

Betablokátory v léčbě srdečního selhání – jak používat u pacientů s komorbiditami?

Jindřich Špinar
FN Brno





2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

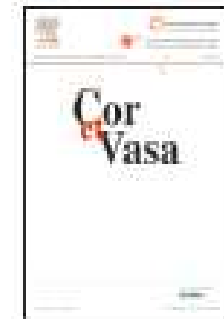
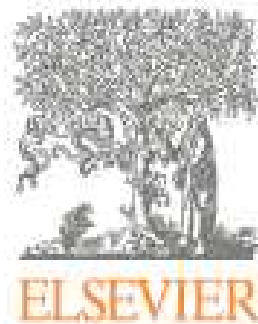
Authors/Task Force Members: Piotr Ponikowski* (Chairperson) (Poland), Adriaan A. Voors* (Co-Chairperson) (The Netherlands), Stefan D. Anker (Germany), Héctor Bueno (Spain), John G. F. Cleland (UK), Andrew J. S. Coats (UK), Volkmar Falk (Germany), José Ramón González-Juanatey (Spain), Veli-Pekka Harjola (Finland), Ewa A. Jankowska (Poland), Mariell Jessup (USA), Cecilia Linde (Sweden), Petros Nihoyannopoulos (UK), John T. Parissis (Greece), Burkert Pieske (Germany), Jillian P. Riley (UK), Giuseppe M. C. Rosano (UK/Italy), Luis M. Ruilope (Spain),

Cor et Vasa

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/crvasa



Doporučení pro... | Guidelines

Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016.

Připraven Českou kardiologickou společností



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

(Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology)

Jindřich Špínar^a, Jaromír Hradec^b, Lenka Špínarová^c, Jiří Vítovec^c


^a Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česká republika


^b III. Interní klinika, 1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česká republika

^c I. Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Česká republika

Pacient se symptomatickým HFrEF

Léčba ACEi a betablokátory
(titrovat do max. tolerovaných dávek)

 Doporučení třídy I

 Doporučení třídy II

Stále symptomatický
a $EF \leq 35\%$

Ne

Ano

Přidat MRA
(titrovat do max. tolerovaných dávek)

Ano

Stále symptomatický
a $EF \leq 35\%$

Ne

Ano

Toleruje ACEi
nebo ARB

Sin. rytmus,
 $QRS \geq 130ms$

Sin. rytmus,
 $SF \geq 70/min.$

**Nahradit
ACEi za ARNI**

**Zhodnot' pro
indikace
CRT**

ivabradin

Tyto léčebné postupy se mohou kombinovat, je-li to indikováno

Rezistentní symptomy

Zvážit digoxin nebo H-ISD
Nebo LVAD nebo transplantaci

Žádná další akce, zvážit
snížení dávky diuretika

Diuretika k úlevě od příznaků a známek městnání

Je-li $EF \leq 35\%$ i přes optimální farmakoterapii nebo je v anamnéze symptomatická VT/VF, implantovat ICD

Definice srdečního selhání s ejection frakcí (EF) sníženou (HFrEF), ve středním pásmu (HFmrEF) a zachovanou (HFpEF)



| Typ srdečního selhání | | HFrEF | HFmrEF | HFpEF |
|-----------------------|-----|--------------------------------|--|--|
| Kritéria | I | Symptomy a známky ^a | Symptomy a známky ^a | Symptomy a známky ^a |
| | II | EF < 0,40 | EF 0,40 – 0,49 | EF ≥ 0,50 |
| | III | - | <ol style="list-style-type: none"> 1. Zvýšená koncentrace natriuretických peptidů^b 2. Alespoň jedno další kritérium: <ol style="list-style-type: none"> a) relevantní strukturální onemocnění srdce (LVH a/nebo LAE) b) Diastolická dysfunkce LK | <ol style="list-style-type: none"> 1. Zvýšená koncentrace natriuretických peptidů^b 2. Alespoň jedno další kritérium: <ol style="list-style-type: none"> a) relevantní strukturální onemocnění srdce (LVH a/nebo LAE) b) Diastolická dysfunkce LK |

^a Znamky nemusí být přítomné v časně fázi srdečního selhání (zejm. u HFpEF) a u nemocných léčených diuretiky

^b BNP > 35 pg/ml a/nebo NT-proBNP > 125 pg/ml

Identifikace HFmrEF jako samostatné skupiny bude stimulovat **výzkum klinické charakteristiky, patofyziologie a léčby** této subpopulace



Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2017 Doporučení České společnosti pro hypertenzi

Jiří Widimský, Jan Filipovský, Jiří Ceral, Renata Cífková, Aleš Linhart,
Václav Monhart, Hana Rosolová, Jitka Mlíková Seidlerová, Miroslav Souček,
Jindřich Špinar, Vladimír Tesař, Jiří Vítovec, Tomáš Zelinka

Hypertenze

&

**kardiovaskulární
prevence**

Doporučení
pro diagnostiku
a léčbu arteriální
hypertenze
ČSH 2017



Česká společnost pro hypertenzi

Supplementum



Definice a klasifikace krevního tlaku podle měření v ordinaci (mm Hg)

| Kategorie | STK | DTK |
|--|-----------------|----------------|
| Optimální TK | < 120 | < 80 |
| Normální TK | 120-129 | 80-84 |
| Vysoký normální TK | 130-139 | 85-89 |
| Hypertenze | | |
| stupeň 1 (mírná) | 140-159 | 90-99 |
| stupeň 2 (středně závažná) | 160-179 | 100-109 |
| stupeň 3 (závažná) | ≥ 180 | ≥ 110 |
| Izolovaná systolická hypertenze | ≥ 140 | < 90 |

ISH lze také klasifikovat do 3 stadií dle výše systolického TK.

Pokud hodnoty STK a DTK spadají do různých kategorií, je třeba pacienta zařadit do vyšší kategorie.



DETAILED SUMMARY FROM THE

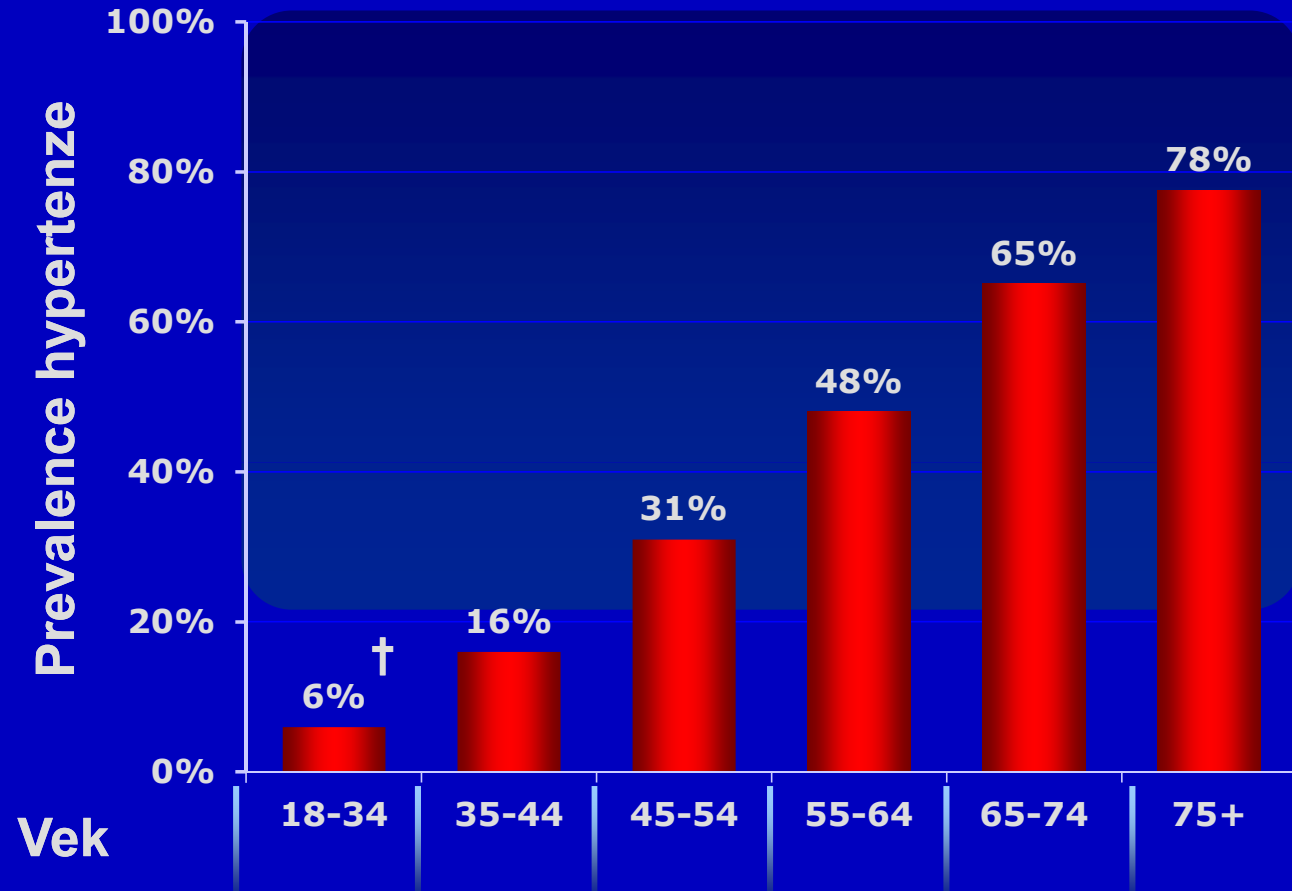
2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults

A REPORT OF THE
American College of Cardiology/
American Heart Association
Task Force on Clinical Practice Guidelines



| BP Category | Systolic BP | | Diastolic BP |
|--------------------------|---------------|-----|--------------|
| Normal | <120 mm Hg | and | <80 mm Hg |
| Elevated | 120-129 mm Hg | and | <80 mm Hg |
| Hypertension: stage 1 | 130-139 mm Hg | or | 80-89 mm Hg |
| Hypertension: stage 2 | ≥140 mm Hg | or | ≥90 mm Hg |

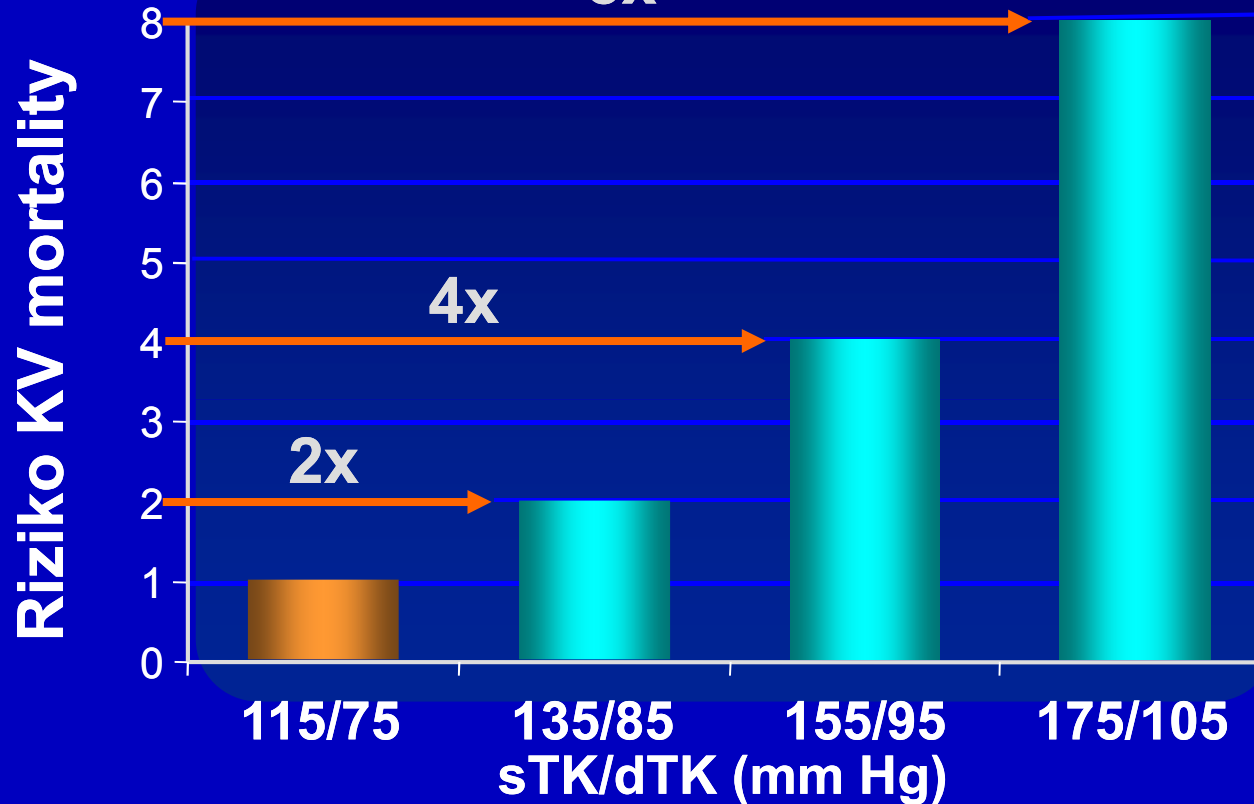
Prevalence hypertenze podle věku*



Fields LE, et al. *Hypertension*. 2004;44:398-404.

