

Pro a proti: Kam snižovat krevní tlak u nemocných se srdečním selháním a jak titrovat léky ?

....TITRACE LÉKŮ DO MAXIMÁLNÍCH TOLEROVANÝCH DÁVEK

Vojtěch Melenovský
Klinika kardiologie IKEM Praha



Pozor na nesprávné interpretace studií

A) Z pozorování, že ChSS pacienti s TK 130/75 mají nejlepší prognózu nelze dělat závěr, že dosažení 130/75 má být cílem léčby ChSS a že máme tedy používat nižší dávky neurohumorálních inhibitorů

z observačních studií lze snadno udělat mylné závěry stran kauzality a správného postupu

proto se provádějí randomizované placebem kontrolované studie

B) Optimální farmakoterapie srdečního selhání se netitruje podle TK koncept „cílového TK“ platí jen pro léčbu hypertenze, nikoliv u ChSS

modifikace parametru vs modifikace rizika

**u srdečního selhání neexistuje cílový TK,
tato strategie nebyla testována v žádné studii**

Systolický krevní tlak a mortalita u HFrEF

S klesajícím TK roste mortalita ChSS

TK u HFrEF selhání je ovlivněn

-závažnost srdečního selhání

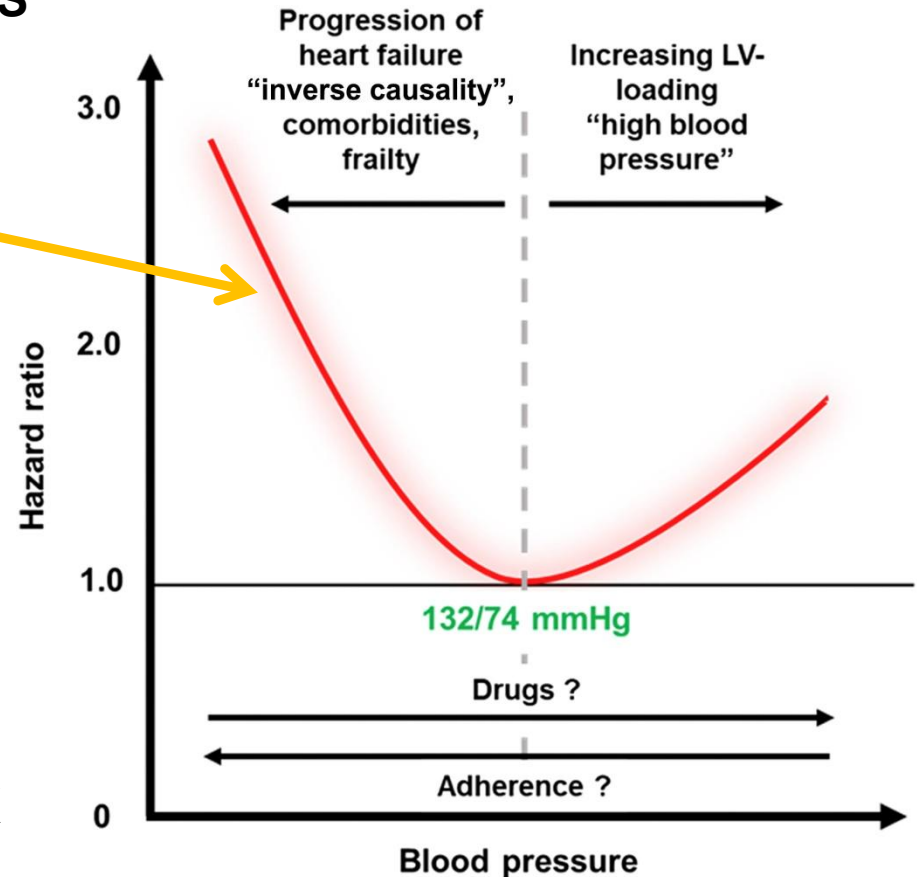
nízkým srdečním výdejem
komorbiditami
frailty (křehkost), věk
kachexie
....také i farmakoterapií

Reverzní kauzalita

Neurohumorální inhibitory mají
řadu dalších efektů, než jen pokles TK

BB mohou vést k vzestupu TK

**Neschopnost tolerovat ACE/ARB nebo BB (symptomatické hypotenze)
odráží závažnost základního onemocnění**



Bohm M JACC HF 2017

Titrace neurohumorálních inhibitorů u srdečního selhání: Co říkají guidelines ?

Lékaři se mají snažit dosáhnout dávek u kterých byl prokázána redukce rizika kardiovaskulárních událostí v klinických studiích.

Dávkování ACEi má být prováděno nikoliv podle terapeutické odpovědi pacienta, ale má být postupně zvyšováno do maximální tolerovatelné dávky.

Yancy et al. AHA 2013 HF guidelines

ACEIs should be up-titrated to the maximum tolerated dose in order to achieve adequate inhibition of (RAAS).

Ponikowski P et al., ESC 2016 HF guidelines

... Dávku ACEi je nutno postupně titrovat až na maximální tolerovanou dávku.
Existují důkazy, že v klinické praxi užívá většina pacientů suboptimální dávky....

