

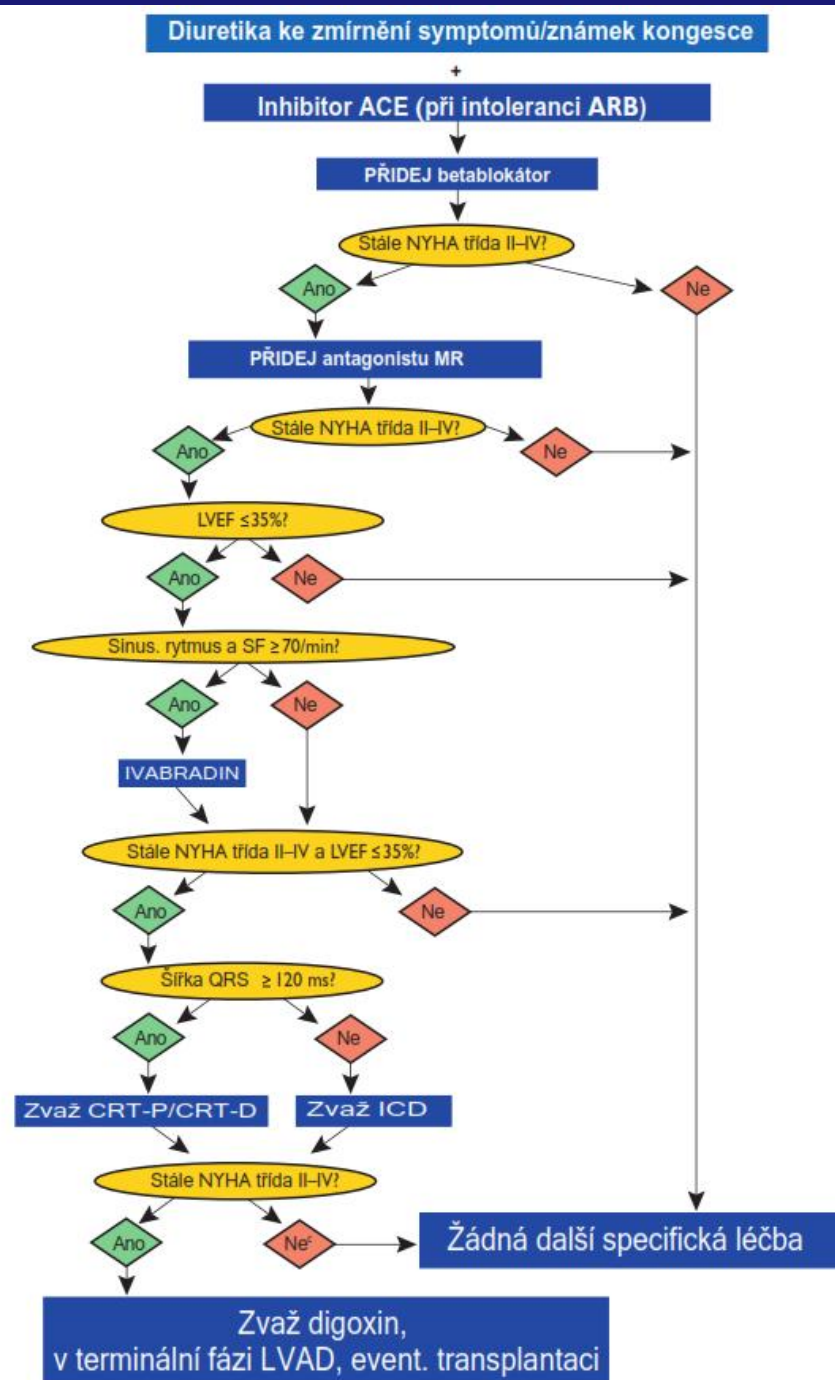
# **Jak léčit symptomatickou dysfunkci**

**Prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC.  
3. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha**

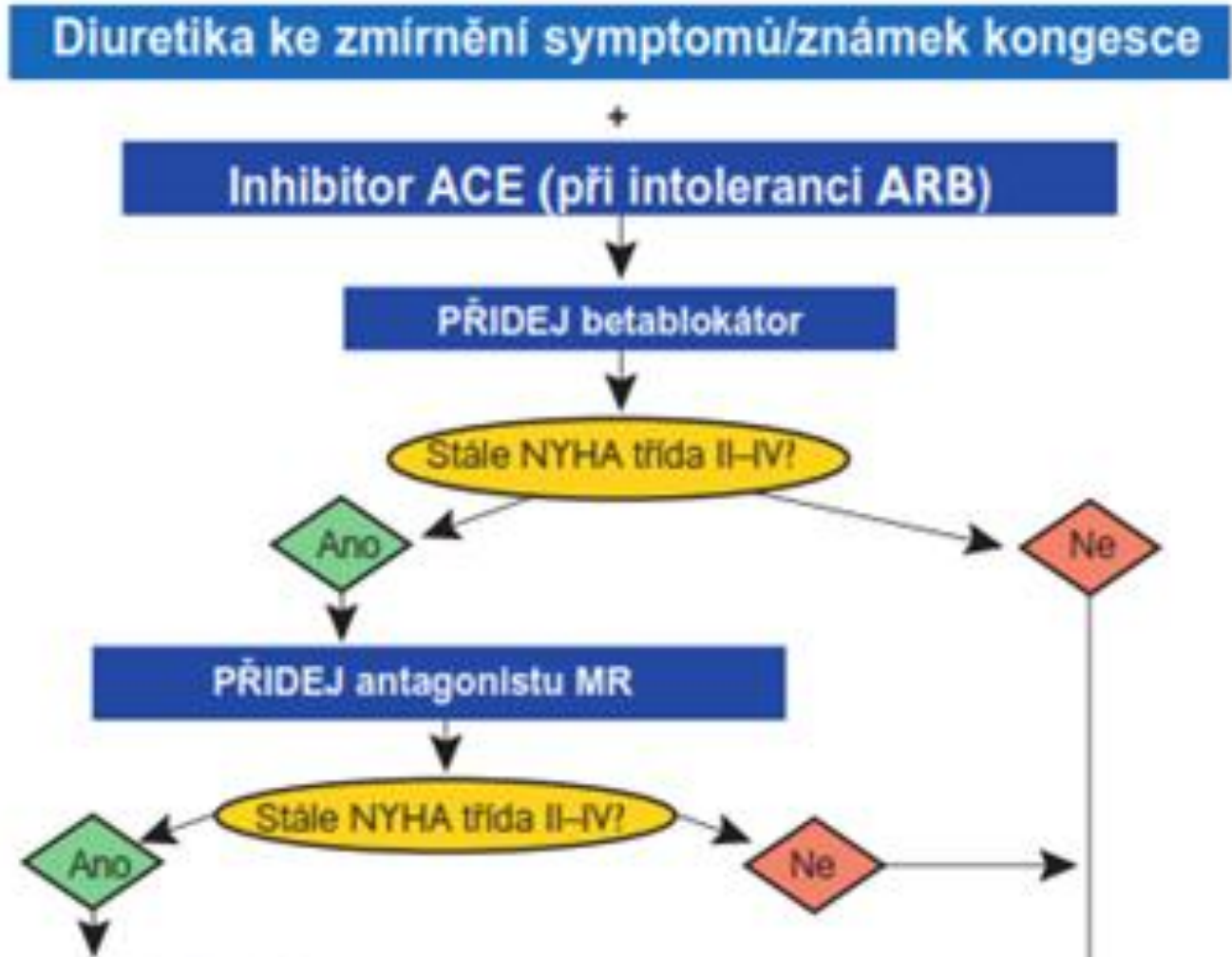
**Minisymposium „Jak léčit srdeční selhání podle  
závažnosti?“  
XXIV. výroční sjezd ČKS, Brno 2016**



# Algoritmus léčby symptomatického systolického srdečního selhání (HF-REF)



# Chronické srdeční selhání iniciální farmakoterapie



# Farmakologická léčba indikovaná potencionálně u všech nemocných

Doporučení	Třída	Úroveň
<b>Inhibitory ACE</b> jsou doporučeny, společně s betablokátry u všech nemocných s EF $\leq 40\%$ ke snížení rizika hospitalizací pro SS a rizika předčasného úmrtí.	I	A
<b>Betablokátry</b> jsou doporučeny, společně s inhibitory ACE (nebo ARB při intoleranci inhibitorů ACE), pro všechny nemocné s EF $\leq 40\%$ ke snížení rizika hospitalizací pro SS a rizika předčasného úmrtí.	I	A
<b>MRA</b> jsou doporučeny pro všechny nemocné s přetrvávajícími symptomy (třída II–IV podle NYHA) a EF $\leq 35\%$ , i při léčbě inhibitory ACE (nebo ARB při intoleranci inhibitorů ACE) a betablokátry, ke snížení rizika hospitalizací pro SS a rizika předčasného úmrtí.	I	A

# Blokátory receptorů pro AII (ARB)

	Úvodní dávka (mg)	Cílová dávka (mg)
Candesartan	1 x 4	1 x 16 - 32
Losartan	1 x 25	1 x 100
Valsartan	2 x 40	2 x 160

Dávku zdvojnásobovat za 7 - 14 dní

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

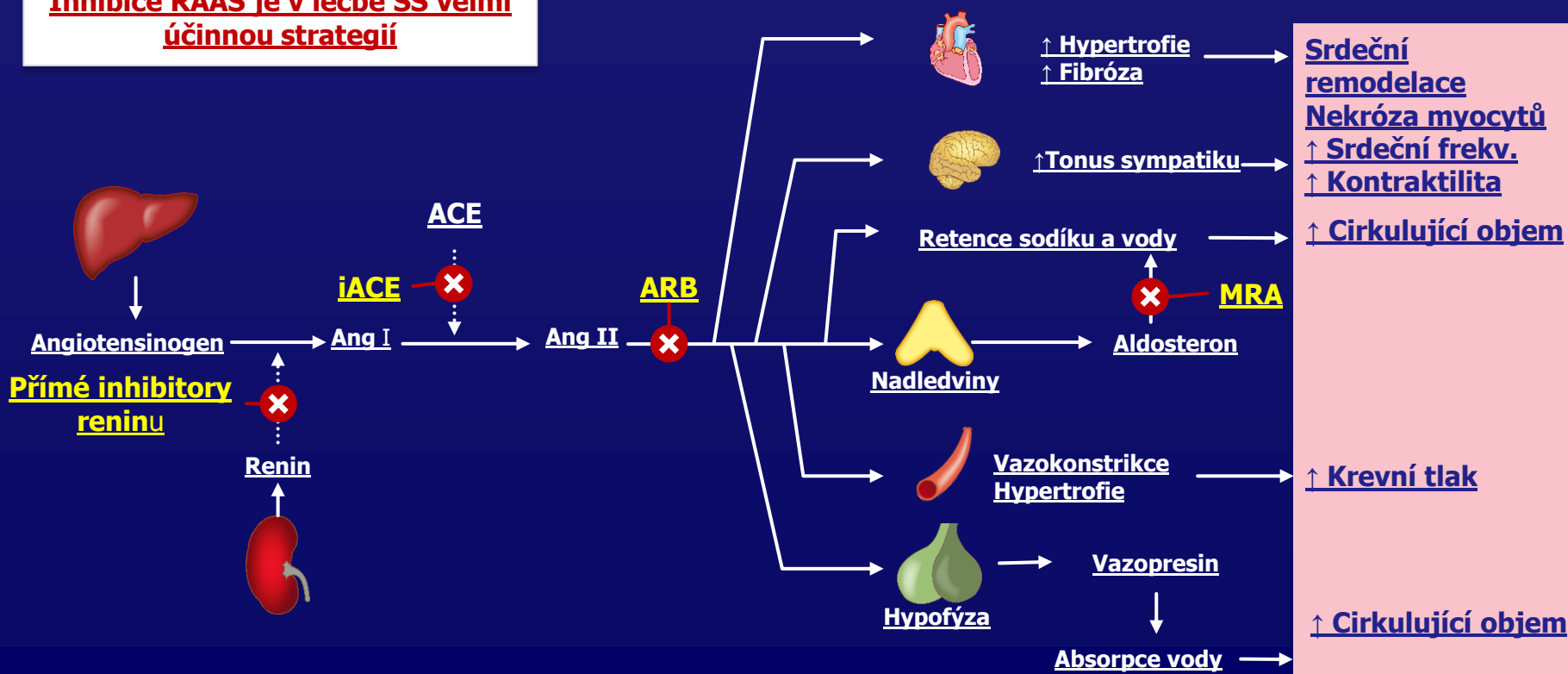
Kombinační léčba s ACE-I snižuje počet hospitalizací, ale neovlivňuje mortalitu. Vyzkoušena může být u nemocných s nekontrolovanou hypertenzí a proteinurií. **(IIa, B)**