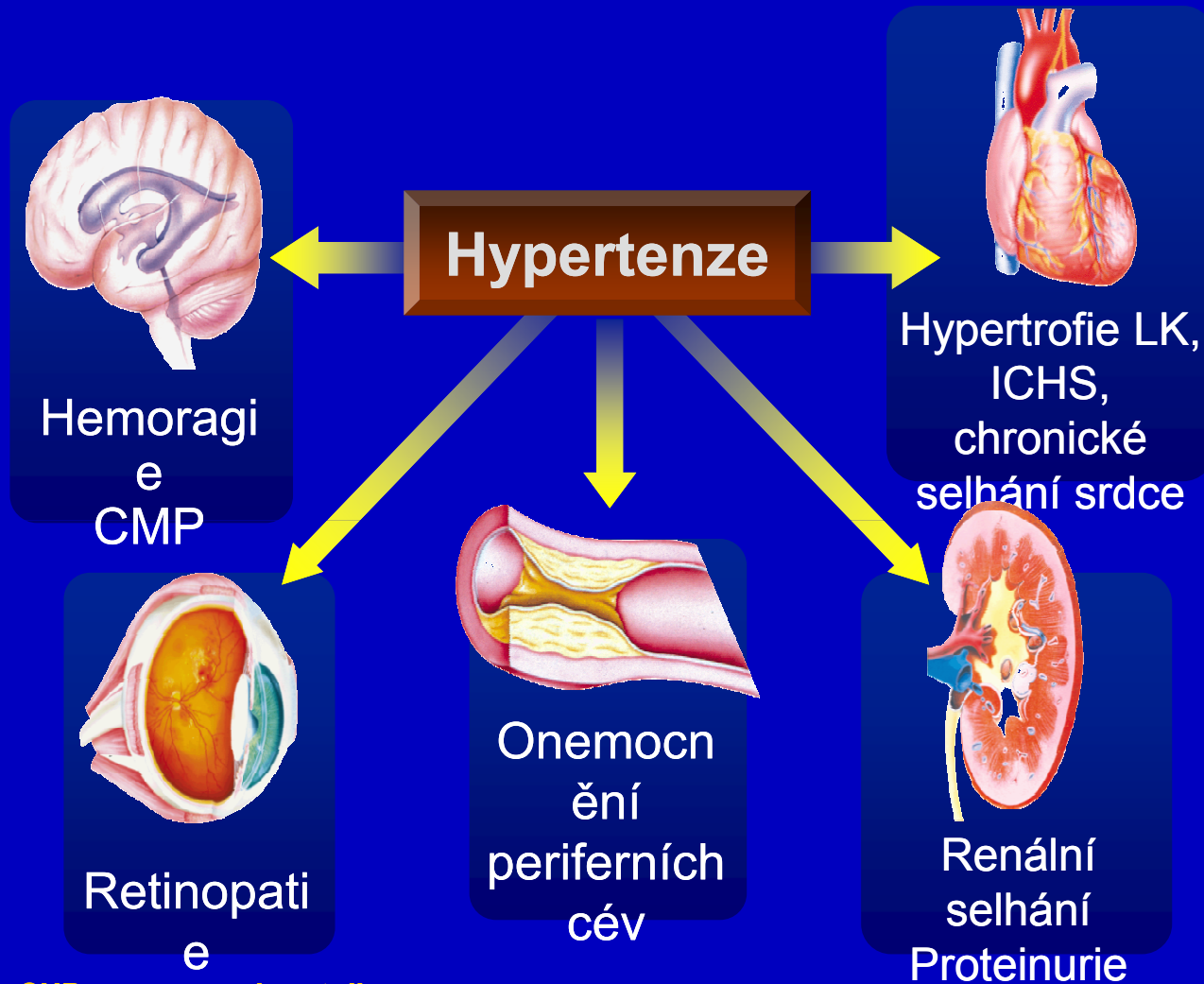
Hypertenze - Riziko kardiovaskulární mortality

roste se zvýšeným krevním tlakem



Lewington S, et al. *Lancet*. 2002;360:1903-1913;
Chobanian AV, et al. *JAMA*. 2003;289:2560-2572.

Důsledky hypertenze



CHD = coronary heart disease
CHF = congestive heart failure
LVH = left ventricular hypertrophy

Chobanian AV, et al. *JAMA*. 2003;289:2560-2572.

Kardioprotektivní účinky BB

- ↓ spotřeby O_2 - antiischemický účinek
 - ↓ TF, ↓ TK, ↓ kontraktility
- zlepšení koronárního prokrvení
 - prodloužení diastolického plnění
- antiarytmický účinek
 - ↑ fibrilačního prahu, prevence SCD
 - přímá korelace s bradykardizujícím účinkem
- ostatní:
 - antiaterogenní: ↓ stressu, ↓ vazby LDL, ↑ syntézy PGI_2
 - antitrombotický: ↓ fibrinogenu

Co víme o betablokátorech v léčbě hypertenze ?

- Patří mezi základní antihypertenziva (ESH)
- Liší se farmakologicky
- ☹ Ve velkých studiích byly rovnocenné jiným antihypertenzivům (STOP 2, UKPDS)
- 😊 Ve velkých studiích byly lepší než jiná antihypertenziva (MAPHY)
- ☹ Ve velkých studiích byly horší než jiná antihypertenziva (ASCOT, LIFE)

STOP 2 HT

6614 PTS > 70 - 84 LET

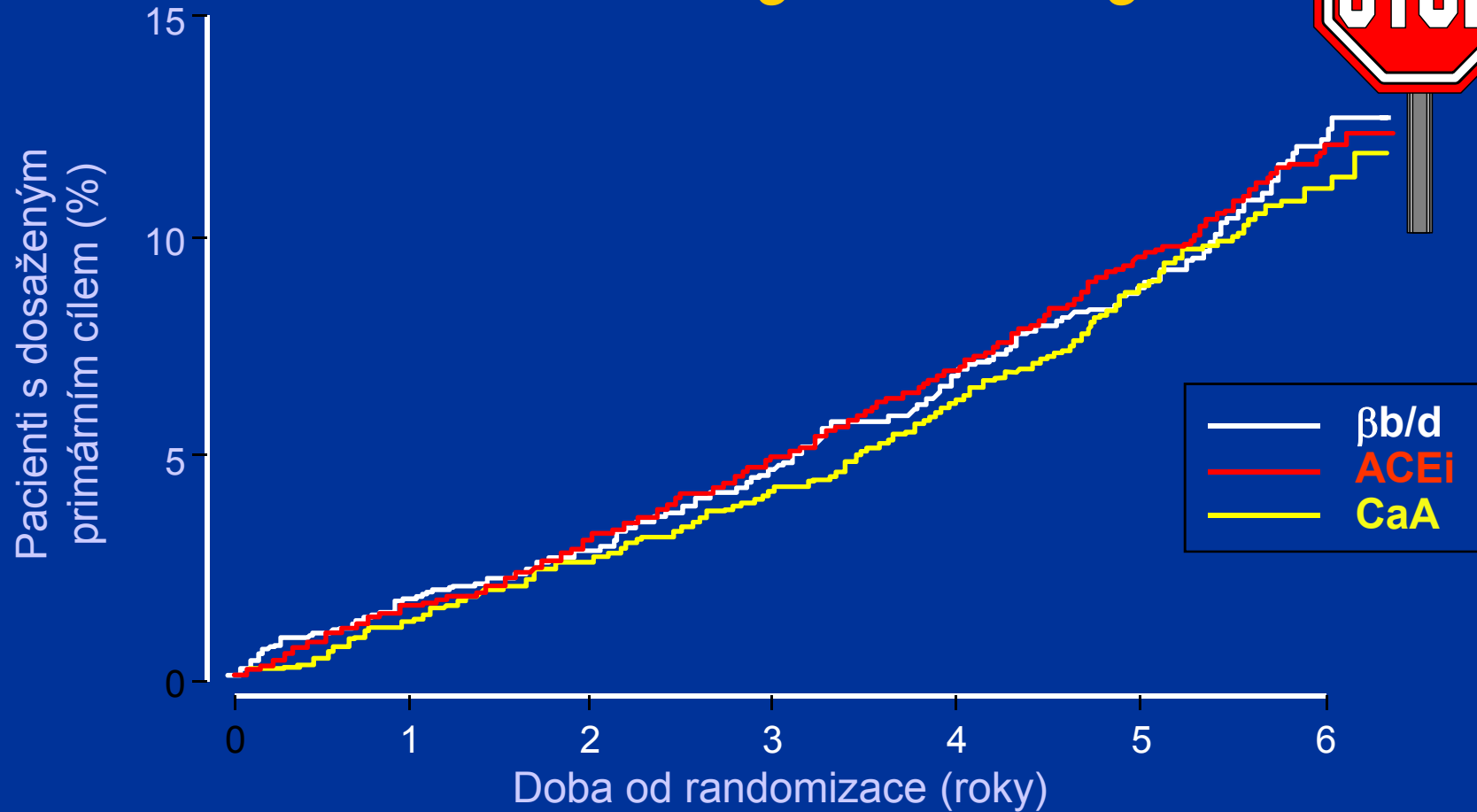
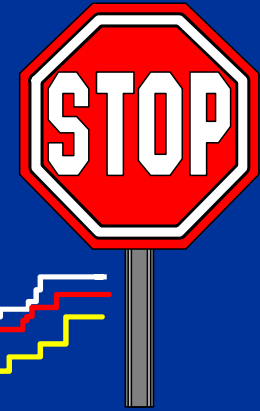
≥ 180/105 mmHg

BB (Ate, Met, Pin) × HCZT+Aml

ACEI (En, LN) × CAA (FL, IS)

Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999; 354: 1751–1756.

