



ARNI V LÉČBĚ HFREF: V ČEM TAKÉ TKVÍ EFEKT TÉTO LÉČBY

Tomáš Paleček

Centrum pro choroby myokardu a perikardu

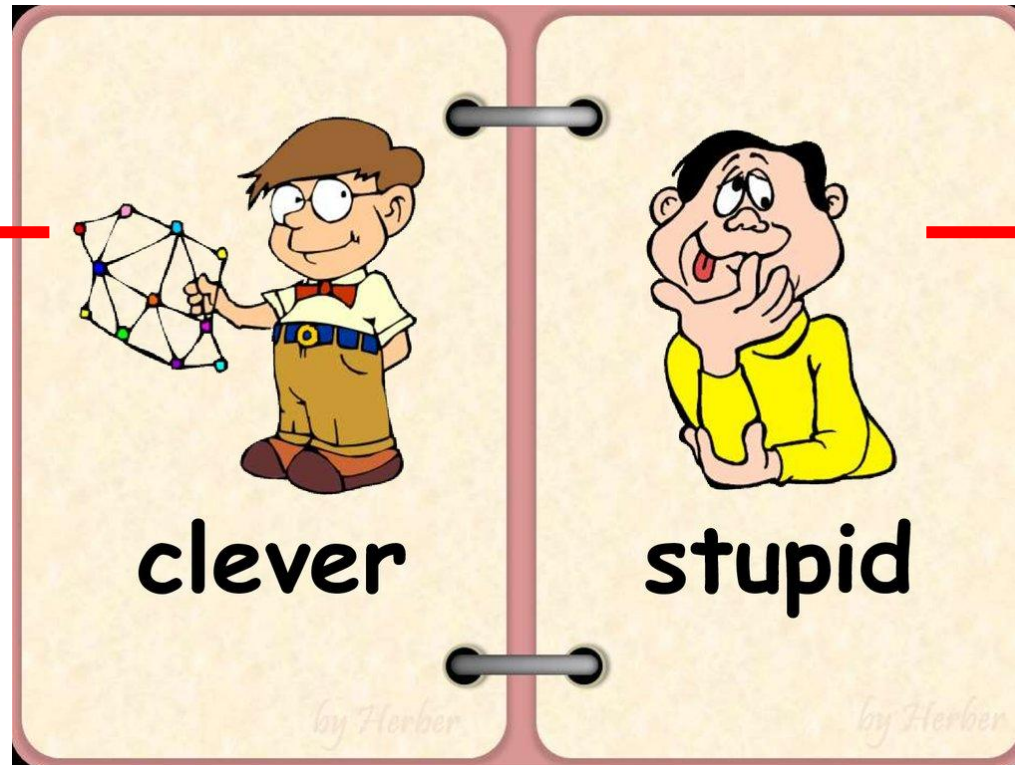
II. interní klinika- klinika kardiologie a angiologie

Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Patofyziologie srdečního selhání s ↓ EF (HFREF)

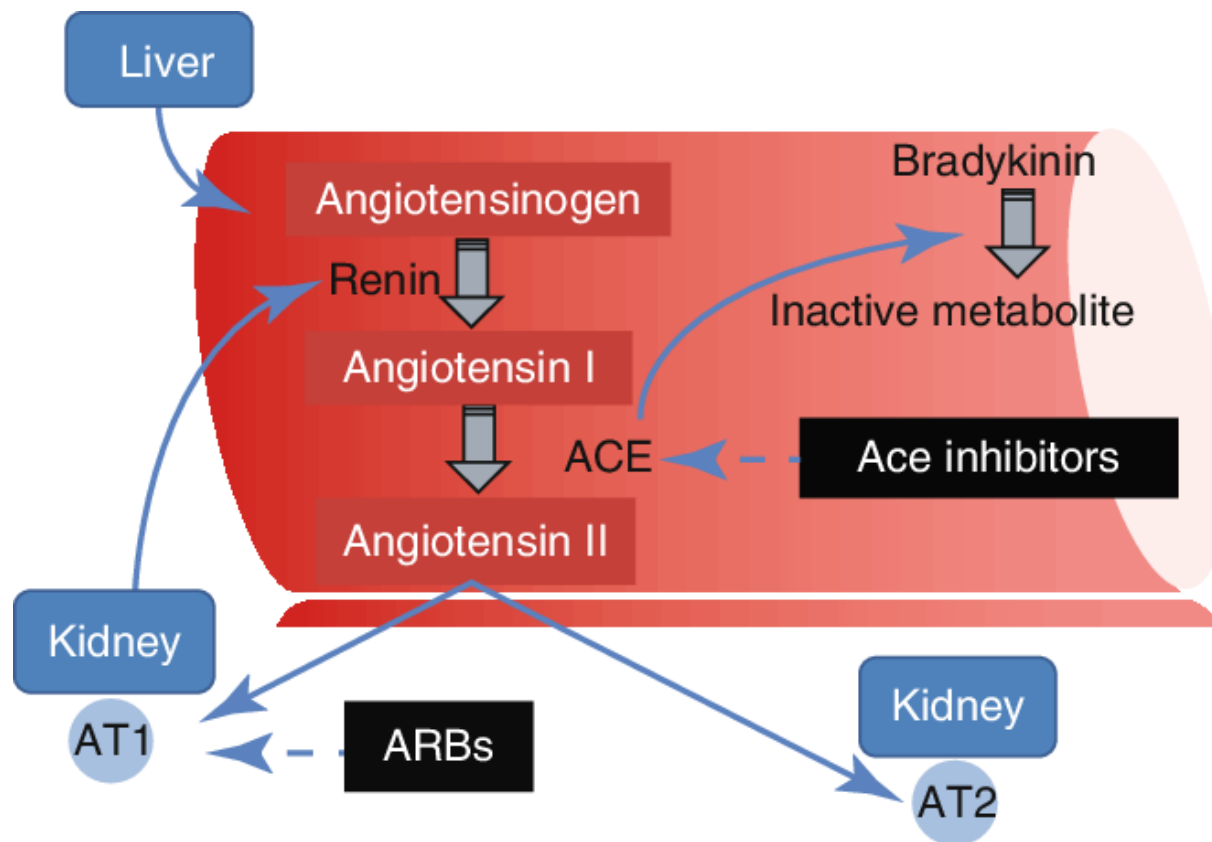
→ neurohumorální aktivace

Aktivace:
- natriuretické
peptidy



Aktivace:
- RAAS
- sympatiku

Aktivace RAAS a její ovlivnění ACEi / sartany



- Vasoconstriction
- Increased sympathetic output
- Sodium and water retention

- Vasodilation
- Apoptosis



Mortalitní efekt ACEi /sartanů u chronického srdečního selhání

EFFECTS OF ENALAPRIL ON MORTALITY IN SEVERE CONGESTIVE HEART FAILURE

Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)

THE CONSENSUS TRIAL STUDY GROUP*

Abstract To evaluate the influence of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor enalapril (2.5 to 40 mg per day) on the prognosis of severe congestive heart failure (New York Heart Association [NYHA] functional class IV), we randomly assigned 253 patients in a double-blind study to receive either placebo (n = 126) or enalapril (n = 127). Conventional treatment for heart failure, including the use of other vasodilators, was continued in both groups. Follow-up averaged 188 days (range, 1 day to 20 months). The crude mortality at the end of six months (primary end point) was 26 percent in the enalapril group and 44 percent in the placebo group — a reduction of 40 percent (P = 0.002). Mortality was reduced by 31 percent at one year (P = 0.001). By the end of the study, there had been 68 deaths in the placebo group and 50 in the enalapril group — a reduction of 27 percent (P = 0.003). The entire reduction in total mortality was found to be among patients with pro-

gressive heart failure (a reduction of 50 percent), whereas no difference was seen in the incidence of sudden cardiac death.

A significant improvement in NYHA classification was observed in the enalapril group, together with a reduction in heart size and a reduced requirement for other medication for heart failure. The overall withdrawal rate was similar in both groups, but hypotension requiring withdrawal occurred in seven patients in the enalapril group and in no patients in the placebo group. After the initial dose of enalapril was reduced to 2.5 mg daily in high-risk patients, this side effect was less frequent.

We conclude that the addition of enalapril to conventional therapy in patients with severe congestive heart failure can reduce mortality and improve symptoms. The beneficial effect on mortality is due to a reduction in death from the progression of heart failure. (N Engl J Med 1987; 316:1429-35.)



Mortalitní efekt ACEi /sartanů u chronického HFERF

EFFECT OF ENALAPRIL ON SURVIVAL IN PATIENTS WITH REDUCED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTIONS AND CONGESTIVE HEART FAILURE

THE SOLVD INVESTIGATORS*

Abstract Background. Patients with congestive heart failure have a high mortality rate and are also hospitalized frequently. We studied the effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, enalapril, on mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure and ejection fractions ≤ 0.35 .

Methods. Patients receiving conventional treatment for heart failure were randomly assigned to receive either placebo (n = 1284) or enalapril (n = 1285) at doses of 2.5 to 20 mg per day in a double-blind trial. Approximately 90 percent of the patients were in New York Heart Association functional classes II and III. The follow-up averaged 41.4 months.

Results. There were 510 deaths in the placebo group (39.7 percent), as compared with 452 in the enalapril group (35.2 percent) (reduction in risk, 16 percent; 95 percent confidence interval, 5 to 26 percent; P = 0.0036).

Although reductions in mortality were observed in several categories of cardiac deaths, the largest reduction occurred among the deaths attributed to progressive heart failure (251 in the placebo group vs. 209 in the enalapril group; reduction in risk, 22 percent; 95 percent confidence interval, 6 to 35 percent). There was little apparent effect of treatment on deaths classified as due to arrhythmia without pump failure. Fewer patients died or were hospitalized for worsening heart failure (736 in the placebo group and 613 in the enalapril group; risk reduction, 26 percent; 95 percent confidence interval, 18 to 34 percent; P < 0.0001).

Conclusions. The addition of enalapril to conventional therapy significantly reduced mortality and hospitalizations for heart failure in patients with chronic congestive heart failure and low ejection fractions. (N Engl J Med 1991; 325:293-302)



Mortalitní efekt ACEi /sartanů u chronického HFREF

⌚ @ Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial

Background Angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors improve outcome of patients with chronic heart failure (CHF). A substantial proportion of patients, however, experience no benefit from ACE inhibitors because of previous intolerance. We aimed to find out whether candesartan, an angiotensin-receptor blocker, could improve outcome in such patients not taking an ACE inhibitor.

Methods Between March, 1999, and March, 2001, we enrolled 2028 patients with symptomatic heart failure and left-ventricular ejection fraction 40% or less who were not receiving ACE inhibitors because of previous intolerance. Patients were randomly assigned candesartan (target dose 32 mg once daily) or matching placebo. The primary outcome of the study was the composite of cardiovascular death or hospital admission for CHF. Analysis was by intention to treat.

Findings The most common manifestation of ACE-inhibitor intolerance was cough (72%), followed by symptomatic hypotension (13%) and renal dysfunction (12%). During a median follow-up of 33·7 months, 334 (33%) of 1013 patients in the candesartan group and 406 (40%) of 1015 in the placebo group had cardiovascular death or hospital admission for CHF (unadjusted hazard ratio 0·77 [95% CI 0·67–0·89], $p=0·0004$; covariate adjusted 0·70 [0·60–0·81], $p<0·0001$). Each component of the primary outcome was reduced, as was the total number of hospital admissions for CHF. Study-drug discontinuation rates were similar in the candesartan (30%) and placebo (29%) groups.

