

# ***Farmakologická léčba srdečního selhání***

**J. Špínar,**



**Český kardiologický sjezd  
8.5.2018**



## **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 European Society of Cardiology (ESC)**

**Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC**

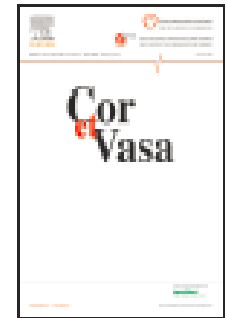
**Authors/Task Force Members: Piotr Ponikowski\* (Chairperson) (Poland), Adriaan A. Voors\* (Co-Chairperson) (The Netherlands), Stefan D. Anker (Germany), Héctor Bueno (Spain), John G. F. Cleland (UK), Andrew J. S. Coats (UK), Volkmar Falk (Germany), José Ramón González-Juanatey (Spain), Veli-Pekka Harjola (Finland), Ewa A. Jankowska (Poland), Mariell Jessup (USA), Cecilia Linde (Sweden), Petros Nihoyannopoulos (UK), John T. Parissis (Greece), Burkert Pieske (Germany), Jillian P. Riley (UK), Giuseppe M. C. Rosano (UK/Italy), Luis M. Ruilope (Spain),**



ELSEVIER

ScienceDirect

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/crvasa](http://www.elsevier.com/locate/crvasa)



Doporučení pro... | Guidelines

## Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016.

Připraven Českou kardiologickou společností



EUROPEAN  
SOCIETY OF  
CARDIOLOGY®



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST  
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

(Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology)

Jindřich Špinar<sup>a</sup>, Jaromír Hradec<sup>b</sup>, Lenka Špinarová<sup>c</sup>, Jiří Vítovec<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česká republika

<sup>b</sup> III. Interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česká republika

<sup>c</sup> I. Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Česká republika

# Definice srdečního selhání s **ejekční frakcí (EF) sníženou (HFrEF), ve středním pásmu (HFmrEF) a zachovanou (HFpEF)**



Typ srdečního selhání		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Kritéria	I	Symptomy a známky <sup>a</sup>	Symptomy a známky <sup>a</sup>	Symptomy a známky <sup>a</sup>
	II	EF < 0,40	EF 0,40 – 0,49	EF ≥ 0,50
	III	-	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zvýšená koncentrace natriuretických peptidů<sup>b</sup></li> <li>2. Alespoň jedno další kritérium:                             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) relevantní strukturální onemocnění srdce (LVH a/nebo LAE)</li> <li>b) Diastolická dysfunkce LK</li> </ol> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zvýšená koncentrace natriuretických peptidů<sup>b</sup></li> <li>2. Alespoň jedno další kritérium:                             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) relevantní strukturální onemocnění srdce (LVH a/nebo LAE)</li> <li>b) Diastolická dysfunkce LK</li> </ol> </li> </ol>

<sup>a</sup> Známky nemusí být přítomné v časně fázi srdečního selhání (zejm. u HFpEF) a u nemocných léčených diuretiky

<sup>b</sup> BNP > 35 pg/ml a/nebo NT-proBNP > 125 pg/ml

**Identifikace HFmrEF jako samostatné skupiny bude stimulovat **výzkum klinické charakteristiky, patofyziologie a léčby** této subpopulace**

## NATRIURETICKÉ PEPTIDY:

Diskriminační hodnoty pro **VYLOUČENÍ** srdečního selhání

### CHSS

**NT-proBNP  $\geq$  125 pg/ml**  
**BNP  $\geq$  35 pg/ml**

### ASS

**NT-proBNP  $\geq$  300 pg/ml**  
**BNP  $\geq$  100 pg/ml**

# 7. Pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction

## 7.1 Objectives in the management of heart failure

The goals of treatment in patients with HF are to improve their clinical status, functional capacity and quality of life, prevent hospital admission and reduce mortality. The fact that several drugs for HF have shown detrimental effects on long-term outcomes, despite showing beneficial effects on shorter-term surrogate markers, has led regulatory bodies and clinical practice guidelines to seek mortality/morbidity data for approving/recommending therapeutic interventions for HF. However, it is now recognized that preventing HF hospitalization and improving functional capacity are important benefits to be considered if a mortality excess is ruled out. <sup>159 – 161</sup>

# Blokáda RAAS

- **ACE inhibitory (ACE-I)**
- **Blok. receptorů pro AII (ARB)**
- *Betablokátory*
- **Blok. aldosteronu (BRA)**
- *Blokátory reninu (IR)*



# Doporučené denní dávky inhibitorů ACE

Přípravek	Úvodní dávka (mg)	Cílová dávka (mg)
Captopril	3 x 6,25	3 x – 50
Enalapril	1-2 x 2,5	2 x –10- 20
Lisinopril	1 x 2,5	1 x 20
Ramipril	1 x 1,25-2,5	1 x 10
Trandolapril	1 x 0,5	1 x 4





