

# Srdeční selhání

## novinky ve farmakoterapii

Vojtěch Melenovský

Klinika kardiologie IKEM Praha



Seminář IKEM  
Sjezd ČKS Brno 7.5.2017  
15:15-15:30

# Nový ESC 2016 algoritmus terapie srdečního selhání

Novinky:

AT1R+Neprylisin inhibitor (ARNI, Entresto)

Léčba sideropénie

Léčba DM při ChSS

Prevence ChSS

Diuretika ke zmírnění symptomů a známek městnání

Pokud je EFLK  $\leq 35\%$  i přes OMT nebo při anamnéze symptomatických KT/FK, implantujte ICD

Pacient se symptomatickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí<sup>a</sup> (HFrEF<sup>b</sup>)

Třída I  
Třída IIa

Léčba ACEI<sup>c</sup> a beta-blokátorem (postupně titrujte až na maximální tolerované dávky na základě důkazů)

Stále symptomatický a EFLK  $\leq 35\%$

Ne

Ano

Přidejte antagonistu MR<sup>d,e</sup> (postupně titrujte až na maximální tolerovanou dávku na základě důkazů)

Ano

Stále symptomatický a EFLK  $\leq 35\%$

Ne

Ano

Schopen tolerovat ACEI (nebo ARB)<sup>f,g</sup>

Sinusový rytmus, šířka komplexu QRS  $\geq 130$  ms

Sinusový rytmus,<sup>h</sup> SF  $\geq 70$  tepů/min

Podajte ARNI jako náhradu ACEI

Posuďte nutnost SRL<sup>i,j</sup>

Ivabradin

Pokud indikováno, lze výše uvedenou léčbu kombinovat

Symptomy přetrvávají

Ano

Ne

Zvažte podání digoxinu nebo H-ISDN nebo LVAD nebo transplantaci srdce

Další kroky nejsou nutné  
Zvažte snížení dávky diuretika

# Sakubitril-valsartan

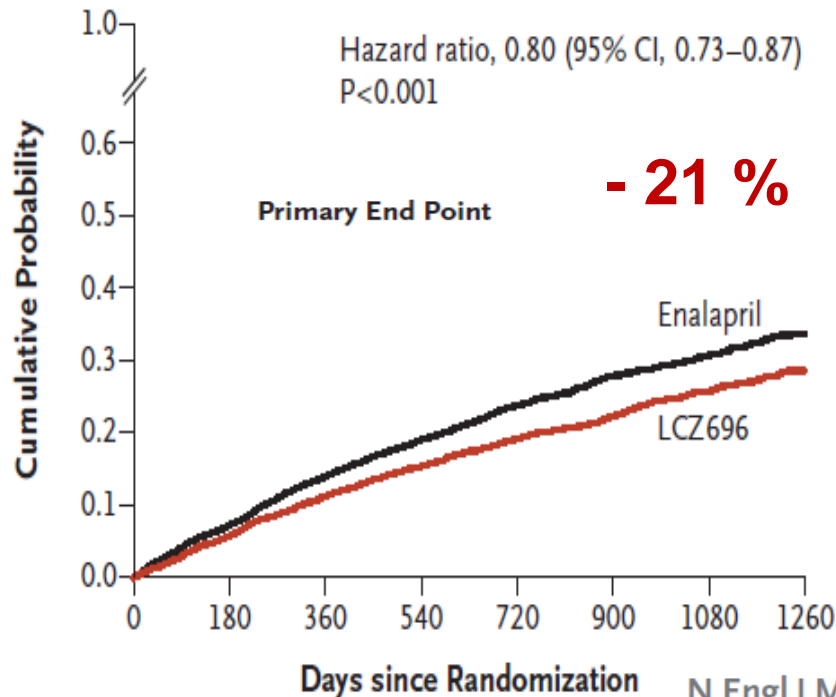
Duální inhibitor angiotenzinového receptoru a neprilysinu (LCZ696, ENTRESTO)

## Studie PARADIGM-HF LCZ696 (Entresto) x Enalapril

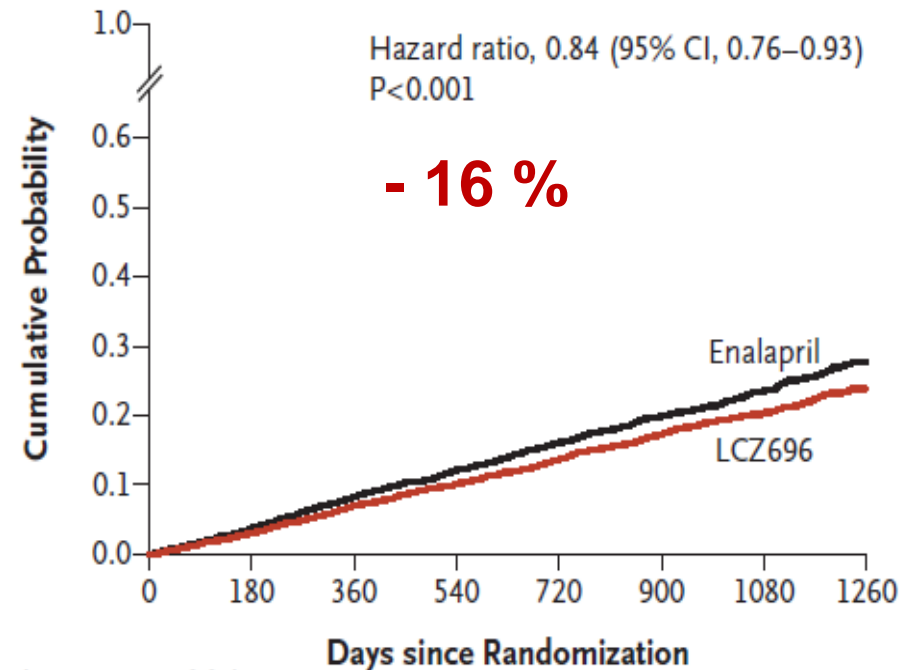
n=8442, HFrEF NYHA II-IV, EF < 35%, BNP > 150 pg/ml nebo HF hospitalizace v posledním roce, tolerující sartan/ACEi a LCZ696

