

# Bradykardizující léčba chronického srdečního selhání

## BETABLOKÁTORY

Filip Málek

Nemocnice Na Homolce, Praha

*XXVI. výroční sjezd ČKS 9.5.2018*

# Obsah sdělení

Stručné poznámky k farmakologii BB

Terapeutické indikace BB

Postavení BB v terapii srdečního selhání

Vědecké důkazy u HFrEF

BB u specifických podskupin pacientů s CHSS

# Farmakodynamika betablokátorů

BB - blokáda účinku katecholaminů kompetitivní inhibicí - na úrovni receptorů.

Kardioselektivita = afinita k beta-1 > beta 2

- relativní - ! v nízkých dávkách !

ISA – vnitřní sympatomimetická aktivita -

- aktivace receptoru – částečný agonismus

Přídavné vlastnosti - vazodilatační

- antioxidační

- antiproliferativní

# Rozdělení betablokátorů podle přídavných vlastností

<b>generace</b>	<b>přídavné vlastnosti</b>	<b>příklad</b>
<b>1.</b>	<b>neselektivní bez</b>	<b>propranolol metipranol</b>
<b>2.</b>	<b>beta-1 selektivní bez</b>	<b>metoprolol atenolol bisoprolol</b>
<b>3.</b>	<b>neselektivní s</b>	<b>carvedilol bucindolol labetalol</b>

# Terapeutické použití betablokátorů 1.

Kardiovaskulární:

1. Arytmie (supraventrikulární, komorové).

2. ICHS ( angina pectoris, němá ischemie myokardu, infarkt myokardu).

3. Hypertenze. 4. Chronické srdeční selhání.

HoKMP. Aneuryzma aorty. Disekce aorty.

Neurokardiogenní synkopa. Prolaps mitrální chlopně. Syndrom vrozeného LQT.

# Terapeutické použití betablokátorů

## 2.

Glaukom

Hypertyreóza

Migréna

Esenciální tremor

Anxiózní stavy

Portální hypertenze

# Kontraindikace pro použití betablokátorů

Absolutní: - vyšší AV blokáda, dysfunkce SA uzlu  
- manifestní srdeční insuficience  
- těžké astma , bronchospasmus  
- kritická končetinová ischemie  
- těžká deprese

Relativní: - PR > 0,24 , sTK < 100 mmHg, periferní hypoperfúze, Raynaud, vasospastická AP, IDDM, mírné astma a CHOPN, gravidita (atenolol).

# Nežádoucí účinky betablokátorů

Kardiální ( blokáda receptorů beta) : bradykardie,  
hypotenze, snížení kontraktility - srdeční insuficience

! rebound fenomén !

Centrální (lipofilní BB): útlum, poruchy spánku,  
halucinace, deprese, psychotické reakce ( vzácné )