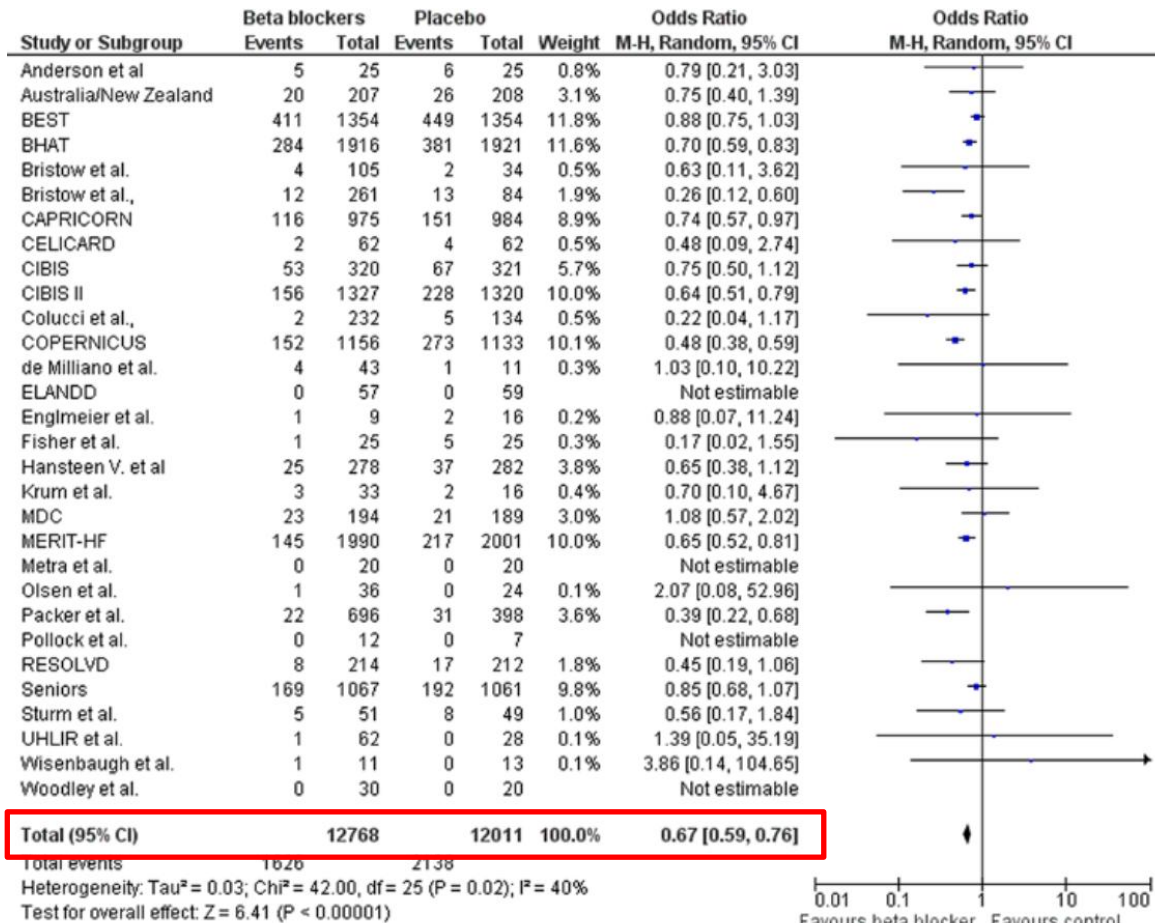
Interpretation Candesartan was generally well tolerated and reduced cardiovascular mortality and morbidity in patients with symptomatic chronic heart failure and intolerance to ACE inhibitors.

Lancet 2003; **362**: 772–776. Published online Sept 1, 2003



Mortalitní efekt BB a MRA u chronického HFREF

Betablokátory



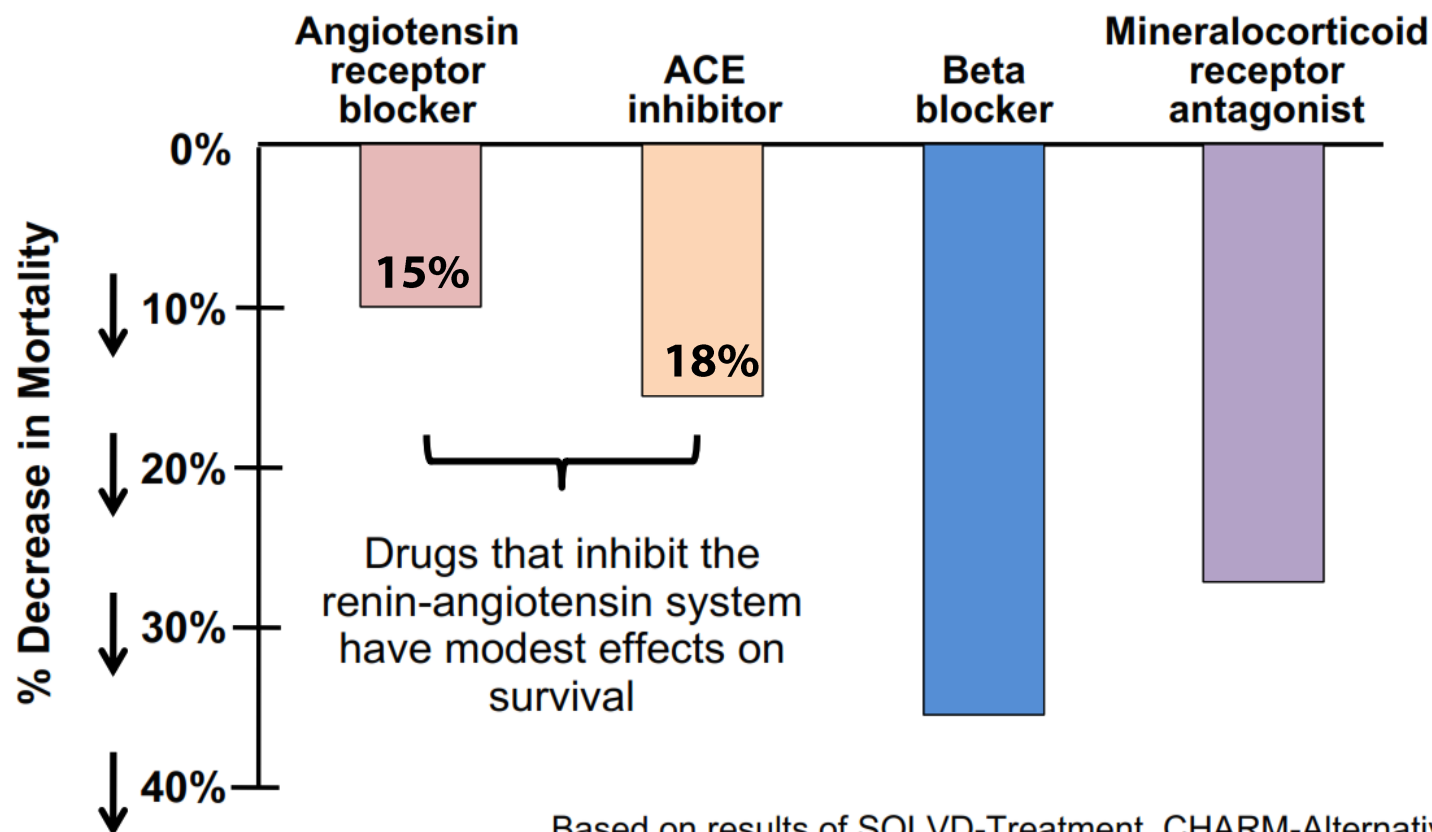
MRA

VARIABLE	PLACEBO GROUP (N=841)	SPIRONOLACTONE GROUP (N=822)	RELATIVE RISK (95% CI)*	P VALUE
<i>RALES</i>				
no. of patients				
Cause of death				
Cardiac causes	314	226	0.69 (0.58–0.82)	<0.001
Progression of heart failure†	189	127	0.64 (0.51–0.80)	<0.001
Sudden death‡	110	82	0.71 (0.54–0.95)	0.02
Myocardial infarction	15	17		
Other cardiovascular causes	13	12		
Stroke	11	8		
Noncardiovascular causes	41	29		
Unknown	7	9		
Total	386	284	0.70 (0.60–0.82)	<0.001
no. of patients/no. of events				

Emphasis-HF



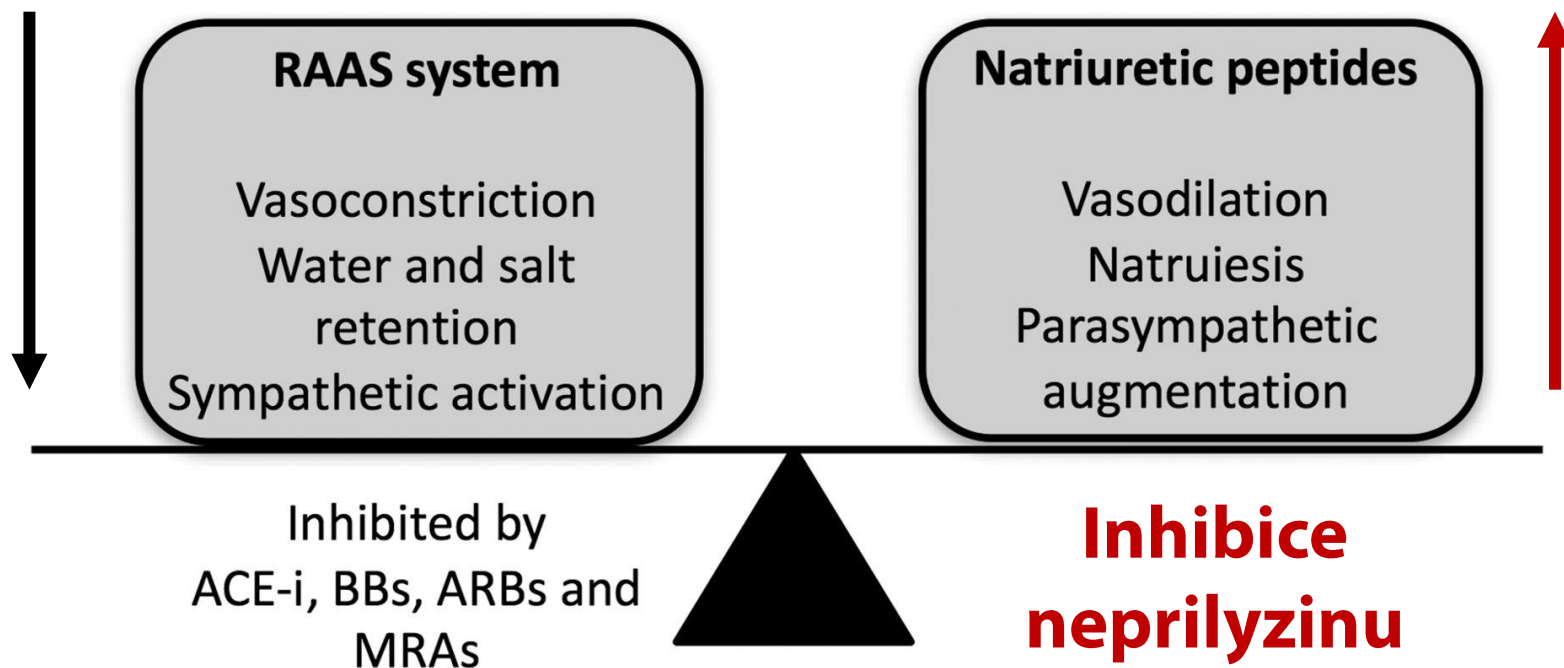
ACEi / sartany snižují mortalitu u srdečního selhání, ale ne dramaticky



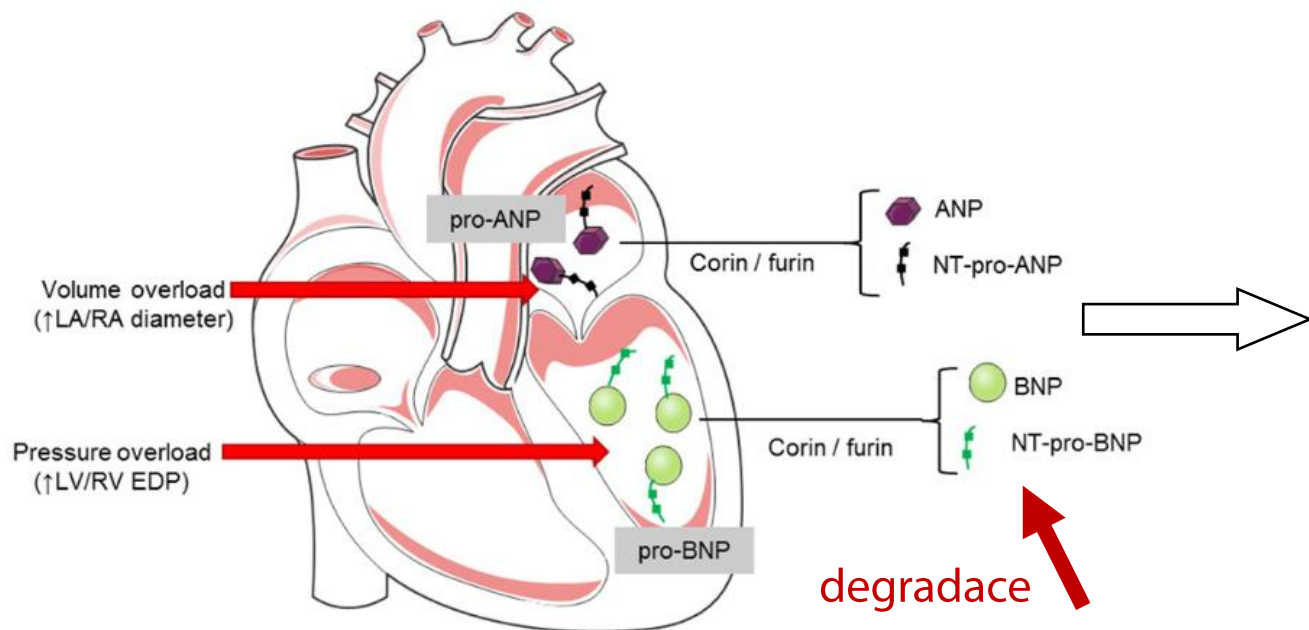
Based on results of SOLVD-Treatment, CHARM-Alternative, COPERNICUS, MERIT-HF, CIBIS II, RALES and EMPHASIS-HF



Současné ovlivnění chytré a hloupé neurohumorální aktivace u srdečního selhání



Aktivace natriuretických peptidů u srdečního selhání

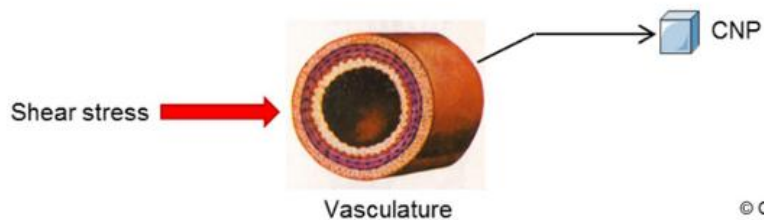


Vazodilatace:

- ↓ TK
- ↓ sympatického tonu
- ↓ hladin aldosteronu
- ↓ negativní remodelace LK

Natriuréza / diuréza

neprilyzin



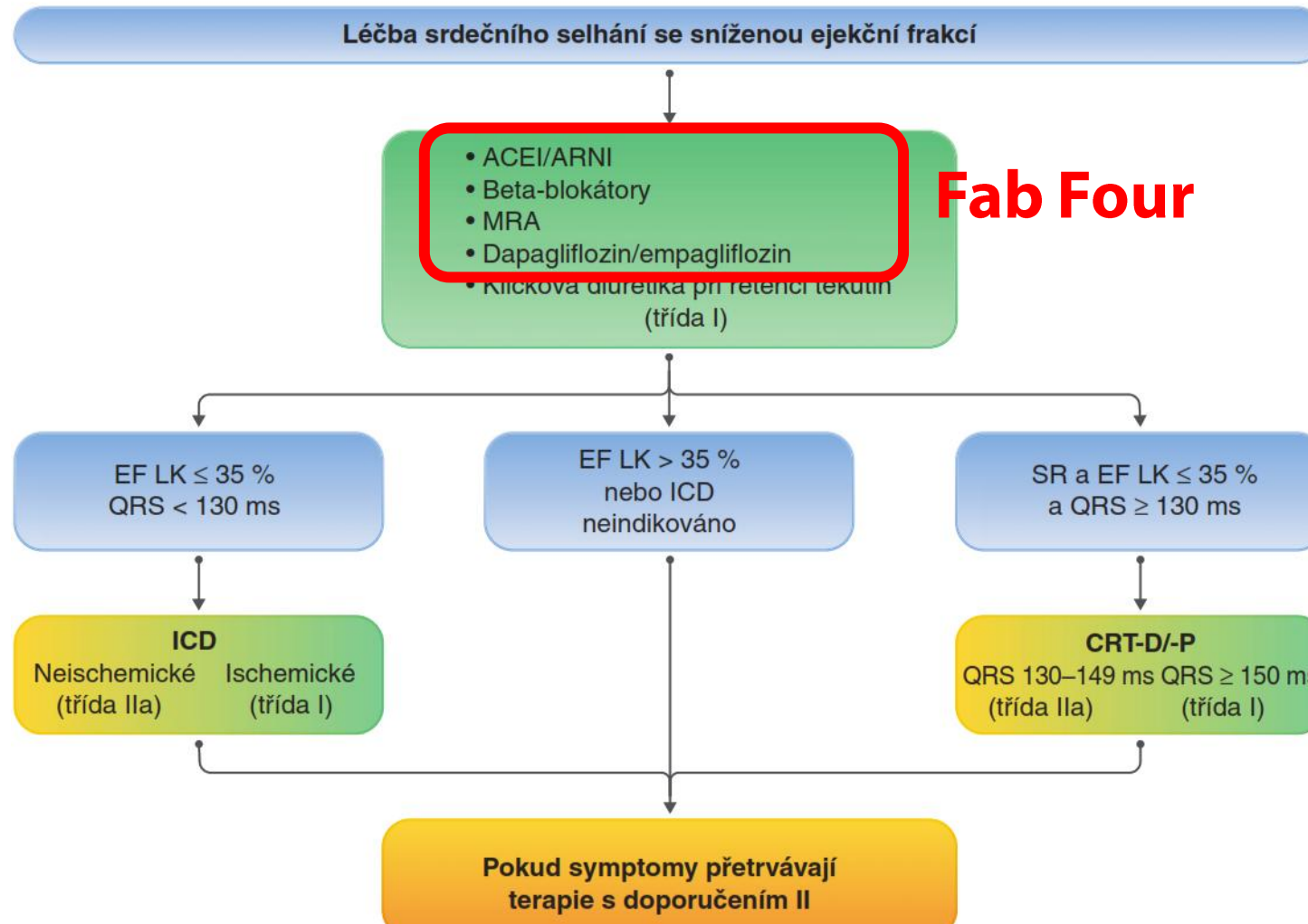


ARNI u HFREF: PARADIGM-HF studie

		HR (95% CI)	P value	Relativní redukce rizika
Primary outcome				
CV death or HF hosp		0.80 (0.73, 0.87)	<0.001	20%
CV death		0.80 (0.71, 0.89)	<0.001	20%
HF hospitalization		0.79 (0.71, 0.89)	<0.001	21%
Secondary outcome				
All-cause death		0.84 (0.76, 0.89)	<0.001	16%
Other outcomes				
Treatment for outpatient worsening		0.84 (0.74, 0.94)	0.003	
ED visit for HF		0.66 (0.52, 0.85)	<0.001	
CV hospitalization		0.88 (0.81, 0.95)	<0.001	
All-cause hospitalization		0.88 (0.82, 0.94)	<0.001	
ICU admission		0.87 (0.78, 0.98)	0.019	

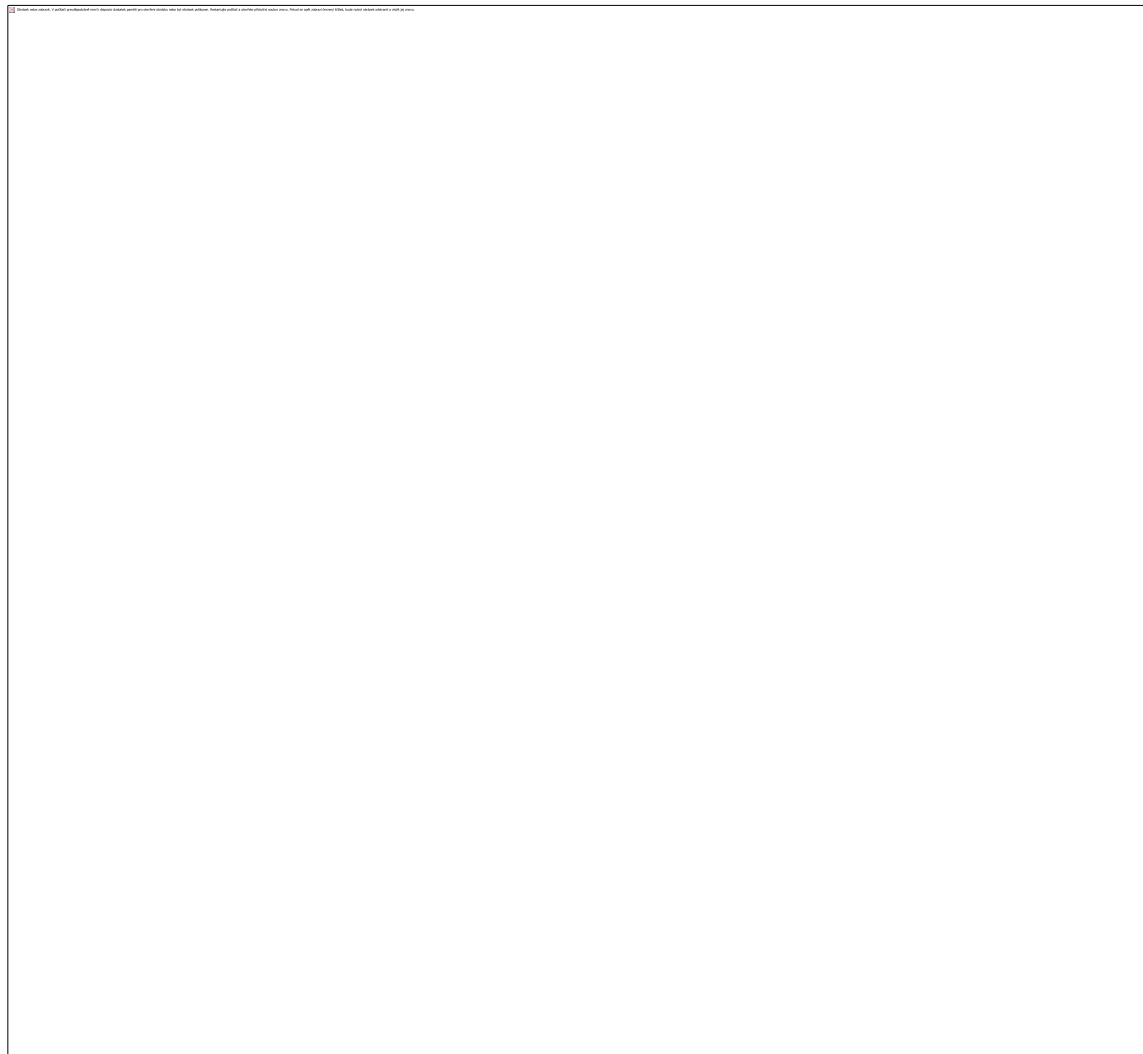
Favours LCZ696
0.8 1.0
Favours enalapril

Současná doporučení ESC pro srdeční selhání





Kontrolní otázka: Kdo je Fab Four původně ...?

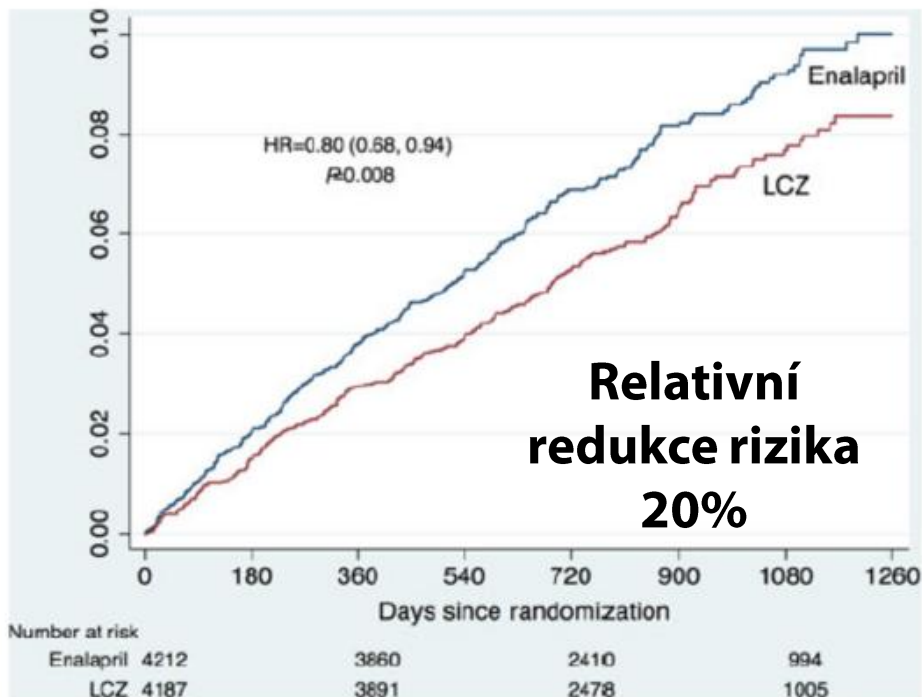




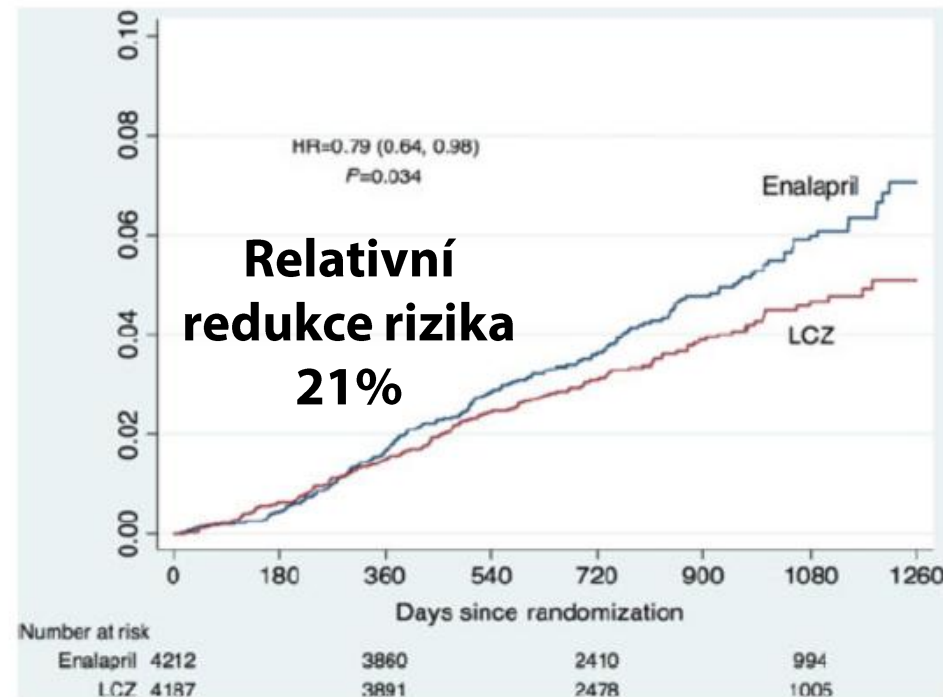
PARADIGM-HF studie

Hlavní příčiny úmrtí u srdečního selhání:

Náhlá smrt



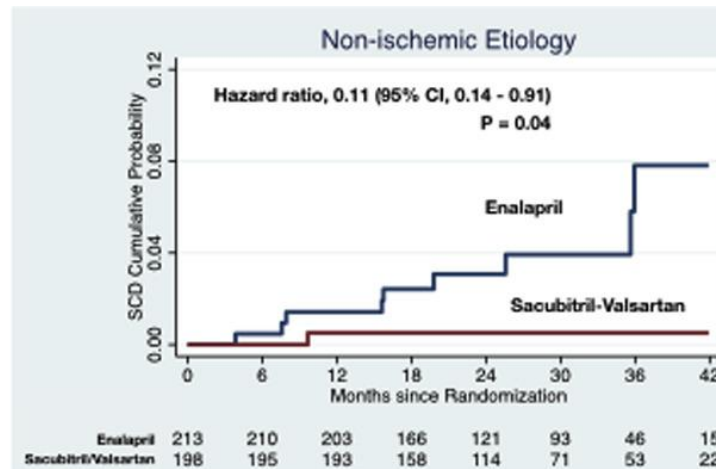
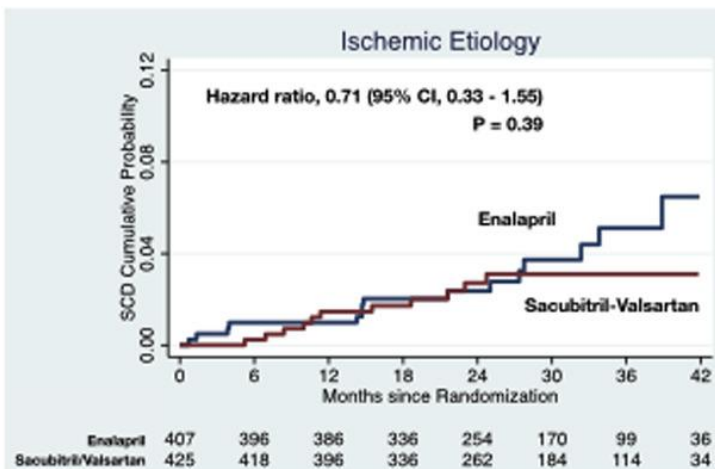
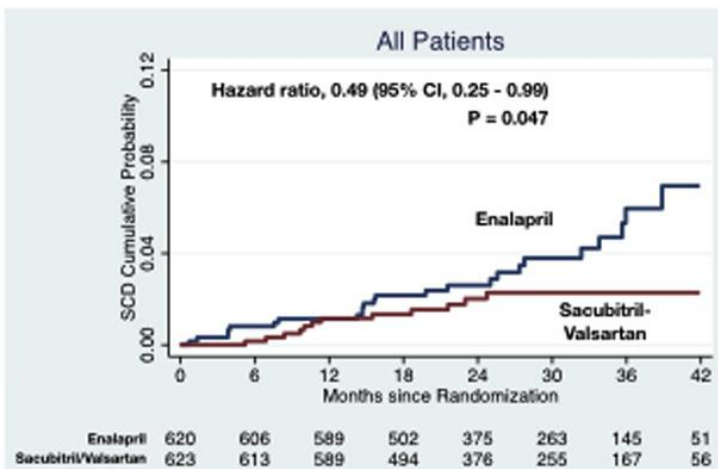
Smrt v důsledku zhoršení srdečního selhání



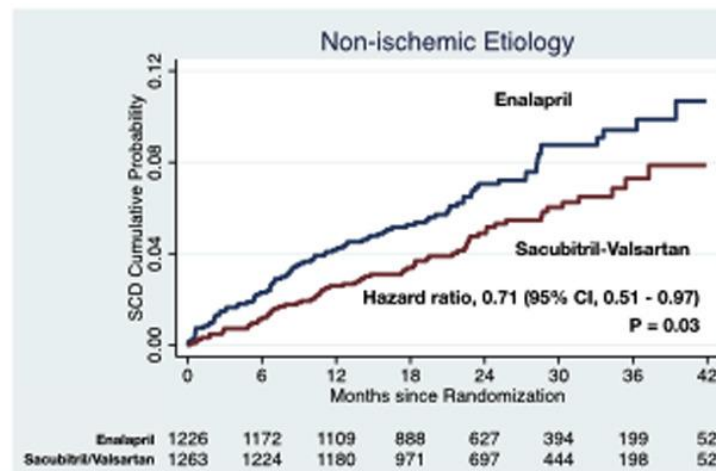
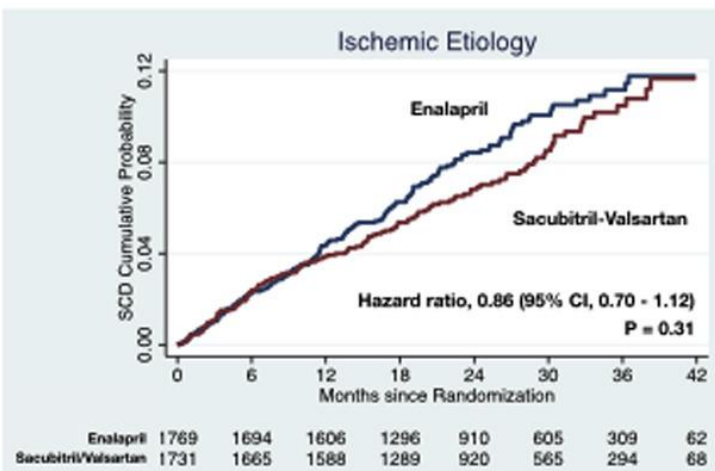
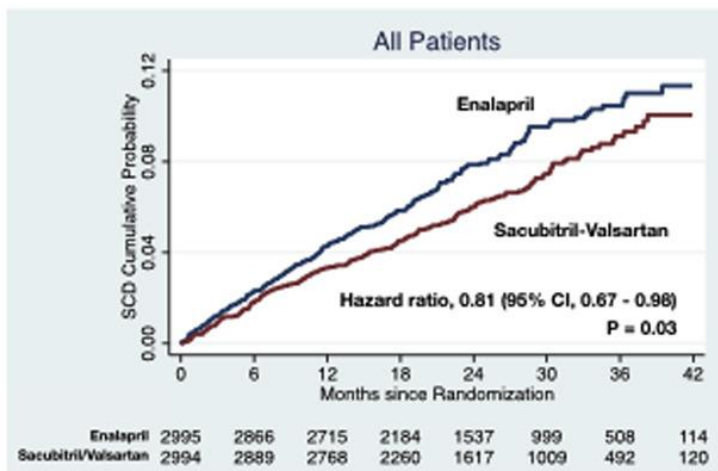


ARNI a snížení rizika SCD v PARADIGM-HF

ICD at baseline
N = 1,243



ICD Eligible & no ICD
N = 5,989





ACEi / sartany a snížení rizika SCD u HFREF

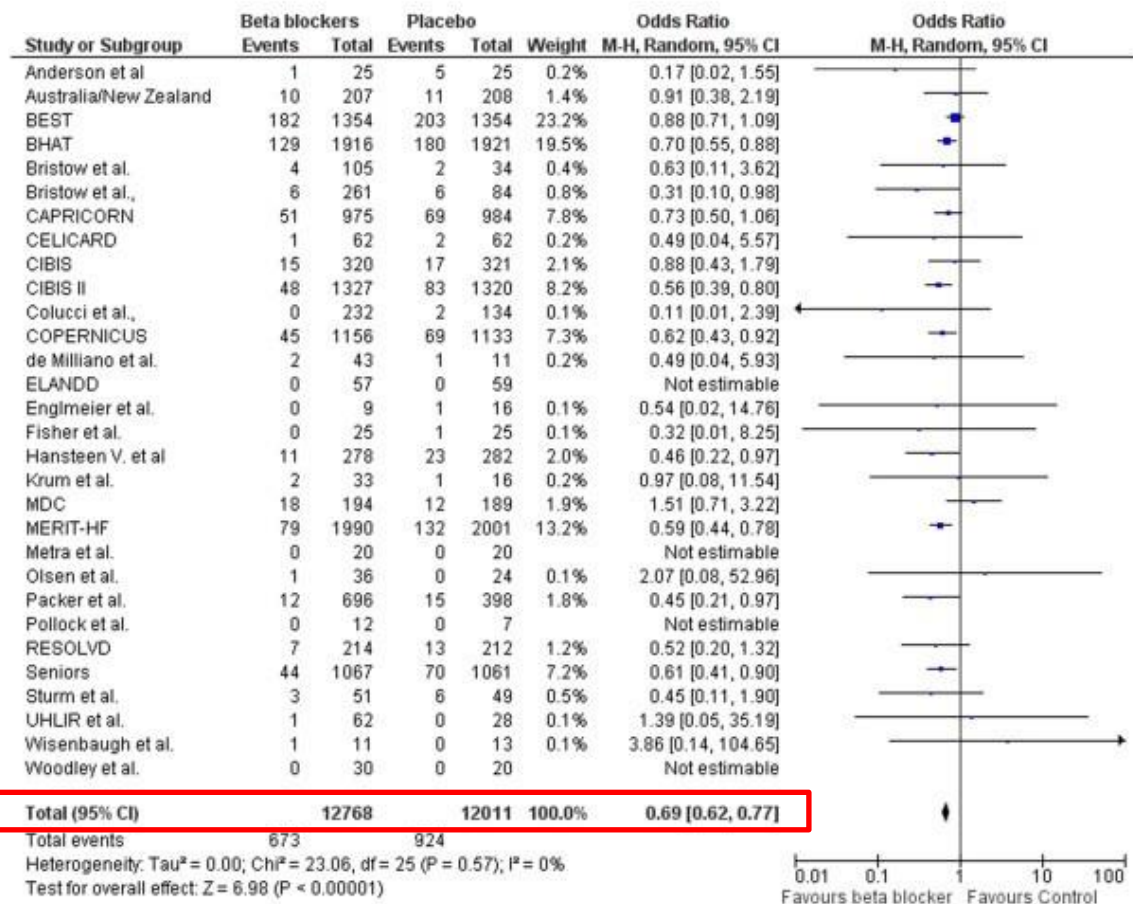
**Cause-Specific Mortality,
No. Events ACE Inhibitors/No. of Events Controls**

Agent	No. Randomized, ACE Inhibitors/Controls	Cause-Specific Mortality, No. Events ACE Inhibitors/No. of Events Controls		
		Progressive Heart Failure	Sudden Death	Fatal Myocardial Infarction
Benazepril	143/90	0/0	2/3	0/0
Captopril*	292/288	14/25	23/27	7/7
Cilazapril	11/10	0/0	0/0	0/1
Enalapril	1690/1691	232/301	128/139	68/83
Lisinopril	351/195	2/1	8/5	0/1
Perindopril	61/64	0/0	0/0	0/0
Quinapril	548/327	0/1	5/2	0/1
Ramipril	714/513	1/6	14/10	5/2
Total	3810/3178	249/334	180/186	80/95
OR		0.69	→ 0.91	0.82
95% CI		0.58-0.83	0.73-1.12	0.60-1.11
O-E		-43.64	-8.14	-8.31
Var of O-E		119.85	83.20	41.46

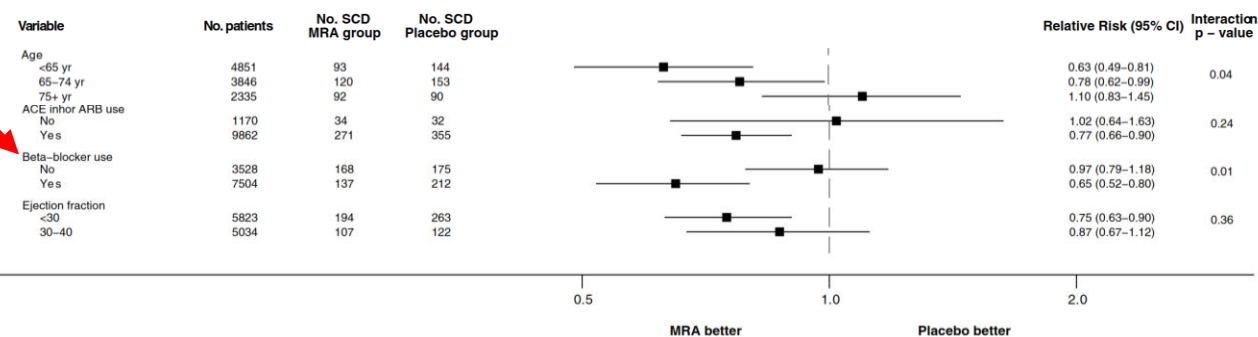
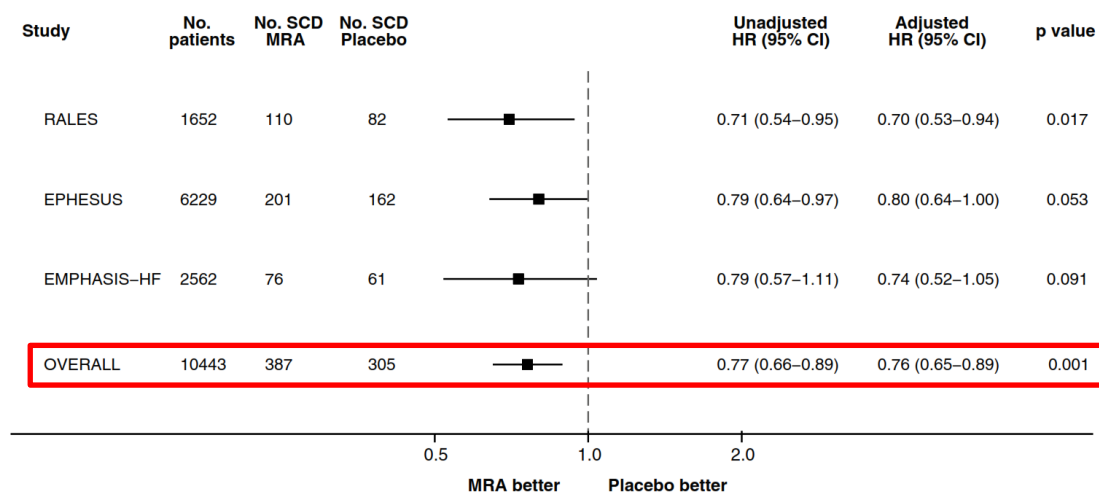