# Trvalá aktivace RAAS při srdečním selhání má celou řadu škodlivých důsledků

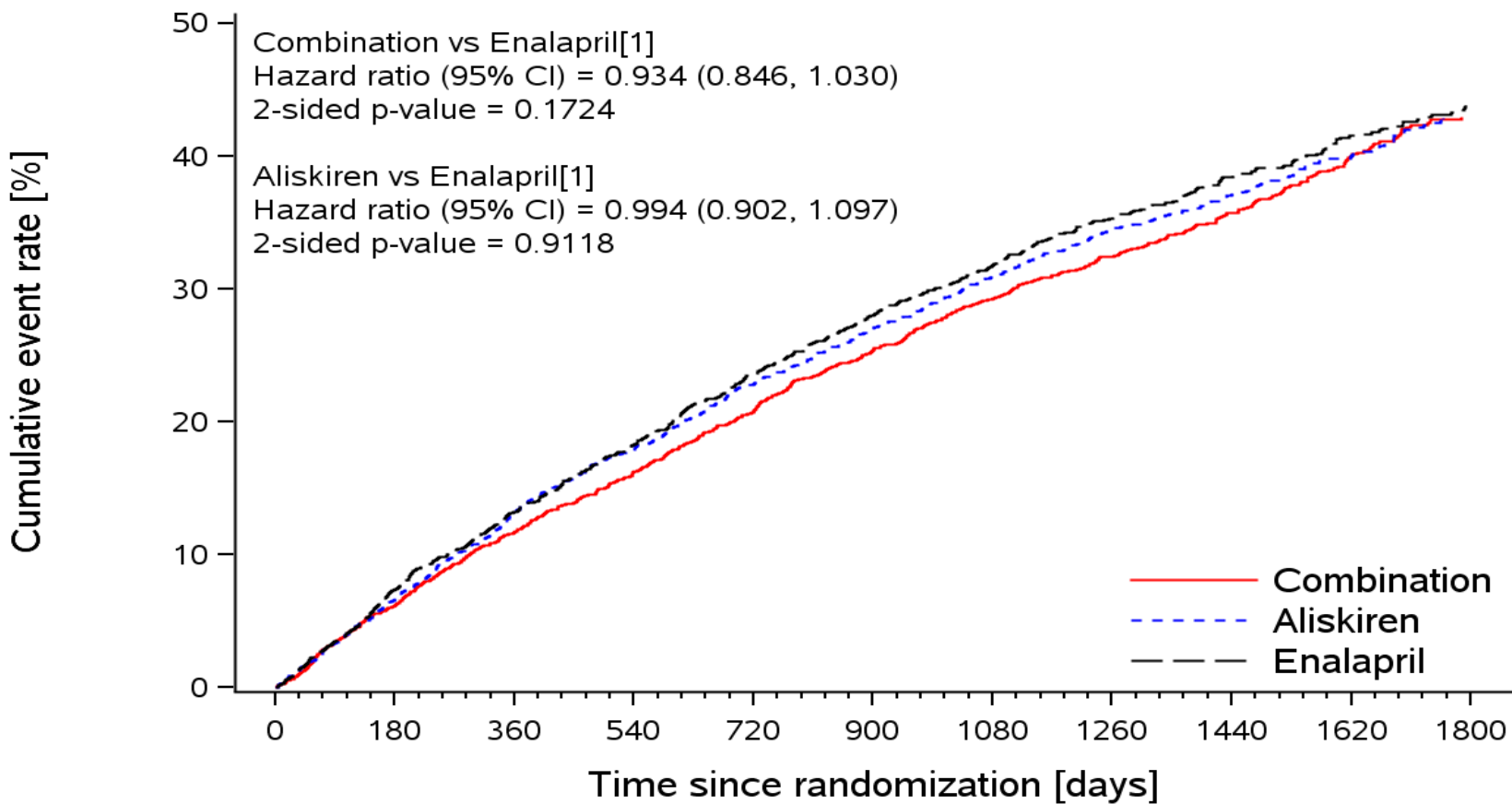
Dysfunkce srdce vede k aktivaci RAAS ...

...dlouhodobá aktivace RAAS dále zatěžuje selhávající myokard a vzniká tak bludný kruh

**Inhibice RAAS je v léčbě SS velmi účinnou strategií**



# Výsledky: primární ukazatel



## Patients at risk

Combination	2340	2137	1959	1809	1562	1307	1085	895	689	456	273
Aliskiren	2340	2127	1934	1761	1510	1288	1064	888	681	474	282
Enalapril	2336	2128	1947	1766	1513	1268	1044	866	679	452	281

# Betablokátory

## Dávkování

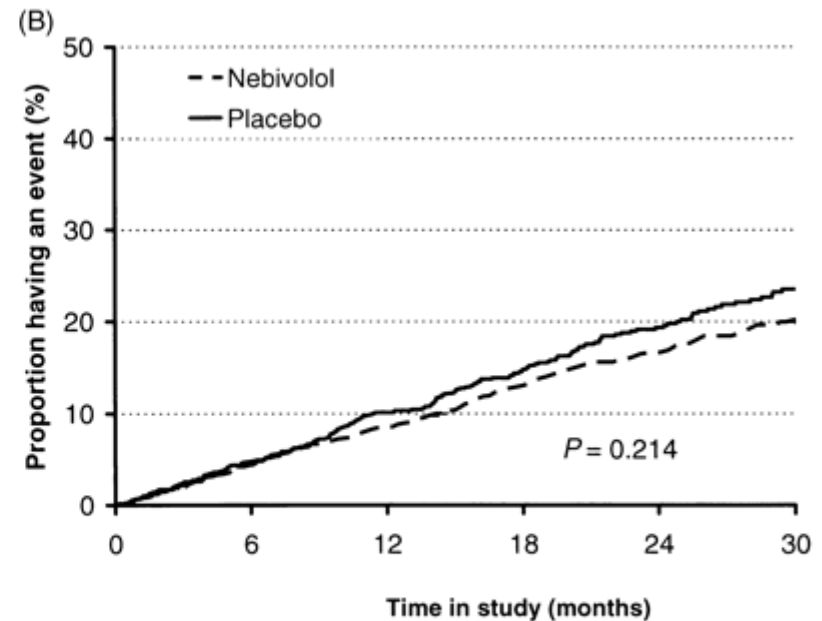
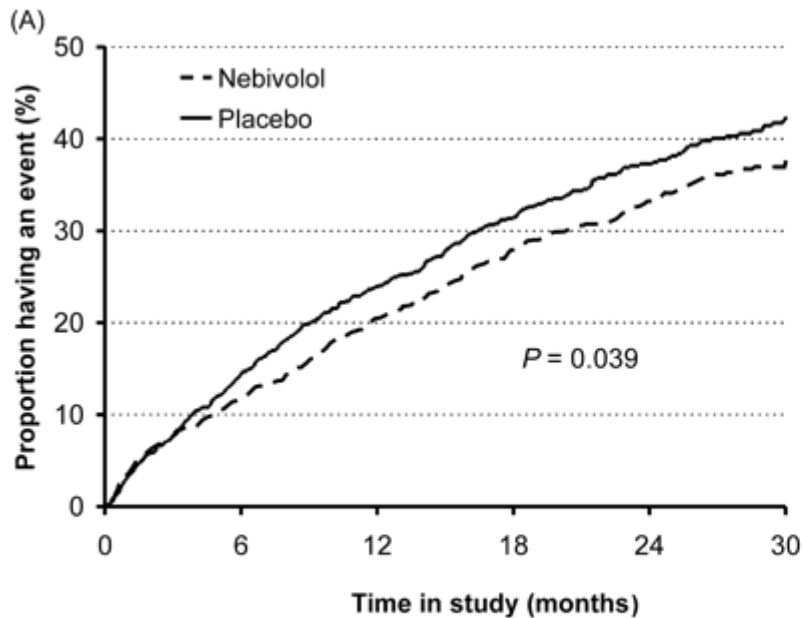
Přípravek	počáteční dávka (mg)	cílová dávka (mg)
Bisoprolol	1x 1,25	1x 10
Carvedilol	2x 3,125	2x 25-50
Metoprolol ZOK	1x 25	1x 200
Nebivolol	1x 1,25	1x10



# Studie SENIORS

Prim. EP: úmrtí + KV-hospitalizace

Celk. mortalita



Number at risk

Nebivolol	1067	933	757	517	318
Placebo	1061	900	721	487	303

Number at risk

Nebivolol	1067	1010	871	621	407	238
Placebo	1061	1002	855	616	396	241

# Blokátory mineralokortikoidních receptorů (MRA)

	Úvodní dávka (mg)	Maximální dávka (mg)
Spironolacton	12,5-25	50
Eplerenon	25	50
Finerenon	?	?