STOP-2: Výsledky



Počet pacientů:
CaA 2196
ACEi 2205
 β b/d 2213

UKPDS studie

1 148 nemocných

Těsná versus volná kontrola TK

< 180/105 vs < 150/85

Captopril a atenolol

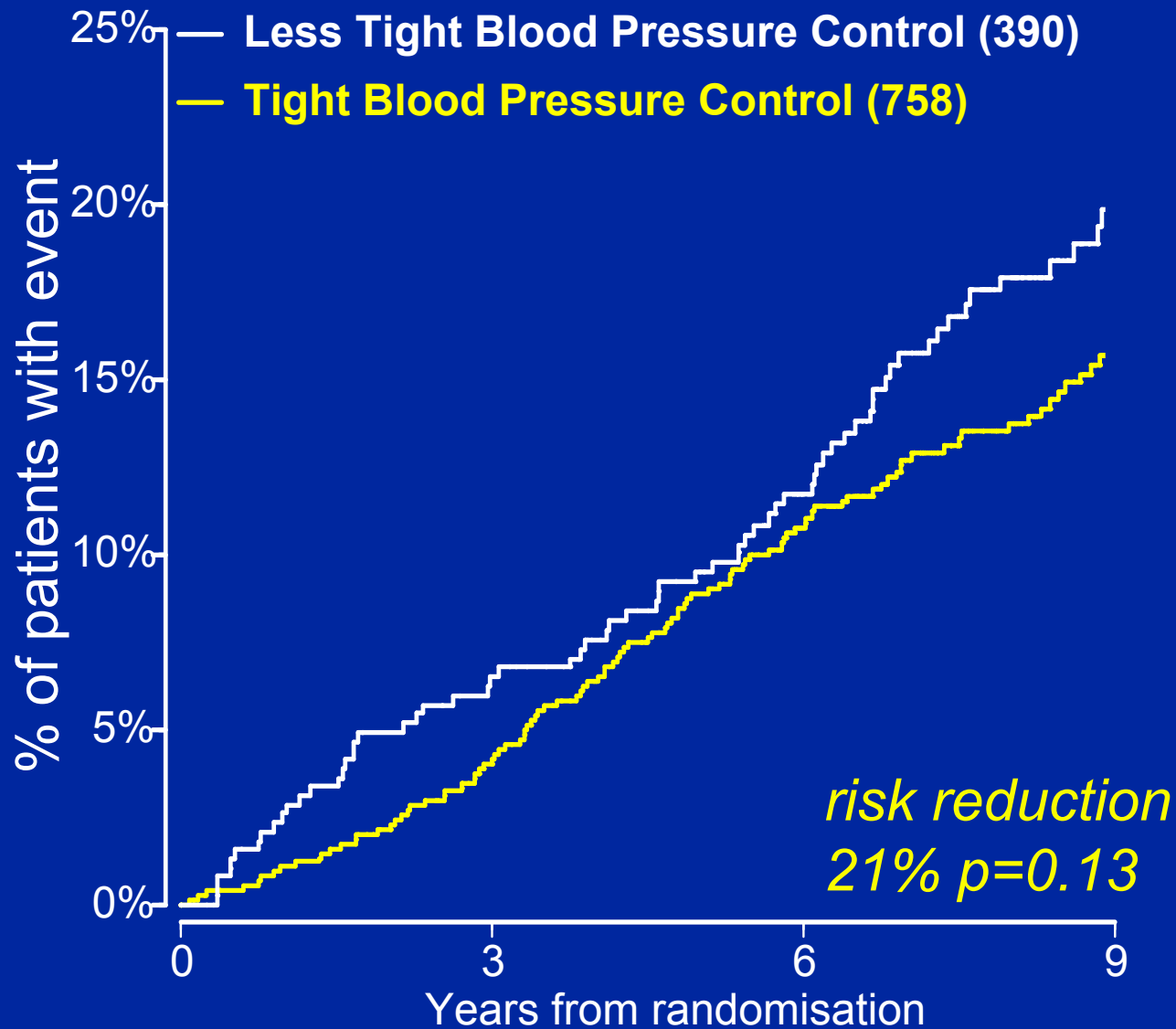


UKPDS studie

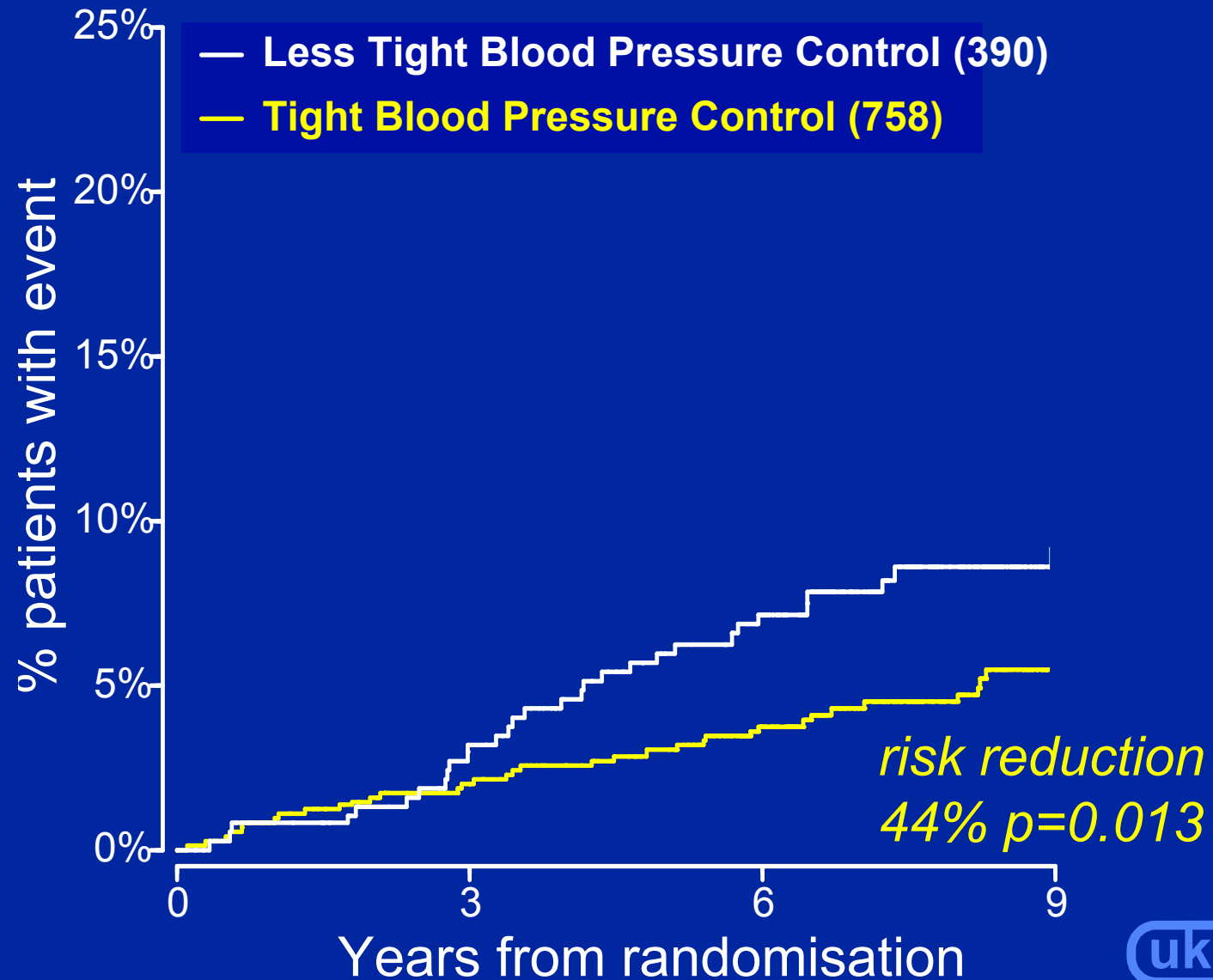
The UKPDS found that captopril and atenolol were equally effective as antihypertensive agents, in preventing macrovascular complications and in reducing the progression of retinopathy and albuminuria.



