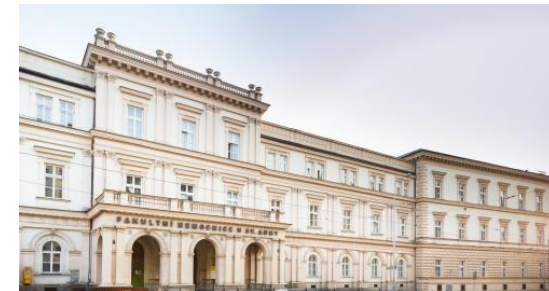




Stabilita symptomů nebo stabilita onemocnění?

Jan Krejčí

I. interní kardiologická klinika FNUSA a LF MU v Brně



Stabilita symptomů

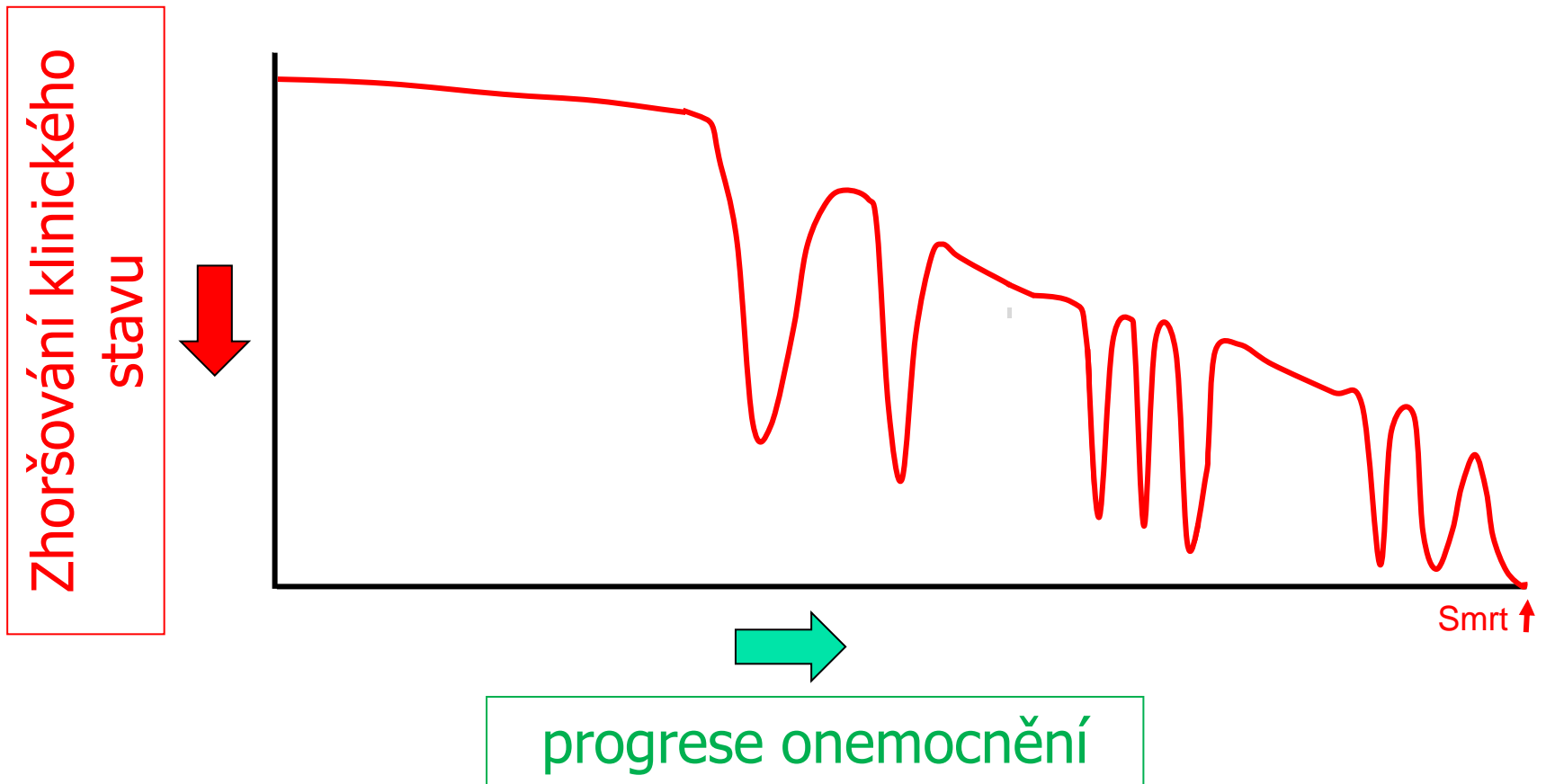
- **Přítomnost pouze mírných symptomů**
- **Nepřítomnost zhoršování subjektivního stavu**

= klinická stabilita

Stabilita onemocnění

- **Nepřítomnost objektivních známek progresse onemocnění**
- **Stabilita laboratorních markerů**
- **Morfologická a funkční stabilita**
- **Elektrická stabilita**

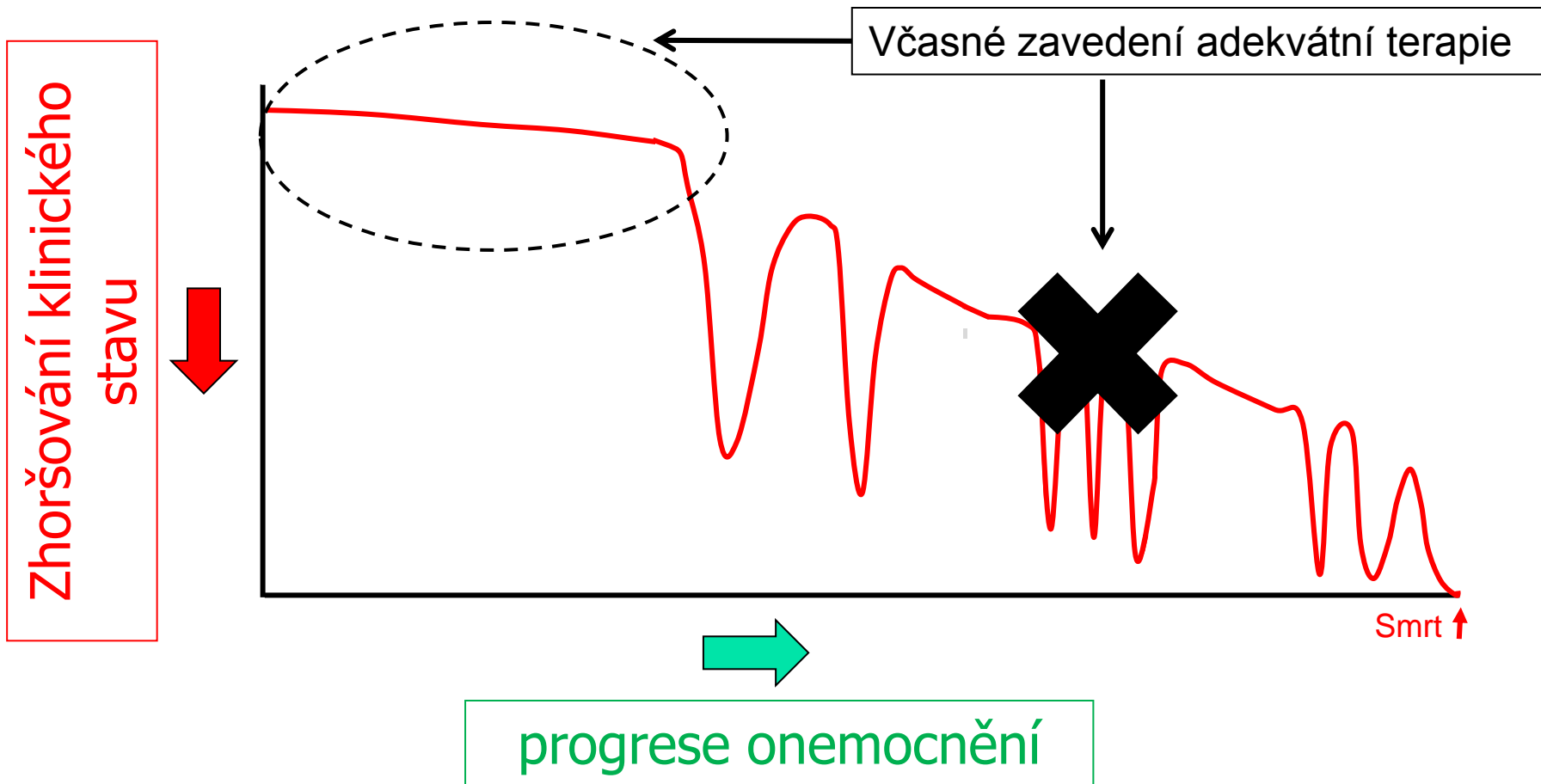
Srdeční selhání je progresivní onemocnění





Musí tento scénář platit vždy?