Indikace pro všechny symptomatické nemocné, tj. NYHA II–IV

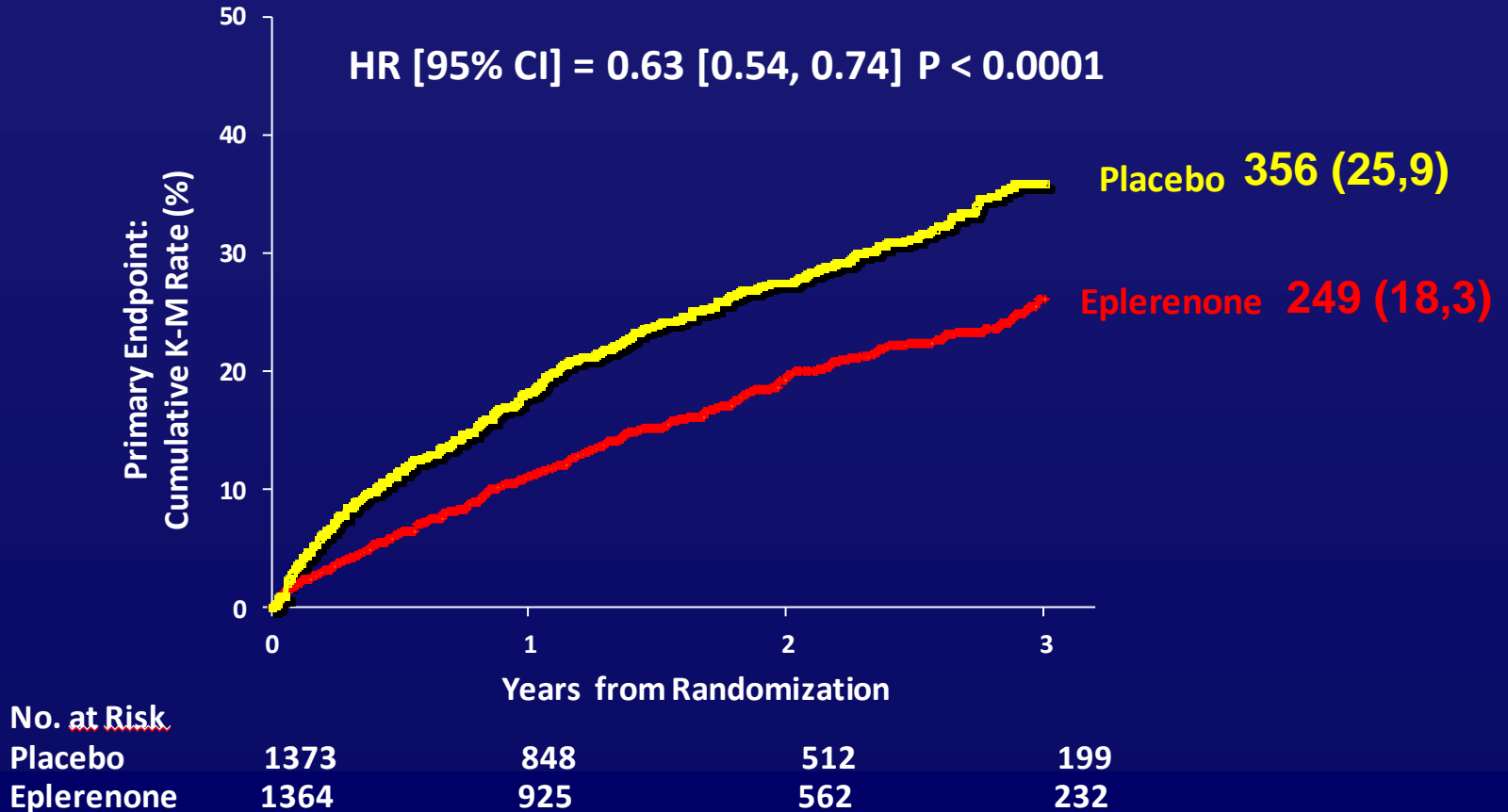
**I A**

Nutné jsou kontroly kalémie a renálních funkcí !