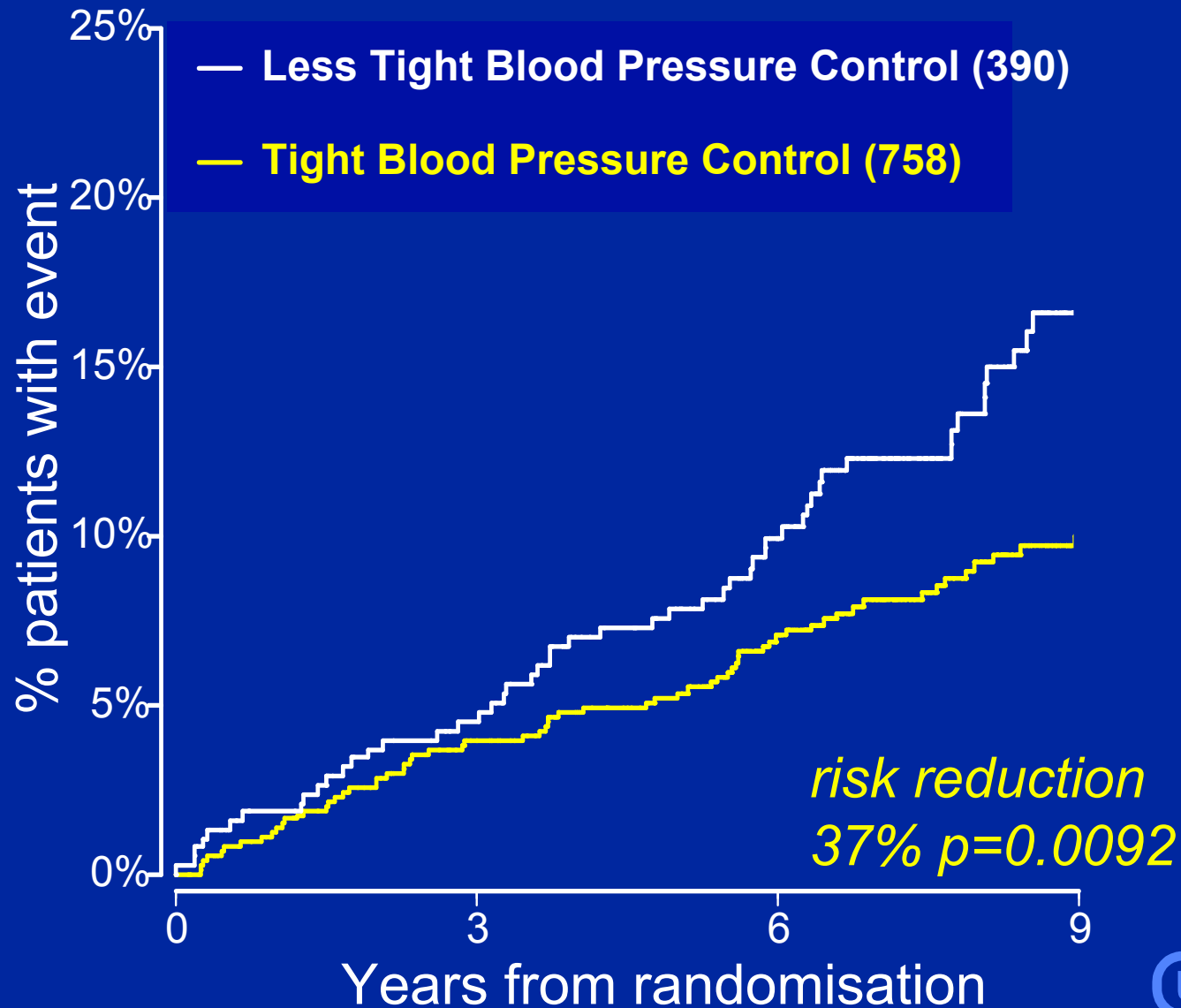
Infarkt myokardu



CMP



Mikrovaskulární komplikace



Optimální TK



MAPHY

Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives study

prospektivní, mezinárodní, otevřená studie

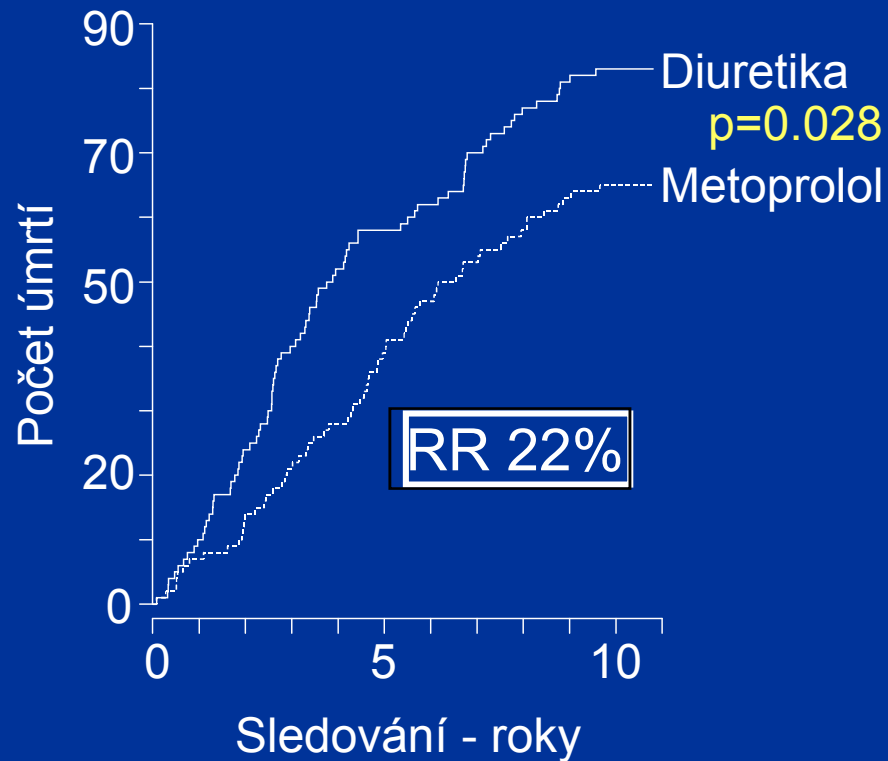
3 234 mužů - *hypertoniků*

Metoprolol

HCHT

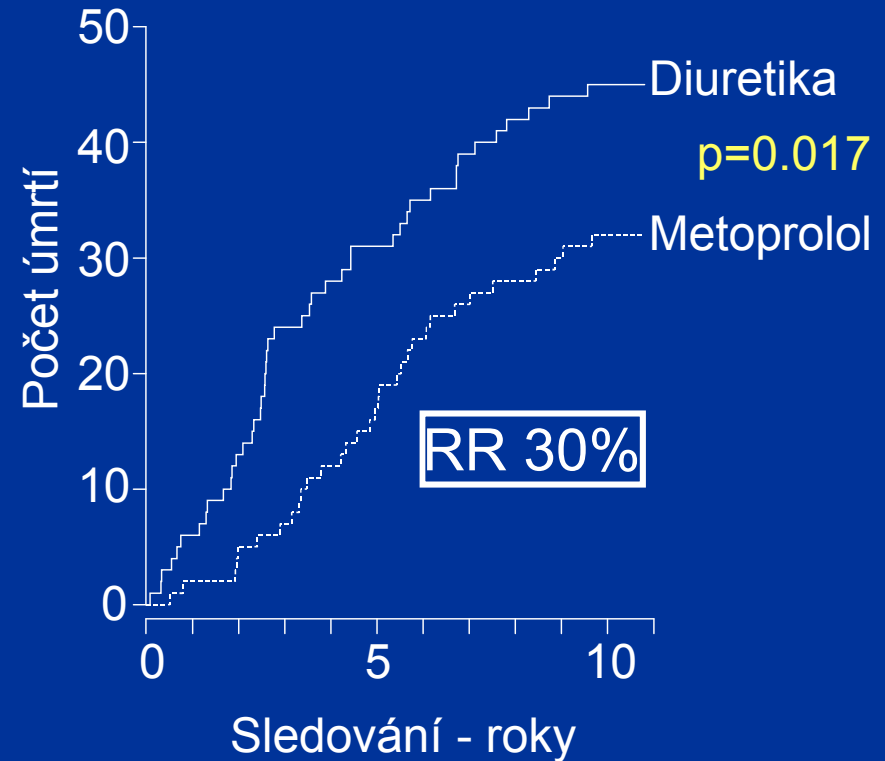
Primární prevence - MAPHY

Celková úmrtnost



Wikstrand J et al
JAMA 1988

Náhlá smrt



Olsson G et al
Am J Hypertens 1991

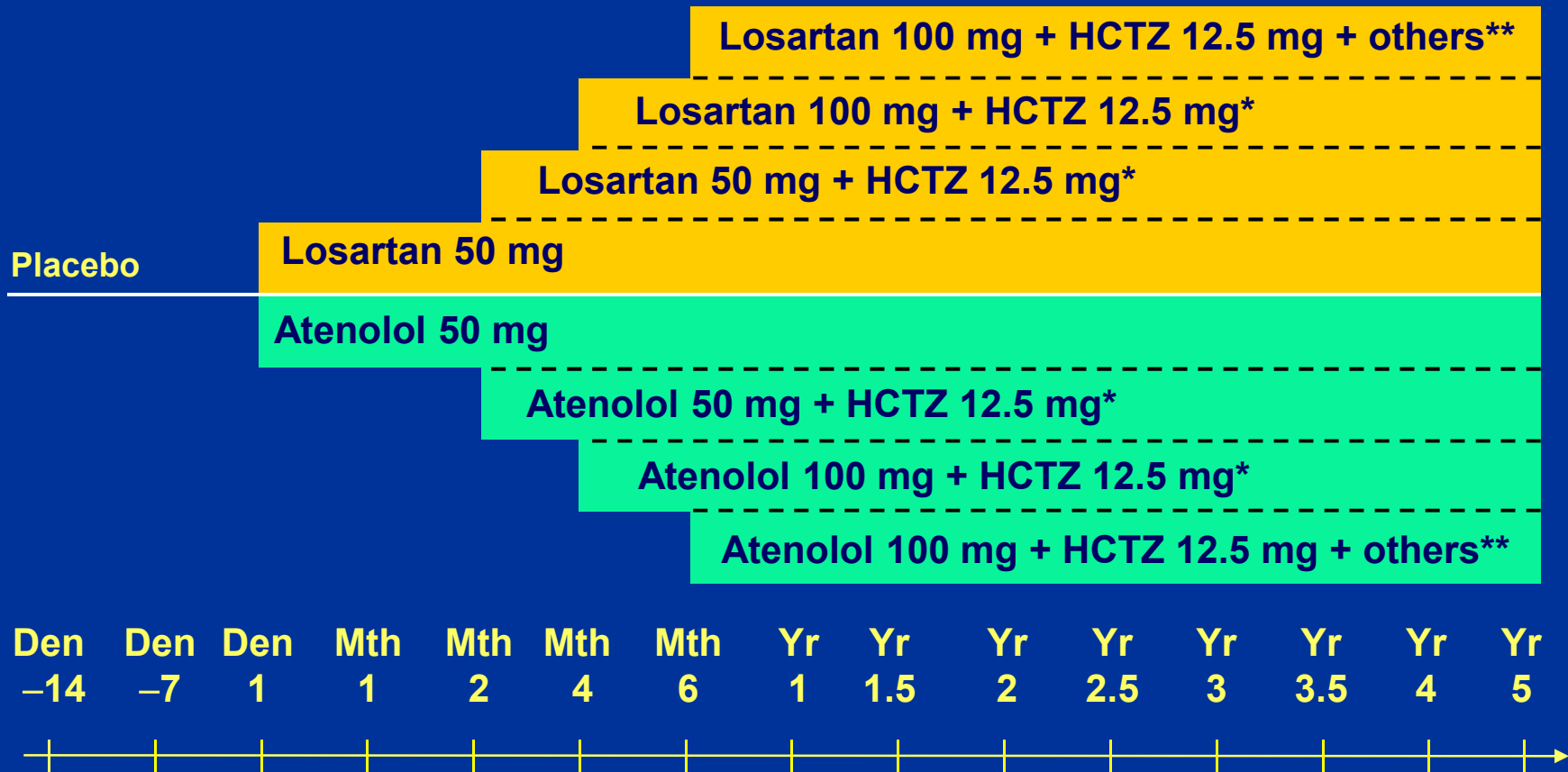


The **L**osartan **I**ntervention **F**or **E**ndpoint Reduction in Hypertension Study

prospektivní, mezinárodní, dvojitě slepá studie

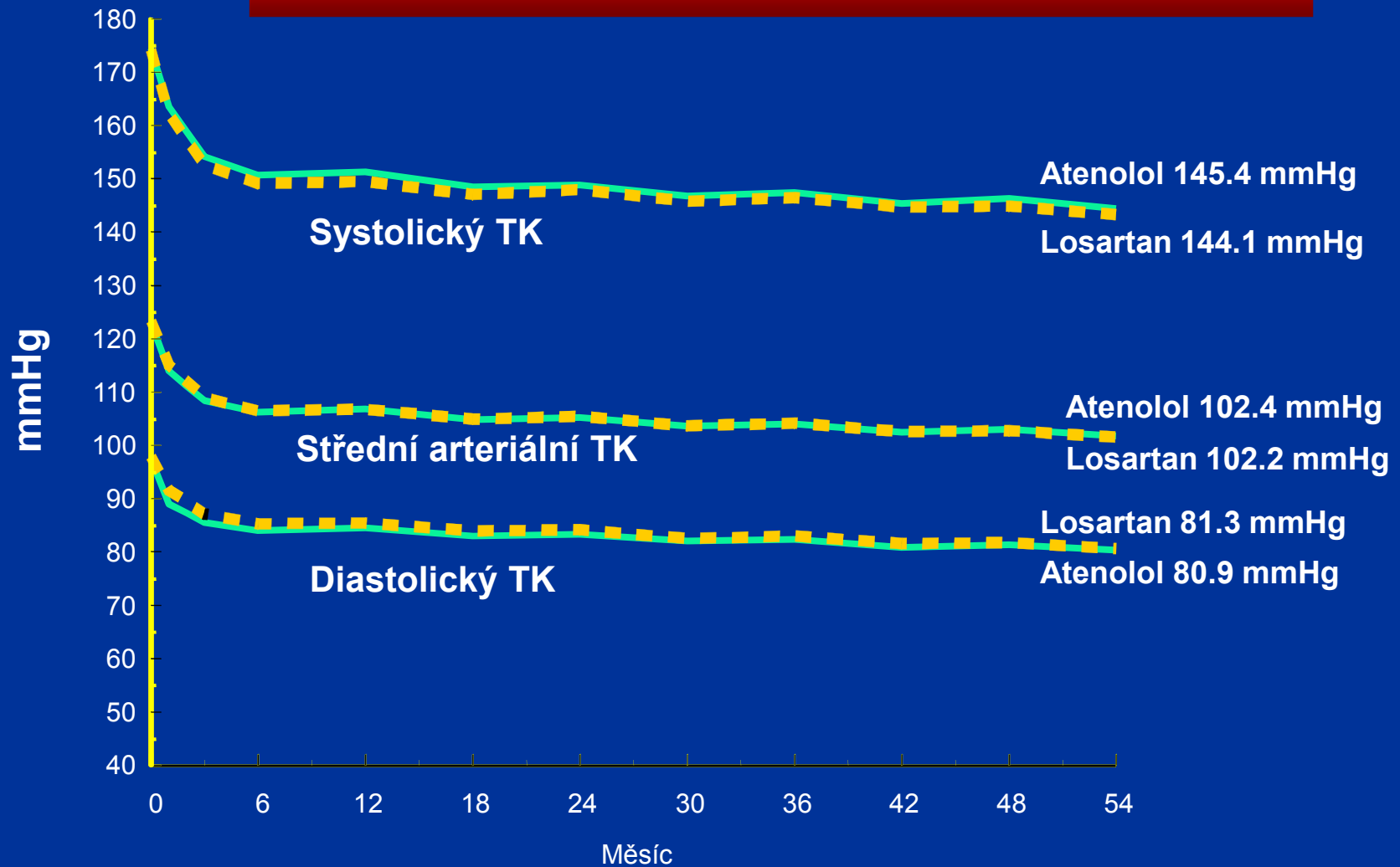


* Cíl titrace <140 / 90 mmHg

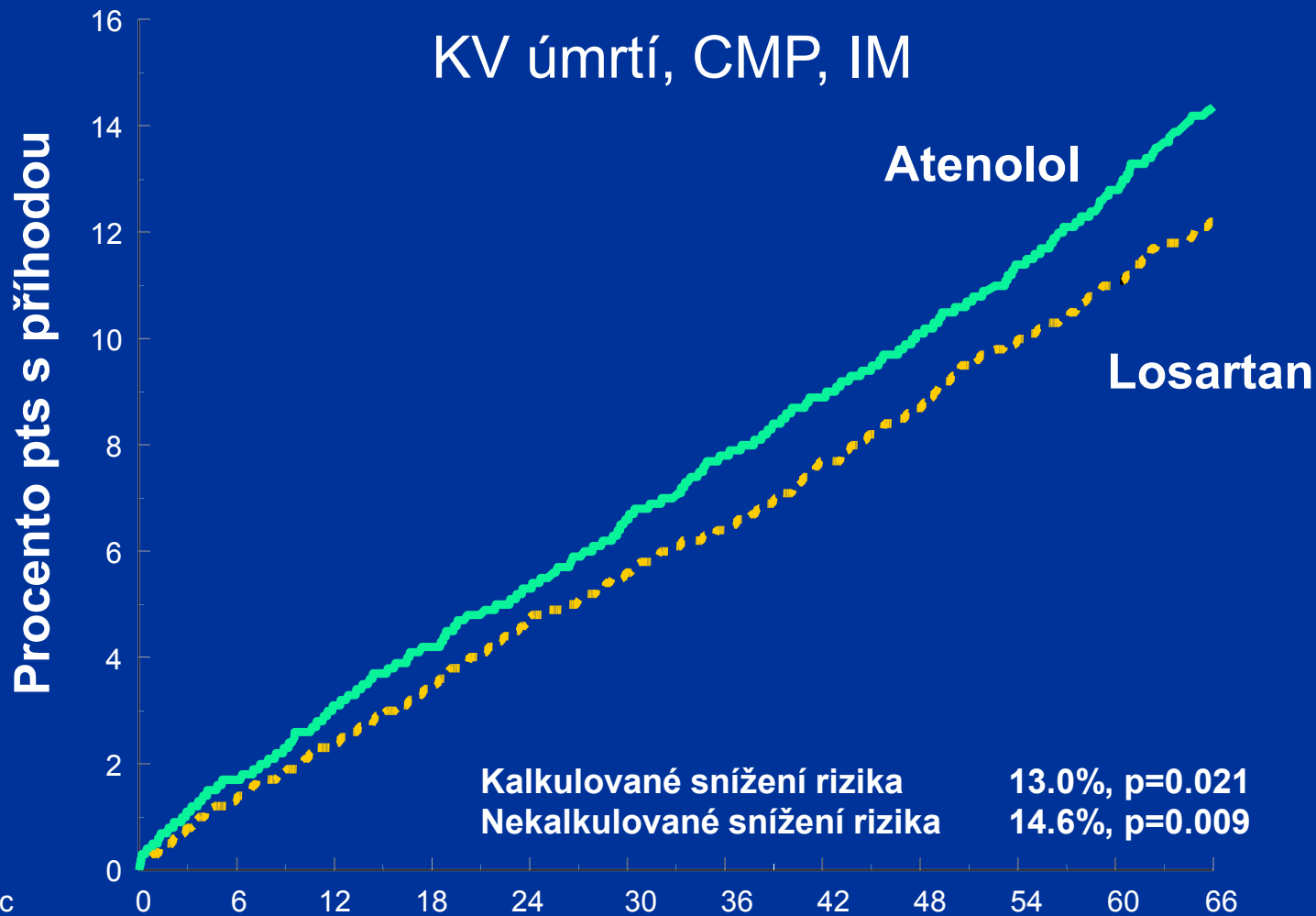




LIFE: Stejný pokles TK



LIFE: Primární cíl



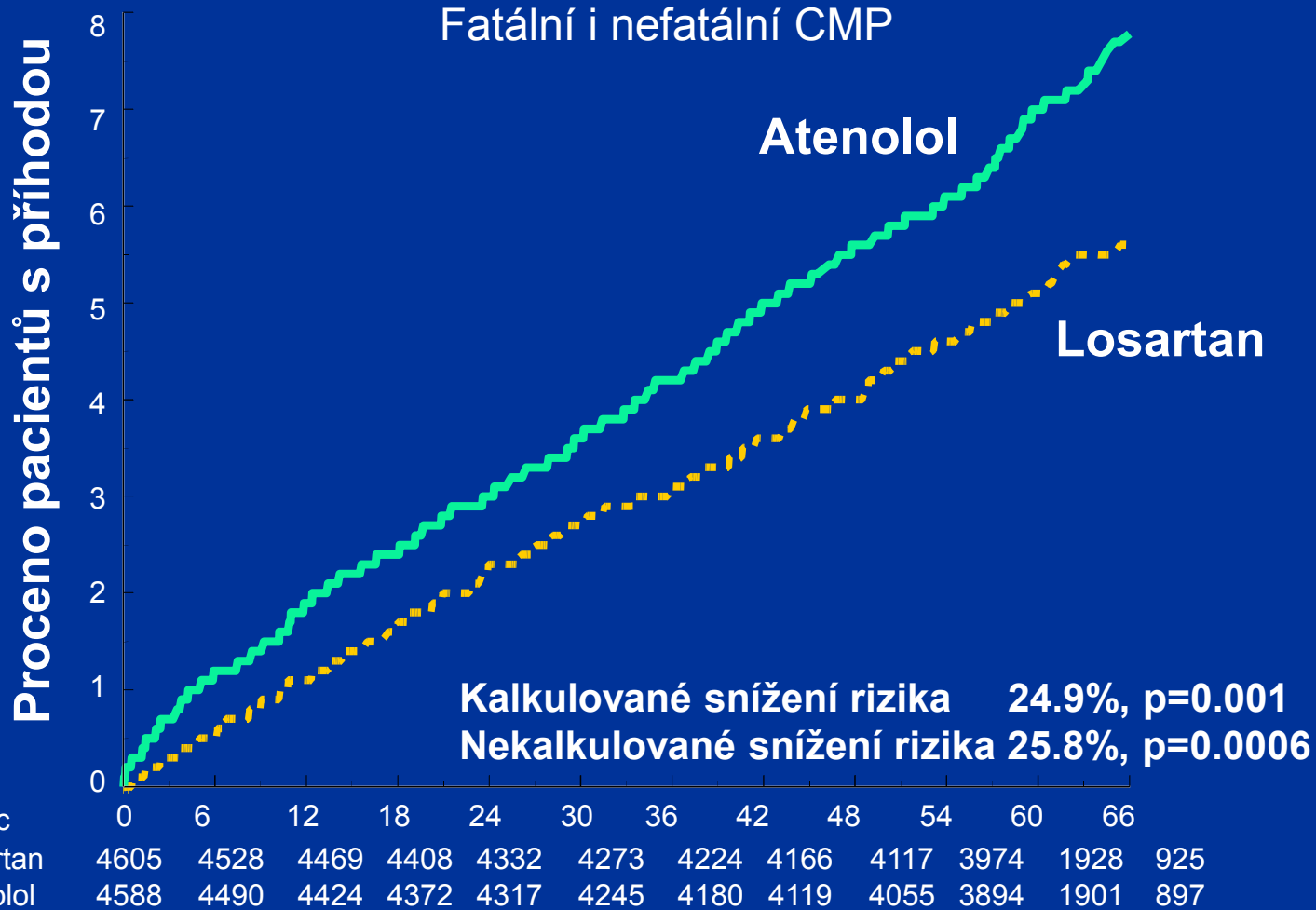
| | | | | | | | | | | | | |
|--------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| Losartan (n) | 4605 | 4524 | 4460 | 4392 | 4312 | 4247 | 4189 | 4112 | 4047 | 3897 | 1889 | 901 |
| Atenolol (n) | 4588 | 4494 | 4414 | 4349 | 4289 | 4205 | 4135 | 4066 | 3992 | 3821 | 1854 | 876 |

Dahlöf B et al *Lancet* 2002;359:995-1003.

