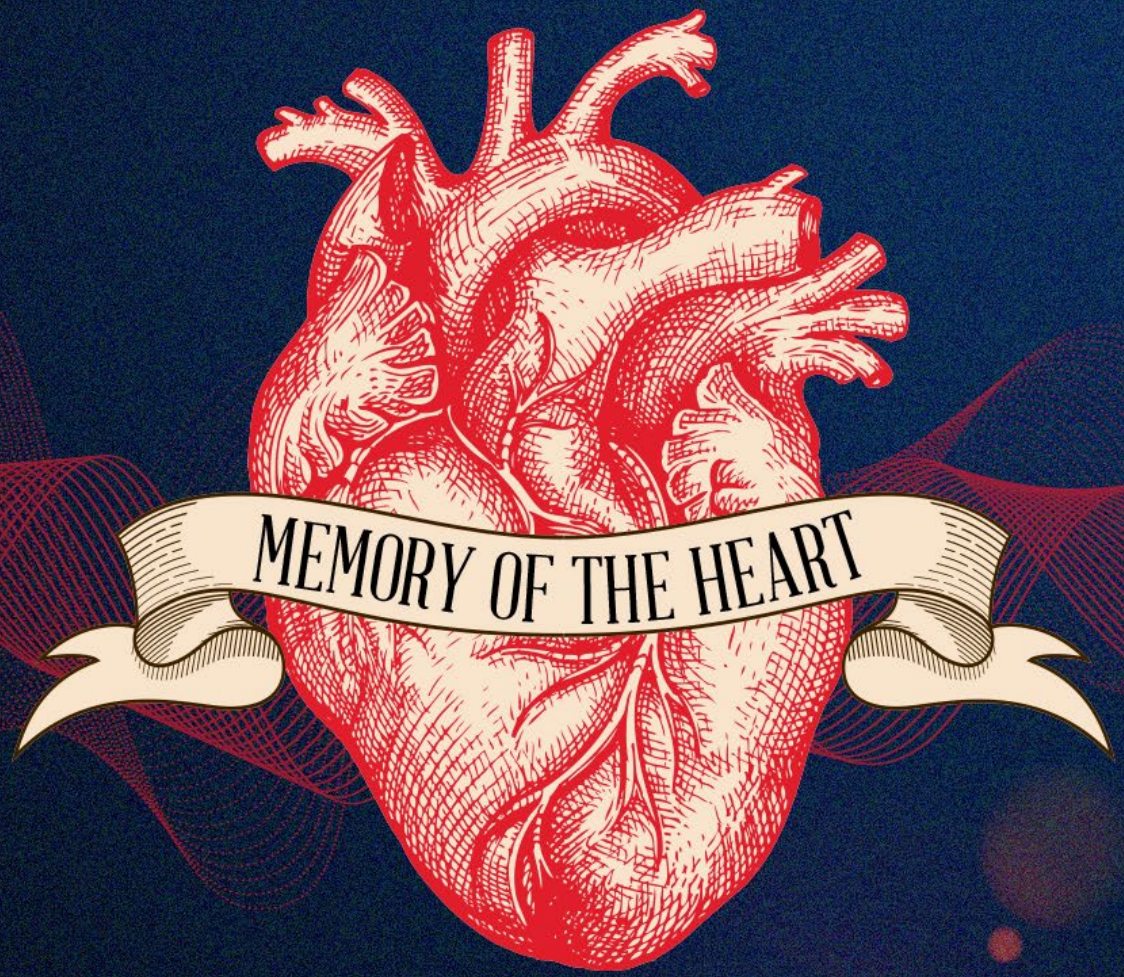
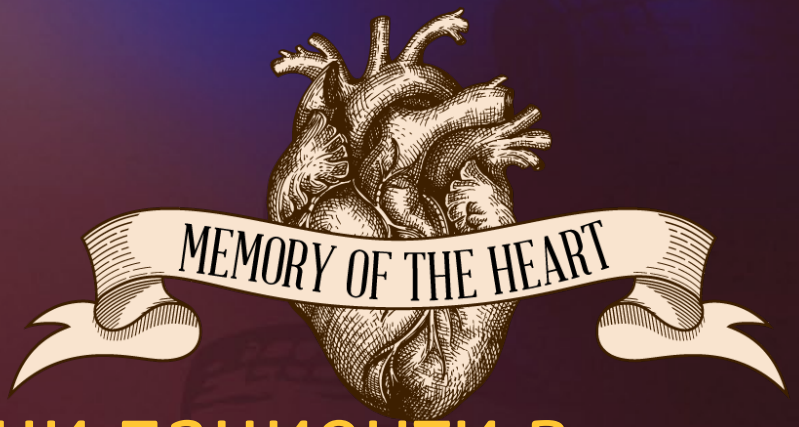
MERCK

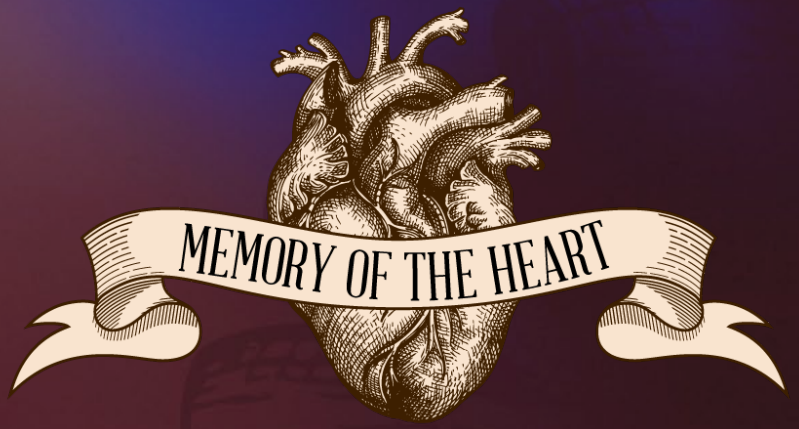


Concor®
Bisoprolol
Powered by outcomes

Модул II:



Concor® и Concor Cor® при полиморбидни пациенти в реалната клинична практика.



Несърдечни коморбидности и сърдечна недостатъчност.

Лектор: Доц. д-р Атанас Ангелов- д.м

УМБАЛ “Св. Марина”, гр. Варна

Мерк е спонсор на презентацията.
Лекторът представя материала от името на Мерк.
Лекторът представя информация, която е в съответствие с приложимото законодателство и кодекси.

Concor®/ Concor® Cor са лекарствени продукти по лекарско предписание
Притежател на разрешението за употреба: Мерк България ЕАД
Дата на последно одобрение на КХП: 17.02.2020
BG-CONCO-00040
Дата на одобрение: 10/2020
ИАЛ-44899/23.10.2020

Коморбидност

- **Хронично състояние, което съществува при дадено лице заедно с друго известно хронично заболяване**

- **Артериалната хипертония, ИБС, клапните болести и ЗД съпътстват СН, но са и сред водещите етиологични причини за поява на СН**

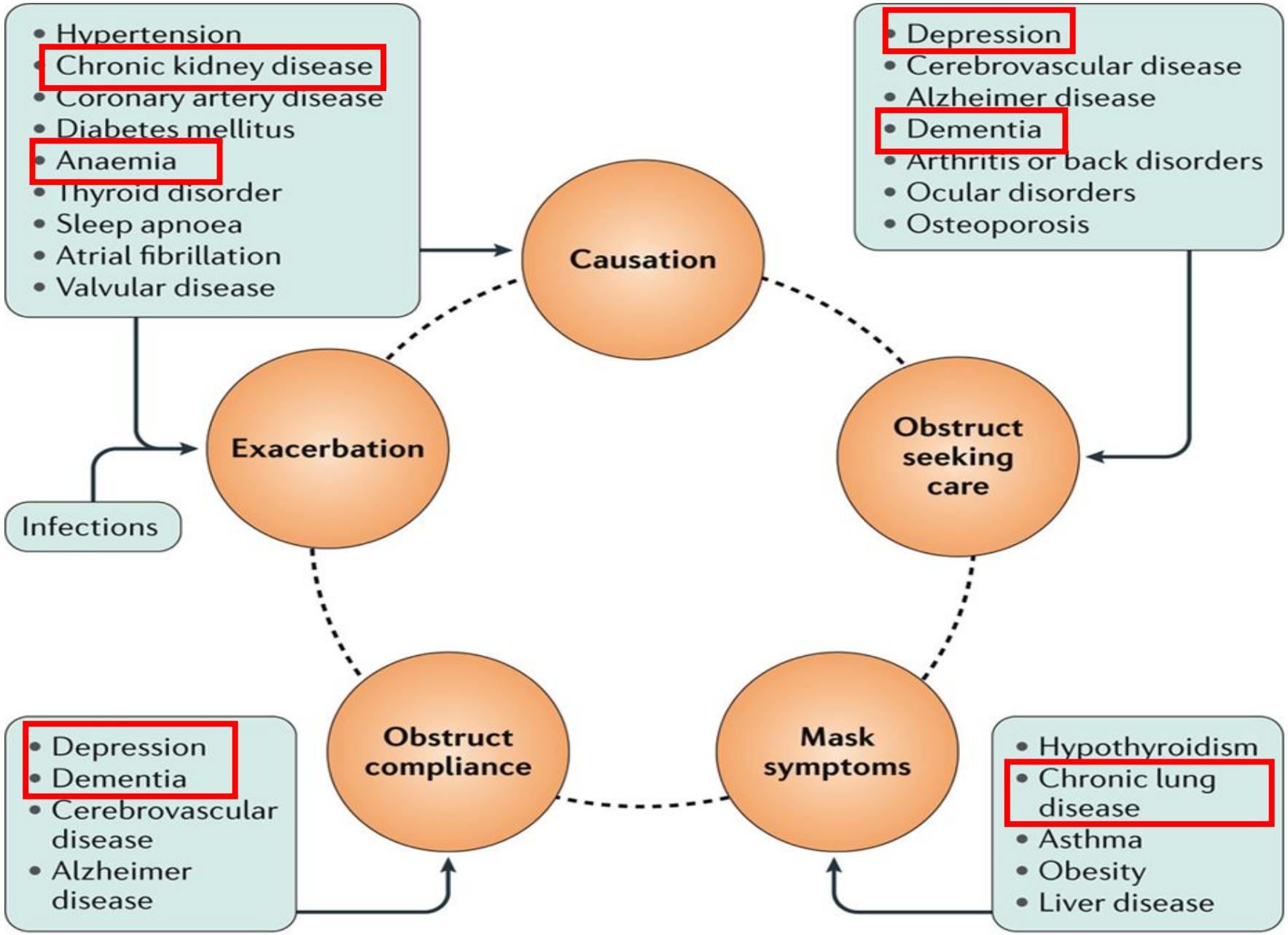
- **Несърдечна коморбидност при СН= несърдечни придружаващи заболявания и състояния при лица със СН**