**$K^+ > 5,5$  mmol/l = kontraindikace !**

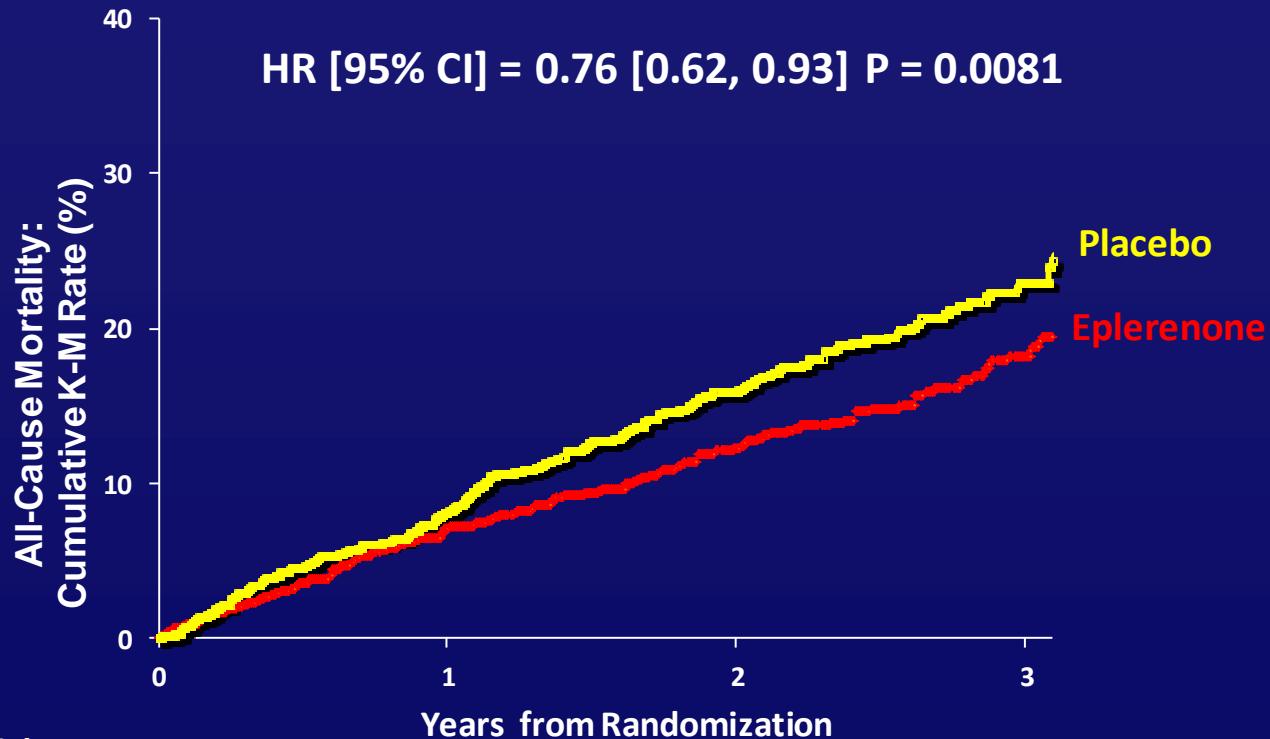
# Studie EMPHASIS-HF

Primární ukazatel: KV-úmrtní + hospitalizace pro SS



# Studie EMPHASIS-HF

## Celková mortalita

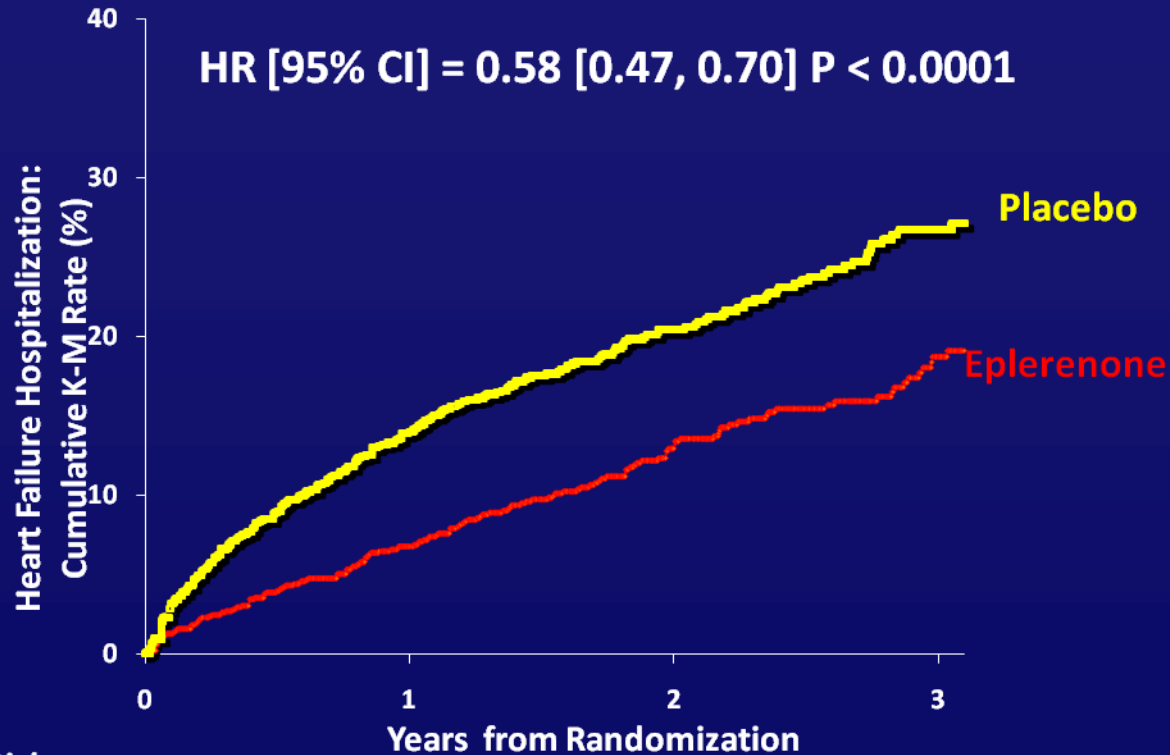


### No. at Risk

Placebo	1373	947	587	242
Eplerenone	1364	972	625	269

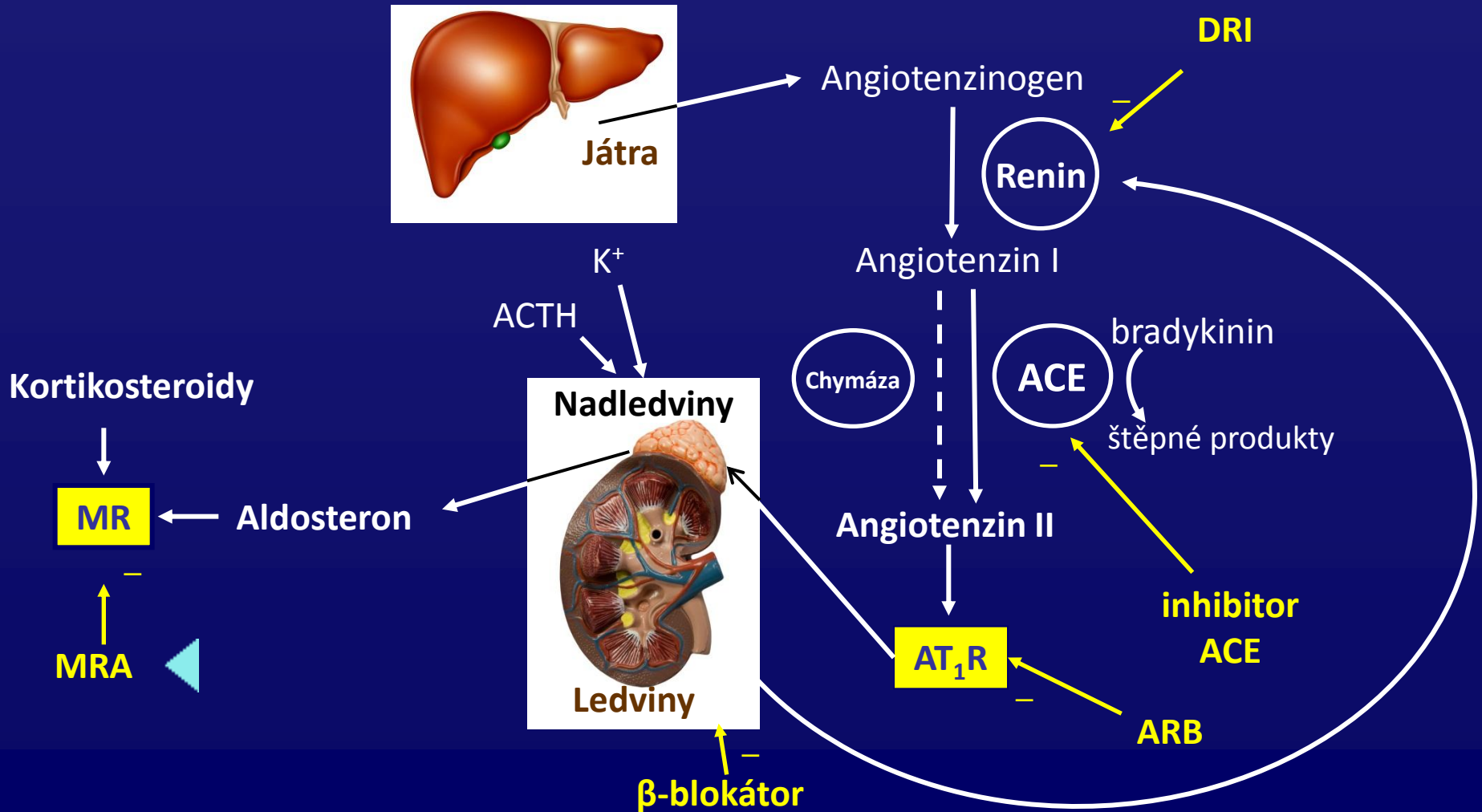
# Studie EMPHASIS-HF

## Hospitalizace pro srdeční selhání



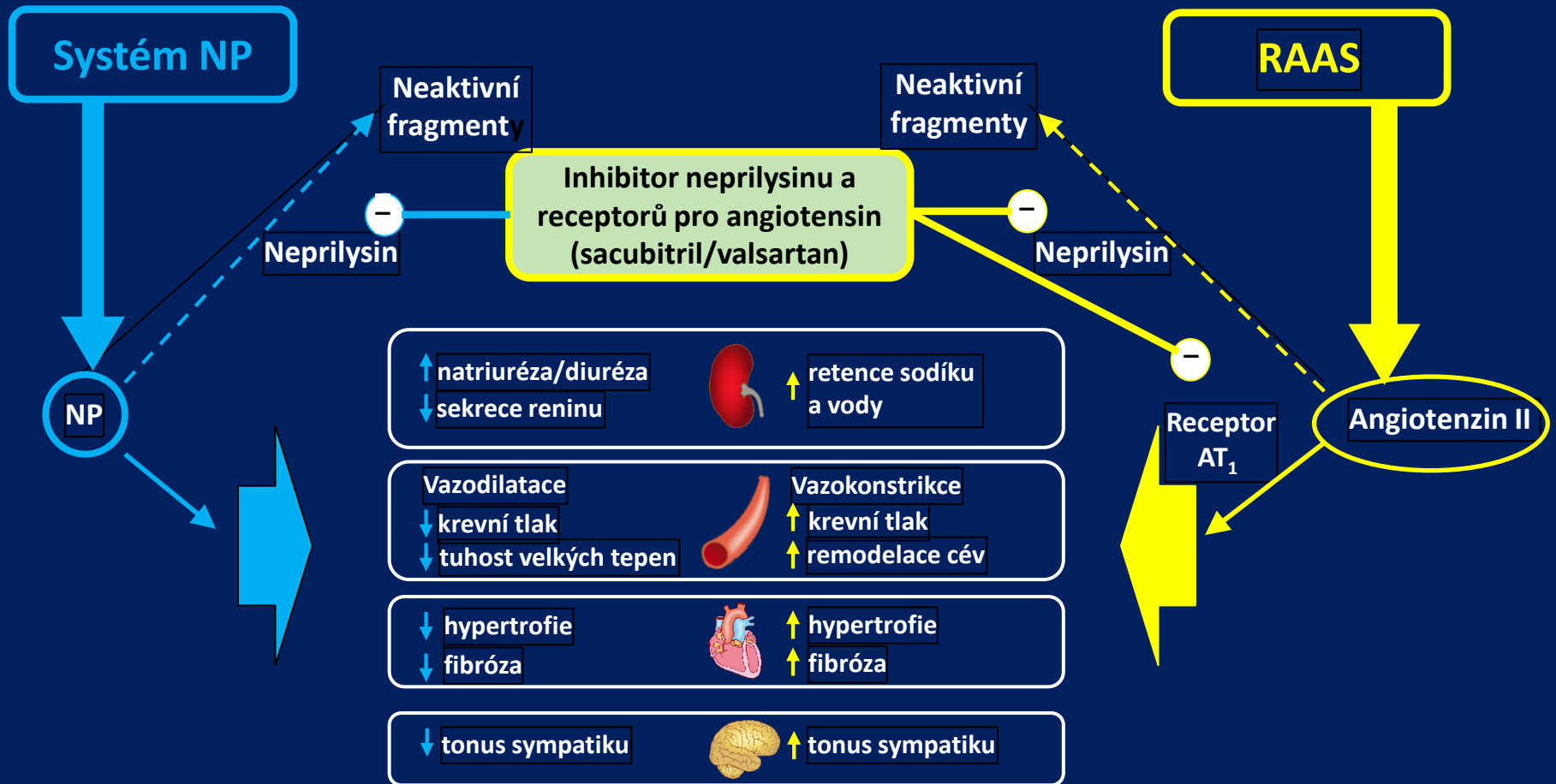
No. at Risk				
Placebo	1373	848	512	199
Eplerenone	1364	925	562	232

# Proč blokátory mineralokortikoidních receptorů (MRA)?



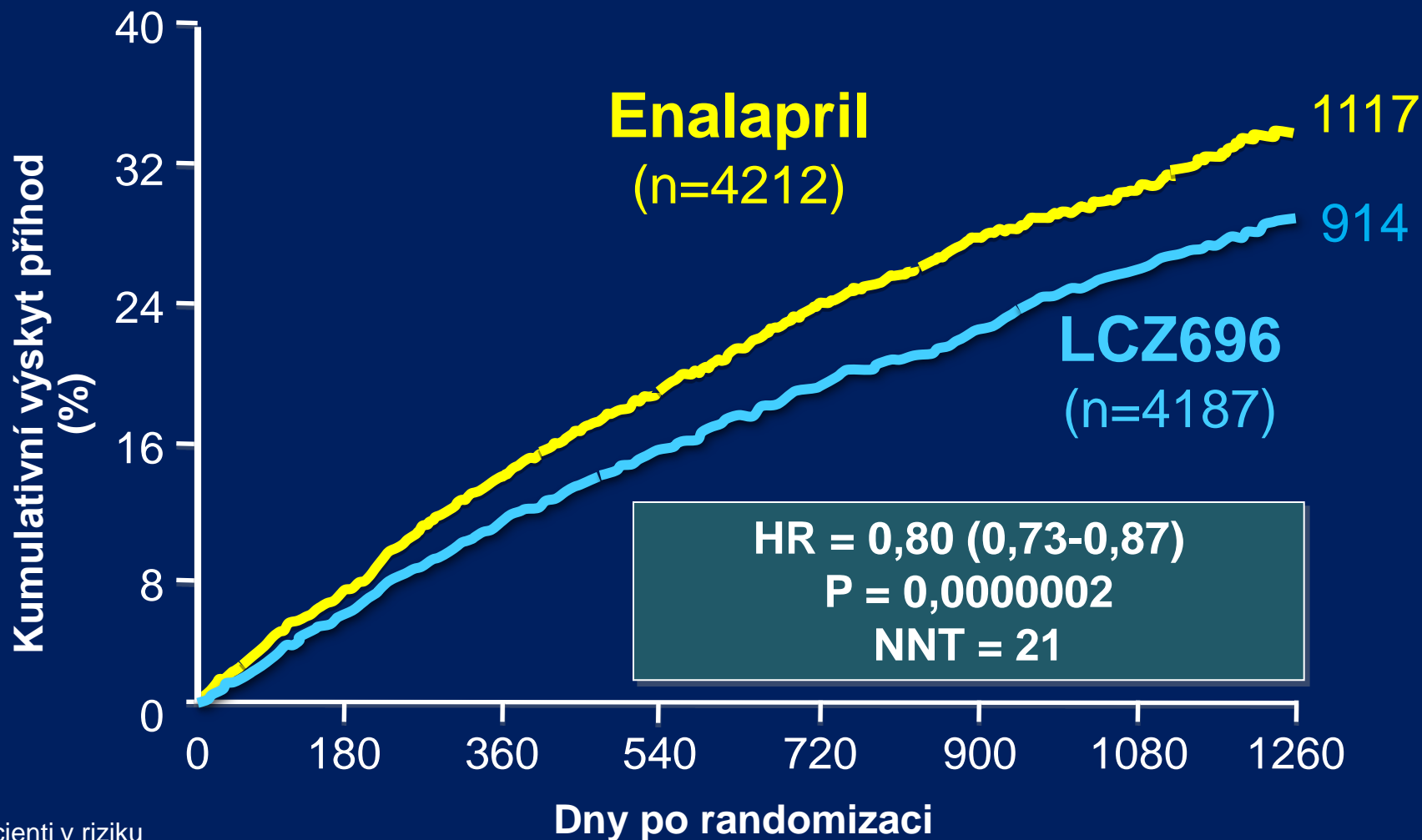
*DRI = přímý inhibitor reninu; ARB = blokátor receptoru pro angiotenzin II; MRA = antagonist (blokátor) mineralokortikoidních receptorů;*

# Mechanismus účinku LCZ696 (sacubitril/valsartan) - prvního duálního inhibitoru receptorů pro angiotenzin a neprilysinu (ARNI)



# Studie PARADIGM-HF

Kardiovaskulární úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání



Pacienti v riziku

LCZ696	4187	3922	3663	3018	2257	1544	896	249
Enalapril	4212	3883	3579	2922	2123	1488	853	236



