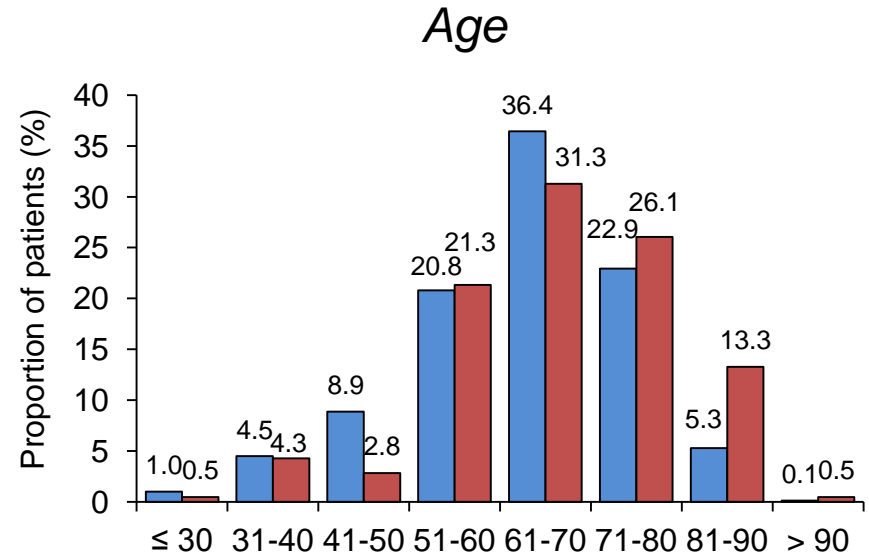
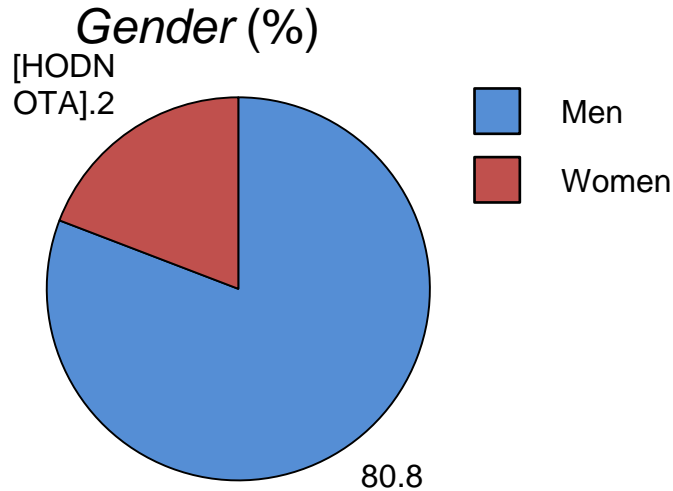


BETA-BLOKÁTORY V REGISTRU CHRONICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ FAR NHL S ROČNÍM SLEDOVÁNÍM

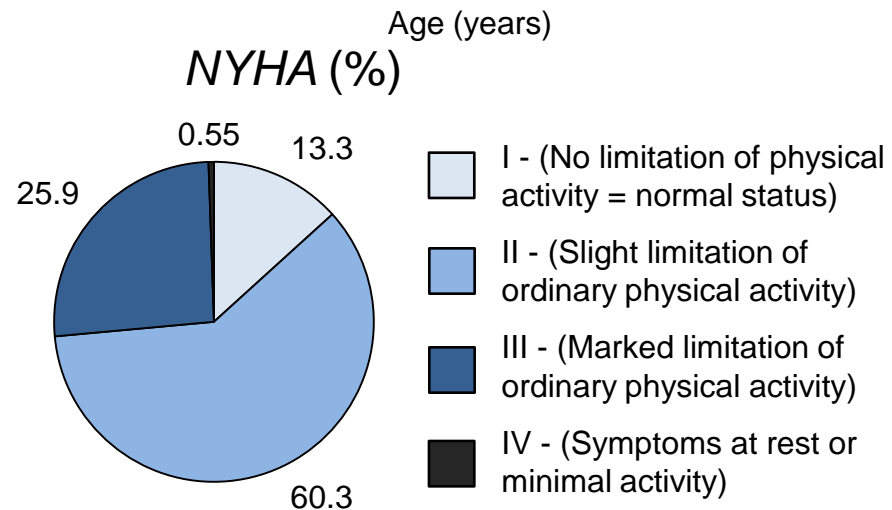
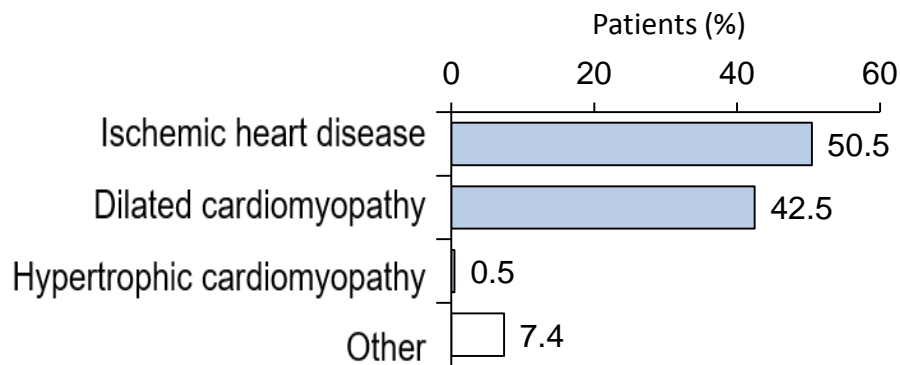
Lábr K., Špinar J., Pařenica J.,
Špinarová L., Málek F., Špinarová M.,
Ludka O., Jarkovský J., Benešová K.,
Lábrová R.



