

Praktické aspekty farmakologické léčby pacienta se srdečním selháním

Radek Pudil

1.interní kardiologická klinika

LF UK a FN Hradec Králové



Srdeční selhání v praxi

Symposium Novartis s.r.o., Pharma

XXVII. Výroční sjezd České kardiologické společnosti

14. Května 2019, Brno

Now, no one would any longer dispute that, by applying all evidence-based discoveries, HF is now becoming a preventable and treatable disease.

2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Cíle léčby srdečního selhání

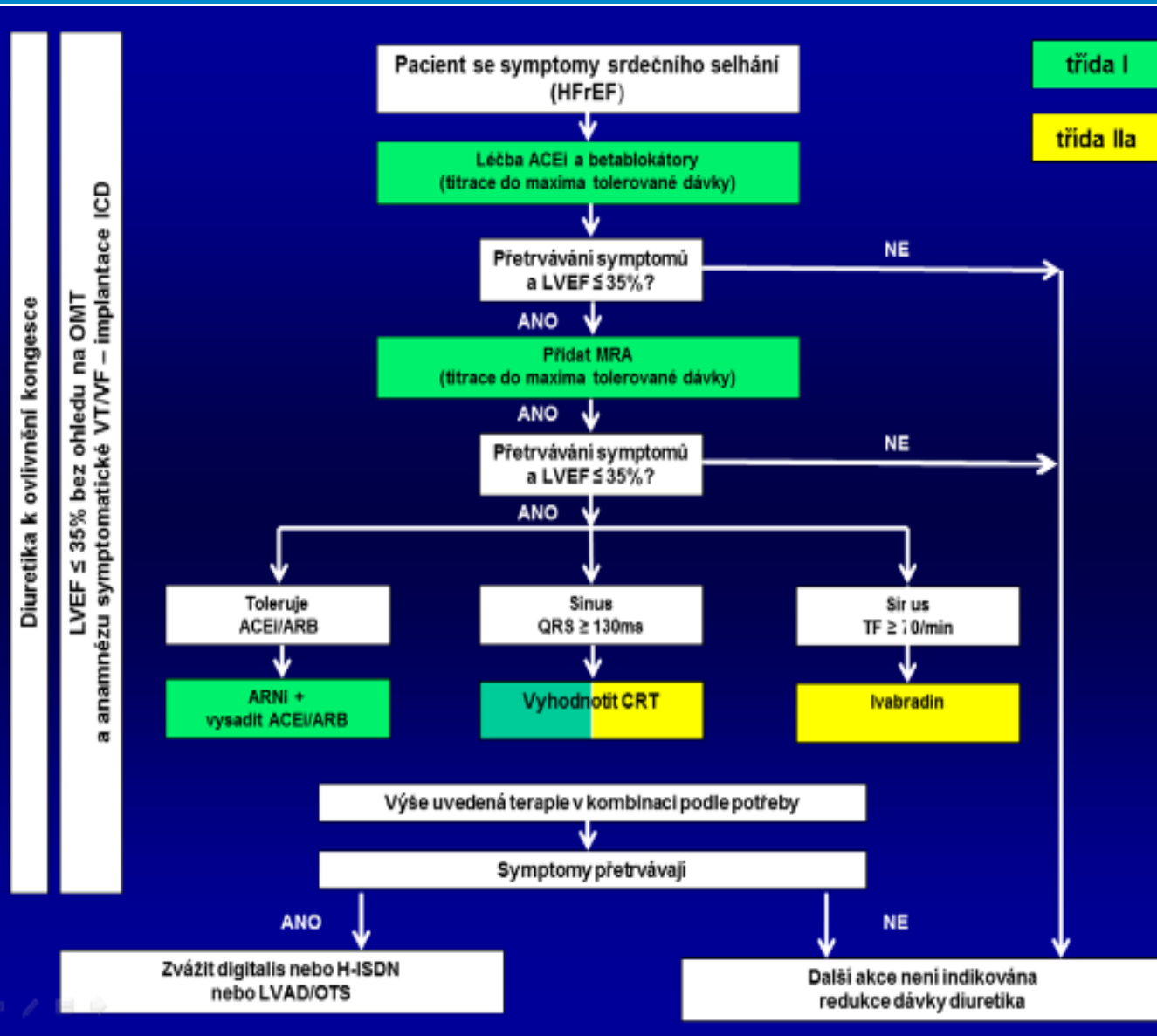
Hlavní cíle podle ESC

- zlepšení klinického stavu
- funkční kapacity
- kvality života
- prevence rehospitalizací
- snížení mortality - ACEi (ARNi), MRA a betablokátory, ICD/CRT

