

Léčba sacubitril valsartanem v denní praxi kardiologické ambulance

Ivan Karel

Kardioambulance Praha 9

6. výroční sjezd ČAAMK Olomouc 20.-21.1.2023

podpořeno společnostmi NOVARTIS

Levostranné srdeční selhání

- Se sníženou systolickou funkcí (HFrEF) $EF < 40\%$
- S mírně sníženou (mildly reduced) systolickou funkcí (HFmrEF) $EF 41 - 49\%$
- Se zachovanou systolickou funkcí (HFpEF) $EF \geq 50\%$
 - ↑ natriuretické peptidy
 - strukturální onemocnění srdce
 - diastolická dysfunkce LKS
- Srdeční selhání se zlepšenou systolickou funkcí

Prevalence srdečního selhání

- V dospělé populaci dosahuje prevalence srdečního selhání 12 %
- Prevalence se zvyšuje s věkem:
 - cca 1 % pro osoby ve věku < 55 let
 - až > 10 % ve věku 70 a více let.
- 50 % HFrEF a 50 % HFpEF/HFmrEF
- mezi ambulantními pacienty je:
 - 60 % léčeno pro HFrEF
 - 24 % pro HFmrEF
 - 16 % má HFpEF

Zásady dg. srdečního selhání

- Anamnéza – rizikové faktory SS
- Klinické vyšetření - příznaky SS
- EKG
- Základní laboratoř
- Natriuretické peptidy (BNP, NT-proBNP)
- Echokardiografie
- RTG S+P

Upřesnění dg.

– podklad srdečního selhání - etiologie

- Zátěžový test
- SKG
- MRI
- CT
- Nukleární medicína
- biopsie

Kardiologická ambulance



- Zahajuje diagnostiku srdečního selhání – „dušnost“
- Upřesňuje diagnostiku chronických pacientů s novými symptomy
- Pravidelně kontroluje pacienty s chronickým srdečním selháním
 - EKG, ECHO, laboratoř, zátěž, EKG (TK) Holter, kardio-RHB, edukace,
 - léčba pacientů se SS – optimální medikace – titrace dávek
- Spolupracuje s kardiocentry na upřesnění diagnostiky
 - SKG, MRI, CT, nukleární medicína, EM biopsie, hospitalizace
 - impl. KS, resynchronizace, ICD
- Spolupracuje s:
 - kardiocentry: „Ambulance srdečního selhání“
 - ostatními specialisty – diabetolog, nefrolog, endokrinolog,
 - praktickými lékaři

Základy farmakoterapie



Rozchází se doporučení ESC/ČKS a schválené úhrady (SPC)

„Silná čtyřka“: **ACEI/ARNI, BB, MRA, SGLT2i**

ACEI (captopril, enalapril, lisinopril, ramipril)

ARNI (sacubitril valsartan)

Betablokátory (bisoprolol, carvedilol, nebivolol, metoprolol sukcinát)

Antagonisté aldosteronu - MRA (spironolacton, eplerenon)

SGLT2i (dapagliflozin, empagliflozin)

Základy farmakoterapie



Sartany (candesartan, losartan, valsartan)

Klíčková diuretika (furosemid)

Vazodilatancia (isosorbid dinitrát, hydralazin)

Ivabradin

Digoxin

Substituce Fe – ferrum karboxymaltóza

Vericiguat – stimulátor intracelulární guanilát cyklázy (↑ tvorbu NO a cGMP)

Omecamtiv – aktivátor srdečního myosinu (bez nárůstu spotřeby O₂)

Finerenon – nesteroidní MR antagonist

– minimální riziko hyperkalémie

Nefarmakologické léčba srdečního selhání



- Resynchronizační léčba
- ICD
- Kardiovaskulární rehabilitace
- Korekce chlopenních vad (MiR)
- Mechanické srdeční podpory
- Transplantace

Kontroverze guidelines ESC HF 2021: Teorie x realita běžné klinické praxe.