Значение на несърдечните коморбидности при СН

- Роля както при прогресията на сърдечното заболяване, така и при отговора към приложеното лечение

- Преципитиращи фактори за настъпване на декомпенсация на СН

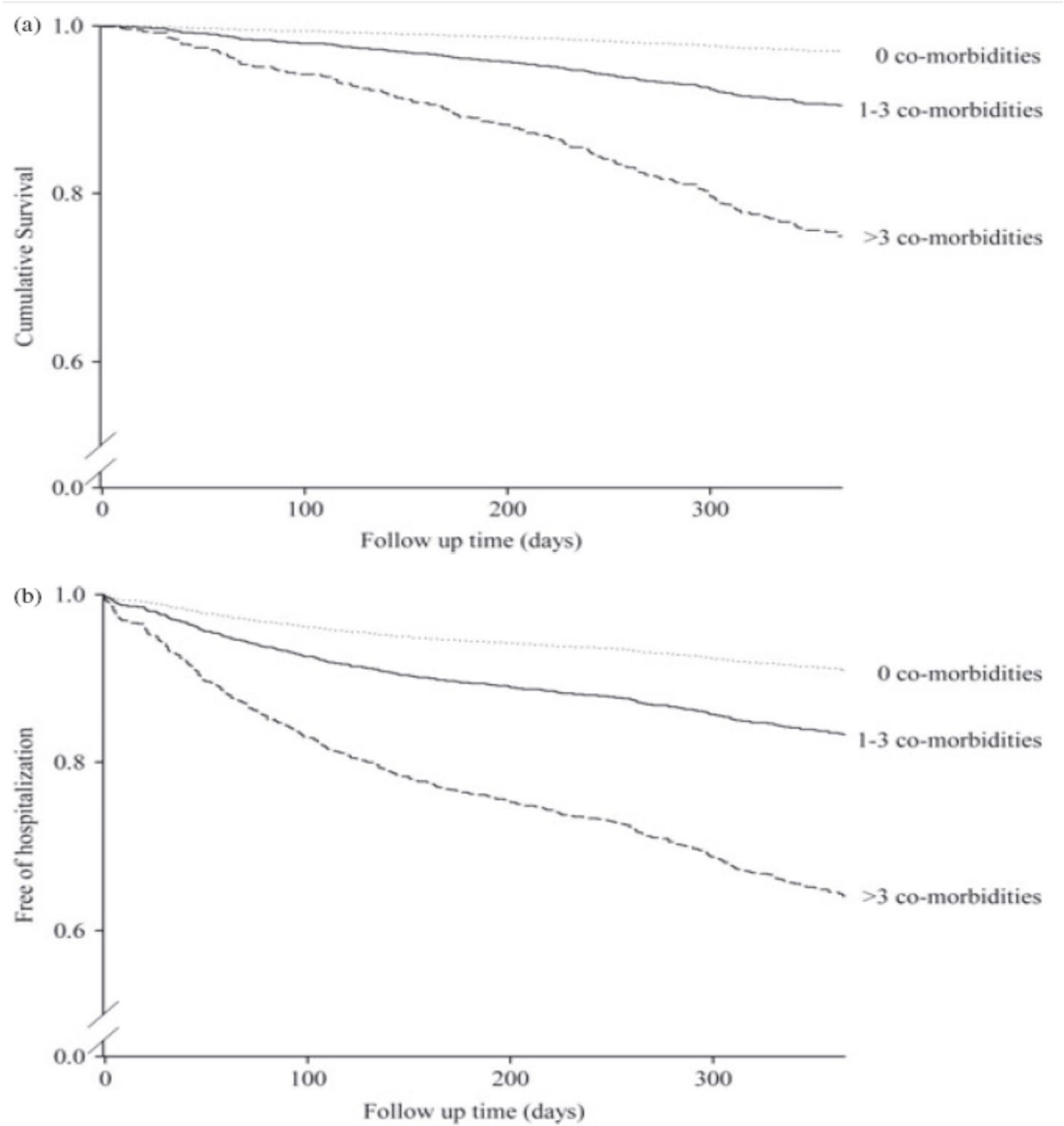
  Честа причина за рехоспитализациите при пациентите със СН (особено при СНзФИ) са несърдечните коморбидности



Nature Reviews | Disease Primers

Значение на несърдечните коморбидности при СН

- **Коморбидността - мощен независим предиктор за смърт при болните със СН**



Van Deursen VM. Eur J Heart Fail 2014

Хронична обструктивна белодробна болест

- ХОББ - една от най-честите причини за посещение при ОПЛ.
- До 20% от болните с ХОББ са със СН или ЛК систолна дисфункция.
- При много пациенти с ХОББ е налице неразпозната СН.

Rutten FH et al. Eur J Heart Fail 2006
Iversen KK et al. Eur J Heart Fail 2006
Mascarenhas J et al. Am Heart J 2008

Хронична обструктивна белодробна болест

- През последните две десетилетия - **стабилна тенденция за нарастване на честотата на ХОББ сред пациентите със СН**.
- Вероятни причини:

>> Подобрена диагностика и насочено търсене на ХОББ

>> Демографски фактори свързани със "застаряването" на популацията

Selected Characteristics of Hospitalizations for Heart Failure as Any of 7 Listed Diagnoses, by 5-Year Time Periods: National Hospital Discharge Survey, 1980–2004

Characteristic	1980–1984	1985–1989	1990–1994	1995–1999	2000–2004
First-listed diagnosis, %					
Heart failure	31.7	33.9	32.8	31.6	30.3
Coronary heart disease	19.8	16.9	14.2	12.4	10.9
Other heart disease	8.4	7.6	6.7	6.7	6.1
Other CVD	6.1	4.8	4.7	4.7	4.4
Respiratory disease	11.3	13.6	15.7	17.4	18.2
Non-CVD, nonrespiratory disease	22.7	23.2	25.9	27.2	30.1

Fang J et al. JACC 2008
Rutten FH et al. Eur J Heart Fail 2006
Iversen KK et al. Eur J Heart Fail 2006
Mascarenhas J et al. Am Heart J 2008

Сърдечна недостатъчност и ХОББ

- Болните със СН и ХОББ имат по-висока честота на други коморбидности в сравнение с тези със СН, но без белодробно заболяване
- Честотата на ХОББ е по-висока сред мъжете със СН, както и сред пациентите със СН със запазена ФИ

Table 3 Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in patients with HF and reduced or preserved left ventricular ejection fraction

Reference	Ejection fraction	Prevalence chronic obstructive pulmonary disease (%)	*P*-value (preserved vs. reduced)	*n*	Population	Country
Masoudi[77]	Preserved	34	$P < 0.001$	6754	HF hospitalization	USA
	Reduced	31		12 956		
Ansari.[78]	Preserved	30	$P = 0.075$	147	Community	USA
	Reduced	21		191		
Dauterman[79]	Preserved	33	$P = 0.32$	430	HF hospitalization	USA
	Reduced	29		352		
Gustafsson[80]	Preserved	26	$P < 0.001$	2218	HF hospitalization	Denmark
	Reduced	19		3022		
Bursi[81]	Preserved	38	$P = 0.06$	308	Community	USA
	Reduced	30		248		
Bhatia[82]	Preserved	18	$P = 0.002$	880	HF hospitalization	Canada
	Reduced	13		1570		
McDermott[83]	Preserved	21	$P = 0.80$	92	HF hospitalization	USA
	Reduced	19		206		
Liao[84]	Preserved	21	$P = 0.02$	186	Community	USA
	Reduced	11		166		
Ilksoy.[85]	Preserved	41	$P = 0.72$	26	HF hospitalization	USA
	Reduced	36		63		

Hawkins MH et al. Eur J Heart Fail 2009

ХОББ и сърдечна недостатъчност
Диагностични проблеми - припокриване в симптоматиката!

© ELSEVIER, INC. – NETTERIMAGES.COM

ХОББ и сърдечна недостатъчност
Прогноза

Condition	Risk Ratio (95% CI) (n = 122,630)	
	Unadjusted	Adjusted*
Chronic renal failure	1.91 (1.83–1.99)	1.43 (1.36–1.50)
Acute and unspecified renal failure	1.83 (1.74–1.93)	1.18 (1.11–1.25)
Hypertension—with complications or secondary	1.82 (1.76–1.88)	1.51 (1.45–1.56)
Lower respiratory disease, failure or insufficiency	1.57 (1.52–1.63)	1.34 (1.30–1.39)
COPD/bronchiectasis	1.49 (1.45–1.53)	1.40 (1.36–1.44)
Diabetes mellitus	1.41 (1.37–1.44)	1.33 (1.29–1.37)
Essential hypertension	1.31 (1.28–1.35)	1.23 (1.20–1.27)
Asthma	1.31 (1.23–1.39)	1.05 (1.00–1.11)
Anxiety, somatoform disorders, and personality disorders	1.22 (1.14–1.31)	1.15 (1.07–1.23)
Peripheral or visceral atherosclerosis	1.19 (1.15–1.23)	1.08 (1.04–1.11)
Depression/affective disorders	1.16 (1.10–1.21)	1.11 (1.05–1.16)
Thyroid disorders	1.05 (1.01–1.09)	1.04 (1.00–1.08)
Chronic back disorders†	1.01 (0.96–1.06)	1.00 (0.95–1.06)
Osteoarthritis	1.01 (0.97–1.05)	1.01 (0.97–1.05)
Cerebrovascular disease, late effects	0.98 (0.91–1.07)	0.91 (0.84–0.98)
Ocular disorders	0.98 (0.95–1.01)	0.96 (0.93–0.99)
Prostatic hyperplasia	0.93 (0.88–0.99)	0.92 (0.86–0.97)
Osteoporosis	0.91 (0.86–0.97)	0.93 (0.87–0.99)
Hypercholesterolemia	0.90 (0.87–0.93)	0.84 (0.81–0.87)
Alzheimer's disease/dementia	0.82 (0.78–0.86)	0.81 (0.77–0.85)

Коморбидности и риск за рехоспитализация при 122 630 болни със СН на възраст≥65 г.