Prostředky

- včasná diagnostika a zahájení léčby srdečního selhání (zpomalení progresu)
- identifikace stavů, které potenciálně vedou k rozvoji srdečního selhání a jejich důsledná léčba (oddálení nástupu)
- terapie komorbidit

Algoritmus terapie chronického HFrEF



Inhibitory ACE

Indikace:

- potenciálně všichni pacienti s LVEF < 40%
- terapie 1. linie (společně s betablokátořem a MRA) u pacientů NYHA II-IV
- benefit pro pacienty s asymptomatickou dysfunkcí levé komory

Kontraindikace:

- anamnéza angioedému
- bilaterální stenóza renálních arterií
- těhotenství/plánování otěhotnění
- známá alergická reakce

	Počáteční dávka (mg)	Cílová dávka (mg)
ACEI		
Captopril ^a	3x 6,25	3x 50
Enalapril	2x 2,5	2x 20
Lisinopril ^b	1x 2,5–5,0	1x 20–35
Ramipril	1x 2,5	1x 10
Trandolapril ^a	1x 0,5	1x 4

Inhibitory ACE

Zvýšená opatrnost:

- významná **hyperkalemie** ($K^+ > 5\text{mmol/l}$)
- významná **porucha funkce ledvin** (kreatinin $> 221\ \mu\text{mol/l}$ nebo $\text{eGFR} < 30\ \text{ml/min/1,73m}^2$)
- symptomatická nebo těžká asymptomatická **hypotenze** ($\text{sTK} < 90\text{mmHg}$)
- lékové interakce:
 - suplementace K^+ /kalium šetřící diuretika
 - MRA
 - inhibitory reninu
 - NSAID
 - trimethoprim/trimethoprim-sulfamethoxazol
 - substituenty s vysokým obsahem K^+

Inhibitory ACE

Praktický postup:

- kontrola renálních funkcí
- zahájení nízkými dávkami
- násobení dávky nejdříve za 14 dní (ambulantní péče), během hospitalizace možno rychleji (monitorace TK a laboratoře pacienta)
- dosáhnout cílové dávky
- pokud nelze dosáhnout cílové dávky, zůstat alespoň na nižších tolerovaných dávkách (alespoň nějaký ACEi je lepší než žádný)
- po zahájení léčby a po dosažení cílové dávky kontrola biochemie vždy za 2 týdny (urea, kea, K⁺), následně každé 4 měsíce
- role sestry specialistky:
 - v up-/down titraci (pokud to legislativa umožňuje)
 - edukaci pacienta, telef. monitoringu

Inhibitory ACE

Asymptomatický pokles TK:

- většinou nevyžaduje změnu terapie

Symptomatická hypotenze:

- nevolnost/bolest hlavy jsou časté
- zvážit vysazení/úpravu dávky ostatní hypotenzivní medikace (nitráty, Ca blokátory, ostatní vazodilatancia)
- při absenci retence tekutin – úprava dávky/vysazení diuretika

Kašel:

- častý příznak nemocných se srdečním selháním, často kuřáků s plicním onemocněním
- může být příznakem incipientního zhoršení/edému plic
- pokud obtíže trvají (rušení spánku) či při podezření na vliv ACEi (vymizí po vysazení, vrátí se po návratu) vysazení ACEi a náhrada ARB

Inhibitory ACE

Zhoršení renálních funkcí a hyperkalémie:

- mírný vzestup urey, kreatininu a draslíku je častý, obvykle asymptomatický a nevyžaduje reakci
- vzestup kreatininu do 50% vstupní hodnoty nebo do 266 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR do 25 ml/min/1.73 m²) a K⁺ do 5,5mmol/l jsou ještě akceptovatelné, vyžadují však časnou kontrolu
- při vzestupu je nutné zvážit ukončení medikace kalium šetřícími diuretiky, potenciálně ledviny ovlivňující medikací (NSAID)
- v případě absence retence tekutin omezení diuretik
- vhodné zvážit snížení dávky ACEi/ARB (na polovinu) a opakovat biochemické vyšetření do 1-2 týdnů

Inhibitory ACE

Zhoršení renálních funkcí a hyperkalémie:

- při vzestupu K^+ $> 5,5$ mmol/l, kreatininu o 100% či > 310 μ mol/l (eGFR < 20 ml/min/1.73 m²), terapii ACEi/ARB ukončit
- při změnách hladin K^+ , urey a kreatininu obecně – nutnost častých kontrol biochemie
- pokud nedojde k úpravě, vyšetření specialistou