Špinar J e al., ČKS doporučení pro CHSS

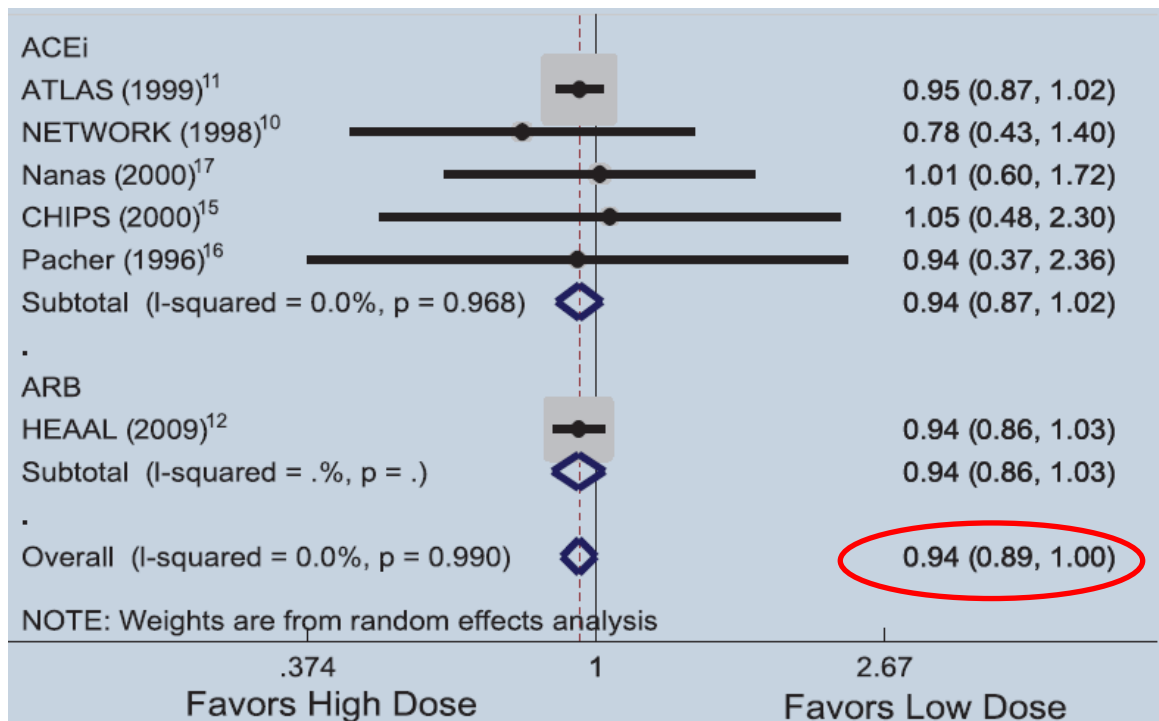
Proč guidelines doporučují titrovat medikaci do maximálních tolerovaných ?

- 1) **Protože to tak bylo prováděno v klinických studiích** dokumentujících efektivitu t.j. jde o ověřený postup
- 2) Efekt neurohumorální inhibice je závislý na dávce
- 3) Vyšší dávka ACEi/ARB vede k menšímu výskytu událostí
- 4) Pacienti na nízkých či žádných dávkách ACEi/ARB mají vyšší mortalitu
- 5) Pacienti s nízkým TK mají stejný (nebo dokonce vyšší) mortalitní benefit z terapie ACEi/ARB jako pacienti s norm. či vysokým TK, za předpokladu že léčbu tolerují (není symptomatická hypotenze, synkopa, výrazné zhoršení renálních funkcí)

Vedou vyšší dávky ACEi/ARB u ChSS k lepšímu přežití ?

Author	Sample Size	Overall Mortality (n)	HF Hospitalizations (n)	Cardiovascular Mortality (n)	Discontinuation (n)	Hypotension (n)	Hyperkalemia (n)	Renal Failure (n)
ATLAS ¹¹	1596/1568	717/666	...	641/583	107/105	10/13	1/6	6/5
NETWORK ¹⁰	1016/516	38/15	44/34	...	82/61	9/6	19/17	42/30
HEAAL ¹²	1919/1927	665/635	503/450	478/448	133/148	16/19	4/9	36/48
Nanas et al ¹⁷	122/126	22/23	17/19
CHIPS ¹⁵	146/152	11/12	23/11	9/9	16/19	1/2	0/1	3/3
Pacher et al ¹⁶	42/41	8/7	...	8/6	23/17