FARmacology and NeuroHumoraL activation



Etiology of heart failure



Základní charakteristika

STK (mm Hg)	(n = 1 100)	128,0 (85,0; 200,0)
DTK (mm Hg)	(n = 1 098)	80,0 (47,0; 130,0)
tepová frekvence (min ⁻¹)	(n = 1 088)	72,0 (41,0; 140,0)
výška postavy (cm)	(n = 1 085)	175,0 (148,0; 200,0)
váha pacienta (kg)	(n = 1 084)	87,0 (45,0; 160,0)
Body Mass Index	(n = 1 100)	28,4 (17,1; 47,3)
rytmus	sinusový	687 (62,5 %)
	fibrilace síní	141 (12,8 %)
	stimulovaný	272 (24,7 %)
EF LK (%)	(n = 1 100)	30,0 (17,0; 45,0)

Anamnéza

ICHS		619 (56,3 %)
infarkt myokardu		474 (43,1 %)
PCI		378 (34,4 %)
CABG		158 (14,4 %)
hypertenze		719 (65,4 %)
dyslipoproteinemie		659 (59,9 %)
diabetes mellitus	typ 1	75 (6,8 %)
	typ 2	348 (31,6 %)
CMP		108 (9,8 %)
ICHDKK		122 (11,1 %)
CHOPN		147 (13,4 %)

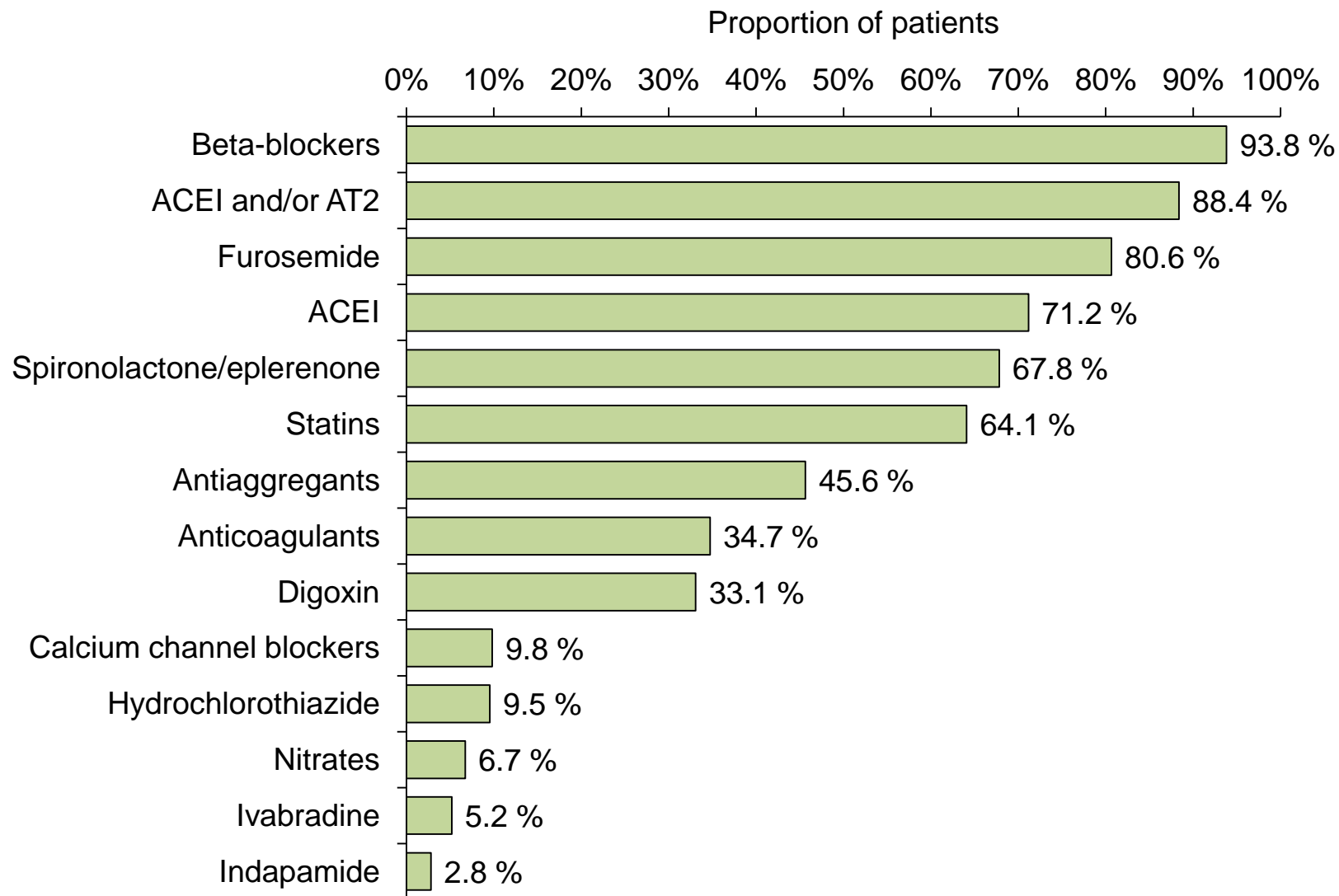
Recommendations	Class ^a	Level ^b
A beta-blocker is recommended, in addition an ACE-I ^d , for patients with stable, symptomatic HF _{rEF} to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A

