

Problematika HFmrEF a HFpEF ve svěle nových skutečností

...aneb nejde o frakci, ale o život

Marie Lazárová

Definice HFmrEF/HFpEF

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

Table 3 Definition of heart failure with reduced ejection fraction, mildly reduced ejection fraction and preserved ejection fraction

Type of HF		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF ≤40%	LVEF 41–49% ^b	LVEF ≥50%
	3	–	–	Objective evidence of cardiac structural and/or functional abnormalities consistent with the presence of LV diastolic dysfunction/raised LV filling pressures, including raised natriuretic peptides ^c

© ESC 2021

2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>



2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: možnosti léčby HFimpEF

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>



OSTRAVSKÁ
UNIVERZITA
LÉKAŘSKÁ FAKULTA



FAKULTNÍ
NEMOCNICE
OSTRAVA

Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial

Brian P Halliday, Rebecca Wassall, Amrit S Lota, Zohya Khalique, John Gregson, Simon Newsome, Robert Jackson, Tsveta Rahneva, Rick Wage, Gillian Smith, Lucia Venneri, Upasana Tayal, Dominique Auger, William Midwinter, Nicola Whiffin, Ronak Rajani, Jason N Dungu, Antonis Pantazis, Stuart A Cook, James S Ware, A John Baksi, Dudley J Pennell, Stuart D Rosen, Martin R Cowie, John G F Cleland, Sanjay K Prasad

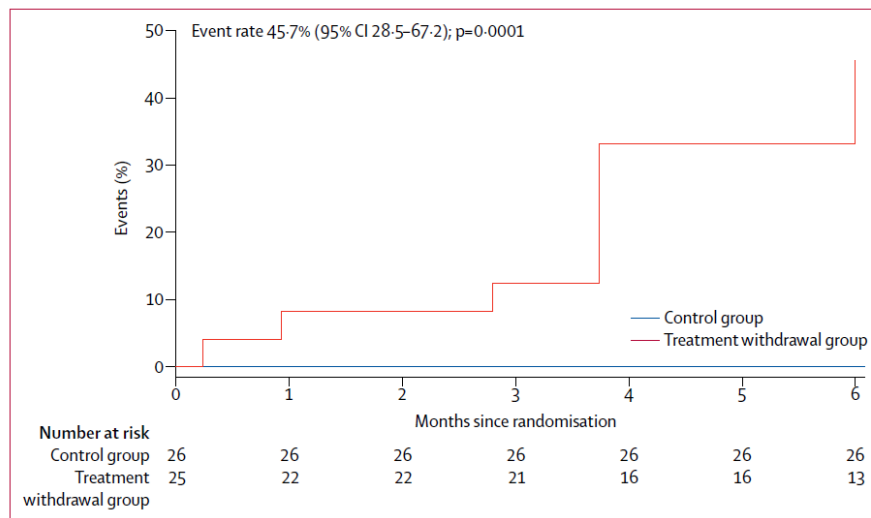


Figure 3: Kaplan-Meier curve of time to primary endpoint in randomised phase, according to treatment group. One patient dropped out at 7 days.

Současný koncept chápání srdečního selhání (systolické/diastolické dysfunkce)

- Jistě je třeba pacienty rozdělit dle EF LK...
- **ALE:**
- HF jako Systémový syndrom způsobený kumulací rizikových faktorů/komorbidity
- Problém měření EF LK...
- Důkaz?...terapie fungující napříč celým spektrem...