Musí tento scénář platit vždy?

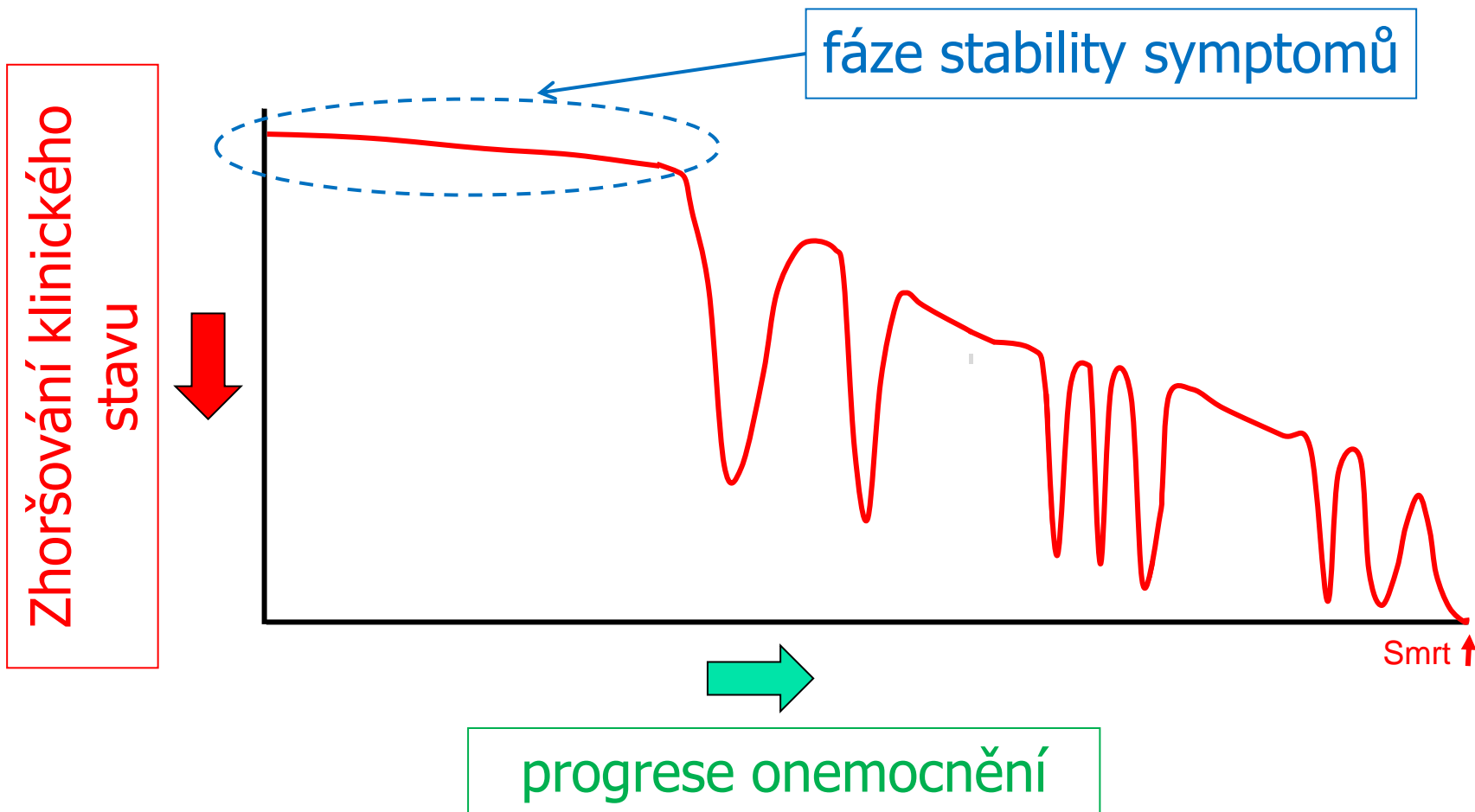


Příklad klinicky stabilní nemocné

- **70-letá žena, DKMP, EF 35%, NYHA II**
- **bez hospitalizace v posledním roce**
- **bez dušnosti při běžných životních aktivitách**
- **bez otoků, bolestí na hrudi, synkop, závratí, slabosti**

- **TK 125/85, TF 65/min, KP komp.**
- **Holterovo monit EKG bez záchytu dysrytmií, QRS 110ms**
- **FA: ramipril 5mg, bisoprolol 10mg, spironolacton 25mg, furosemid 40mg**

Příklad klinicky stabilní nemocné

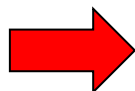


Výhody a nevýhody tzv. klinické stability

- **symptomy jsou mírné a nepříliš limitující**
- **terapie dle Guidelines je zavedena**
- **pacient je v dlouhodobě stabilním stavu a je vnímán jako nízkorizikový**
- **malá motivace u pacienta i lékaře k ev. změně léčby**
- **obavy z vedlejších účinků nové medikace**
- **obavy z nutnosti častějších kontrol u lékaře**

Výhody a nevýhody tzv. klinické stability

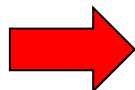
- „zbytečná“ práce navíc pro lékaře
- změna léčby pouze při zhoršení stavu



terapeutická inercie

Výhody a nevýhody tzv. klinické stability

- „zbytečná“ práce navíc pro lékaře
- změna léčby pouze při zhoršení stavu



terapeutická inercie

Terapeutická inercie

=

**významné ohrožení prognózy
nemocných se srdečním selháním**

Co se nám zdá stabilní, stabilní být nemusí... „mýtus klinické stability“

- **70-letá žena, DKMP, EF 35%, NYHA II**
- **bez hospitalizace v posledním roce**
- **bez dušnosti při běžných životních aktivitách**
- **bez otoků, bolestí na hrudi, synkop, závratí, slabosti**

Co se nám zdá stabilní, stabilní být nemusí... „mýtus klinické stability“

- **70-letá žena, DKMP, EF 35%, NYHA II**
- **bez hospitalizace v posledním roce**
- **bez dušnosti při běžných životních aktivitách**
- **bez otoků, bolestí na hrudi, synkop, závratí, slabosti**

- **ale NTproBNP 1500 pg/ml !**

Co se nám zdá stabilní, stabilní být nemusí... „stabilita symptomů vs stabilita onemocnění“

Pacienti bez významně limitujících symptomů (ve fázi klinické stability) jsou ohroženi

- **latentní progresí srdečního selhání**
- **náhlou srdeční smrtí**

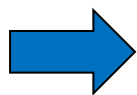
...kterým můžeme včasnou optimalizací léčby zabránit !

Lekce z PARADIGM-HF - NSS

Importance of Clinical Worsening of Heart Failure Treated in the Outpatient Setting

Evidence From the Prospective Comparison of ARNI With ACEI
to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity
in Heart Failure Trial (PARADIGM-HF)

- **14% nemocných v PARADIGM-HF zemřelo, aniž by zažili jakoukoliv předchozí epizodu zhoršení stavu**

