

Praktické aspekty léčby sakubitril-valsartanem u pacientů s komorbiditami

Filip Málek

Nemocnice Na Homolce, Praha

Symposium firmy NOVARTIS

XXVI. Výroční sjezd ČKS

Brno 8.5.2018

Obsah sdělení

- Komorbidity srdečního selhání – přehled
- Léky modifikující průběh srdečního selhání
- Farmakoterapie selhání podle funkce ledvin
- Sakubitril-valsartan u pacientů s komorbiditami
- Kazuistika

Komorbidity srdečního selhání

- Arytmie a poruchy převodu
- Angina pectoris a ICHS
- Kachexie a sarkopenie, Rakovina
- Poruchy CNS včetně deprese
- Diabetes mellitus
- Erektální dysfunkce
- Hyperurikémie a dna, Hypokalémie, hyperkalémie
- Hyperlipidémie, Hypertenze
- Deficit železa a anémie, Chronické onemocnění ledvin
- Onemocnění plic
- Obezita
- Poruchy dýchání ve spánku
- Chlopenní vady

Speciální problémy u CHSS - charakteristiky

- Vysoká prevalence v populaci CHSS
- Výskyt koreluje s pokročilostí CHSS
- Nezávislý prognostický význam
- Léčba ve stadiu výzkumu
- Přesahují rámec oboru kardiologie

Speciální problémy u CHSS

- přehled

- Kardiorenální syndrom
- Poškození jaterních funkcí
- Anémie, deficit železa
- Poruchy plicních funkcí
- Hypotyreóza, Kachexie, Deprese
- Poruchy dýchání vázané na spánek
- Arteriální a žilní trombóza
- Další ...

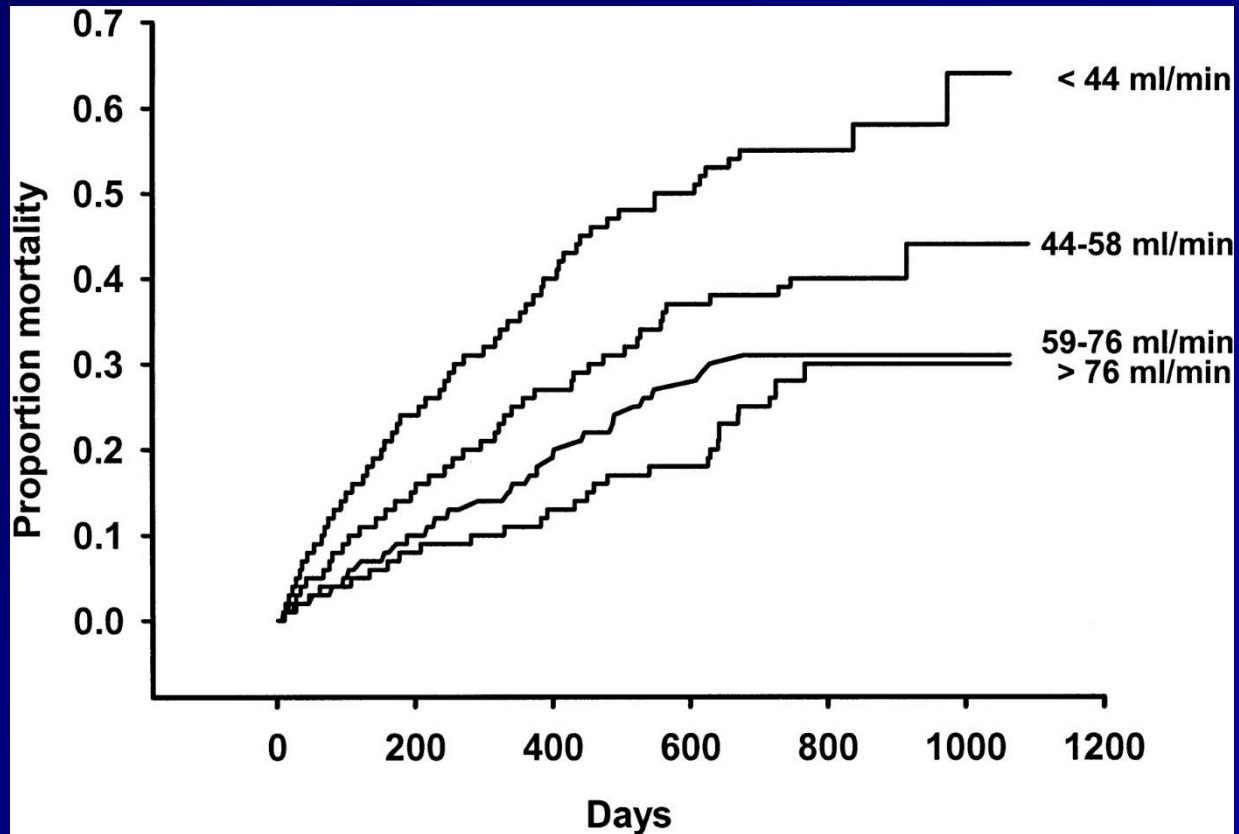
Význam renální insuficience u pacientů s chronickým SS