předčasně ukončena pro jasný benefit

### Hospitalizace pro ChSS nebo KV úmrtí



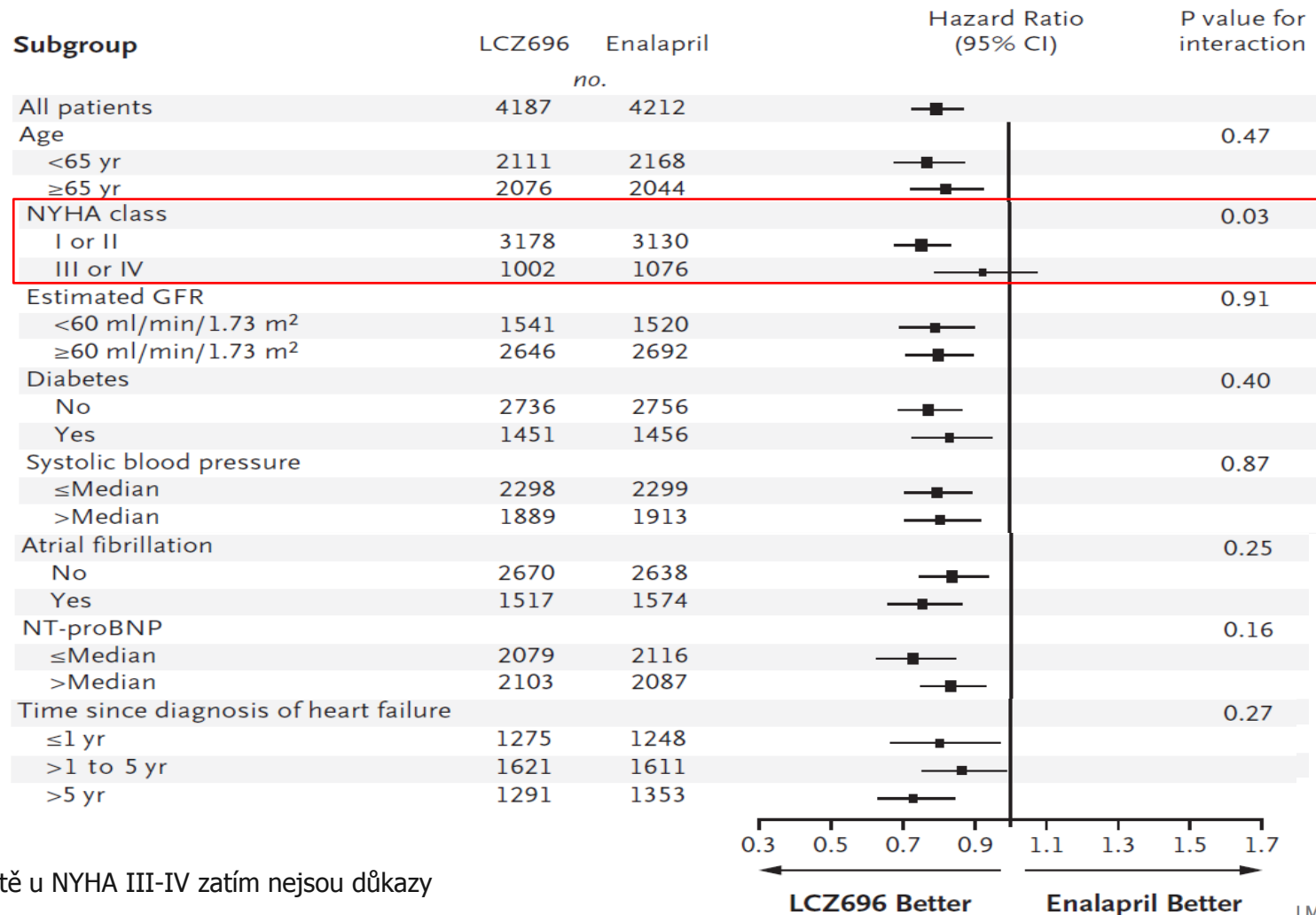
### Celková mortalita



## Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., Jianjian Gong, Ph.D.,

### Primary End Point



o efektivitě u NYHA III-IV zatím nejsou důkazy

# Entresto – jak s ním zaházet ?

**Indikace: zlepšení prognózy a symptomů ChSS - náhrada za ACEi / ARB**

Kontraindikace:

SBP < 100 mmHg

anamnéza angioedému

K<sup>+</sup> > 5,4 mmol/L

renální insuficience (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

současná léčba ACEi !! (riziko angioedému)

**ACEi nutno vysadit > 36 h před první dávkou ARNi**

Zahájení léčby

**A) počáteční dávka 24/26 mg 2xd**

- u pacientů bez předchozí léčby ACEi/ARB
- při SBP 100-110 mmHg
- při eGFR 30-60 ml/min/1.7 m<sup>2</sup>

**B) počáteční dávka 49/51 mg 2xd**

- u pacientů převáděných z ACEi/ARB

24/26 mg

49/51 mg

97/103 mg



Titrace dávky za 2-4 týdny s kontrolou TK, K<sup>+</sup>

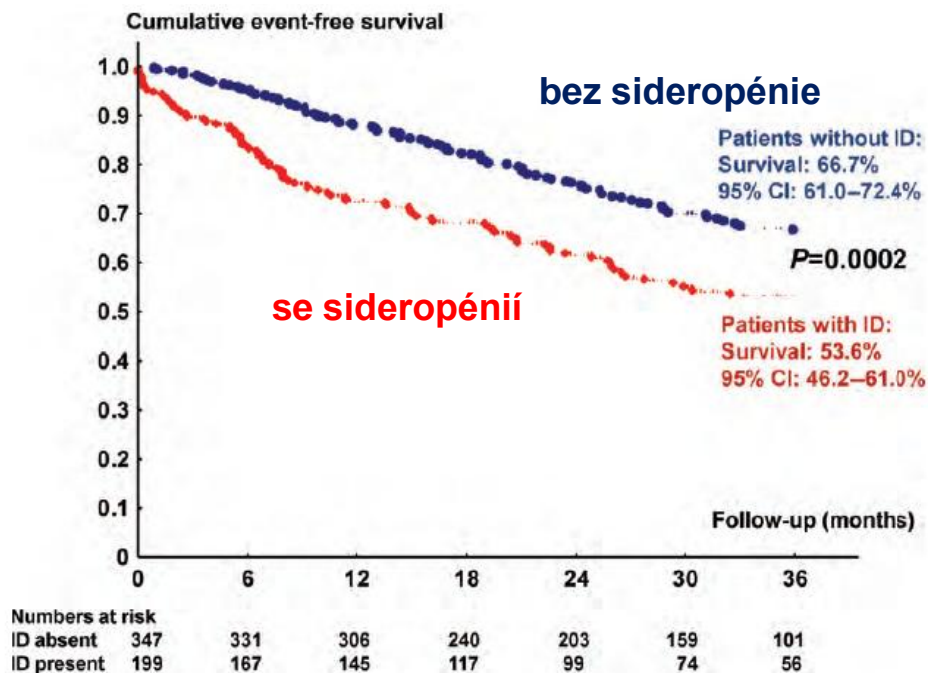
Nutno opatrnost při kombinaci se sildenafilem (riziko hypotenze) nebo MRI (riziko hyperkalemie)

# Sideropenie je u ChSS častá a přispívá k projevům ChSS

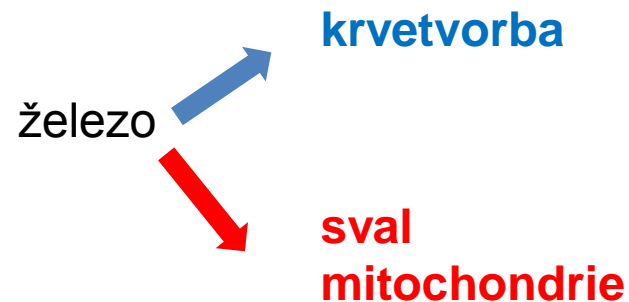
**~30-50 % pacientů s ChSS má sideropénii**

ferritin < 100 ng/ml nebo ferritin 100-300 ng/ml a saturace transferrinu < 20%

příčiny: malabsorbce, anorexie, okultní krvácení, ↑ hepcidin – snížená mobilizace



sideropénie (nezávisle na anémii !)  
vyšší mortalita, symptomy

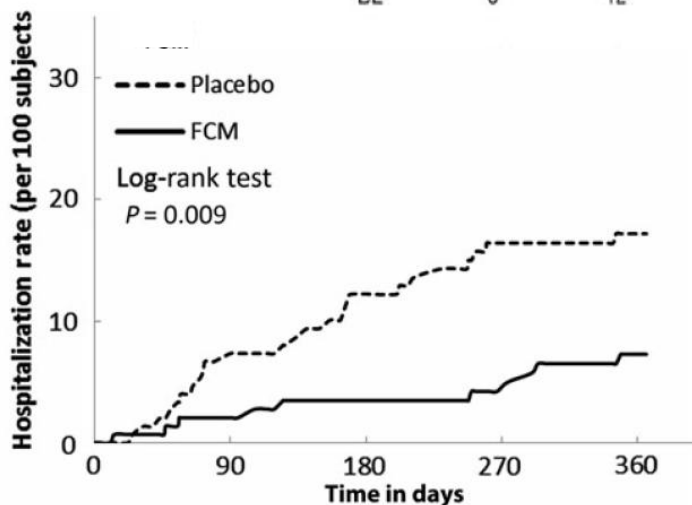
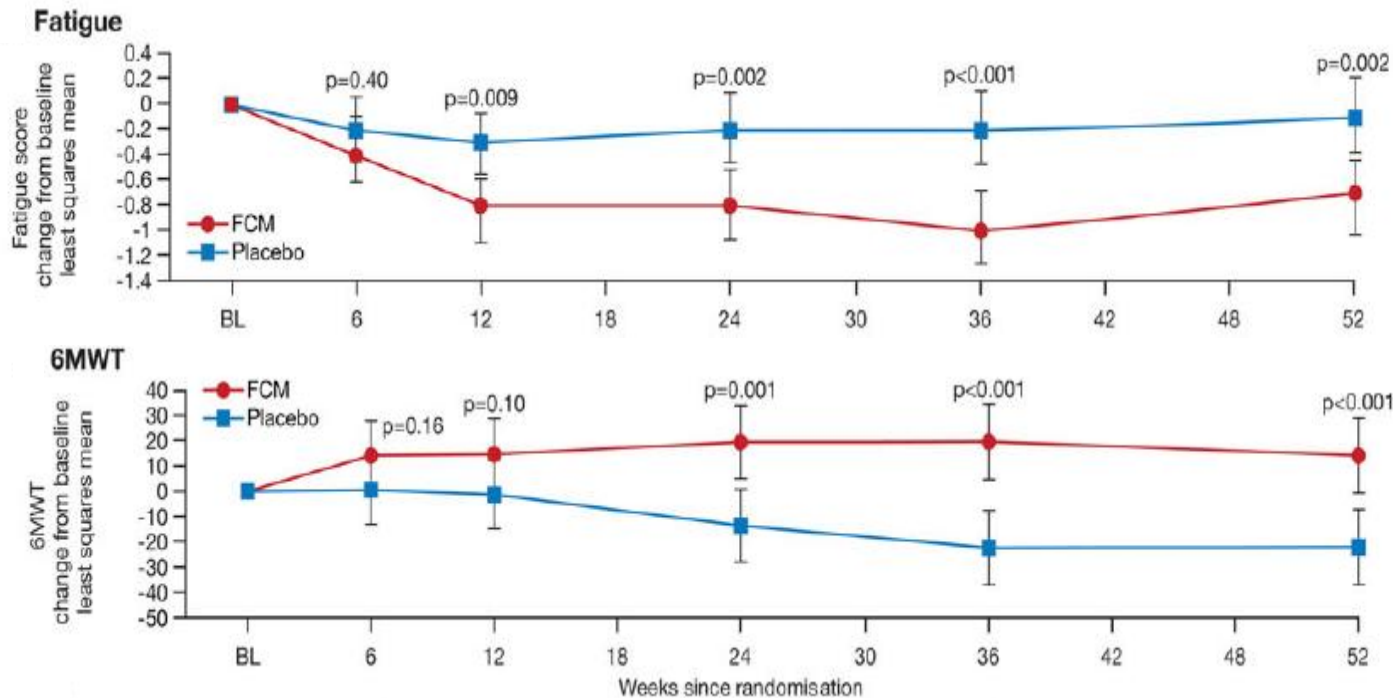