BB a MRA ~ snížení rizika SCD u HFREF

Betablokátoři



MRA





Farmakoterapie a snížení rizika SCD u HFREF

Outcome	Intervention/comparison	Assumed risk with comparator	Corresponding risk with intervention	Relative effect (95% CI)	Number of participants (no. of studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
SCD	Beta-blockers/placebo	77 per 1000	54 per 1000 (49–60)	OR 0.69 (0.62 to 0.77)	24 779 (26 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High*	I ² =0% (p=0.57)
	Antialdosterone inhibitor/placebo; 'usual care'	61 per 1000	49 per 1000 (41–60)	RR 0.81 (0.67 to 0.98)	8301 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High*	I ² =8% (p=0.36)
	ARB; neprilysin inhibitor/ACE-i	74 per 1000	60 per 1000 (51–70)	RR 0.81 (0.69 to 0.95)	8399 (1 RCsT)	⊕⊕⊕⊖ Moderate†	
	ACE-i/placebo	59 per 1000	54 per 1000 (43–65)	OR 0.91 (0.73 to 1.11)	6988 (30 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate‡	I ² =0% (p=0.94)
	ARB (or ARB+ACE i)/Placebo; ACE-i	See comment	See comment	Not estimable	13884 (5 RCTs)	⊕⊕⊖⊖ Low‡§	I ² =78% (p=0.010). Overall, we did not pool the studies because of heterogeneity



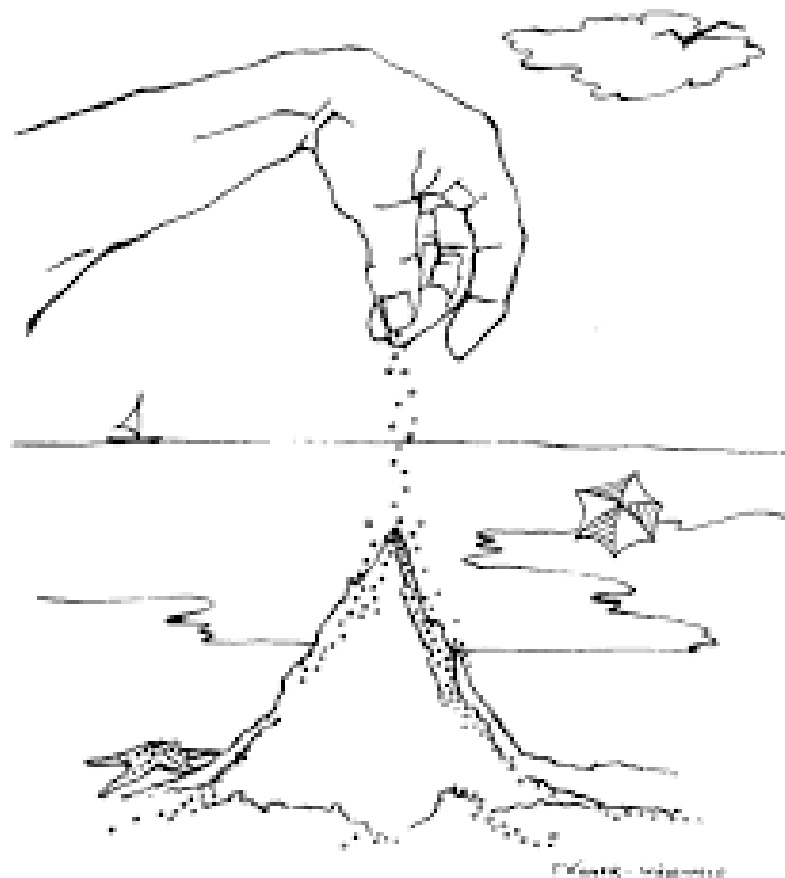
HFREF a náhlá úmrtí

- SCD ~ podkladem úmrtí u 30-50% jedinců s HFREF
 - a) **identifikovatelný patofyziologický trigger**
/akutní IM, ischemie, elektrolytová dysbalance, ↑ katecholaminů ... /
 - b) **bez jasného akutního precipitujícího mechanismu**
? proč ?



Srdeční selhání a náhlá úmrtí

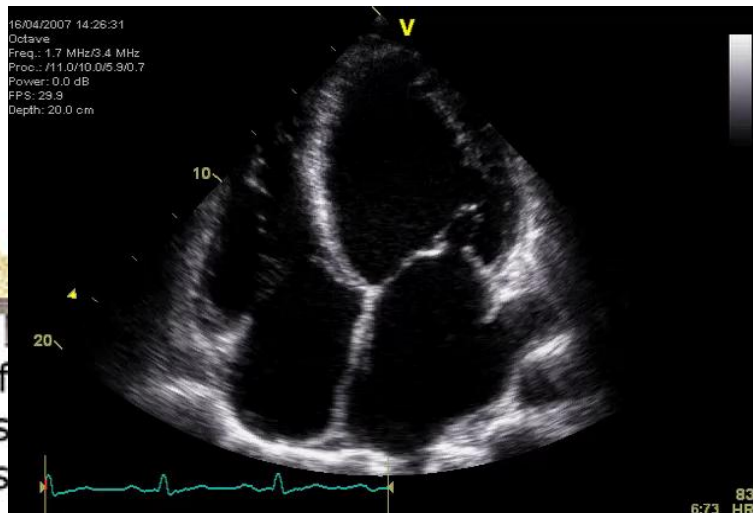
koncept samoorganizované kritičnosti





Srdeční selhání a náhlá úmrtí

koncept samoorganizované kritičnosti



remodelace levé komory
fibróza myokardu



elektrická
desintegrace



VT/VF

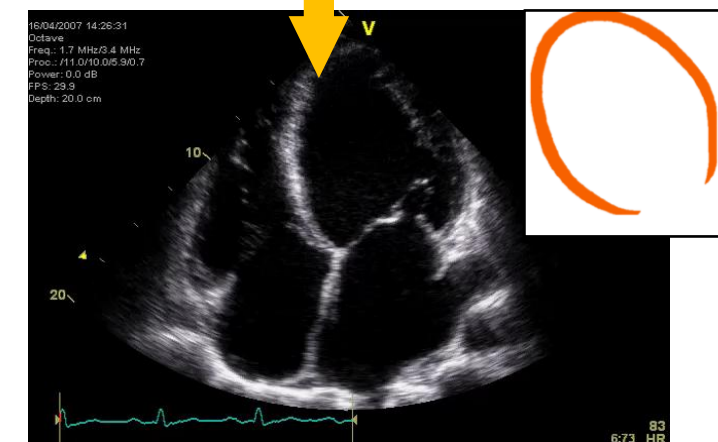
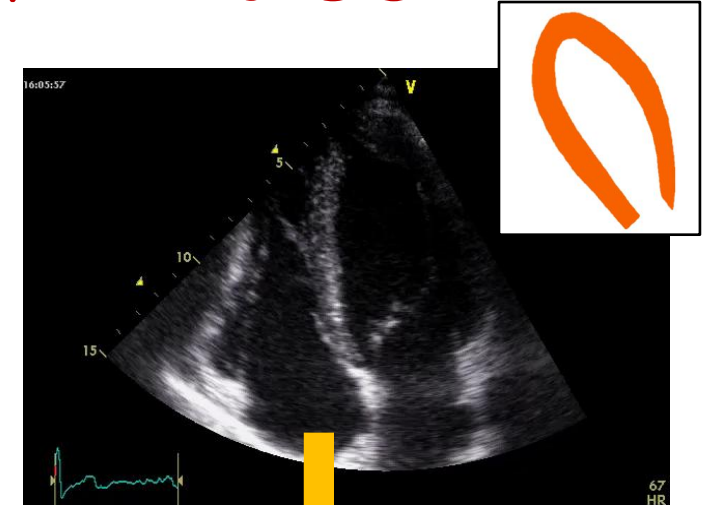
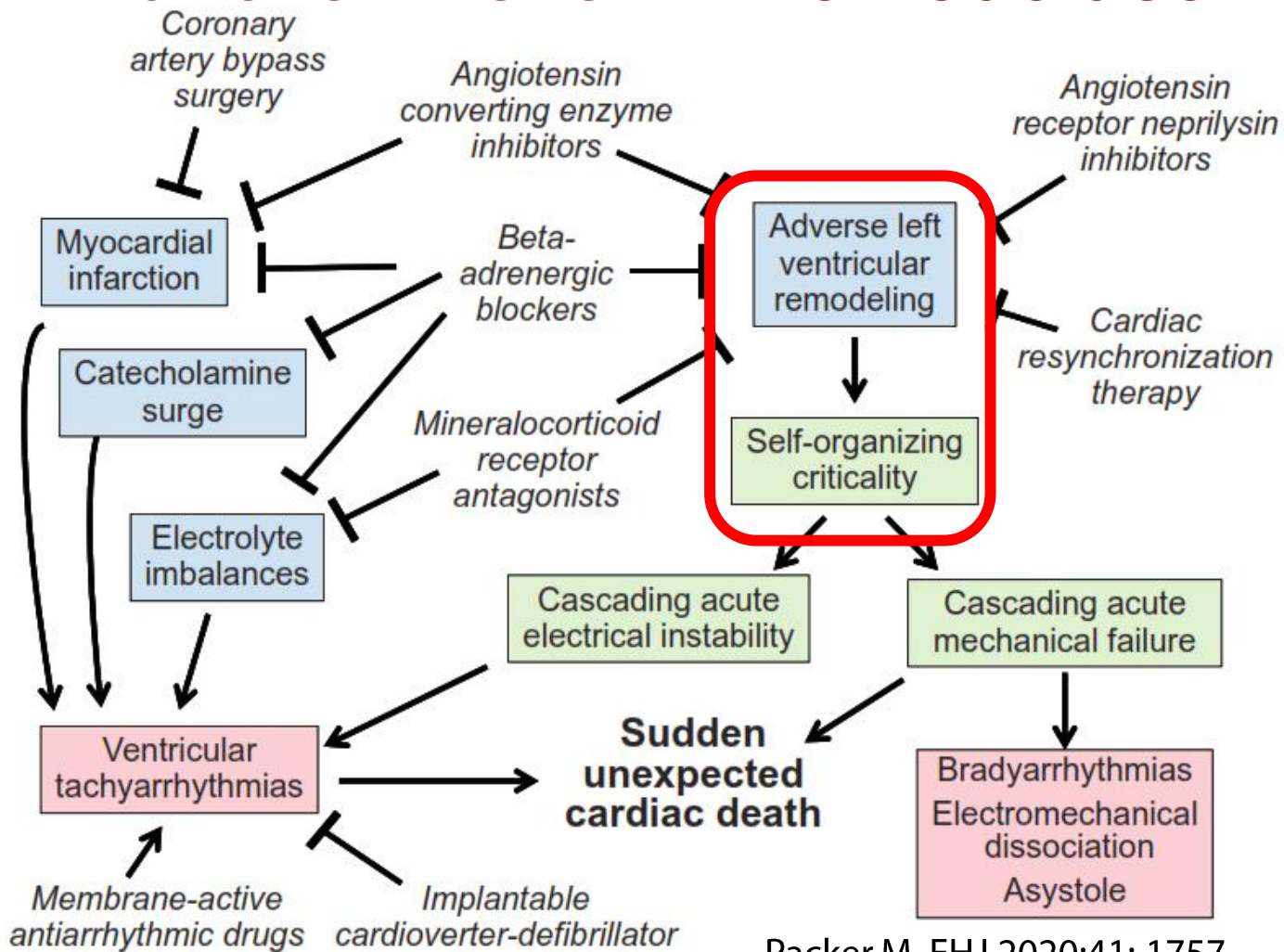
ICD 😊

mechanická
desintegrace



PEA, asystolie ICD ☹️

Farmakoterapie HFREF: navození reverzní remodelace LK → ↓ rizika SCD !!



Farmakoterapie HFREF: reverzní remodelace LK → ↓ rizika SCD !!!

