

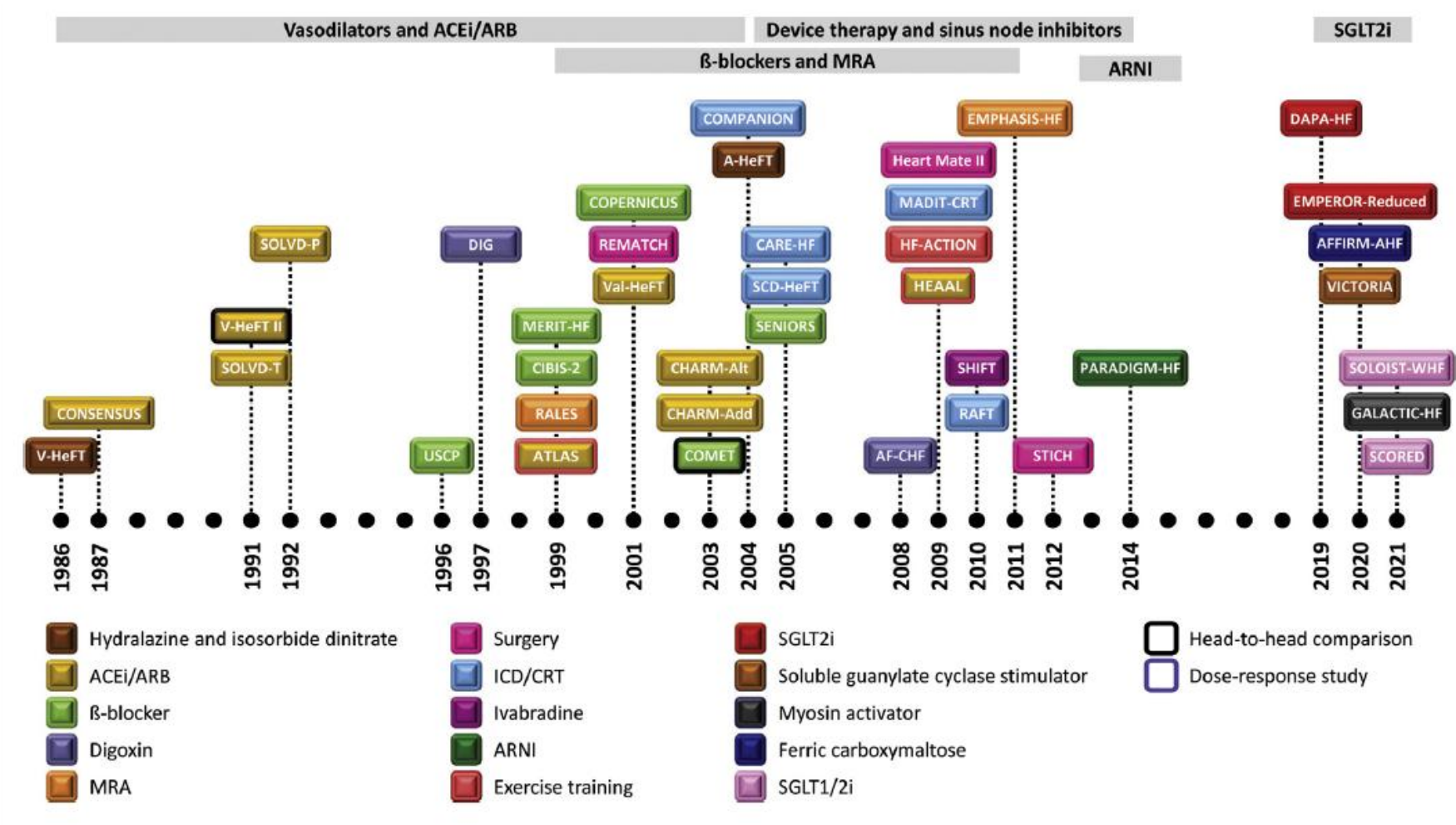
*Česká asociace srdečního selhání
Co hýbe srdečním selháním: Aktuální problémy v léčbě SS
Výroční sjezd ČKS, Brno 15.května 2023*

ARNi pro všechny pacienty s HFrEF?

