

BETABLOKÁTORY V LÉČBĚ CHRONICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ Z POHLEDU STUDIE MERIT_HF

doc. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., doc. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.

II. interní klinika LF MU, FN U sv. Anny, Brno

Nově dokončené mortalitní studie s betablokátory (BB) potvrdily závěry pilotních prací, že u stabilizovaného chronického srdečního selhání BB snižuje jak úmrtnost, tak potřebu hospitalizací pro zhoršení srdečního selhání. Jedna z multicentrických dvojité slepých studií, která byla provedena s metoprololem CR/XL (speciální léková forma s pomalým uvolněním účinné látky) MERIT_HF prokázala jednoznačný prospěch selektivního beta 1 blokátoru metoprololu u nemocných se stabilizovaným srdečním selháním. Studie prokázala významné snížení celkové i kardiovaskulární úmrtnosti, počtu hospitalizací včetně pro zhoršené srdeční selhání a prokázala dobrou toleranci aktivní léčby nemocnými s chronickým srdečním selháním.

Klíčová slova: chronické srdeční selhání, betablokátory, metoprolol CR/XL.

BETABLOCATORS IN CHRONIC CARDIAC FAILURE TREATMENT IN THE VIEW OF CLINICAL STUDY MERIT_HF

Recently completed mortality studies with beta-blockers have confirmed conclusions of pilot trials, that the use of beta blockers in congestive heart failure is associated with reduction both in mortality and in rate of readmission for worsening of symptoms. One of multicenter randomized double blind studies MERIT_HF, where the effect of metoprolol CR/XL (a slow release form) was examined, proved clearly benefits of selective beta 1 blockers in patients with stabilized congestive heart failure. This trial demonstrated significant reduction both in overall and cardiovascular mortality, decrease in the frequency of being hospitalized for heart failure and showed a good tolerance to active treatment by patients suffering from congestive heart failure.

Key words: chronic congestive heart failure, beta blockers, metoprolol CR/XL.

V roce 1975 poprvé publikoval Waagstein a spol. práci o vlivu dlouhodobé blokady beta receptorů u městnavé kardiomyopatie u 7 nemocných, u kterých byla neinvazivně sledována funkce levé komory. Studie prokázala zlepšení hemodynamických ukazatelů (12). Poté následovala v roce 1979 práce Swedberga a spol., kteří ukázali v nerandomizované skupině 24 nemocných, že pokud kromě digitalisu a diuretik dostávali betablokátor (metoprolol, practolol či alprenolol) měli nižší mortalitu než retrospektivně vybraní kontrolní nemocní, kteří byli léčeni pouze diuretiky a digitalisem (16). Waagstein a spolupracovníci v roce 1993 publikovali výsledky studie MDC (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy), která prokázala snížení nutnosti srdeční transplantace po metoprololu (13).

Patofyziologický podklad těchto studií byl založen na zvýšené neurohumorální aktivitě, zvláště katecholaminů, které mají řadu nepříznivých účinků na myokard u srdečního selhání (4, 7, 15). Betablokátory snižují spotřebu kyslíku v myokardu, zabírají toxickému působení katecholaminů, upravují hustotu (denzitu) beta receptorů v myokardu (tzv. „up-regulation“), potlačují vznik maligních arytmií, snižují neurohumorální stimulaci (katecholaminy, angiotenzin II, endotelin) a upravují srdeční frekvenci, mají antiischemický účinek, což je výhodné zvláště u ischemické choroby srdeční.

Završením mnoha studií s metoprololem u srdečního selhání, které byly prováděny v Sahlgrenska University Hospital Göteborg, Švédsko (A. Hjalmarson, F. Waagstein, K. Swedberg, J. Herlitz, J. Wikstrand) byla studie MERIT_HF (The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure) s cílem určit účinky metoprololu s kontrolovaným a rozšířeným uvolňováním (CR/XL = controlled release/extended release) na úmrtnost, počet hospitalizací, výskyt příznaků a kvalitu života nemocných se stabilizovaným srdečním selháním (11, 17).