Jiné ( beta 2): bronchospazmus, periferní  
vazokonstrikce, impotence

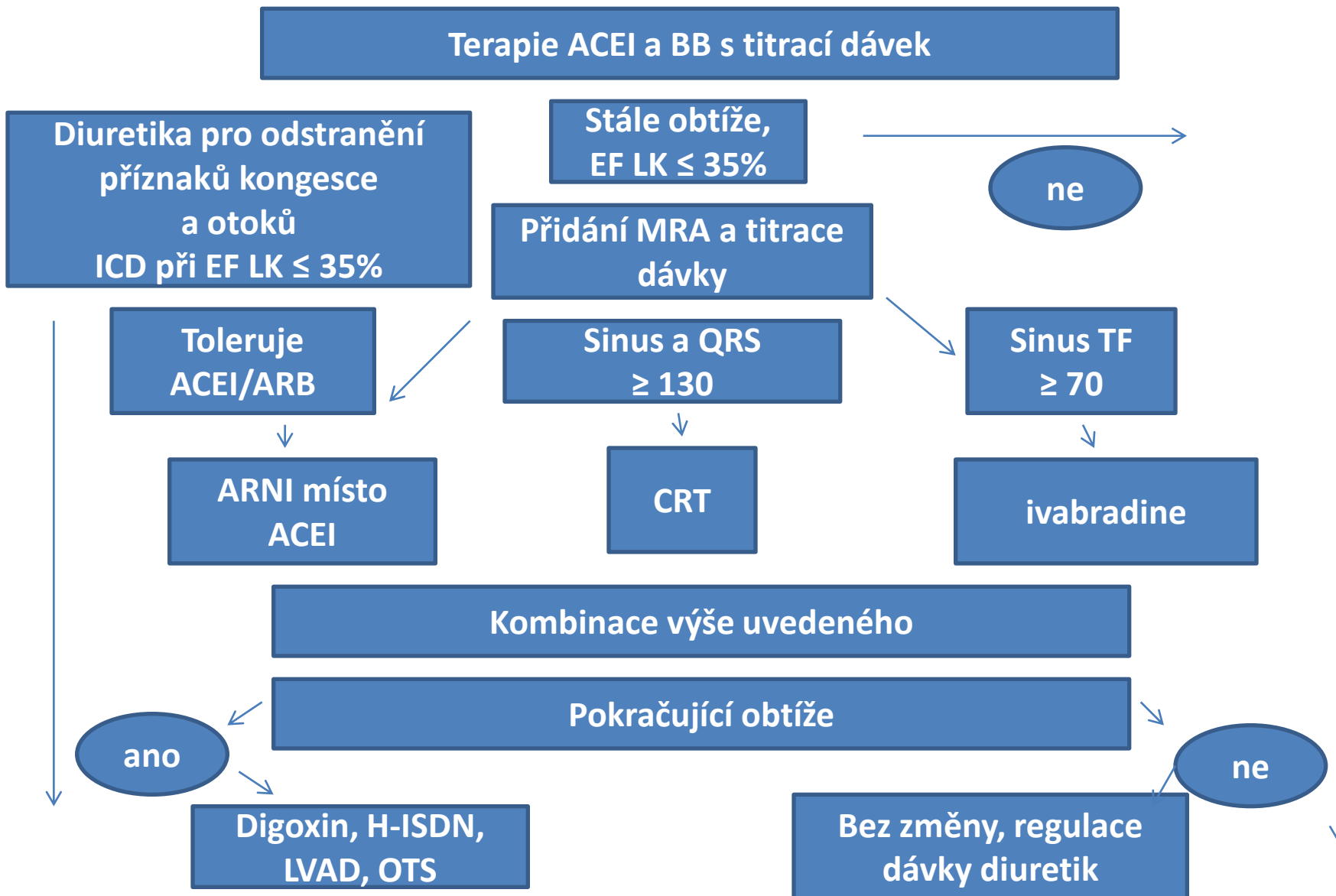


# Prevence a oddálení srdečního selhání \* a prodloužení života \*\* - přehled opatření

Doporučení	třída	úroveň	citace
Léčba hypertenze – prevence SS* a prodloužení života**	I	A	4
Léčba statiny * a **	I	A	5
Ukončení kouření cigaret a snížení konzumpce alkoholu *	I	C	4
Léčba obezity a zvýšené glykémie *	Ila	C	5
Empagliflozin u DM2 * a **	Ila	B	1
ACEI u ALVD po infarktu myokardu * a **	I	A	3
ACEI u ALVD bez anamnézy infarktu myokardu *	I	B	1
ACEI u ICHS u pacientů bez LVD *	Ila	A	1
BB u ALVD po infarktu myokardu * a **	I	B	1
ICD u ALVD (EF ≤ 30 %) > 40 dní po infarktu	I	B	4
ICD u ALVD neischemické etiologie (EF ≤ 30 %) * a **			

**ALVD = asymptomatická  
dysfunkce levé komory**

# Algoritmus léčby HFrEF



# Léky modifikující průběh onemocnění u HFrEF

Léková skupina	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
<b>ACEI</b>	Ano	Ano	Ano	Ano
<b>BB</b>	Ano	Ano	Ano	Ano
<b>ARB</b>		Ano	Ano	Ano
<b>MRA</b>		Ano	Ano	Ano
<b>ARNI (sakubitril/ valsartan)</b>		Ano	Ano	Ano
<b>Ivabradin</b>		Ano	Ano	Ano

# Mortalitní studie s BB u CHSS -1

<b>studie</b>	<b>CIBIS II 1998</b>	<b>MERIT HF r.99</b>
<b>Počet pac.</b>	<b>2647 EF &lt;35%</b>	<b>3991 EF &lt;40%</b>
<b>Celk. mortalita</b>	<b>- 34%</b>	<b>- 34%</b>
<b>NS</b>	<b>- 44%</b>	<b>- 41%</b>
<b>Hospitalizace</b>	<b>- 26%</b>	
<b>KVS mortalita</b>		<b>- 38%</b>
<b>Úmrtí na SS</b>		<b>- 49%</b>

