šoku, s hypotenzí (systolický tlak krve < 100 mm Hg), srdeční frekvencí < 50 min nebo blokádou v AV uzlu 2. a 3. stupně. Pacienti byli randomizováni na tři dávky metoprololu 5 mg i.v. opakovaně po 15 minutách, poté dostávali 200 mg metoprololu p.o. po celou dobu hospitalizace,

a druhá skupina dostávala placebo. Sledovaným parametrem bylo úmrtí nebo složený ukazatel: úmrtí, reinfarkt, komorová fibrilace nebo srdeční zástava. Sledovaní pacienti byli po dobu čtyř týdnů hospitalizováni v nemocnici či byli propuštěni do domácího prostředí. Výsledky této studie odrážejí skutečnost z dřívějších studií, že po beta-blokátorech je nižší výskyt reinfarktů; zde to bylo 2,0 % po léčbě metoprololem a 2,5 % po podání placeba; došlo k 18% snížení rizika IM ($p < 0,002$) a 17% snížení rizika fibrilace komor. Pokud jde o sledování primárního ukazatele – došlo k nevýznamnému snížení úmrtí, reinfarktu či zástavy pro fibrilaci komor či asystolii. Metoprolol (15 mg i.v. a následně 200 mg p.o.) u akutního IM nesnížil nemocniční úmrtnost, ale významně zvýšil riziko kardiogenního šoku u 11/1 000 nemocných, hlavně během prvního dne hospitalizace. Závěr studie se shoduje s metaanalýzou autorů Freemantle a spol., že u akutního IM bychom měli zahájit léčbu beta-blokátory až po hemodynamické stabilizaci nemocného a poté v ní dlouhodobě pokračovat.⁽²¹⁾

Další nejasností bylo, zda u akutního IM s poruchou funkce levé komory podávat beta-blokátory. Zatímco u stabilizovaného chronického srdečního selhání patří beta-blokátory k základním lékům, u akutního IM s dysfunkcí levé komory nebyla tato indikace jednoznačná. Na tuto otázku odpověděla studie CAPRICORN, ve které byl sledován dlouhodobý účinek carvedilolu ve srovnání s placebem u 1 959 nemocných ve věku od 25 do 90 let, většinou 3.–5. den po vzniku infarktu myokardu s ejekční frakcí levé komory $< 0,4$. Základním ukazatelem byla celková úmrtnost a hospitalizace z kardiovaskulárních příčin. Výsledkem bylo, že riziko celkové úmrtnosti bylo sníženo po carvedilolu o 23 % (hazard ratio [HR] 0,77; 95% confidence interval [CI] 0,60–0,98; $p < 0,031$). I ostatní sledované ukazatele – riziko náhlého úmrtí, kardiovaskulární úmrtnost či nefatální IM – byly významně nižší.⁽²²⁾

Významné snížení mortality u srdečního selhání po beta-blokátorech a výsledky studie CAPRICORN dále podporují využití beta-blokátorů u pacientů s vysokým rizikem snížené komorové funkce nebo selháním po IM s tím, že přínos beta-blokády lze rovněž pozorovat u nemocných, kteří se léčí v souladu s běžnými standardy, včetně reperfuze terapie, užívání inhibitorů ACE a kyseliny acetylsalicylové.^(22,25)

Jaké beta-blokátory bychom měli používat v sekundární prevenci po IM? Z literatury vyplývá, že by to měly být beta-blokátory, se kterými byly provedeny velké klinické studie s pozitivním výsledkem – propranolol, metoprolol, timolol, acebutolol a carvedilol, popř. bisoprolol (studie CIBIS II – snížení výskytu IM u nemocných s chronickým srdečním selháním); naopak, studie s alprenolem, atenolem (ISIS-1!) či oxprenolem neprokázaly významné zlepšení prognózy po IM ve srovnání s placebem.⁽²⁰⁾