Studie byla multicentrická, randomizovaná, dvojité slepá, kontrolovaná proti placebu. Studie trvala od 14. 2. 1997 do 31. 10. 1998, kdy byla předčasně ukončena. Průměrná doba sledování nemocných byla 1 rok. Studie se účastnilo 313 pracovišť ve 14 zemích včetně 10 pracovišť v České republice (seznam lékařů v ČR je uveden v závěru článku). Do studie bylo zařazeno 3991 nemocných se stabilizovaným srdečním selháním funkční klasifikace NYHA II-IV. Charakteristika nemocných je uvedena v tab.1. Bylo celkem zařazeno 4427 nemocných a 436 nebylo randomizováno.

Vstupními kritérii studie bylo: věk 40–80 let, NYHA II–IV alespoň 3 měsíce, EF ≤ 35 %, v případě EF 36–40 %: byl nutný „walk test“ 6 min. test chůze ≤ 450 m, klidová srdeční frekvence 68/min a více, stabilizovaný stav 14 dní před randomizací, na diureticích, inhibitorech ACE-I / antagonistech receptorů AII, ev. digoxinem, stabilizace během placebové fáze, stav umožňující ambulantní léčbu a

Tabulka 1. Východí charakteristika souboru studie MERIT_HF

MERIT_HF	metoprolol CR/XL	placebo
Počet nemocných	1990	2001
Průměrný věk	63,9	63,7
ženy:muži	23:77	22:78
NYHA II (%); NYHA III (%); NYHA IV (%)	41; 56; 3,4	41; 55; 3,8
Ejekční frakce	0,28	0,28
ICHs (%)	65	66
Hypertenze (%)	44	44
Diabetes mellitus (%)	25	24
Přidatná léčba (%)		
Diuretika	91	90
ACE I	89	90
AIIa	7	6
Digoxin	63	64
Aspirin	46	45
Spirolacton	7	8

podepsaný informovaný souhlas. Vylučujícími kritérii bylo: ženy ve fertilním věku bez antikoncepce, akutní koronární syndrom (akutní infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris) během 28 dní, nutnost léčby betablokatory, kontraindikace betablokátorů, chronické podávání BB 6 týdnů před zařazením, neléčené srdeční selhání na podkladě: primární chlopenní vady, obstrukční hypertrofické kardiomyopatie, dysfunkční umělé chlopně, akutního zánětu srdce (endo-, myo-, perikarditida) či systémového onemocnění. Koronární angioplastika (PTCA) nebo aortokoronární bypass (CABG) během 4 měsíců, implantovaný vnitřní defibrilátor (ICD), transplantace srdce i plánovaná, kardioplastika i plánovaná, atriioventrikulární blokáda (AVB) II či III st., sick sinus syndrom (SS sy), dekompenzace srdečního selhání přes optimální léčbu, hypotenze, závažná onemocnění typu: HIV, nádory, závažné jaterní či renální postižení, alkoholismus či toxikomanie, nespolepráce, podávání blokátorů vápníkových kanálů vyjma cévně selektivních (amlodipin, felodipin, lacidipin), užívání amiodaronu 6 měsíců před zařazením, účast v jiné studii 30 dní před zařazením.

Nemocným po randomizaci byla postupně po 14 dnech zvyšována dávka dle tlakové, tepové ev. subjektivní tolerance od 25 mg (resp. 12,5 mg) přes 50 (25) mg, 100 (50) mg do cílové dávky 200 mg (viz tabulky 2 a 3).

Výsledky

Výsledky jsou uvedeny v tabulkách 4 a 5 a na grafech 1–5.

Diskuze

Studie MERIT_HF prokázala, že metoprolol CR/XL podávaný denně ke standardní léčbě srdečního selhání (ACE-I ev. AIIA, diuretiky a digoxinem) zlepšil přežití jak celkové, tak z kardiovaskulárních příčin, snížil se počet hospitalizací pro zhoršené srdeční selhání, zmírnil symptomy dušnosti a únavy a zlepšil kvalitu života nemocných.