**Snížení renálních funkcí je nejsilnějším
predikátorem mortality u pacientů
s CHSS**

Hillege, H. L. et al. Circulation 2000;102:203-210

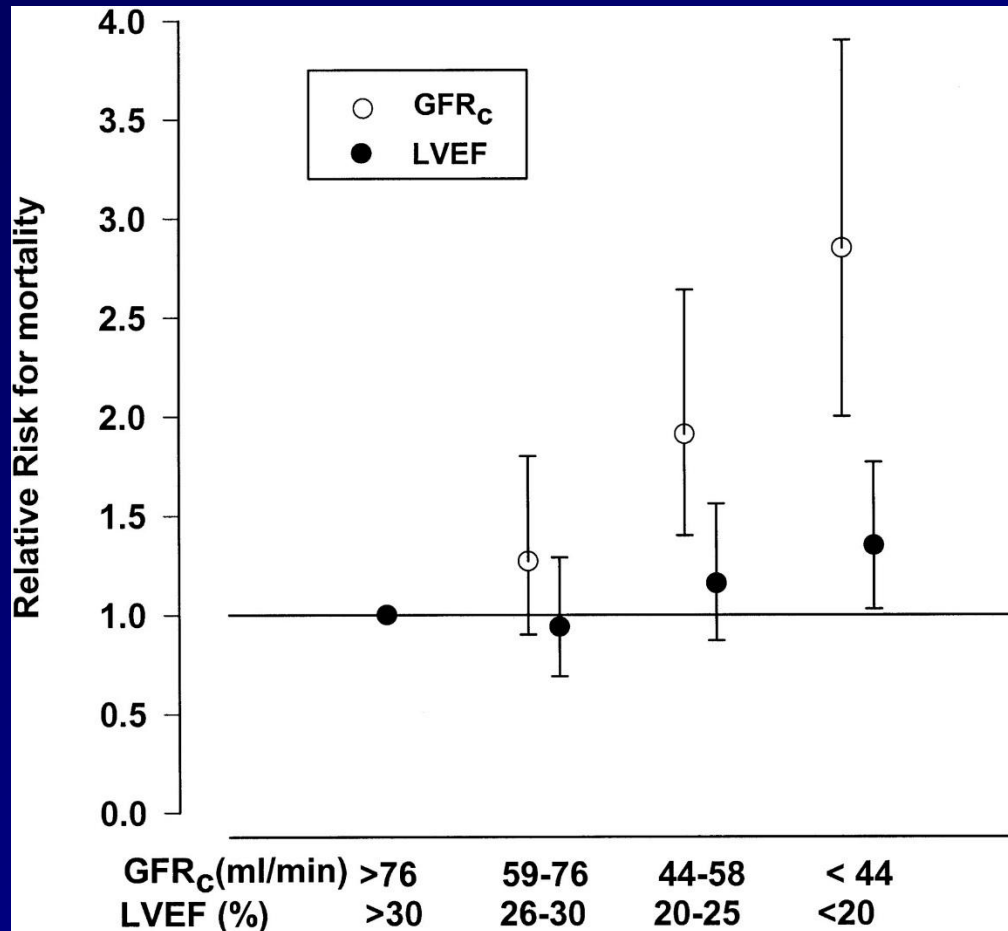
McAlister, FA et al. Circulation 2004;109:1004-1009

Mortalita u souboru 1906 pacientů s CHSS NYHA III/IV, $EF \leq 35\%$, podle GFR (Cockcroft-Gault)