Základní farmakoterapie x úhrada:

- „optimální léčba“ – postupné nasazování (SPC)
- současné nasazení „silné čtyřky“ - Sharma

Optimalizace léčby s použitím základních léků u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HFrEF).

F. Málek, M. Táborský

Málek F. Táborský M. Optimalizace léčby s použitím základních léků u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HFrEF). Jak uplatňujeme nové poznatky v klinické praxi? Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. Cor Vasa 2022;64:441–454.

Optimizing Foundational Therapies in Patients With HFrEF. How Do We Translate These Findings Into Clinical Care?

Abhinav Sharma, MD, PHD,^a Subodh Verma, MD, PHD,^b Deepak L. Bhatt, MD, MPH,^c Kim A. Connelly, MBBS, PHD,^d Elizabeth Swiggum, MD,^e Muthiah Vaduganathan, MD, MPH,^f Shelley Zieroth, MD,^g Javed Butler, MD, MPH, MBA^h

^a Division of Cardiology, McGill University Health Centre, Montréal, Quebec, Canada; ^b Division of Cardiac Surgery, St Michael's Hospital, and Departments of Surgery, and Pharmacology and Toxicology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ^c Brigham and Women's Hospital Heart and Vascular Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; ^d Keenan Research Center for Biomedical Science, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada; ^e Division of Cardiology, Royal Jubilee Hospital and Department of Medicine, University of British Columbia, Victoria, British Columbia, Canada; ^f Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; ^g Section of Cardiology, Department of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada; and ^h Department of Medicine, University of Mississippi, Jackson, Mississippi, USA.

Tabulka 1 – Současný konsenzus a doporučené postupy pro klinickou praxi na téma sekvenčního přístupu

	Čtyřkombinace	Doporučení
2021 European Society of Cardiology (první verze představena na kongresu na téma srdeční selhání v roce 2021)	<ul style="list-style-type: none"> Definovaná jako ARNI (inhibitor ACE/blokátor AT₁), BB, MRA a SGLT2i 	Doporučeno pro všechny vhodné pacienty s HFrEF pro snížení rizika úmrtí
2021 American College of Cardiology Expert Consensus Pathway ³	<ul style="list-style-type: none"> Pro pacienty s nově diagnostikovaným HFrEF ve stadiu C je nutno zahájit podávání BB, inhibitoru ACE/blokátoru AT₁/ARNI bez ohledu na pořadí Po zahájení léčby s BB a antagonistou angiotenzinu je třeba zvážit přidání MRA při současném sledování hodnot elektrolytů Při HFrEF ve funkční třídě NYHA II–IV je rovněž nutno zvážit použití SGLT2i 	Každou látku je nutno titrovat směrem nahoru až na maximální snášenou dávku nebo na cílovou dávku. Zahájení léčby s BB snášejí lépe „suší“ pacienti a inhibitor ACE/blokátor AT ₁ /ARNI lépe „mokří“ pacienti
2021 Canadian Cardiovascular Society ⁴	<ul style="list-style-type: none"> Standardní léčiva (čtyřkombinace) lze použít u většiny pacientů s HFrEF pro snížení mortality z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro HF Je nutno maximálně usilovat o zahájení podávání a titraci léčiv s cílem optimalizace farmakoterapie do 3–6 měsíců od stanovení diagnózy HFrEF 	Možná by bylo vhodnější titrovat dávky různých lékových skupin z GDMT současně („paralelní“ přístup) spíše než plně titrovat jednu lékovou skupinu před zahájením podávání dalšího léčiva („přísně sekvenční přístup“)