- **Наличието на ХОББ е мощен предиктор за рехоспитализации**
- Хоспитализираните болни с придружаваща ХОББ имат по-дълъг болничен престой и по-висока вътреболнична смъртност

Braunstein JB et al. JACC 2003
Hawkins MH et al. Eur J Heart Fail 2009
Macchia A et al. Eur J Heart Fail 2007
Mentz RJ et al. Eur J Heart Fail 2012

Лечение при СН и съпътстваща ХОББ

- **Традиционно се смята, че ББ са контраиндицирани при ХОББ поради вероятността да провокират бронхообструкция!?**

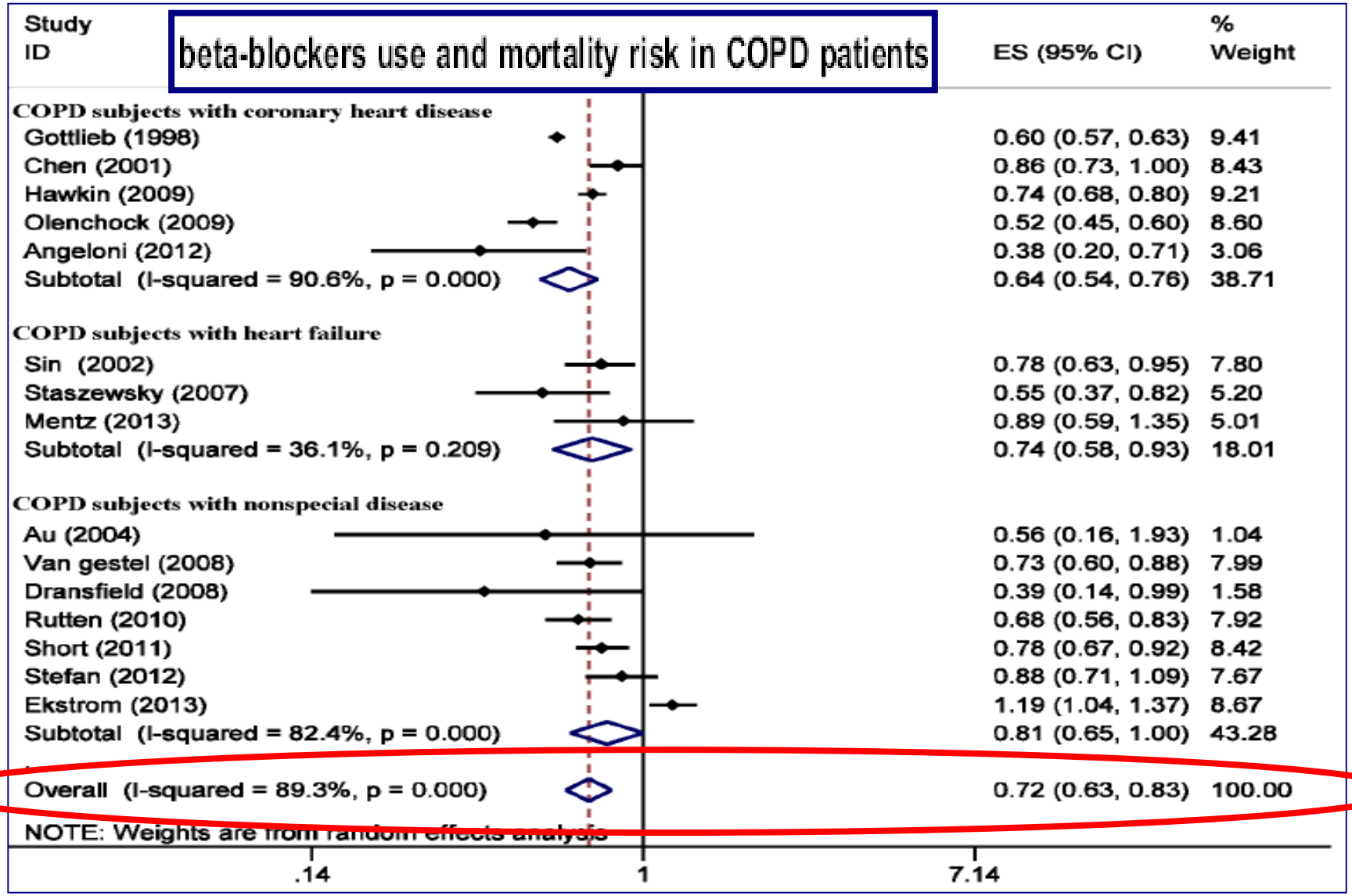
Проучване OPTIMIZE-HF: Клинична характеристика и прогноза при болни със систолна СН в зависимост от наличието на ХОББ

Medication	At admission			At discharge		
	No COPD (n =15 061)	COPD (n = 5057)	*P*-value	No COPD (n = 15 061)	COPD (n = 5057)	*P*-value
Beta-blockers	57.1	52.0	<0.001	75.4	65.9	<0.001
ACE-I/ARB	54.4	54.0	0.65	72.7	68.7	<0.001
Aldosterone	10.0	10.4	0.36	18.3	17.2	0.07
Loop diuretic	61.4	69.3	<0.001	76.6	77.2	0.37
Hydralazine	3.0	4.1	<0.001	4.4	5.4	<0.01
Nitrate	20.3	26.1	<0.001	23.1	27.6	<0.001
HMG-CoA reductase inhibitor	32.6	35.2	<0.001	36.0	37.0	0.18
Aspirin	41.7	43.4	0.04	50.9	49.8	0.18
Other antiplatetelet agent	12.4	13.6	0.02	13.9	15.1	0.03
Antiarrhythmic	12.1	14.0	<0.001	15.1	16.5	0.02
Calcium channel blocker	12.2	13.4	0.04	9.7	12.3	<0.001
Digoxin	28.9	33.8	<0.001	36.6	40.7	<0.001
Warfarin	23.5	24.1	0.43	26.4	24.9	0.03

Mentz RJ et al. Eur J Heart Fail 2012

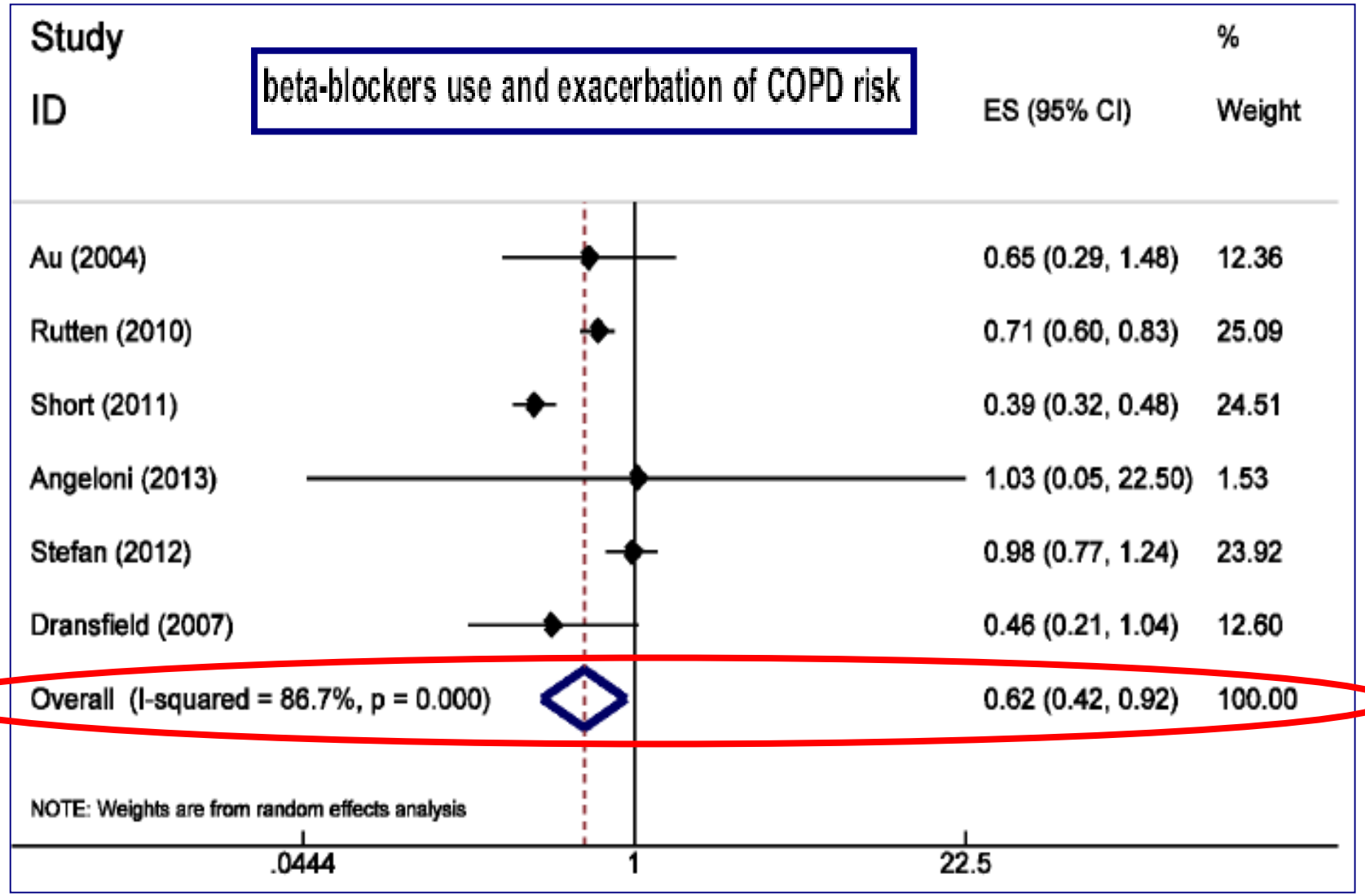
При болни с ХОББ бета-блокерите намаляват общата смъртност