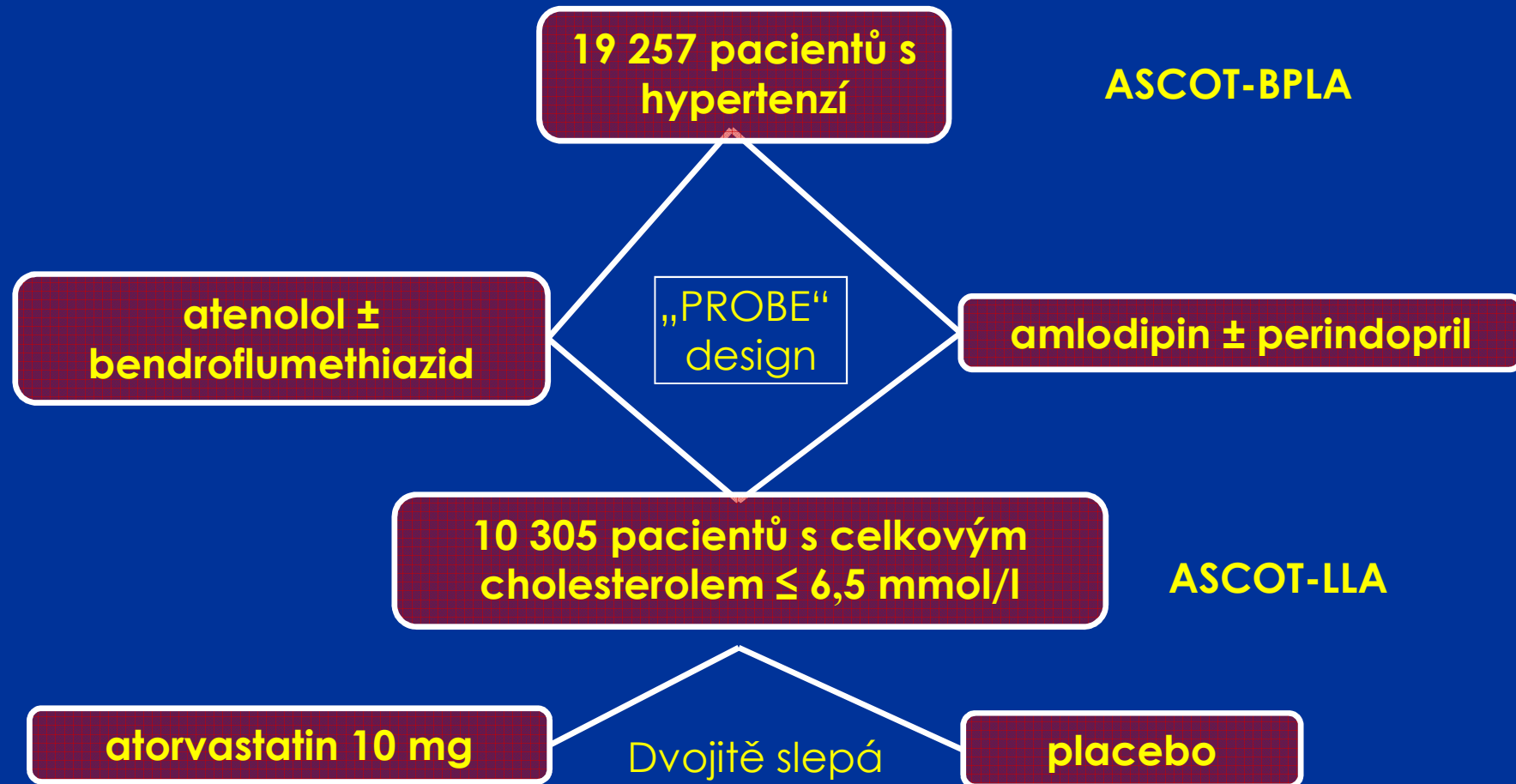




LIFE : CMP

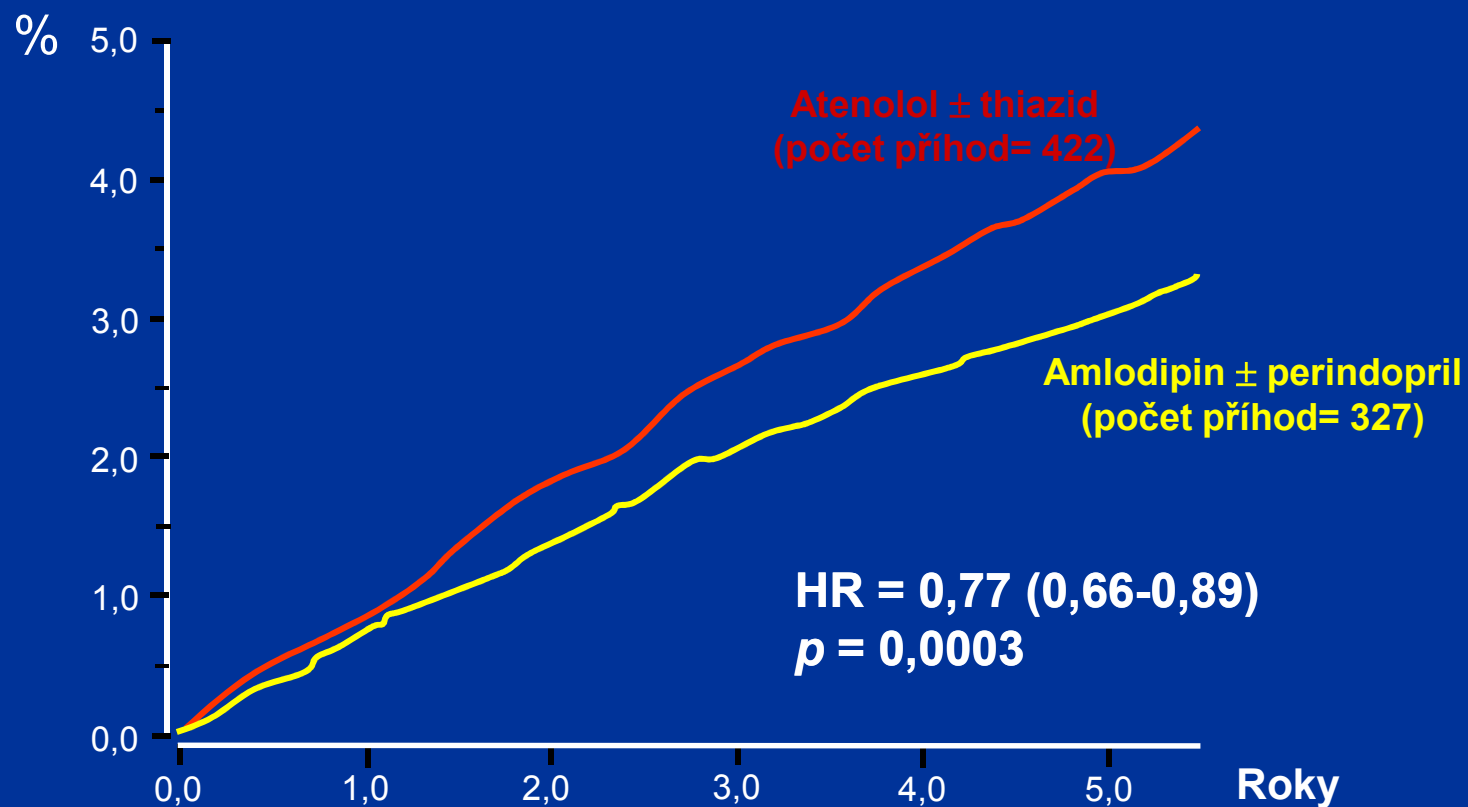


ASCOT: Design studie



**Investigátory vedená, mezinárodní, randomizovaná,
kontrolovaná studie**

Fatální a nefatální cerebrovaskulární příhody



Počet pacientů v riziku

| | | | | | | |
|-------------------------|------|------|------|------|------|------|
| Amlodipin ± perindopril | 9639 | 9483 | 9331 | 9156 | 8972 | 7863 |
| Atenolol ± thiazid | 9618 | 9461 | 9274 | 9059 | 8843 | 7720 |

Atenolol – is it wise choice?

- Atenolol sice významně snížil TK ale
 - **celková** ☠ RR 1,01 (95% CI [0,89- 1,15]
 - **KV** ☠ RR 0,99 (95% CI [0,83- 1,18]
 - **IM** RR 0,99 (95% CI [0,83-1,19]
- vše bez statistické významnosti
- **CMP** RR 0,85 95% CI [0,72 - 1,01]

Lancet 2004;364:1684-89

Přehled nejčastěji užívaných beta-blokátorů v ČR

Generický název

Denní dávkování

Selektivní:

betaxolol 1 x 10 - 20 mg

bisoprolol 1 x 5 - 10 mg

metoprolol 2 x 50 - 100 mg

metoprolol ZOK, SR 1 x 100 - 200 mg

~~atenolol 2x 50-100 mg~~

Selektivní s ISA:

~~acebutolol 1 x 400 - 800 mg~~

~~celiprolol 1 x 200 - 400 mg~~

(NE) selektivní s vazodilatačním účinkem:

~~nebivolol 1 x 5 - 10 mg~~

~~carvedilol 2 x 25 mg~~

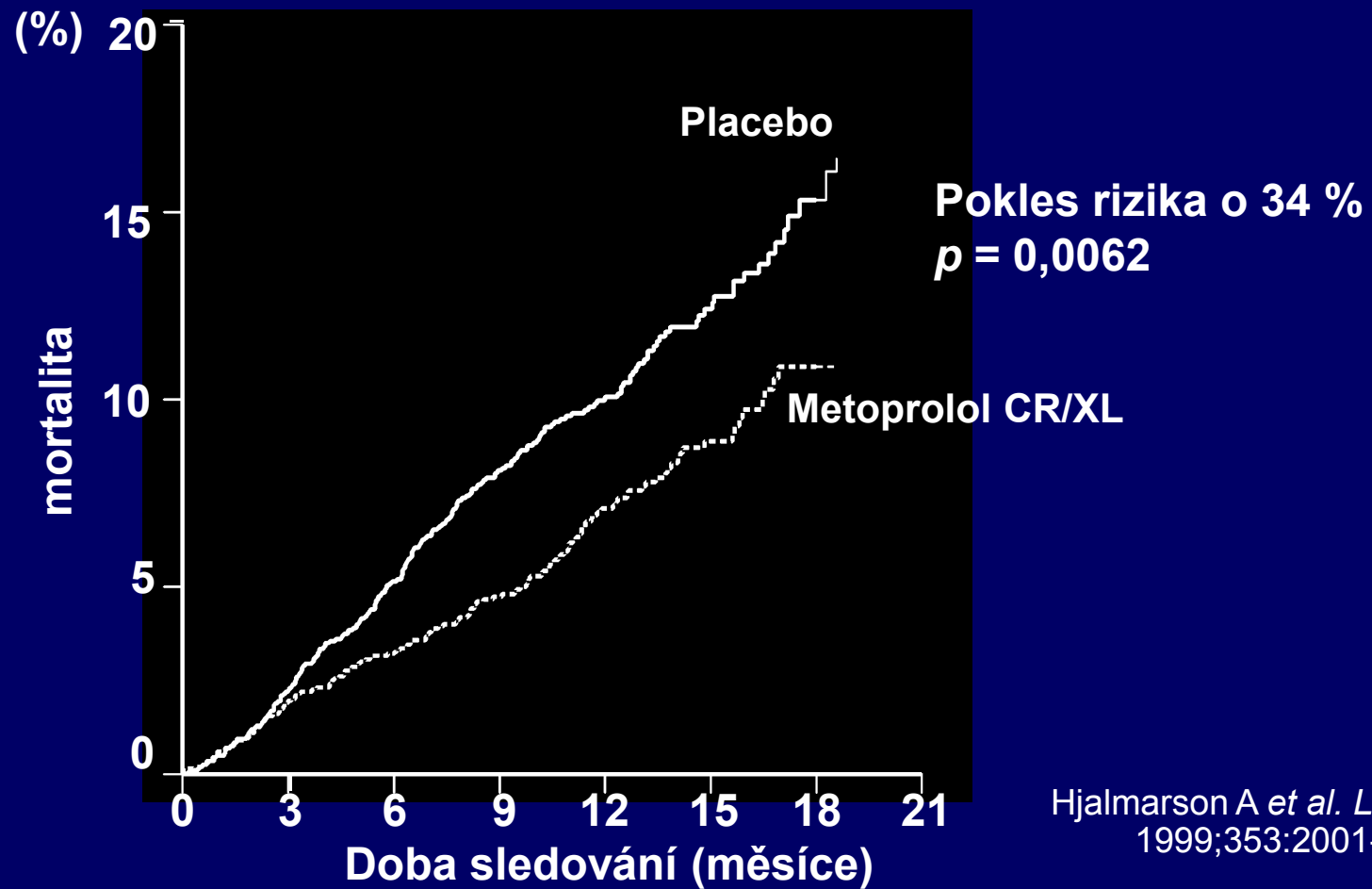
BETA BLOKÁTORY u srdečního selhání

| přípravek | počáteční dávka (mg) | cílová dávka (mg) |
|-------------------|-------------------------|-------------------------|
| bisoprolol | 1x 1,25 | 1x 10 |
| carvedilol | 2x 3,125 | 2x 25-50 |
| metoprolol ZOK | 1x 25 | 1x 200 |
| nebivolol | 1x 1,25 | 1x 10 |