Betablokátory

Indikace:

- potenciálně všichni pacienti se stabilním srdečním selháním (LVEF < 40%, NYHA II-III)
- terapie 1. linie (společně s ACEi a MRA) se zahájením terapie co nejdříve po iniciální stabilizaci
- pacienti s těžkým selháním (NYHA IV) mají benefit z terapie BB, léčba by měla probíhat pod dohledem zkušeného lékaře

Kontraindikace:

- AV blokáda 2. nebo 3. stupně (při absence PM)
- kritická končetinová ischémie
- astma je relativní KI: zejména při použití selektivní BB (vhodné současné sledování pneumologem)
- COPD není kontraindikace
- známá alergická reakce/nežádoucí účinek



Betablokátory

Zvýšená opatrnost:

- těžké selhání (NYHA IV)
- současná nebo nedávná (< 4 týdny) exacerbace HF (hospitalizace), AV blokáda, bradykardie (< 50/min)
- u pacientů s perzistujícími známkami významné retence tekutin, hypotenzí sTK < 90mmHg), zvýšenou náplní KŽ, ascitem, významnými otoky DKK – nejprve dosáhnout euvolémie a pak zahájit terapii betablokátory
- současná medikace: (riziko bradykardie/AV blokád):
 - verapamil, diltiazem (ukončit medikaci)
 - digoxin
 - amiodaron
 - ivabradin

Betablokátory

Strategie léčby:

- zahájení nízkou dávkou za stabilních podmínek
- zdvojnásobení dávky nejdříve po 2 týdnech
- pokud nelze dosáhnout cílové dávky – alespoň nějaký BB je lepší než žádný
- sledování frekvence, TK a klinického stavu (známek retence tekutin, vzestupu váhy)
- role sestry specialistky

	Počáteční dávka (mg)	Cílová dávka (mg)
Beta-blokátory		
Bisoprolol	1× 1,25	1× 10
Carvedilol	2× 3,125	2× 25 ^d
Metoprolol sukcinát (CR/XL)	1× 12,5–25	1× 200
Nebivolol ^e	1× 1,25	1× 10

Betablokátory

Zhoršení symptomů (dušnost, únavy, otoků, nárůst váhy):

- **nárůst retence tekutin:** zvýšení dávky diuretiky, pokud bez efektu snížit dávku betablokátoru na $\frac{1}{2}$
- **nárůst únavy (nebo bradykardie):** snížit dávku betablokátoru na $\frac{1}{2}$, zhodnotit efekt za 1-2 týdny
- významné zhoršení stavu: snížit dávku betablokátoru na $\frac{1}{2}$

Bradykardie:

- ekg k vyloučení AV blokády
- $< 50/\text{min}$ a zhoršení symptomů: snížit dávku betablokátoru na $\frac{1}{2}$ nebo přerušit terapii BB
- revidovat ostatní medikaci (současné užití digoxinu, amiodaronu, diltiazemu či verapamilu)

Betablokátory

Asymptomatický pokles TK:

- většinou nevyžaduje úpravu terapie

Symptomatická hypotenze:

- slabost, bolest hlavy, zmatenost - přehodnotit nutnost ostatní hypotenzní medikace (snížení dávky/vysazení)
- při absenci známek retence tekutin – redukce/vysazení diuretika

Indikace:

- potenciálně všichni pacienti s perzistujícími symptomy srdečního selhání (NYHA II-IV) a LVEF $\leq 35\%$ I přes terapii ACEi(ARB) a betablokátory

Kontraindikace:

- známá alergie či nežádoucí účinky léku

Dávkování:

	Počáteční dávka (mg)	Cilová dávka (mg)
MRA		
Eplerenon	1x 25	1x 50
Spirolacton	1x 25	1x 50

Zvýšená opatrnost:

- hyperkalémie > 5,0mmol/l
- významná porucha funkce ledvin (kreatinin > 221 μ mol/l (eGFR < 30 ml/min/1.73 m²))
- současná medikace:
 - suplementace K⁺/ kalium šetřící diuretika (amilorid, triamteren, včetně kombinovaných přípravků)
 - ACEi/ARB/inhibitory reninu
 - NSAID
 - trimethoprim/trimethoprim-sulfamethoxazol
 - substituenty s vysokým obsahem K⁺
 - silné inhibitory CYP3A4 (ketokonazol, intrakonazol, klaritromycin, telitromycin, aj.)