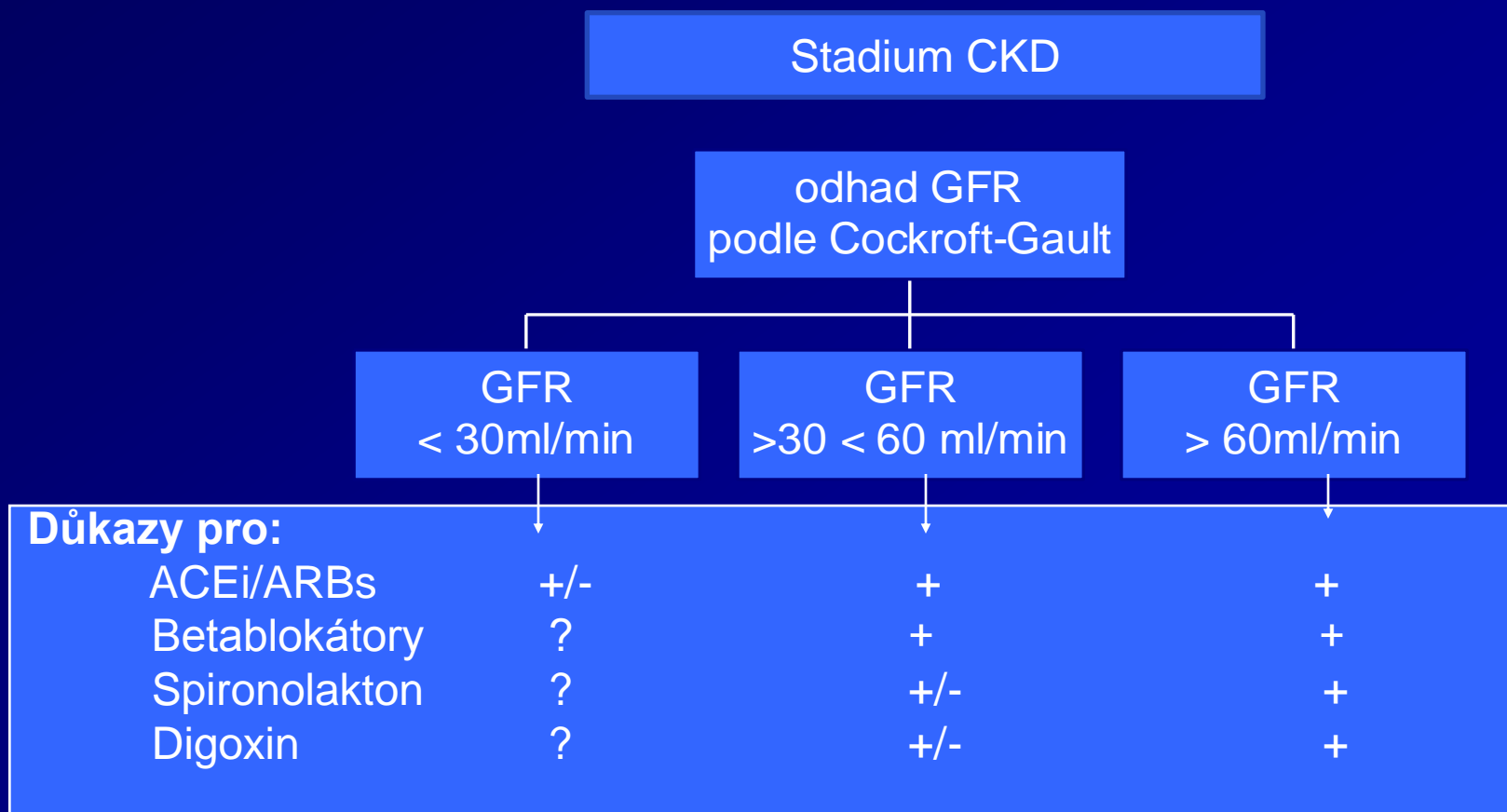
Hillege, H. L. et al. *Circulation* 2000;102:203-210

Riziko úmrtí podle úrovně LVEF a GFR u pacientů s CHSS



Farmakoterapie CHSS podle stadia CKD

Evidence Based Medicine



Shlipak, Ann Intern Med 2003,138:917-924.