Léčba HFmrEF/HFpEF dle ESC Guidelines 2021

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Recommendations for the treatment of patients with heart failure with preserved ejection fraction		
Recommendations	Class ^a	Level ^b
Screening for, and treatment of, aetiologies, and cardiovascular and non-cardiovascular comorbidities is recommended in patients with HFpEF (see relevant sections of this document).	I	C
Diuretics are recommended in congested patients with HFpEF in order to alleviate symptoms and signs. ¹³⁷	I	C

Pharmacological treatments to be considered in patients with (NYHA class II–IV) heart failure with mildly reduced ejection fraction		
Recommendations	Class ^a	Level ^b
Diuretics are recommended in patients with congestion and HFmrEF in order to alleviate symptoms and signs. ¹³⁷	I	C
An ACE-I may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ¹¹	IIb	C
An ARB may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ²⁴⁵	IIb	C
A beta-blocker may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{12,119}	IIb	C
An MRA may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ²⁴⁶	IIb	C
Sacubitril/valsartan may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{13,247}	IIb	C

2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure



<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>

2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: možnosti léčby HFmrEF

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>



2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: možnosti léčby HFpEF

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>



MRA a HFpEF

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 10, 2014

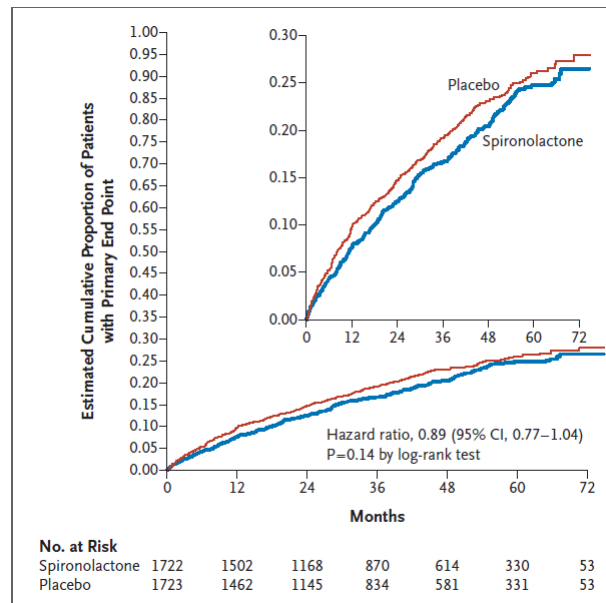
VOL. 370 NO. 15

Spirolonactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Bertram Pitt, M.D., Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., Susan F. Assmann, Ph.D., Robin Boineau, M.D., Inder S. Anand, M.D., Brian Claggett, Ph.D., Nadine Clague, M.D., Ph.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., Rafael Diaz, M.D., Jerome L. Fleg, M.D., Ivan Gordes, M.D., Ph.D., Brian Harty, M.A., John F. Heitner, M.D., Christopher T. Kenwood, M.S., Eldrin F. Lewis, M.D., M.P.H., Eileen O'Meara, M.D., Jeffrey L. Probstfield, M.D., Tamaz Shaburishvili, M.D., Ph.D., Sanjiv J. Shah, M.D., Scott D. Solomon, M.D., Nancy K. Sweitzer, M.D., Ph.D., Song Yang, Ph.D., and Sonja M. McKinlay, Ph.D., for the TOPCAT Investigators*

Table 2. Incidence Rates of the Primary Composite Outcome, Its Components, and Additional Secondary Outcomes.*

Outcome	Spirolonactone (N=1722)		Placebo (N=1723)		Hazard Ratio with Spirolonactone (95% CI)†	P Value
	Participants with Event	Incidence Rate	Participants with Event	Incidence Rate		
	no. (%)	no./100 person-yr	no. (%)	no./100 person-yr		
Primary outcome	320 (18.6)	5.9	351 (20.4)	6.6	0.89 (0.77–1.04)	0.14
Components of the primary outcome						
Death from cardiovascular causes	160 (9.3)	2.8	176 (10.2)	3.1	0.90 (0.73–1.12)	0.35
Aborted cardiac arrest	3 (0.2)	0.05	5 (0.3)	0.09	0.60 (0.14–2.50)	0.48
Hospitalization for heart failure	206 (12.0)	3.8	245 (14.2)	4.6	0.83 (0.69–0.99)	0.04
Additional secondary outcomes						
Death from any cause	252 (14.6)	4.2	274 (15.9)	4.6	0.91 (0.77–1.08)	0.29
Hospitalization for any reason	766 (44.5)	18.8	792 (46.0)	20.0	0.94 (0.85–1.04)	0.25
Myocardial infarction	65 (3.8)	1.2	64 (3.7)	1.1	1.00 (0.71–1.42)	0.98
Stroke	57 (3.3)	1.0	60 (3.5)	1.1	0.94 (0.65–1.35)	0.73

