

FARMAKOTERAPIE SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

J. Špínar,

J. Vítovec, J. Hradec, L. Špínarová



Guidelines ESC 2016



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

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

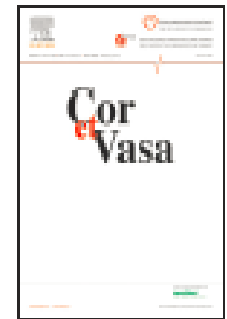
Authors/Task Force Members: Piotr Ponikowski* (Chairperson) (Poland), Adriaan A. Voors* (Co-Chairperson) (The Netherlands), Stefan D. Anker (Germany), Héctor Bueno (Spain), John G. F. Cleland (UK), Andrew J. S. Coats (UK), Volkmar Falk (Germany), José Ramón González-Juanatey (Spain), Veli-Pekka Harjola (Finland), Ewa A. Jankowska (Poland), Mariell Jessup (USA), Cecilia Linde (Sweden), Petros Nihoyannopoulos (UK), John T. Parissis (Greece), Burkert Pieske (Germany), Jillian P. Riley (UK), Giuseppe M. C. Rosano (UK/Italy), Luis M. Ruilope (Spain),



ELSEVIER

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/crvasa



Doporučení pro... | Guidelines

Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016.

Připraven Českou kardiologickou společností



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

(Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology)

Jindřich Špinar^a, Jaromír Hradec^b, Lenka Špinarová^c, Jiří Vítovec^c

^a Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česká republika

^b III. Interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česká republika

^c I. Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Česká republika

7. Pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction

7.1 Objectives in the management of heart failure

The goals of treatment in patients with HF are to improve their clinical status, functional capacity and quality of life, prevent hospital admission and reduce mortality. The fact that several drugs for HF have shown detrimental effects on long-term outcomes, despite showing beneficial effects on shorter-term surrogate markers, has led regulatory bodies and clinical practice guidelines to seek mortality/morbidity data for approving/recommending therapeutic interventions for HF. However, it is now recognized that preventing HF hospitalization and improving functional capacity are important benefits to be considered if a mortality excess is ruled out. ^{159 – 161}

Cíle léčby :

- **Prevence**
 - Primární prevence - léčba onemocnění vedoucích k srdeční dysfunkci a srdečnímu selhání
 - Sekundární prevence - léčba již vzniklé srdeční dysfunkce k srdečnímu selhání
- **Snížení morbidity**
 - Zlepšení nebo udržení kvality života pacienta
- **Snížení mortality**
 - prodloužení života pacienta



Blokáda RAAS

- **ACE inhibitory (ACE-I)**
- **Blok. receptorů pro AII (ARB)**
- *Betablokátory*
- **Blok. aldosteronu (BRA)**
- *Blokátory reninu (IR)*



ACE inhibitory

7.2 Treatments recommended in all symptomatic patients with heart failure with reduced ejection fraction

7.2.1 Angiotensin-converting enzyme inhibitors

ACEIs have been shown to reduce mortality and morbidity in patients with HFrEF^{2,5,163–165} and are recommended unless contraindicated or not tolerated in all symptomatic patients. ACEIs should be up-titrated to the maximum tolerated dose in order to achieve adequate inhibition of the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS). There is evidence that in clinical practice the majority of patients receive suboptimal doses of ACEI.¹⁶⁶ ACEIs are also recommended in patients with asymptomatic LV systolic dysfunction to reduce the risk of HF development, HF hospitalization and death



ACE inhibitory

Indikace	Stav
I, A	CHSS na podkladě systolické dysfunkce levé komory
I, A	Asymptomatická dysfunkce po IM
I, B	Asymptomatická dysfunkce bez IM
IIa, A	ICHS bez dysfunkce LK, léčba HT



ACE inhibitory

1.	Před zahájením léčby se vyvarovat vysokých dávek diuretik
2.	První dávku možno podat večer. Při podání ráno nutno monitorovat TK 3-4 hod
3.	Začínat malou dávkou a zvolna titrovat (14 dní)
4.	V průběhu titrace kontrolovat renální fce a iontogram. Později kontroly 1 x 3-6 měsíců
5.	Při zahájení nenasazovat současně kalium šetřící diuretika
6.	Nepodávat nesteroidní antirevmatika, snižují účinnost ACE-I
7.	Při každém zvýšení dávky kontrolovat TK