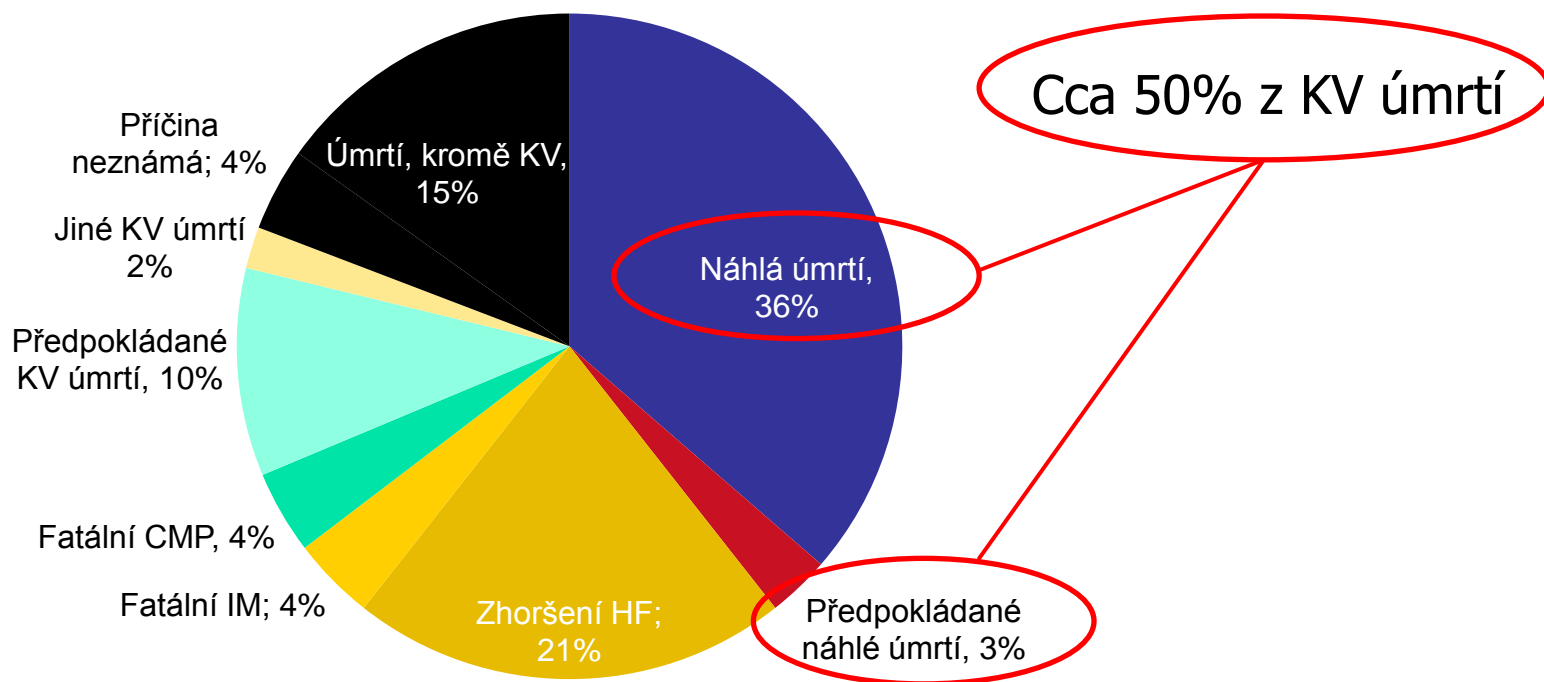


**klinická stabilita jako záruka
dobré prognózy je mýtus!**



Příčiny úmrtí v PARADIGM-HF

- nejčastější příčinou úmrtí byla náhlá srdeční smrt



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 SEPTEMBER 11, 2014 VOL. 371 NO. 11

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.,
Martin P. Lefkowitz, M.D., Adel R. Rizkala, Pharm.D., Jean L. Rouleau, M.D., Victor C. Shi, M.D.,
Scott D. Solomon, M.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., and Michael R. Zile, M.D.,
for the PARADIGM-HF Investigators and Committees*

Characteristic	LCZ696 (N = 4187)	Enalapril (N = 4212)
Age — yr	63.8±11.5	63.8±11.3
Female sex — no. (%)	879 (21.0)	953 (22.6)
Race or ethnic group — no. (%)†		
White	2763 (66.0)	2781 (66.0)
Black	213 (5.1)	215 (5.1)
Asian	759 (18.1)	750 (17.8)
Other	452 (10.8)	466 (11.1)
Region — no. (%)		
North America	310 (7.4)	292 (6.9)
Latin America	713 (17.0)	720 (17.1)
Western Europe and other‡	1026 (24.5)	1025 (24.3)
Central Europe	1393 (33.3)	1433 (34.0)
Asia–Pacific	745 (17.8)	742 (17.6)
Systolic blood pressure — mm Hg	122±15	121±15
Heart rate — beats/min	72±12	73±12
Body-mass index§	28.1±5.5	28.2±5.5
Serum creatinine — mg/dl	1.13±0.3	1.12±0.3

NYHA functional class — no. (%)¶

I	180 (4.3)	209 (5.0)
II	2998 (71.6)	2921 (69.3)
III	969 (23.1)	1049 (24.9)
IV	33 (0.8)	27 (0.6)

Medical history — no. (%)		
Hypertension	2969 (70.9)	2971 (70.5)
Diabetes	1451 (34.7)	1456 (34.6)
Atrial fibrillation	1517 (36.2)	1574 (37.4)
Hospitalization for heart failure	2607 (62.3)	2667 (63.3)
Myocardial infarction	1818 (43.4)	1816 (43.1)
Stroke	355 (8.5)	370 (8.8)
Pretrial use of ACE inhibitor	3266 (78.0)	3266 (77.5)
Pretrial use of ARB	929 (22.2)	963 (22.9)

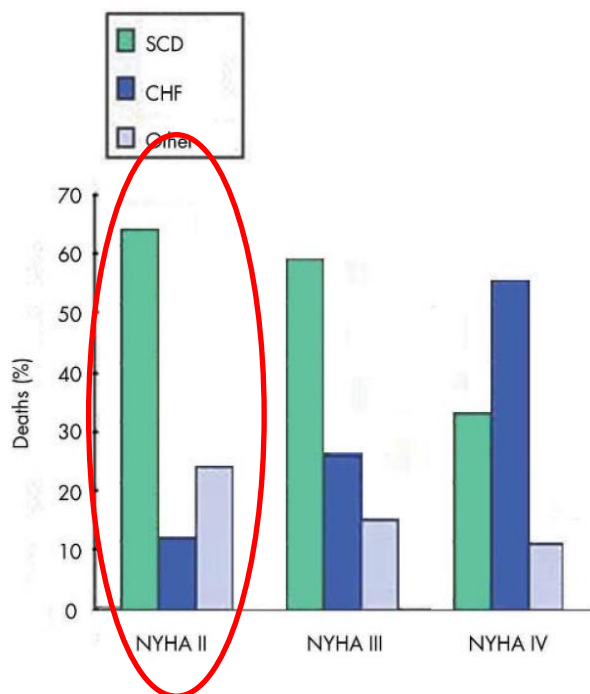
Příčiny úmrtí nemocných s CHSS

PREDICTION AND PREVENTION OF SUDDEN CARDIAC DEATH IN HEART FAILURE

Heart failure

Rebecca E Lane, Martin R Cowie, Anthony W C Chow

Heart 2005;91:674-680. doi: 10.1136/hrt.2003.025254

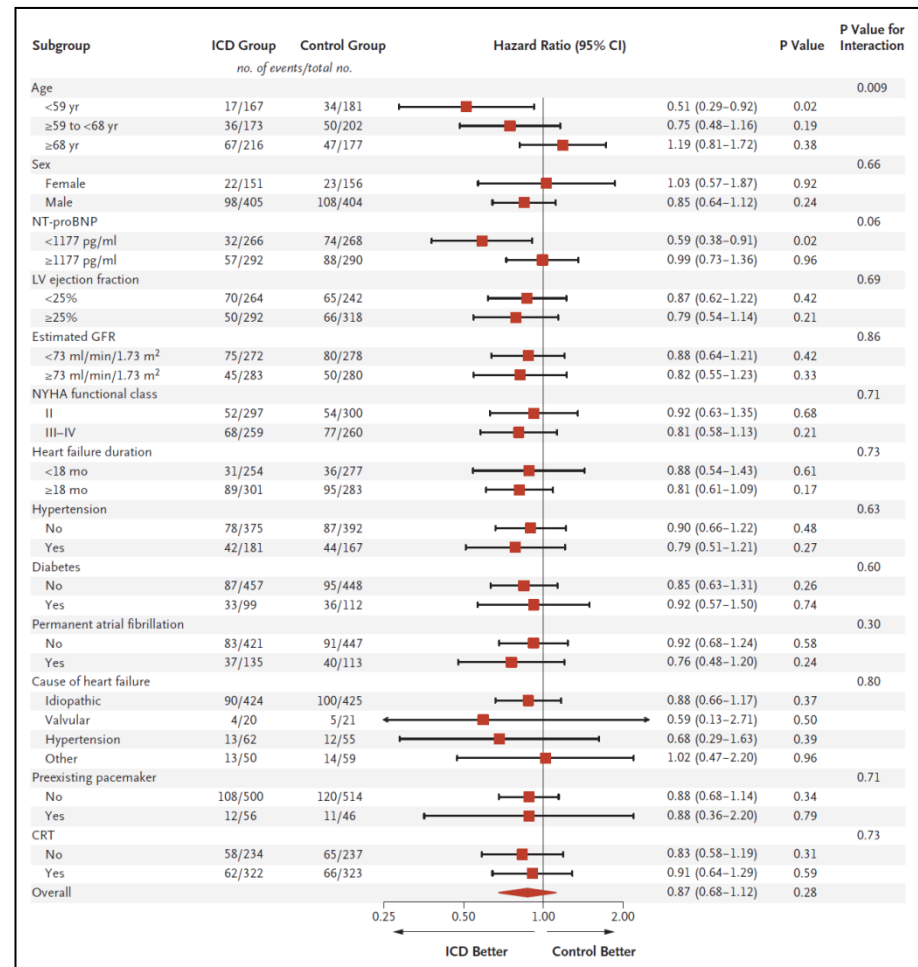


- **Nemocní ve funkční třídě NYHA II relativně nejčastěji zmírají náhlou smrtí**
- **Se zvyšující se třídou NYHA klesá relativní zastoupení náhlé smrti**

Když náhlá smrt, tak co implantace ICD?