Je také nutno zdůraznit, že každý nemocný po IM, nemá-li absolutní kontraindikace: asthma bronchiale, blokádu AV II.–III. stupně, šokové stavy, musí být léčen v sekundární prevenci po IM beta-blokátory. U relativních kontraindikací (chronická obstrukční plicní nemoc, ischemie dolních končetin, diabetes mellitus, hypotenze) vždy zva-

žujeme riziko léčby beta-blokátory a prospěch u nemocných po IM.^(15,23–25)

Blokátory vápníkových kanálů – non-dihydropyridiny

Blokátory vápníkových kanálů jsou látky, které specificky inhibují průnik vápníku do buněk srdečního svalu, převodního systému a hladkého svalstva cévní stěny. Výsledkem tohoto působení je snížení stažlivosti, zpomalení šíření vzruchu a vasodilatace. Pouze verapamil a diltiazem působí na sinoatriální i atrioventrikulární uzel, resp. blokují akční potenciál v nodálních strukturách s následným poklesem SF; zvláště u nemocných s fibrilací síní zpomalují komorovou odpověď.

První multicentrická studie, která sledovala 2 466 nemocných po infarktu myokardu, testovala diltiazem (240 mg) ve srovnání s placebem. Byla publikována v roce 1988: celková mortalita byla identická – 166 vs. 167 úmrtí, ale po diltiazemu se vyskytlo o 11 % méně srdečních příhod a nefatálních infarktů. Při rozdělení nemocných podle výskytu plicního městnání na rentgenu plic – u 1 909 nemocných bez městnání kleslo riziko výskytu srdečních příhod o 33 %, naopak u 409 nemocných s městnáním na plicích byl nižší výskyt po diltiazemu o 41 % ve srovnání s placebem. Podobný výsledek byl při rozdělení nemocných podle výše ejekční frakce nad a pod 0,4. Autoři uzavírají, že je možné podávat diltiazem u nemocných po infarktu myokardu bez poruchy funkce levé komory. Při další analýze této studie bylo potvrzeno, že nemocní s poklesem ejekční frakce mají vyšší výskyt srdečního selhání po diltiazemu.^(26,27)

V dánské studii DAVIT II byl podáván 878 nemocným po infarktu myokardu verapamil v dávce 360 mg/den nebo 897 pacientům placebo. Léčba byla zahájena druhý týden po vzniku infarktu myokardu po dobu 18 měsíců a nemocní nesměli užívat beta-blokátory. Mortalita po 1,5 roce při podávání verapamilu byla 11,1 % a po placebu 13,8 % bez statistické významnosti, ale riziko výskytu velkých kardiovaskulárních příhod bylo nižší o 20 % ($p = 0,03$) ve prospěch verapamilu. U nemocných bez srdečního selhání byla úmrtnost po verapamilu 7,7 % a po placebu 11,8 % ($p = 0,02$), kardiovaskulární příhody měly podobný významný pokles rizika. Naopak u nemocných s projevy srdečního selhání byly jak úmrtnost, tak kardiovaskulární příhody obdobné. Závěr studie je, že pro nemocné bez srdečního selhání bylo podávání verapamilu příznivé.⁽²⁸⁾

Ve studii CRIS z roku 1996 byli sledováni nemocní po infarktu myokardu. Byli rozděleni dvojité slepě do skupiny léčené verapamilem třikrát denně 120 mg – 531 nemocných a skupiny, které bylo podáváno placebo – 542 pacientů. Doba sledování byla v průměru dva roky a celková mortalita a kardiovaskulární mortalita byla stejná v obou skupinách – 5,5 %. Ve skupině léčené verapamilem byl nevýznamně nižší výskyt reinfarktů a významně snížený výskyt anginy pectoris. Nebyl rozdíl v přerušení léčby pro nežádoucí účinky.⁽²⁹⁾

Podávání verapamilu či diltiazemu jako bradykardizujících léků u nemocných po infarktu myokardu je možné v situaci, kdy nemocný má absolutní kontraindikaci beta-blokátorů a nemá známky selhání levé komory (městnání na rentgenu i $EF < 0,4$). Určitě ale nelze verapamil či diltiazem po IM kombinovat s beta-blokátory, hrozí nebezpečí bradykardie a srdečního selhání.