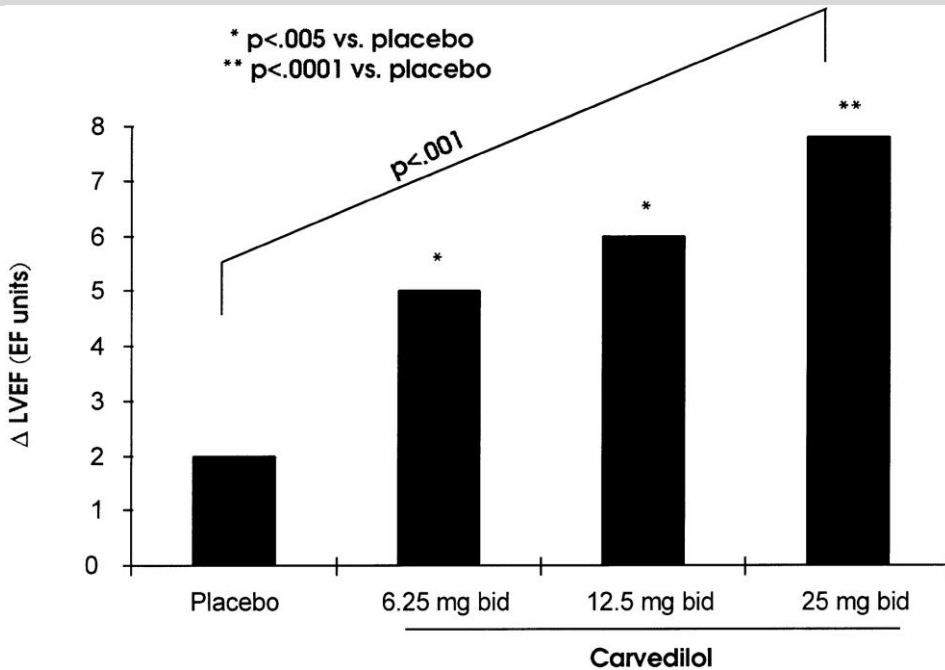
All-cause mortality



Metaanalýza
všech studií testujících
nízkou vs vysokou dávkou
ACEi/ARB u ChSS

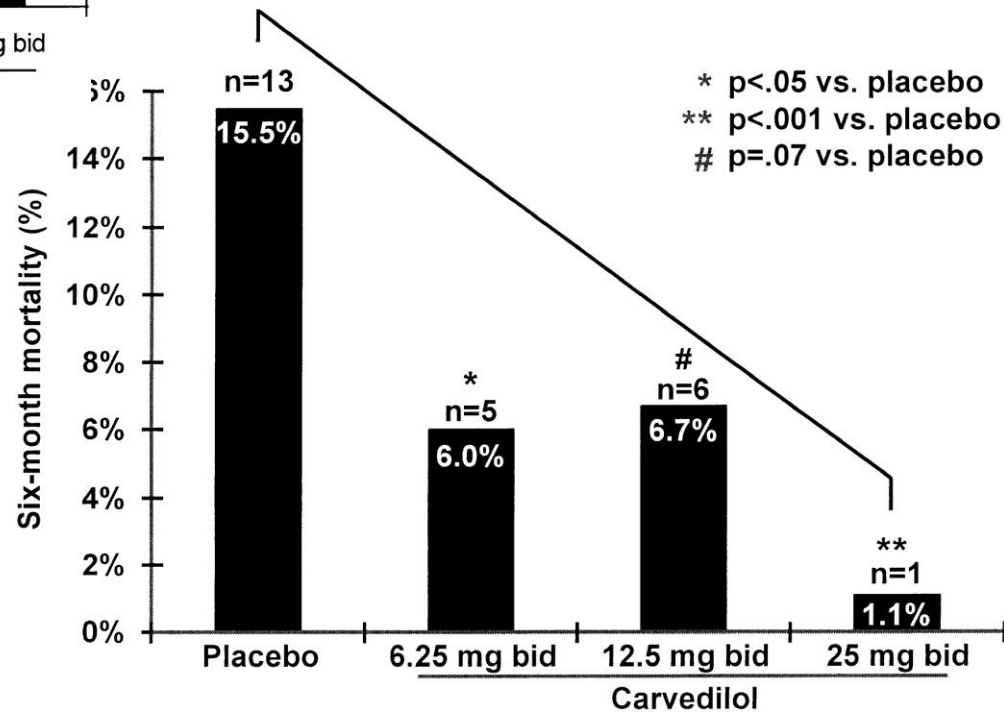
Khan MS et al.
Circ HF 2017; 10: e003956

Vztah mezi dávkou BB a efektem u CHSS



Efekt neurohumorální inhibice je závislý na dávce

-prokázaný vztah mezi dávkou carvedilolu a efektem na surrogátní ukazatele (EF, morbidita) MOCHA trial



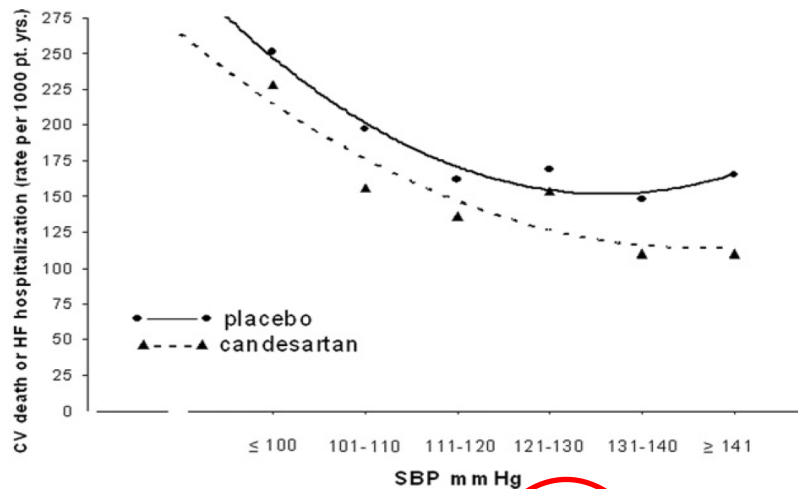
Bristow MR et al. MOCHA trial
Circulation 1996; 94: 2807-16