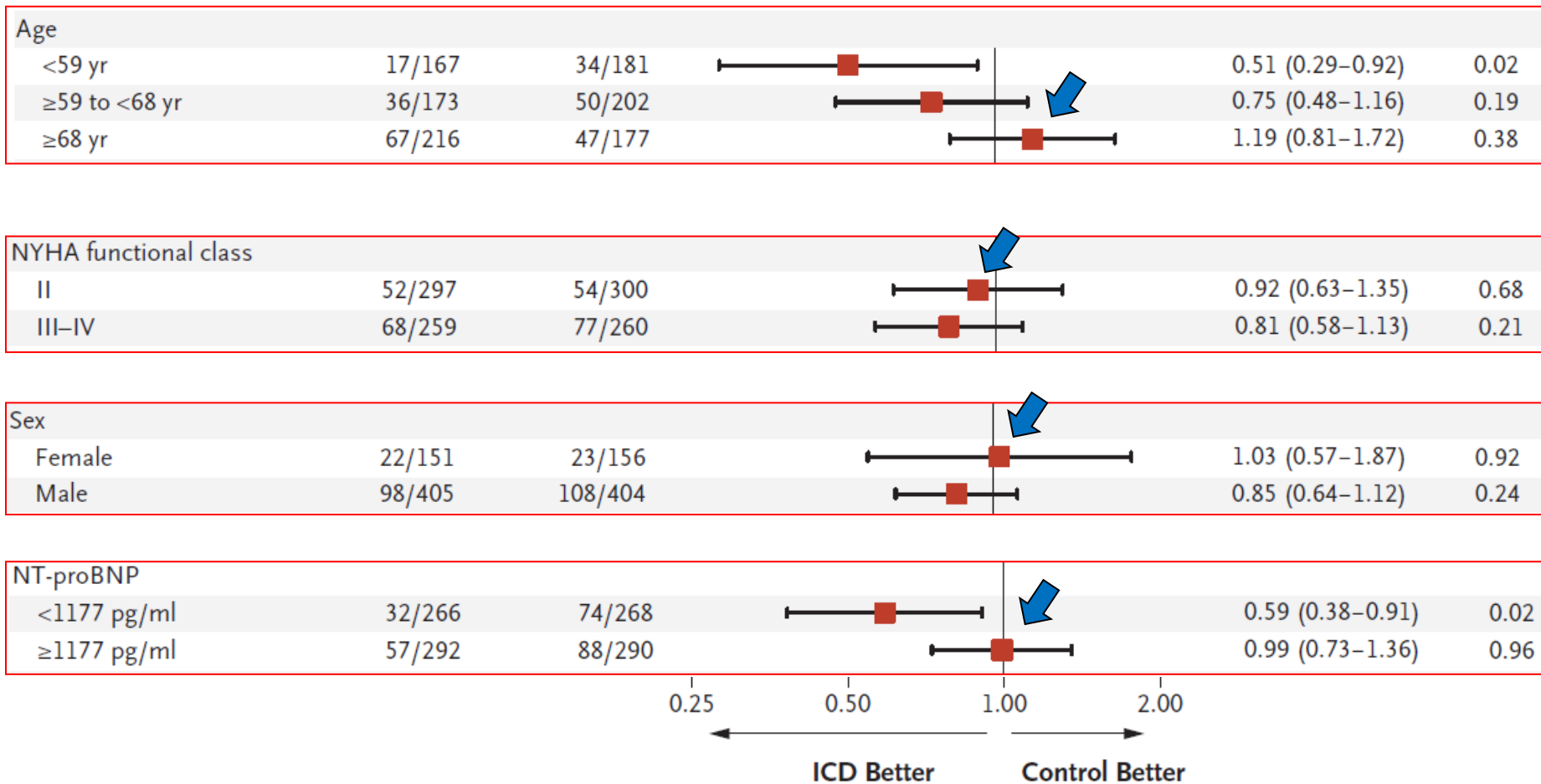
- **70-letá žena, DKMP, EF 35%, NYHA II**
- **bez hospitalizace v posledním roce**
- **bez dušnosti při běžných životních aktivitách**
- **bez otoků, bolestí na hrudi, synkop, závratí, slabosti...**
- **NTproBNP 1500 pg/ml**

Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure

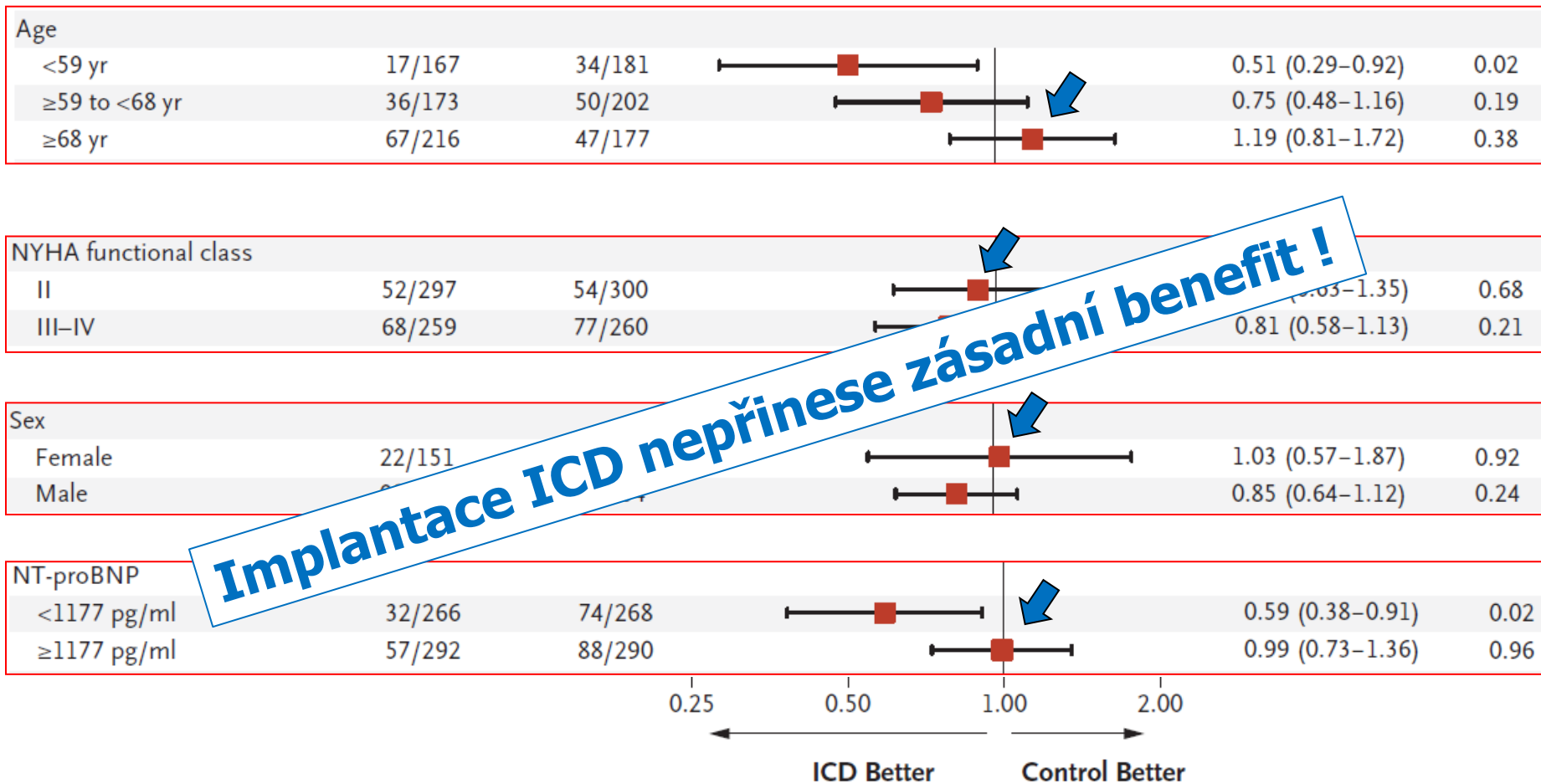




Lekce z DANISH



Lekce z DANISH



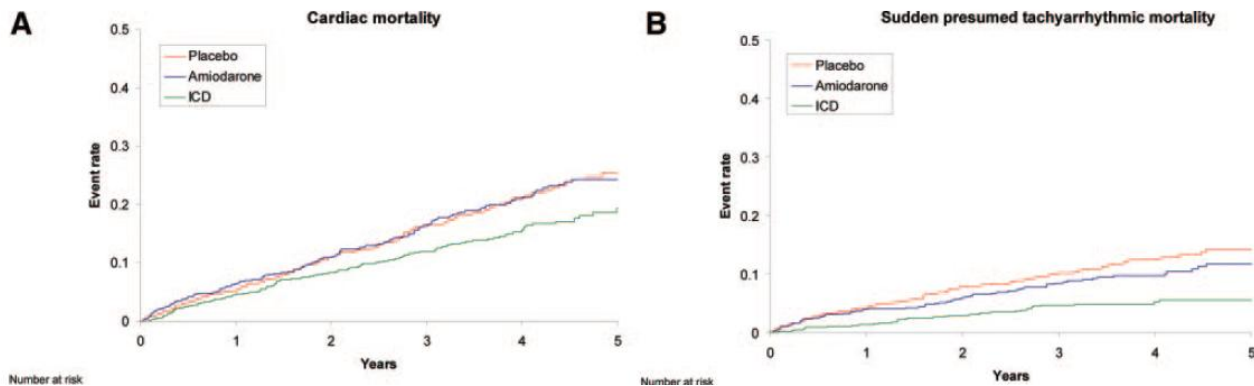
Implantace ICD nepřinese zásadní benefit!