# Doporučené denní dávky inhibitorů ACE

<b>Přípravek</b>	<b>Úvodní dávka (mg)</b>	<b>Cílová dávka (mg)</b>
<b>Captopril</b>	<b>3 x 6,25</b>	<b>3 x – 50</b>
<b>Enalapril</b>	<b>1-2 x 2,5</b>	<b>2 x – 20</b>
<b>Lisinopril</b>	<b>1 x 2,5</b>	<b>1 x 20</b>
<b>Ramipril</b>	<b>1 x 1,25-2,5</b>	<b>1 x 10</b>
<b>Trandolapril</b>	<b>1 x 0,5</b>	<b>1 x 4</b>
<b>Perindopril erbum</b>	<b>1 x 2</b>	<b>1 x 8</b>
<b>Perindopril arginin</b>	<b>1 x 2,5</b>	<b>1 x 10</b>



# AII antagonisté (ARB)

	Úvodní dávka (mg)	Cílová dávka (mg)
Candesartan	1 x 4 - 8	1 x 32
Losartan	1 x 25	1 x 150
Valsartan	2 x 40	2 x 160

Dávku zdvojnásobovat za 7 - 14 dní

Nemáme důkaz, že jsou lepší než ACE-I, proto jsou indikovány při intoleranci ACE-I. (I, A)

Výhody kombinační léčby nebyly potvrzeny. Vhodná je kombinace u nemocných s proteinurií a nekontrolovanou hypertenzí. (IIa, B)

Je doporučena pod dohledem odborníka. (IIa, B)



# ACE inhibitory

## 7.2 Treatments recommended in all symptomatic patients with heart failure with reduced ejection fraction

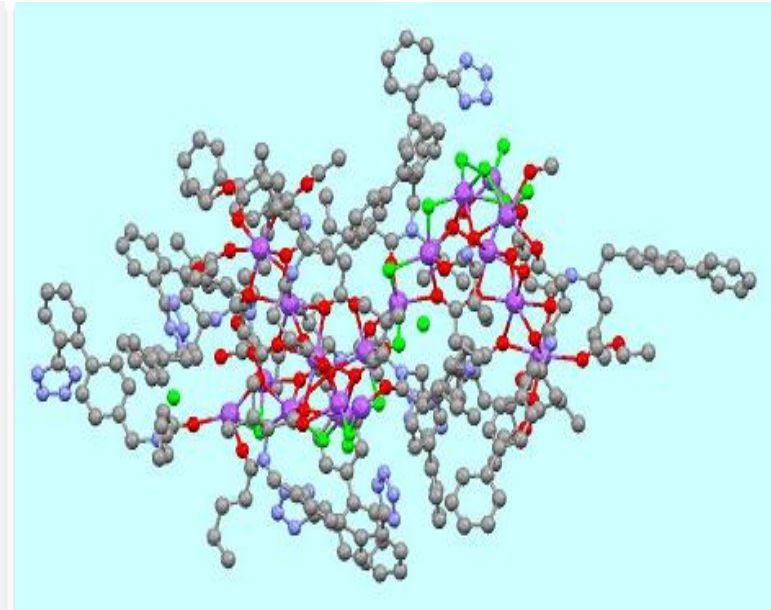
### 7.2.1 Angiotensin-converting enzyme inhibitors

ACEIs have been shown to reduce mortality and morbidity in patients with HFrEF<sup>2,5,163–165</sup> and are recommended unless contraindicated or not tolerated in all symptomatic patients. ACEIs should be up-titrated to the maximum tolerated dose in order to achieve adequate inhibition of the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS). There is evidence that in clinical practice the majority of patients receive suboptimal doses of ACEI.<sup>166</sup> ACEIs are also recommended in patients with asymptomatic LV systolic dysfunction to reduce the risk of HF development, HF hospitalization and death