European Heart Journal (2010) 31, 1872–1880

perorální léčba Fe je málo efektivní (denní resorbce 1-2 mg/den)

# Léčba sideropénie zlepšuje projevy srdečního selhání

**Studie CONFIRM-HF**, 304 HFrEF pacientů, NYHA II-IV s sideropénií  
Placebo/Ferinject 500-1000 mg iv á 14 dní, u 75% stačily 2 dávky



**bezpečné a efektivní  
zlepšení NYHA, 6MWT, únavy  
méně hospitalizací**

European Heart Journal (2015) 36, 657–668

probíhající mortalitní studie

# Léčba sideropénie preparáty železa

perorální léčba Fe (150 mg2xd) u CHSS nezlepšila po 24 týdnech VO<sub>2</sub> max

studie IRONOUT, Lewis GD, AHA 2016

Intravenózní léčba Fe

zlepšila toleranci zátěže, zvýšení VO<sub>2</sub> max

Studie EFFECT-HF, Van Veldhuisen D, AHA 2016

**Sideropenie:**

**ferritin < 100 ng/ml nebo**

**ferritin 100-300 ng/ml a saturace transferrinu < 20%**

i.v. preparáty - Fe glukonát (FERLECIT), max 150 mg Fe/dávka

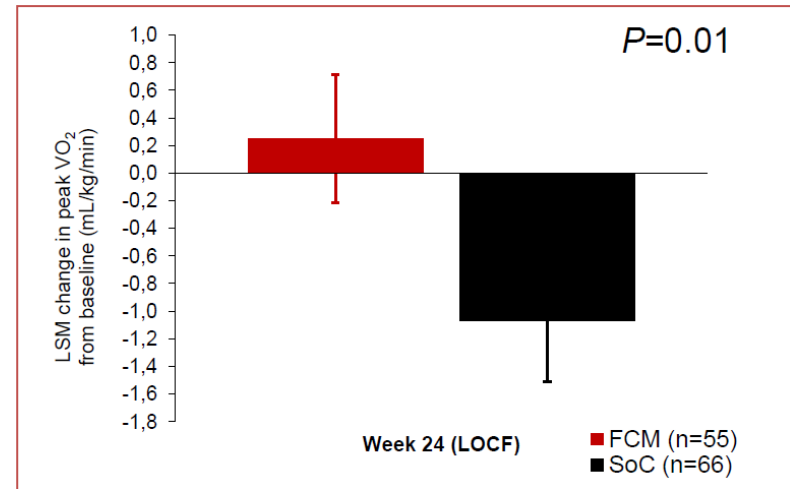
- Fe sucrose (VENOFER), max 200 mg Fe/dávka

- Fe carboxymaltóza (FCM, FERINJECT) 500-1000 mg

- velmi nízké riziko alergické reakce

- naráz lze podat 500-1000 mg pomalu i.v.

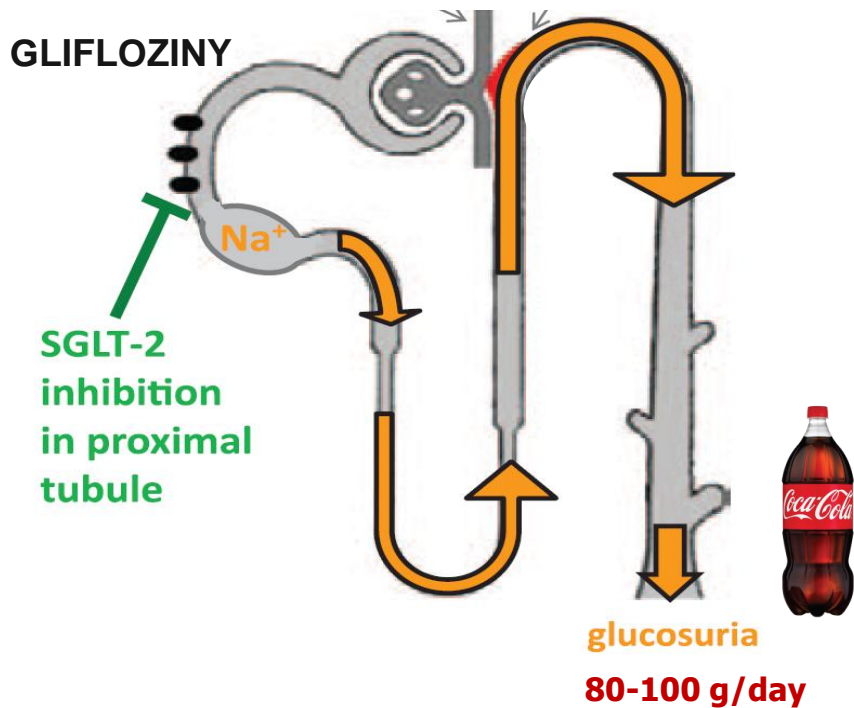
**nutný screening GIT zdroje krvácení !**





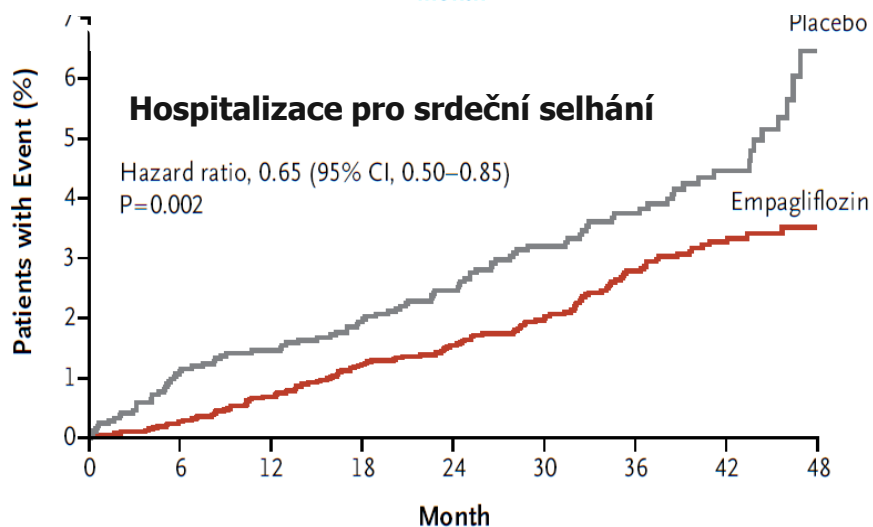
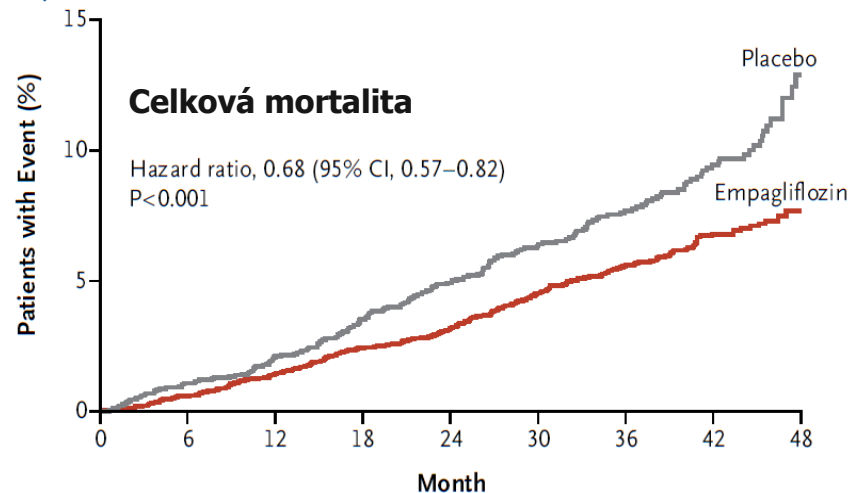
# Srdeční selhání a diabetes inhibitory SGLT2 - glifloziny

## Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2)



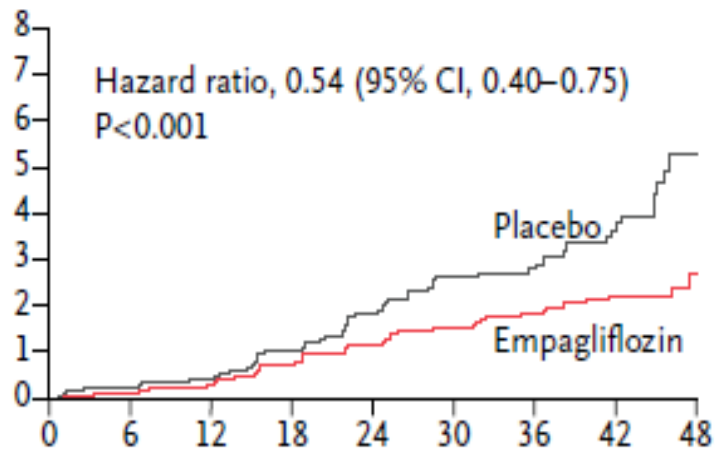
**Osmoticko-diuretický efekt**  
Natriuréza

## Death from Any Cause



**Studie EMPA-REG:** 7020 DM2 pacientů s vysokým KV rizikem, f-u 3.1 roku,  
Empagliflozin vs placebo: 32% redukce celkové a kardiovaskulární mortality  
38 % redukce HF hospitalizací !!

