

Betablockers and systolic heart failure

Betablokátory a systolické srdcové zlyhávajú

Murín J¹, Wawruch M²

¹I. interná klinika LFUK a UN Bratislava, Slovenská republika

Betablokátory (BB) patria k úspešným liekom v našej klinickej praxi a používajú sa asi polstoročie. Úspech spočíva v tom, že blokujú mnohé úseky (**obrázok 1**) tzv. kardiovaskulárneho kontinua (1), t. j. hypertenziu, ischemickú chorobu srdca (úspešne bývajú pri akútnom infarkte myokardu, arytmiách, protipôsobia postinfarktovej remodelácii a vývoju srdcového zlyhávajú) aj srdcové systolické zlyhávajú. Efekt BB je v blokade neurohormonálnej aktivácie, najmä sympatika (nastolenie rovnováhy v autonómnom nervovom systéme), ale sprostredkované (blokováním tvorby/vylučovania renínu) aj renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS) (2).

V tomto článku sa chceme sústrediť na systolické srdcové zlyhávajú (SZ).

Patofyziológia systolického srdcového zlyhávajú

Z hľadiska patofyziológie poznáme dva typy SZ, systolické SZ (kde viazne ejekcia z ľavej komory, ejekčná frakcia [EF] je ≤ 40 a tzv. diastolické SZ (kde viazne relaxácia ľavej komory a tým jej plnenie z ľavej predsene počas diastoly, EF > 50 %) a tu sa venujeme prvej forme SZ, pretože pri nej jestvuje aj osvedčený liečebný prístup (3). Odporúčania ESC poznajú ešte typ mrEF (mid range EF: 41 % – 50 %), ktorý predstavuje malú proporciu pacientov a skúma sa, ako k ich liečbe pristupovať (4). Na kongrese Európskej asociácie pre srdcové zlyhávajú (Viedeň, 26. – 29. máj 2018) boli v prednáškach prezentované liečebné prístupy k týmto chorým a preukázalo sa, že táto podskupina chorých so SZ sa má liečiť tak, ako chorí so systolickým SZ (5).

Z hľadiska etiológie poznáme ischemickú formu SZ a neischemickú formu SZ. Chceme sa venovať najmä ischemickej forme, keďže je to dominantná forma medzi príčinami SZ (spolu s hypertenziou a tiež diabetom, ktoré však tiež podpo-