Doporučené denní dávky inhibitorů ACE

Přípravek	Úvodní dávka (mg)	Cílová dávka (mg)
Captopril	3 x 6,25	3 x – 50
Enalapril	1-2 x 2,5	2 x –10- 20
Lisinopril	1 x 2,5	1 x 20
Ramipril	1 x 1,25-2,5	1 x 10
Trandolapril	1 x 0,5	1 x 4



Doporučené denní dávky inhibitorů ACE

Přípravek	Úvodní dávka (mg)	Cílová dávka (mg)
Captopril	3 x 6,25	3 x – 50
Enalapril	1-2 x 2,5	2 x – 20
Lisinopril	1 x 2,5	1 x 20
Ramipril	1 x 1,25-2,5	1 x 10
Trandolapril	1 x 0,5	1 x 4
Perindopril erbum	1 x 2	1 x 8
Perindopril arginin	1 x 2,5	1 x 10



Inhibitory ACE - kontraindikace

- Nebudou léčeni:
 - **Oboustranná stenóza arteria renalis**
 - **Intolerance inhibitorů ACE – angioedém**
 - **Gravidita či riziko gravidity**
 - **Známá alergická reakce**
 - **Intolerance inhibitorů ACE – kašel ???**
 - **Hypotenze (TKs < 90 mmHg)**
 - **Těžká CHRI (kreatinin > 250 (180) mmol/l)**
 - **Hyponatremie, hypovolemie, hyperkalemie**
 - **Akutní dekompenzace**



AII antagonisté (ARB)

	Úvodní dávka (mg)	Cílová dávka (mg)
Candesartan	1 x 4 - 8	1 x 32
Losartan	1 x 25	1 x 150
Valsartan	2 x 40	2 x 160

Dávku zdvojnásobovat za 7 - 14 dní

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

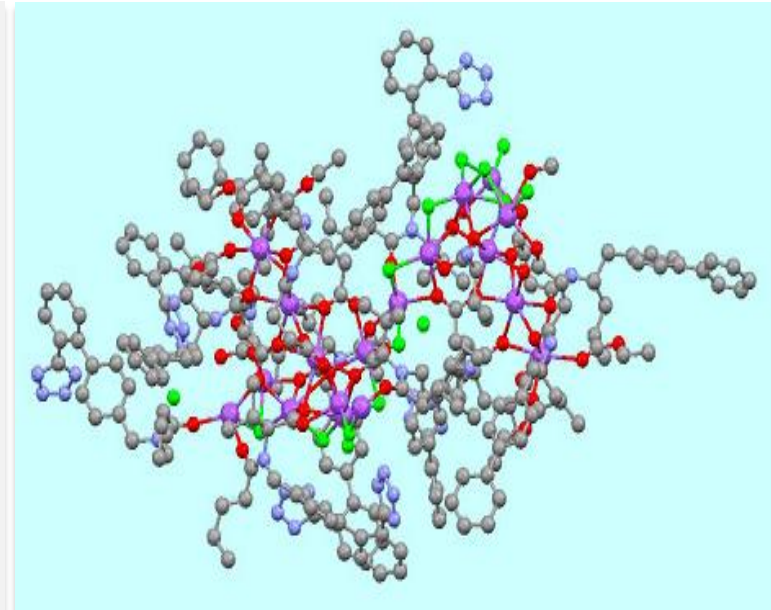
Výhody kombinační léčby nebyly potvrzeny. Vhodná je kombinace u nemocných s proteinurií a nekontrolovanou hypertenzí. (IIa, B)

Je doporučena pod dohledem odborníka. (IIa, B)