# Renoprotektivní účinek empagliflozinu

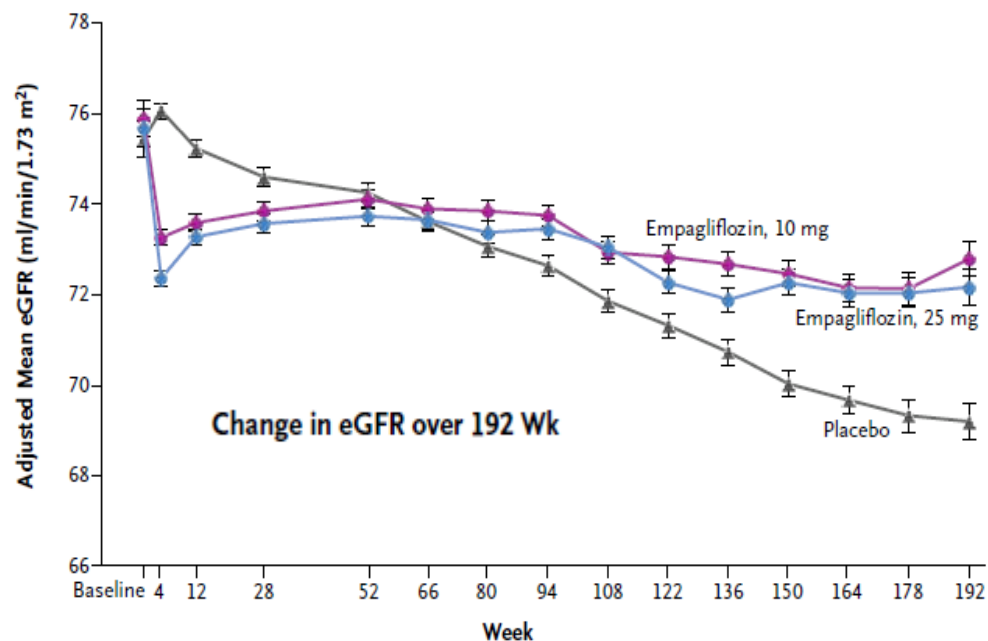


## Kompozitní renální end-point:

úmrť pro selhání ledvin nebo iniciace dialýzy  
nebo zdvojnásobení hladiny kreatininu

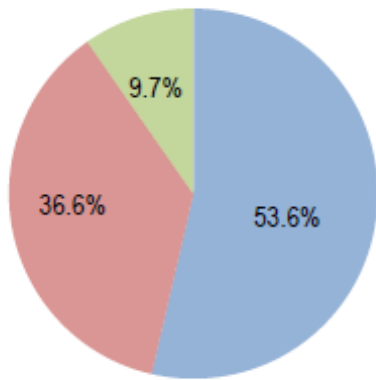
## EMPA-REG studie – renal outcomes

pokles rizika hemodialýzy o 50%



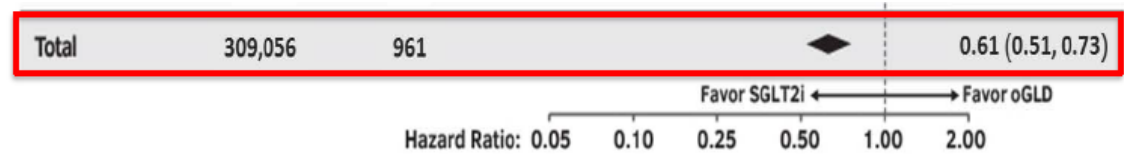
# Efekt SGLT2 na KV mortalitu a výskyt srdečního selhání v reálné klinické praxi – CVD-REAL

CVD-REAL analýza zdravotních záznamů diabetiků (n=309 056) nově léčených SGLT2 nebo jinými p.o. antidiabetiky (oGLD), propensity-matching kontrolní skupiny



■ Canagliflozin ■ Dapagliflozin ■ Empagliflozin

## Hospitalizace pro srdeční selhání



## Celková mortalita



Podobně příznivé výsledky podobné jako ve studii EMPA-REG na výskyt ChSS

Možný „class-efekt“ SGLT2

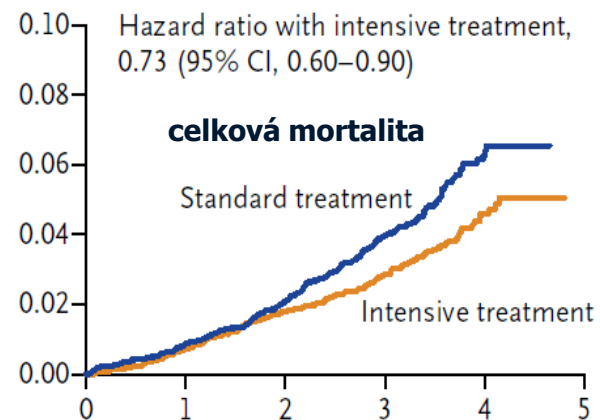
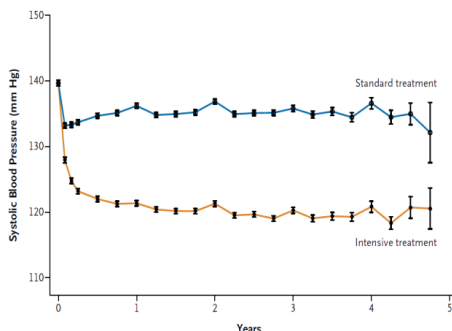
Příznivý efekt SGLT2 na „de-novo“ ChSS i na „preexistující“ ChSS

# Prevence rozvoje srdečního selhání – SPRINT trial

KV riziko (včetně HF) spojené s hypertenzí se začíná zvyšovat již od STK > 115 mmHg  
**Je současný cíl léčby hypertenze < 140/90 racionální?**