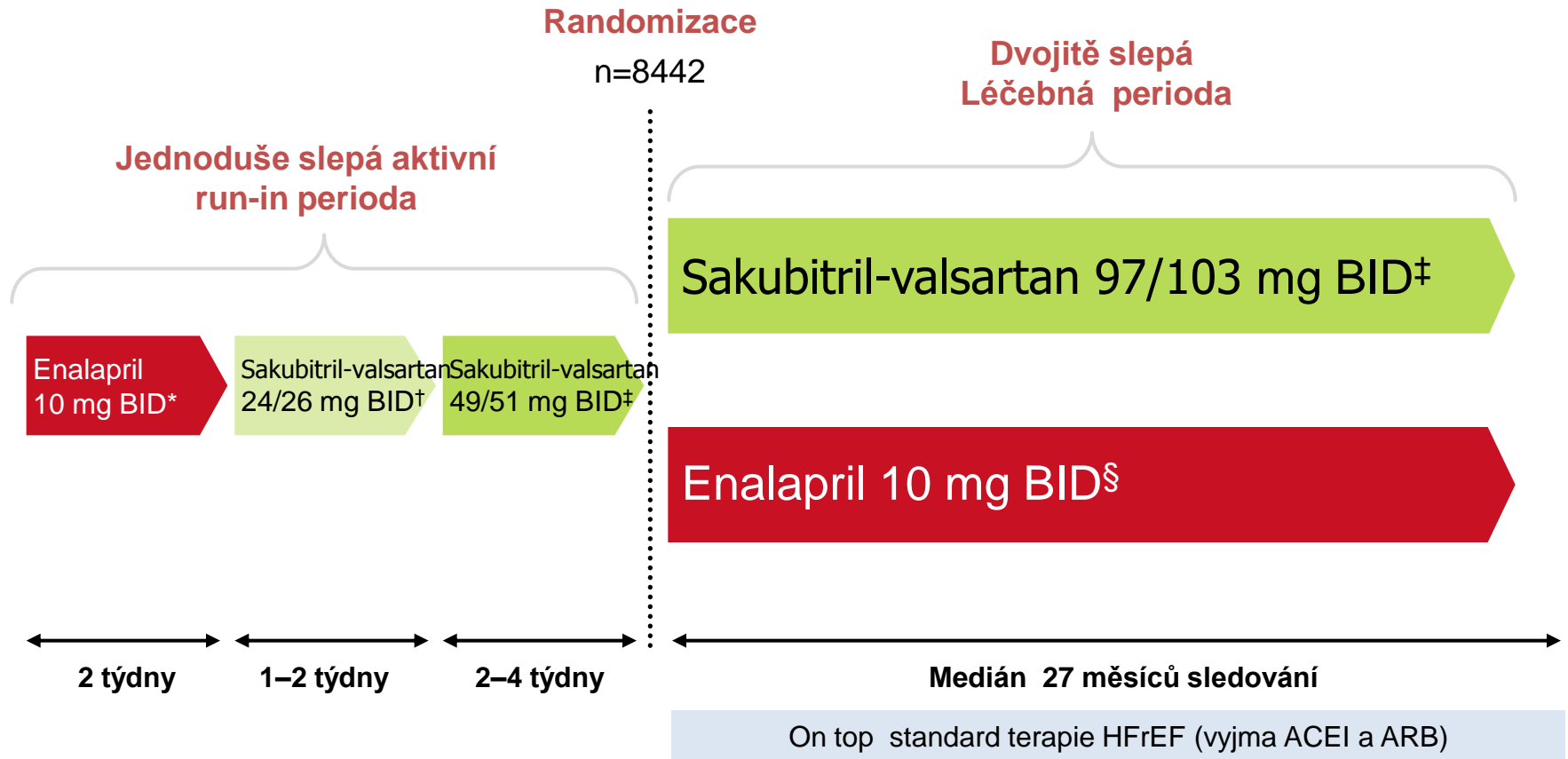
# Sakubitril- valsartan (LCZ696) je první ve třídě angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI)

- Sakubitril-valsartan je nový lék který současně inhibuje neprilysin a blokuje AT<sub>1</sub> receptor<sup>1-3</sup>
  - Sakubitril-valsartan je komplex soli, který obsahuje dvě aktivní substance:<sup>2,3</sup>
    - sacubitril (AHU377) – pro-drug; dále metabolizovaný na inhibitor neprilysinu LBQ657
    - valsartan – blokátor AT<sub>1</sub> receptoru
- V molárním poměru 1:1



3D LCZ696 struktura<sup>2</sup>

# PARADIGM-HF: Design studie



\*Enalapril 5 mg BID (10 mg TDD) for 1–2 weeks followed by enalapril 10 mg BID (20 mg TDD) as an optional starting run-in dose for those patients who are treated with ARBs or with a low dose of ACEI; †200 mg TDD; ‡400 mg TDD; §20 mg TDD. McMurray et al. Eur J Heart Fail. 2013;15:1062–73; McMurray et al. Eur J Heart Fail. 2014;16:817–25; McMurray, et al. N Engl J Med 2014; ePub ahead of print: DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.