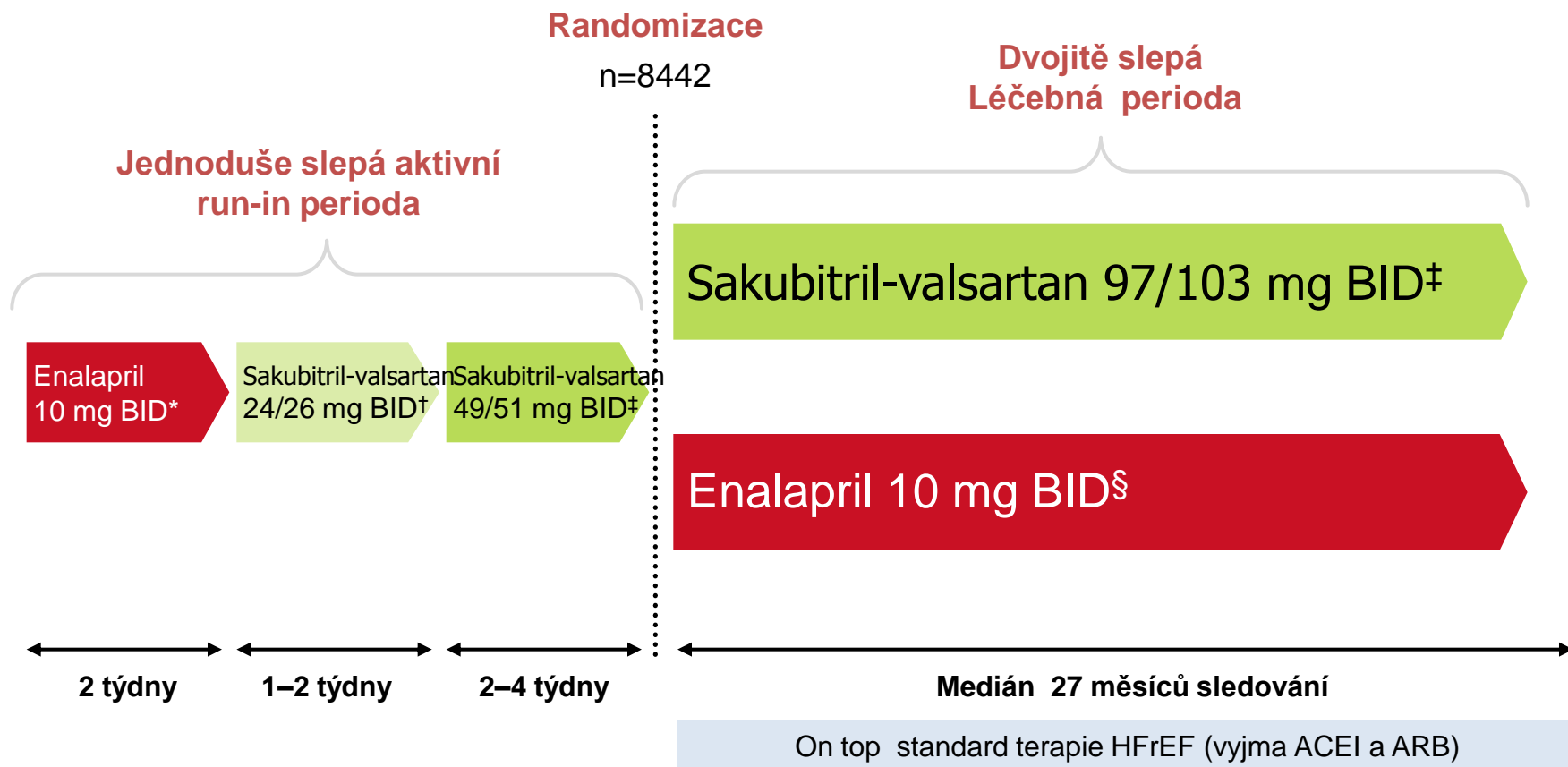
Sakubitril- valsartan (LCZ696) je první ve třídě angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI)