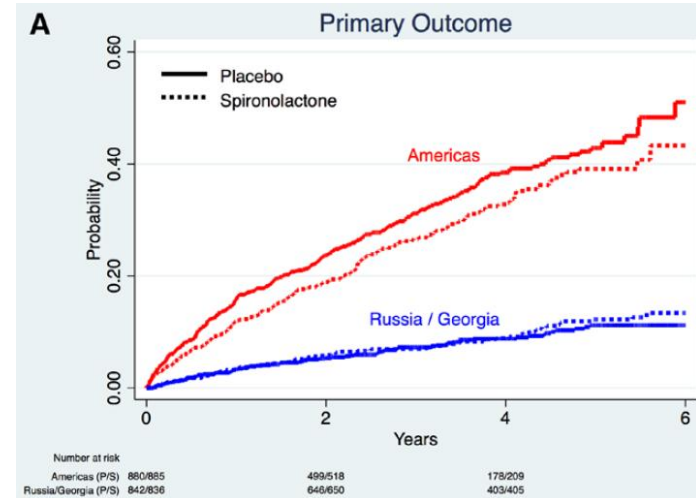


MRA a HFpEF

Regional Variation in Patients and Outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial

Marc A. Pfeffer, MD, PhD; Brian Claggett, PhD; Susan F. Assmann, PhD; Robin Boineau, MD; Inder S. Anand, MD; Nadine Clausell, MD, PhD; Akshay S. Desai, MD, MPH; Rafael Diaz, MD; Jerome L. Fleg, MD; Ivan Gordeev, MD; John F. Heitner, MD; Eldrin F. Lewis, MD, MPH; Eileen O'Meara, MD; Jean-Lucien Rouleau, MD; Jeffrey L. Probstfield, MD; Tamaz Shaburishvili, MD, PhD; Sanjiv J. Shah, MD; Scott D. Solomon, MD; Nancy K. Sweitzer, MD, PhD; Sonja M. McKinlay, PhD; Bertram Pitt, MD

Outcome	Americas (n=1767)			Russia/Georgia (n=1678)			P, Regional Difference*
	No. (%) With Event [Incidence Rate per 100 patient-y]		HR (95% CI) P Value	No. (%) With Event [Incidence Rate per 100 patient-y]		HR (95% CI) P Value	
	Spirolactone (n=886)	Placebo (n=881)		Spirolactone (N=836)	Placebo (N=842)		
Primary outcome	242 (27.3) [10.4]	280 (31.8) [12.6]	0.82 (0.69–0.98) 0.026	78 (9.3) [2.5]	71 (8.4) [2.3]	1.10 (0.79–1.51) 0.58	<.001
Cardiovascular mortality	96 (10.8) [3.6]	127 (14.4) [4.9]	0.74 (0.57–0.97) 0.027	64 (7.7) [2.0]	49 (5.8) [1.6]	1.31 (0.91–1.90) 0.15	<.001
Aborted cardiac arrest	2 (0.2) [0.08]	4 (0.5) [0.16]	N/A	1 (0.1) [0.03]	1 (0.1) [0.03]	N/A	N/A
Hospitalization for heart failure	184 (20.8) [7.9]	216 (24.5) [9.7]	0.82 (0.67–0.99) 0.042	22 (2.6) [0.72]	29 (3.4) [0.95]	0.76 (0.44–1.32) 0.327	<.001
Recurrent heart failure	361 events [13.7]	438 events [17.0]	IRR=0.75 (0.58–0.96) 0.024	33 events [1.1]	37 events [1.2]	IRR=0.83 (0.42–1.62) 0.58	<.001
All-cause mortality	178 (20.1) [6.5]	207 (23.5) [7.7]	0.83 (0.68–1.02) 0.08	74 (8.9) [2.3]	67 (8.0) [2.0]	1.12 (0.80–1.55) 0.51	<.001