Efekt ACEi/ARB u ChSS pacientů s nízkým tlakem

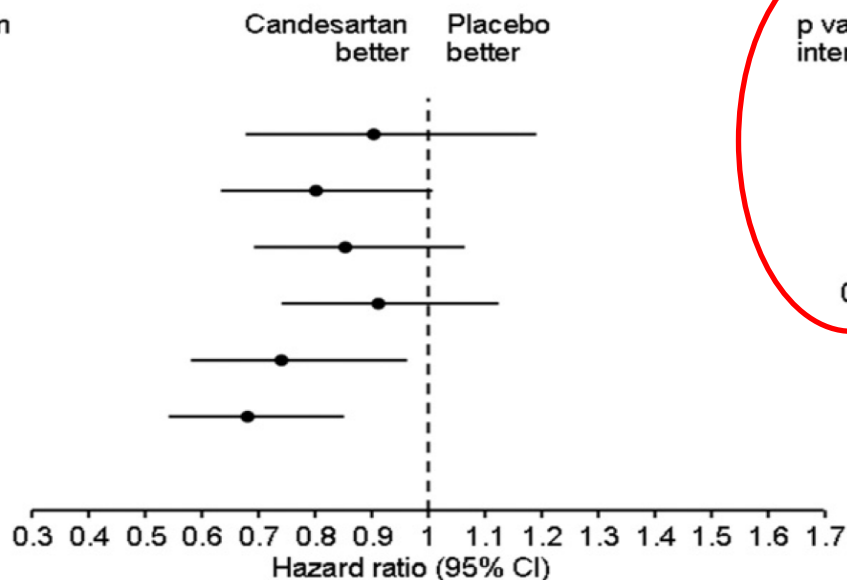
CHARM trial
Candesartan vs placebo

Analýza výsledků
Dle hodnot STK na začátku studie

Meredith PA, JACC 2008; 52: 2000-7



SBP	Patients, n
≤100	385
101-110	698
111-120	910
121-130	908
131-140	751
≥140	924
All patients	4576

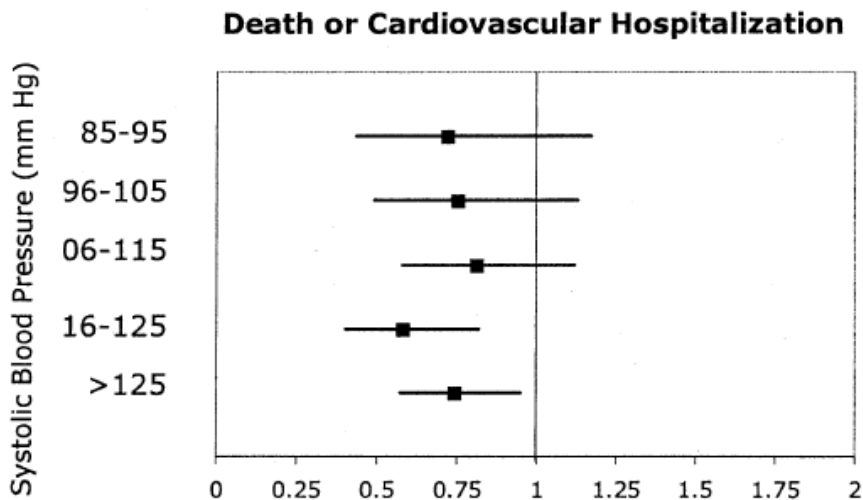
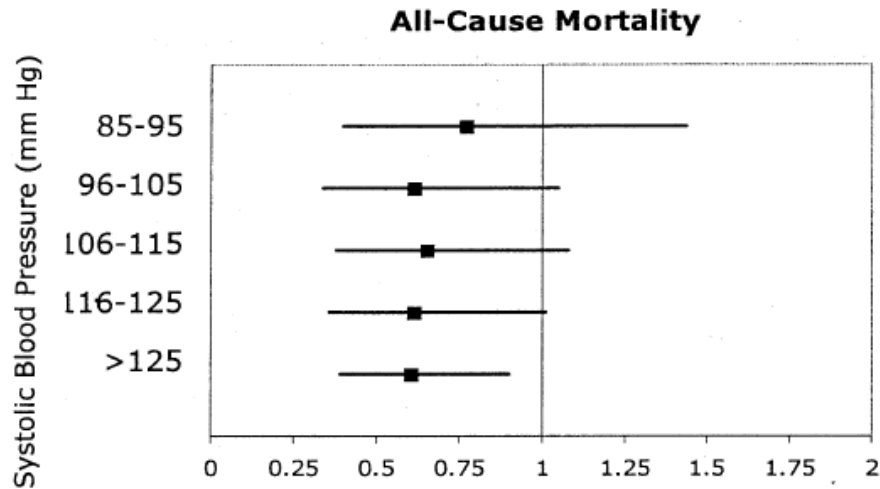


p value for interaction
0.38

Přestože nízký tlak byl spojen s vyšší mortalitou, terapie candesartanem byla protektivní i u hypotenzních pacientů !!!