Tabulka 2 – Přehled navrhovaných modelů rychlého zahájení léčby

	Detaily	Harmonogram	Výhody	Nevýhody
Packer a McMurray ²⁷	Začít současně podávat BB a SGLT2i, následně ARNI a pak MRA	Čtyři týdny do zahájení GDMT	Zaměřit se na snášenlivost bez zahájení současného podávání několika léčiv, která by mohla vyvolat hypotenzi nebo akutní postižení ledvin	Použití léčiv ze skupin jako SGLT2i a ARNI podle symptomů při základní léčbě HF, jako jsou inhibitory ACE, MRA a BB
Miller et al. ⁵⁹	Přístup klastrového fenotypu; při objemovém přetížení přidat SGLT2i; při hypertenzi přidat ARNI/ MRA; při zvýšené srdeční frekvenci přidat a titrovat BB a SNI	3–6 týdnů od zahájení léčby s následnou titrací dávek	Podle klinických charakteristik pacienta, které mohou zvýšit snášenlivost léčby	Vyžaduje četné návštěvy lékaře pacientem nebo kontaktních míst; základní léčba si může vyžádat sekvenční přístup k zahájení léčby
Greene et al. ⁶⁰	Rychlé podávání nízkých dávek všech základních lékových skupin čtyřkombinace během 1 týdne	Titrace dávek během 1 měsíce	Umožňuje rychlé a současné zahájení GDMT, což může optimalizovat klinický přínos	V případě nežádoucího účinku, aniž by se zjistilo, které léčivo ho vyvolalo; úhrada léčiv si může vyžádat sekvenční přístup k zahájení léčby

Zavádění léčby 4 kombinací u pacientů s HFrEF

Zahájení podávání 4 léčiv během 4 týdnů

Akutní HF	Chronické HF	<i>De novo</i> HF
VYSADIT ACEI • Blokátor AT ₁	VYSADIT ACEI • Blokátor AT ₁	ZAHÁJIT ARNI • BB
POKRAČOVAT s BB	POKRAČOVAT s BB	ZAHÁJIT po 2–4 týdnech SGLT2i • MRA
ZAHÁJIT v nemocnici ARNI • SGLT2i	ZAHÁJIT v nemocnici ARNI • SGLT2i	
ZAHÁJIT při propuštění MRA	ZAHÁJIT při propuštění MRA	

Zahájit podávání ARNI/BB v nízkých dávkách • Postupně titrovat směrem nahoru až k dávkám uváděným v doporučených postupech nebo k maximálně tolerovaným dávkám po zahájení podávání všech 4 základních léčiv

Zavádění 4 kombinace léčiv pro SS

- pokles mortality a morbidity rychle po zavedení
- účinek žádné skupiny nezávisí na předchozí léčbě nebo dávce
- aditivní efekt každé ze skupin přidané k zavedené léčbě

Při zavádění léčby ARNI

- Systol. TK > 100mmHg
- eGFR > 30 ml/min/1,73m²
- Kalium < 5,3 mmol/l

CAVE:

- Posturální hypotenze
- Kalemie
- Hladina kreatininu v séru

Přípravek **Entresto** je hrazen

jako náhrada inhibitoru angiotensin konvertujícího enzymu - ACEI nebo inhibitoru AT1 receptoru

u pacientů s chronickým srdečním selháním s **EF menší nebo rovnou 35 %**

a **eGFR větší než 30 ml/min/1,73 m²,**

u kterých i přes optimální léčbu přetrvává symptomatologie třídy **NYHA II - III.**

Optimální léčbou se rozumí léčba:

alespoň jedním ACEI nebo inhibitorem AT1 receptoru

a zároveň beta-blokátorem

a antagonistou mineralokortikoidního receptoru.

Optimální léčba je podána v cílové dávce dle doporučení nebo v maximální tolerované dávce.