MERIT- HF

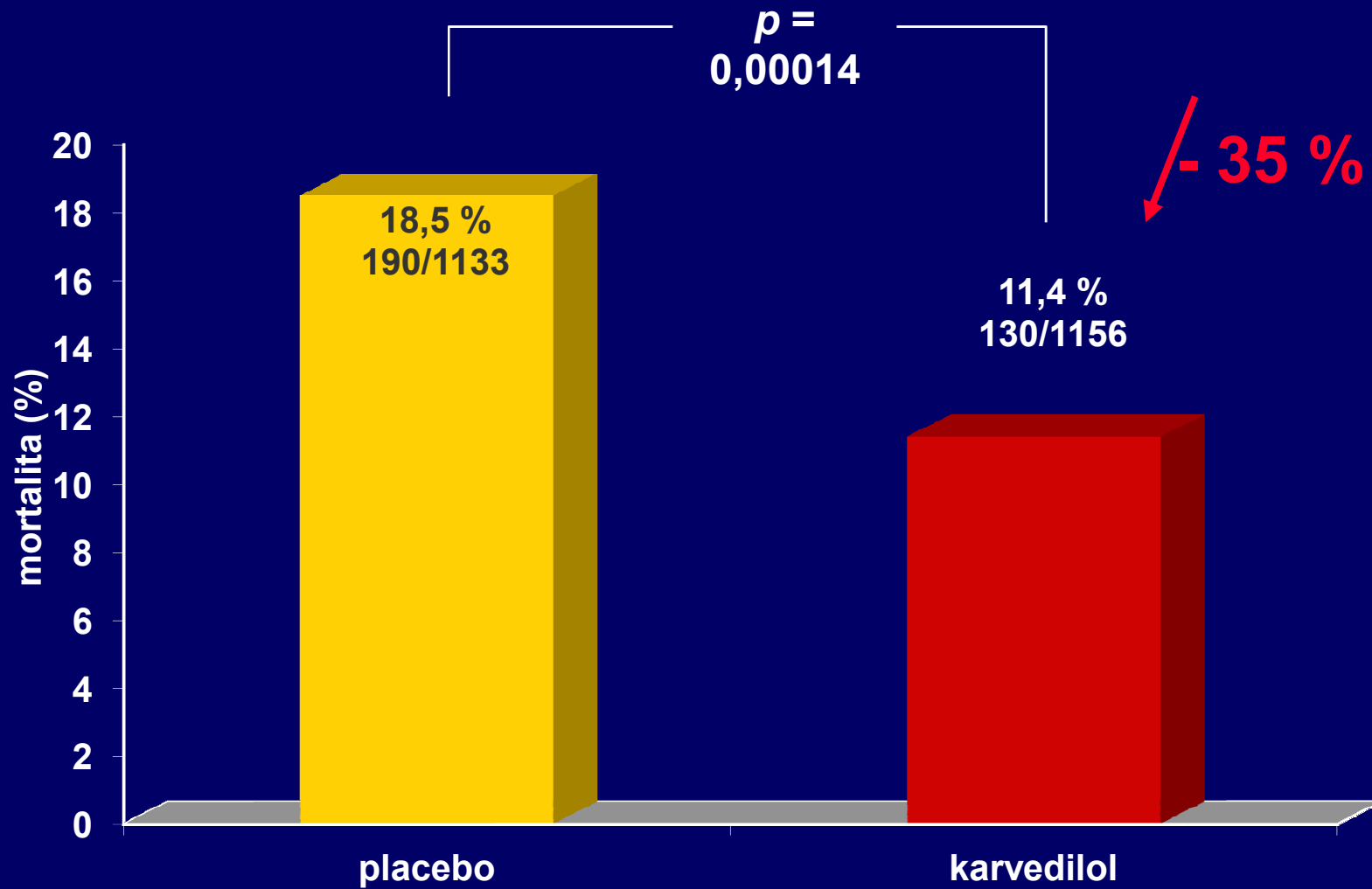
MEtoprolol CR/XL R randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure



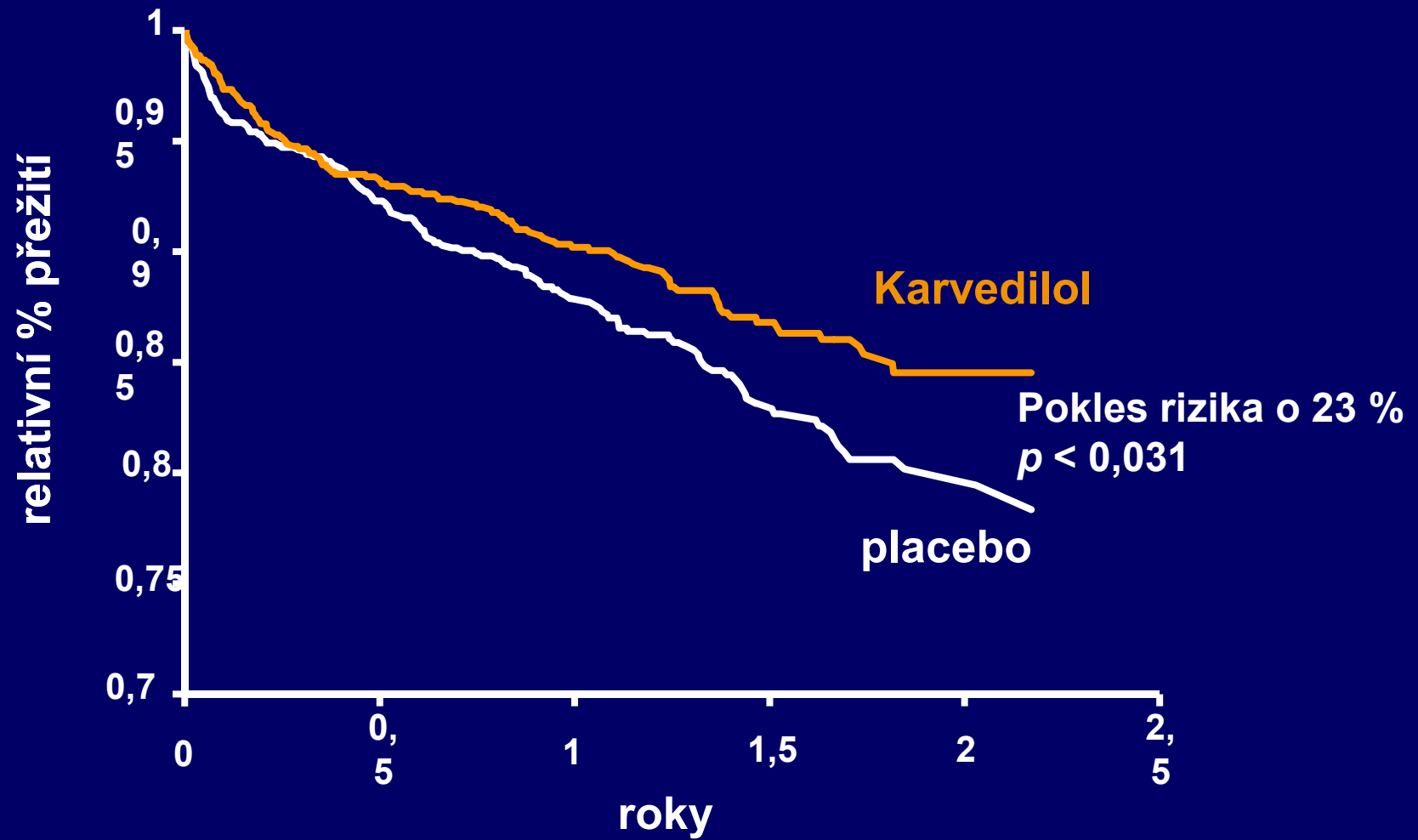
Hjalmarson A et al. *Lancet*
1999;353:2001-2007



COPERNICUS – NYHA III-IV



CAPRICORN – NYHA I



BETA BLOKÁTORY u srdečního selhání

1. Pacient musí být klinicky stabilní na zavedené medikaci (ACE-I, ARB, D, D). U NYHA IV stabilní na neměněné dávce perorálních diuretik.
2. Zahajovat malou dávkou s postupnou titrací.
3. Titrace po 14 dnech za kontroly TK, TF, klinického stavu a hmotnosti.
4. Upozornit nemocného na možné přechodné zhoršení.
5. Ke klinickému zlepšení dojde za 3-6 měsíců.

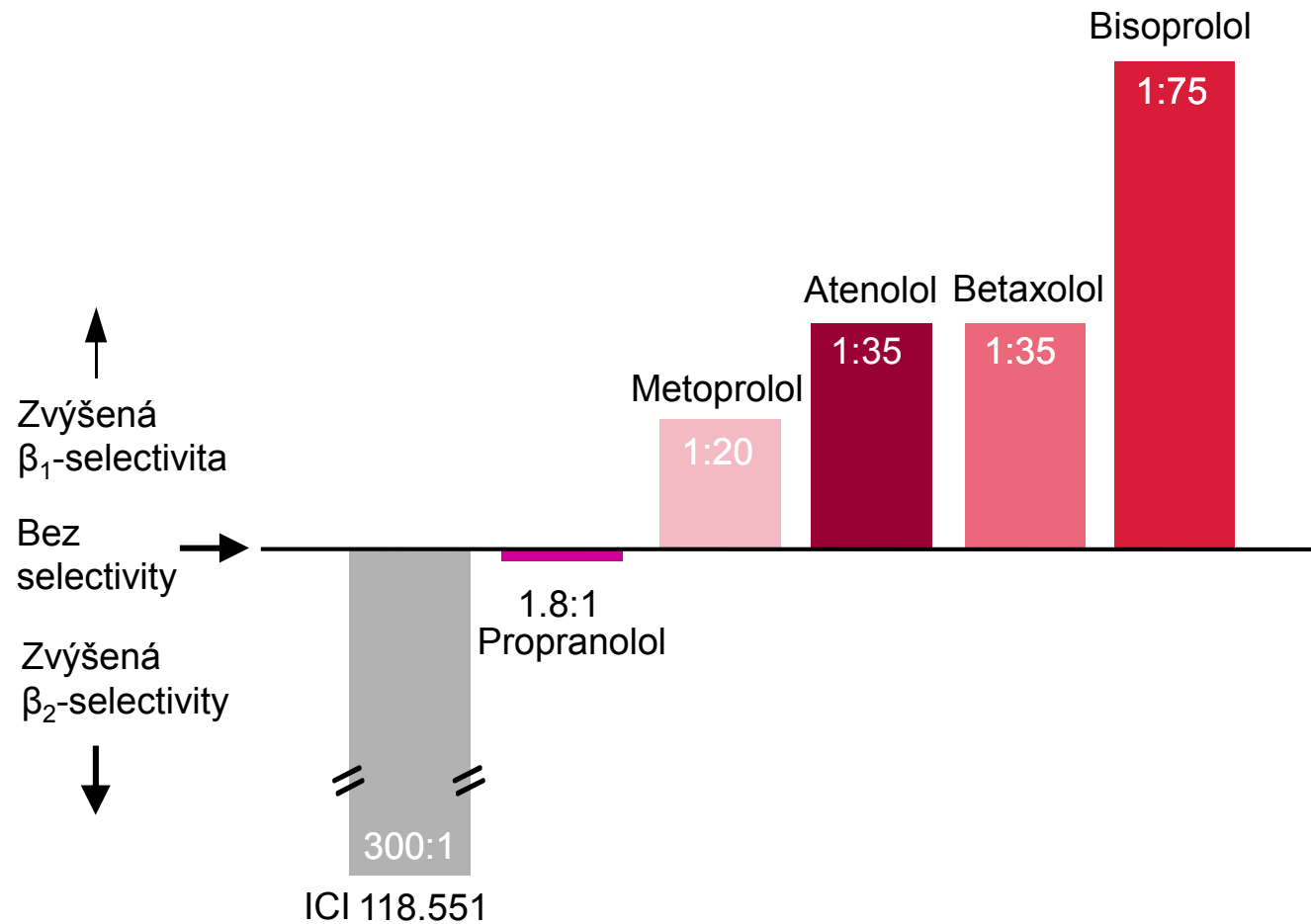


Betablokátory - kontraindikace

- Nebudou léčeni:
 - **TF < 50/min**
 - **TKs < 90 mmHg na inhibitech ACE**
 - **astma bronchiale**
 - **CHOPN – pod vedením kardiologa**
 - **akutní zhoršení**
 - **těžké pravostranné selhání**