# Primární cíle

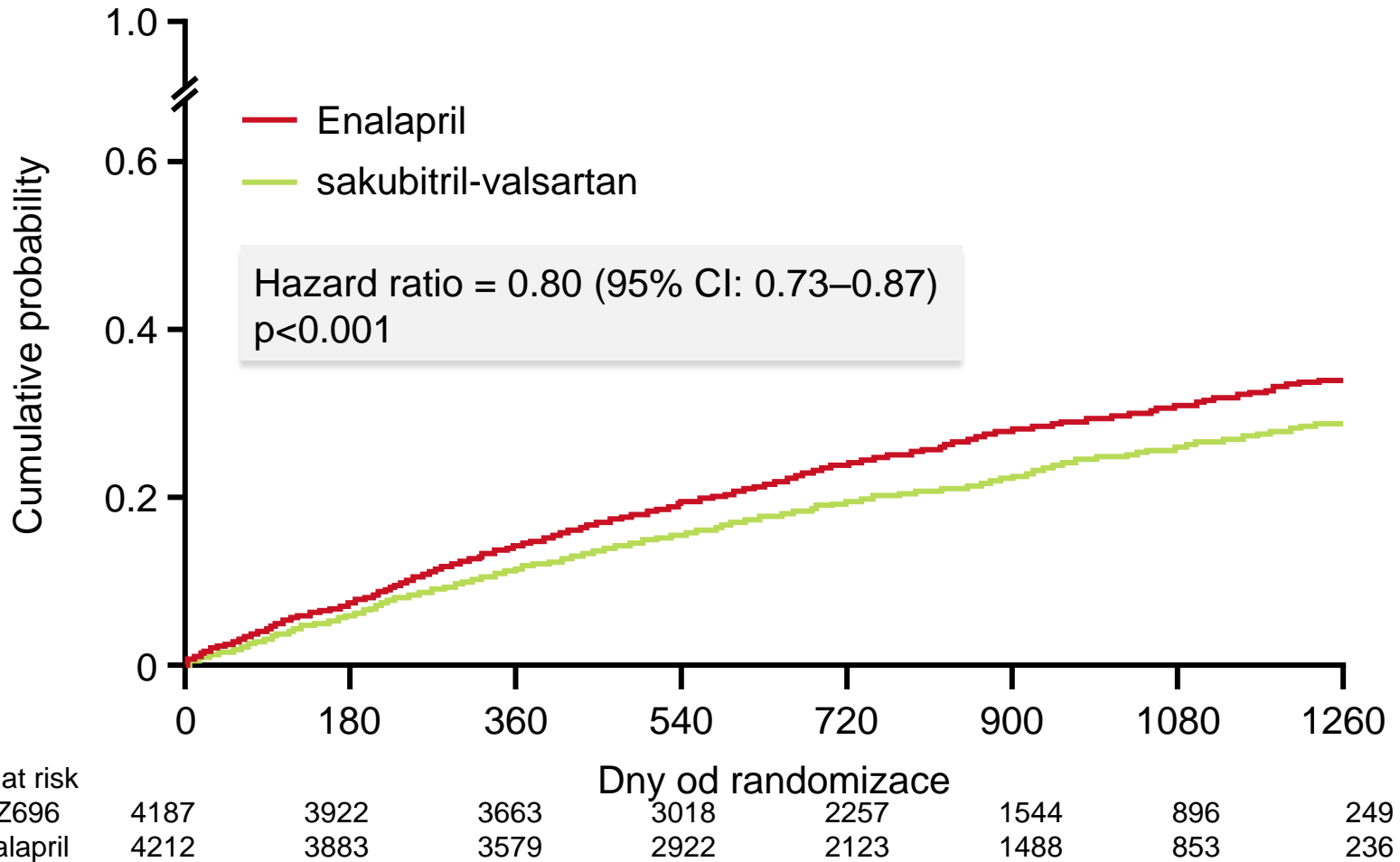
Cíl, n %	Sakubitril-valsartan (n=4187)	Enalapril (n=4212)	Hazard ratio* (95% CI)	p-value‡
<b>Primární společný cíl</b>				
KV úmrtí nebo první hospitalizace pro zhoršení SS	914 (21.8)	1117 (26.5)	0.80 (0.73–0.87)	<0.001
KV úmrtí	558 (13.3)	693 (16.5)	0.80 (0.71–0.89)	<0.001
První hospitalizace pro zhoršení SS	537 (12.8)	658 (15.6)	0.79 (0.71–0.89)	<0.001

\*

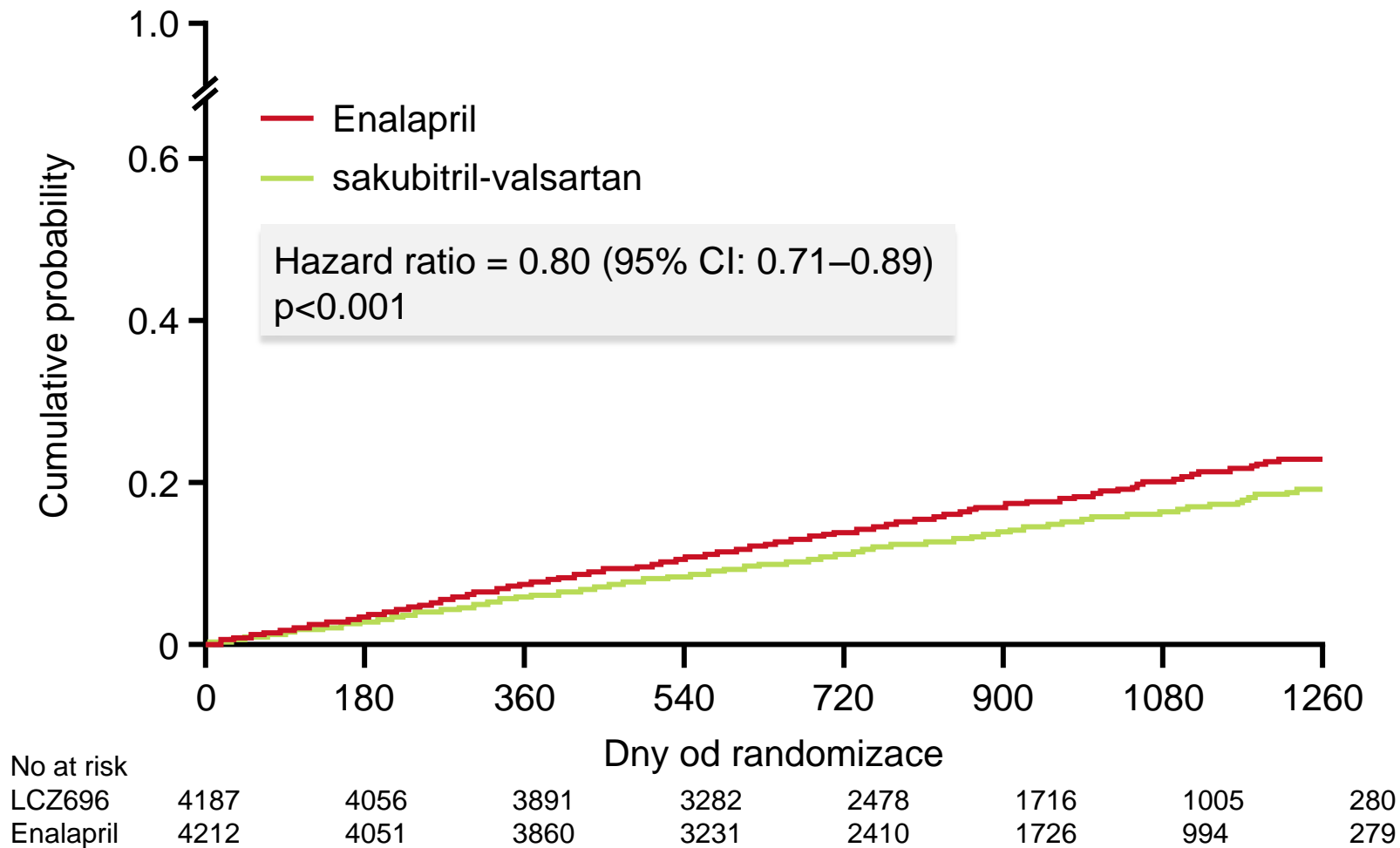
- Rozdíly ve prospěch sakubitril-valsartan byly viděny při každé interim analýze
- Během trvání studie, počty pacientů, které bylo třeba léčit k zabránění (NNT) :
  - Jedné primární události bylo 21 pacientů
  - Jednoho KV úmrtí bylo 32 pacientů