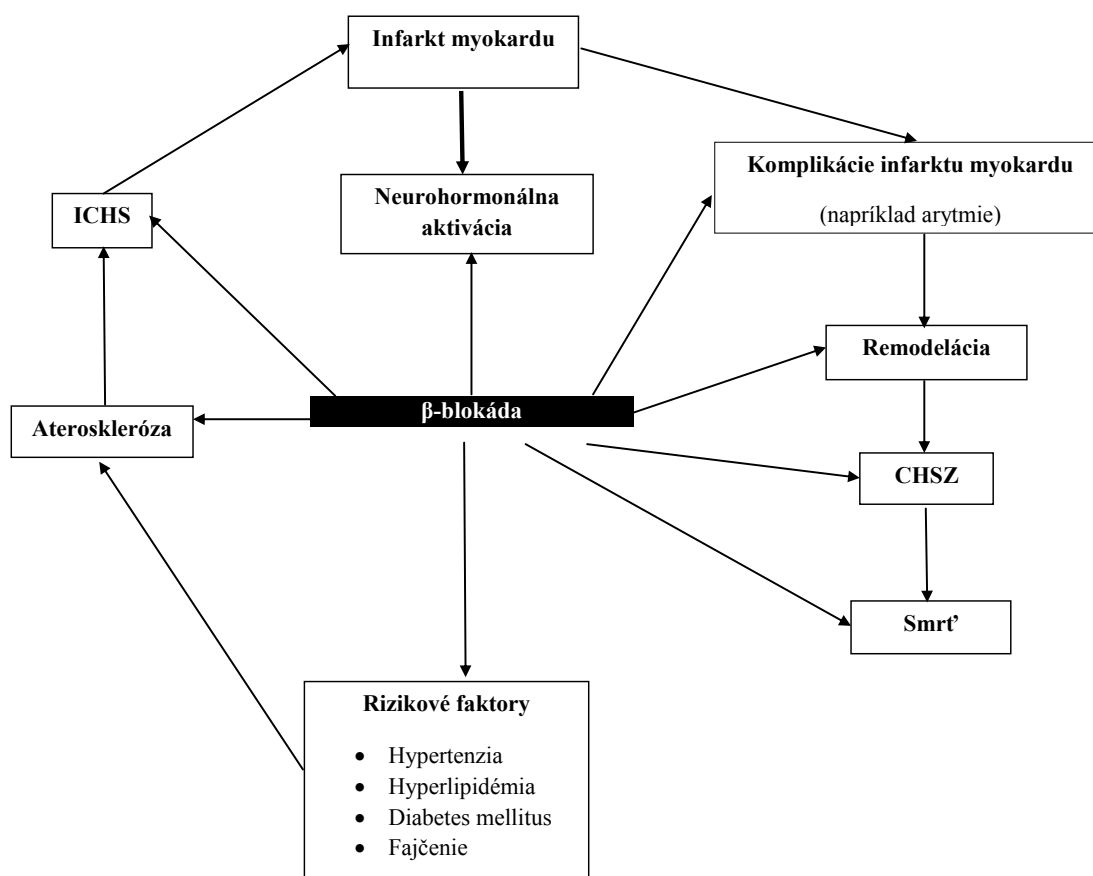
rujú vývoj myokardiálnej ischemie a následne i jej dôsledkov) (6). Významným prispievateľom k vývoju systolického SZ je prekonanie akútneho infarktu, ktorý asi šesťnásobne podporuje vývoj SZ (7). Pri akútnom infarkte myokardu v tejto oblasti závisí od jeho veľkosti, t. j. od vyradenia (väčšej) časti ľavej komory z kontrakčnej činnosti (hypokinéza – akinéza – alebo aj dyskinéza pri echokardiografickom vyšetrení). Následne vzniká u pacienta neurohormonálna aktivácia, t. j. sympatického nervového systému, RAAS, aj ďalších systémov, ktorá sa snaží stav redukcie kontrakility ľavej komory kompenzovať tachykardiou, postupnou dilatáciou v rámci Frank-Starlingovho mechanizmu. Táto „kompenzácia“ však súčasne prispieva v priebehu post-myokardiálneho obdobia aj k sekundárnemu poškodeniu (nadmernou prácou) „zdravej časti ľavej komory“ v neinfarktovej časti. Tento proces sa označuje ako „ľavo-komorová remodelácia“ a jej vývoj/progresia vedie k vzniku (progresii) systolického SZ. Okrem uvedenej hemodynamiky a neurohormonálnej aktivácie tu pôsobia i ďalšie faktory, najmä komorbidít (diabetes, predsieňová fibrilácia, renálna insuficiencia, sideropénia a ďalšie), ale aj genetické či epigenetické faktory (8).

Vítovec et al. (9) nedávno publikovali prácu, ktorá sa zaoberala historickým pohľadom (podľa klinických štúdií) na redukcii mortality chorých s chronickým SZ pri liečbe inhibítorami RAAS (od štúdie CONSENSUS v roku 1987 s enalaprilom po štúdiu HEAAL v roku 2009 s losartanom) (10, 11). Preukázali efektívnosť blokády RAAS pri chronickom SZ.

Ešte treba poukázať na účasť sympatického nervového systému v procese uvedenej remodelácie ľavej komory. V srdci prevažujú počtom/výskytom beta-1 receptory: v ľavej komore predstavujú 80 % (beta-2 receptory len 20 %), v ľavej predsieni 60 % (beta-2 40 %) z betareceptorov. Aktivácia beta-1 receptora stimuluje v myocyte G proteín a následne adenylát-cyklázu, ktorá zabezpečí intracelulárne tvorbu AMP. Pomocou

Z ¹I. internej kliniky LFUK a UN Bratislava a ²Ústavu farmakológie a klinickej farmakológie LF UK Bratislava, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 2. júla 2018; prijaté dňa 5. júla 2018

Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Ján Murín, CSc., I. interná klinika LFUK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: jan.murin@sm.unb.sk



Obrázok 1 Kardiovaskulárne kontinuum a beta-blokáda

ICHS – ischemická choroba srdca; CHSZ – chronické srdcové zlyhávanie

cAMP dochádza v myocyte k aktivácii proteín-kinázy, ktorá pôsobením na organely (sarkoplazmatické retikulum, kalciové kanály, troponín I) vykonáva efekty: lusitropický a pozitívne inotropný (12). Nadmerná aktivácia sympatika je pri systolickom SZ ničujúca a jej blokovanie prináša obrovský benefit.