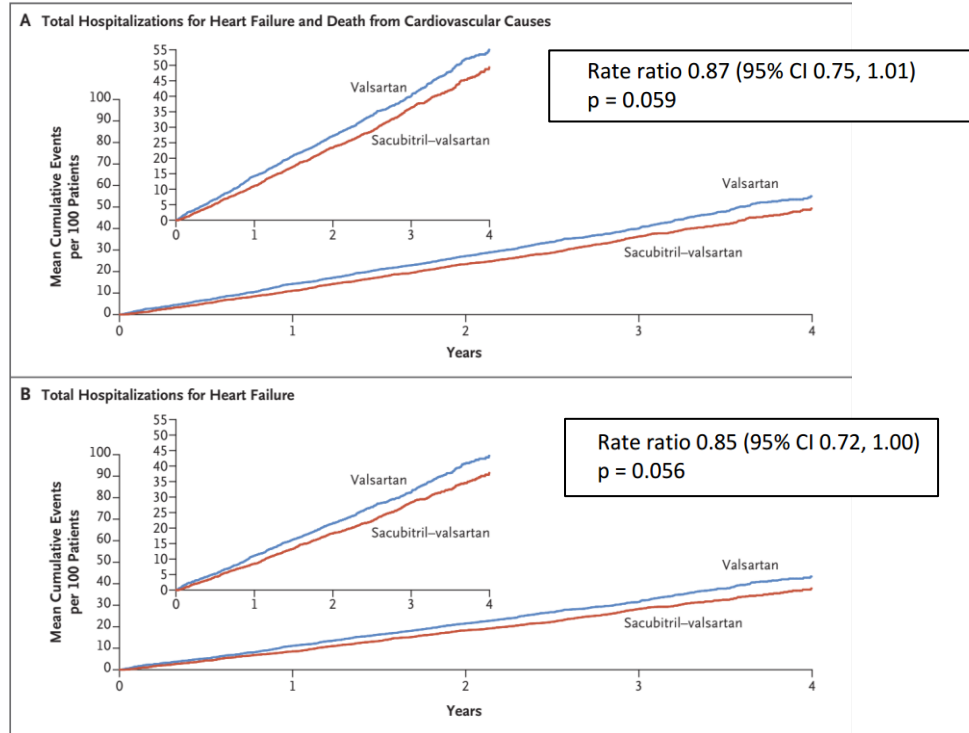


ARNI a HFpEF

Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

CONCLUSIONS

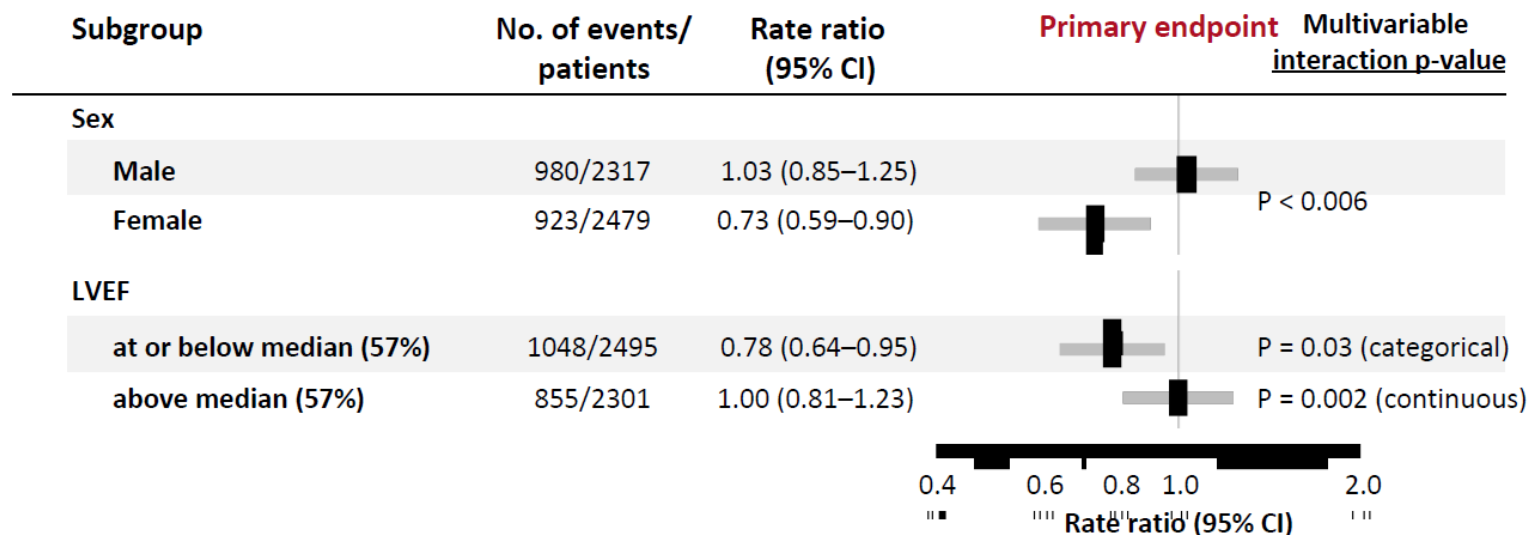
Sacubitril–valsartan did not result in a significantly lower rate of total hospitalizations for heart failure and death from cardiovascular causes among patients with heart failure and an ejection fraction of 45% or higher. (Funded by Novartis; PARAGON-HF



N Engl J Med. 2019;381(17):1609-1620

ARNI a HFpEF