Primární endpoint:

# KV úmrtí nebo první hospitalizace pro SS

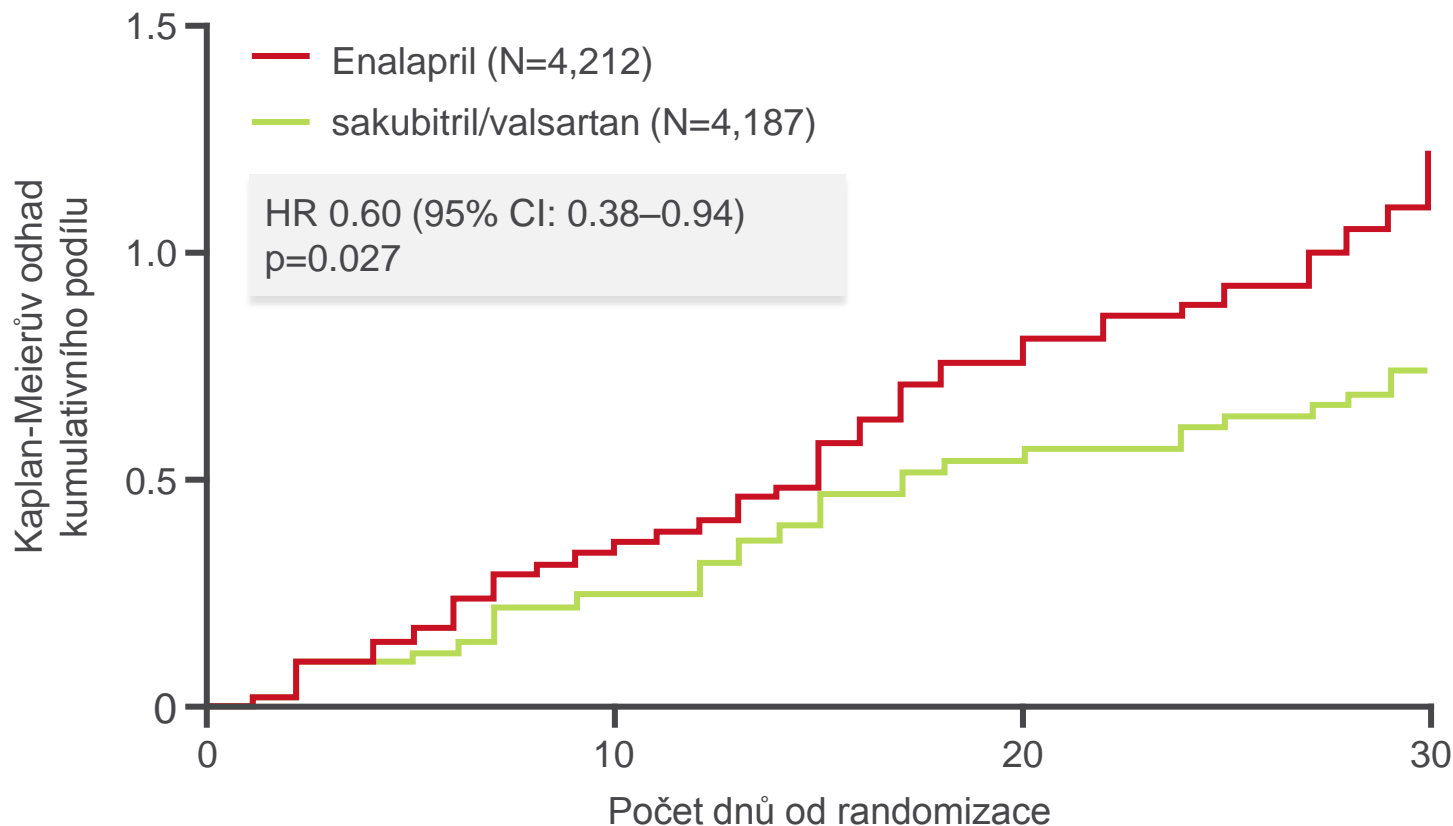


## Komponenty primárního endpointu: Úmrtí z KV příčiny





## Již během prvních 30 dnů od randomizace bylo patrné snížení počtu hospitalizací pro HF u pacientů léčených sakubitril/valsartanem