Máme nějaké farmakologické možnosti snížení rizika náhlé smrti?

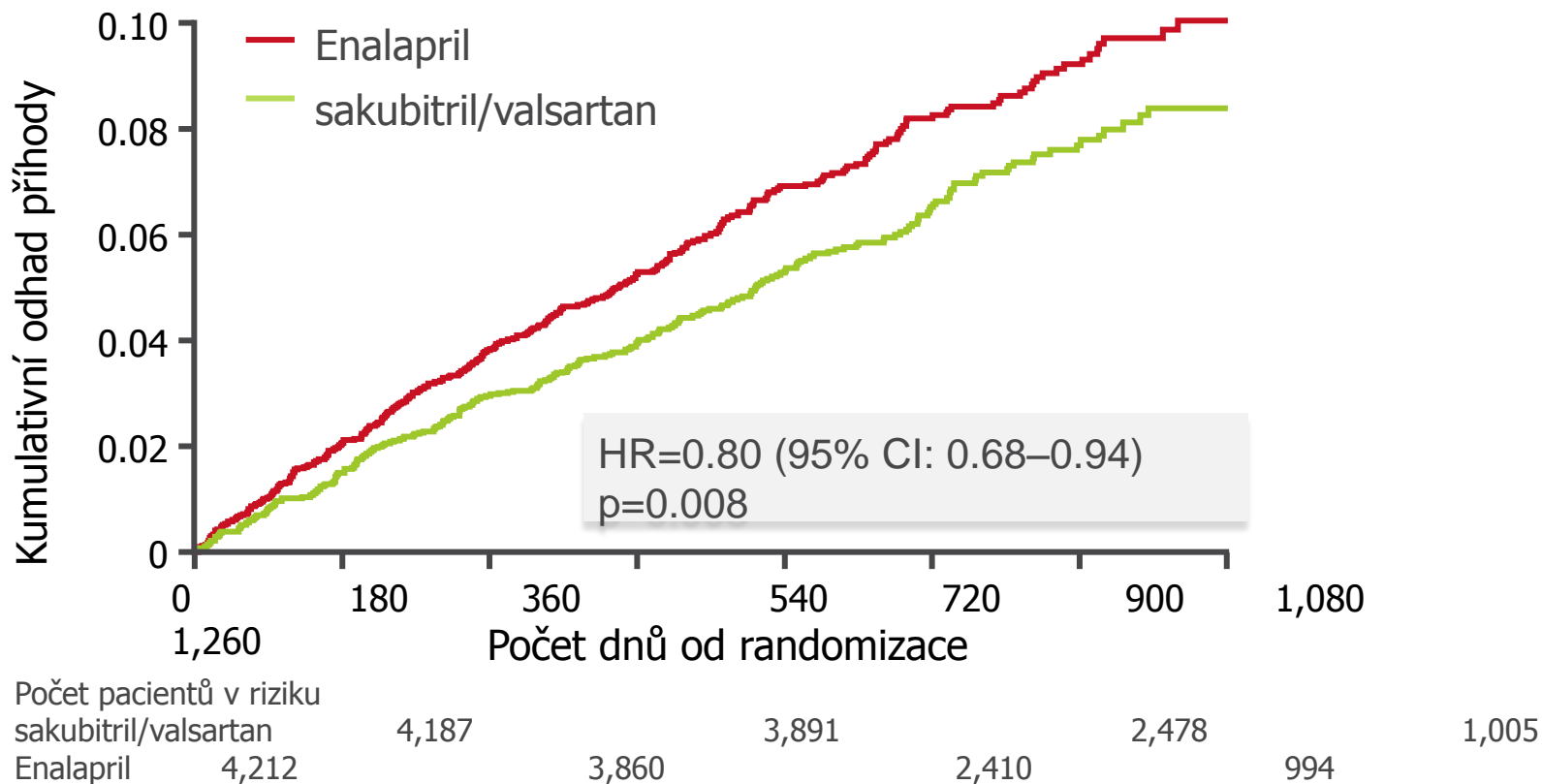
Impact of Implantable Cardioverter-Defibrillator, Amiodarone, and Placebo on the Mode of Death in Stable Patients With Heart Failure

Analysis From the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial

Douglas L. Packer, MD; Jordan M. Prutkin, MD, MHS; Anne S. Hellkamp, MS;
L. Brent Mitchell, MD; Robert C. Bernstein, MD; Freda Wood, RN, MSN; John P. Boehmer, MD;
Mark D. Carlson, MD; Robert P. Frantz, MD; Steve E. McNulty, MS; Joseph G. Rogers, MD;
Jill Anderson, RN; George W. Johnson, BSEE; Mary Norine Walsh, MD; Jeanne E. Poole, MD;
Daniel B. Mark, MD, MPH; Kerry L. Lee, PhD; Gust H. Bardy, MD

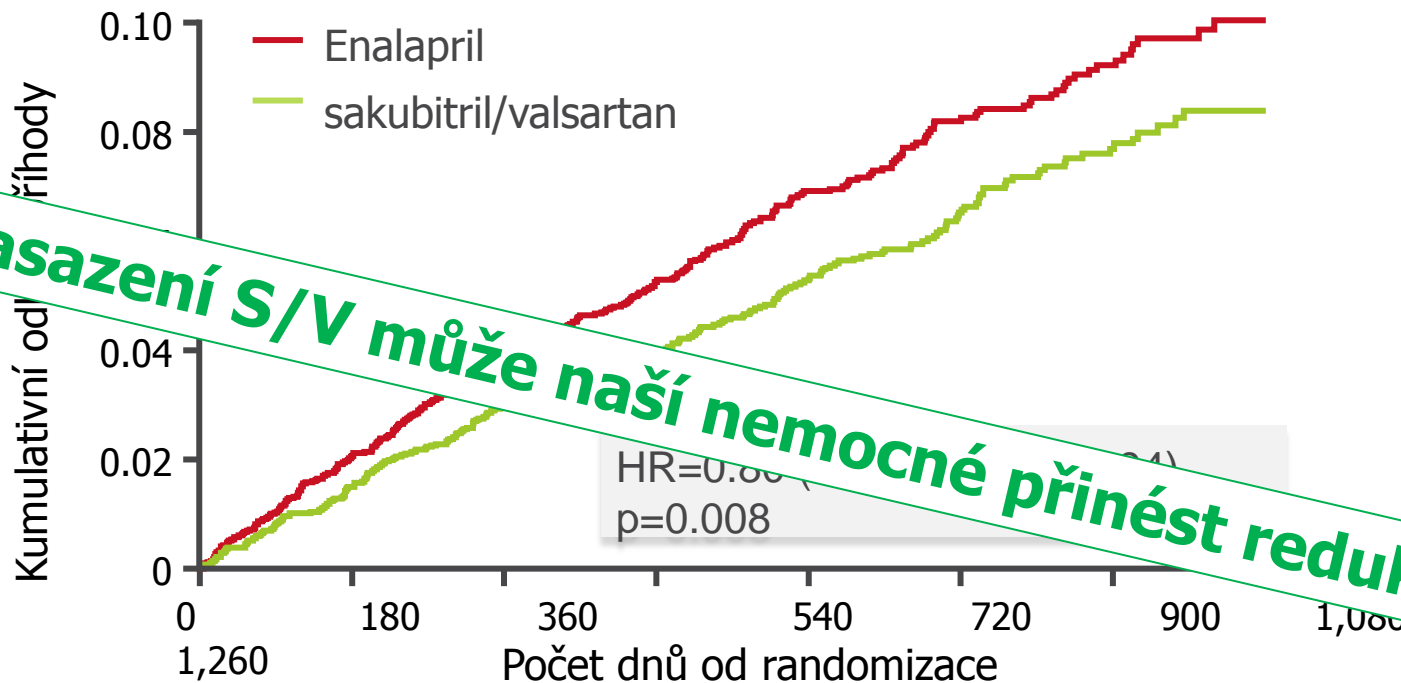


Lekce z PARADIGM-HF - NSS



Sakubitril/valsartan významně snížil počet náhlých srdečních úmrtí v porovnání s enalaprilem

Lekce z PARADIGM-HF - NSS



Nasazení S/V může naší nemocné přinést redukci SCD!