Metoprolol CR/XL snášeli nemocní velmi dobře. Častost vysazení aktivního léku byla nižší než vysazení placebo o 10 %. Nejčastější příčinou vysazení bylo zhoršující se srdeční selhání, fibrilace síní a angina pectoris a to opět více v placebové skupině. V metoprololové skupině byl lék vysazen u méně než jednoho nemocného ze 100 z důvodů bradykardie, hypotenze či závratí.

Ve studii byl použit metoprolol sukcinát s řízeným a prodlouženým uvolňováním účinné látky podávaný jednou denně. Tato léková forma zajišťuje výraznější a rovnoměrné uvolňování účinné látky během 24 hodin, bez jednorázového zvýšení plazmatických koncentrací, které pozorujeme u neretardovaných forem. Toto náhlé zvýšení hladin betablokátoru je nejčastější příčinou nežádoucích účinků zvláště u nemocných se srdečním selháním.

Obecnější závěry, které vyplývají ze studií s betablokatory ukazují, že BB jsou indikovány při chronickém srdečním selhání na podkladě porušené systolické funkce levé komory (1, 3, 4, 6, 8, 10, 14). Nemocní musí být vyšetřeni pomocí zobrazovacích metod, nejčastěji echokardiograficky, aby se zjistila příčina chronického srdečního selhání (CHSS) a stu-

peň poruchy funkce levé komory. Není vhodné nemocné s CHSS léčit betablokatory pouze na základě klinického vyšetření. Více než 90 % pacientů, kteří se účastnili klinických studií s BB, užívalo rovněž ACE inhibitory. Je třeba zdůraznit, že BB zvyšují účinky ACE inhibitorů (2, 9, 15), potlačují sekreci reninu a tím mohou podporovat schopnost ACE inhibitorů dlouhodobě ovlivnit plazmatickou i tkáňovou koncentraci angiotenzinu II. Taktika podávání je začít s nižší dávkou inhibitoru ACE (ev. AIIA), přidat nižší dávku betablokátoru a dávky dle klinického stavu postupně zvyšovat tak, aby nedošlo k hypotenzi či poruše renálních funkcí. Je pravděpodobné, že BB mohou být účinné i u těch nemocných, kteří netolerují ACE inhibitory. Nemocní se srdečním selháním musí být stabilizováni na standardní léčbě ACE inhibitory (nebo antagonisty A II receptorů), diuretiky ev. digoxinem po dobu 3–4 týdnů před zahájením léčby betablokatory. Je logické začít s podáváním co nejdříve, poněvadž jedním z hlavních účinků BB je zpomalení rozvoje srdečního selhání a zabránění náhlé smrti, která je právě u lehčích forem hlavní příčinou úmrtí, zatímco u těžších forem převážuje úmrtí na terminální srdeční selhání.

Léčba BB by měla začít nízkými dávkami, které by měly být zvyšovány v 2–4 týdenních intervalech do maximálně tolerovaných dávek (*motto* zahájení léčby BB je „start low and go slow“.). Hospitalizace za účelem titrace dávky není nutná a byla by zbytečná jak pro nemocné, tak pro zdravotnický management. Začít s titrací dávky BB lze

Tabulka 2. Dávkovací schéma betablokátorů u chronického srdečního selhání

metoprolol	
počáteční dávka	12,5–25 mg
2–3 týden	25–50 mg
4–5 týden	50–100 mg
6–7 týden	100–150 mg
cílová dávka	200 mg

Tabulka 3. Průměrná dávka a počet nemocných na cílové dávce

průměrná dávka a počet nemocných na cílové dávce	metoprolol CR/XL	placebo
průměrná dávka (mg)	159	179
počet nemocných na dávce ≥ 100 mg (%)	87	91
dosažení cílové dávky 200 mg (%)	64	82