- Sakubitril-valsartan je nový lék který současně inhibuje neprilysin a blokuje AT₁ receptor¹⁻³
 - Sakubitril-valsartan je komplex soli, který obsahuje dvě aktivní substance:^{2,3}
 - sacubitril (AHU377) – pro-drug; dále metabolizovaný na inhibitor neprilysinu LBQ657
 - valsartan – blokátor AT₁ receptoru
- V molárním poměru 1:1



3D LCZ696 struktura²

PARADIGM-HF: Design studie



*Enalapril 5 mg BID (10 mg TDD) for 1–2 weeks followed by enalapril 10 mg BID (20 mg TDD) as an optional starting run-in dose for those patients who are treated with ARBs or with a low dose of ACEI; †200 mg TDD; ‡400 mg TDD; §20 mg TDD. McMurray et al. Eur J Heart Fail. 2013;15:1062–73; McMurray et al. Eur J Heart Fail. 2014;16:817–25; McMurray, et al. N Engl J Med 2014; ePub ahead of print: DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.

Primární cíle

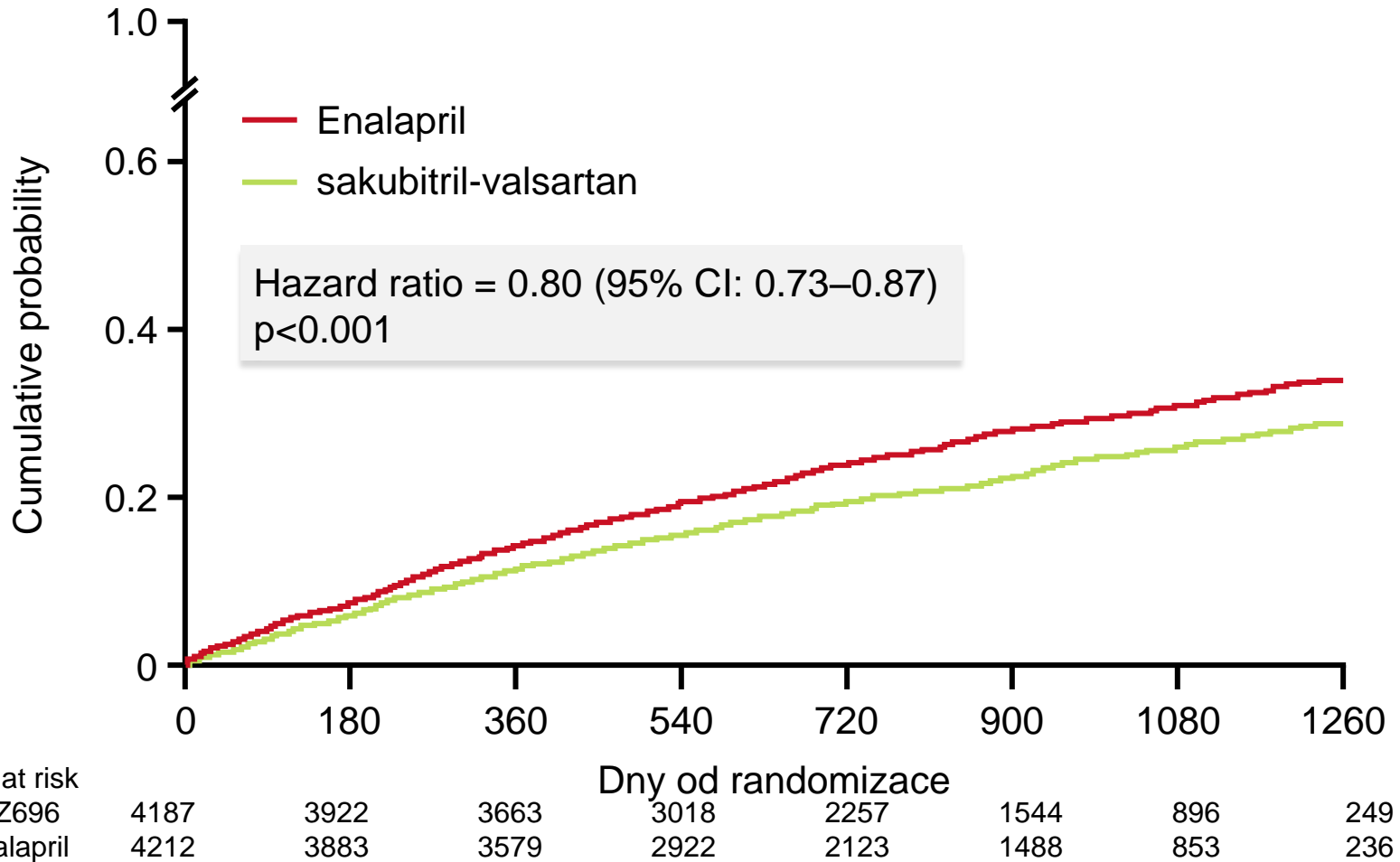
Cíl, n %	Sakubitril-valsartan (n=4187)	Enalapril (n=4212)	Hazard ratio* (95% CI)	p-value‡
Primární společný cíl				
KV úmrtí nebo první hospitalizace pro zhoršení SS	914 (21.8)	1117 (26.5)	0.80 (0.73–0.87)	<0.001
KV úmrtí	558 (13.3)	693 (16.5)	0.80 (0.71–0.89)	<0.001
První hospitalizace pro zhoršení SS	537 (12.8)	658 (15.6)	0.79 (0.71–0.89)	<0.001