Du Q et al. PLOS ONE 2014

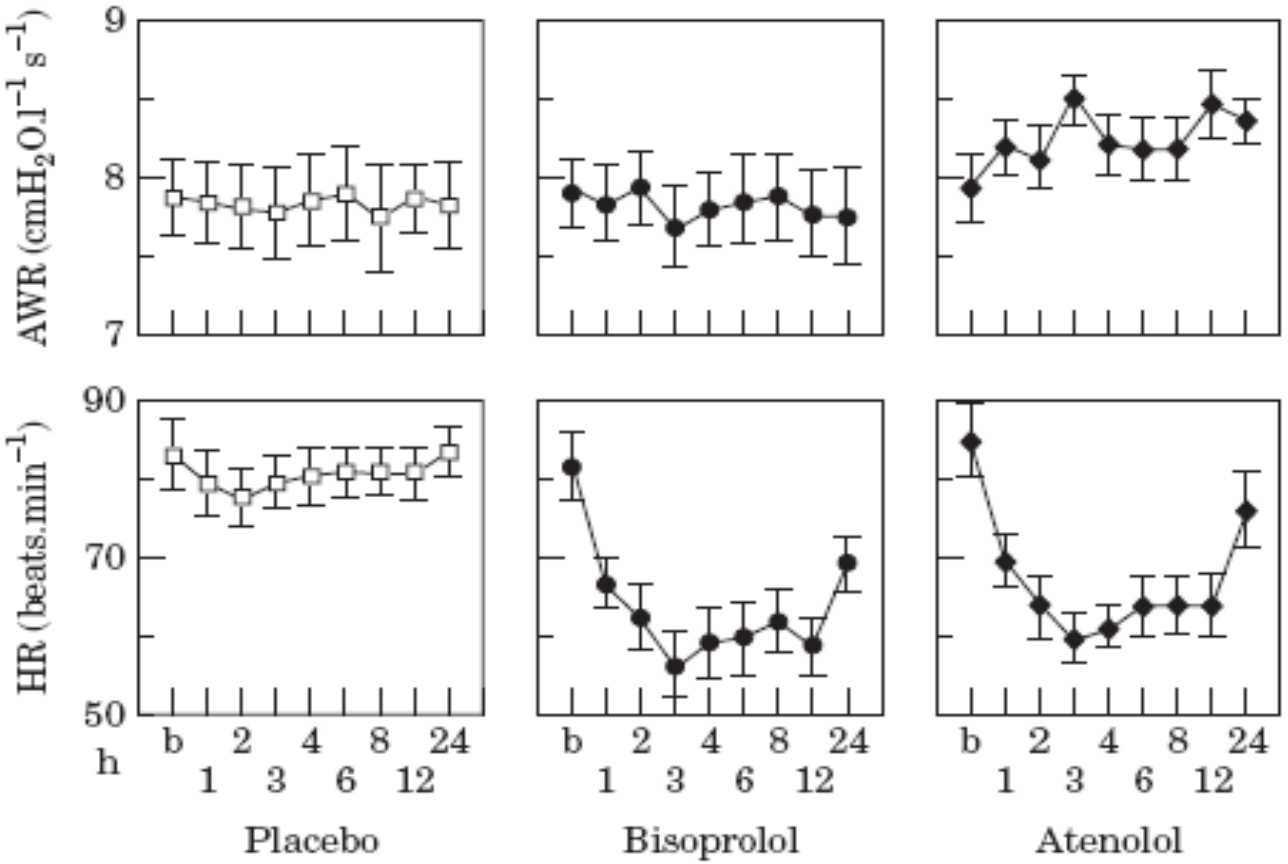


При болни с ХОББ бета-блокерите намаляват риска от екзацербация на белодробното заболяване

Du Q et al. PLOS ONE 2014



Бета-блокери и ХОББ
Бисопролол



- Рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно-сляпо проучване при пациенти с ХОББ и стабилна АП
- Еднократна доза **плацебо**

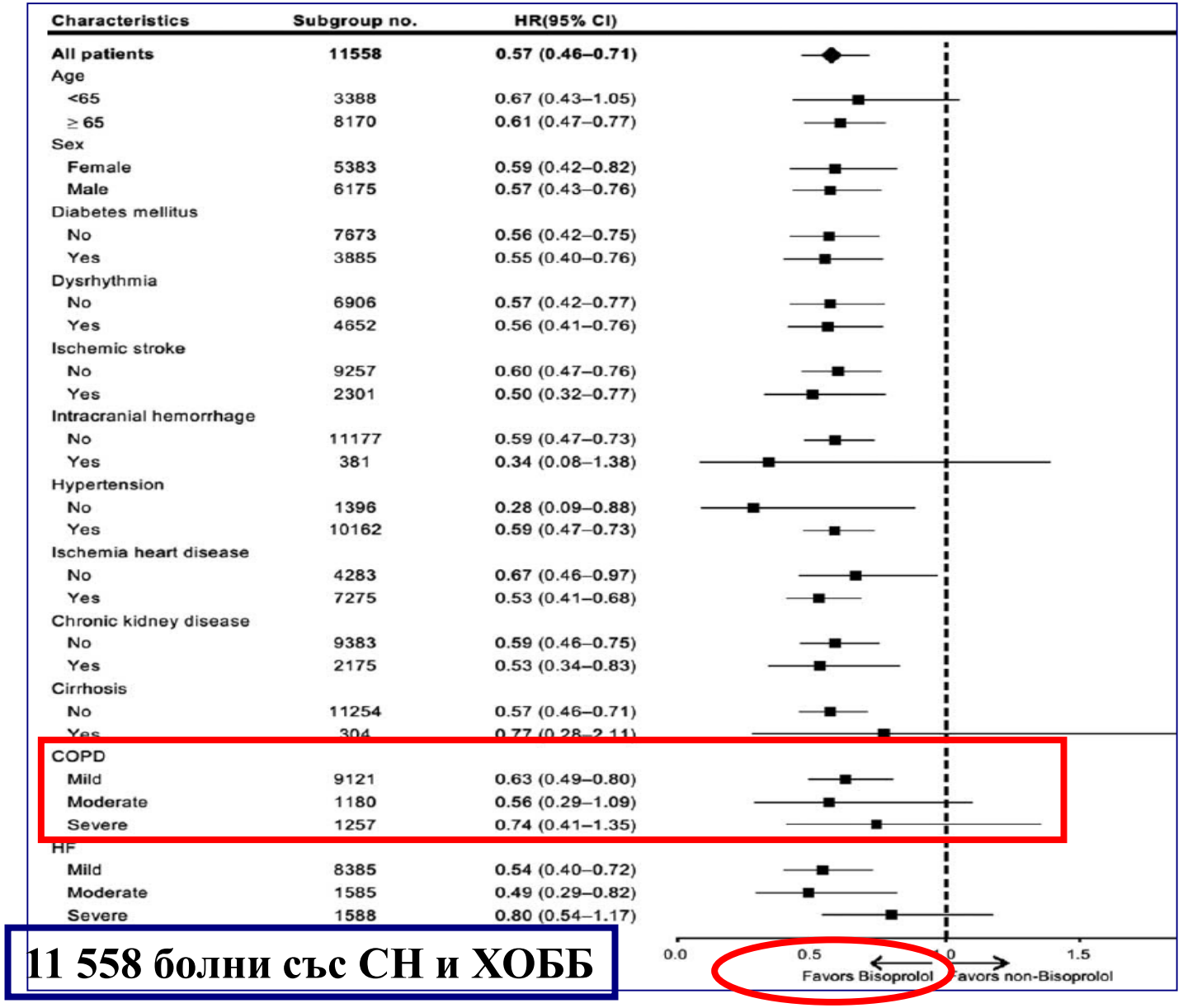
  или **атенолол 100 мг**

  или **бисопролол 20 мг**

- **След атенолол - покачване на резистанса на въздухоносните пътища (AWR)**
- **След бисопролол нивата на AWR остават непроменени в сравнение с тези на плацебо.**

Dorrow P. Eur J Clin Pharmacol 1986

Бета-блокери при сърдечна недостатъчност и ХОББ



11 558 болни със СН и ХОББ

Su VYF et al Medicine 2016

Бетаблокери при СН и ХОББ
Препоръки за приложение

- **Болните с ХОББ и СН толерират добре високоселективните ББ и лечението с тях се асоциира с по-добра прогноза!**

- **Лечението с ББ трябва да се инициира при напълно компенсирана СН с малка доза и титрирането на дозата следва да става по-бавно –**

„start low, go slow”.

- Появата на лека симптоматика или редукция във ФЕО1 не трябва веднага да води до преустановяване на лечението. При персистране на симптоматиката следва да се обмисли редукция в дозата или спиране на медикамента.

- При обостряне на белодробното заболяване включването на ББ трябва да се избягва

McMurray JJV et al. Eur Heart J 2012
Le Jemtel TH et al. JACC 2007
Ni Y et al. J Int Med Research 2012

Сърдечна недостатъчност и хронично бъбречно заболяване

- СН и ХБЗ често съществуват едновременно, което се дължи и на **„споделянето” на общи рискови фактори**
  - ► артериална хипертония
  - ► захарен диабет
  - ► атеросклеротична болест

- **Общи патогенетични механизми**:
  - ► активация на симпатиковата нервна система и ренин-ангиотензин-алдостероновата система
  - ► възпаление и оксидативен стрес