Farmakoterapie CHSS podle GFR (n = 754, 76% NYHA II,III, 40% GFR<60ml/min)

GRF ml/min Léky	≥90 n = 129	60-89 n = 206	30-59 n = 301	<30 n = 118
ACEi	92 %	93 %	84 %	75 %
ARBs	6 %	5 %	4 %	3 %
BB	57 %	53 %	40 %	34 %
Spirono	12 %	13 %	5 %	4 %
Digoxin	62 %	68 %	68 %	64 %

Predikce mortality pacientů s CHSS a CKD, follow-up 2.5 roku, Coxův krokový model

Parametr	p	Hazard ratio	95% CI
s.kreatinin *	0.002	1.002	1.001-1.003
Věk **	<0.001	1.03	1.02-1.04
Ženské pohlaví	<0.001	0.63	0.49-0.80
NYHA III/IV	<0.001	1.92	1.52-2.43
Betablokátory	<0.001	0.57	0.45-0.72
Spironolakton	0.001	0.13	0.04-0.42
Vazodil. th.	0.001	0.41	0.24-0.69
Syst. dysfunkce	0.002	1.54	1.18-2.02
ACEi	0.001	0.60	0.45-0.81

* vzestup o 1 μmol/l, ** zvýšení o 1 rok

Léky modifikující průběh onemocnění u CHSS a sníženou EF LK

Léková skupina	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACEI	Ano	Ano	Ano	Ano
BB	Ano	Ano	Ano	Ano
ARB		Ano	Ano	Ano
MRA		Ano	Ano	Ano
ARNI (sakubitril/valsartan)		Ano	Ano	Ano
Ivabradin		Ano	Ano	

Algoritmus léčby HFrEF

Terapie ACEI a BB s titrací dávek

Diuretika pro odstranění příznaků kongesce a otoků
ICD při EF LK $\leq 35\%$

Stále obtíže,
EF LK $\leq 35\%$

Přidání MRA a titrace dávky

ne

Toleruje
ACEI/ARB

ARNI místo
ACEI

Sinus a QRS
 ≥ 130

CRT

Sinus TF
 ≥ 70

ivabradine

Kombinace výše uvedeného

Pokračující obtíže

ano

Digoxin, H-ISDN,
LVAD, OTS

ne

Bez změny, regulace
dávky diuretik

Dávkování ARNI (sakubitril-valsartan)

podle TK, funkce ledvin a stupně jaterního poškození

Systolický TK (sTK)	Zahajovací dávka	Cílová dávka
≥ 110 mmHg	2 x 49/51 mg *	2 x 97/103 mg
100-110	2 x 24/26 mg *	2 x 49/51-97/103 mg **
< 100	Nedoporučeno	
eGFR	Zahajovací dávka	Cílová dávka
>60	2 x 49/51 mg *	2 x 97/103 mg
30-60	2 x 24/26 mg *	2 x 49/51-97/103 mg **
< 30	2 x 24/26 mg *	2 x 49/51-97/103 mg **
Konečné stadium CKD	Nedoporučeno	
Child-Pugh skóre	Zahajovací dávka	Cílová dávka
A	2 x 49/51 mg *	2 x 97/103 mg
B nebo ALT/AST > 2 x UNL	2 x 24/26 mg *	2 x 49/51-97/103 mg **
C	Nedoporučeno	

* titrace dávky zdvojnásobením po 2-4 týdnech

** cílová dávka dle úrovně TK, při poklesu TK v průběhu léčby se dávka snižuje

SPC ENTRESTO™, datum poslední revize textu 16.06.2016.

Bezpečnost léčby

Příhoda, n (%)	Entresto (n=4187)	Enalapril (n=4212)	p- hodnota
Hypotenze			
Symptomatická	588 (14,0)	388 (9,2)	<0,001
Symptomatická se systolickým TK <90 mmHg	112 (2,7)	59 (1,4)	<0,001
Zvýšený sérový kreatinin			
≥2,5 mg/dl	139 (3,3)	188 (4,5)	0,007
≥3,0 mg/dl	63 (1,5)	83 (2,0)	0,10
Zvýšený sérový draslík			
>5,5 mmol/l	674 (16,1)	727 (17,3)	0,15
>6,0 mmol/l	181 (4,3)	236 (5,6)	0,007
Kašel	474 (11,3)	601 (14,3)	<0,001
Angioedém (hodnoceno zaslepenou odbornou komisí)			
Žádná léčba nebo použití pouze antihistaminik	10 (0,2)	5 (0,1)	0,19
Katecholaminy nebo glukokortikoidy bez hospitalizace	6 (0,1)	4 (0,1)	0,52
Hospitalizace bez ohrožení dýchacích cest	3 (0,1)	1 (<0,1)	0,31
Ohrožení dýchacích cest	0	0	---