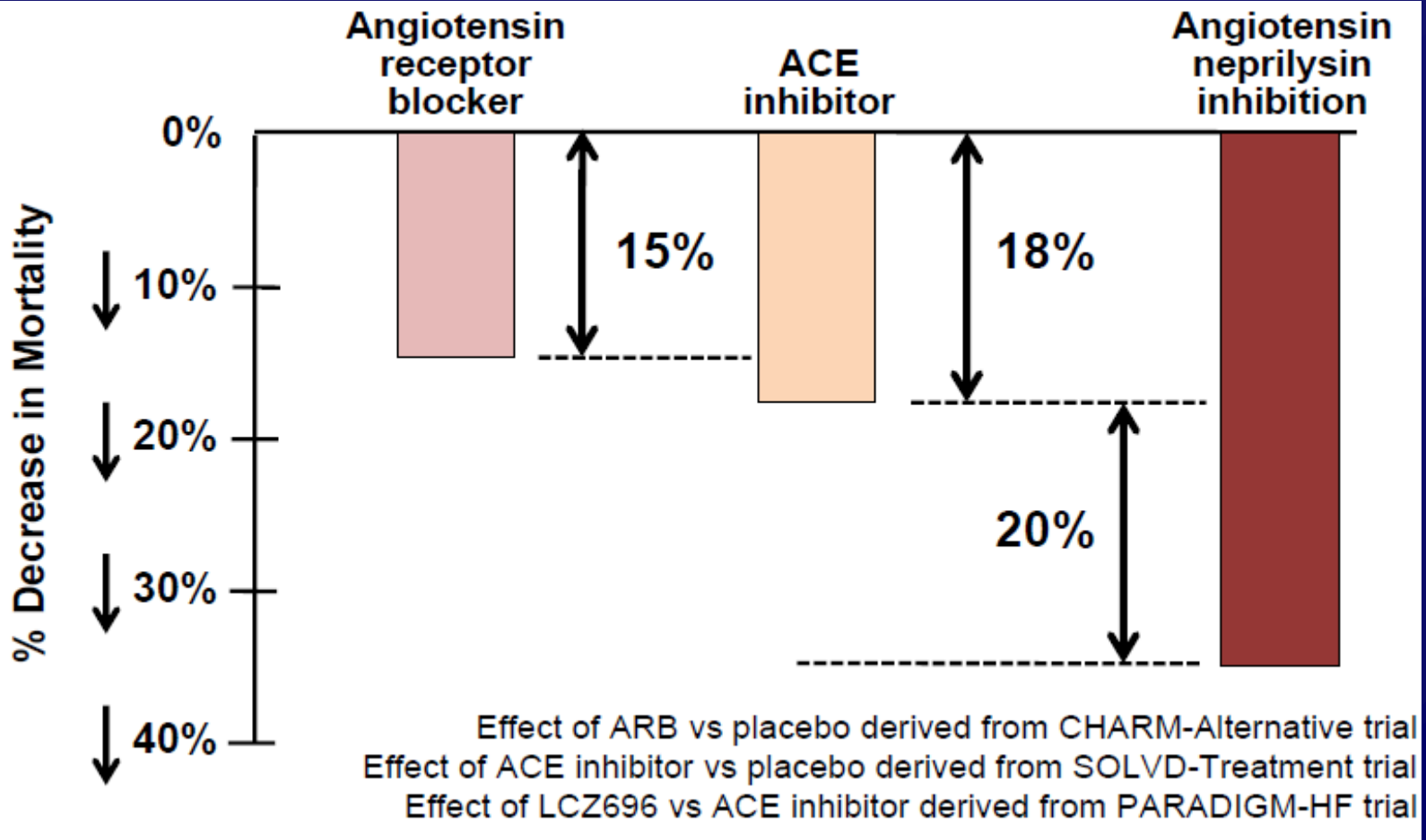
*

- Rozdíly ve prospěch sakubitril-valsartan byly viděny při každé interim analýze
- Během trvání studie, počty pacientů, které bylo třeba léčit k zabránění (NNT) :
 - Jedné primární události bylo 21 pacientů
 - Jednoho KV úmrtí bylo 32 pacientů

Primární endpoint:

KV úmrtí nebo první hospitalizace pro SS





ARNI (Sakubitril-valsartan)

Terapeutické indikace dle ESC Guidelines:
Sakubitril-valsartan je doporučen jako náhrada za ACE-i k další redukci rizika hospitalizace pro SS i ambulantních pacientů s HF-REF, kteří jsou symptomatictí i přes optimální léčbu.

Angiotensin receptor neprilysin inhibitor

Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I to further reduce the risk of HF hospitalization and death in ambulatory patients with HFREF who remain symptomatic despite optimal treatment with an ACE-I, a beta-blocker and an MRA^d

I

B

162

Všichni symptomatictí NYHA II – IV s $EF \leq 35\%$, kteří jsou schopni tolerovat ACE-i (nebo ARB)

Blokátory aldosteronu

	Úvodní dávka (mg)	Maximální dávka (mg)
Spironolacton	25	50
Eplerenon	25	50

Všichni symptomatictí NYHA II – IV s EF \leq 35%

Opatrně Kalium > 5,0 mmol/l.

Nutné kontroly renálních funkcí a draslíku.