**SPRINT trial:** 9000 nonDM pacientů s vyšším KV rizikem

antihypert. terapie s cílem **STK 140 vs 120**



**Celková mortalita ↓ 27%, předčasně ukončená studie**

**Rozvoj ChSS ↓ 38 % !**

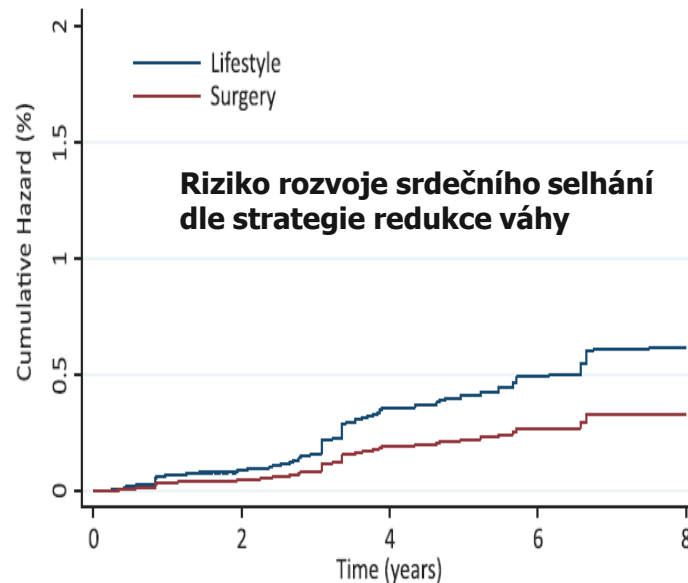
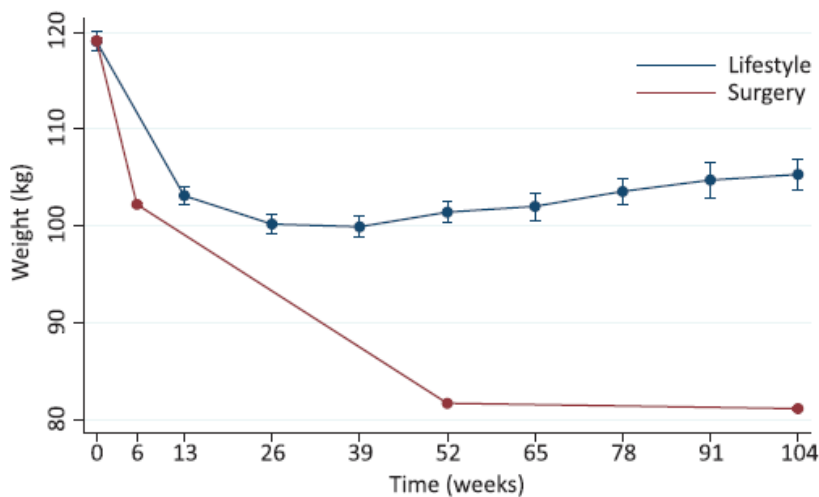
Outcome	Intensive Treatment		Standard Treatment		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. of patients (%)	% per year	no. of patients (%)	% per year		
<b>All participants</b>	<b>(N= 4678)</b>		<b>(N= 4683)</b>			
Primary outcome†	243 (5.2)	1.65	319 (6.8)	2.19	0.75 (0.64–0.89)	<0.001
Secondary outcomes						
Myocardial infarction	97 (2.1)	0.65	116 (2.5)	0.78	0.83 (0.64–1.09)	0.19
Acute coronary syndrome	40 (0.9)	0.27	40 (0.9)	0.27	1.00 (0.64–1.55)	0.99
Stroke	62 (1.3)	0.41	70 (1.5)	0.47	0.89 (0.63–1.25)	0.50
<b>Heart failure</b>	<b>62 (1.3)</b>	<b>0.41</b>	<b>100 (2.1)</b>	<b>0.67</b>	<b>0.62 (0.45–0.84)</b>	<b>0.002</b>
Death from cardiovascular causes	37 (0.8)	0.25	65 (1.4)	0.43	0.57 (0.38–0.85)	0.005
Death from any cause	155 (3.3)	1.03	210 (4.5)	1.40	0.73 (0.60–0.90)	0.003
Primary outcome or death	332 (7.1)	2.25	423 (9.0)	2.90	0.78 (0.67–0.90)	<0.001

# Chirurgická léčba obezity snižuje riziko srdečního selhání

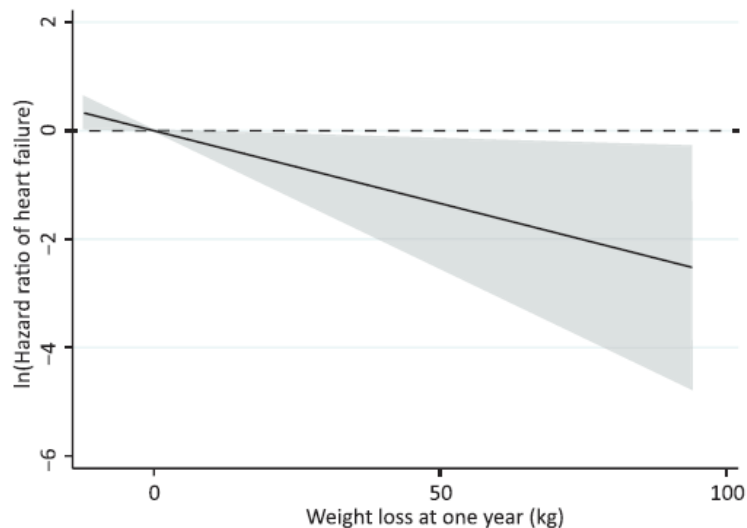
## Scandinavian obesity Surgery Registry

### Weight Loss and Heart Failure

A Nationwide Study of Gastric Bypass Surgery Versus Intensive Lifestyle Treatment



Number at risk					
Lifestyle	13,701	13,637	6,557	1,731	74
Surgery	25,804	25,715	12,476	3,047	78



**25 804 pacientů po žaludeční „bypass“ operaci o 22 kg větší redukce váhy než při intenzivní redukční dietě**

**50 % redukce de-novo srdečního selhání**

**pokles rizika koreluje se poklesem váhy**

# Závěry

## **Sakubitril-Valsartan (ENTRESTO)**

náhrada za ACEi/ARB u rizikovějších pacientů s ChSS  
ne u NYHA IV, hypotenzních či velmi pokročilého ChSS  
ACEi vysadit 36h předem

**IV železo zlepšuje symptomy sideropenických pacientů s ChSS**

**U ChSS s diabetem 2 typu jsou velmi slibnou lékovou skupinou  
glifloziny (kardioprotektivní a nefroprotektivní)**

**Prevence srdečního selhání - agresivní léčba obezity  
- terapie hypertenze k cíli STK <120 mm**

Děkuji za pozornost !

[vojtech.melenovsky@ikem.cz](mailto:vojtech.melenovsky@ikem.cz)

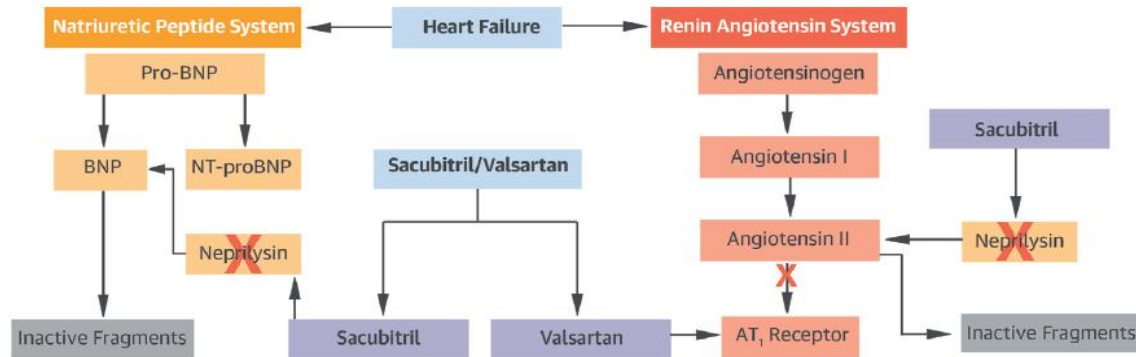
# Mechanismus účinku sakubitril-valsartanu

inhibice RAS systému

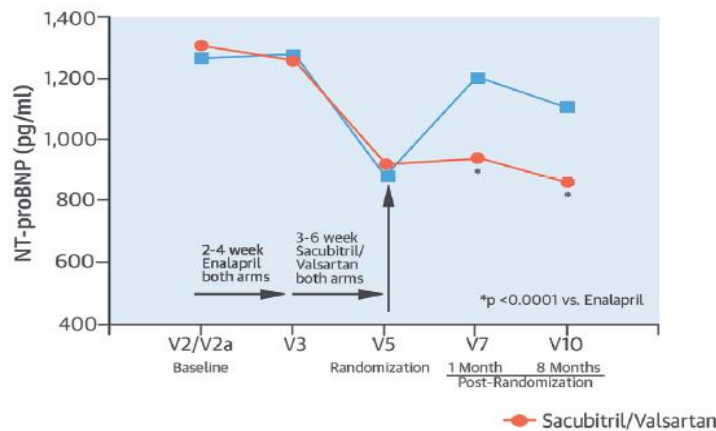
Inhibice degradace natriuretických peptidů, které mají kardioprotektivní účinky