	Starting dose (mg)	Target dose (mg)
Beta-blockers		
Bisoprolol	1.25 o.d.	10 o.d.
Carvedilol	3.125 b.i.d.	25 b.i.d. ^d
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5–25 o.d.	200 o.d.
Nebivolol ^f	1.25 o.d.	10 o.d.

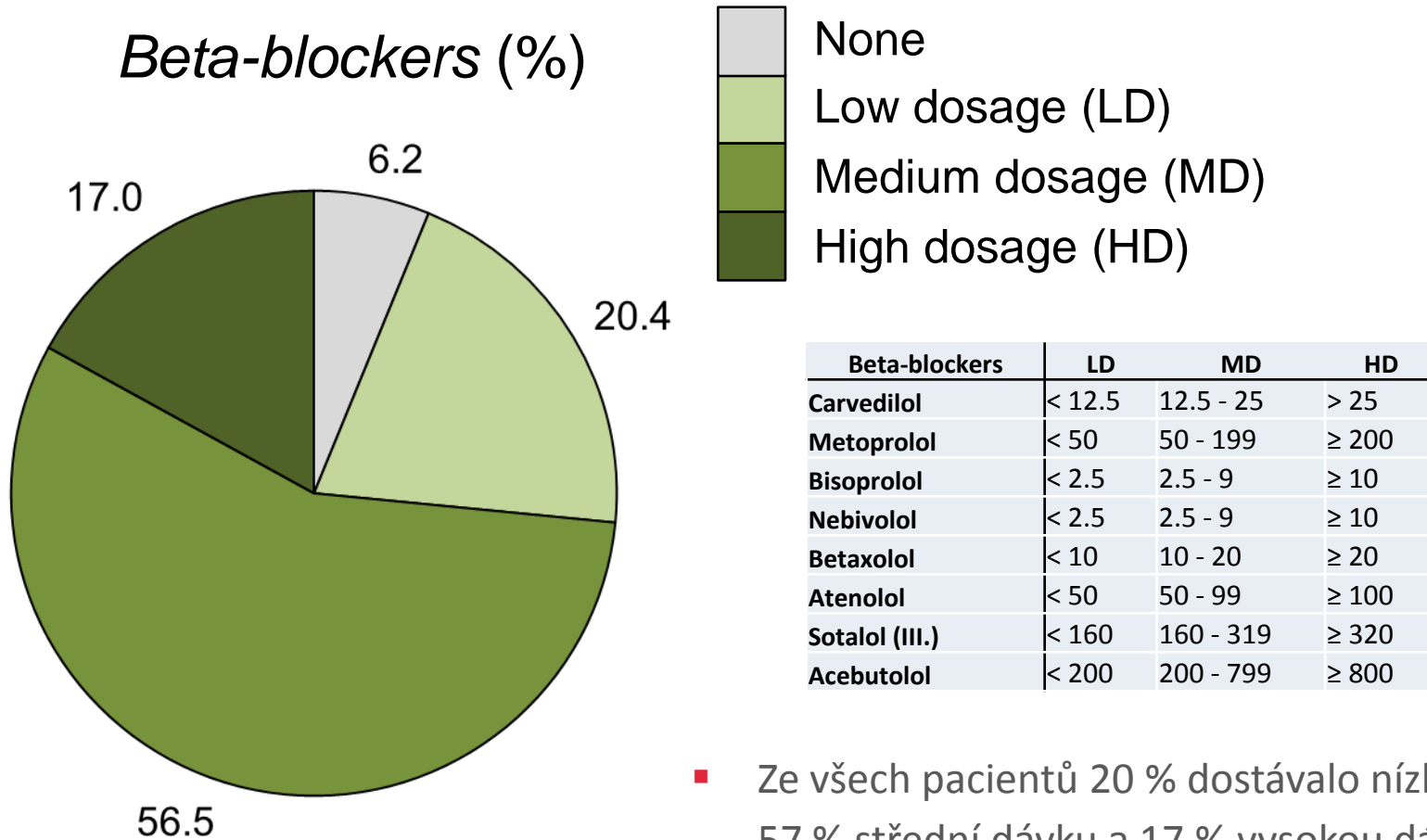
- Betablokátory (BB) snižují mortalitu a morbiditu u symptomatických pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HF_{rEF}).
- Léčba BB má být zahájena u klinicky stabilních pacientů nižší dávkou a postupně navyšována do maximální tolerované dávky.