Klinický prístup k systolickému srdcovému zlyhávaniu

Na našej klinike sme pred niekoľkými rokmi analyzovali príjmy chorých na kliniku v pohotovostných službách (t. j. v nočných službách od 15.00 – 07.00 h ďalší pracovný deň, počas sobôt a nedeľ i vo voľných dňoch – išlo o obdobie október-december, kedy mávame veľa príjmov). Vyšetrených v našej príjmovej ambulancii bolo 1 051 chorých a prijatých z nich bolo 302 pacientov. Najčastejšia príjmová diagnóza bola akútna dekompenzácia chronického SZ a po nej ako druhá najčastejšia príčina hospitalizácie bola infekcia (respiračná či urogenitálna). Pacienti boli polymorbidní. U prijatých pre SZ bola u 84 % z nich prítomná hypertenzia, preknaný infarkt myokardu a fibrilácia predsiení boli zastúpené

po 32 % a medzi komorbiditami sa najčastejšie vyskytovali diabetes mellitus 2. typu a chronická renálna choroba (po 42 % vo výskyte) (13).

Diagnostika SZ je relatívne ľahká, vyžaduje dobré klinické vyšetrenie (prítomnosť symptómov a prejavov SZ), doplníme echokardiografické vyšetrenie, aby sme vedeli, o aký typ SZ ide. Niekedy potrebujeme potvrdenie diagnózy pomocou vyšetrenia biomarkeru (obvykle NTproBNP) alebo testujeme aj prítomnosť dobrej reakcie chorého na liečbu (14).

Vhodné je, ak týchto pacientov, aspoň na začiatku ochorenia, sleduje kardiológ/internista venujúci sa SZ, lebo okrem diagnostiky zabezpečí aj edukáciu chorého/jeho rodinu (alebo to realizuje jeho ambulantná sestra) a nastaví ho postupne na liečbu systolického SZ podľa Odporúčaní. Stabilného pacienta na dobrej liečbe môže následne kontrolovať praktík či internista, respektíve jeho kardiológ, podľa intenzity ochorenia. Biomarker NTproBNP je vhodný aj pre monitorovanie priebehu či stability ochorenia.

Často sú títo pacienti rehospitalizovaní a rizikovými parametrami rehospitalizácií bývajú ťažšie SZ (NYHA III-IV), viaceré ko-morbidity (diabetes, renálna insuficiencia, fibrilácia

predsiení), vysoký vek a parametre „krehkého“ pacienta. Ak je dobré rodinné či sociálne zázemie chorého, viacerým rehospitalizáciám možno predísť. Avšak v dnešnej dobe býva takéto zázemie skôr výnimkou.

Liečebný prístup zameraný na liečbu betablokátormi

Ak je pacient symptomatický, obvykle je to v dôsledku jeho prevodnenia, takže ho treba zbaviť nadbytočnej „vody“ v tele, na čo využívame kľúčové diuretiká (u nás to býva furosemid s podaním venózne či perorálne). Dávka sa prispôbuje klinickému stavu chorého, jeho renálnym funkciám a snažíme sa pacienta odvodniť postupne až po tzv. suchú hmotnosť (stav jej udržania si pacient následne kontroluje denným vážením). Dbáme na udržanie elektrolytovej rovnováhy, najmä na úpravu kaliémie. Ďalšou liečbou je tzv. antiremodelačná liečba, ktorá ovplyvňuje neurohormonálnu aktiváciu a jej stav u chorého: sem patria blokátory RAAS (ACE inhibítory, prípadne sartany, dnes jestvuje i možnosť podávať „sakubitril-valsartan, ale aj spironolaktón k tomu), betablokátory, niekedy ivabradín a digoxín (skôr v prípade prítomnosti predsieňovej fibrilácie). Dbáme i na riešenie „protrombotického stavu“ (kyselina acetylsalicylová, antikoagulačná: warfarín podľa INR, DOAC) a na liečbu komorbidít (hypertenzia, diabetes, sideropénia, predsieňová fibrilácia a podobne) – a to podľa Odporúčaní (ESC) (4).