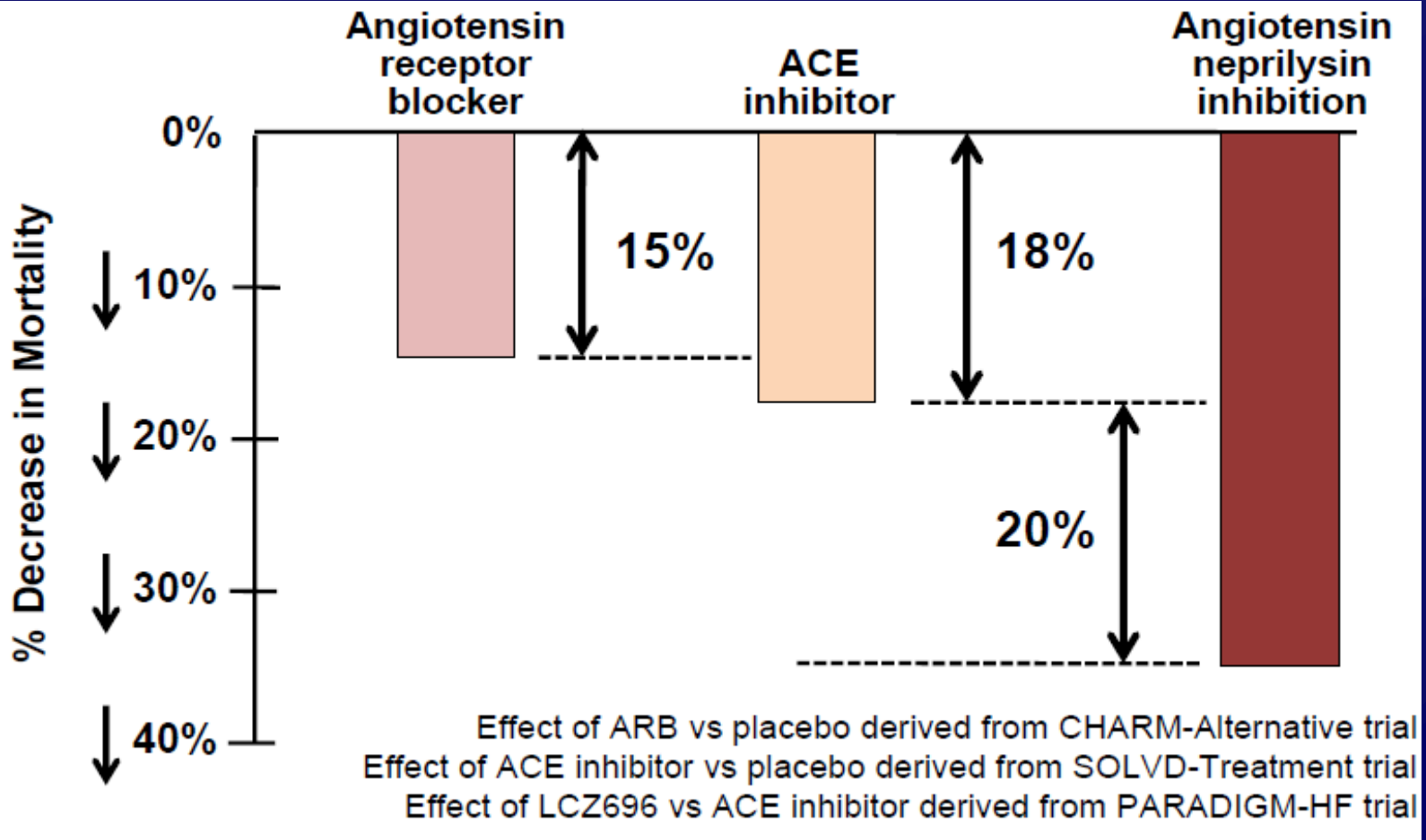


Počet pacientů v riziku

Sakubitril/v.	4,187	4,174	4,153	4,140
Enalapril	4,212	4,192	4,166	4,143

Uveden je Kaplan-Meierův odhad kumulativní pravděpodobnosti první hospitalizace pro HF během prvních 30 dnů od randomizace. Analýza po 30 dnech byla předem specifikována a představovala nejranější bod, kdy rozdíl mezi skupinami léčenými sakubitril/valsartanem a enalaprilem byl statisticky významný. HR = poměr rizik, CI = interval spolehlivosti







## PARADIGM-HF

Užívání ACEI po více než 25 let s efektem na snížení KV mortality o 18% jim dalo mandát být na prvním místě v léčbě SS!

Sakubitril-valsartan měl větší efekt na KV mortalitu o více než 20% oproti ACEI, není tedy čas uvažovat o náhradě ACEI tímto lékem?

# ARNI (Sakubitril-valsartan)

**Terapeutické indikace dle ESC Guidelines:**  
Sakubitril-valsartan je doporučen jako náhrada za ACE-i k další redukci rizika hospitalizace pro SS i ambulantních pacientů s HF-REF, kteří jsou symptomatictí i přes optimální léčbu.