- Hodnocenou léčbu přestalo v důsledku nežádoucí příhody (10,7 vs. 12,3%; p=0,03) užívat méně pacientů ve skupině LCZ696 než ve skupině s enalapilem

Kazuistika – pacientka J.Z. 70 let (nar. 1947)

Anamnéza:

- Polymyozitida od 2009 s nekrotickou myopatií dle biopsie
- Chronická virová hepatitida C od 1997 st.p. terapii interferonem a ribavirinem- Autoimunitní hepatitida v.s. lékově indukovaná 2009
- Raynaudův fenomen od 2007

Kazuistika

– anamnéza pokrač.

- St.p. borrelióze 1990
- - St.p. hysterektomii s levostran. adnexektomií 1981
- - St.p. appendektomii 1982
- - St.p. fraktuře bérce vpravo 1963
- - St.p. frakuře levého hlezna a levého předloktí 2007

Kazuistika

– anamnéza pokrač.

- Paroxysmál. fibrilace síní s tendencí k rychlejší komorové odpovědi od 2005 (normální EF LK)
 - Od 2010 dušnost NYHA II, bolesti na hrudi v klidu i při námaze, bez propagace. Palpitace několik minut několikrát týdně i denně. Neguje otoky DK a synkopy.

Kazuistika č. 3 - pokrač.

KTI = 0,63, výpotek vpravo, kongesce 0-1



Kazuistika - pokrač.

- SKG: minimální nástěnné nerovnosti, systolická dysfunkce LK. Mitrální regurgitace
- NMR srdce: Závažná dysfunkce (EF: 32%) dilatované levé komory (EDV 210 ml) při akinéze basální třetiny spodní a zadní stěny s průkazem transmurálního pozdního enhancementu. Akinéza či výrazná hypokinéza basální poloviny inferoseptální oblasti. Mitrální regurgitace.

Kazuistika - pokrač.

- 5/2014: měsíc zhoršená námahová dušnost s akcelerací v posledním týdnu do NYHA III (nemohla z bytu dojít k autu), bez AP bez synkopy
- Zjištěna AVB II stupně, intermitentně AVB IIIst. s náhradním rytmem
- Implantace BIV kardiostimulátoru (St. Jude Medical FRONTIER II)- 28.5.2014

Kazuistika - pokrač.

- Plánovaná kontrola 10/2017 – stabilní, ale stále dušnost při jakékoli větší zátěži NYHA III (1 patro schodů), bez zn. kongesce
- TK 127/72,
- EKG: síní spouštěná BiV stimulace 64/min, morf. RBBB

Medikace:

- CALCICHEW D3 500 MG/ 200 1-0-0
- CONCOR COR 5 MG 1-0-0
- FURON 40 MG 1-0-0
- LORISTA 50 1-0-1
- VEROSPIRON 1-0-0
- VIGANTOL 3 kapky ráno v 8h

Kazuistika - pokrač.

- Labs: kreat 109, kalkul. eGFR 44 ml/min
- Norm. bilirubin, albumin, AST, ALT, GMT
- Změna terapie:
 - Sakubitril-valsartan
ENTRESTO 24/26 mg 1-0-1
 - Losartan stop

Kazuistika - pokrač.

■ Kontrola 1/2018:

zlepšena! dušnost až při výrazně větší zátěži (2 patra schodů)

NTproBNP 406....215 pmol/l

(3433 pg/ml.....1818 pg/ml)

**TK 130/80, zvýšena dávka Entresto
na 49/51 mg 2x denně**

Kazuistika - závěr

- Z léčby sakubitril-valsartanem může profitovat i interně polymorbidní pacientka s CHSS a neischemickou KMP.

Děkuji vám za pozornost