Tabulka 4. Výsledky studie MERIT_HF

výsledky	metoprolol CR/XL	placebo
nutnost vysazení léku	279	310
celková úmrtnost	145	217
kardiovaskulární úmrtnost	128	203
úmrtnost či HTx	150	218
úmrtnost a hospitalizace pro zhoršené srdeční selhání	311	439
všechny hospitalizace	581	668
hospitalizace pro zhoršené srdečního selhání	200	294

Tabulka 5. Příčiny úmrtí dle NYHA klasifikace ve studii MERIT_HF

NYHA	náhlá smrt	terminální selhání	jiná příčina úmrtí
II	64%	12%	24%
III	59%	20%	15%
IV	33%	56%	11%

v kardiologické ambulanci. I při opatrném přístupu nemusí být BB tolerovány 3–20 % nemocných.

Většina vhodně vybraných nemocných se srdečním selháním může začít s léčbou BB bez nežádoucích účinků. I závažnější nežádoucí účinky lze zvládnout bez vysazení BB a pokračování v léčbě nižšími dávkami představuje stejně velký přínos jako pro nemocné, kteří byli na počátku léčby bez potíží.

Závěr

Studie MERIT_HF jednoznačně prokázala, že léčba metoprololem CR/XL jednou denně přidáním ke standardní léčbě chronického srdečního selhání u nemocných se stabilizovaným hemodynamickým stavem zlepšuje přežívání snížením náhlé smrti či zhoršením srdeční funkce, snižuje nutnost hospitalizací a zlepšuje kvalitu života ne-

mocných s chronickým srdečním selháním, při respektování kontraindikací jejich podání. Včasné zahájení léčby přináší maximální užitek a terapie je dobře snášena. Klinické studie se však musí stát součástí lékařské praxe, aby byly ku prospěchu nemocným.

Seznam lékařů z České republiky, kteří se účastnili studie MERIT_HF

Brno: J. Špinar, J. Vítovec, L. Pluháček, J. Toman, L. Špinarová, P. Hude.

Jihlava: P. Svítal, M. Holub, Z. Klímsa.

Zlín: J. Rybka, J. Mistrík, Z. Coufal.

Ostrava: K. Dvořák, P. Černý, R. Kryza, K. Stuchlík, A. Káňa, L. Pleva, J. Černý, T. Minařík.

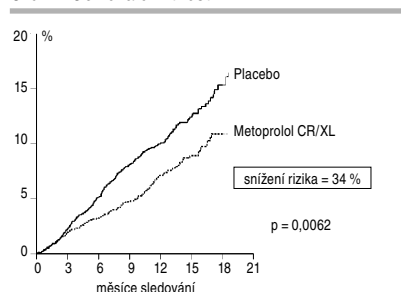
České Budějovice: P. Petr, O. Stašková, Z. Matznerová.

Píseň: J. Šmíd.

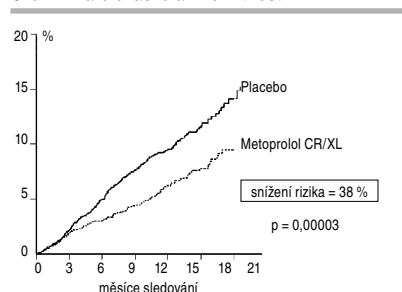
Praha: J. Hradec, J. Král, R. Holaj, T. Janata, M. Malý, D. Wichterle, J. Widimský, M. Herold, J. Krupička.