Reverzní remodelace LK

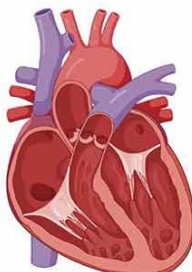
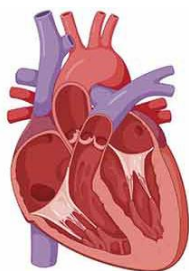


Riziko SCD

ACEI or ARB
1-4%⁷⁸⁻⁸⁰

BB
4-12%⁸¹⁻⁸⁴

MRA
4%^{85,86}

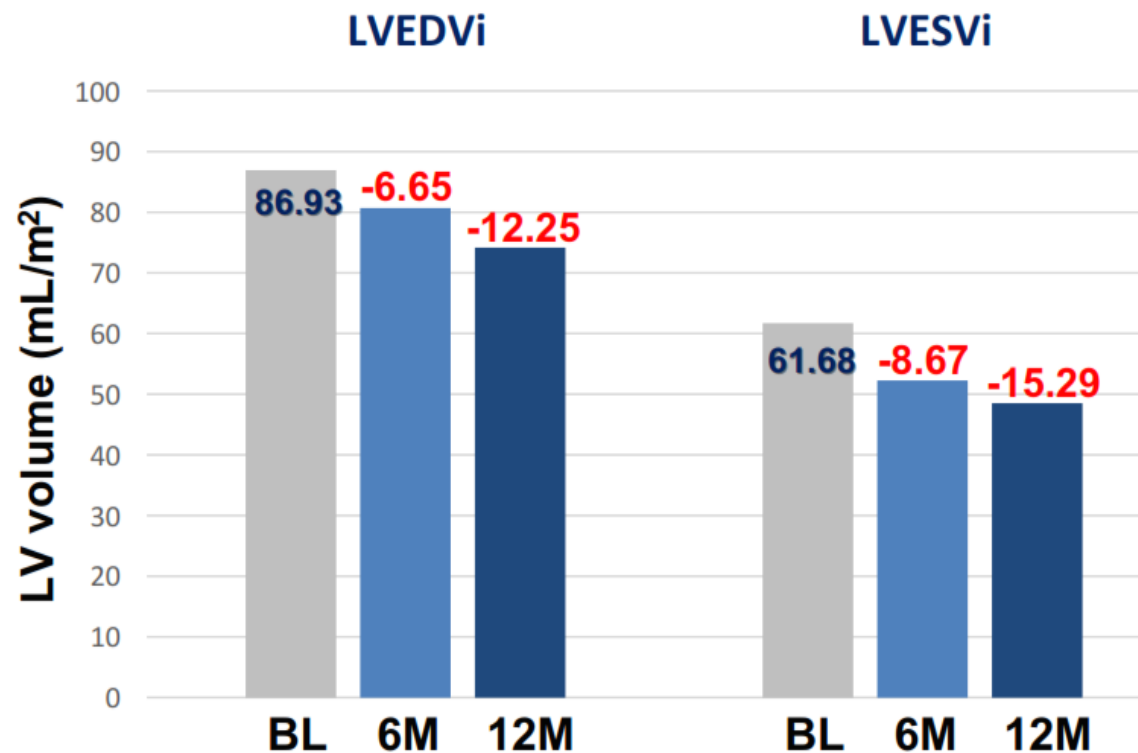
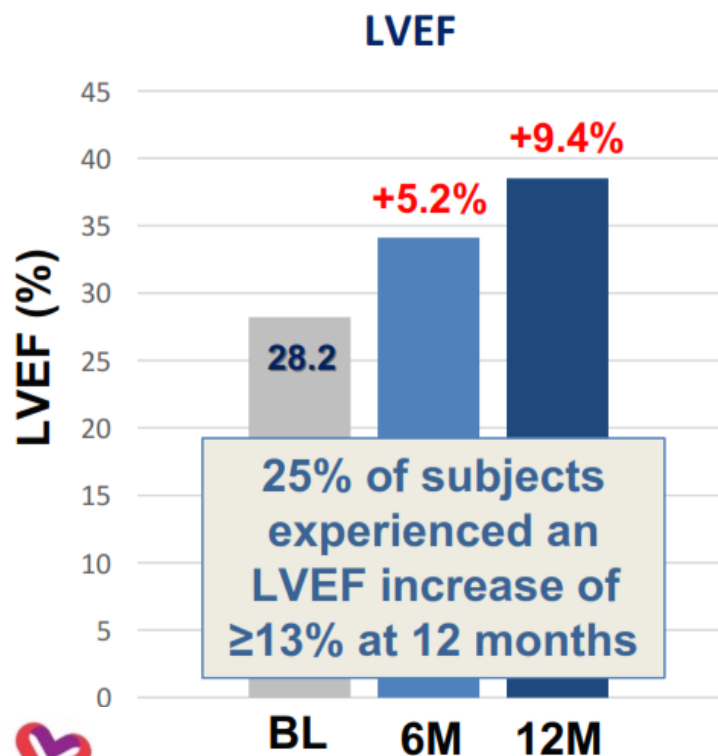


Intervention/comparison	Assumed risk with comparator	Corresponding risk with intervention	Relative effect (95% CI)	Number of participants (no. of studies)	Quality of the evidence (GRADE)
Beta-blockers/placebo	77 per 1000	54 per 1000 (49-60)	OR 0.69 (0.62 to 0.77)	24 779 (26 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High*
Antialdosterone inhibitor/ placebo; 'usual care'	61 per 1000	49 per 1000 (41-60)	RR 0.81 (0.67 to 0.98)	8301 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High*
ARB; neprilysin inhibitor/ACE-i	74 per 1000	60 per 1000 (51-70)	RR 0.81 (0.69 to 0.95)	8399 (1 RCsT)	⊕⊕⊕⊖ Moderate†
ACE-i/placebo	59 per 1000	54 per 1000 (43-65)	OR 0.91 (0.73 to 1.11)	6988 (30 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate†
ARB (or ARB+ACE i)/Placebo; ACE-i	See comment	See comment	Not estimable	13 884 (5 RCTs)	⊕⊕⊖⊖ Low‡§



Efekt ARNI na reverzní remodelaci LK

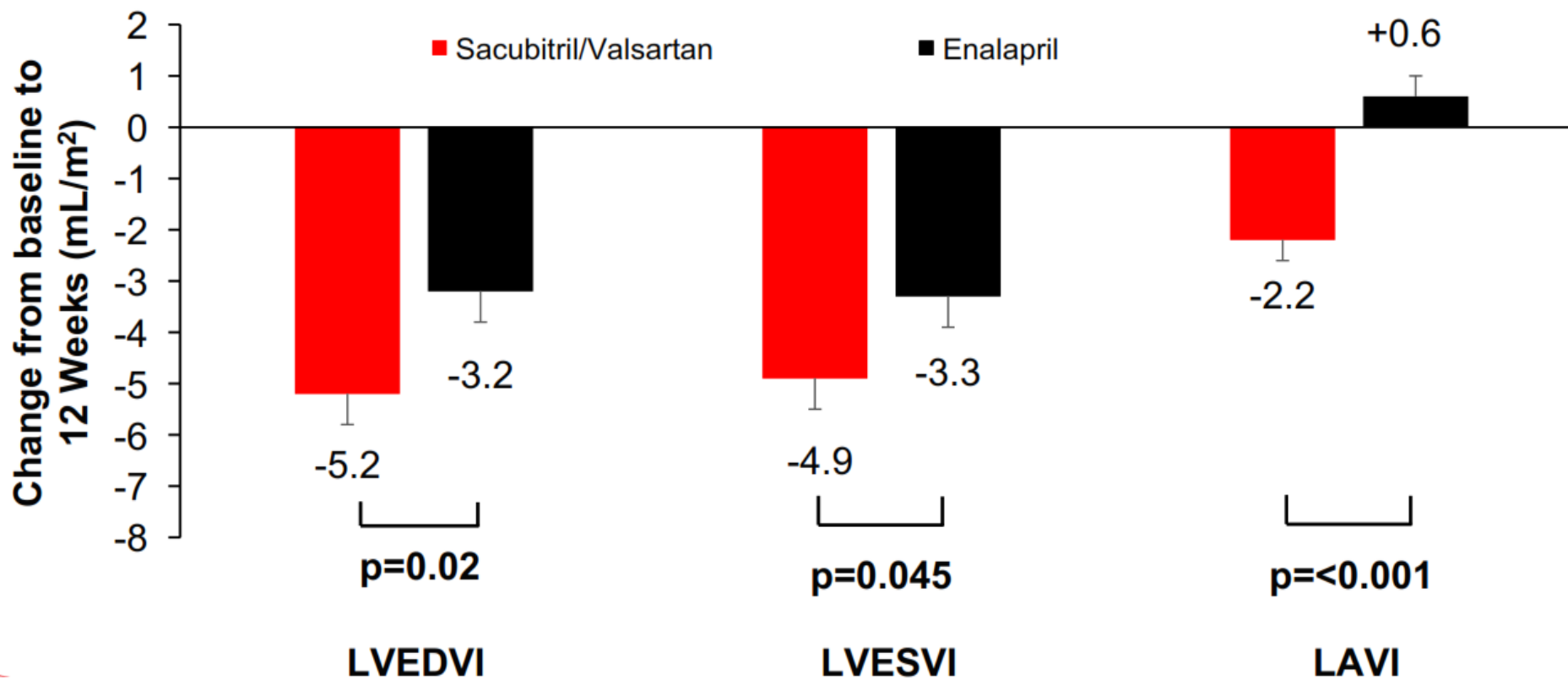
794 pts s HFREF (EF \leq 40%), starších 18-ti let,
lčba sacubitril/valsartanem, echo sledování 12 měsíců





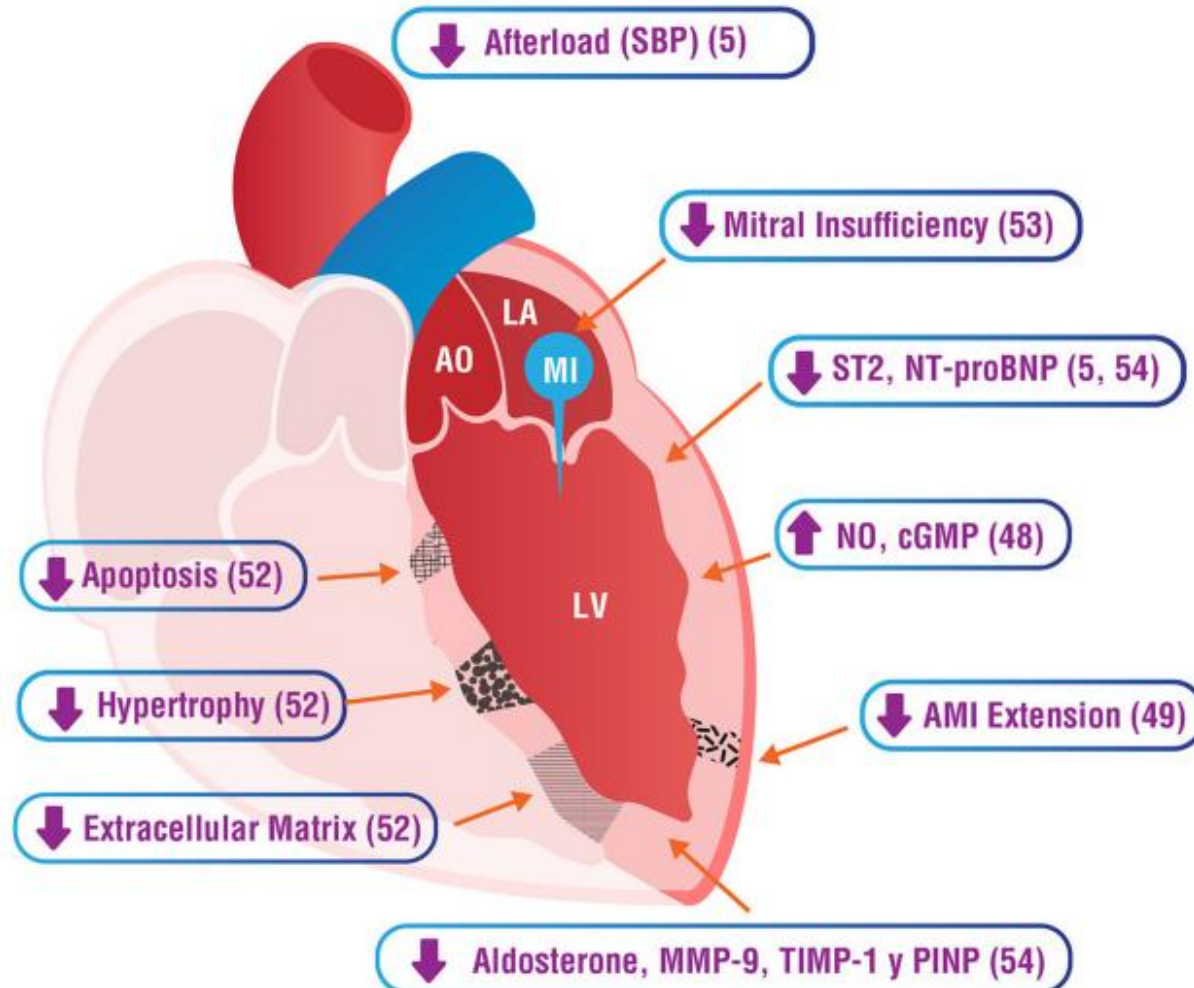
Efekt ARNI na reverzní remodelaci LK

465 hypertoniků s HFREF (EF \leq 40%), starších 50-ti let,
randomizováno k léčbě sacubitril/valsartanem či enalaprilem, follow-up 12 týdnů