Angiotensin receptor neprilysin inhibitor

Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I to further reduce the risk of HF hospitalization and death in ambulatory patients with HFrEF who remain symptomatic despite optimal treatment with an ACE-I, a beta-blocker and an MRA<sup>d</sup>

I

B

162

Všichni symptomatictí NYHA II – IV s  $EF \leq 35\%$ , kteří jsou schopni tolerovat ACE-i (nebo ARB)

# Blokátory aldosteronu

	Úvodní dávka (mg)	Maximální dávka (mg)
Spironolacton	25	50
Eplerenon	25	50

Všichni symptomatictí NYHA II – IV s  $EF \leq 35\%$

Opatrně Kalium  $> 5,0$  mmol/l.

Nutné kontroly renálních funkcí a draslíku.



Doporučení pro prevenci nebo zpoždění rozvoje manifestního srdečního selhání nebo prevenci úmrtí před rozvojem symptomů		
Doporučení	Třída <sup>a</sup>	Úroveň <sup>b</sup>
K prevenci nebo zpoždění rozvoje srdečního selhání a prodloužení života se doporučuje léčit hypertenzi.	I	A
Léčba statiny se doporučuje u pacientů s ICHS nebo s vysokým rizikem rozvoje ICHS – bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost systolické dysfunkce LK – s cílem zabránit rozvoji srdečního selhání nebo jej zpozdít, a prodloužit život.	I	A
U kuřáků nebo osob s nadměrnou konzumací alkoholu se doporučují poradenství a léčba zaměřené na zanechání kouření i snížení konzumace alkoholu s cílem zabránit rozvoji srdečního selhání nebo jej zpozdít.	I	C
Ve snaze zabránit rozvoji srdečního selhání nebo jej zpozdít je nutno zvážit ovlivňování dalších rizikových faktorů srdečního selhání (např. obezity, zvýšené glykémie).	Ila	C
U pacientů s diabetem 2. typu je nutno zvážit podávání empagliflozinu s cílem zabránit rozvoji srdečního selhání nebo jej zpozdít, a prodloužit život.	Ila	B
U pacientů s asymptomatickou systolickou dysfunkcí LK a s anamnézou infarktu myokardu se doporučuje podávat ACEI s cílem zabránit rozvoji srdečního selhání nebo jej zpozdít, a prodloužit život.	I	A
U pacientů s asymptomatickou systolickou dysfunkcí LK a bez anamnézy infarktu myokardu se doporučuje podávat ACEI s cílem zabránit rozvoji srdečního selhání nebo jej zpozdít.	I	B
U pacientů se stabilní ICHS i bez prokázané systolické dysfunkce LK je nutno zvážit podávání ACEI s cílem zabránit rozvoji srdečního selhání nebo jej zpozdít.	Ila	B
U pacientů s asymptomatickou systolickou dysfunkcí LK a s anamnézou infarktu myokardu se doporučuje podávání beta-blokátorů s cílem zabránit rozvoji srdečního selhání nebo jej zpozdít, a prodloužit život.	I	B
Implantace ICD se doporučuje u pacientů: a) s asymptomatickou systolickou dysfunkcí LK (EFLK ≤ 30 %) ischemické etiologie, kteří prodělali akutní infarkt myokardu nejméně před 40 dny; b) s asymptomatickou neischemickou dilatační kardiomyopatií (EFLK ≤ 30 %), jimž je poskytována OMT, s cílem zabránit náhlé smrti a prodloužit život.	I	B



**U pacientů s DM 2 typu je nutno zvážit podávání empagliflozinu s cílem zabránit rozvoji srdečního selhání nebo jej odložit a prodloužit život **Ila B****

# **SGLT2 inhibitory - glifloziny**

Glifloziny představují perspektivní skupinu PAD, která vykazuje příznivé KV účinky, a klinické studie nám ukazují jejich postavení nejen v léčbě diabetes mellitus ale také v léčbě srdečního selhání a možná i hypertenze

# Snížení tepové frekvence

- **Betablokátory**
- **Blokátory  $I_f$  kanálu**
- **Digoxin**





# BETA BLOKÁTORY

přípravek	počáteční dávka (mg)	cílová dávka (mg)
bisoprolol	1x 1,25	1x 10
carvedilol	2x 3,125	2x 25
metoprolol ZOK	1x 12,5 - 25	1x 200
nebivolol	1x 1,25	1x 10



# Ivabradin

U kompenzovaného SS se sin. rytmem,  
kdy navzdory max. toleranové dávce BB je  
TF nad 70/min (EMA 75)