Farmakoterapie



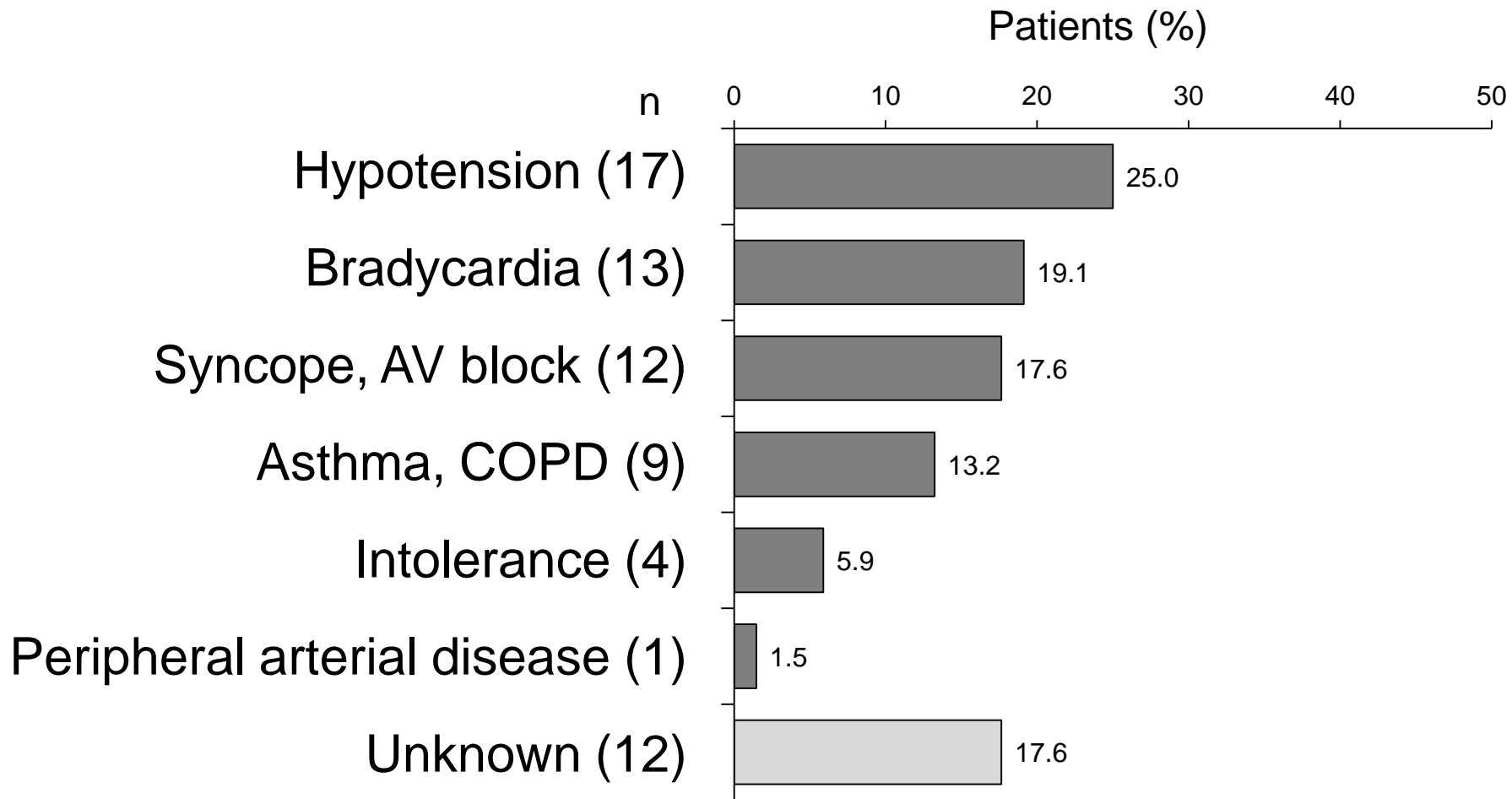
Dávky betablokátorů



- Ze všech pacientů 20 % dostávalo nízkou dávku, 57 % střední dávku a 17 % vysokou dávku.
- Jen 6.2 % pacientů nemělo žádný BB.

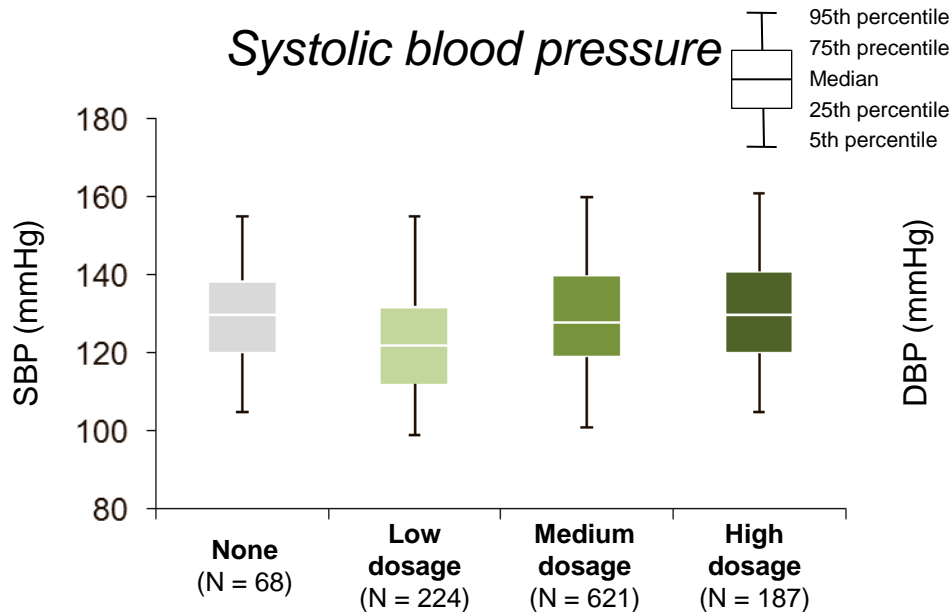


Důvody pro nepodávání betablokátorů (N = 68/1100)