β_1 -selectivita betablokátorů



Metoprolol vs. bisoprolol v léčbě hypertenze

■ Design studie

Populace

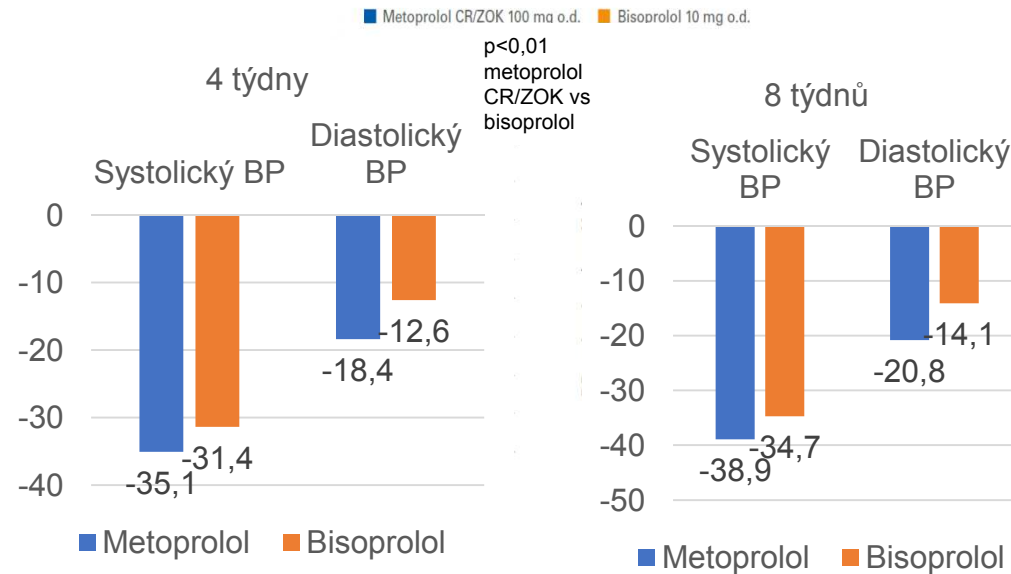
Dvojitě zaslepená, randomizovaná studie na 60 pacientech s esenciální hypertenzí

Léčba

Metoprolol (100 mg od; n=30),
Bisoprolol (10 mg od; n=30)
nebo **placebo**

■ Výsledky

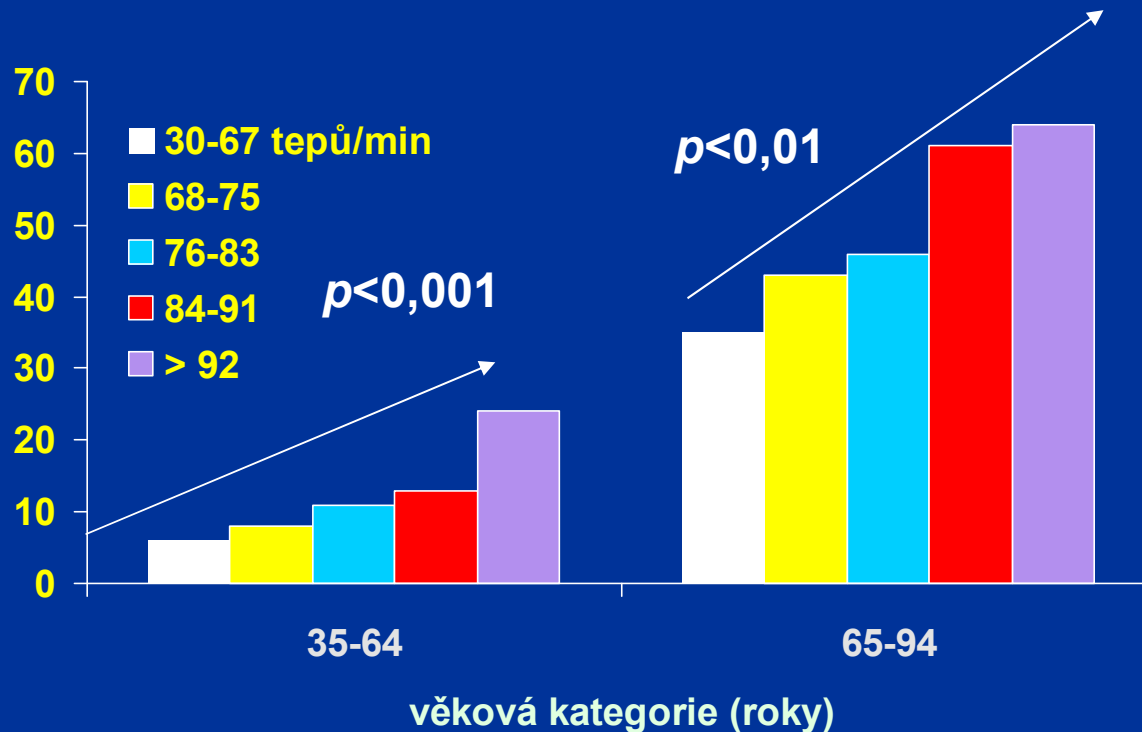
Systolický i diastolický krevní tlak byl signifikantně víc snížený u pacientů na metoprololu než na bisoprololu



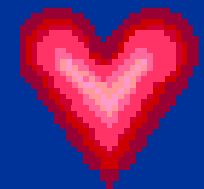
Srdeční frekvence a celková mortalita

Obecná populace (Framingham)

Mortalita / 1000 osob/rok



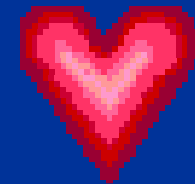
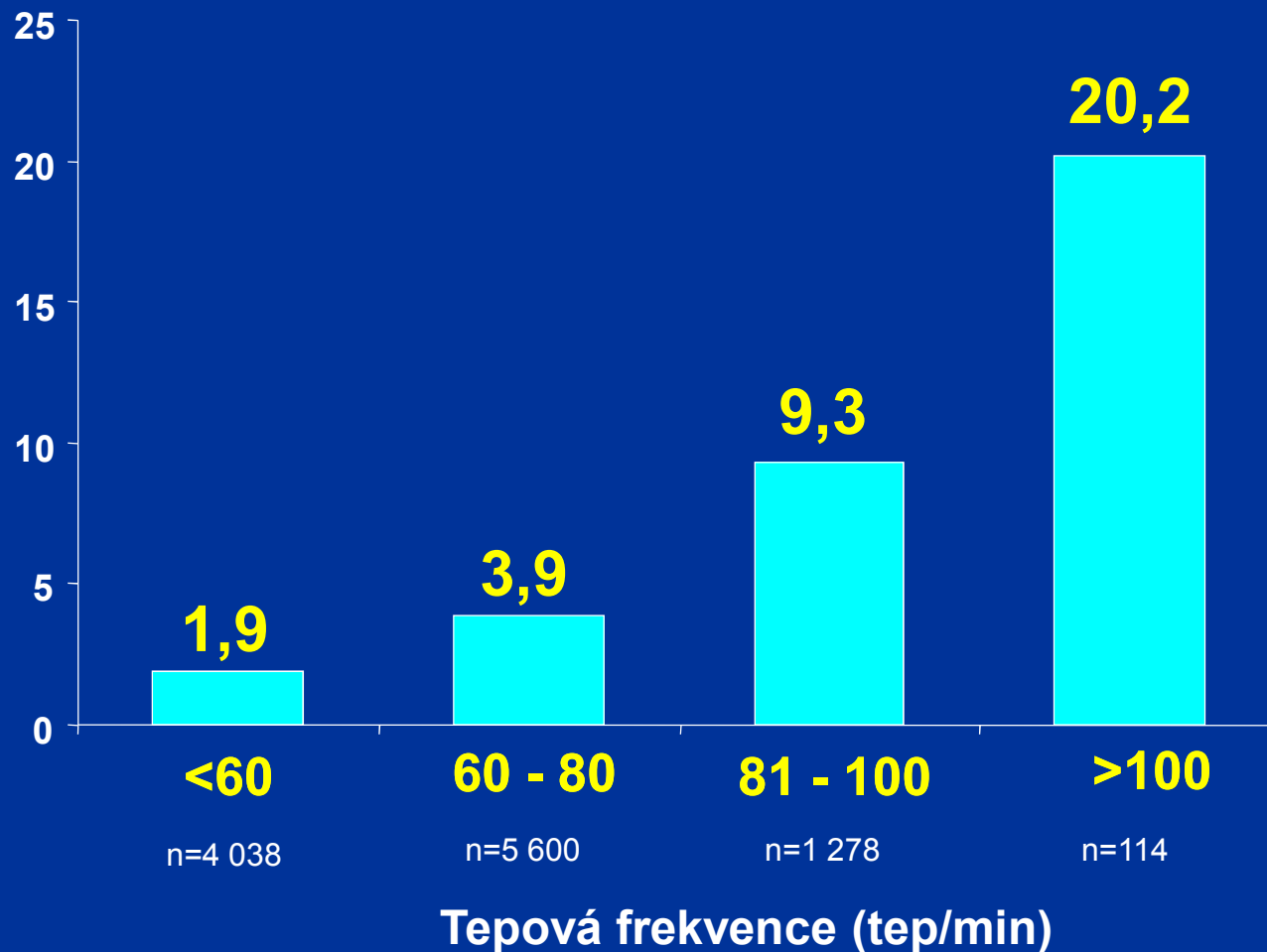
®



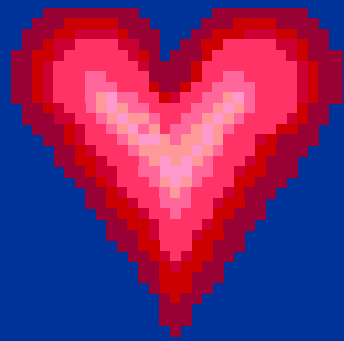
Tepová frekvence a jednoroční mortalita

Post - IM (studie GISSI-3)

Mortalita/rok
(%)

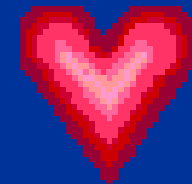


Zvýšení srdeční frekvence o 20 tepů/min zvyšuje riziko KV-úmrťí o cca 40 %, což je stejné jako zvýšení KV-rizika, ke kterému vede zvýšení systolického TK o 15 – 20 mm Hg

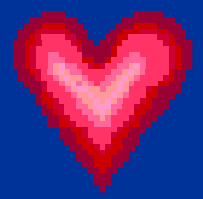
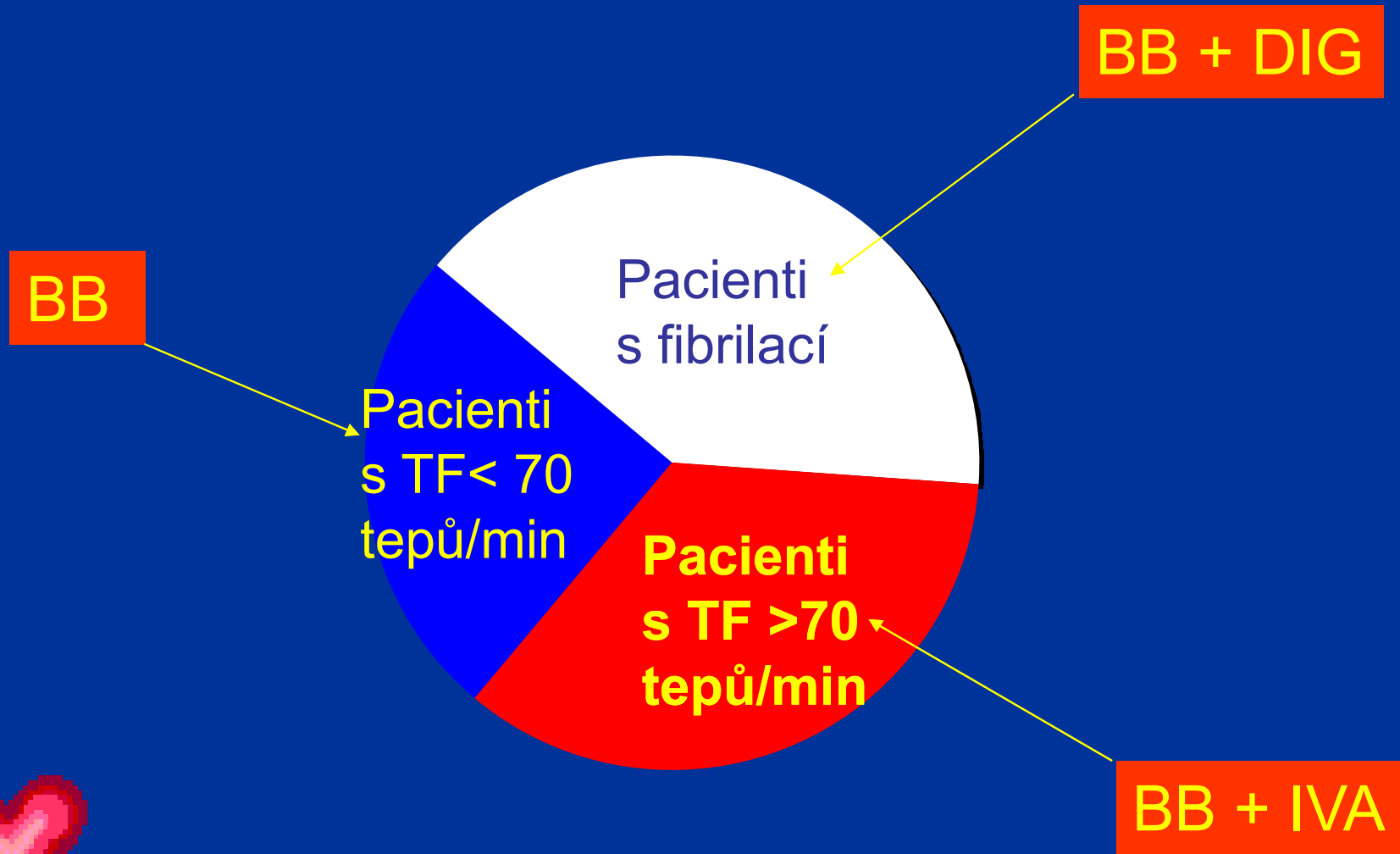


Bradykardizující léky

- ♥ Srdeční glykozidy - digoxin
- ♥ Betablokátory
- ♥ Blokátory vápníkových kanálů (verapamil)
- ♥ I_f - blokátory - ivabradin



Bradykardizující léčba u CHSS





Přehled antihypertenzních léků

Základní třídy farmak vhodných pro zahajovací i udržovací léčbu hypertenze, pro monoterapii i kombinační léčbu:

ACE inhibitory

AT₁ – blokátory

Blokátory kalciových kanálů

Diuretika

Beta-blokátory

Další antihypertenzíva vhodná pro kombinační léčbu:

alfa-blokátory

centrálně působící látky



Betablokátory

Patří mezi základní antihypertenzíva, ale ovlivňují méně výskyt kardiovaskulárních příhod, zvl. CMP!