Strategie léčby:

- kontrola funkce ledvin a kalémie
- zahájit nízkou dávkou
- up-titrace nejdříve za 4-8 týdnů
- kontrola biochemie za 1-4 týdny od zahájení terapie/zvýšení dávky, dále za 2 a 4 měsíce, 6,9 a 12 měsíců, poté pravidelné kontroly každé 4 měsíce
- při vzestupu $K^+ > 5,5$ mmol/l nebo kreatininu > 221 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR $< 30\text{ml/min/1,73 m}^2$) – snížit dávku na $\frac{1}{2}$ a časně zkontrolovat
- při vzestupu $K^+ > 6,0$ mmol/l nebo kreatininu > 310 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR $< 20\text{ml/min/1,73 m}^2$) – vysadit MRA a provést další kontrolu

Zhoršení renálních funkcí a hyperkalémie:

- základní obava ze vzestupu $K^+ > 6\text{mmol/l}$
- vysazení K^+ šetřících (amilorid) a potenciálně nefrotoických (NSAID)
- není doporučována současná terapie ACEi + ARB a MRA
- vysazení doplňků obsahující K^+
- v případě gynekomastie náhrada spironolaktonu za eplerenon

Diuretika

Indikace:

- potenciálně všichni pacienti se symptomy kongesce bez ohledu na LVEF
- u pacientů s HFrEF vždy v kombinaci s ACEi(ARB), BB či MRA pokud nejsou tyto kontraindikovány
- thiazidy mohou být užity u pacientů se zachovalou funkcí ledvin a mírnými známkami kongesce, ale těžší formy většinou vyžadují užití kličkových diuretik (nebo jejich kombinace s thiazidy či MRA)

Kontraindikace:

- nejsou indikována u pacientů bez známek kongesce
- známá alergie či nežádoucí účinky léku

Diuretika

Strategie léčby:

- kontrola funkce ledvin a elektrolytů
- zahájení nízkou dávkou a současným dosažením efektu (tj. diuréza se ztrátou váhy 0,75-1l/den)
- adjustace dávky diuretika podle symptomů kongesce, TK a renálních funkcí
- snaha využít nejmenší dávky udržující euvolemii (tzv. suchou váhu pacienta)
- kontrola biochemie za 1-2 týdny po zahájení léčby (urea, kreatinin, K⁺)
- informovaný pacient si může adjustovat dávku diuretika, lépe po konzultaci s lékařem či sestrou specialistkou (role edukace)

Diuretika

Asymptomatický pokles TK:

- možná redukce dávky diuretika, pokud nejsou známky retence

Symptomatická hypotenze (slabost):

- pokud nejsou známky kongesce - redukce dávky diuretika,
- zvážit medikaci ostatními hypotenzívy

Hypokalemie/hypomagnezemie:

- zvýšit dávku ACEi (ARB)
- přidat MRA, suplementace K⁺, Mg

Hyperurikemie/dna:

- profylaxe alopurinolem
- symptomatická dna – kolchicin
- zákaz NSAID

Hyponatrémie:

- **volumdeplece:**
 - stop thiazid, nahradit furosemidem
 - případně snížení/ukončení medikace diuretikem
- **nadměrná hydratace:**
 - restrikce tekutin
 - zvýšení dávky kličkového diuretika
 - ? tolvaptan
 - iv. inotropní podpora
 - zvážení ultrafiltrace

Diuretika

Hypovolemie/dehydratace:

- úprava příjmu tekutin, redukce/přerušování medikace diuretikem

Nedostatečná odpověď na diuretickou terapii:

- kontrola adherence pacienta k léčbě, kontrola příjmu tekutin
- zvýšení dávky diuretika
- přidání/zvýšení dávky MRA
- kombinace furosemidu a thiazidu
- kličková diuretika 2x denně – na prázdný žaludek
- krátká kúra iv. podání diuretik
- v těžkých stavech zvážit ultrafiltraci

Zhoršení funkce ledvin:

- vyloučení hypovolemie/dehydratace,
- vyloučit ostatní potenciálně nefrotoxickou medikaci (NSAID, trimetoprim)
- vysadit MRA
- v případě současné medikace furosemidu a thiazidu – vysadit thiazid
- zvážit snížení dávky ACEi (ARB)
- zvážit hemodialýzu/hemofiltraci