Significant Heterogeneity in Multivariate Analysis by Ejection Fraction and Sex



Only interactions for sex and ejection fraction remained nominally significant

Glifloziny a CHSS



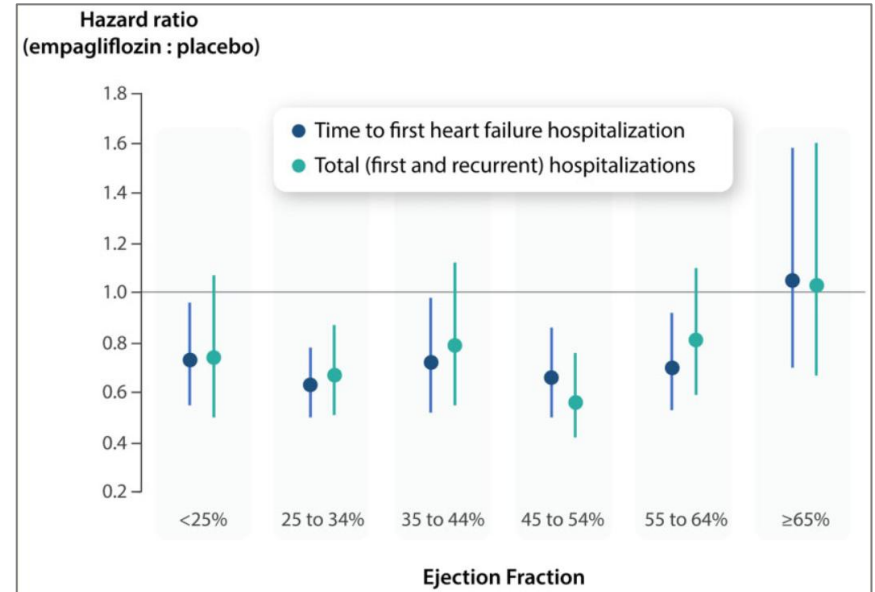
empagliflozin a HF: efekt dle EF LK

Key Finding

The magnitude of the effect of empagliflozin on heart failure outcomes and health status was similar in patients with ejection fractions <25% to <65%, but it was attenuated in patients with an ejection fraction ≥65%.