Efekt ARNI na reverzní remodelaci a fibrózu LK





Efekt farmakoterapie na reverzní remodelaci LK

LVEF Improvements with Reverse Remodeling

ACEI or ARB

1-4%⁷⁸⁻⁸⁰

BB

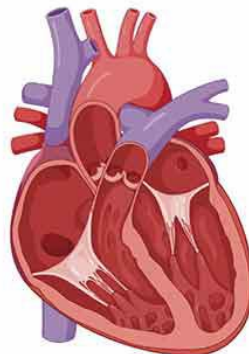
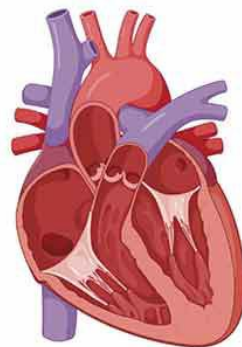
4-12%⁸¹⁻⁸⁴

MRA

4%^{85,86}

ARNI

9-15%^{87,88}



SGLT2i

1-6%⁸⁹⁻⁹⁰

CRT

2-24%⁹¹⁻⁹³

MitraClip

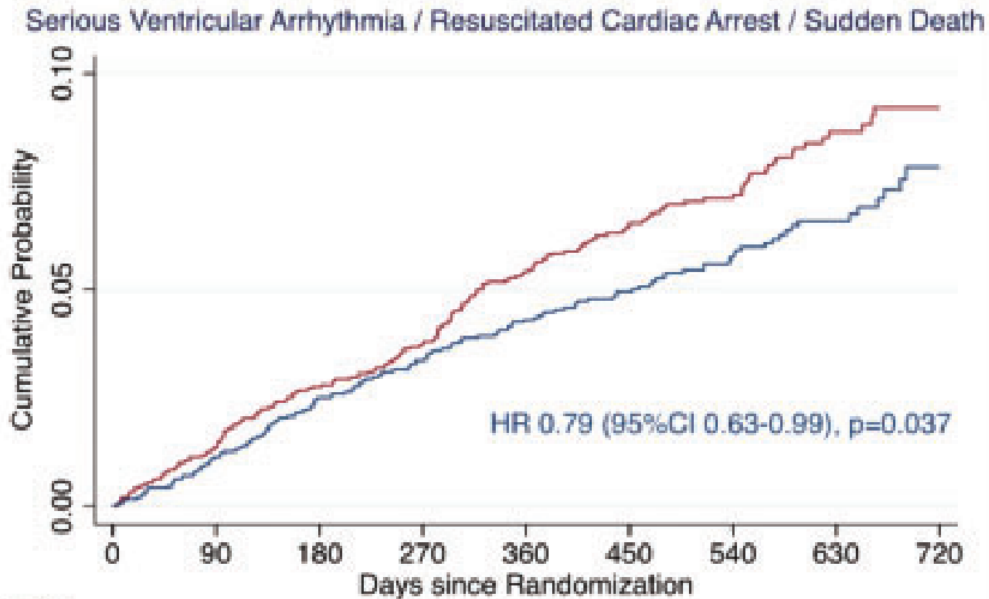
3%^{94,95}





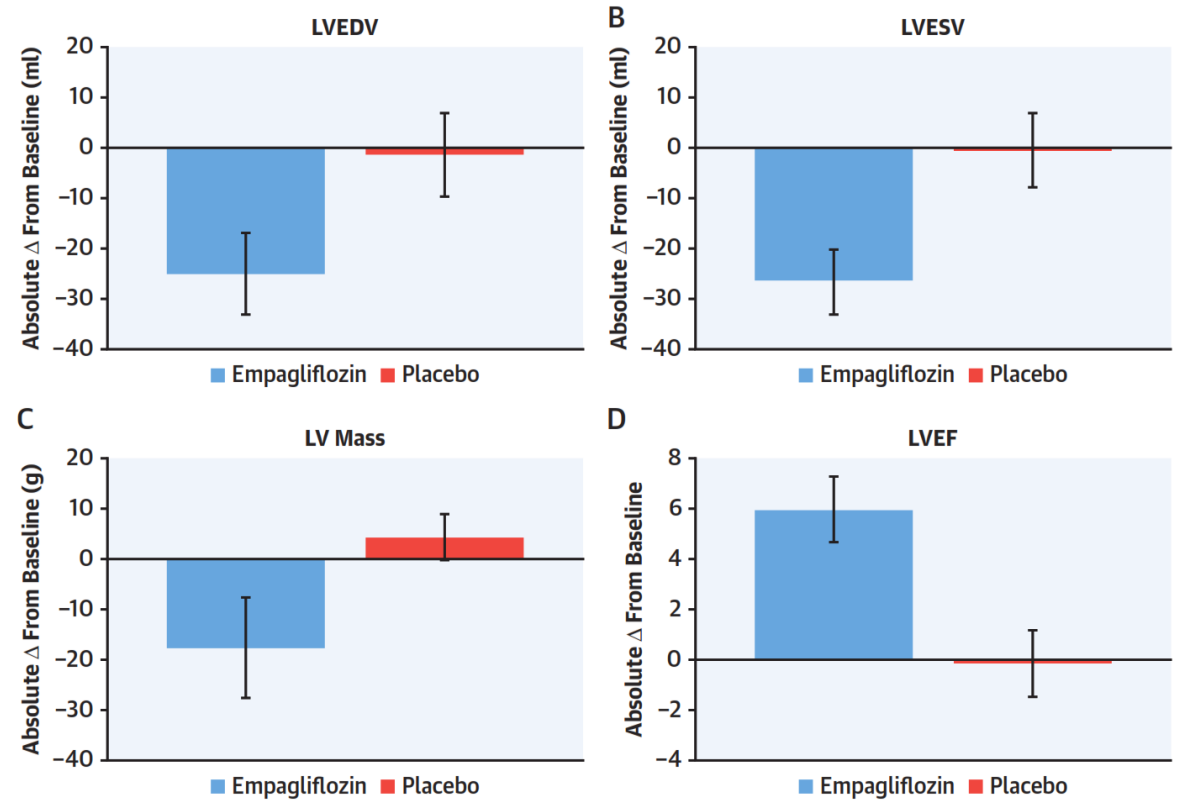
SGLT2i: ↓ rizika SCD a reverzní remodelace u HFREF

DAPA-HF snížení rizika SCD



Curtain JP et al., Eur Heart J 2021;42: 3727

EMPA-TROPISM reverzní remodelace LK



Santos-Gallego CG et al., JACC 2021;77: 243



Moderní farmakoterapie HFREF a snížení rizika SCD

redukce SCD o 44%



Reverzní remodelace levé komory a primárně preventivní implantace ICD

An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients with symptomatic HF (NYHA class II–III) of an ischaemic aetiology (unless they have had a MI in the prior 40 days—see below), and an LVEF $\leq 35\%$ despite ≥ 3 months of OMT, provided they are expected to survive substantially longer than 1 year with good functional status.^{161,165}

I

A

An ICD should be considered to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients with symptomatic HF (NYHA class II–III) of a non-ischaemic aetiology, and an LVEF $\leq 35\%$ despite ≥ 3 months of OMT, provided they are expected to survive substantially longer than 1 year with good functional status.^{161,166,167}

IIa

A



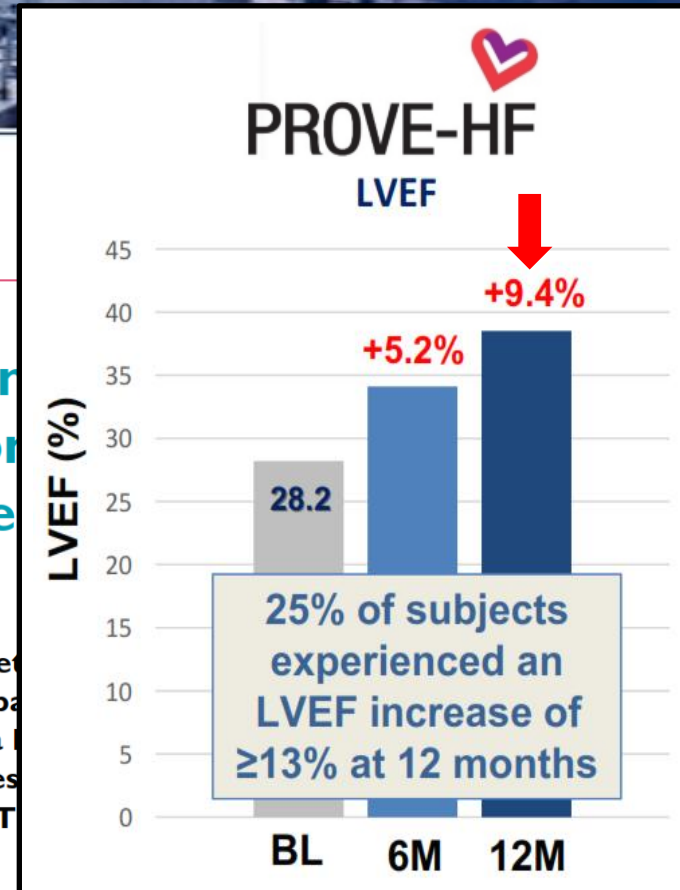
ESC

European Society
of Cardiology

European Journal of Heart Failure (2022) 24, 1460–1466
doi:10.1002/ejhf.2594

Prevention of sudden death in patients with reduced ejection fraction need an implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention?

Magdy Abdelhamid^{1*}, Giuseppe Rosano², Marco Metra³, Michael Böhm⁵, Ovidiu Chioncel⁶, Gerasimos Filippatos⁷, Yury Lopatin⁹, Lars Lund¹⁰, Davor Milicic¹¹, Brenda Nkomo¹², Arsen Ristic¹⁴, Amina Rakisheva¹⁵, Gianluigi Savares¹⁶, Massimo Piepoli¹⁷, Antoni Bayes-Genis¹⁸, Thomas Thum¹⁹, Petar Seferovic²¹, and Andrew J.S. Coats²²



data suggest a beneficial effect of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) in reducing serious ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in patients with HFrEF. So, in the current era of new drugs for HFrEF and with the optimal use of disease-modifying therapies (BB, MRA, ARNI and SGLT2i), we might need to reconsider the need and timing for use of ICD as primary prevention of sudden death, especially in HF of non-ischaemic aetiology.



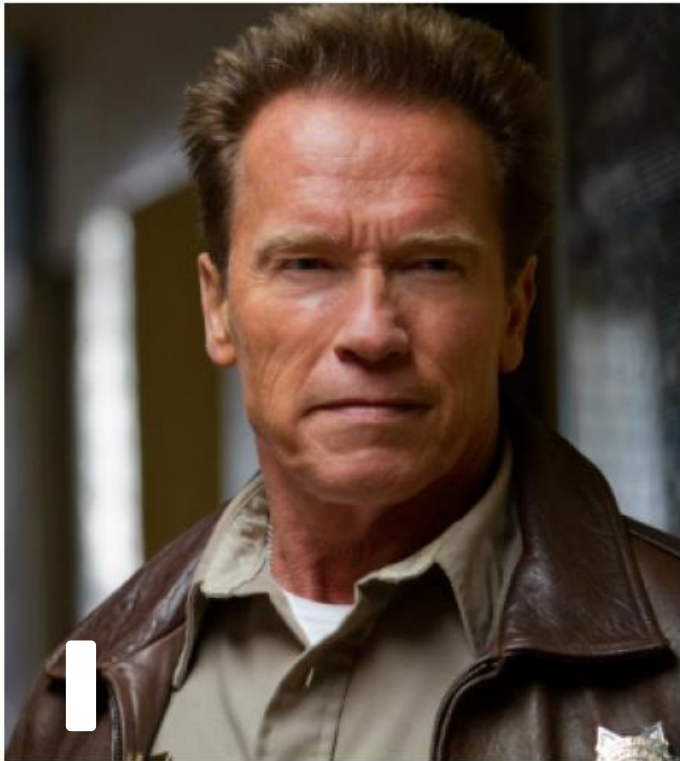
Závěr:

v čem také tkví efekt léčby ARNI u HFREF ?

- Jedním ze **zásadních mechanismů léčby ARNI** je navození **reverzní remodelace LK**, což je vysoce pravděpodobně asociováno s pozitivním efektem na **redukci náhlých srdečních úmrtí**, celkovou mortalitu, progresi srdečního selhání a hospitalizace pro srdeční selhání.



ARNI není Arni !



HOME of
ARNI





Děkuji za pozornost !