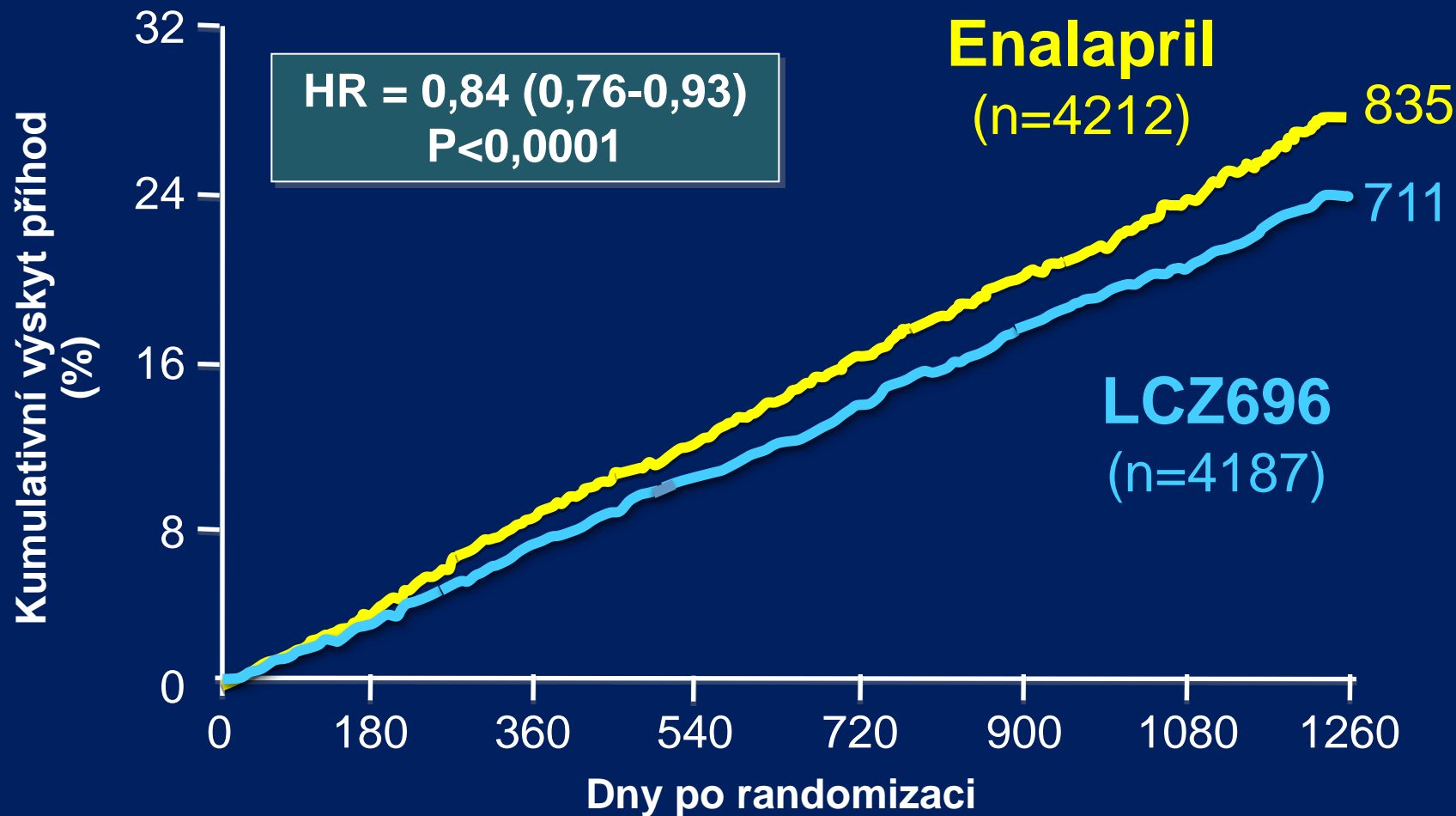
# Studie PARADIGM-HF

## Výsledky: primární ukazatel a jeho komponenty

	LCZ696 (n=4187)	Enalapril (n=4212)	Poměr rizik (95% CI)	Hodnota P
<b>Primární ukazatel</b>	914 (21,8%)	1117 (26,5%)	0,80 (0,73-0,87)	0,0000002
<b>KV-úmrť</b>	558 (13,3%)	693 (16,5%)	0,80 (0,71-0,89)	0,00004
<b>Hospitalizace pro srdeční selhání</b>	537 (12,8%)	658 (15,6%)	0,79 (0,71- 0,89)	0,00004

# Studie PARADIGM-HF

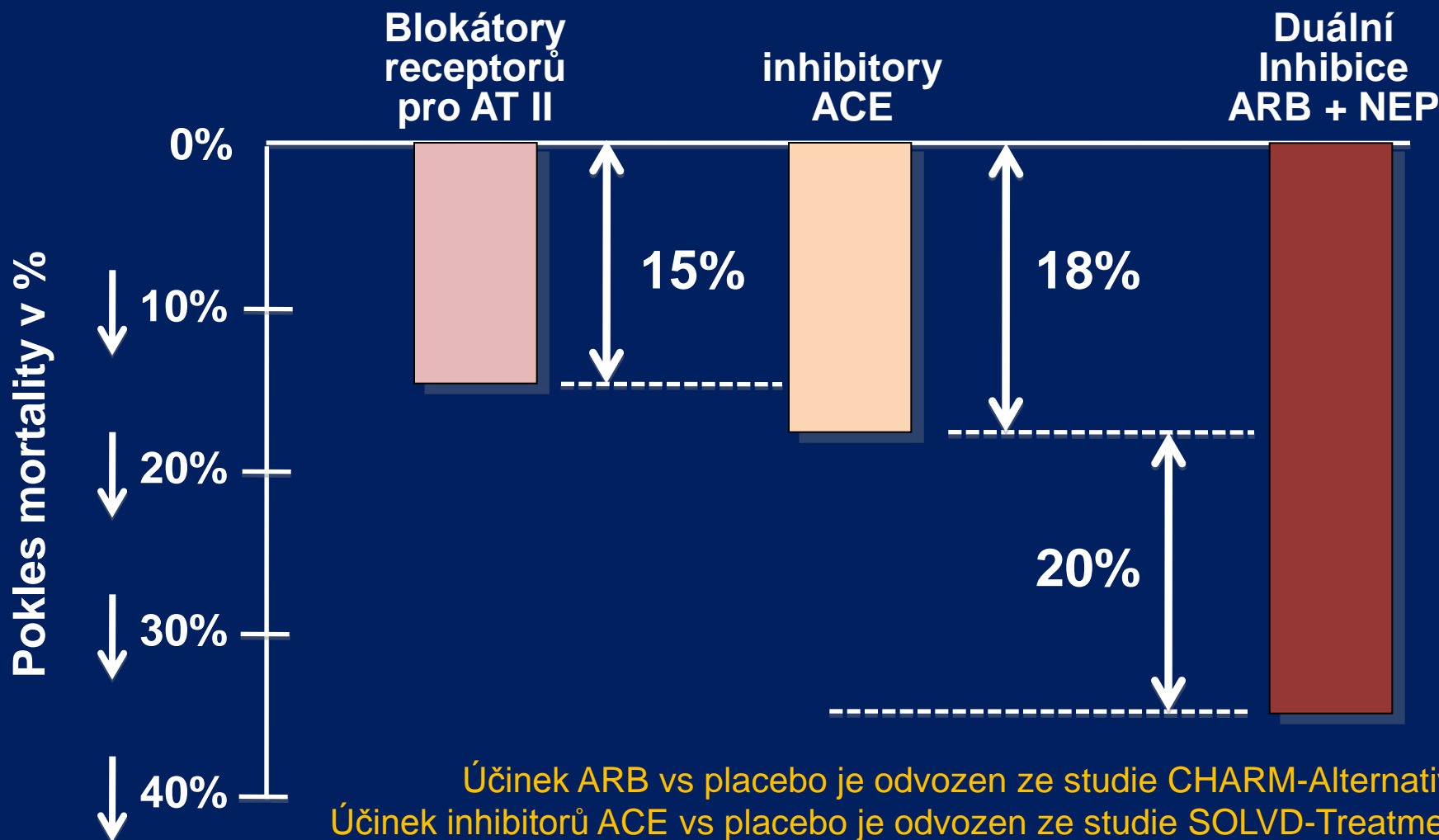
## Celková mortalita



### Pacienti v riziku

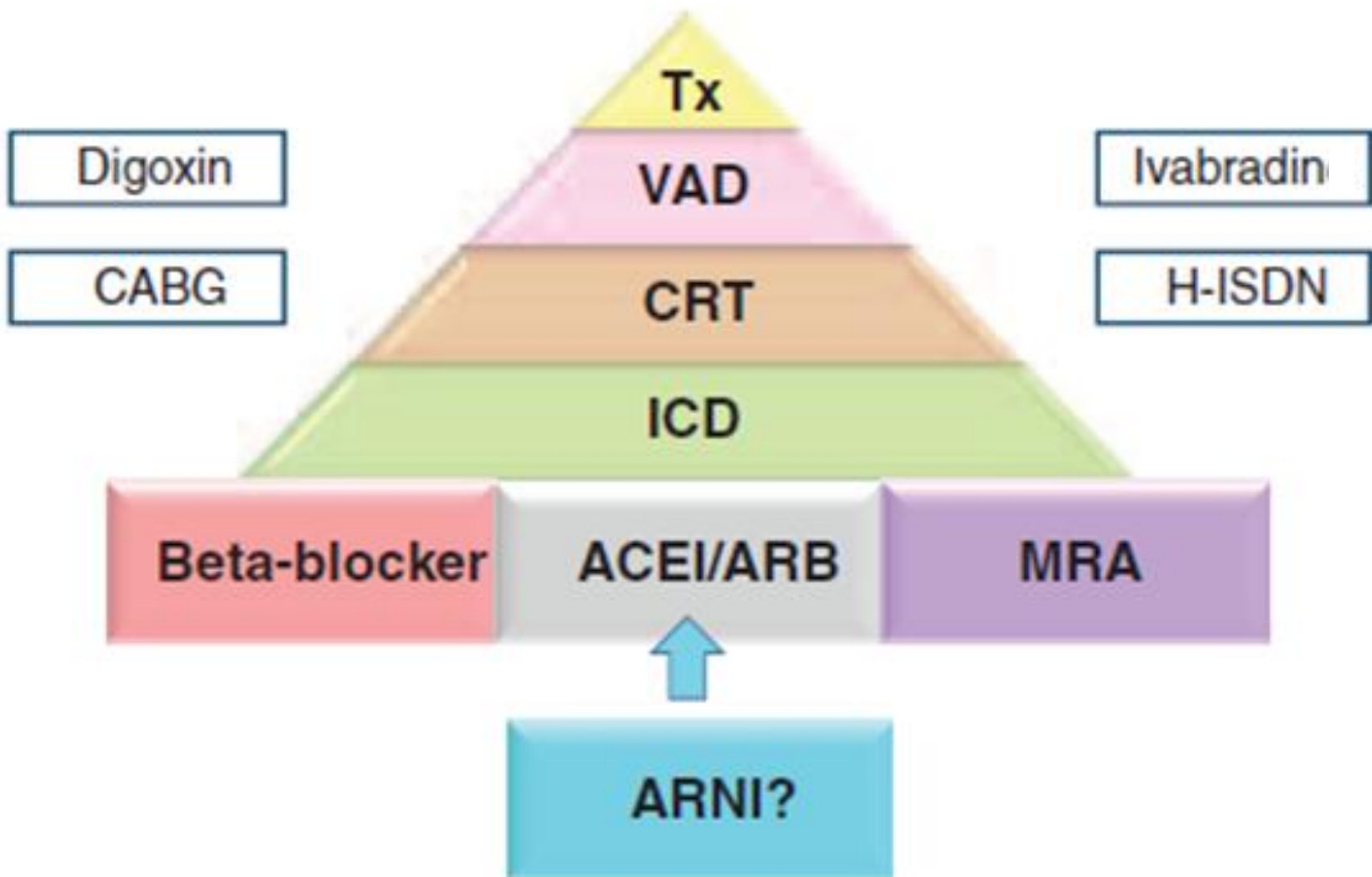
LCZ696	4187	4056	3891	3282	2478	1716	1005	280
Enalapril	4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279