Snížení tepové frekvence

- **Betablokátory**
- **Blokátory I_f kanálu**
- **Digoxin**



BETA BLOKÁTORY

1.	Pacient musí být klinicky stabilní na zavedené medikaci (ACE-I, ARB, D, D). U NYHA IV stabilní na neměněné dávce perorálních diuretik.
2.	Zahajovat malou dávkou s postupnou titrací.
3.	Titrace po 14 dnech za kontroly TK, TF, klinického stavu a hmotnosti.
4.	Upozornit nemocného na možné přechodné zhoršení.
5.	Ke klinickému zlepšení dojde za 3-6 měsíců.



Betablokátory - kontraindikace

- Nebudou léčeni:
 - **TF < 50/min**
 - **TKs < 90 mmHg na inhibitech ACE**
 - **astma bronchiale**
 - **CHOPN – pod vedením kardiologa**
 - **akutní zhoršení**
 - **těžké pravostranné selhání**



BETA BLOKÁTORY

přípravek	počáteční dávka (mg)	cílová dávka (mg)
bisoprolol	1x 1,25	1x 10
carvedilol	2x 3,125	2x 25
metoprolol ZOK	1x 12,5 - 25	1x 200
nebivolol	1x 1,25	1x 10



COSYREL

PRVNÍ A JEDINÁ FIXNÍ KOMBINACE β – blokátoru a inhibitoru ACEi

VYSOCE FLEXIBILNÍ - AŽ 6 MOŽNOSTÍ DÁVKOVÁNÍ

The diagram illustrates four different dosage combinations of Bisoprolol and Perindopril using COSYREL tablets. Each combination is shown with a plus sign between the components and a small graphic of the tablet with its markings.