Počet pacientů v riziku
sakubitril/valsartan
Enalapril

4,187

3,860

3,891

2,410

2,478

994

1,005

Stabilita symptomů \neq stabilita onemocnění

- 70-letá žena, DKMP, EF 35%, NYHA II
- bez hospitalizace v posledním roce
- bez dušnosti při běžných životních aktivitách
- bez otoků, bolestí na hrudi, synkop, závratí, slabosti...
- NTproBNP 1500 pg/ml !



potřeba terapeutické intervence

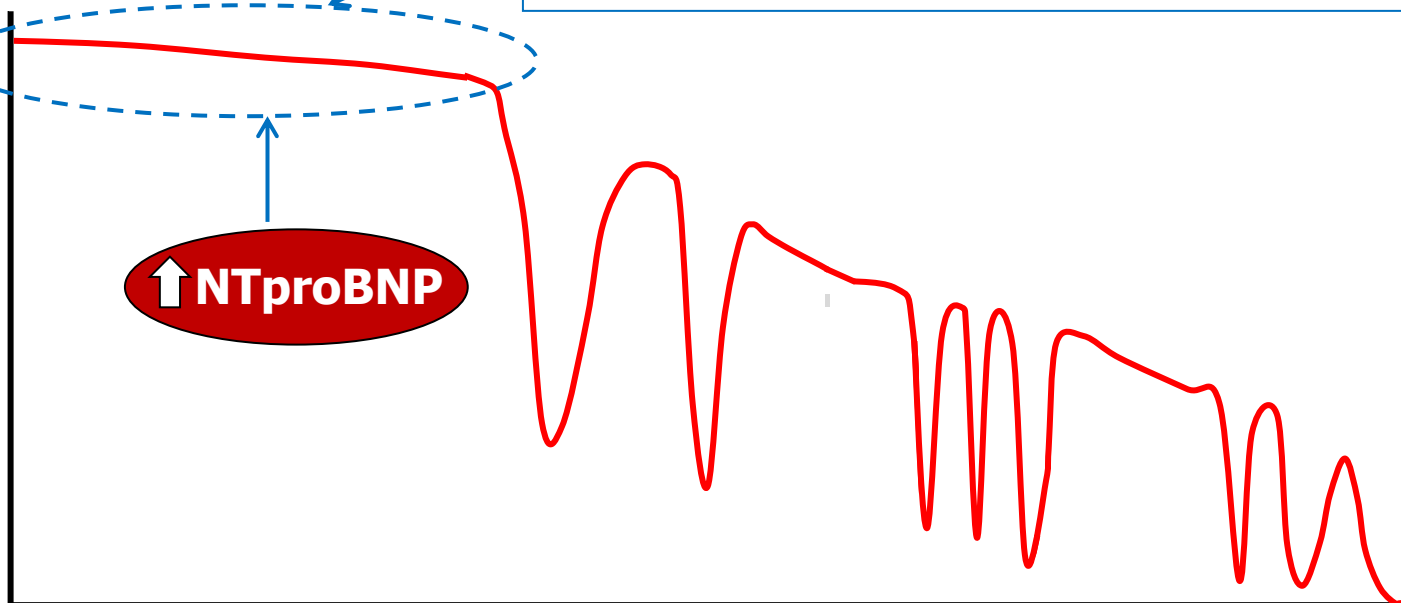
Klinická stabilita vs latentní progrese srdečního selhání

fáze stability symptomů \neq fáze
bez progrese onemocnění

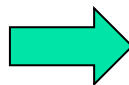
Zhoršování klinického
stavu



↑ NTproBNP



Smrt ↑

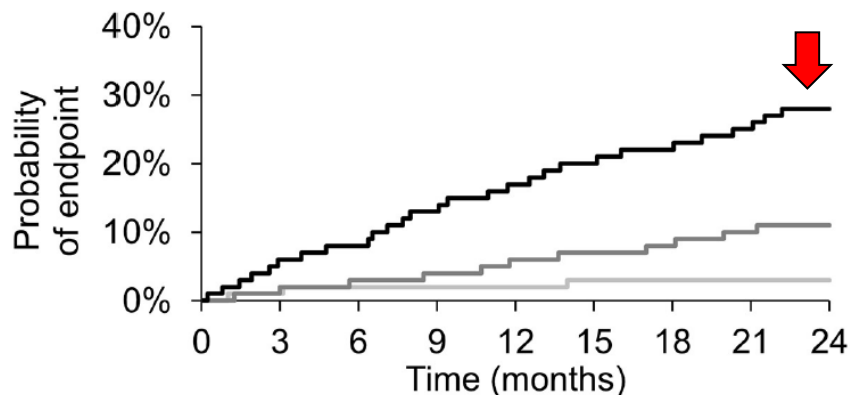


progrese onemocnění

NTproBNP a prognóza

Prognostic value of NT-proBNP added to clinical parameters to predict two-year prognosis of chronic heart failure patients with mid-range and reduced ejection fraction – A report from FAR NHL prospective registry

Jindrich Spinar^{1,2}, Lenka Spinarova^{2,3}, Filip Malek⁴, Ondrej Ludka^{1,2}, Jan Krejci^{2,3}, Petr Ostadal⁴, Dagmar Vondrakova⁴, Karel Labr^{2,3}, Monika Spinarova^{2,3}, Monika Pavkova Goldbergova⁵, Klara Benesova⁶, Jiri Jarkovsky⁶*, Jiri Parenica^{1,2}



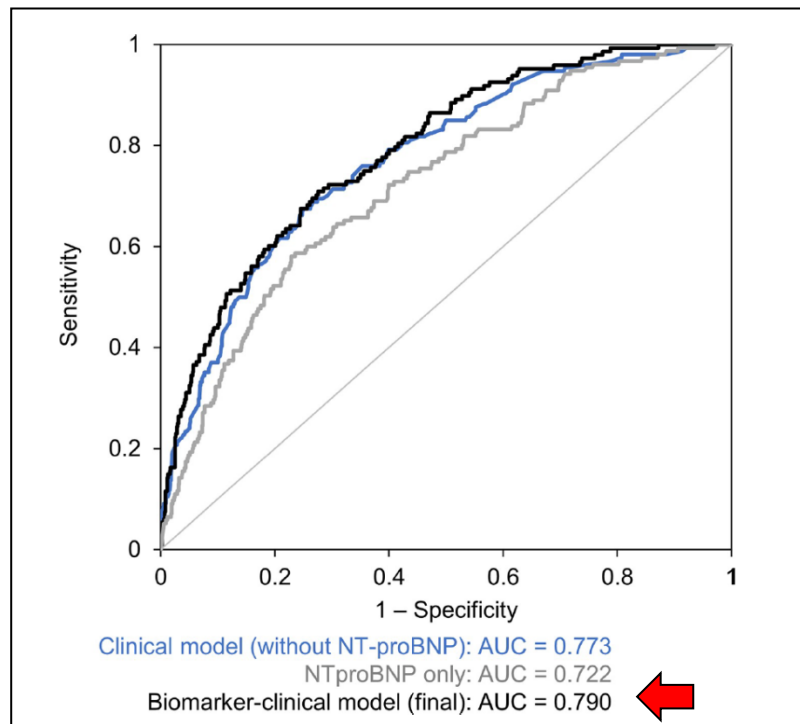
NT-proBNP

- ≤ 125 ng/L (N = 200)
- 126–1000 ng/L (N = 463)
- > 1000 ng/L (N = 389) ←

Log-rank test: **p < 0.001**

Post-hoc analysis:

- ≤ 125 ng/L vs. 126–1000 ng/L **p = 0.001**;
- ≤ 125 ng/L vs. > 1000 ng/L **p < 0.001**;
- 126–1000 ng/L vs. > 1000 ng/L **p < 0.001**.