# Mortalitní studie s BB u CHSS -2

Studie	COPERNICUS CHSS NYHA IV - 2001	CAPRICORN LVD po IM 2001
Počet pacientů	2289 EF < 25%	1959 EF < 40%
Celková mortalita	- 36% (p < 0,001)	- 23% (p < 0,05)
Další účinek	EF < 20% celk. mort. - 42%	Nefat. IM - 41%

# Dávkování betablokátorů

Betablokátor	carvedilol	metoprolol sukcinát	bisoprolol	nebivolol
Úvodní dávka	2 x 3,125	1x 12,5	1x 1.25	1x 2.5
Cílová dávka	2 x 25-50	1x 150-200	1x 10	1x 10

# Procento pacientů dosahujících cílové dávky betablokátoru

Studie	Počet pacientů	Věk	≥ 70 let	Beta blokátor	% na cíl. dávce BB	% na cíl. dávce placebo	Pozn.
SENIORS	2128	76	2128	nebivolol	68	80	
MERIT-HF	3991	64	1245	metoprolol	64	82	
CIBIS-II	2647	61	539	bisoprolol	43	61	
COPERNICUS	2289	63	NA	carvedilol	65	78	
CIBIS-ELD * ≥ 65 let	883	73	NA	carvedilol	25	NA	12 týdnů 50 mg
				bisoprolol	24	NA	10 mg

# Efekt BB u specifických podskupin pacientů s CHSS

- Ženské pohlaví – ve studiích menší zastoupení, ale zřejmě mortalitní benefit je srovnatelný
- Etiologie SS – ICHS i non-ICHS – stejný benefit
- Stabilní NYHA IV – efekt prokázán
- Pacienti s náhradou funkce ledvin (karvedilol)
- Pacienti s DM2 – mortalitní benefit
- Starší pacienti – například v MERIT-HF pacienti  $\geq 70$  let (1/3 pacientů) měli stejný prospěch BB studie SENIORS



# BB u pacientů s CHSS a fibrilací síní

- Metaanalýza studií 13 946 pacientů SR a 3066 (17 %) FS.
- Efekt BB na mortalitu (HR 0.97; 95% CI 0.83-1.14) u FS, ale (HR 0.73; 95% CI 0.67-0.80) u SR.

# BB u pacientů s CHSS a fibrilací síní

- Observační studie (Dánský národní registr) zjistila u 205 174 pacientů s nevalvulární FS (39 741 s CHSS) snížení mortality po BB u pacientů s FS a CHSS o 25% (HR 0.75; 95% CI 0.71-0.79)

# Fibrilace síní ve studii MERIT-HF

- Fibrilaci síní mělo 556 pacientů (13.9%) na začátku studie
- Dosažená dávka metoprololu CR/XL byla u FS 154 mg a SR 158 mg
- Snížení tepové frekvence u FS 14.8 a u SR 13.7 min<sup>-1</sup>
- Počet úmrtí z celkového počtu 362 bylo 61 u FS, 31 na placebo a 30 na metoprololu (RR 1.0; 95% CI 0.61-1.65).
- Nová FS u 85 patients na placebo a 47 pacientů na metoprololu (RR 0.53; 95% CI 0.37-0.76; p=0.0005)

Presence and development of atrial fibrillation in chronic heart failure. Experiences from the MERIT-HF Study

Van Veldhuisen DJ, *Eur J Heart Fail* 2006

## Fibrilace síní ve studii CIBIS II

- Na začátku studie mělo 521 (21%) pacientů fibrilaci síní.
- Bisoprolol neovlivnil interakci mezi tepovou frekvencí, srdečním rytmem a klinickými výsledky.

Heart rate and outcome in heart failure with reduced ejection fraction:  
Differences between atrial fibrillation and sinus rhythm-A CIBIS II analysis.  
*Mulder BA, Clin Cardiol 2017*

# Fibrilace síní ve studii SENIORS

- Na začátku studie mělo 738 (34, 7%) pacientů fibrilaci síní.
- Nebivolol neměl vliv na klinické výsledky u starších pacientů s CHSS a FS, bez ohledu na LVEF.
- U pacientů s FS byla prognóza stejná u HFrEF a HFpEF

# BB u pacientů s CHSS a fibrilací síní - závěr

- Konsenzus: BB zůstávají lékem volby pro kontrolu tepové frekvence u pacientů s FS a CHSS (HFrEF) vzhledem k nejlepší účinnosti ve smyslu snížení tepové frekvence a absence alternativní farmakoterapie.

Děkuji za pozornost