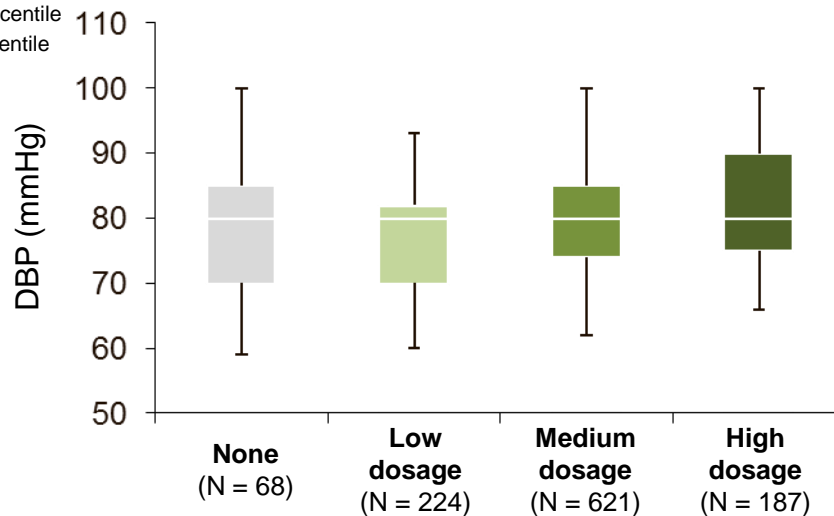


Tlak krve a dávky betablokátorů

Systolic blood pressure



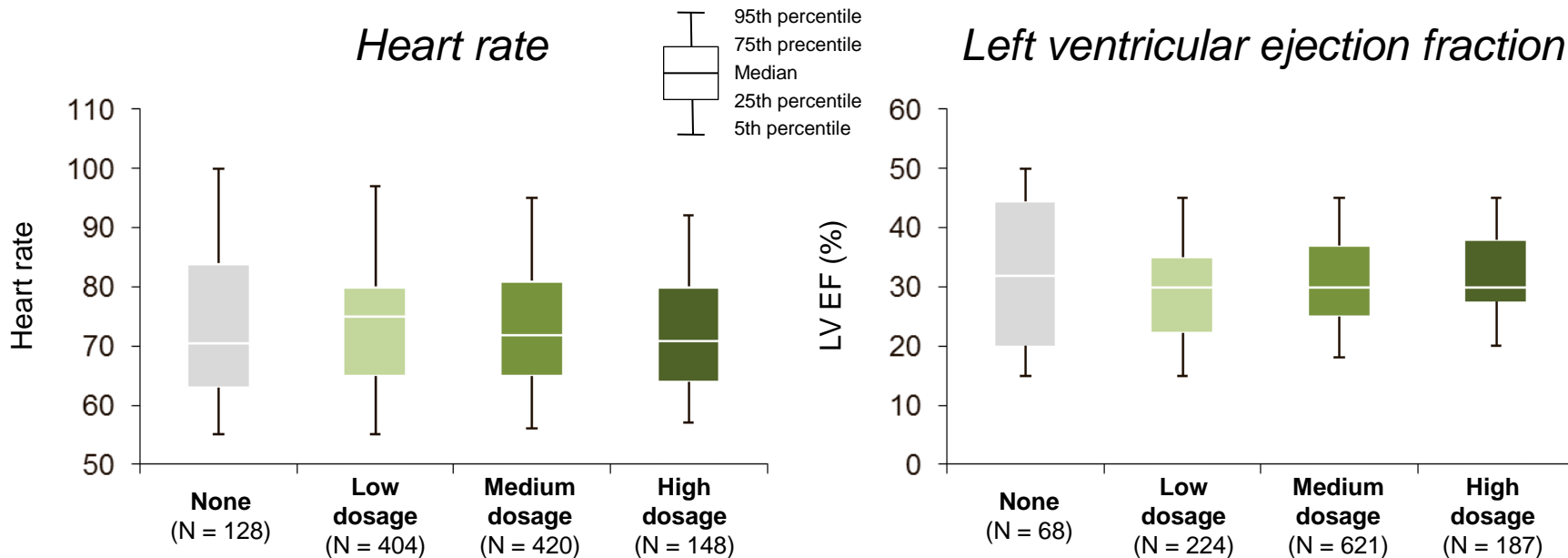
Diastolic blood pressure



	None			Low dosage			Medium dosage			High dosage			p*
	N	Median (5th-95th percentile)	Mean (SD)	N	Median (5th-95th percentile)	Mean (SD)	N	Median (5th-95th percentile)	Mean (SD)	N	Median (5th-95th percentile)	Mean (SD)	
<i>Systolic blood pressure (mmHg)</i>	68	130 (105; 155)	128.6 (15.3)	224	122 (99; 155)	123.7 (16.7)	621	128 (101; 160)	129.2 (17.5)	187	130 (105; 161)	131.8 (16.9)	< 0.001
<i>Diastolic blood pressure (mmHg)</i>	68	80 (59; 100)	78.6 (12.0)	224	80 (60; 93)	77.3 (9.9)	621	80 (62; 100)	79.9 (10.3)	187	80 (66; 100)	81.9 (10.3)	< 0.001

*P-value of Kruskal-Wallis test represents the comparison of patients with low, medium, and high dosage of beta-blockers.