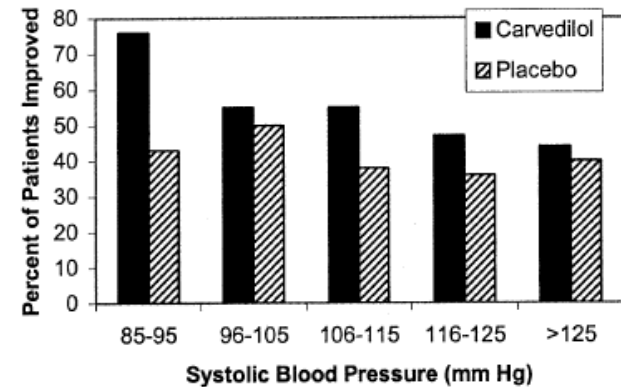
Betablokátory jsou klinicky efektivní i u hypotenzních ChSS analýza dle vstupního tlaku

COPERNICUS trial 2289 pacientů s těžkým srdečním selháním (NYHA III-IV)
placebo vs carvedilol

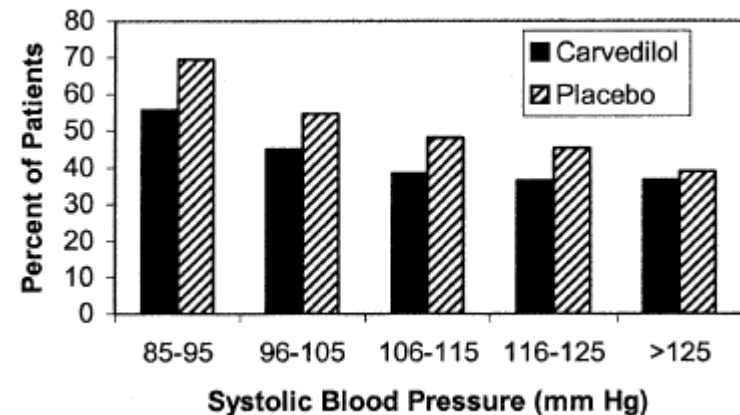


P for interaction > 0.1

Global improvement



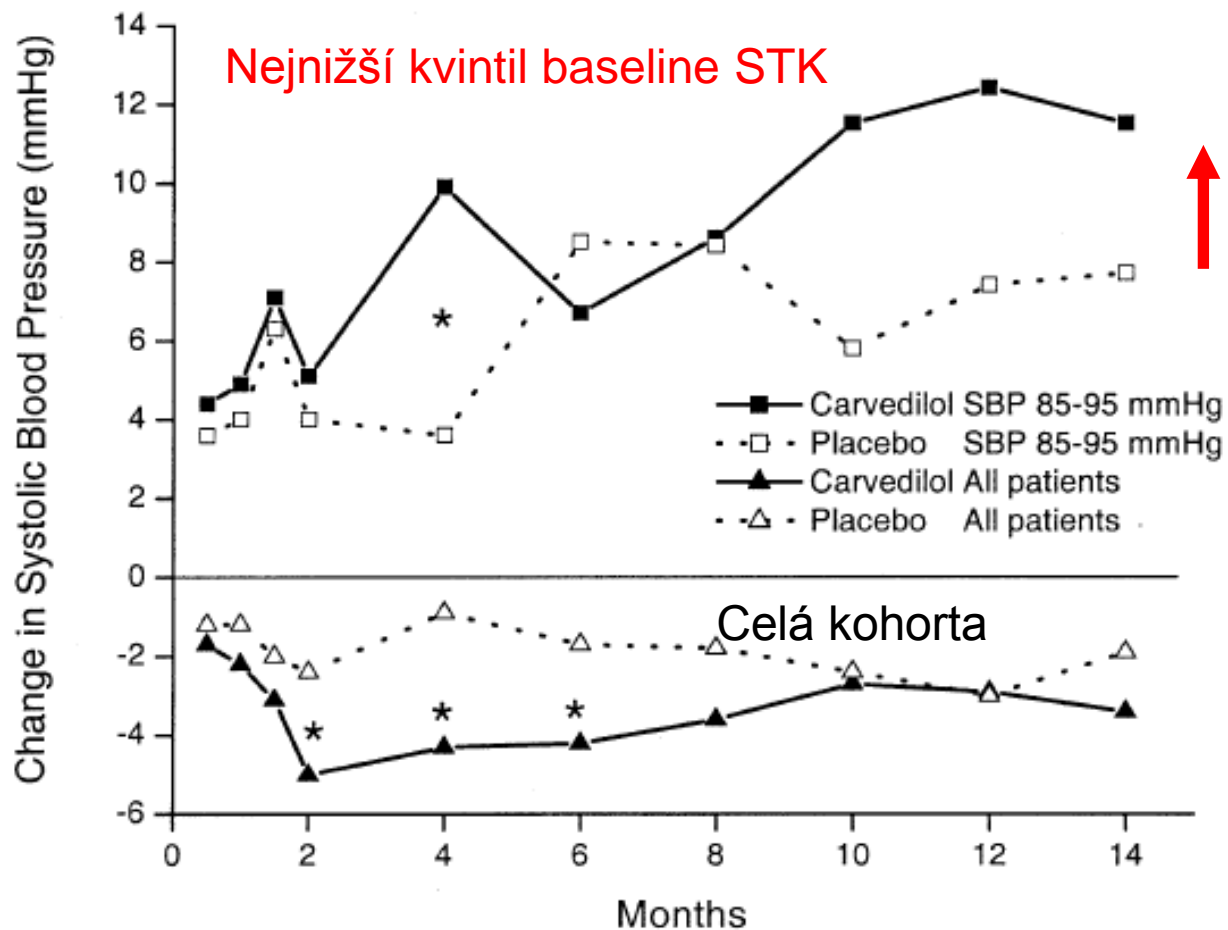
Serious adverse event



Relativně největší benefit u hypotenzních pacientů (tj. u osob s nejvyšším rizikem)