Take Home Message

The consistency of the response in patients with ejection fractions of <25% to <65% distinguishes the effects of empagliflozin from other drugs that have been evaluated across the full spectrum of ejection fractions in patients with heart failure.



Problematika HFpEF - praktické aspekty

- obtížnější diagnostika
- multimorbidní, starší pacienti
- vyskytující se často „mimo“ kardiologické ambulance
- “klinický syndrom“

- **... ale nyní již máme k dispozici fungující terapii**

HFpEF – vysvětlení příčiny dušnosti pro velké množství opakovaně vyšetřovaných pacientů


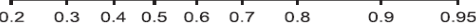
Klíčová role natriuretických peptidů a echokardiografie

Diagnostika HFpEF

- 414 retrospektivně analyzovaných invazivně vyšetřených pacientů s nejasnou námahovou dušností
- Validace metody na 100 prospektivních pacientech

A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction

Yogesh N.V. Reddy, MD
 Rickey E. Carter, PhD
 Masaru Obokata, MD, PhD
 Margaret M. Redfield, MD
 Barry A. Borlaug, MD

	Clinical Variable	Values	Points
H₂	H heavy	Body mass index > 30 kg/m ²	2
	H ypertensive	2 or more antihypertensive medicines	1
F	Atrial F ibrillation	Paroxysmal or Persistent	3
P	P ulmonary Hypertension	Doppler Echocardiographic estimated Pulmonary Artery Systolic Pressure > 35 mmHg	1
E	E lder	Age > 60 years	1
F	F illing Pressure	Doppler Echocardiographic E/e' > 9	1
H₂FPEF score			Sum (0-9)
Total Points 			
Probability of HFpEF 			

Circulation. 2018;138:861–870.

Table 3 Definition of heart failure with reduced ejection fraction, mildly reduced ejection fraction and preserved ejection fraction

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF ≤40%	LVEF 41 – 49% ^b
	3	–	–
			Objective evidence of cardiac structural and/or functional abnormalities consistent with the presence of LV diastolic dysfunction/raised LV filling pressures, including raised natriuretic peptides ^c

© ESC 2021

Table 9 Objective evidence of cardiac structural, functional and serological abnormalities consistent with the presence of left ventricular diastolic dysfunction/raised left ventricular filling pressures^{259,261}

Parameter ^a	Threshold	Comments
LV mass index Relative wall thickness	≥95 g/m ² (Female), ≥115 g/m ² (Male) >0.42	Although the presence of concentric LV remodelling or hypertrophy is supportive, the absence of LV hypertrophy does not exclude the diagnosis of HFpEF
LA volume index ^a	>34 mL/m ² (SR)	In the absence of AF or valve disease, LA enlargement reflects chronically elevated LV filling pressure (in the presence of AF, the threshold is >40 mL/m ²)
E/e' ratio at rest ^a	>9	Sensitivity 78%, specificity 59% for the presence of HFpEF by invasive exercise testing, although reported accuracy has varied. A higher cut-off of 13 had lower sensitivity (46%) but higher specificity (86%). ^{71,259,274}
NT-proBNP BNP	>125 (SR) or >365 (AF) pg/mL >35 (SR) or >105 (AF) pg/mL	Up to 20% of patients with invasively proven HFpEF have NPs below diagnostic thresholds, particularly in the presence of obesity
PA systolic pressure TR velocity at rest ^a	>35 mmHg >2.8 m/s	Sensitivity 54%, specificity 85% for the presence of HFpEF by invasive exercise testing ^{259,261}

© ESC 2021

Diagnostika HFpEF – příklad z praxe

- Žena, ročník 1949, BMI 26, bez komorbidit, bez rizikových faktorů ICHS
- Přichází pro námahovou dušnost, neguje bolesti na hrudi, ergometrie bez průkazu ICHS
- NT-pro BNP POCT < 60 ng/l
- Echo: EF LK 60 %, vyšší plnicí tlaky LK hraniční možné, E/Em 9, odhad PASP 30-35 mm Hg