# Duální inhibice angiotenzinu a neprilyzinu LCZ696 zdvojnásobuje účinek současných inhibitorů RAS na mortalitu

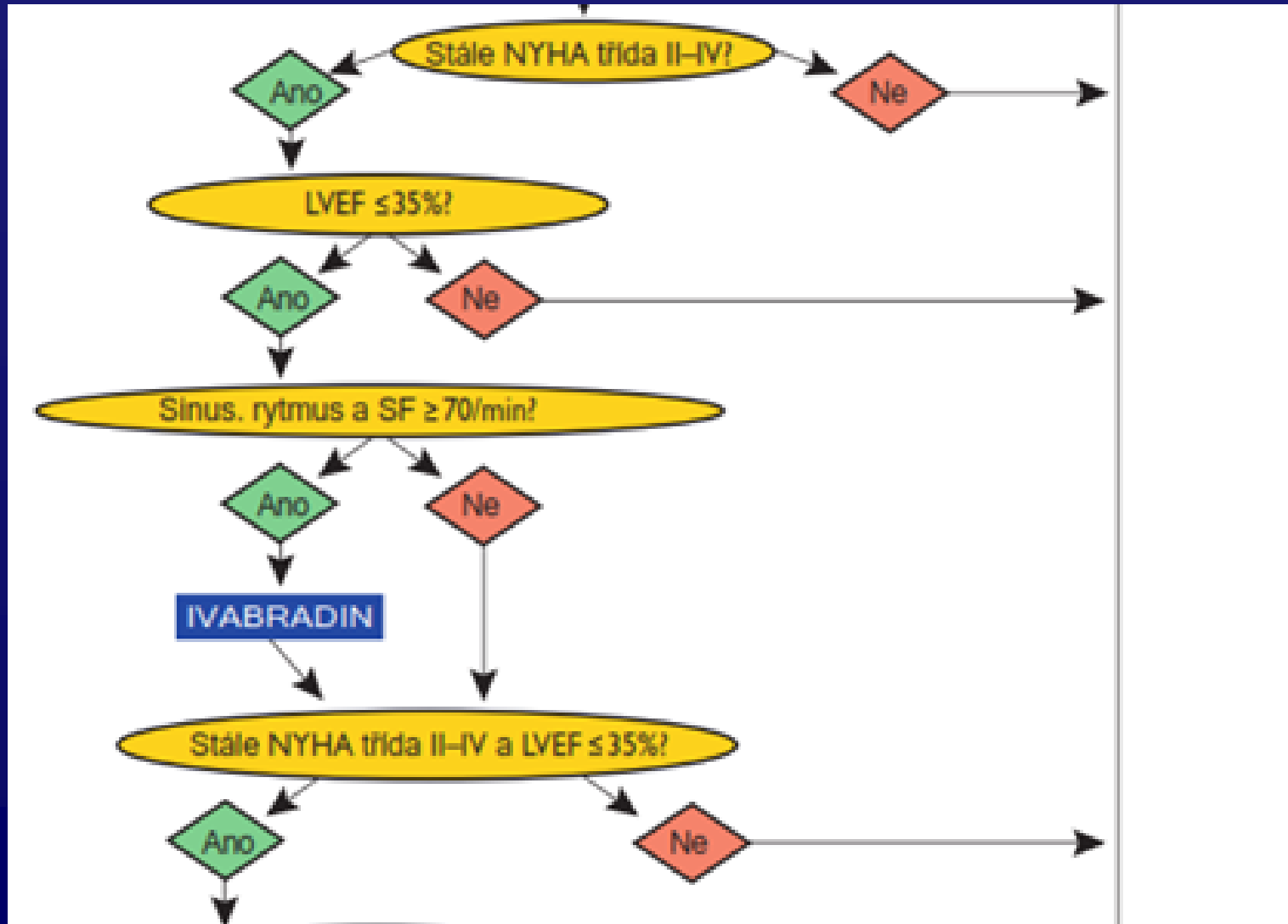


Účinek ARB vs placebo je odvozen ze studie CHARM-Alternative  
Účinek inhibitorů ACE vs placebo je odvozen ze studie SOLVD-Treatment  
Účinek LCZ696 vs inhibitor ACE je odvozen ze studie PARADIGM-HF

# Nahradí ARNI v léčbě HFrEF inhibitory ACE/sartany?



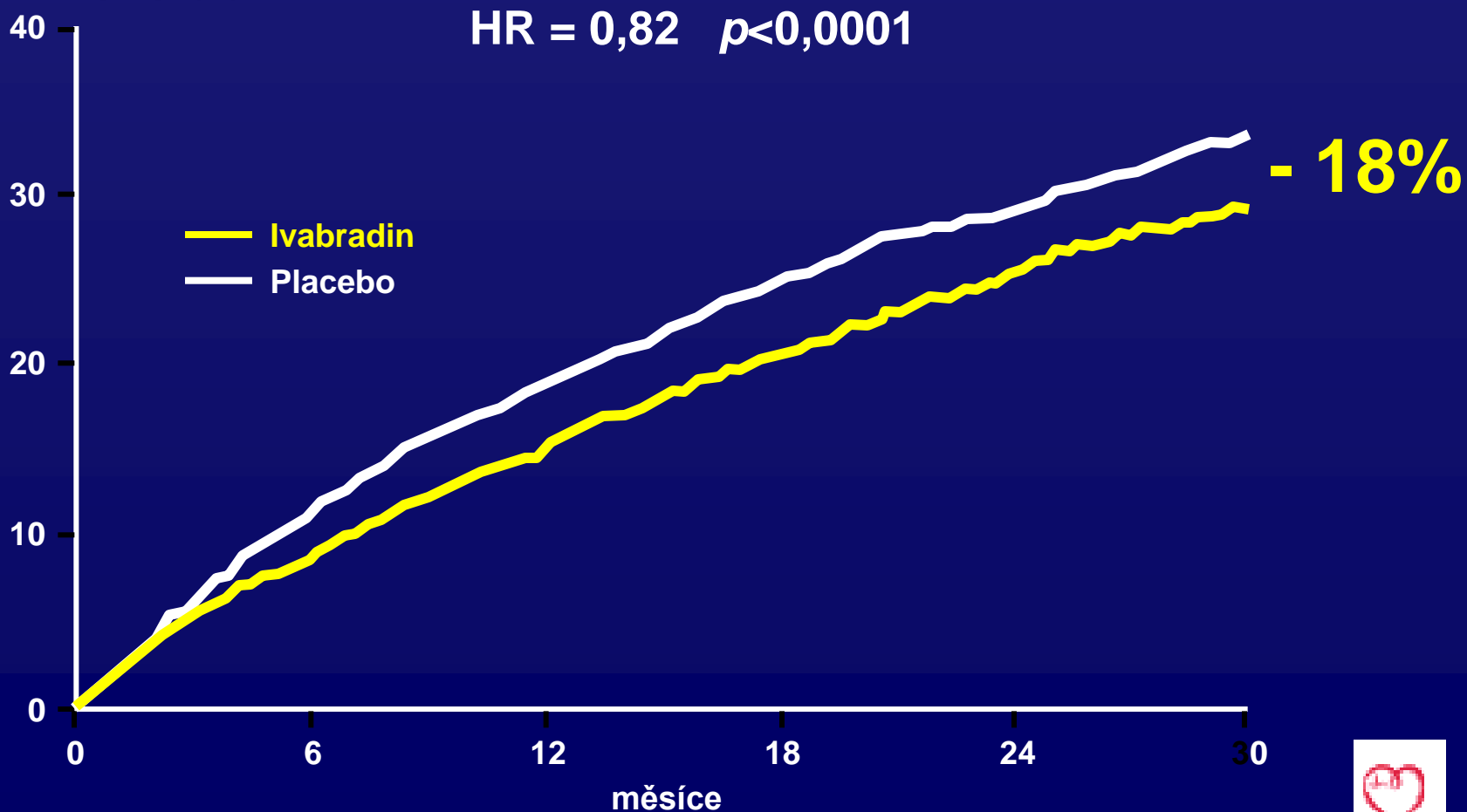
# Chronické srdeční selhání další krok ve farmakoterapii