Diuretika

Diuretika	Počáteční dávka (mg)	Obvyklá denní dávka (mg)		
Kličková diuretika^a				
Furosemid	20–40	40–240		
Bumetanid	0,5–1,0	1–5		
Torasemid	5–10	10–20		
Thiazidová diuretika^b				
Bendoflumethiazid	2,5	2,5–10		
Hydrochlorothiazid	25	12,5–100		
Metolazon	2,5	2,5–10		
Indapamid ^c	2,5	2,5–5		
Draslík šetřící diuretika^d				
	+ ACEI/ ARB	– ACEI/ ARB	+ ACEI/ ARB	– ACEI/ ARB
Spironolacton/ eplerenon	12,5–25	50	50	100–200
Amilorid	2,5	5	5–10	10–20
Triamteren	25	50	100	200

Indikace:

- léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí u dospělých pacientů (LVEF \leq 35%), u kterých nedošlo ke zmírnění symptomů při terapii ACEi, betablokátory a MRA

Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku
- současné užívání s ACE inhibitory (nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitorem a ARB)
- angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitory nebo s léčbou ARB v anamnéze
- dědičný nebo idiopatický angioedém
- současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR $<$ 60 ml/min/1,73 m²)
- závažná porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza
- druhý a třetí trimestr těhotenství

Zahájení terapie:

- vysazení terapie ACEi či ARB alespoň 36 hodin před 1. podáním léku
- doporučená zahajovací dávka:
 - 2 x denně á 49 mg/51 mg dvakrát denně
- zvýšení dávky na dvojnásobek:
 - za 2-4 týdny (97 mg/103 mg)

Co ovlivňuje výši dávky:

- krevní tlak
- hladina kalia
- renální funkce
- jaterní funkce

Krevní tlak

- systolický TK <100 mmHg – léčbu nezahajovat
- systolický TK \geq 100 až 110 mmHg - zvážit zahajovací dávku 24 mg/26 mg dvakrát denně
- hypotenze po nasazení léčby: (sTK \leq 95 mmHg) nebo symptomatická hypotenze → úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení

Hladina draslíku

- léčba se nemá zahajovat u pacientů se sérovou hladinou draslíku >5,4 mmol/l
- při hyperkalemii → úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení

Renální dysfunkce

- **lehká forma** (eGFR: 60-90 ml/min/1,73 m²) – bez úpravy dávky
- **středně těžká** (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²) - zahajovací dávka 24 mg/26 mg 2xD, dále titrace dle tolerance (TK a kalemie)
- **těžká porucha** (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) – omezené zkušenosti - s opatrností + doporučená zahajovací dávka je 24 mg/26 mg dvakrát denně, dále titrace dle tolerance (TK a kalemie)
- **terminální fáze** poškození ledvin – nejsou k dispozici žádné zkušenosti → terapie se nedoporučuje

Porucha funkce jater (dle Child-Pugh klasifikace):

- klasifikace A: nevyžaduje úpravu dávky
- klasifikace B nebo hodnoty AST/ALT $\geq 2 \times \text{ULN}$: zahajovací dávka je 24 mg/26 mg dvakrát denně
- klasifikace C, těžká porucha funkce jater, biliární cirhóza nebo cholestáza: kontraindikace

ARNi

Dávkování ARNi (Entresto):

Systolický TK (mmHg)	Zahajovací dávka	Cílová dávka
≥110	2 × 49/51 mg *	2 × 97/103 mg
100–110	2 × 24/26 mg *	2 × 49/51–97/103 mg **
< 100	Nedoporučeno	
eGFR ml/min/1,73 m ³	Zahajovací dávka	Cílová dávka
> 60	2 × 49/51 mg *	2 × 97/103 mg
30–60	2 × 24/26 mg *	2 × 49/51–97/103 mg **
< 30	2 × 24/26 mg *	2 × 49/51–97/103 mg **
Konečné stadium CKD	Nedoporučeno	
Child-Pugh skóre	Zahajovací dávka	Cílová dávka
A	2 × 49/51 mg *	2 × 97/103 mg
B nebo ALT/AST > 2 × UNL	2 × 24/26 mg *	2 × 49/51–97/103 mg **
C	Nedoporučeno	

Souhrn

Medikamentózní terapie srdečního selhání:

- zaznamenala významné pokroky
 - snížení morbidity, mortality a zlepšení kvality života
- vyžaduje včasnou identifikaci nemocných v riziku HF
- eliminaci příčin
- optimání medikamentózní i nefarmakologickou terapii
- spolupráci širokého spektra specialistů
- spolupráci dobře informovaného pacienta



...děkuji za pozornost