- Combination 1:** Bisoprolol 5 mg (2,5mg) + Perindopril 5 mg (2,5mg). Tablet markings: 5 | 5. Product image: COSYREL 5mg/5mg.
- Combination 2:** Bisoprolol 5 mg (2,5mg) + Perindopril 10 mg (5mg). Tablet markings: 5 | 10. Product image: COSYREL 5mg/10mg.
- Combination 3:** Bisoprolol 10 mg + Perindopril 5 mg. Tablet markings: 10 | 5. Product image: COSYREL 10mg/5mg.
- Combination 4:** Bisoprolol 10 mg + Perindopril 10 mg. Tablet markings: 10 | 10. Product image: COSYREL 10mg/10mg.

tablety s půlicí rýhou

Jednou
denně

Ivabradin

**U kompenzovaného SS se sin. rytmem,
kdy navzdory max. toleranové dávce BB je
TF nad 70/min (EMA 75)**

IIa,B

**Dávka: úvodní 2 x 5,0 mg
cílová 2 x 7,5 mg**



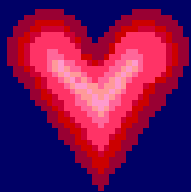
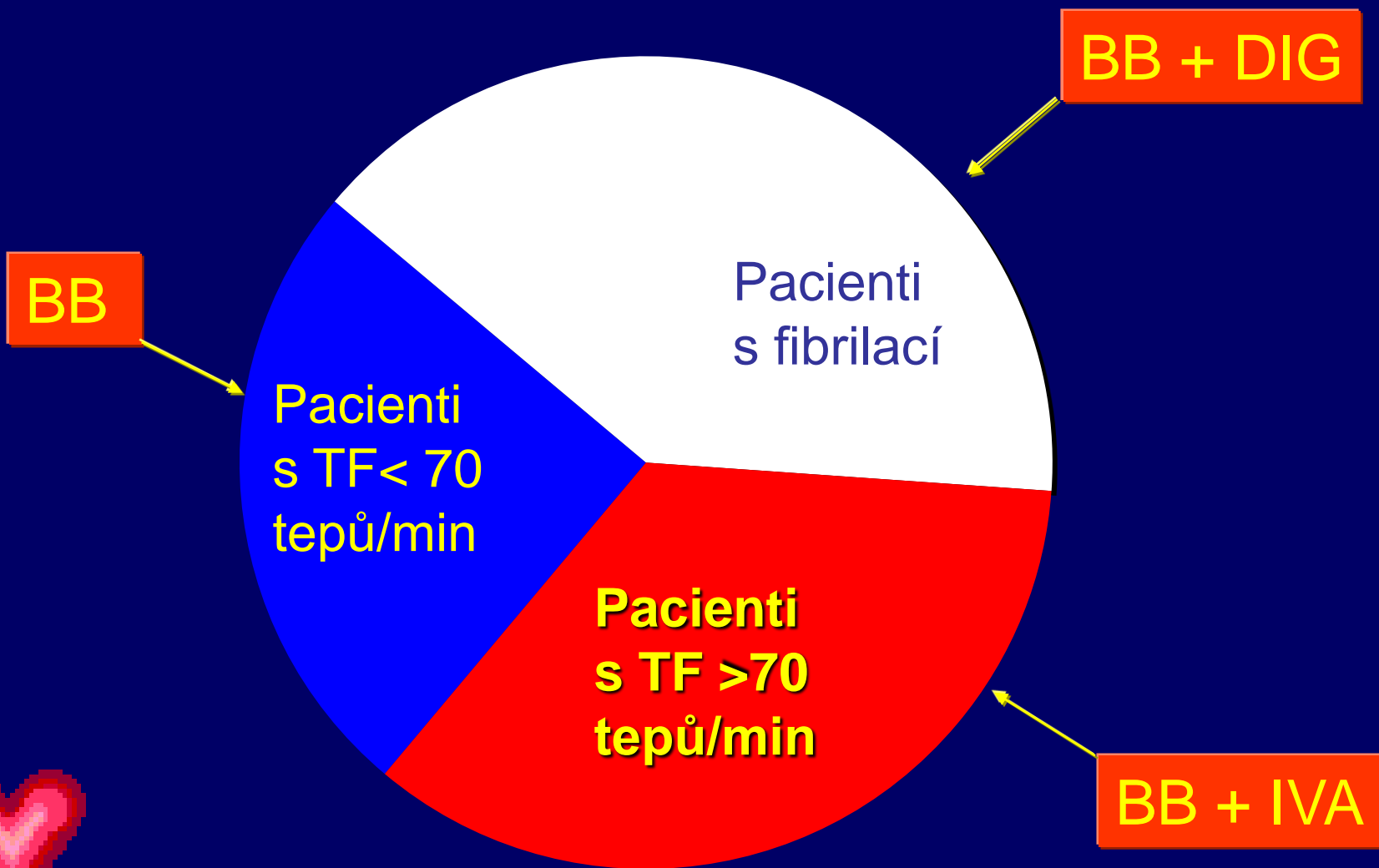
DIGOXIN