Metra M et al. Eur Heart J 2012

Кардиоренален синдром

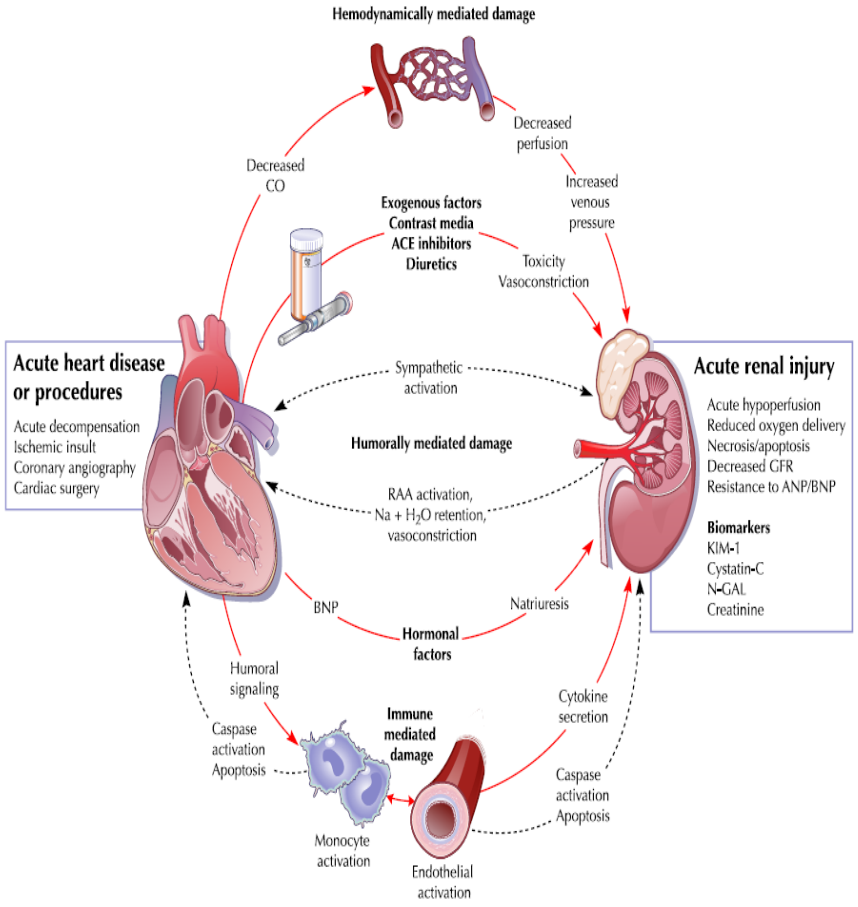


Figure 1 CRS Type 1

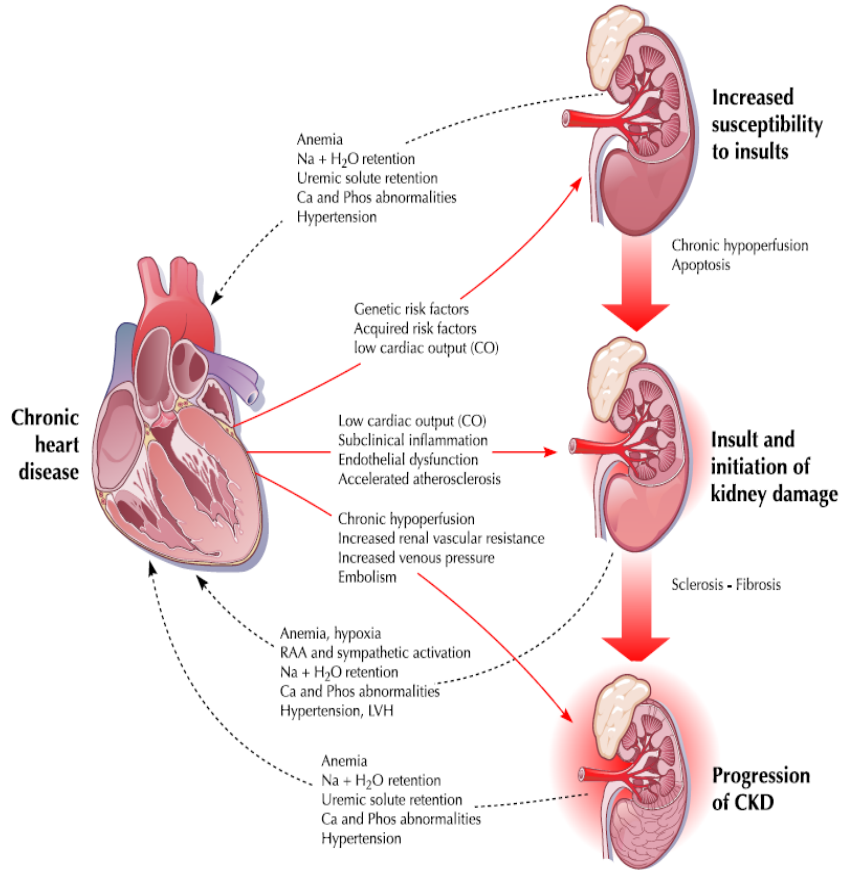


Figure 2 CRS Type 2

Ronco C. JACC 2008

Кардиоренален анемия синдром

- КРАС - съчетание от хронична СН, бъбречна дисфункция и анемия (*Silverberg и сътр.*)

- СН е причина за развитие на прогресивна бъбречна недостатъчност, като и двете състояния се асоциират с появата и на анемия.

- Анемията като коморбидност влошава прогнозата на болните със СН и на тези с бъбречна дисфункция

van der Meer P et al. Heart 2009
Silverberg DS et al. Int Urol Nephrol 2006

Кардиоренален синдром тип II (Хроничен кардиоренален синдром)

Епидемиология

Variable	HFpEF (n = 2,843)	HFrEF (n = 6,599)	p Value	Age-Adjusted p Value
Age (yrs)	70.7 ± 10.1	69.5 ± 10.3	<0.001	NA
Men	91.1	96.4	<0.001	<0.001
Race			<0.001	<0.001
Caucasian	78.7	74.8		
African American	10.1	13.2		
Other/unknown	11.2	11.9		
DM	44.9	40.0	<0.001	<0.001
Hypertension	70.5	62.2	<0.001	<0.001
Peripheral artery disease	27.5	27.8	0.76	0.42
CVA	21.0	21.3	0.76	0.48
Atrial fibrillation	35.0	35.4	0.73	0.22
Past MI	27.1	40.4	<0.001	<0.001
Renal insufficiency	48.8	51.9	0.005	<0.001
Anemia	33.2	28.4	<0.001	<0.001
COPD	33.9	26.6	<0.001	<0.001
Obesity	51.0	34.7	<0.001	<0.001
Liver disease	1.7	1.7	1.00	0.81
Cancer	21.6	18.6	0.001	0.01
AIDS	0.3	0.3	1.00	0.84
Dementia	3.0	2.6	0.31	0.56
Psychiatric disorders	27.8	22.8	<0.001	<0.001
Rheumatological disorders	4.4	3.8	0.20	0.22
Peptic ulcer disease	8.1	6.0	<0.001	<0.001

Ather S et al. JACC 2012

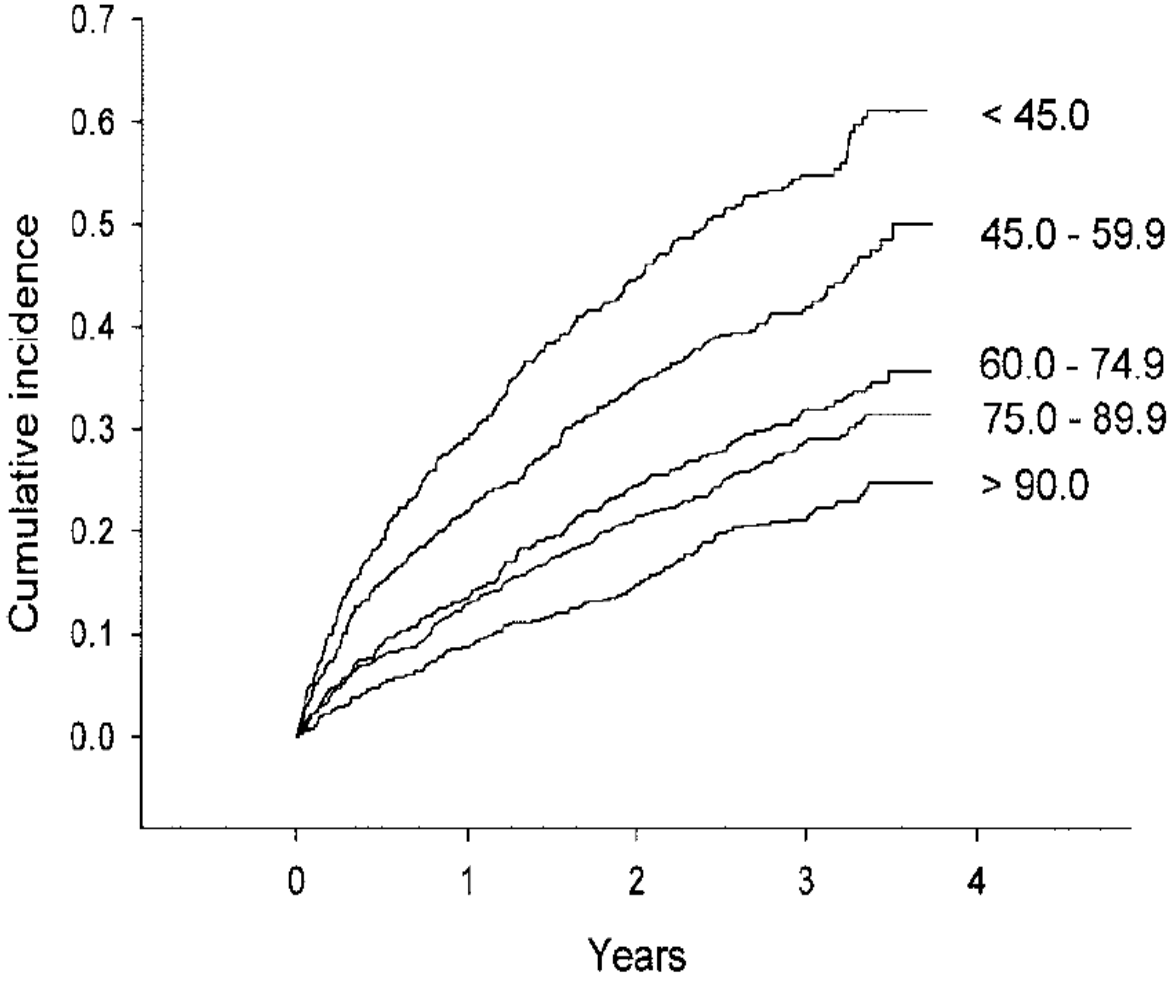
Прогностично значение на бъбречната дисфункция при СН

- Бъбречната дисфункция - независим мощен предиктор за смъртност и болестност при болните със СН.

- Бъбречната дисфунция се асоциира с повишен риск за хоспитализация по повод декомпенсация на СН.
- Хоспитализациите са по-продължителни.

Go A et al. Circulation 2006
Hillege HL et al. Circulation 2006
Hebert K et al. . Eur J Heart Fail 2010
Smith GL et al. JACC 2006