Použitie betablokátorov

1. Pri systolickom SZ patria k základným (antiremodelačným) liekom. Ide o tieto BB (metoprolol, bisoprolol, karvedilol, prípadne aj nebivolol), pretože boli testované v klinických štúdiách: MERIT-HT (MEtoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure), CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study), COPENICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) a SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with heart failure) (15 – 18).

2. Ich liečba zmierňuje/odstraňuje symptómy, zlepšuje kvalitu života, redukuje hospitalizácie pre SZ, tiež aj morbiditu a mortalitu chorých (19). Za zmienku stojí i práca Sze et al. (2018), ktorí u pacientov (spolu 1 480, sledovaných jeden rok) so systolickým SZ (medián sérovej hodnoty NTproBNP 1 651 ng/l a ejekčná frakcia 31 %) sledovali efekt liečby betablokátormi na incidenciu kachexie (definovanej ako strata hmotnosti > 6 % za jeden rok) u týchto chorých (kachexia asociovane s ich nepriaznivou prognózou). U pacientov bez liečby betablokátormi (11 % a 3 % chorých liečbu prerušilo) oproti chorým na liečbe betablokátormi (86 % sledovaných) sa kachexia rozvinula významne častejšie (23 % versus 10 %, rozdiel

s $p < 0,001$, významný) (20). Iste je to ďalší a menej poznaný benefit liečby betablokátormi u chorých so systolickým SZ. Asi 10 – 15 % pacientov so SZ netoleruje na začiatku BB liečbu, čo sa prejavuje výraznejšou hypotenziou či retenciou vody. Liečba malými začiatkovými dávkami a pomalšia uptitrácia dávky pomáhajú tejto intolerancii predísť.

3. Ako sa vysvetľuje benefit BB. Poklesom srdcovej frekvencie, poklesom systolického TK (afterload), dlhším trvaním diastoly sa zlepšuje ventrikulárne plnenie a tiež koronárna perfúzia, nižšou frekvenciou sa znižuje potreba kyslíka v myokarde, liečba redukuje koncentráciu „prozápalových cytokínov“ v cirkulácii a zabezpečuje i prevenciu náhlej srdcovej smrti (antiarytmickým efektom, viac u chorých s nižšou NYHA triedou či s ľahším „zlyhávaním pumpy srdca“, a preto BB majú dostať všetci chorí so systolickým SZ).

4. Liečba má aj kontraindikácie, a tie absolútne sú pri výraznej bradykardii chorého (< 50/min), čo býva pri Sick sinusovom syndróme, vyššom stupni A-V blokády, pri výraznej hypotenzii a pri bronchiálnej astme (zriedkavé pri SZ v klinickej praxi). Sú i relatívne kontraindikácie (vysoký vek, diabetes s komplikáciami, obštrukčná choroba pľúc), ale klinické skúsenosti ukázali, že i tieto osoby z liečby významne profitujú – pri uptitrácii začíname nízkymi dávkami a dlhšími časovými intervalmi. Nedať i týmto pacientom BB je chybou v klinickej praxi. Nevhodnými pacientmi sú len tí s akútnym SZ, osoby s prevodením, prípadne osoby výrazne symptomatické. Avšak zlepšením týchto stavov vytvárame priestor na neskoršie využitie BB.

5. Vlastná liečba BB. Je postupná, začíname malou dávkou (stav chorého na začiatku monitorujeme ešte v ambulancii či v čakárni: sledujeme správanie sa srdcovej frekvencie, krvného tlaku, symptómov SZ). Uptitrácia dávky BB trvá obvykle niekoľko týždňov. Orientujeme sa úrovňou srdcovej frekvencie (cieľom je asi 60/min) a symptomatológiou. Istá malá podskupina chorých môže mať prechodne (jeden až tri mesiace od spustenia liečby) symptómy z redukcie frekvencie srdca i tlaku krvi a vyžaduje istú klinickú podporu (viac kontrol, pomalšiu uptitráciu dávky BB, ubezpečenie pacienta, že bude lepšie a podobne). Jestvujú pacienti, u ktorých nedosiahneme cieľovú dávku BB podľa klinických štúdií (sem patria starší pacienti, osoby s komorbiditami, osoby s ťažším SZ a podobne). Potom sme spokojní i s nižšou cieľovou dávkou BB a menej redukovanou srdcovou frekvenciou a nezriedka postupným pomalším zlepšovaním symptomatológie týchto pacientov.