Inhibitory sinusového uzlu – bradiny

Selektivní zpomalení srdečního rytmu ivabradinem, prvním představitelem nově konstituované skupiny, označované jako inhibitory sinusového uzlu čili bradiny, je novým léčebným postupem pro snížení SF u kardiovaskulárních onemocnění. Mechanismus působení ivabradinu spočívá v inhibici spontánní depolarizace buněk sinusového uzlu blokadou specifického draslíkového kanálu I_f . Pokles diastolického potenciálu se zpomaluje, a spontánní depolarizace pacemakerových buněk se tak opoždí. Výsledkem je čistý negativně chronotropní účinek bez ovlivnění rychlosti vedení vzruchu a kontraktility. Zpomalení srdeční frekvence vede k prodloužení diastoly s delším obdobím, kdy protéká krev koronárními tepnami.⁽³⁰⁾

Byla zatím dokončena studie s ivabradinem nazvaná BEAUTIFUL, která byla multicentrická, randomizovaná, dvojité slepá a placebem kontrolovaná, týkající se nemocných s ICHS a sníženou funkcí levé komory. Cílem bylo srovnání účinku ivabradinu a placeba, přidávaných ke standardní farmakoterapii, na kardiovaskulární mortalitu a další kardiovaskulární příhody.

Do studie bylo zařazeno celkem 10 917 pacientů s prokázanou ICHS, stabilní na léčbě nejméně jeden měsíc před zařazením, s $EF < 0,40$, se zachovaným sinusovým rytmem a s klidovou SF podle EKG nejméně 60 tepů/min. Nemocní byli sledováni nejméně po dobu 1,9 roku. Je důležité vědět, že 87 % všech nemocných užívalo některý z beta-blokátorů, nejčastěji metoprolol, carvedilol a bisoprolol v obvyklých dávkách. Ivabradin byl pacientům v aktivní větvi podáván v počáteční dávce 5 mg dvakrát denně, s možností zvýšit dávku až na 7,5 mg dvakrát denně. Primární ukazatel studie byl kombinovaný: kardiovaskulární mortalita, hospitalizace pro akutní infarkt myokardu a hospitalizace pro nové nebo zhoršené srdeční selhání.

Výskyt primárního ukazatele se významně nelišil v ivabradinové a placebové větvi studie a ani při odděleném hodnocení u jedinců se srdeční frekvencí ≥ 70 /min. Při hodnocení výsledných ukazatelů ve skupině nemocných se $SF \geq 70$ tepů/min však bylo zřejmé, že ivabradin snížil potřebu hospitalizace pro fatální a nefatální infarkt myokardu o 36 % i nutnost koronární revaskularizace o 30 %; dále snížil i počet hospitalizací pro akutní infarkt myokardu a nestabilní anginu pectoris o 22 % ($p = 0,023$). Snížil také počet hospitalizací pro infarkt myokardu, nestabilní anginu pectoris a revaskularizace o 23 % ($p = 0,009$).^(31,32) Pokud se v dalších studiích prokáže, že ivabradin u nemocných po infarktu myokardu sníží počet úmrtí či recidiv IM, bude to další možný bradykardizující lék, který by

se mohl uplatnit v péči o nemocné s akutním koronárním syndromem.

Závěr

Bradykardizující látky v léčbě nemocných po infarktu myokardu vykazují kromě snížení srdeční frekvence také další farmakologické vlastnosti – zvýšení stažlivosti, snížení sympatické aktivity, vasodilatační účinky. Můžeme tedy konstatovat, že u nemocných po infarktu myokardu jsou tyto léky indikovány v těchto situacích:

Digoxin – pouze jako lék třetí volby po inhibitorech ACE či sartanech, beta-blokátorech a diuretikách u symptomatických nemocných se srdečním selháním v důsledku prodělaného IM.