ARNI: mírný vzestup BNP, pokles NTproBNP

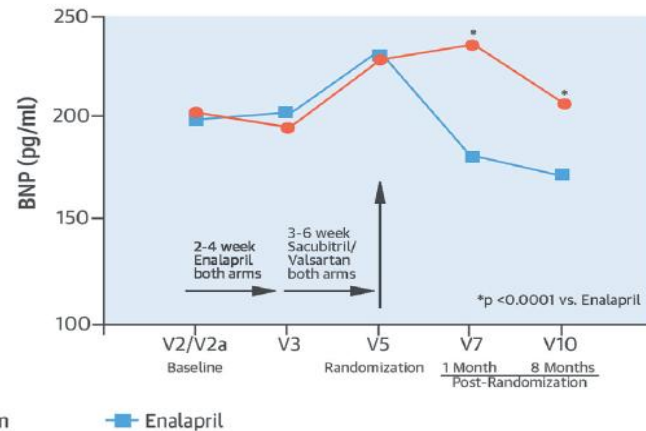
## A. Sacubitril/Valsartan



## B. Change in NT-proBNP: Effects of Treatment



## C. Change in BNP: Effects of Treatment



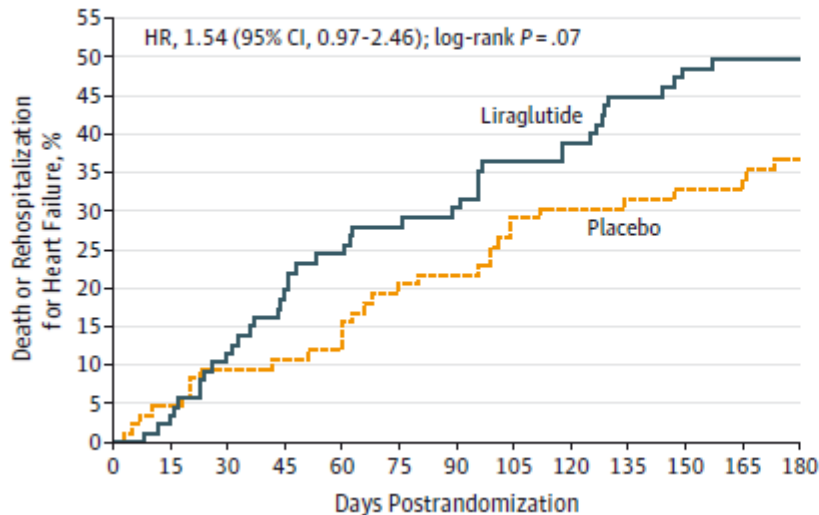


# GLP-1 agonisté u pokročilého srdečního selhání

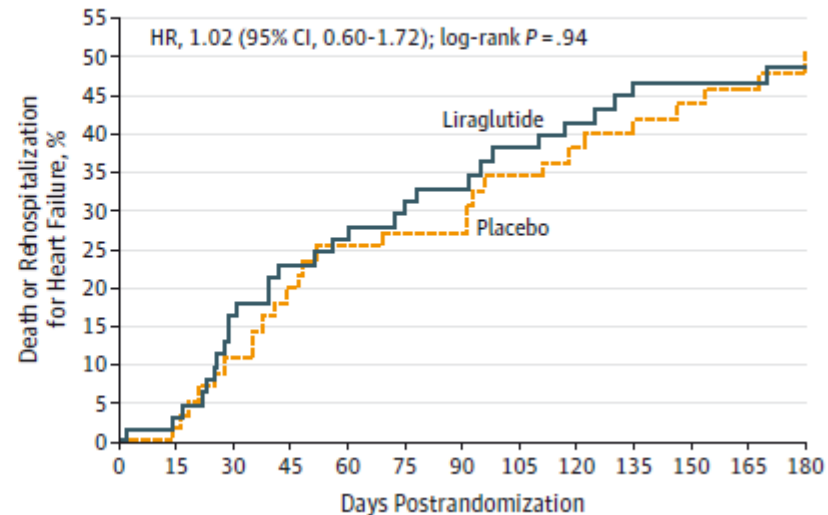
The **FIRST** trial: Effects of **Liraglutide** in Clinical Ability Among Patients With **Advanced Heart Failure** and Reduced Ejection Fraction

300 pacientů s ChSS NYHA III-IV, LVEF 25%, NTproBNP 2049 pg/ml, věk 61 let  
GLP-1 agonist liraglutid 1.8 mg/d s.c. /placebo, 180 dní

diabetici



nediabetici



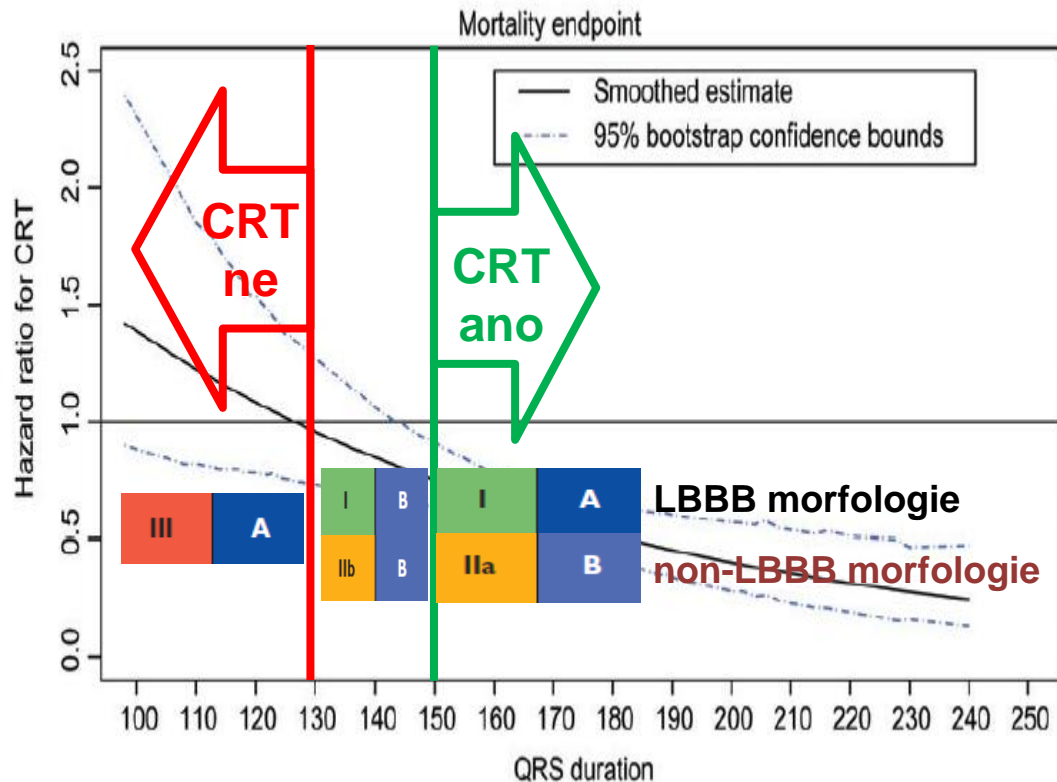
Margulies KB, JAMA. 2016;316(5):500-508.

**Žádný rozdíl v mortalitě či hospitalizacích**  
Efekt podobný u DM a non-DM

**GLP-1 agonisté jsou asi bezpečné, ale nezlepšují prognózu nad rámec kompenzace DM**

# Resynchronizační terapie CHSS

Cleland JF et al. Individual patient metaanalysis of CRT trials.. EHJ 2013, 34: 3357-56



n=3782, LV EF 24%, 78% LBBB, 5 studií

délka QRS: nejsilnější a jediný nezávislý prediktor efektu CRT na mortalitu

(nikoliv: EF, BBB morfologie)

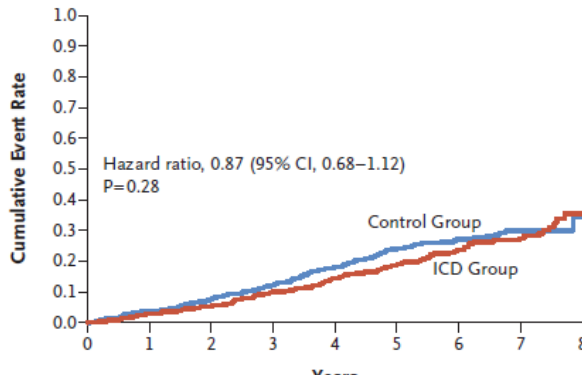
**doporučení ESC HF guidelines 2016:**

u HF NYHA II-IV s LVEF<35% i přes 3 měsíce OMT

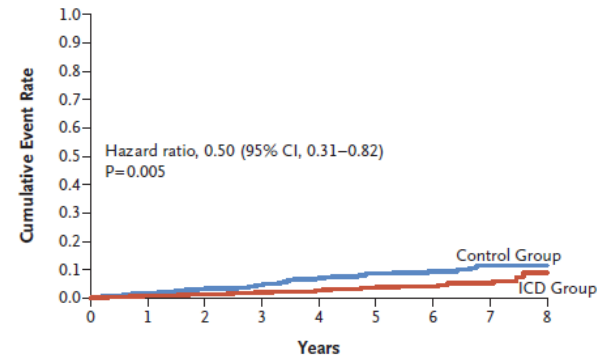
# ICD u neischemického srdečního selhání: DANISH study

556 pacientů s neischemickým CHSS a LV EF < 35%, prim. prev. ICD vs usual care, 56% CRT.  
 f-u: 68 mo, 22% mortalita, prim. EP: death from any cause