Прогностично значение на бъбречната дисфункция при болни с хронична СН



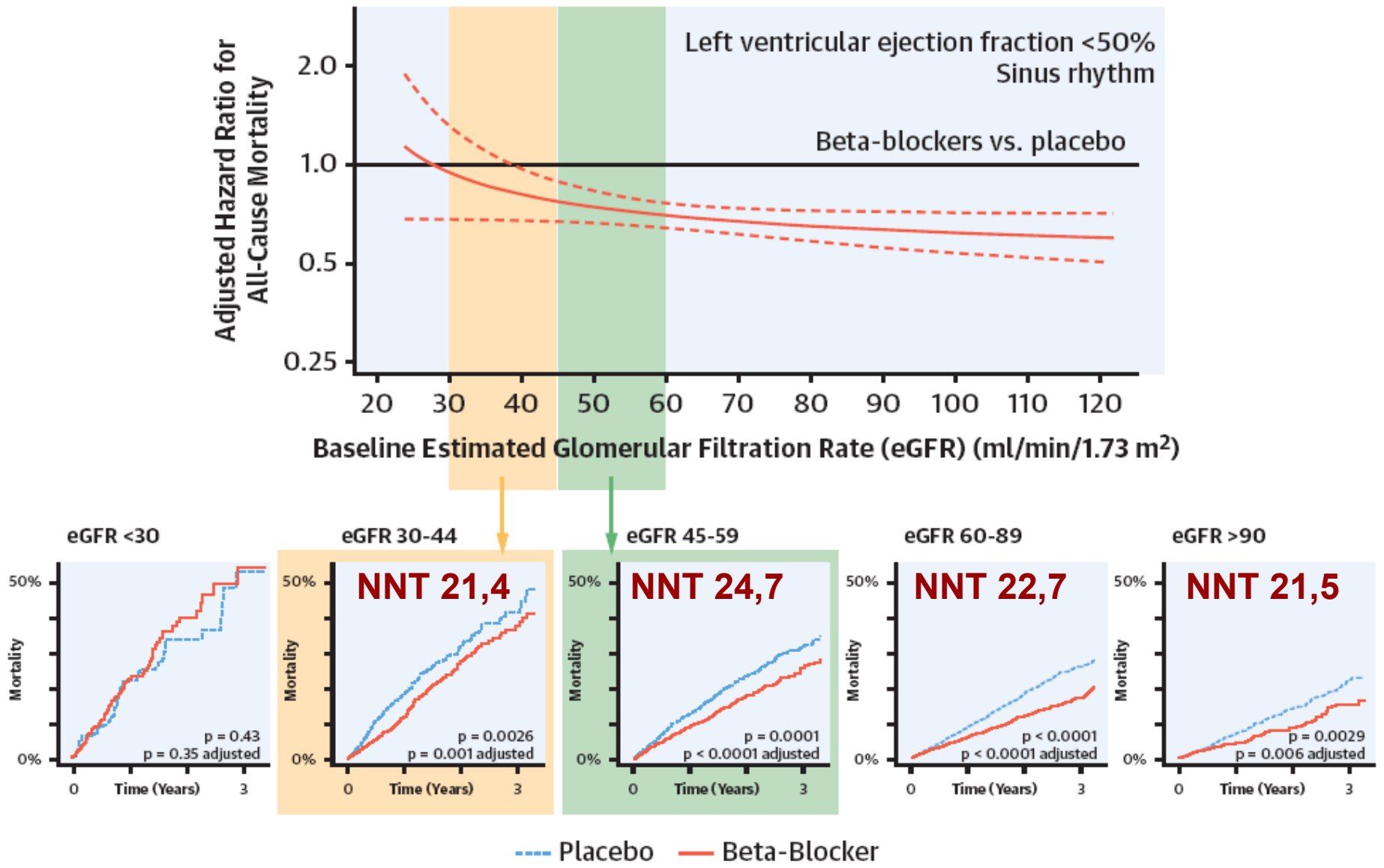
- **SHARM study** (n=2680)
- 36% GFR<60 ml/min/1,73 m²
- FU: 34 месеца

- **Пациентите със СН (независимо от ЛКФИ) и GFR <60 ml/min/1,73 m² имат значимо по-висок риск за настъпване на СС събитие (смърт или хоспитализация)**

Hillege HL et al. Circulation 2006

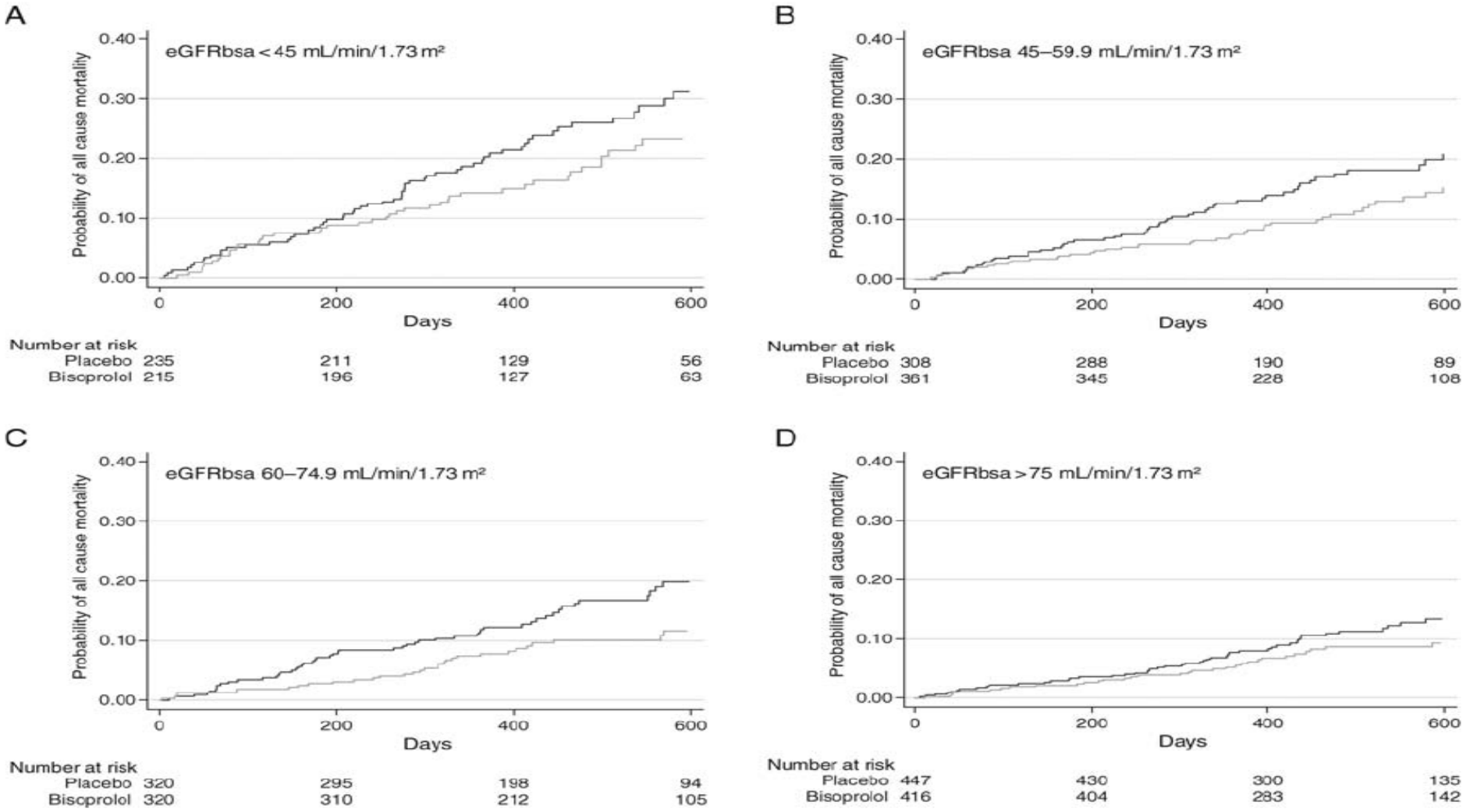
Бетаблокери при болни със СН и ХБЗ

CENTRAL ILLUSTRATION Efficacy of Beta-Blockers According to Baseline Renal Function in Sinus Rhythm



Kotecha, D. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(23):2893-904.

Бисопролол при болни със СН и ХБЗ
CIBIS II trial



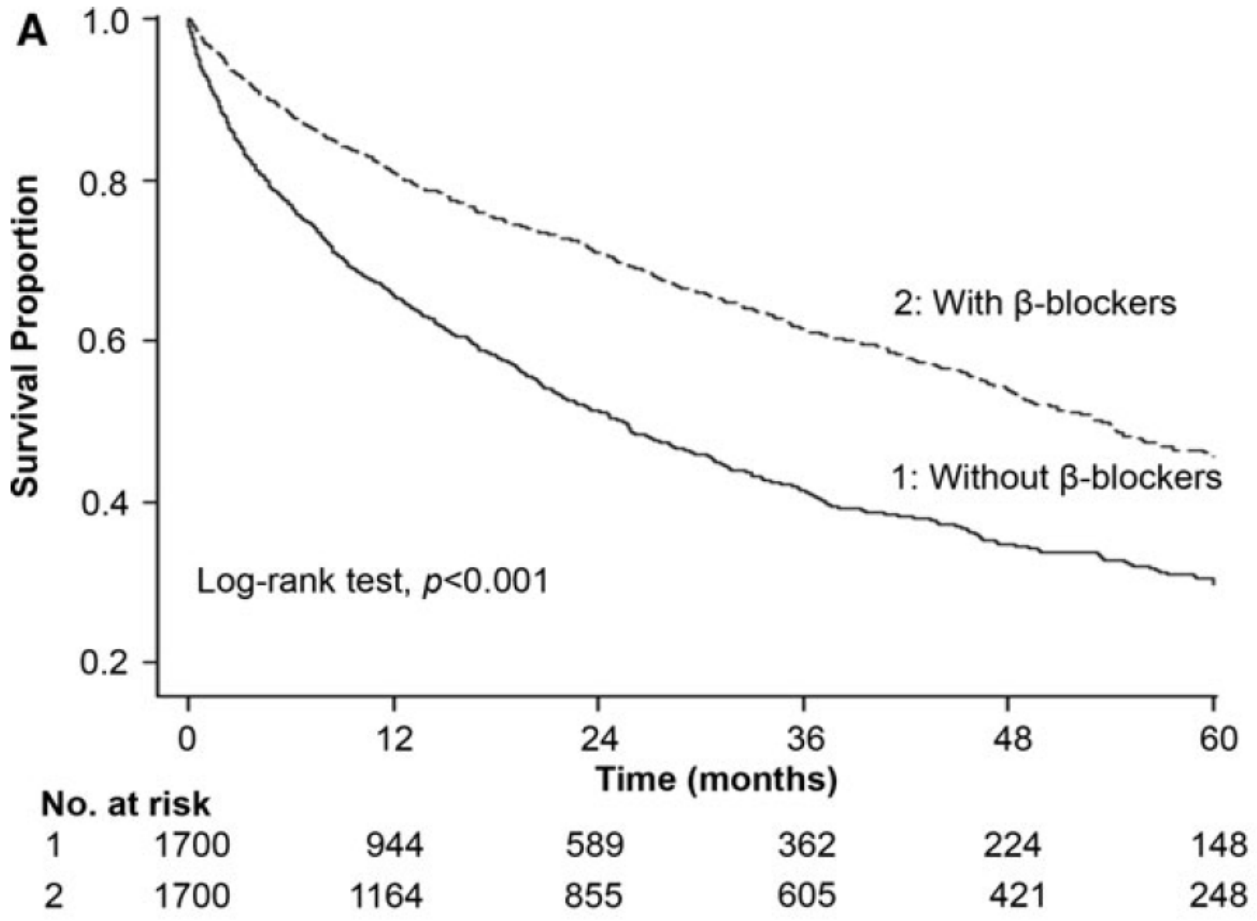
Variable	$eGFR_{BSA}$ < 45.0, mL/min per 1.73 m^2 (n = 450)	$eGFR_{BSA}$ 45.0–59.9 mL/min per 1.73 m^2 (n = 669)	$eGFR_{BSA}$ 60.0–74.9 mL/min per 1.73 m^2 (n = 640)	$eGFR_{BSA}$ ≥75.0 mL/min per 1.73 m^2 (n = 863)
Median daily dose (mg)				
Placebo	8.3 (4.7, 9.2)	8.8 (4.9, 9.3)	8.9 (5.5, 9.3)	9.0 (6.7, 9.3)
Bisoprolol	6.1 (2.4, 9.0)	7.0 (2.8, 9.1)	6.6 (3.4, 9.2)	7.7 (4.2, 9.2)

Castagno D et al. EJHF 2010

Бисопролол при болни със СН и ХБЗ на заместително диализно лечение

- **3400 болни със СН и ХБЗ на хрониодиализа**
- **1700 болни на лечение с ББ (карведилол, метопролол, бисопролол)**
- **1700 болни без ББ (контролна група)**
- **FU: 5 год.**

- **Най-добра прогноза в групата с ББ и РААС блокер!**
- **Най-лоша прогноза в групата без ББ и без РААС блокер!**



Tang Ch et al. JAHA 2016

Медикаментозно лечение при сърдечна недостатъчност и нарушена бъбречна функция

ACE-инхибитори/Ангиотензинрецепторни блокери

- При стойности на креатинин>220 μmol/l инициирането на терапията да става с по-ниски дози.
- Повишаването на серумния креатинин с по-малко от 50% от изходната стойност или до 265 μmol/l се приема за приемливо.