6. Orientáciu ponúka CIBIS-ELD štúdia (21) v tejto oblasti (zaradení boli starší pacienti so SZ). Až 50 % pacientov malo nežiaduce účinky pri uptitrácii dávky betablokátora: zhoršenie SZ (21,6 %), bradykardiu (14,1 %), nový A-V blok (9,6 %), hypotenziu (9,1 %), únavu (8,4 %), vertigo (7,3 %) a zhoršenie obštrukčnej choroby pľúc (6,7 %). Analyzovali vzťah redukovanej srdcovej frekvencie k mortalite: ak bola srdcová frekvencia ≤ 64 /min, tak bola nižšia mortalita a ak

bola > 65/min, tak bola vyššia mortalita (vyjadrené relatívnym rizikom je to s RR 1,84, významný vzostup mortality pri zvýšenej srdcovej frekvencii).

7. Ako riešiť pacienta s nežiaducimi účinkami liečby BB? Najprv je potrebná úprava dávkovania iných liekov, ktoré pacient užíva (diuretika, vazodilatancia, ACE inhibítora či sartanu) – aspoň v čase ich nasadzovania/titrácie BB (tým zvýšime toleranciu tejto BB liečby a predpokladáme, že budúci klinický benefit liečby BB bude pre pacienta významným prínosom). Tiež hľadáme príčinu „intolerancie BB“ (obvykle je to hypotenzia) v ochorení SZ či v zhoršení jeho stavu (a ak sa zistí, usilujeme sa o jej korekciu). Siahneme prípadne k ešte nižšej začiatkovej dávke BB a upitrujeme ju pomalším zvyšovaním dávky a v dlhších časových intervaloch (pacient pobudne v ambulancii/čakárni dlhšie po spustení liečby). Ak je problémom intolerancie BB zhoršenie prevodovania, tak edukujeme chorého či rodinu k lepšej reštrikcii soli, prípadne zvýšime dávku diuretika (niekedy dočasne asi o 50 % redukujeme dávku BB a riešime odvodnenie, a potom sa vraciame k upitracii). Ak je príčinou intolerancie BB významná bradykardia, treba EKG vyšetrenie (niekedy Holterovské) a hľadáme sick sinus syndróm či významnejší A-V blok, ktoré nie sú zapríčinené liekmi. Redukujeme dávku či prerušujeme liečbu amiodarónom, digoxínom, verapamilom či diltiazemom – treba však zvážiť i potrebu kardiostimulátora.

8. Ktorými BB máme v reálnej praxi liečiť systolické SZ? Už sme spomínali metoprolol, bisoprolol, karvedilol a nebivolol – v prípade metoprololu je to len metoprolol sukcinát (najmä forma ZOC), ktorý je schválený pre liečbu systolického SZ. V prípade bisoprololu je to fumarát a v prípade nebivololu je to pre osoby ≥ 70 rokov podľa klinickej štúdie. Teda nejde tu o „class effect“. Ak ide o hypertonika či chorého s ischemickou chorobou srdca, arytmiami a užíva iný betablokátor, mal by byť „prestavený“ na BB testovaný pri SZ.

9. V prípade metoprololu Wieselgren et al. (1990) preukázali rozdiel v účinku (daný plazmatickými koncentráciami) metoprololu ZOK (Zero Order Kinetics) s riadeným uvoľňovaním účinnej látky z tablety oproti konvenčnému metoprololu s okamžitým uvoľňovaním účinnej látky (22), a preto je pre SZ vhodný len metoprolol ZOK, pretože len táto forma má stabilné sérové koncentrácie metoprololu v krvi.

10. Bozkurt (2018) vybral podstatné doplnky z „Úpravy odporúčaní pre SZ“ (2017) oproti odporúčaniam (2013, ACC/AHA Guidelines) (23) a zdôrazňuje úlohu sérovej hladiny BNP (≥ 50 pg/ml) pri skríningu chorých (hypertonici, diabetici, pacienti s vaskulárnym ochorením) pre vývoj SZ (ale zatiaľ bez SZ). Títo rizikovní pacienti podstúpili echokardiografické vyšetrenie a dostali sa k špecialistom pre SZ v jednom centre, kde ich randomizovali pre upitraciu RAAS inhibítorov a betablokátorov (pre maximálne tolerované dávky) versus pre štandardnú liečbu. Lepšie liečení pacienti mali neskôr nižší výskyt prípadov SZ.