Diagnostika HFpEF – příklad z praxe

- Pozátěžové echokg vyšetření a odběr NT-pBNP
- NT-pro BNP POCT 578 ng/l
- Echo: EF LK 60 %, predikce vyšších plicních tlaků LK, E/Em 15, odhad PASP 45-50 mm Hg

Dušnost - v.s. na vrub HFpEF- echo známky, klinika, NT BNP nadhraniční - potvrzeno zátěžovým vyšetřením

- ergo bez průkazu ICHS
- plicní nález v pořádku

Závěr

- Významná změna pohledu na srdeční selhání v posledním období
- CHSS jako syndrom s možností nabídky terapie napříč celým spektrem „funkce/dysfunkce“ levé komory
- Zejména v rámci HFpEF posun od neexistující diagnózy po syndrom s možností nabídky terapie redukující mortalitu/morbidity

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 10 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení:

Dapagliflozinum propanidiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktosy.

Terapeutické indikace: Diabetes mellitus 2. typu (DM2) – u dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších - jako přidavná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykemie - jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; - jako přidavná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykemie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. Srdeční selhání (SS) – k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním. Chronické onemocnění ledvin (CKD) – k léčbě dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Dávkování a způsob podání: Doporučená dávka je 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovými sekretagogy, lze uvažovat o jejich snížené dávce, aby se snížilo riziko hypoglykemie. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé. Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Není nutná úprava dávky s ohledem na funkci ledvin. Nedoporučuje se zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s eGFR < 25 ml/min. Účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy závisí na funkci ledvin, a je snížena u pacientů s eGFR < 45 ml/min a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a je třeba zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykemie. Dapagliflozin se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. Nedoporučuje se upravovat dávku dle věku. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatrosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolat dapagliflozinem představit riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2i), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změřili hladiny ketonů. Po uvedení přípravků SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (Fournierova gangréna) – jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba poučit pacienta. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Zkušenosti s dapagliflozinem u pacientů se SS ve třídě IV podle NYHA jsou omezené. *Pacienti s infiltrativní kardiomyopatií nebyli studováni. Nejsou žádné zkušenosti s dapagliflozinem u léčbě CKD u pacientů bez diabetu, kteří nemají albuminurii. Pacienti s albuminurií mohou mít z léčby dapagliflozinem větší prospěch. Ve studiích pacientů s DM2 s SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Starší pacienti (≥ 65 let) mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. Pacienti léčení dapagliflozinem budou mít pozitivní výsledek testu na glukózu v moči, což je dáno mechanismem účinku léčivé látky. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce: Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Nedoporučuje se monitorovat glykemií metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. Dapagliflozin může zvyšovat renální exkreci lithia a hladina lithia v krvi se může snížit, koncentrace lithia v séru se má kontrolovat častěji. Těhotenství a kojení: Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Není známo, zda se dapagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Přípravek Forxiga nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykemie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulínem. Nežádoucí účinky: Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů, výskyt hypoglykemií byl srovnatelný s placebem, jejich frekvence se zvýšila při kombinaci se SU či inzulínem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, závrata, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidemie a vyrážka. Méně časté jsou plísňové infekce, objemová deplece, žízeň, zácpa, sucho v ústech, nykturie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálu, zvýšená kreatinin či zvýšená močovina v krvi, snížená tělesná hmotnost, vzácně DKA (při použití u DM2), velmi vzácně angioedém, tubulointersticiální nefritida. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrény. Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s SS a CKD odpovídal známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu. Zvláštní opatření pro uchovávání: Nevyžaduje se. Druh obalu a velikost balení: Al/Al blister, 28 a 98 potahovaných tablet v neperforovaných kalendářních blistrech; 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. Držitel rozhodnutí o registraci: AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko Registrační čísla: EU/1/12/795/007-008, EU/1/12/795/009-010 Datum revize textu: 3.2.2023

*Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku.

© AstraZeneca 2023

Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc.

Referenční číslo dokumentu: 03022023API

Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Na trhu nemusí být aktuálně dostupná všechna balení. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, <http://www.astrazeneca.cz>