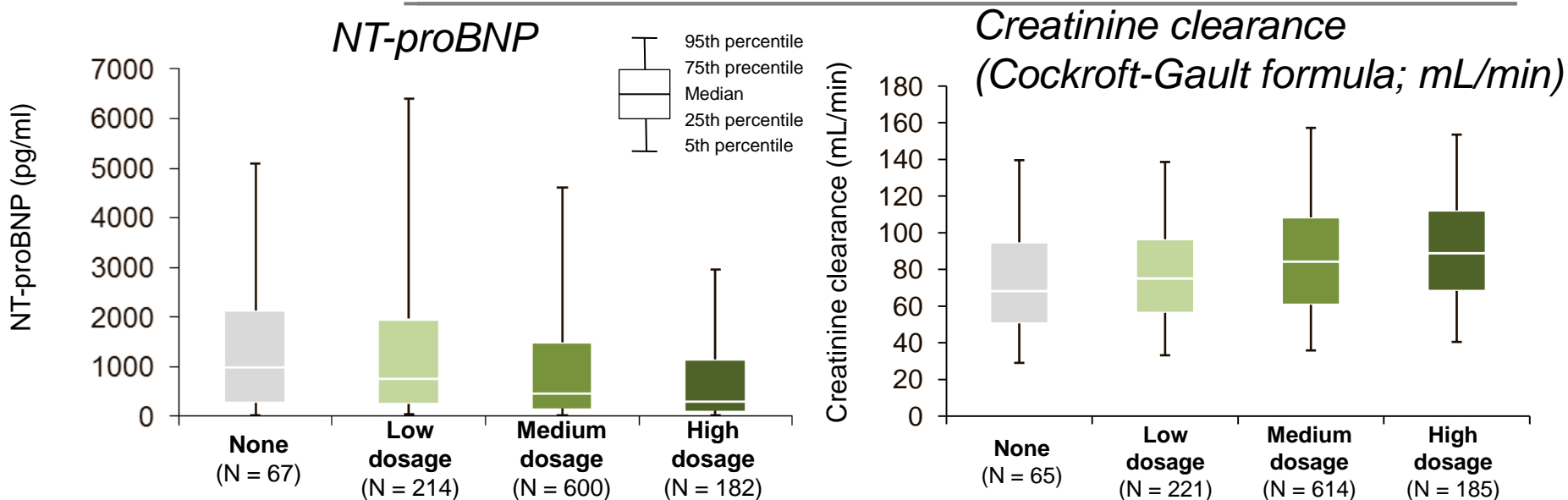
- Čím vyšší tlak, tím vyšší dávku BB pacienti dostávají a tolerují.



	None			Low dosage			Medium dosage			High dosage			p*
	N	Median (5th-95th percentile)	Mean (SD)	N	Median (5th-95th percentile)	Mean (SD)	N	Median (5th-95th percentile)	Mean (SD)	N	Median (5th-95th percentile)	Mean (SD)	
Heart rate	68	70.5 (55; 100)	73.8 (14.4)	224	75 (55; 97)	74.1 (13.4)	621	72 (56; 95)	73.9 (12.5)	187	71 (57; 92)	72.6 (12.6)	0.329
LVEF (%)	68	32 (15; 50)	32.4 (11.8)	224	30 (15; 45)	29.2 (9.2)	621	30 (18; 45)	30.5 (8.6)	187	30 (20; 45)	32.0 (7.7)	0.003

*P-value of Kruskal-Wallis test represents the comparison of patients with low, medium, and high dosage of beta-blockers.

- Pacienti s nižší frekvencí byli léčeni vyššími dávkami BB.
- Čím horší pacienti s nižší EF LK, tím dostávali a tolerovali nižší dávky BB.