IIa,B

Dávka: úvodní	2 x 5,0 mg
cílová	2 x 7,5 mg



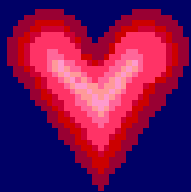
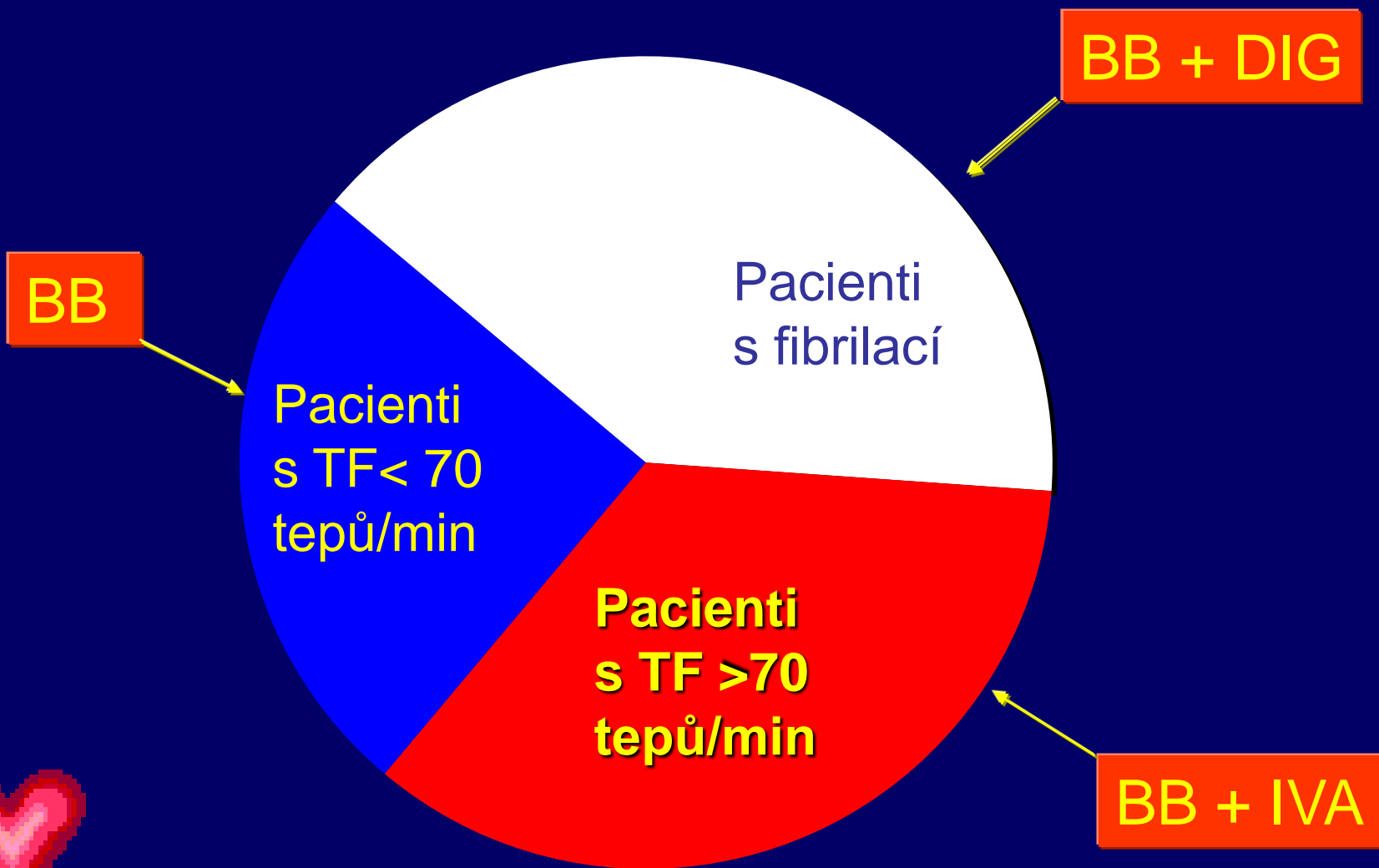
# ***DIGOXIN***

- 1. Symptomatický nemocný se sinusovým rytmem ke snížení hospitalizací.**
- 2. Symptomatický nemocný s fibrilací síní ke kontrole TF (dop. TF 70-90).**
- 3. Symptomatický nemocný s fibrilací síní ke kontrole rytmu ???**
- 4. U nemocných se SR ve studii DIG nezlepšil prognózu snížil však počet hospitalizací. Pokud vede ke klinickému zlepšení, je indikován.**

**Dop. hladina: 0,55 - 0,9 ng/ml = 0,6-1,1 nmol/L**



# Bradykardizující léčba u CHSS



# Pacient se symptomatickým HFrEF

**Léčba ACEi a betablokátory**  
(titrovat do max. tolerovaných dávek)

Stále symptomatický  
a  $EF \leq 35\%$

Ano

**Přidat MRA**  
(titrovat do max. tolerovaných dávek)

Ano

Stále symptomatický  
a  $EF \leq 35\%$

Ano

Toleruje ACEi  
nebo ARB

**Nahradit  
ACEi za ARNI**

Sin. rytmus,  
QRS  $\geq 130$ ms

**Zhodnot' pro  
indikace  
CRT**

Sin. rytmus,  
SF  $\geq 70$ /min.



**ivabradin**

Tyto léčebné postupy se mohou kombinovat, je-li to indikováno

Rezistentní symptomy

Zvážit digoxin nebo H-ISD  
Nebo LVAD nebo transplantaci

Žádná další akce, zvážit  
snížení dávky diuretika

 Doporučení třídy I  
 Doporučení třídy II

Diuretika k úlevě od příznaků a známek městnání

Je-li  $EF \leq 35\%$  i přes optimální farmakoterapii nebo je v anamnéze symptomatická VT/VF, implantovat ICD

# Děkuji Vám za pozornost