Efekt BB u ChSS pacientů s nízkým tlakem

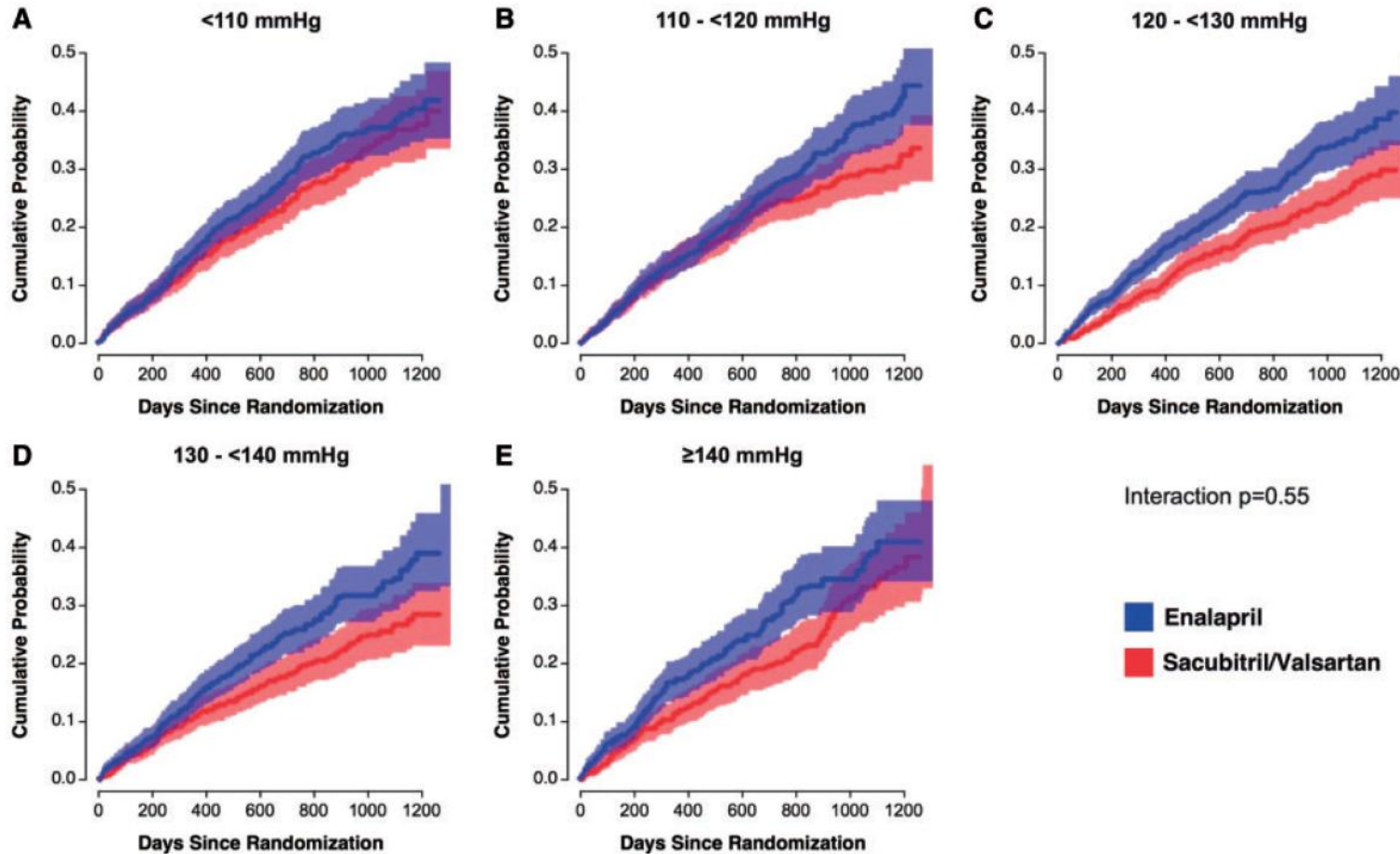
COPERNICUS trial – změny TK během studie



Po zahájení terapie BB může TK pozvolna stoupnout (zlepšení funkce LK): pacienti v nejnižším kvintilu baseline STK vs celá kohorta