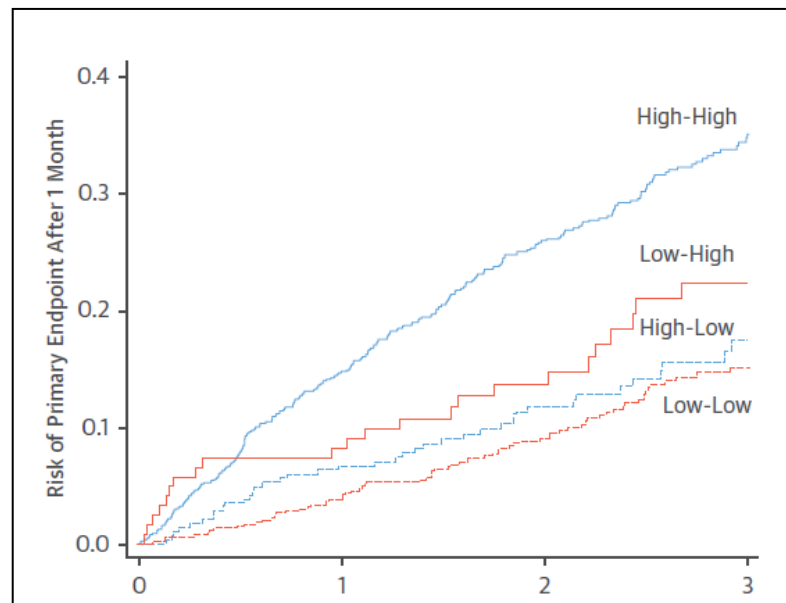
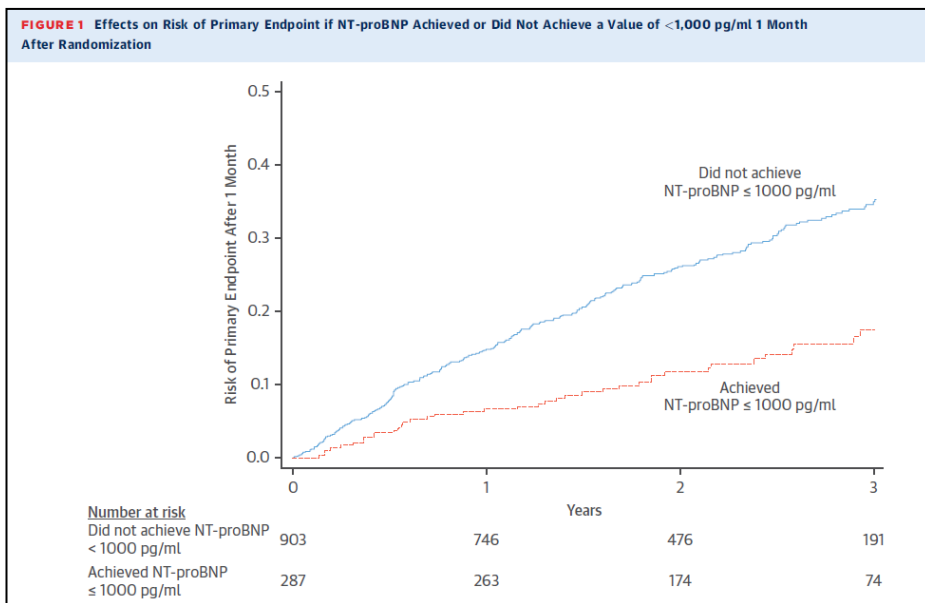


Lekce z PARADIGM-HF - NTproBNP

Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure

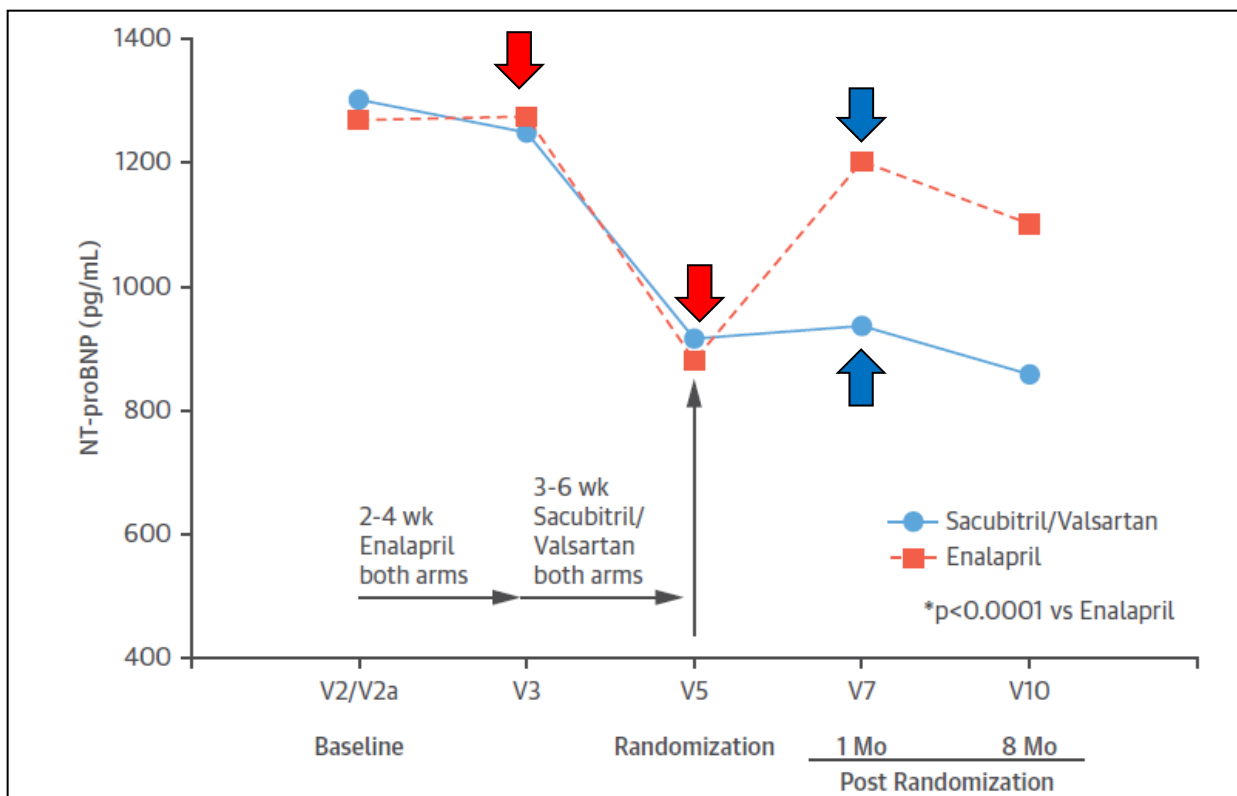
Michael R. Zile, MD,^a Brian L. Claggett, PhD,^b Margaret F. Prescott, PhD,^c John J.V. McMurray, MD,^d
Milton Packer, MD,^e Jean L. Rouleau, MD,^f Karl Swedberg, MD,^g Akshay S. Desai, MD,^b Jianjian Gong, PhD,^c
Victor C. Shi, MD,^c Scott D. Solomon, MD^b

**Nemocní, u kterých po 1 měsíci nedošlo k poklesu hladin
NTproBNP, měli horší prognózu (bez ohledu na vstupní hodnotu)**



Lekce z PARADIGM-HF - NTproBNP

Po nasazení S/V došlo k poklesu hladin NTproBNP, ve skupině randomizované k léčbě enalaprilem se hodnoty NTproBNP zvýšily



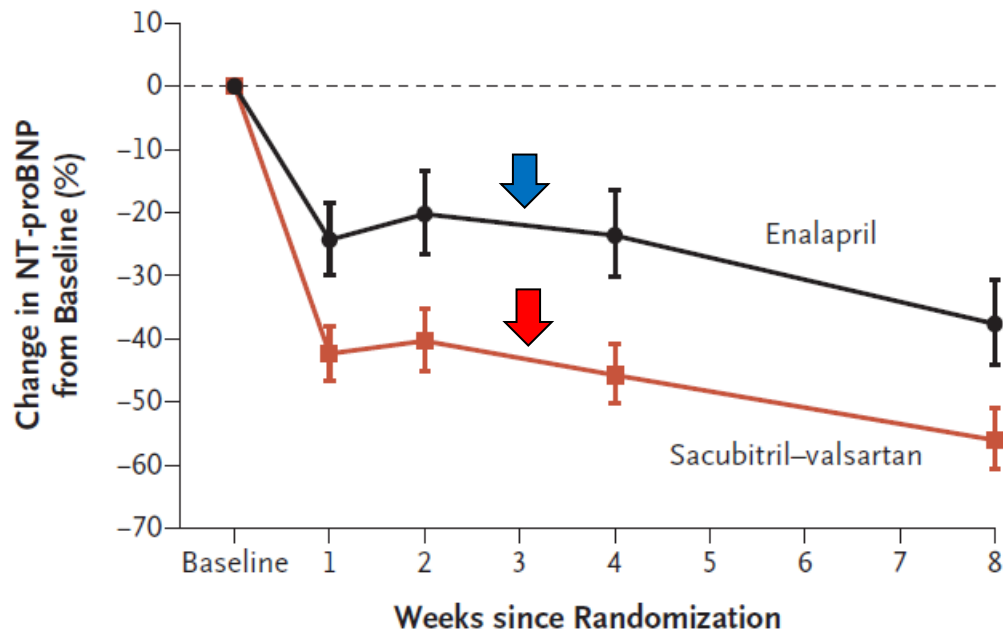
Další lekce z PIONEER-HF - NTproBNP

Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure

Eric J. Velazquez, M.D., David A. Morrow, M.D., M.P.H.,
Adam D. DeVore, M.D., M.H.S., Carol I. Duffy, D.O., Andrew P. Ambrosy, M.D.,
Kevin McCague, M.A., Ricardo Rocha, M.D., and Eugene Braunwald, M.D.,
for the PIONEER-HF Investigators*

This article was published on November 11,
2018, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1812851



CONCLUSIONS

Among patients with heart failure with reduced ejection fraction who were hospitalized for acute decompensated heart failure, the initiation of sacubitril–valsartan therapy led to a greater reduction in the NT-proBNP concentration than enalapril therapy. Rates of worsening renal function, hyperkalemia, symptomatic hypotension, and angioedema did not differ significantly between the two groups.