- 1. Symptomatický nemocný se sinusovým rytmem ke snížení hospitalizací.**
- 2. Symptomatický nemocný s fibrilací síní ke kontrole TF (dop. TF 70-90).**
- 3. Symptomatický nemocný s fibrilací síní ke kontrole rytmu ???**
- 4. U nemocných se SR ve studii DIG nezlepšil prognózu snížil však počet hospitalizací. Pokud vede ke klinickému zlepšení, je indikován.**

Dop. hladina: 0,55 - 0,9 ng/ml = 0,6-1,1 nmol/L



Bradykardizující léčba u CHSS



Snížení předtížení

- **Diuretika**



Diuretics	Initial dose (mg)		Usual daily dose (mg)	
Loop diuretics^a				
Furosemide	20–40		40–240	
Bumetanide	0.5–1.0		1–5	
Torsemide	5–10		10–20	
Thiazides^b				
Bendroflumethiazide	2.5		2.5–10	
Hydrochlorothiazide	25		12.5–100	
Metolazone	2.5		2.5–10	
Indapamide ^c	2.5		2.5–5	
Potassium-sparing diuretics^d				
	+ACE-I/ ARB	-ACE-I/ ARB	+ACE-I/ ARB	-ACE-I/ ARB
Spirolactone/ eplerenone	12.5–25	50	50	100– 200
Amiloride	2.5	5	5–10	10–20
Triamterene	25	50	100	200

Další léky

Antiagregace - ASA: SS etiol. ICHS IIa, B

**Antikoagulace – tromby, emboly, FiSi I, A
(FiSi – NOAK – SS NYHA \geq II, EF < 40%)**

Hypolipidemika: SS etiol. ICHS = statin IIb, B

**Antiarytmika – amiodaron – KES IIa, C
(KI – dronedaron)**



Pacient se symptomatickým HFrEF

Léčba ACEi a betablokátory
(titrovat do max. tolerovaných dávek)

Stále symptomatický
a EF \leq 35%

Ano

Přidat MRA
(titrovat do max. tolerovaných dávek)

Ano

Stále symptomatický
a EF \leq 35%

Ano

Toleruje ACEi
nebo ARB

**Nahradit
ACEi za ARNI**

Sin. rytmus,
QRS \geq 130ms

**Zhodnot' pro
indikace
CRT**

Sin. rytmus,
SF \geq 70/min.



ivabradin

Tyto léčebné postupy se mohou kombinovat, je-li to indikováno

Rezistentní symptomy

Zvážit digoxin nebo H-ISD
Nebo LVAD nebo transplantaci

Žádná další akce, zvážit
snížení dávky diuretika

 Doporučení třídy I
 Doporučení třídy II

Diuretika k úlevě od příznaků a známek městnání

Je-li EF \leq 35% i přes optimální farmakoterapii nebo je v anamnéze symptomatická VT/VF, implantovat ICD

Děkuji Vám za pozornost