Efekt sacubitril/valsartanu u ChSS pacientů s nízkým tlakem

PARADIGM-HF: subanalýza dle STK



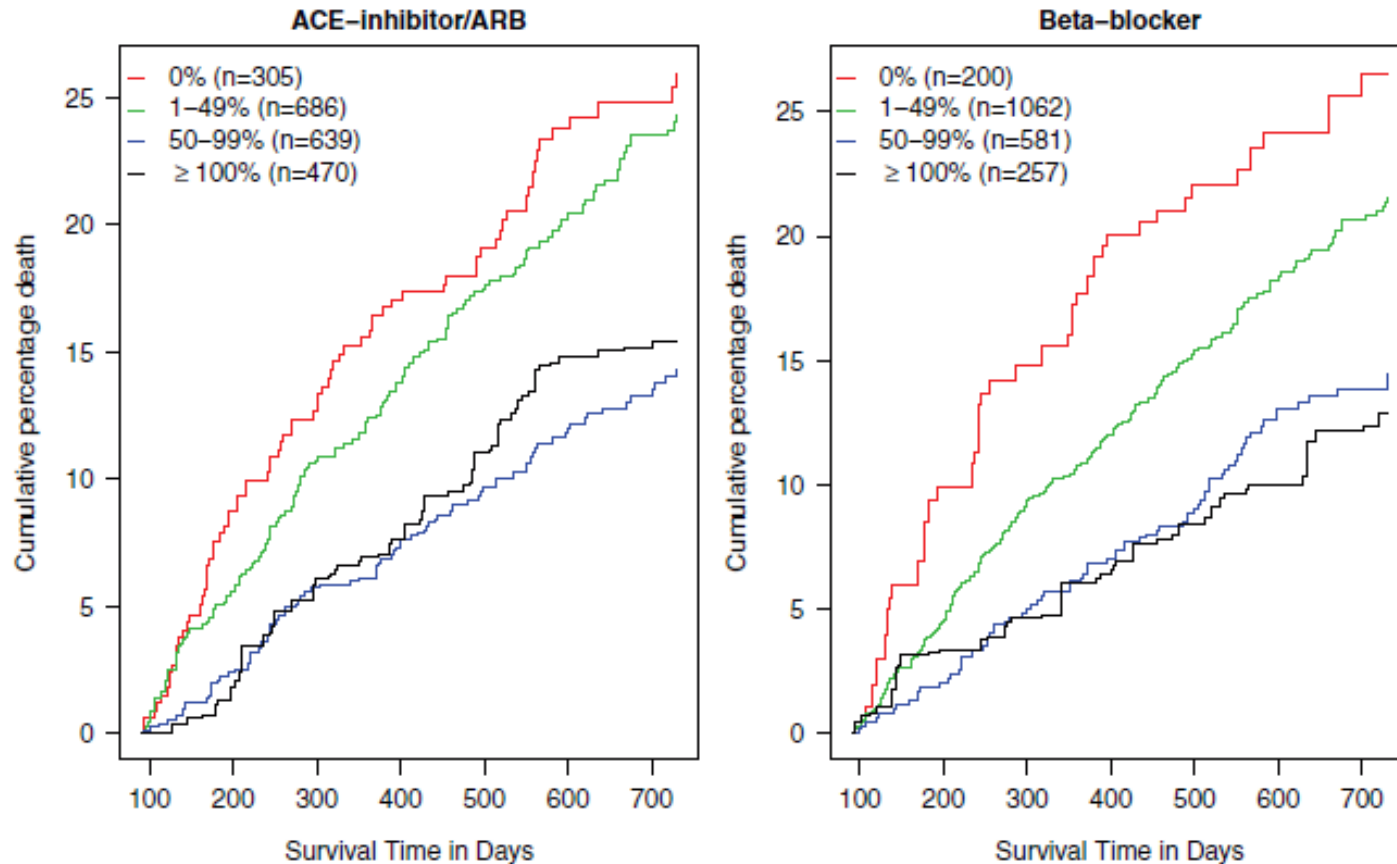
Přestože S/V snížil více TK než enalapril, vedl k větší redukci mortality S/V byl efektivnější než enalapril ve všech kategoriích vstupního TK

Nedostatečná titrace ACEi/BB je velký problém

Evropský BIOSTAT-CHF projekt

2516 pacientů s HFrEF na suboptimální terapii

Up-titrace terapie během 3 měsíců, pak sledování 21 měsíců (úmrť a HF hospitalizace)