  Да се обсъди редукция на дозата!
- При креатинин>310 μmol/l - преустановяване на лечението.

Бетаблокери - лечението е с доказани ползи. Внимателно титриране с цел недопускане на брадикардия, хипотония или декомпенсация на СН

Антагонисти на алдостерона - повишено внимание поради риск от хиперкалиемия. При креатинин > 220 μmol/l не се препоръчват

Jessup M et al. Circulation 2009
Metra M et al. Eur Heart J 2012

Депресия

- Честота: 5-10% в общата популация
- **При болни със СН и СС заболявания няколко пъти по-висока честота**: от 11-25% при стабилни болни до 35-70% сред хоспитализирани пациенти
- **Депресията често е недиагностицирана и нелекувана при болните със СС заболявания!**
- При болни с ИБС въпросникът PHQ-2 има чувствителност 90% и специфичност 69% за поставяне на диагнозата голяма депресия

През последните две седмици колко често:	Нито един път	Няколко дни	Повече от половината дни	Почти всеки ден
1. У Вас липсваше интерес или желание да свършите нещо?	0	1	2	3
2. Бяхте потиснат, депресиран или отчаян?	0	1	2	3

Moraska AR et al. Circ Heart Fail 2013
Moudgil R et al. Curr Opinion Cardiol 2013
Tully P et al. J Geriatric Cardiol 2012

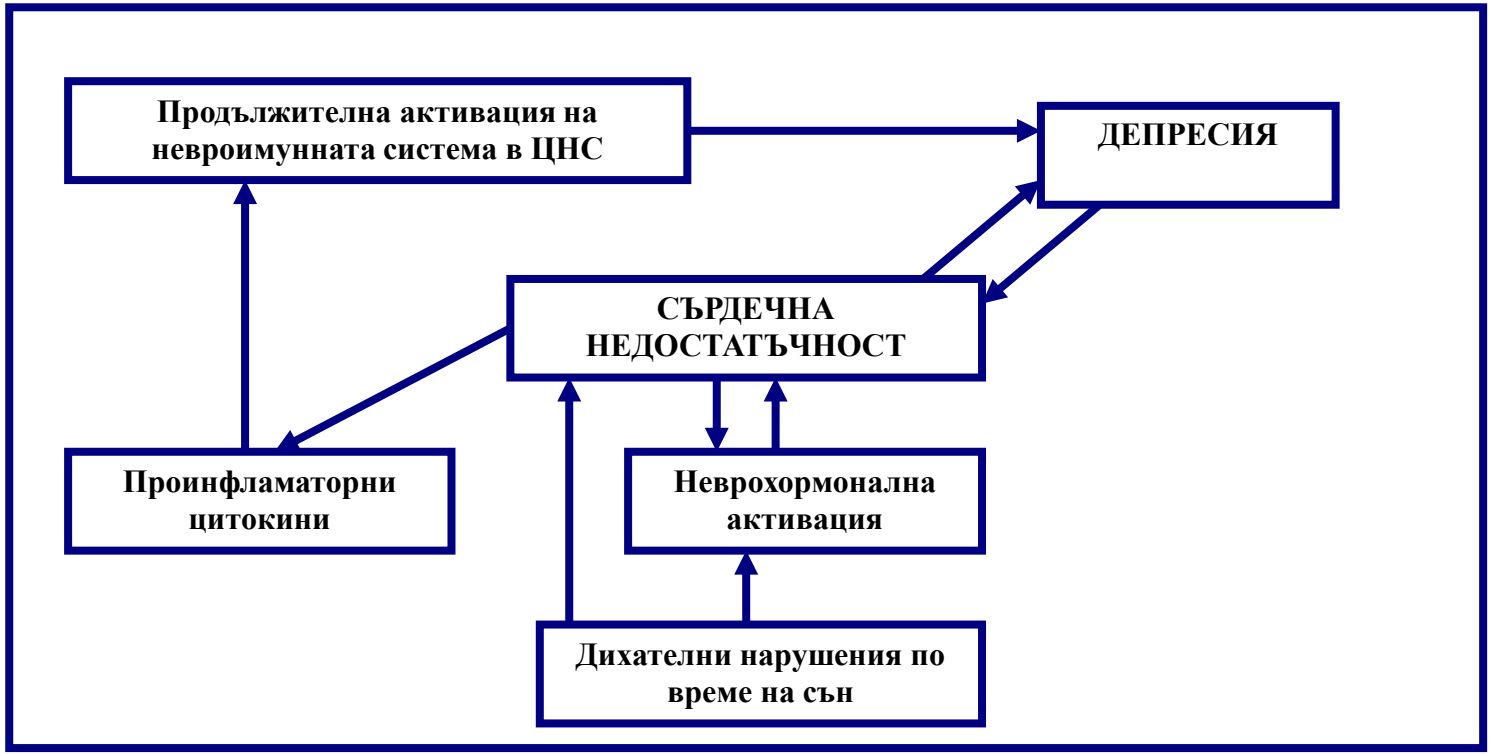
Депресия

Предиктори за наличие на депресия

- Напреднала възраст
- Висок NYHA функционален клас
- Ангина пекторис
- Женски пол
- Депресивен епизод в миналото
- Захарен диабет
- Липса на социална подкрепа
- Наднормено тегло (особено за жените)
- Лош социален статус (особено за мъжете)

Kalogeropoulus APB et al. J Card Fail 2010
Lossnitzer N et al. Int J Cardiol 2013
Haworth JE et al. Eur J Heart Fail 2005

Депресия и СС заболявания – възможни патофизиологични взаимоотношения



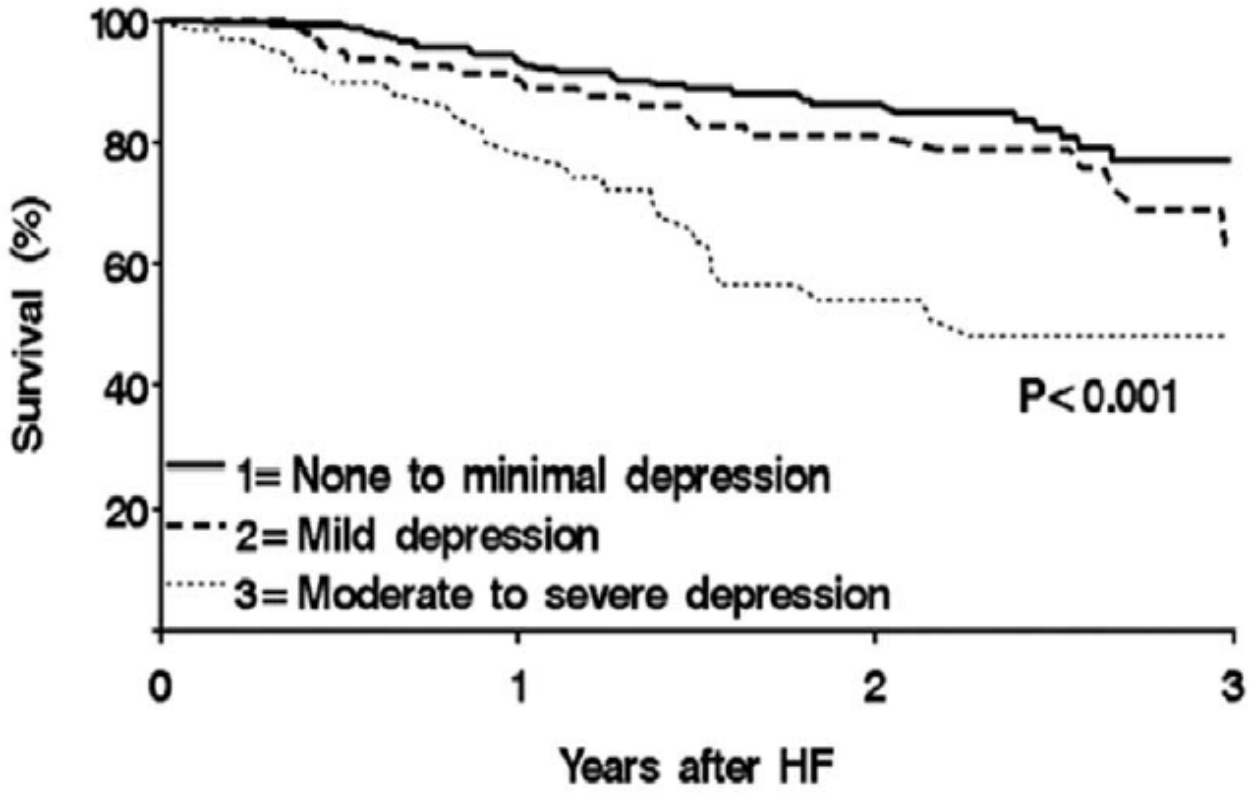
Общи патофизиологични механизми:

- активирана каскада на възпалението
- нарушена неврохормонална регулация
- склонност към ритъмни нарушения
- хиперкоагулация

Nair N et al. Am J Cardiol 2012

Сърдечна недостатъчност и депресия Прогноза

- **402 болни със СН на възраст 73±13 г.**
- **26% с лека депресия**
- **15% с умеренотежка до тежка депресия**



Резултати:

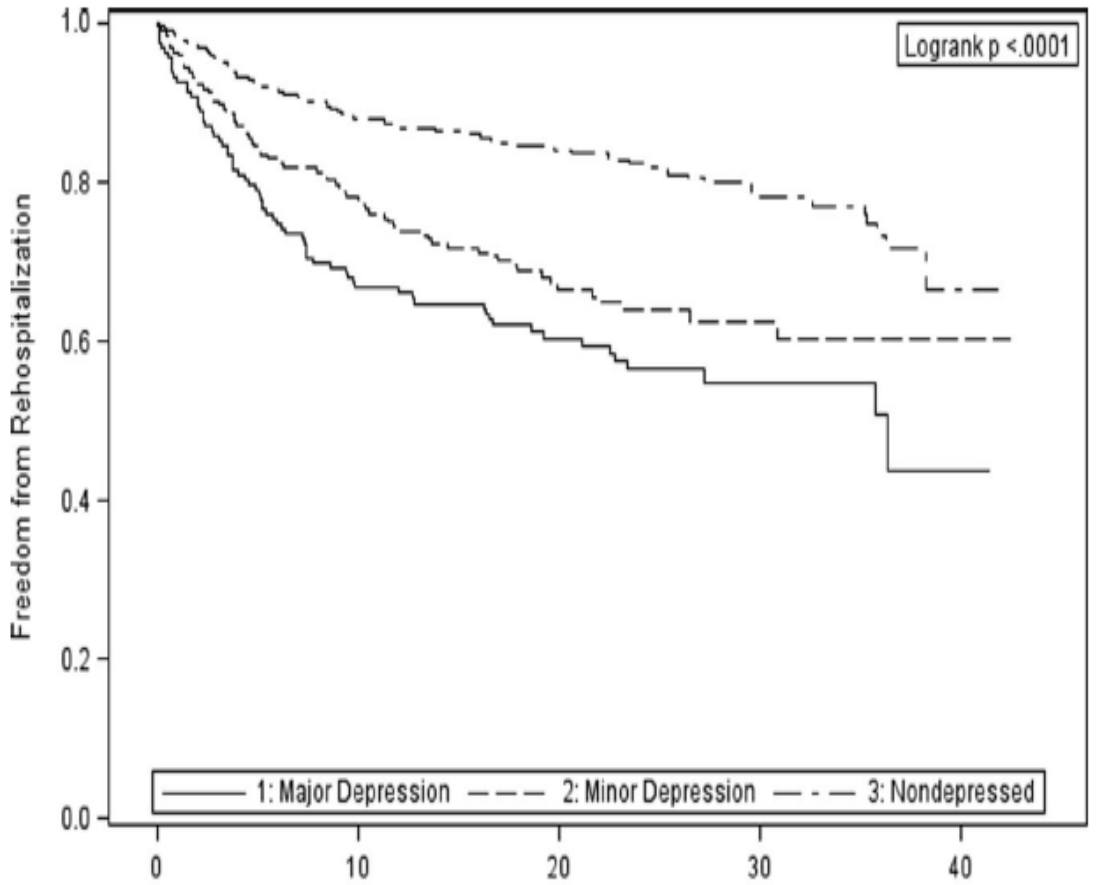
- **Умерено тежката до тежка депресия се асоциира с по-висока обща смъртност (HR 4,06), по-чести рехоспитализации (HR 1,79) и посещения в спешни отделения (HR 1,83)**

Moraska AR et al. Circ Heart Fail 2013

Сърдечна недостатъчност и депресия Прогноза

ENRICHD study:

- **766 болни с ОМИ**
- **163 с тежка депресия**
- **FU: 42 мес.**

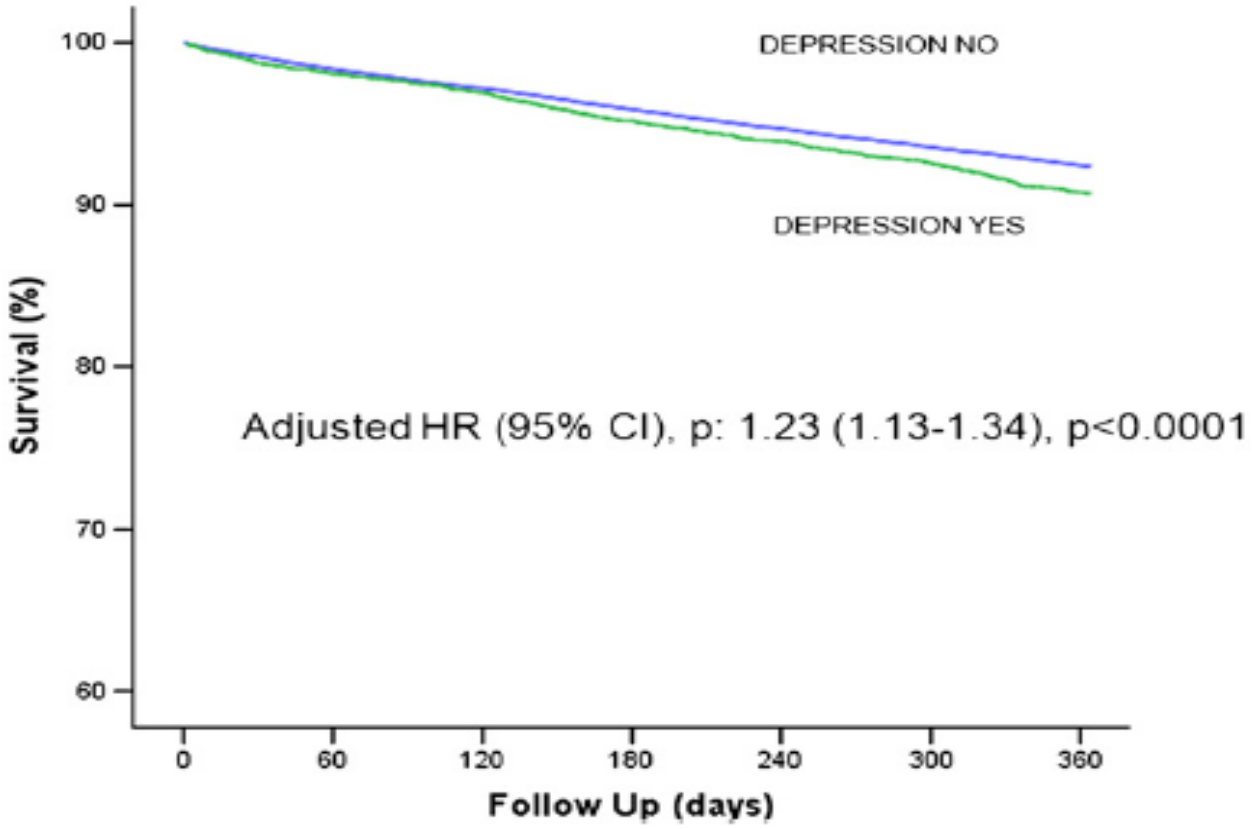


Резултати:

- **Наличието на депресия се асоциира с по-чести рехоспитализации (HR 2,54) и посещения в спешни отделения и по-дълъг болничен престой**

Reese RL et al. Circ CV Qual Outcomes 2011

Сърдечна недостатъчност и депресия
Прогноза



- 48 117 болни с хронична СН
- Депресия - 6,9%

- **Резултати: Болните с депресия имат по-висока обща смъртност и честотата на ОМИ/мозъчен инсулт**

Macchia A et al. Eur J Heart Fail 2008

Депресия
Клинично значение

- **Припокриване в симптоматиката** - типични симптоми на Д. (умора, загуба на либидо, нарушения в съня, намален апетит) се приписват на сърдечното заболяване или на медикаментозното му лечение

- **Депресията е независим предиктор за забавяне на хоспитализацията при пациенти с остра СН и остър коронарен синдром**. Болните не могат да оценят реалното си състояние в подобна ситуация. При тях доминира чувството на безнадежност и по-трудно се ориентират в симптомите.

Patel H et al. Eur J Heart Fail 2007
Japp A, Newby D. 2008

Депресия
Клинично значение

- Депресията повлиява прогнозата при болните със СН не само поради наличието на общи ПФ-механизми, но и чрез **поведенчески промени като влошаване на комплайънса към медикаментозното лечение.**

- Пациентите с депресия са по-склонни да употребяват алкохол, да бъдат пушачи и да нарушават препоръчаните диетични ограничения.

- В някои случаи адекватно провежданото лечение на СС заболяване с много и различни медикаменти може да „преуморява" допълнително пациента и да бъде прекурсор за поява на депресивна симптоматика.

Moudgil R et al. Curr Opin Cardiol 2013
Wong CK et al. QJM 2008
Johansson P et al. Eur J Heart Fail 2011
Morgan ALB et al. J Card Fail 2006

Депресия и бета-блокери

60-те год на 20. век – първи съобщения за възможна поява на депресивна симптоматика при прием на ББ

Ограничения на проучванията проведени до 90-те г. на 20. век:

- case-reports
- малки студии
- различни дефиниции на депресия
- липса на многофакторен анализ
- висока честота на употреба на липофилния ББ-пропранолол

Muzyk AJ et al. Current Psychiatry 2010

Депресия и бета-блокери

Bright et al. ***JAMA 1992***	Проучване случай-контрола 4302 болни с новопоявила се депресия	Пациентите с депресия по-често приемат ББ. **Многофакторен анализ: лечението с ББ не се асоциира с депресия**
Van Melle et al. ***JACC 2006***	Проспективно при болни с ОМИ 254 на лечение с ББ 127 контроли	**Липса на значима разлика в честотата на депресия**
Gerstman et al ***J Clin Epidemiol 1996***	Новоназначено лечение при АХ с: Бетаблокери (60% пропранолол); АСЕ – инхибитори; КА и диуретици n=3782	**Липсва по-висока честота на депресия при прием на ББ**
Ko et al. ***JAMA 2002*** **n=35 000**	Метаанализ при болни с АХ, ОМИ и СН	**Лечението с ББ не се асоциира с по-висока честота на новопоявила се депресия**

Сърдечна недостатъчност и депресия
Лечение с бета-блокер?

- Липсват контраиндикации за лечение с ББ при лица със СН и депресия
- ББ не влошават когнитивните способности
- Предпочитат се **хидрофилни ББ (бисопролол; небиволол)**
- **Инициране на ББ с най-ниската възможна доза и внимателно и бавно титриране**
- При поява на симптоматика преоценка на лечението с участието на психиатър. Появата на умора и лека седация ≠ депресия

Muzyk AJ et al. Current Psychiatry 2010
Huffman JC et al. Diualogues Clin Neuroscience 2007

Несърдечни коморбидности при болни със сърдечна недостатъчност
Кога бета-блокерите са нежелани?

- Наличието на коморбидности при болния със СН е правило, а не изключение!
- Контраиндикациите за лечение с ББ при лица със СН са същите както при болни с други СС заболявания (проводни нарушения, бронх. астма и др.)
- Ползите от лечението с ББ при болни със СН са доказани
- Инициирането на ББ при някои болни със СН изисква по-голямо внимание и стриктно придържане към принципа „start low, go slow”