Astra-Zeneca ČR: Dr. Iva Nováková

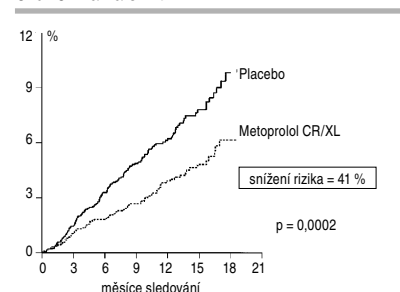
Graf 1. Celková úmrtnost



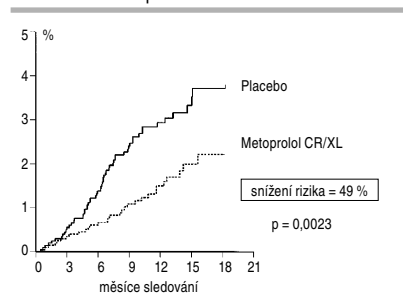
Graf 2. Kardiiovaskulární úmrtnost



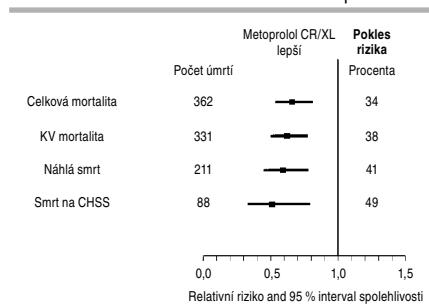
Graf 3. Náhlá smrt



Graf 4. Úmrtí na pokročilé srdeční selhání



Graf 5. Relativní riziko na 95 % intervalu spolehlivosti



Literatura

1. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. andomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Lancet* 1997; 349: 375–380.
2. Cleland J.G.F., McGowan J., Clark A.: The evidence for betablockers in heart failure. *Brit. Med. J.* 1999; 318: 824–825.
3. CIBIS-II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
4. Kvasnička J.: Budeme nemocné s městnavým srdečním selháním léčit pozitivně inotropními léky (digitalis), negativně inotropními léky (betablokátory) nebo oběma? *Cor Vasa* 1997; 39: 201–207.
5. Kucin M.L., Kalman J., Charney R.H. et al.: Prospective, Randomized Comparison of Effect of Long-Term Treatment With Metoprolol or Carvedilol on Symptoms, Exercise, Ejection Fraction, and Oxidative Stress in Heart failure. *Circulation* 1999; 99: 2645–2651.
6. Packer M., Bristow M.R., Cohn J. et al.: The effect of carvedilol on mortality in patients with chronic heart failure. *N. Eng. J. Med.* 1996; 334: 1349–1355.
7. Pepper G.S., Lee R.W.: Aktivace sympatiky při srdečním selhání a jeho léčba betablokátory. *JAMA-CS* 1999; 7(5): 347–355.
8. Staněk V.: Betablokátory – nová strategie v léčbě chronické srdeční slabosti. *Cor Vasa* 1997; 39: 127–129.
9. Špinar J.: Betablokátory v léčbě kardiiovaskulárních onemocnění. *SmithKline Beecham* 1998: 1–22.

10. Špinarová L., Špinar J.: Beta blokátory v léčbě srdečního selhání. *Vnitřní lék.* 1998; 44: 558–562.

11. The MERIT-HF Study Group: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart failure (MERIT-HF). Mortality study. *Lancet* 1999; 353: 2001–2007.

12. Waagstein F., Hjalmarson Å., Varnauskas E. and Wallentin I.: Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *British Heart Journal* 1975; 37, 1022–1036.

13. Waagstein F., Bristow M.R., Swedberg K. et al.: Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy: Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Groups. *Lancet* 1993; 344: 1441–1446.

14. Widimský J.: Betablokátory skutečně snižují mortalitu nemocných se srdečním selháním (včetně aktuálních výsledků studie Merit-HF Study Group). *Cor Vasa* 1999; 41: 317–319.

15. Widimský J.: Betablokátory v léčbě srdečního selhání. *JAMA-CS* 1999; 7: 375–377.

16. Swedberg K., Hjalmarson Å., Waagstein F., Wallentin I.: Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet* 1979; I: 1374–1376.

17. The MERIT-HF Study Group: Effects of Controlled-Release Metoprolol on Total Mortality, Hospitalizations, and Well-being in Patients With Heart Failure. Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000; 283: 1295–1302.