- Negativní ovlivnění lipidového a glycidového metabolismu
- Menší antihypertenzní účinnost
- Poměrně časté nežádoucí účinky

Kontraindikace

- **Absolutní:** asthma bronchiale, AV blokáda 2. a 3. stupně a jiné závažné bradyarytmie
- **Relativní:** CHOPN, sportovci a fyzicky aktivní jedinci



Betablokátořy

Vhodné typy hypertenze

- Hypertenze se známkami zvýšené sympatické aktivity, hyperkinetické cirkulace
- Hypertenze v těhotenství
- Mírná hypertenze s anxiózními stavy

Stavy podporující jejich užití

- Chronická ICHS (AP, st.p. IM) 
- Chronické srdeční selhání s postupnou titrací dávek 
- Tachyarytmie, fibrilace síní 

Hypertenze by neměla být hlavní indikací !!!

Doporučené skupiny léků pro pacienty s hypertenzí a co morbiditami

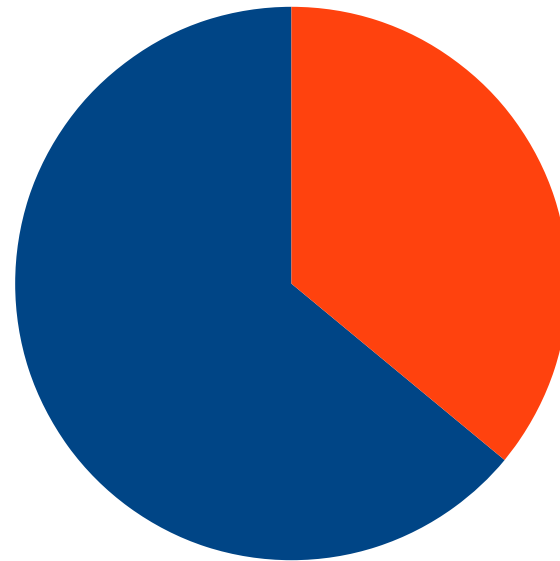
| Onemocnění | Diuretika | β -Blokátory | ACEi | Inh. Angiot. II | Inh Ca kanálů | Inhibitor y reninu |
|-----------------------------|-----------|--------------------|------|-----------------|---------------|--------------------|
| Srdeční selhání | X | X | X | X | | X |
| IM v anamnéze | | X | X | | | X |
| Vysoké riziko ICHS | X | X | X | | X | |
| Diabetes | X | X | X | X | X | |
| Chronické onemocnění ledvin | | | X | X | | |
| Předcházející CMP | X | | X | X† | | |

Chobanian AV, et al. *JAMA*.
2003;289:2560-2572. Copyright © 2003
American Medical Association. All rights

Charakteristika pacientů nad 90 let konsekutivně vyšetřených na IKK v průběhu prvního pololetí 2014

A.- celkově 85 pacientů

B.- 64% žen a 36% mužů



Zastoupení jednotlivých tříd antihypertenziv

ACEI v 47%

AT1 v 23%

ACEI/AT1 v 70%

Betablokátory v 48%

Diuretika v 42%

Kalciový blokátor v 22%

Centrálně působící antihypertenzíva 0



Morbidity patients over 90 years consecutively examined in ICD during the first half of 2014

96 % hypertension

44 % ischemic heart disease
26 % heart failure
22 % atrial fibrillation

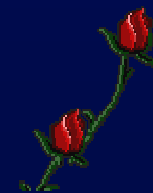
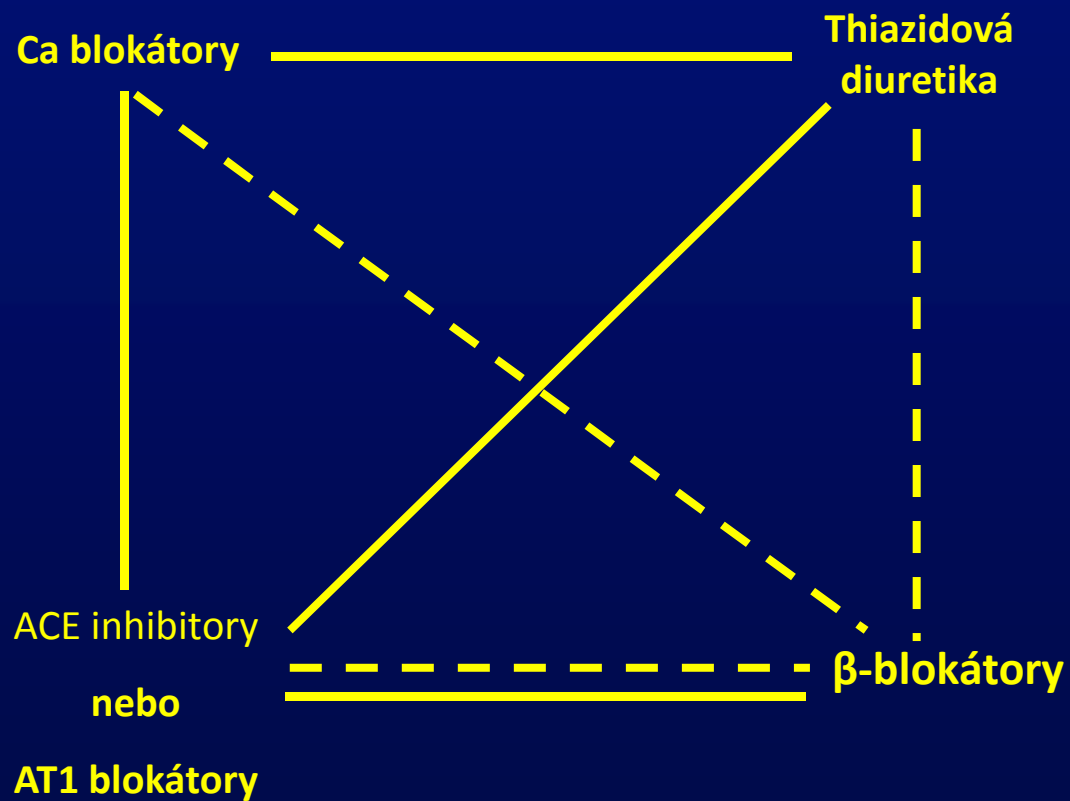


17 % diabetes mellitus 2.type

16 % anamnesis of stroke

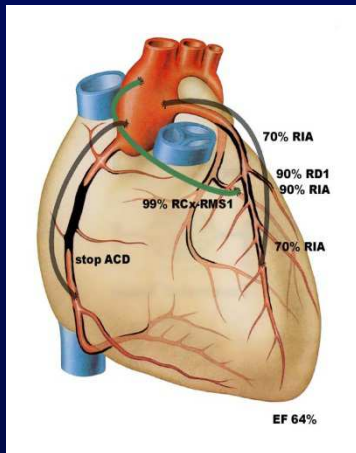
7 % ischemic disease of lower extremities

Kombinace základních antihypertenziv Guidelines ČSH 2012

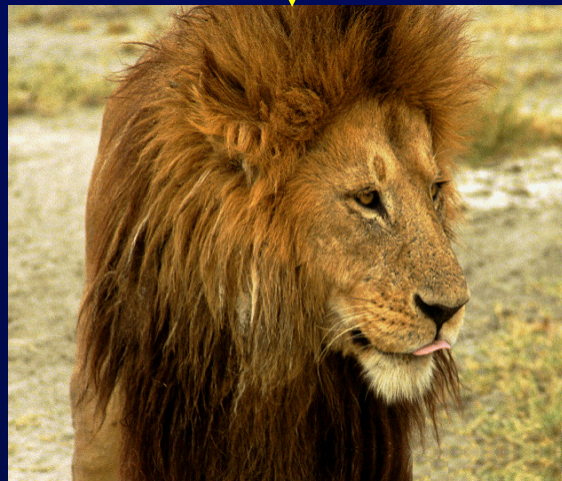


BLOKÁTORY RAAS ACE-I nebo AIIA

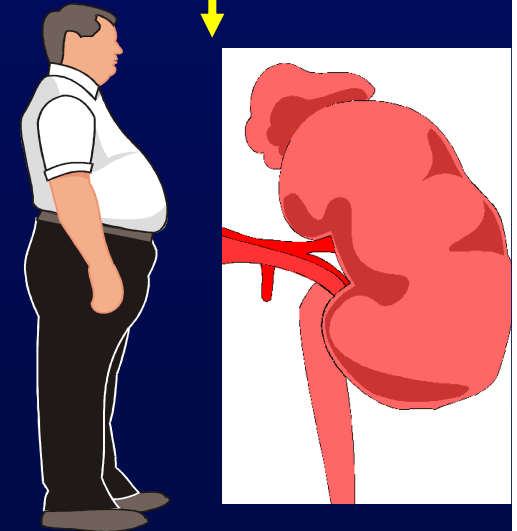
Betablokátory



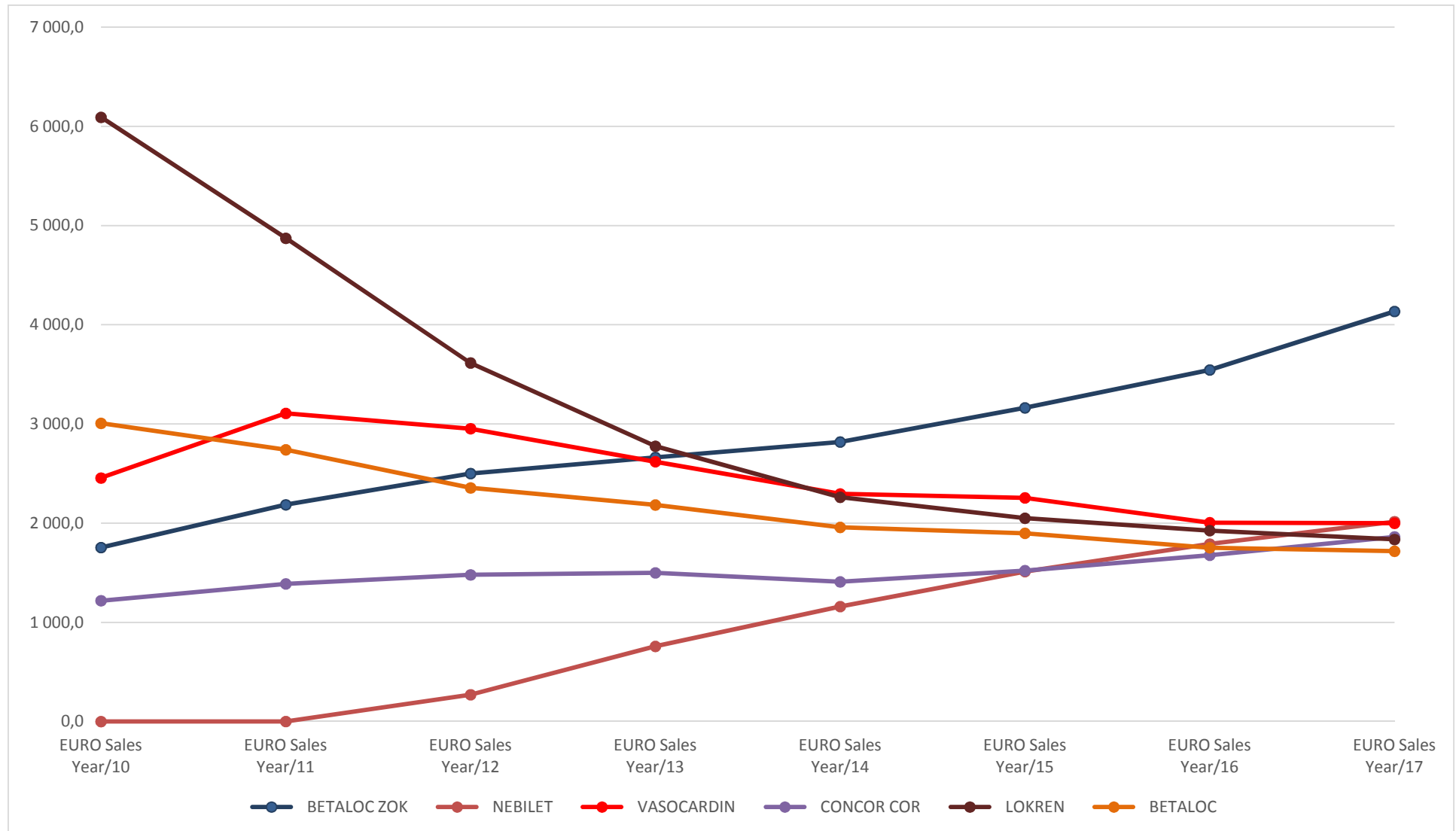
Diuretika



Ca blokátory



Většina nemocných v ČR je léčena Metoprolololem ZOK



Děkuji za pozornost