Zkrácená informace

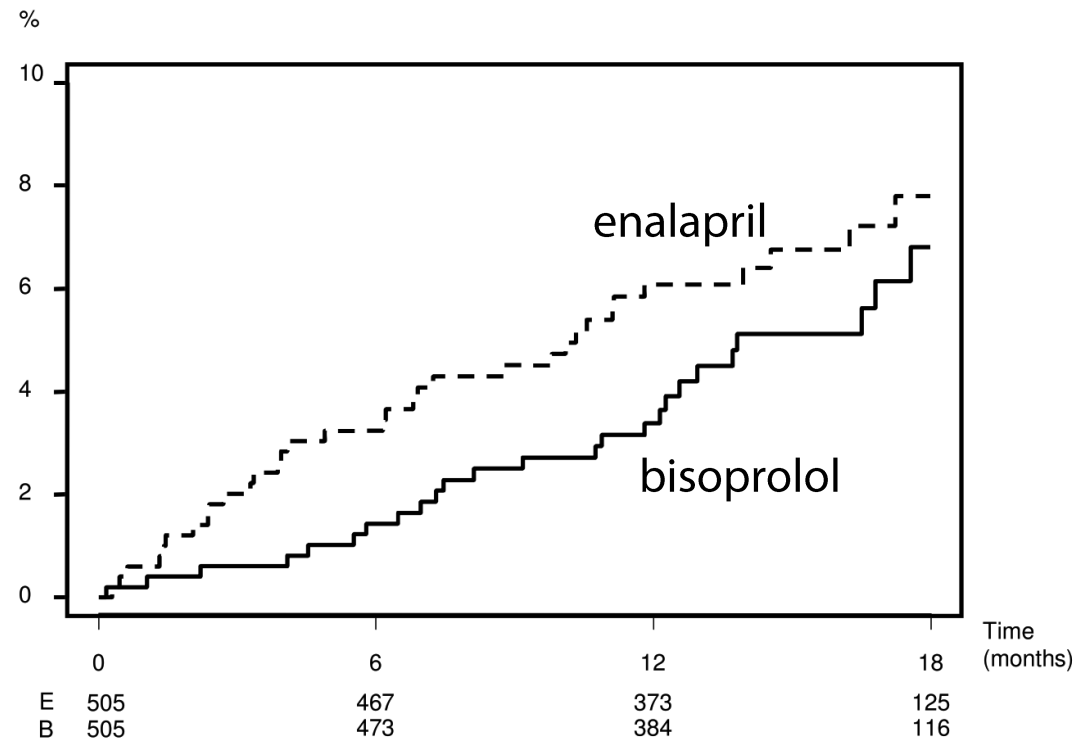
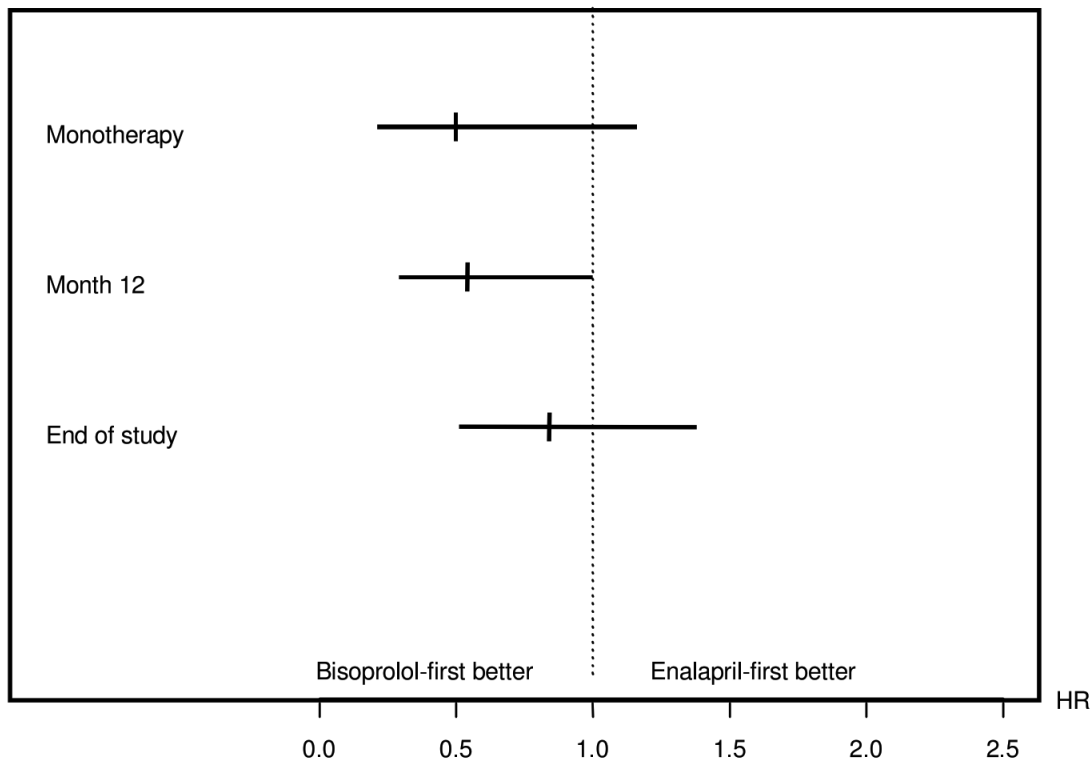
Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety, Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety, Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg, 48,6 mg nebo 97,2 mg sakubitritlu a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanu (jako sodnou sůl komplexu sakubitritlu a valsartanu). **Indikace:** K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí u dospělých pacientů. *K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání se systolickou dysfunkcí levé komory u dětí a dospívajících ve věku jednoho nebo starších. * **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka přípravku Entresto u dospělých je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně. Dávka by měla být zdvojnásobena za 2–4 týdny do dosažení cílové dávky jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denně, podle tolerance pacienta. Při problémech s tolerancí (systolický krevní tlak ≤ 95 mmHg, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce) se doporučuje úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení. *Přípravek Entresto potahované tablety nejsou vhodné pro děti s tělesnou hmotností méně než 40 kg. Pro tyto pacienty je k dispozici přípravek Entresto granule. U pediatrických pacientů, kteří v současné době neužívají ACE inhibitor nebo ARB nebo užívají nízké dávky těchto léčivých přípravků, u pacientů s poruchou funkce ledvin a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje polovina zahajovací dávky (0,8 mg/kg pro pacienty s hmotností méně než 40 kg, 0,8 mg/kg u pacientů s hmotností minimálně 40 kg a méně než 50 kg a 24 mg/26 mg u pacientů s hmotností minimálně 50 kg). Po zahájení léčby má být dávka zvýšena na standardní zahajovací dávku a upravena každé 3–4 týdny. Léčba nemá být zahájena u pacientů s hladinou draslíku v séru $> 5,3$ mmol/l nebo s STK < 5 . percentil vzhledem k věku pacienta. Pokud se u pacientů vyskytnou problémy se snášenlivostí (STK < 5 . percentil vzhledem k věku pacienta, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce), doporučuje se úprava souběžně podávaných léčivých přípravků, dočasná titrace směrem dolů nebo vysazení přípravku Entresto. * **Kontraindikace:** Současné užívání s ACE inhibitory. Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitorem. 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. Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** Duální blokáda RAAS • Léčba kombinací sakubitritl/valsartan nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky kombinace sakubitritl/valsartan. • Kombinace sakubitritl/valsartan s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje. • Přípravek Entresto obsahuje valsartan, a proto nemá být podáván současně s jiným přípravkem obsahujícím ARB. Hypotenze • Léčba nemá být zahájena, dokud STK není ≥ 100 mmHg *u dospělých pacientů nebo ≥ 5 . percentil STK vzhledem k věku pediatrického pacienta.* U dospělých pacientů léčených kombinací sakubitritl/valsartan byly hlášeny případy symptomatické hypotenze, zejména u pacientů ve věku ≥ 65 let, pacientů s renálním onemocněním a pacientů s nízkým STK (< 112 mmHg). Při zahajování léčby kombinací sakubitritl/valsartan nebo během titrace dávek je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobněji, pokud byl pacient v objemově depleci, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, průjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby kombinací sakubitritl/valsartan, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena oproti riziku objemového přetížení. Porucha funkce ledvin • Pacienti s lehkou a středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění se podávání přípravku Entresto nedoporučuje. Užívání kombinace sakubitritl/valsartan může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno dehydratací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID). Hyperkalemie • Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l *u dospělých pacientů a $> 5,3$ mmol/l u pediatrických pacientů.* Užívání kombinace sakubitritl/valsartan může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout. Pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l, je třeba zvážit vysazení. Angioedém • U pacientů léčených kombinací sakubitritl/valsartan byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání kombinace sakubitritl/valsartan ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. Angioedém spojený s otokem laryngu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že je obstrukce dýchacích cest způsobena otokem jazyka, glottis nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok adrenalinu 1 mg/1 ml (0,3–0,5 ml) a/nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodných dýchacích cest. Pacienti černošské rasy mají zvýšenou vnímavost k rozvoji angioedému. Pacienti se stenózou renální arterie • Kombinace sakubitritl/valsartan může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů s bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkce. Pacienti s poruchou funkce jater • U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti. **Interakce:** Opatrnosti je zapotřebí při současném podání se statiny, sildenafilem, lithiem, kalium šetřícími diuretiky včetně antagonistů mineralokortikoidů (např. spironolaktone, triamteren, amilorid), náhradami draslíku nebo solemi s obsahem draslíku, nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních COX-2 inhibitorů, inhibitorů OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rifampin, cyclosporine) nebo MPR2 (např. ritonavir). **Těhotenství a kojení:** Užívání kombinace sakubitritl/valsartan se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství a je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojených novorozenců/děti se přípravek nedoporučuje během kojení. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* Hyperkalemie, hypotenze, porucha funkce ledvin. *Časté:* Kašel, anemie, hypokalemie, hypoglykemie, závrať, bolest hlavy, synkopa, ortostatická hypotenze, průjem, nauzea, gastritida, selhání ledvin, únava, astenie. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 14, 20, 28, 56, 168 nebo 196 potahovaných tablet nebo vícenásobná balení obsahující 168 (3 balení po 56) nebo 196 (7 \times 28) potahovaných tablet (pouze dvě nejvyšší síly). **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/15/1058/001-022. **Datum registrace:** 19.11.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 26.05.2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.* *Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.



Effect on Mode of Death of Heart Failure Treatment Started with Bisoprolol Followed by Enalapril, Compared to the Opposite Order: Results of the Randomized CIBIS III Trial

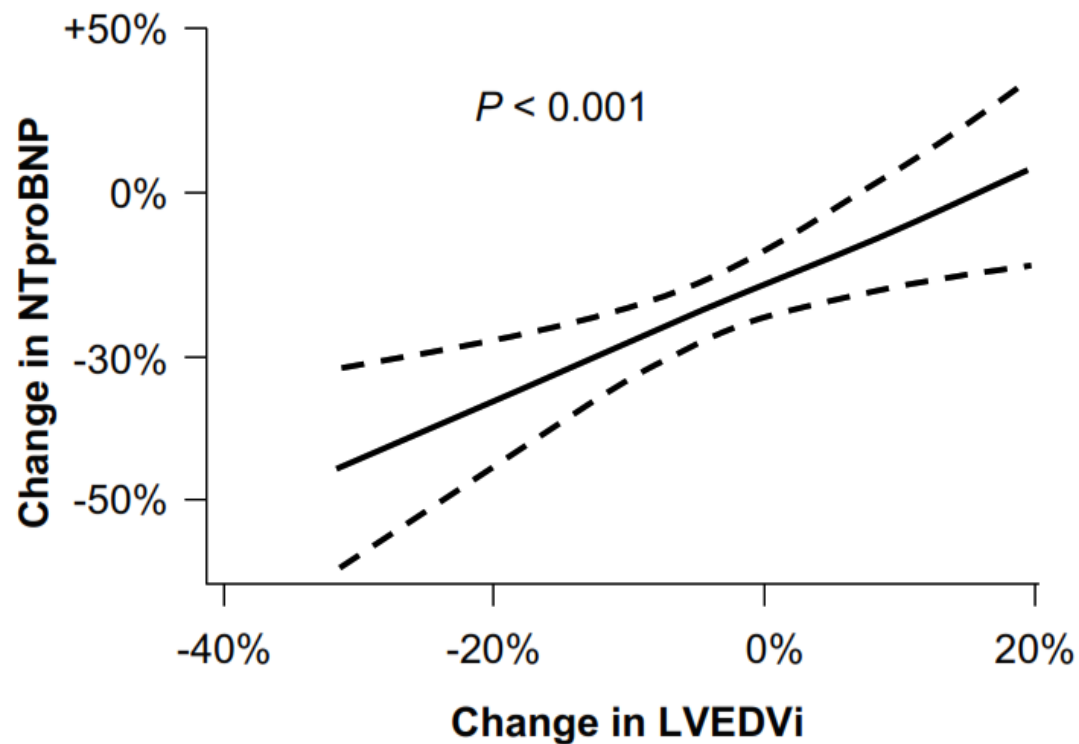
Náhlá úmrtí ve studii CIBIS III





Efekt ARNI na reverzní remodelaci LK

465 hypertoniků s HFREF (EF \leq 40%), starších 50-ti let,
randomizováno k léčbě sacubitril/valsartanem či enalaprilem, follow-up 12 týdnů





Efekt ARNI na reverzní remodelaci LK

794 pts s HFREF (EF \leq 40%), starších 18-ti let,
lčba sacubitril/valsartanem, echo sledování 12 měsíců