## Primární složený cíl (KV-mortalita + hospitalizace pro SS)

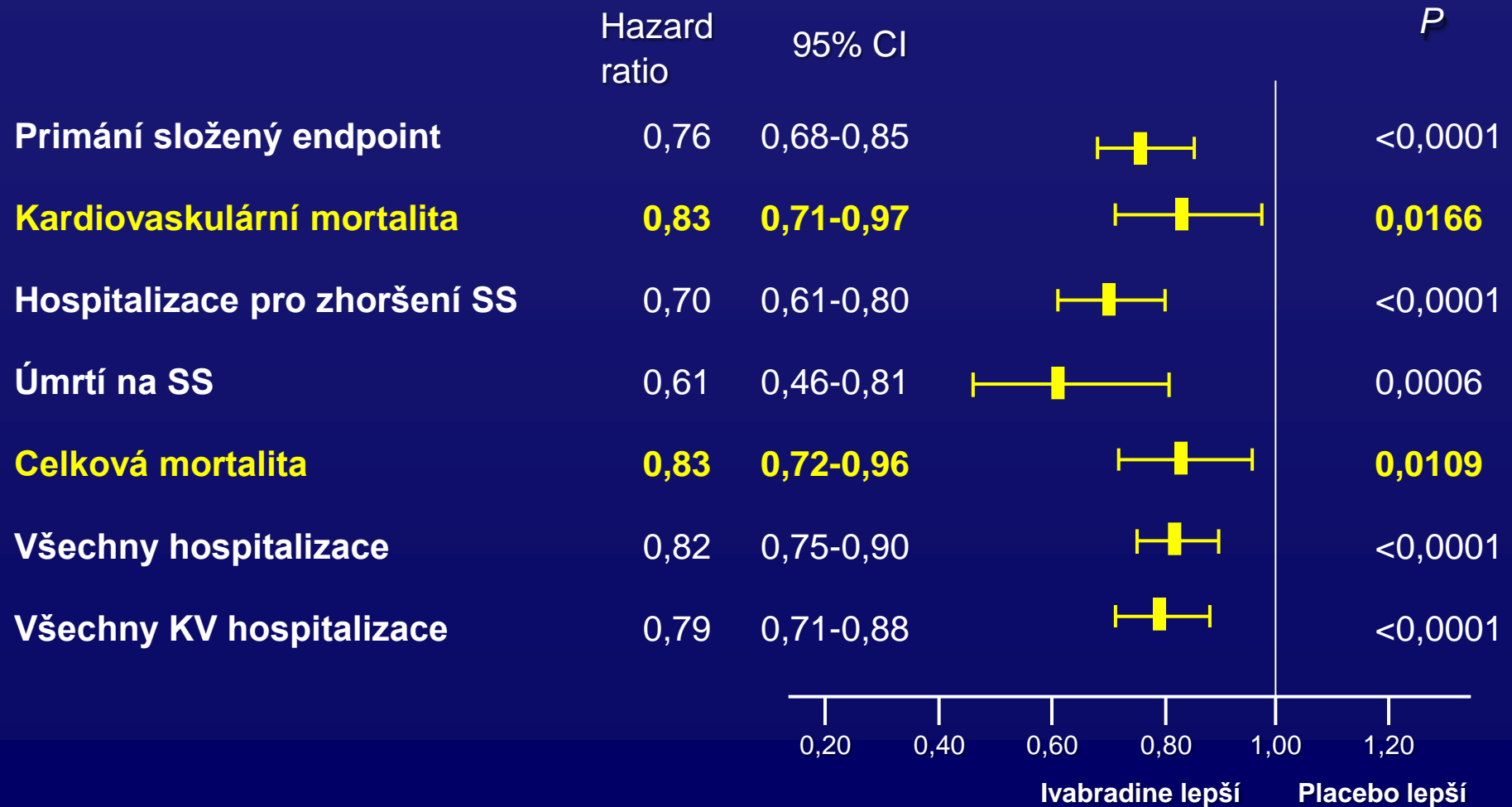
Ivabradin n=793 (14,5 % za rok); Placebo n=937 (17,7 % za rok)

Kumulativní výskyt (%)



# Souhrn účinků ivabradinu

podskupina nemocných se vstupní SF  $\geq 75/\text{min}$   
(64% populace SHIFT = 4150 pts)



# Ivabradin

Indikace upravená podle doporučení EMA, znění SPC a indikačního omezení SÚKL

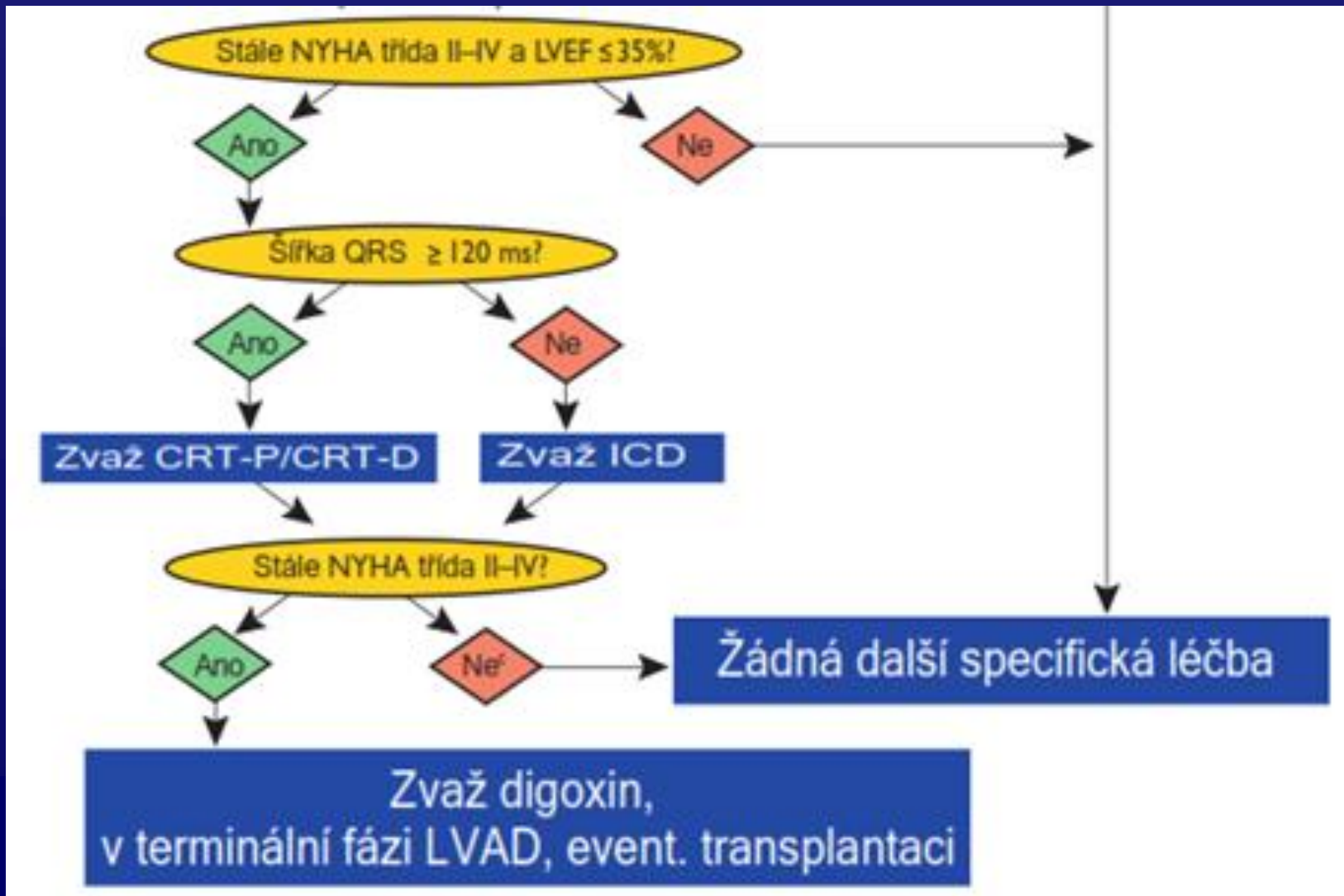
Ivabradin je indikován u kompenzovaného srdečního selhání se sinusovým rytmem, kdy i přes max. tolerovanou dávku BB je **SF  $\geq 75$ /min.**

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





# Chronické srdeční selhání kdy zvažovat CRT a ICD?

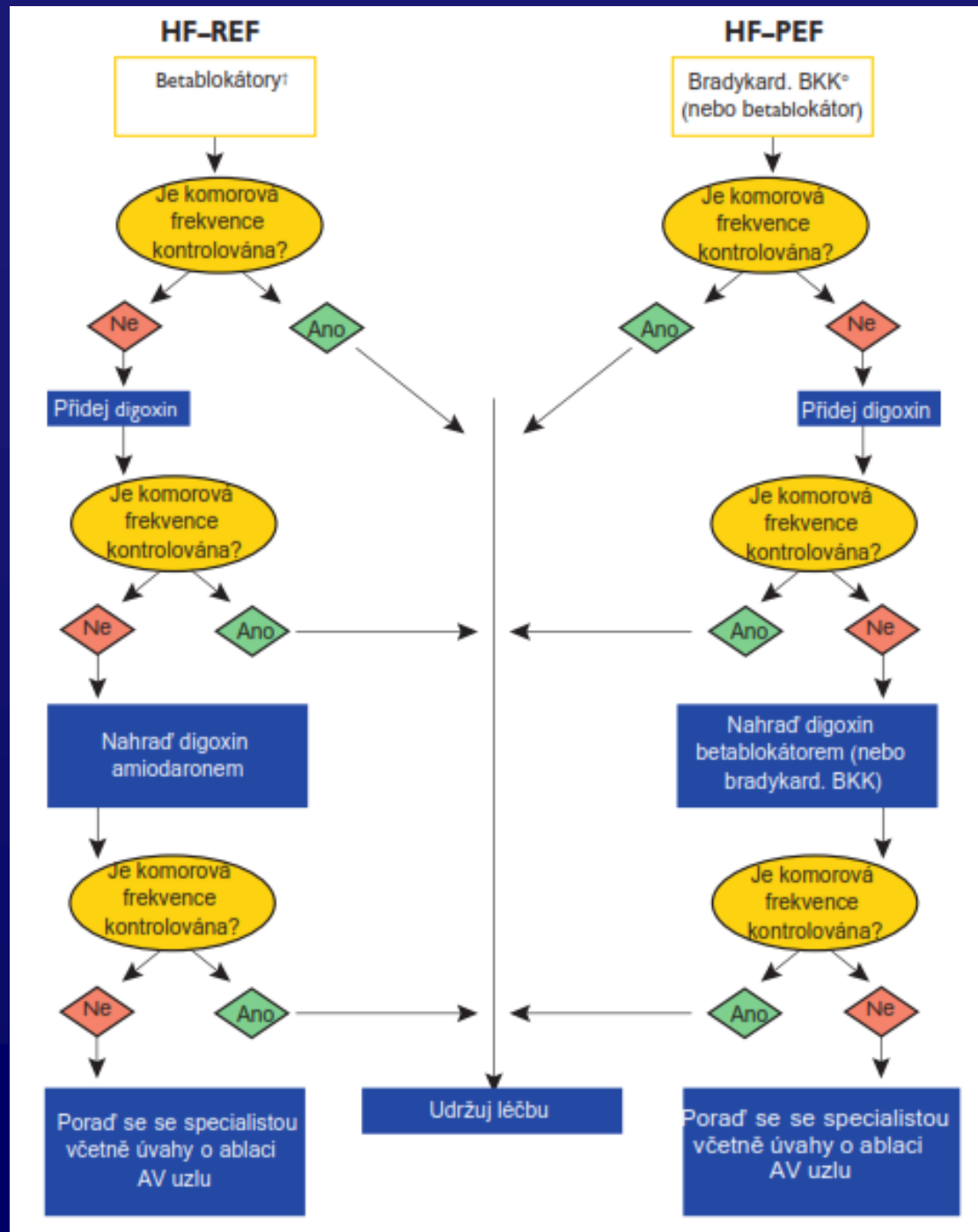




**Úloha digoxinu při kontrole komorové frekvence u nemocných se SS a perzist./permanent. fibrilací síní**

**Lék až druhé volby !**

*ESC guidelines 2012*



# DIGOXIN

## znovu pochybnosti?

### Post hoc analýza ze studie AFFIRM

n = 4060 pts. s fibrilací síní, srovnání strategie kontroly rytmu a kontroly frekvence, z toho 2816 bralo digoxin

	Hazard ratio (HR)	95 % CI	p
<b>Celk. mortalita</b>	1,41	1,19 – 1,67	< 0,001
<b>KV mortalita</b>	1,35	1,06 – 1,71	0,016
<b>Arytmická mortalita</b>	1,61	1,12 – 2,30	0,009

# DIGOXIN

## znovu pochybnosti - pokračování

**Observační studie kohorty pacientů Kaiser Permanente**  
n = 23272 digoxin naivních pacientů, u kterých byla v letech  
2006 – 2009 nově diagnostikována fibrilace síní.  
Z nich 12,9 % začalo užívat digoxin pro kontrolu srdeční frekvence

	<b>Adjust. HR</b>	<b>95 % CI</b>
<b>Celk. mortalita</b>	2,06	1,73 – 2,45
muži	2,03	1,58 – 2,60
ženy	2,13	1,67 – 2,71
<b>Hospitalizace</b>	1,05	0,98 – 1,13

# Digoxin u SS při sinusovém rytmu

Může být zvážen ke snížení rizika hospitalizaci pro SS u nemocných se sinusovým rytmem a EF  $\leq 45\%$ , kteří netolerují betablokátor (u nemocných se srdeční frekvencí  $\geq 70/\text{min}$  je alternativou ivabradin). Nemocní by měli užívat také inhibitor ACE (nebo ARB) a MRA (nebo ARB).