Death from Any Cause



Sudden Cardiac Death

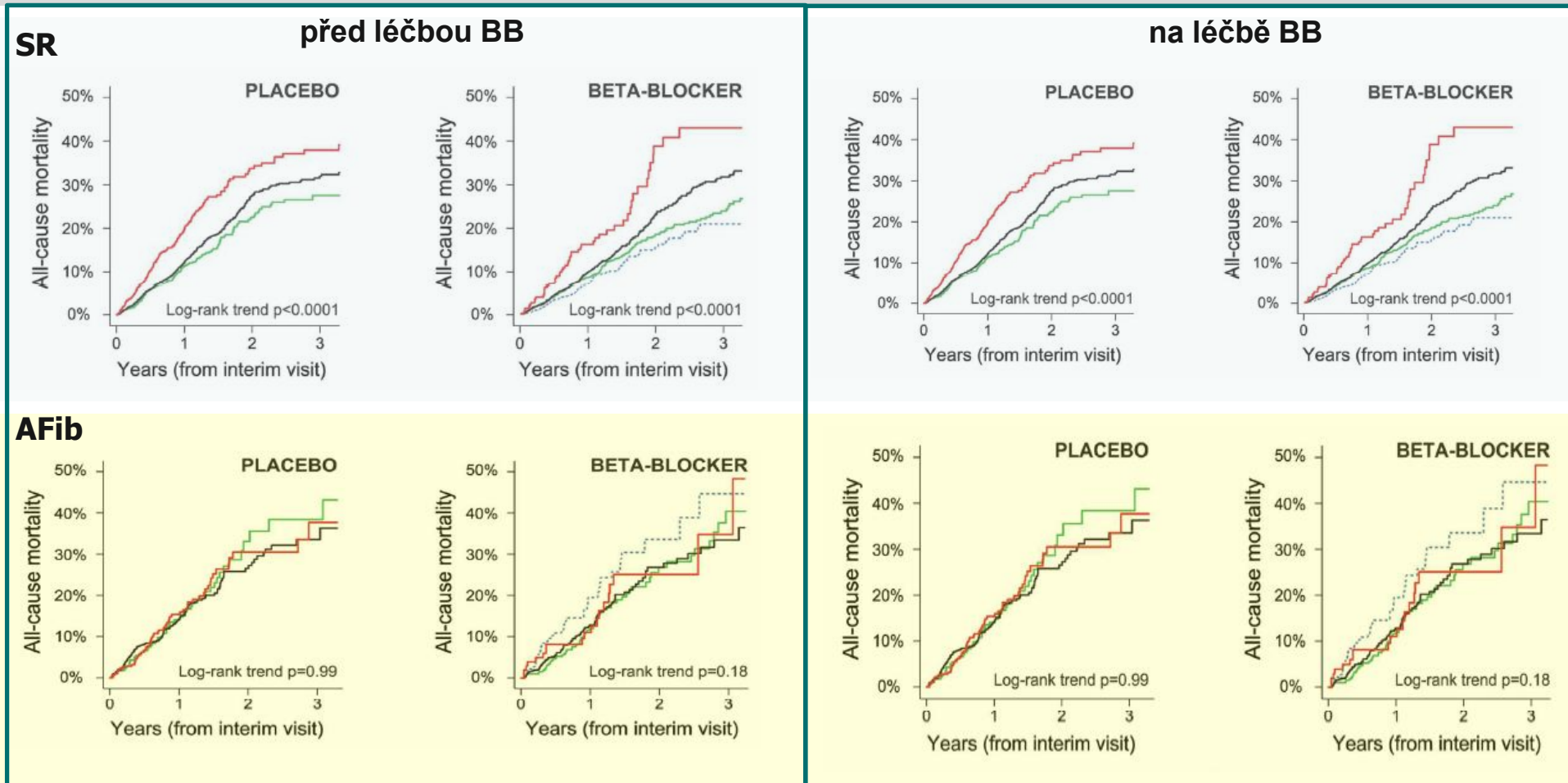


Subgroup	ICD Group no. of events/total no.	Control Group no. of events/total no.	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	P Value for Interaction
Age					0.009
<59 yr	17/167	34/181	0.51 (0.29-0.92)	0.02	
≥59 to <68 yr	36/173	50/202	0.75 (0.48-1.16)	0.19	
≥68 yr	67/216	47/177	1.19 (0.81-1.73)	0.38	
Sex					0.66
Female	22/151	23/156	1.03 (0.57-1.87)	0.92	
Male	98/405	108/404	0.85 (0.64-1.12)	0.24	
NT-proBNP					0.06
<1177 pg/ml	32/266	74/268	0.59 (0.38-0.91)	0.02	
≥1177 pg/ml	57/292	88/290	0.99 (0.73-1.36)	0.96	
LV ejection fraction					0.69
<25%	70/264	65/242	0.87 (0.62-1.22)	0.42	
≥25%	50/292	66/318	0.79 (0.54-1.14)	0.21	
Estimated GFR					0.86
<73 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	75/272	80/278	0.88 (0.64-1.21)	0.42	
≥73 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	45/283	50/280	0.82 (0.55-1.23)	0.33	
NYHA functional class					0.71
II	52/297	54/300	0.92 (0.63-1.35)	0.68	
III-IV	68/259	77/260	0.81 (0.58-1.13)	0.21	

Lars Kober et al. NEJM 2016  
 ESC 2016 breaking trials

Celková mortalita nebyla významně ovlivněna  
 Profit můžou mít mladí pacienti, s nižším BNP

# Betablokátory a tepová frekvence u ChSS: individuální metaanalýza BB studií (n=14 166)



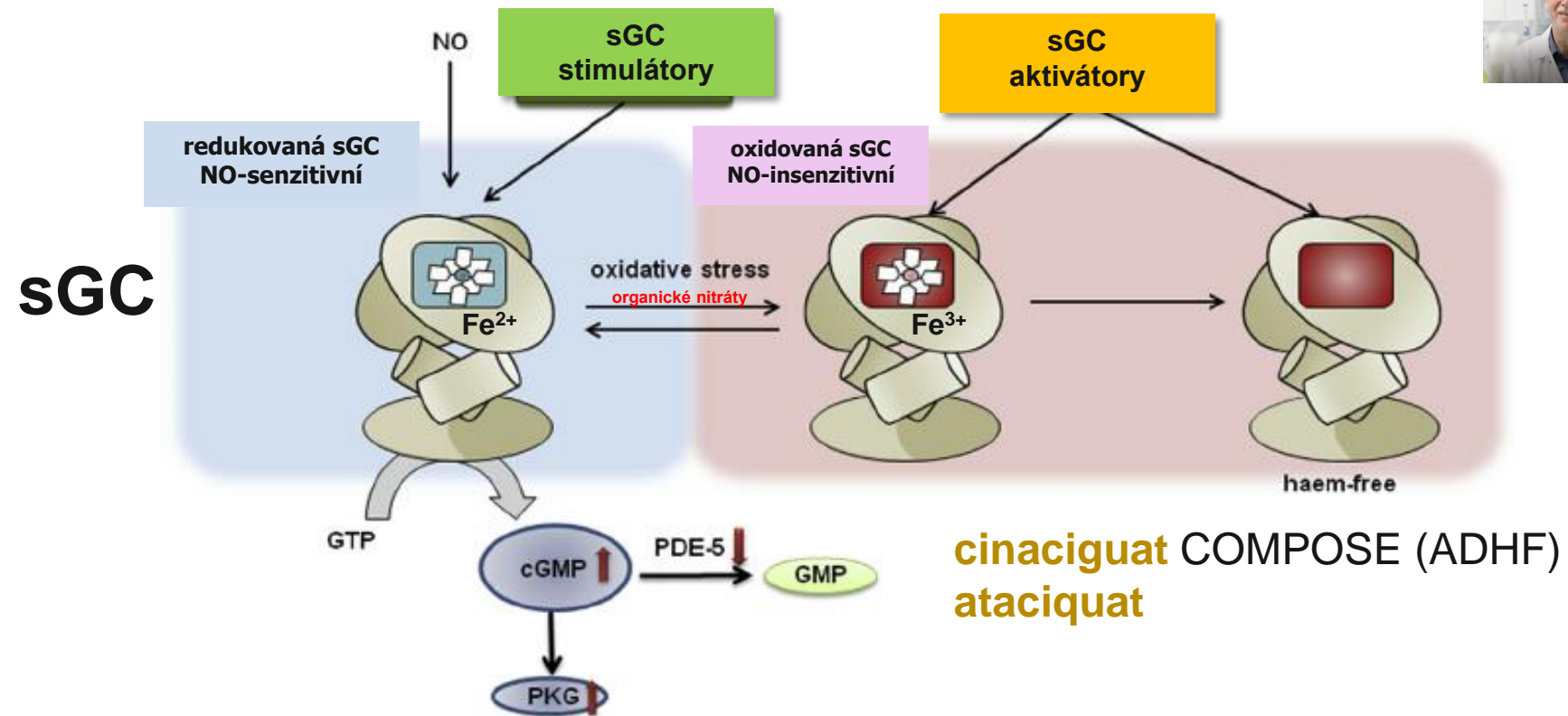
BB snižují mortalitu u pacientů s ChSS se SR.

Dosažení nižší TF je spojeno s lepší prognózou, ale jen u pacientů se SR.