Nechceme věřit mýtu o klinické stabilitě, abychom si omluvili terapeutickou inercii?

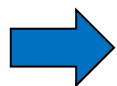
- **70-letá žena, DKMP, EF 35%, NYHA II**
- **bez hospitalizace v posledním roce**
- **bez dušnosti při běžných životních aktivitách**
- **bez otoků, bolestí na hrudi, synkop, závratí, slabosti...**
- **NTproBNP 1500 pg/ml**

**Nezaslouží si tato dáma optimalizaci farmakoterapie?
A to i přesto, že se nám jeví jako klinicky stabilní?**

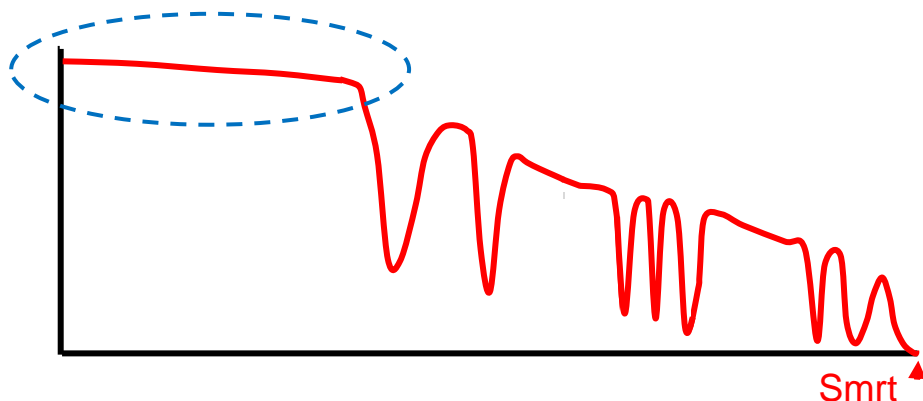
Importance of Clinical Worsening of Heart Failure Treated in the Outpatient Setting

Evidence From the Prospective Comparison of ARNI With ACEI
to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity
in Heart Failure Trial (PARADIGM-HF)

- **Ročně se u 11% „stabilních“ nemocných s mírnými symptomy v enalaprilové větvi PARADIGM-HF objevil některý z endpointů**



**spoléhat se na klinickou stabilitu jako
marker nízkého rizika je chybné!**

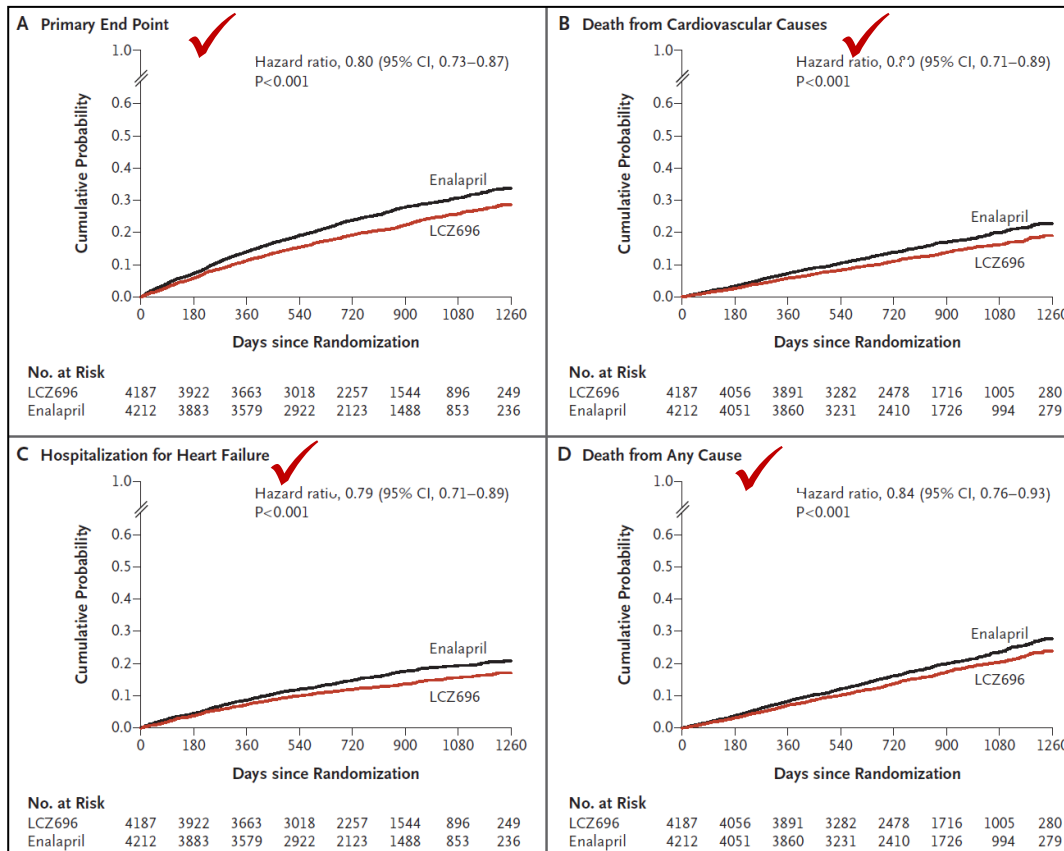


Lekce z PARADIGM-HF



NYHA functional class — no. (%)¶		
I	180 (4.3)	209 (5.0)
II	2998 (71.6) ✓	2921 (69.3) ✓
III	969 (23.1)	1049 (24.9)
IV	33 (0.8)	27 (0.6)

= stabilní nemocní



Lekce z PARADIGM-HF

Subgroup	no.		Primary End Point	
	LCZ696	Enalapril	Hazard Ratio (95% CI)	P value for interaction
All patients	4187	4212		
Age				0.47
<65 yr	2111	2168		
≥65 yr	2076	2044		
Age				0.32
<75 yr	3403	3433		
≥75 yr	784	779		
Sex				0.63
Male	3308	3259		
Female	879	953		
Race				0.58
White	2763	2781		

NYHA class	LCZ696	Enalapril	Hazard Ratio (95% CI)	P value for interaction
I or II	3178	3130		0.03
III or IV	1002	1076		

Asia-Pacific	745	742		
NYHA class				0.03
I or II	3178	3130		
III or IV	1002	1076		
Estimated GFR				0.91
<60 ml/min/1.73 m ²	1541	1520		
≥60 ml/min/1.73 m ²	2646	2692		
Diabetes				0.40
No	2736	2756		
Yes	1451	1456		
Systolic blood pressure				0.87

■ větší benefit byl dosažen ve skupině pacientů s lehčími symptomy, které považujeme za tzv. klinicky stabilní!

≤Median	2079	2116		
>Median	2103	2087		
Hypertension				0.87
No	1218	1241		
Yes	2969	2971		
Prior use of ACE inhibitor				0.09
No	921	946		
Yes	3266	3266		
Prior use of aldosterone antagonist				0.10
No	1916	1812		
Yes	2271	2400		
Prior hospitalization for heart failure				0.10
No	1580	1545		
Yes	2607	2667		
Time since diagnosis of heart failure				0.27
≤1 yr	1275	1248		
>1 to 5 yr	1621	1611		
>5 yr	1291	1353		

Závěry

- **Klinická stabilita \neq absence progresu onemocnění.**
- **Klinicky stabilní pacient \neq pacient, u nějž nemáme usilovat o optimalizaci léčby.**
- **Mějme to na mysli vždy, když budeme podléhat terapeutické inercii...**



Včasná optimalizace léčby = zpomalení progresu srdečního selhání + redukce rizika NSS = zlepšení prognózy a kvality života nemocných s CHSS.



Děkuji za pozornost!