Beta-blokátory – jednoznačně indikovány u všech nemocných po IM a pouze jejich absolutní kontraindikace je důvodem jejich nepodávání. Vhodný je buď kardio-selektivní beta-blokátor (např. metoprolol, bisoprolol), nebo neselektivní carvedilol.

Verapamil nebo diltiazem jsou indikovány po IM pouze u nemocných s kontraindikací beta-blokátorů u nemocných bez známek selhávání levé komory.

Ivabradin je pro nemocné po IM perspektivním lékem ve výzkumu a zatím tuto indikaci nemá.

Literatura

1. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1489–94.
2. Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;65:547–53.
3. Stangland L, Grong K, Vik-Mo H, et al. Is reduced cardiac performance the only mechanism for myocardial infarct size reduction during beta adrenergic blockade? *Cardiovasc Res* 1986;20:322–30.
4. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986;57:43F–49F.
5. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2007;28:3012–9.
6. Hradec J. Selektivní ovlivnění srdeční frekvence – nový fenomén v kardiovaskulární farmakoterapii. *Remedia* 2008;18:114–9.
7. Hauptman PJ, Kelly RA. Digitalis. *Circulation* 1999;99:1265–70.
8. Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA* 1912;49:2015–22.
9. Karliner JS, Braunwald E. Present status of digitalis treatment of acute myocardial infarction. *Circulation* 1972;45:891–902.
10. Morrison J, Coromilas J, Robbins M, et al. Digitalis and myocardial infarction in man. *Circulation* 1980;62:8–16.
11. Moss AJ, Davis HT, Conard DL, et al. Digitalis-associated cardiac mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1981;64:1150–6.
12. Yusuf S, Wittes J, Bailey K, Furberg C. Digitalis – a new controversy regarding an old drug. The pitfalls of inappropriate methods. *Circulation* 1986;73:14–8.
13. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525–33.
14. Gheorghade M, van Veldhuisen DJ, Colucci WS. Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2006;113:2556–64.
15. Opie LH, Poole-Wilson PA. Beta-Blocking Agents. In: Opie LH, Gersh BJ. *Drugs for the Heart*. 6th ed. Chybi město: Elsevier Saunders, 2005:1–32.
16. Snow PJD. Effect of propranolol in myocardial infarction. *Lancet* 1965;2:551–3.
17. Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304:801–7.

18. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. Mortality results. *JAMA* 1982;247:1707–14.
 19. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction arrhythmias. *Am J Cardiol* 1985;56:35G–38G.
 20. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta-regression analysis. *Br Med J* 1999; 318:1730–7.
 21. COMMIT/CCS-2: Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622–32.
 22. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. The CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385–90.
 23. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group Mechanisms for the early mortality reduction produced by beta-blockade started early in acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1988;343:921–32.
 24. Widimský J. Farmakoterapie ischemické choroby srdeční. Praha: Grada Publishing, 1997:259.
 25. Task Force Members: Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers: The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:1341–62.
 26. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319:385–92.
 27. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation* 1991;83:52–60.
 28. The Danish Verapamil Infarction Trial II—DAVIT II. Effect of verapamil on mortality major events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66:779–85.
 29. Rengo F, Carboni P, Pahor M, et al. A controlled trial of verapamil in patients after acute myocardial infarction: results of the calcium antagonist reinfarction Italian study (CRIS). *Am J Cardiol* 1996;77:365–9.
 30. Bultas J. Ivabradin. *Remedia* 2006;16:463–73.
 31. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372: 807–16.
 32. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:817–21.
-

Došlo do redakce 26. 11. 2008

Přijato k otištění 13. 1. 2009