# Aktivátory solubilní guanylát cyklázy (sGC)

**oxidační stress** (a organické nitráty) **inaktivují sGC**

oxidace sGC vede k endoteliální dysfunkci, hypertenzi (plicní), rezistenci na NO

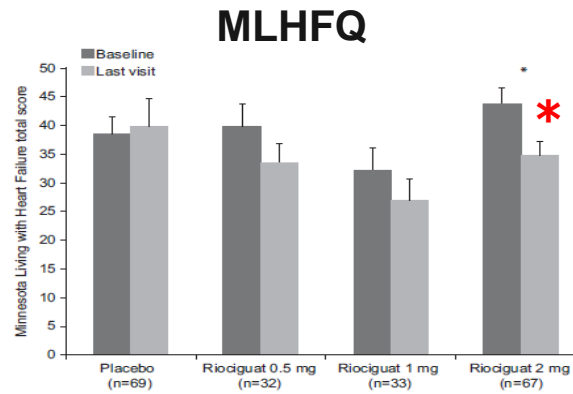
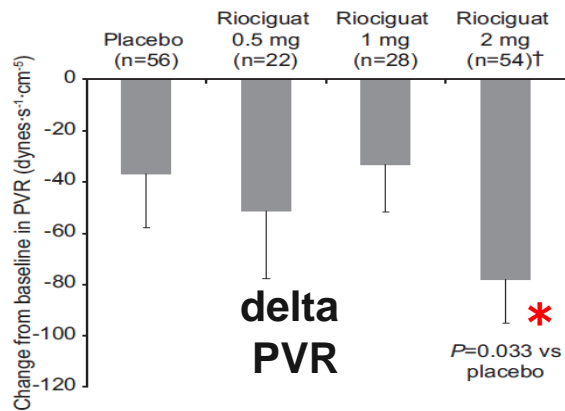
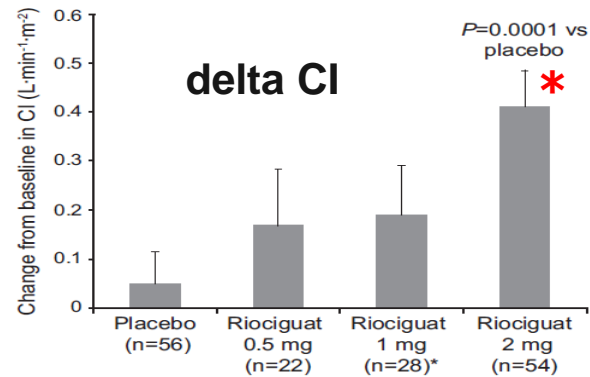
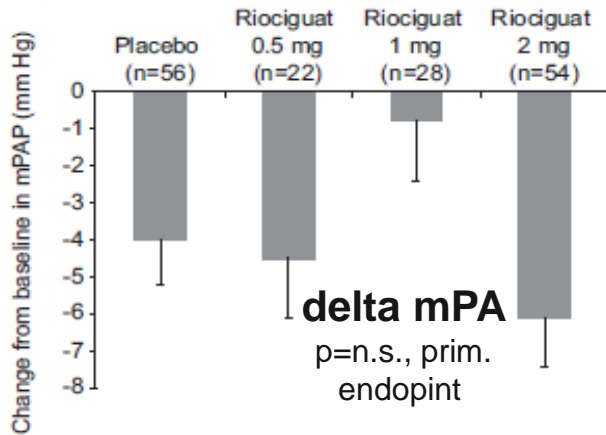


**riociguat** (Adempas): DILATE-1 (HFpEF), LEPT (HFREF), CHEST-1 (CTEPH)

**vericiguat** SOCRATES REDUCED (HFREF), SOCRATES PRESERVED (HFpEF), VICTORIA (HFREF)

# Riociguat u HFrEF s plicní hypertenzí: LEPTH trial

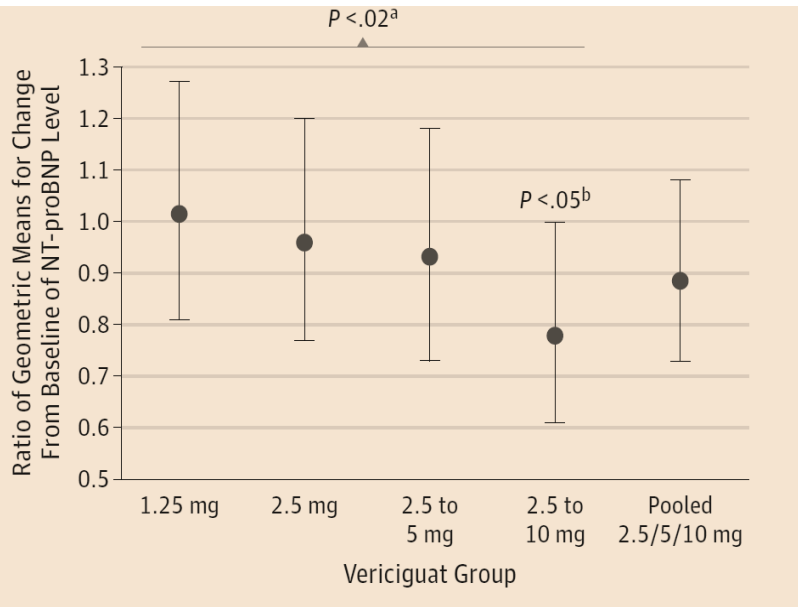
LEPTH Trial, n=201, HFrEF, LV EF < 40%, mPA > 25 mmHg  
placebo/riociguat 0.2,1,2 mg 3xd, 16 týdnů, pravostranná katetrizace



zvýšení srdečního výdeje, symptomů, významný pokles BNP, bez poklesu systémového tlaku

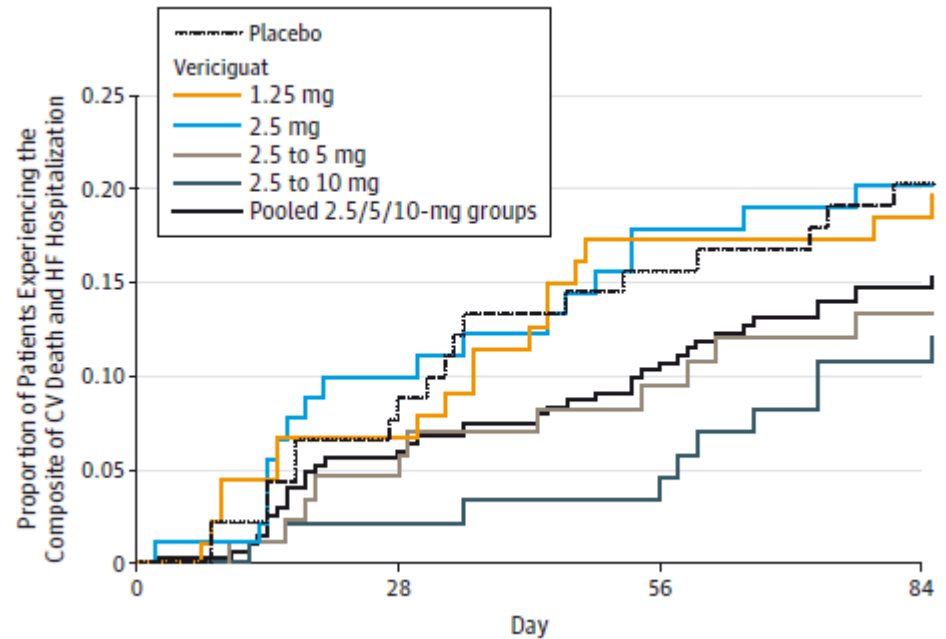
připravována studie u HFpEF pacientů s PH – studie DYNAMIC (endpoint: cardiac output).

# SOCRATES REDUCED: vericiguat u rizikových HFrEF



n=456 high-risk HFrEF  
(po epizodě dekompenzace + elevace BNP)  
placebo/vericiguat 1.25/2.5/5/10 mg 12 týdnů

endpoint: NT-pro BNP



bez hypotenze či zhoršení renálních funkcí

**studie VICTORIA**, fáze III  
n=4500, HFrEF  
vericiguat/placebo  
outcome: CV mortalita+hospitalizace

# Ischemická dysfunkce LK

## 10-letý follow-up studie STICH

### Death from Any Cause (Primary Outcome)

#### Studie STICH

OMT vs CABG u ICHS s EF<35%  
n=1212

Vyloučení pacienti s jasnou  
CABG indikací (kmen, AP III-IV st)

#### Po 10 letech je zjevný mortalitní benefit z CABG

Příznivý efekt CABG nebyl predikován:

- ani přítomností anginy

*Jolicoeur EM, JACC 2015; 66; 2092-100*

- ani viabilitou podle dobu-echa či SPECTu

*Bonow R, NEJM 2011; 364: 1617-25*

přístup k revaskularizaci po STICH

- bez změn (ESC guidelines)

- revaskularizace bez ohledu na viabilitu (při vhodné anatomii a nízkém riziku)

(AHA guidelines)

- důraz na hodnocení rozsahu jizvy (LGE MR - transmuralita a rozsah)