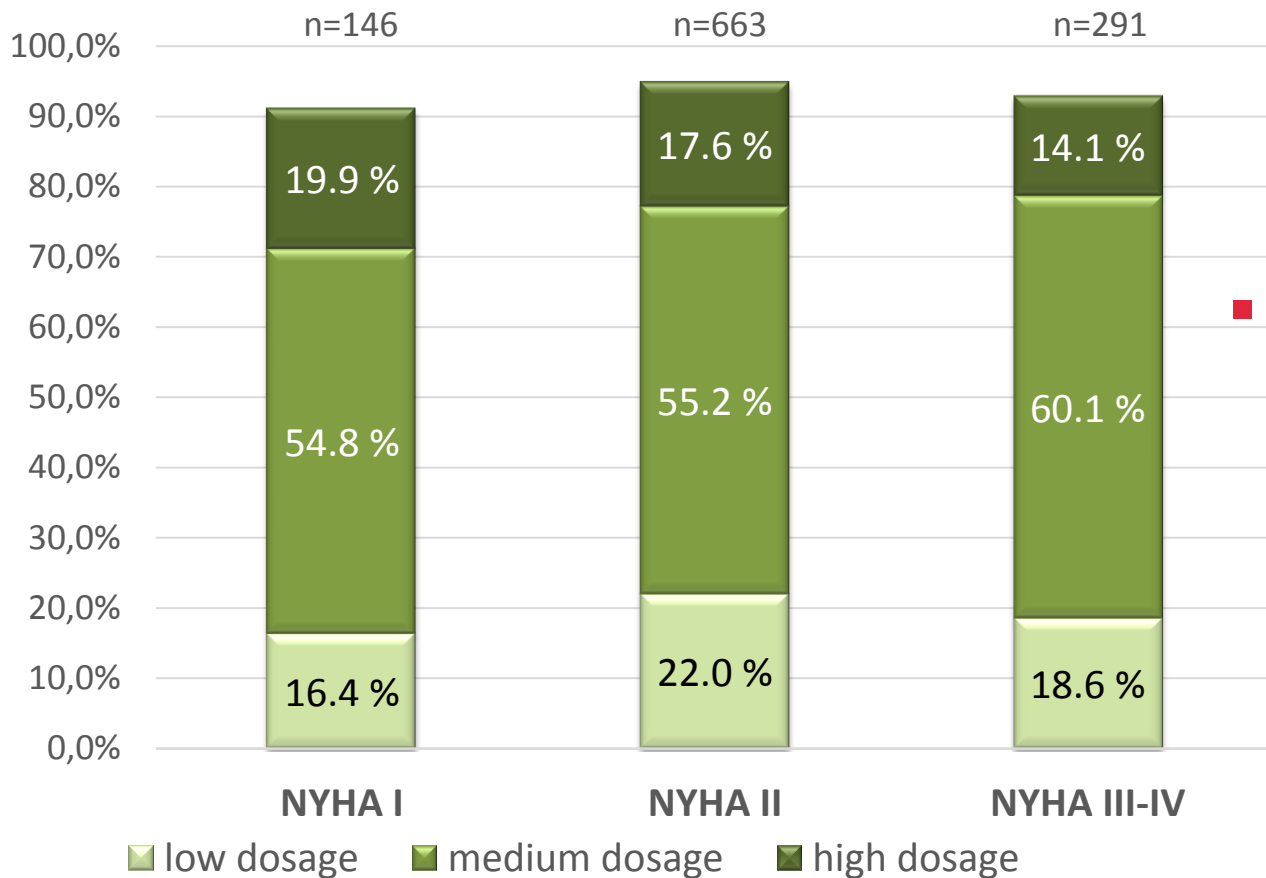


	None			Low dosage			Medium dosage			High dosage			p*
	N	Median (5th-95th percentile)	Mean (SD)	N	Median (5th-95th percentile)	Mean (SD)	N	Median (5th-95th percentile)	Mean (SD)	N	Median (5th-95th percentile)	Mean (SD)	
NT-proBNP (pg/ml)	67	1 005 (19; 5 095)	1 721.2 (2 908.8)	214	767 (54; 6 393)	1 719.5 (2 779.9)	600	456 (23; 4 623)	1 318.2 (2 750.9)	182	314 (30; 2 958)	1 006.8 (2 686.3)	< 0.001
Creatinine clearance (mL/min)	65	68.2 (29.1; 139.6)	75.8 (34.3)	221	75.1 (33.2; 138.6)	78.7 (31.8)	614	84.3 (35.8; 157.2)	87.8 (37.7)	185	88.9 (40.5; 153.5)	91.1 (38.5)	0.001

*P-value of Kruskal-Wallis test represents the comparison of patients with low, medium, and high dosage of beta-blockers.

- Median NT-proBNP je více než dvojnásobný u pacientů s nízkou dávkou BB než u pacientů s vysokou dávkou BB.
- Čím nižší byla funkce ledvin vyjádřená kreatininovou clearance, tím nižší byla dávka BB.

NYHA třída a dávky betablokátorů



■ Pacienti s nízkou dávkou BB byli častěji NYHA třídy III-IV, pacienti s vysokou dávkou častěji NYHA I.

		Low dosage	Medium dosage	High dosage	P
		N = 224	N = 621	N = 187	0.223
NYHA	I	24 (10.7%)	80 (12.9%)	29 (15.5%)	
	II	146 (65.2%)	366 (58.9%)	117 (62.6%)	
	III-IV	54 (24.1%)	175 (28.2%)	41 (21.9%)	

P-value of Fisher's exact test represents the comparison of patients treated with low, medium or high dosage of beta-blockers.

Základní charakteristika podle dávky BB

	Low dosage	Medium dosage	High dosage	P
	N = 224	N = 621	N = 187	
Weight (kg)	83 (62; 112) 83.2 ± 16.2	88 (63; 120) 88.7 ± 16.8	90 (66; 128) 93.5 ± 19.4	< 0.001
Diabetes mellitus	84 (37.5 %)	229 (36.9 %)	84 (44.9 %)	0.135
Stroke	23 (10.3 %)	57 (9.2 %)	16 (8.6 %)	0.838
Peripheral arterial disease	27 (12.1 %)	61 (9.8 %)	24 (12.8 %)	0.383
COPD	28 (12.5 %)	81 (13.0 %)	24 (12.8 %)	0.991

COPD, chronic obstructive pulmonary disease

Data are presented as median (5th–95th percentile) and mean ± standard deviation or absolute and relative frequencies.