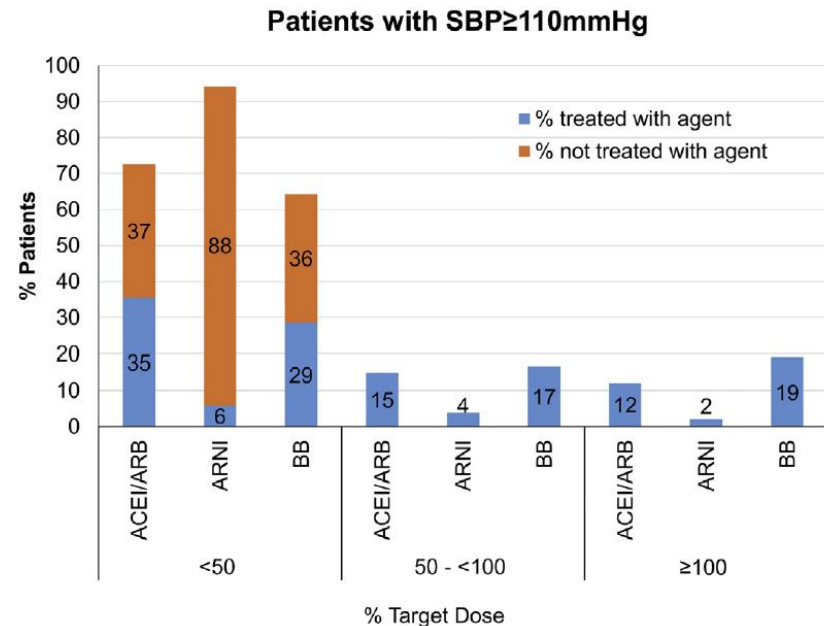
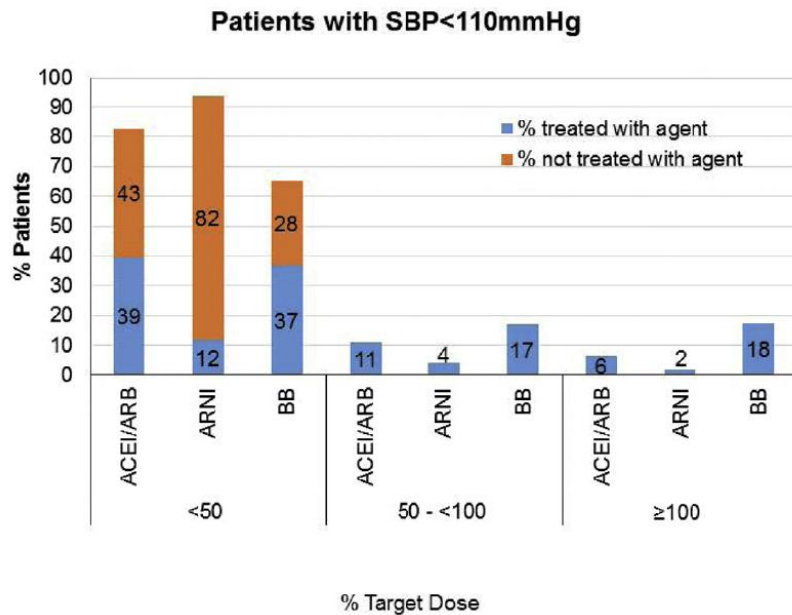


Dosažení < 50% dávky BB či ACEi je spojeno se zvýšeným rizikem úmrť

Intenzita farmakoterapie ChSS v USA CHAMP-HF registr

CHAMP-HF (Change the management of patients with HF) registr
US registr monitorující příčiny nedostatečné farmakoterapie

N=3096 pacientů bez KI ACE/ARB, BB a ARNI



I ve skupině s STK > 110 mělo plnou dávku farmakoterapie ≈ jen 20% pacientů !

Další bariéry up-titrace léků kromě nízkého TK - organizační, finanční

- inercie lékařů

- nedostatečná informovanost, fake news

Je nutno nejen vyvíjet nové léky, ale adekvátně využívat ty účinné, které již máme !

Závěry

- 1) Dodržujeme doporučené postupy (zvláště pokud jsme jejich autory...)
- 2) Nízký tlak u CHSS je spojen s zvýšenou mortalitou a odráží především pokročilost onemocnění
- 3) i u pacientů s nízkým TK kteří OMT léčbu tolerují (tj. bez synkopy, sympt. hypotenze či závažné zhoršení CRI) vede terapie BB, ACEi/ARB či ARNI k poklesu událostí
- 4) Nedostatečná titrace je velmi častá, poškozují pacienty a představuje velkou rezervu jak zlepšit posud nemocných s CHSS na populační úrovni
- 5) Respektujeme výsledky randomizovaných trialů a nenechme se zavést netestovanými hypotézami z asociačních studií nebo sekundárních analýz

Možný závěr z asociační studie

BLESK

Pozor na hasiče !

Vědci zjistili, že výskyt hasičů koreluje se
zvýšeným výskytem požárů



Děkuji za pozornost

vojtech.melenovsky@ikem.cz

Table. Principles of HFrEF Medication Dose Titration

1. Know target doses of HFrEF medications used in clinical trials.
2. Relatively low blood pressure alone is not a contraindication to use HFrEF medications; follow symptoms and end-organ dysfunction.
3. β -Blockers should be titrated to target doses; ACEi/ARB/ARNi dosing should be adjusted to facilitate BB titration.
4. Titrate all meds to target dosing if BP allows, every 2–4 weeks..
5. Regular monitoring of symptoms, blood pressure, heart rate, and laboratory testing of electrolytes and renal function should guide dose titration.
6. Tolerating only low-dose HFrEF medications or worsening intolerance of such medications should prompt consideration of referral to a HF center capable of advanced therapies (eg, transplantation, mechanical circulatory support).

guidelines for

Candesartan	ARB	32 mg q.d.
Valsartan	ARB	160 mg b.i.d.
Losartan	ARB	150 mg q.d.
Bisoprolol	Beta-blocker	10 mg q.d.
Carvedilol	Beta-blocker	25–50 mg b.i.d.
Metoprolol CR/XL	Beta-blocker	200 mg q.d.
Nebivolol	Beta-blocker	10 mg