**IIb**

**B**

Může být zvážen ke snížení rizika hospitalizací pro SS u nemocných s EF  $\leq 45\%$  a přetrvávajícími symptomy (třída II–IV dle NYHA) i přes léčbu betablokátozem, inhibitorem ACE (nebo ARB) a MRA (nebo ARB).

**IIb**

**B**

## Mortalitní studie u HFrEF

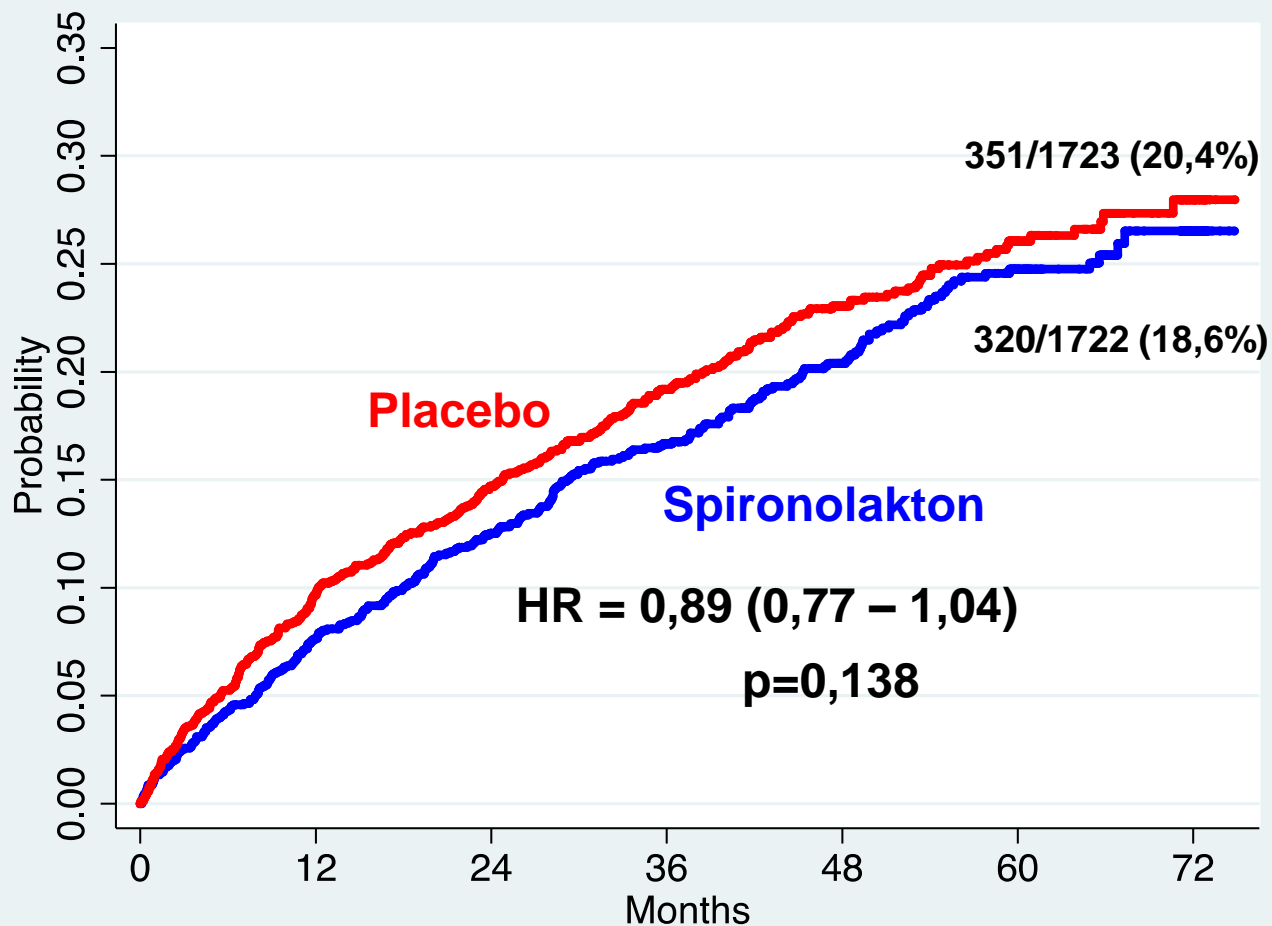
- ♥ CONSENSUS
- ♥ V HEFT
- ♥ SOLVD
- ♥ SAVE
- ♥ AIRE
- ♥ TRACE
- ♥ ELITE II
- ♥ Val HEFT
- ♥ OPTIMAAL
- ♥ MERIT
- ♥ CIBIS
- ♥ COPERNICUS
- ♥ CAPRICORN
- ♥ DIG
- ♥ a další

## Mortalitní studie u HFpEF

- ♥ CHARM - PRESERVED
- ♥ PEP – CHF
- ♥ I-PRESERVE
- ♥ TOPCAT

# Studie TOPCAT

Prim. EP: KV-úmrtí, hospital. SS, resuscit. srdeční zástava



Number at risk

Spiro	1722	1502	1168	870	614	330	53
Placebo	1723	1462	1145	834	581	331	53

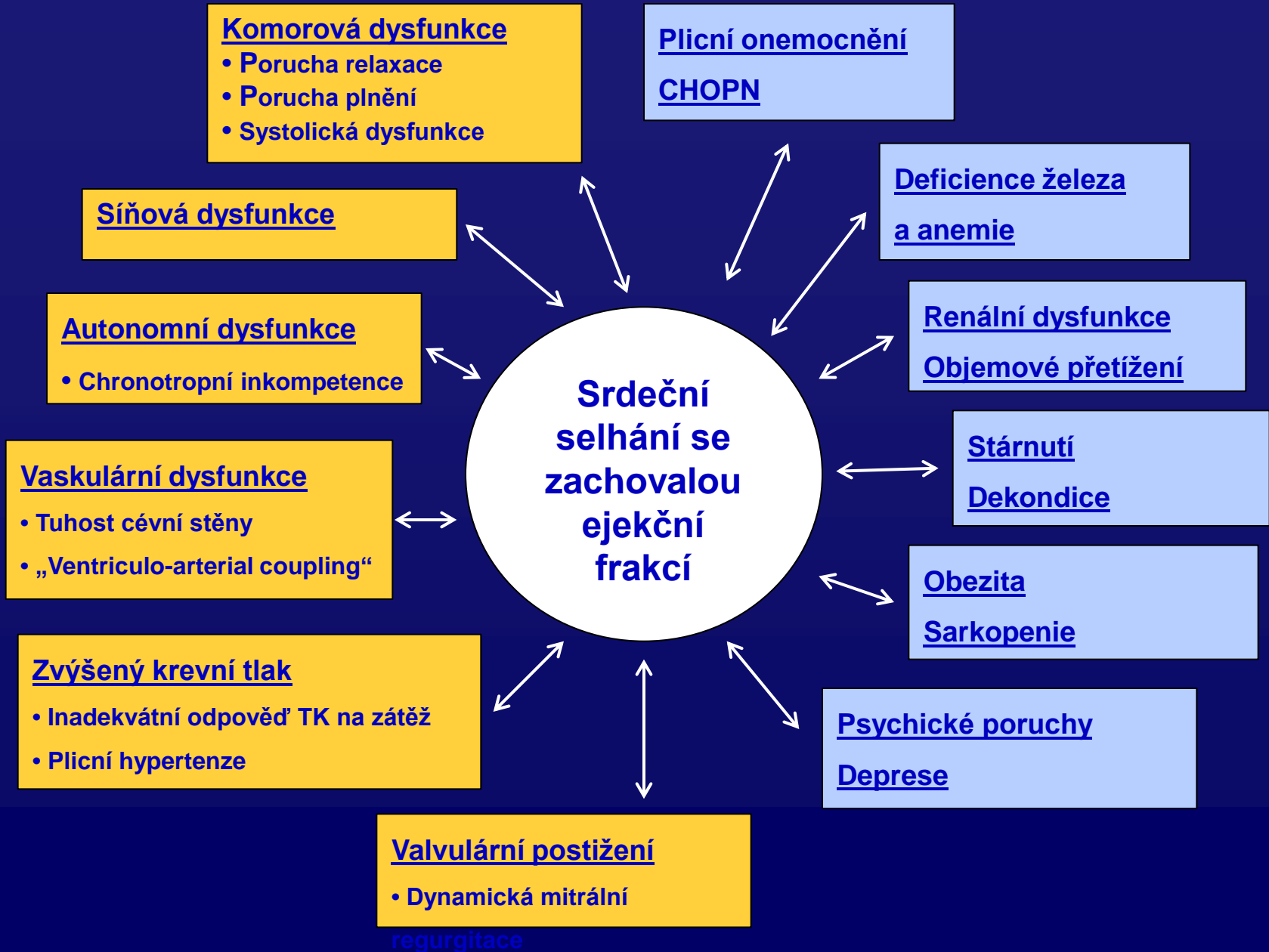
# Diastolické srdeční selhání (HF-PEF)

žádná „evidence based“ vodítka z klinických studií,  
léčba je proto stále empirická

1. Důsledně kontrolovat TK především ACE-I a ARB
2. Předcházet a léčit ischemii - revaskularizace, ACE-I, BB
3. Obnovit a udržet sinusový rytmus, resp. koordinovanou kontrakci síní – antiarytmika, el. kardioverze, ablace
4. Zabránit tachykardii - BB, verapamil, digoxin
5. Diuretika k odstranění symptomů
6. Antiagregace a hypolipidemika u ICHS



# HFPEF: komplexní patofyziologie a mnohočetné komorbidity



# Doporučení ČKS pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání



[www.kardio-cz.cz](http://www.kardio-cz.cz)