Na záver

Výskyt SZ narastá v populáciách na Slovensku aj v okolitých krajinách. Je to v dôsledku lepšej liečby iných a viacerých kardiovaskulárnych ochorení (infarkt myokardu, hypertenzie, arytmií a podobne), ale aj v dôsledku predlžovania priemerného veku v týchto krajinách.

Vznikla vlastne epidémia tohto ochorenia. Liečba je zatiaľ známa len pre systolické SZ, kde viazne ejekcia z ľavej komory. A predstavuje to asi polovicu prípadov SZ. Stretávať sa s týmto ochorením budú preto nielen kardiológovia, ale i internisti (a viacerí špecialisti, ako diabetológ, nefrológ a iní), aj praktici. Aj oni pacienta môžu správne liečiť, alebo v liečbe pokračovať po kardiologickom vyšetrení (s echokardiografickým hodnotením typu SZ).

Sympatický nervový systém je v centre vývoja remodelácie srdca, osobitne a významne pri ischemickej chorobe srdca (po prekonanom infarkte myokardu), pretože poháňa remodeláciu, aktivuje RAAS, ovplyvňuje patofyziológiu vývoja SZ, a preto je blokovanie sympatika významné a v liečbe kľúčové. Nie všetky BB boli testované v klinických štúdiách, a tie, ktoré benefit i bezpečnosť preukázali, by sme mali prioritne používať – metoprolol ZOC (sukcinát), bisoprolol, karvedilol a u starších (≥ 70 rokov) aj nebivolol. Dávkovanie má byť také, aby sme sa priblížili k srdcovej pokojovej frekvencii asi 60/min. U niektorých pacientov je v dôsledku nežiaducich účinkov potrebný opatrnejší prístup s pomalšou upitraciou a nižšími začiatkovými dávkami.

Dôležité je konštatovanie, že neponúknuť BB pacientovi so systolickým SZ (alebo D netitrovať nahor) – nie je liečba „lege artis“.

Literatúra

1. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991;121:1244-1263.
2. Lymeropoulos A, Rengo G, Koch WJ. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ Res* 2013;113:739-753.
3. Lenzen MJ, S Reimer, WJM Boersma, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the Euro Heart Failure Survey. *Eur Heart J* 2004;25:1214-1220.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 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 ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975.
5. Murín J. Heart failure Congress, Vienna, 26-29 May 2018 – osobné zdedenie
6. Kenchaiah S, Narula J, Vasan RS. Risk factors for heart failure. *Med Clin North Am* 2004;88:1145-1172.
7. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure *JAMA* 1996;275:1557-1562.

8. Mann DL. The evolution of modern theory and therapy for heart failure. *Prog Ped Cardiol* 2014;37:9-18.
9. Vítovec J, Špínar J, Špinarová L. Heart failure and inhibition of renin-angiotensin-aldosterone system. *Cor et Vasa* 2018;60:e263 – e273.
10. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435
11. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al for the HEAAL investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study). *Lancet* 2009;374:1840-1848.
12. Rundqvist B, Elam M, Bergmann, et al. Increased cardiac adrenergic drive precedes generalized sympathetic activation in human heart failure. *Circulation* 1997;95:169-175.
13. Pernický M, Murín J. Pacienti v pohotovostnej službe na internej klinike. *Cardiology sk* 2010;19:287-292.
14. Ponikowski P, Anker SD, Al-Habib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death world wide. *ESC Heart failure* 2014;1:4-25.
15. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Lancet* 1999;353:2001-2007.
16. Cibus-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
17. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 2002;106:2194-2199.
18. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. (SENIORS investigators). Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:215-225.
19. McMurray JJV, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* 2005;7:710-772.
20. Sze S, Pellicori P, Kamzi S, et al. Effect of beta-adrenergic blockade on weight changes in patients with chronic heart failure. *Intern J Cardiol* 2018;269:104-112.
21. Dungen HD, Apostolovic S, Inkrot S, et al. CIBIS-ELD Investigators and Project Multicentre Trials in the Competence Network Heart Failure. Titration to target dose of bisoprolol vs carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011;13:670-680.
22. Wieselgren I, Lundborg P, Sandberg A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of metoprolol controlled release CR/ZOK) 50 mg in young subjects. *J Clin Pharmacol* 1990;30:S28-S32.
23. Bozkurt B. What is new in heart failure management in 2017? Update on ACC/AHA heart failure guidelines. *Curr Cardiology Reports* 2018;20:1-9.