P-value represents the comparison of patients treated with low, medium or high dosage of beta-blockers (Kruskal-Wallis test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables).

- Pacienti s vyšší hmotností tolerovali vyšší dávky BB. Rozdíl mediánu hmotnosti mezi vysokou a nízkou dávkou byl 7 kg (stabilní pacienti)

Hlavní klinické studie s betablokátory u srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory

Trial	Drug	Major inclusion criteria	Mean follow-up	Impact of treatment on primary endpoint	Other results
Beta-blocker					
COPERNICUS ¹⁷⁰	Carvedilol (n = 1156) vs placebo (n = 1133).	LVEF <25%, NYHA IV.	0.9 y	All-cause mortality reduced by 35% (11% vs 17%) (P < 0.001).	Reduction in combined all-cause mortality and any hospitalization rate by 24% (P < 0.001).
CIBIS-II ¹⁷¹	Bisoprolol (n = 1327) vs placebo (n = 1320).	LVEF ≤35%, NYHA III–IV.	1.3 y	All-cause mortality reduced by 34% (12% vs 17%) (P < 0.001)	Reduction in combined cardiovascular mortality or cardiovascular hospitalization rate by 21% (P < 0.001).
MERIT-HF ¹⁷²	Metoprolol CR/XL (n = 1991) vs placebo (n = 2001).	LVEF ≤40%, NYHA II–IV.	1.0 y	All-cause mortality reduced by 34% (7% vs 11%) (P < 0.001).	Reduction in the risk of cardiovascular death by 38% (P < 0.001), sudden death by 41% (P < 0.001) and death from aggravated HF by 49% (P = 0.002).
SENIORS ¹⁷³	Nebivolol (n = 1067) vs placebo (n = 1061).	Age ≥70 y, HF confirmed as HF hospitalization in recent 12 months and/or LVEF ≤35% in recent 6 months.	1.8 y	Combined all-cause mortality and cardiovascular hospitalization rate reduced by 14% (31% vs 35%, P = 0.04).	-





Fibrilace síní a dávky betablokátorů

	Any dosage	Low dosage	Medium dosage	High dosage	P
	N = 1032	N = 224	N = 621	N = 187	
Atrial fibrillation	130 (12.6%)	18 (8.0%)	77 (12.4%)	35 (18.7%)	0.006

P-value of Fisher's exact test represents the comparison of patients treated with low, medium or high dosage of beta-blockers.

- Ve skupině s vysokou dávkou betablokátorů byl vyšší výskyt fibrilace síní než ve skupině s nízkou dávkou BB.

	Atrial fibrillation – no	Atrial fibrillation – yes	P
	N = 959	N = 141	
Heart rate	71.0 (55.0; 93.0)	80.0 (60.0; 120.0)	< 0.001
PHARMACOTHERAPY			
Beta-blockers	902 (94.1%)	130 (92.2%)	0.354
Digoxin	278 (29.0%)	86 (61.0%)	< 0.001
Beta-blockers + digoxin	259 (27.0%)	83 (58.9%)	< 0.001

Data are presented as median (5th–95th percentile) or absolute and relative frequencies. P value represents the comparison of patients with and without atrial fibrillation (Mann-Whitney U test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables).

- Nebyl rozdíl v preskripci BB v závislosti na přítomnosti fibrilace síní (AF).
- Byl významný rozdíl v užívání digoxinu nebo kombinaci digoxinu & BB, které dostávali častěji pacienti s AF.

- 83 pacientů (7,5 %) zemřelo a 436 pacientů (39,6 %) bylo hospitalizováno.
- S rostoucí dávkou BB
 - klesal počet úmrtí (O 13,2; LD 10,7; MD 6,3; HD 5,9 %; $p < 0,01$)
 - i počet hospitalizovaných pacientů (O 45,6; LD 43,8; MD 38,0; HD 38,0 %; $p < 0,01$).
- 17 pacientů podstoupilo ortotopickou transplantaci srdce

- Téměř 94 % pacientů se srdečním selháním dostává BB, což je více, než v ostatních evropských registrech. Jen 17 % dostává cílovou dávku BB.
- Čím má pacient těžší onemocnění (nižší: tlak, kr. clearance, EF LK, hmotnost; vyšší: NT-proBNP), tím nižší dávku betablokátorů pacient toleruje.
- Čím pacienti dostávají a tolerují nižší dávku BB, tím mají vyšší mortalitu a jsou častěji hospitalizováni.
- Pacienti s AF byli častěji léčeni digoxinem a BB než pacienti bez AF

Děkuji za pozornost!

Kontakt:

karel.labr@fnusa.cz

Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, Brno, 656 91

Lékařská fakulta, Masarykova univerzita

Česká republika

Tel: + 420 54318 2231

This presentation was written at Masaryk University as part of the project number MUNI/A/1270/2015 with the support of the Specific University Research.

www.fnusa.cz