Žena S.V. 1969



- 12/2020 primomanifestace SS (okr. nemocnice), EF LK 15 - 20%, LBBB, NYHA III – IV
- 2/2021 IKEM - dg. dKMP, norm. SKG, MRI ne - klaustrofobie, impl. BiV-ICD, BNP=309,3ng/l, EF LK 20-25%, NYHA III – IV
- Medikace: Concor Cor 5mg, Tritace 5mg, Furon 60mg, Verospiron 25mg, Controloc 20mg
- 4/2021 KA – ECHO: EDD 58mm, EF 25-30%, Em=0,04m/s, E/Em=13,4 TK 120/70mmHg, TF 60/m , BMI 29,41kg/m², NYHA II-III
- Medikace: Concor Cor 5mg, Tritace 5mg, Furon 60mg, Verospiron 25mg, Controloc 20mg - Tritace EX – Entresto 24/26mg 1-0-1, Furon 40mg

Žena S.V. 1969



- **10/2021 spiro-ergo**: 8min 36s, 130W=105%NH, pVO₂=21,4ml/kg/min=74%NH, RQ=1,25, VE/VCO₂=26,6 – **kardioRHB**, zatím netoleruje navýšení Entresto (TK syst. 90-100mmH)
- **11/2021**: NT-proBNP=171ng/l
- **2/2022 KA**: – ECHO: EDD 54mm, EF 35%, Em=0,04m/s, E/Em=9,9 TK 105/70mmHg, BMI 29,41kg/m², NYHA III, NT-proBNP=60ng/l
- Medikace: Concor Cor 5mg, Entresto 24/26mg 1-0-1, Furon 20mg, Verospiron 25mg, Controloc 20mg - ↓ Concor Cor 2,5mg

Žena S.V. 1969

- **3/2022 KA**: TK 105/60mmHg, TF 64/min, BMI 29,05kg/m², **NYHA II**
- Medikace: Concor Cor 5mg, Entresto 24/26mg 1-0-1, Furon 20mg, Verospiron 25mg, Controloc 20mg
- **9/2022 KA**: – ECHO: EDD 53mm, EF 35 - 40%, Em=0,04m/s, E/Em=12,5
TK 104/73mmHg, TF 61/m , BMI 29,41kg/m², NYHA I-II
- **11/2022 spiro-ergo**: 8min 44s, 133W=109%NH,
pVO₂=24ml/kg/min=85%NH, RQ=1,22, VE/VCO₂=29

Žena S.V. 1969



Při zavedení léčby Entresto od 12/2020 do 11/2022:

- ECHO: EDD 58 ... 53mm, EF LK 15-20 ... 35-40%
- BNP 2/2021: 309ng/l ... 2/2022 NT-proBNP=60ng/l
- NYHA III-IV ... NYHA I-II
- Spiro-ergo: W 130 ... 133, pVO₂: 21,4 ... 24ml/kg/min

- Medikace: Concor Cor 2,5mg, Entresto 24/26mg 1-0-1, Furon 20mg, Verospiron 25mg, Controloc 20mg – další titrace (ev. iSGLT2) dle vývoje

TAKE HOME MESSAGE

- Včasná diagnostika SS
- Včasná léčba SS (EBM x SPC):
 - Optimální farmakoterapie dle doporučení:
 - „silná čtyřka“: **ACEI/ARNI, BB, MRA, SGLT2i**
 - Titrace k maximálním cílovým (tolerovaným) dávkám
 - Nefarmakologická léčba ve spolupráci s KC
- Dostatečná informovanost pacienta (a jeho rodiny)
- Multidisciplinární spolupráce
- Pravidelné kontroly dle klinického stavu
 - víceetážová spolupráce

Reference



- www.sukl.cz
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;00:1–128.
- Sharma A et al. Optimizing Foundational Therapies in Patients With HFrEF: How Do We Translate These Findings Into Clinical Care? JACC Basic to Translational Science; 2022; 7: 504-517
- Málek F. Táborský M. Optimalizace léčby s použitím základních léků u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HFrEF). Cor Vasa 2022;64:441–454
- SPC přípravku ENTRESTO. Poslední revize textu 19. 5. 2021