*Radek Pudil
1.interní kardiologická klinika
LF UK a FN Hradec Králové*



Vývoj farmakoterapie pro terapii HFrEF

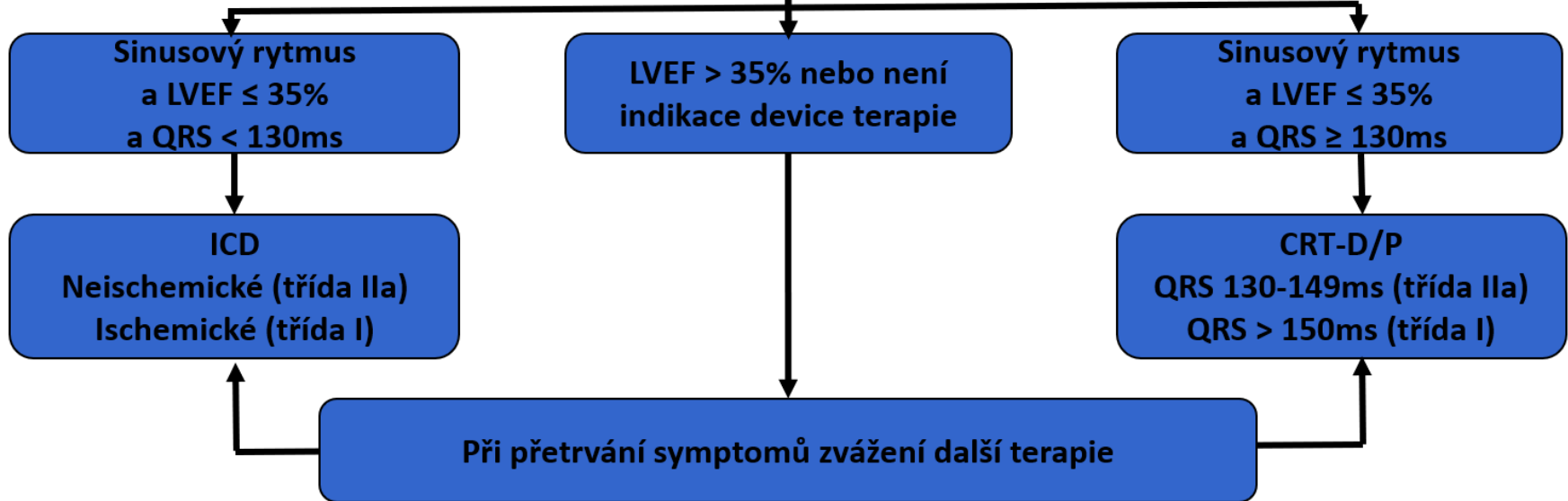


Sharma A. et al.. Optimizing Foundational Therapies in Patients With HFrEF: How Do We Translate These Findings Into Clinical Care?. *JACC. Basic to translational science.* 2022, 7(5), 504–517.

Současný algoritmus terapie HFrEF

Management pacientů s HFrEF

- ACEi/ARNi
- Betablokátory
- MRA
- Dapagliflozin/empagliflozin
- Kličková diuretika při retenci tekutin (třída I)



McDonagh TA et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726.

Snížení mortality při farmakoterapii HFrEF

Medication	Initial Dose	Goal Dose	Titration Comments*	All-cause Mortality, HR [95% CI] [†]	Mortality Relative Risk Reduction ^{#1}
Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors					
Captopril	6.25 mg 3 times daily	50 mg 3 times daily	Titrate every few days in-hospital and weekly as an outpatient	0.89 [0.82–0.96]	17%
Enalapril	2.5 mg twice daily	10 mg twice daily			
Lisinopril	2.5 mg daily	40 mg daily			
Ramipril	1.25 mg daily	10 mg daily			
Angiotensin Receptor Blocker					
Candesartan	4 mg daily	32 mg daily	Titrate every few days in-hospital and weekly as an outpatient	0.95 [0.88–1.02]	17%
Losartan	25 mg daily	150 mg daily			
Valsartan	40 mg twice daily	160 mg twice daily			
Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor					
Sacubitril/valsartan	24/26 mg–49/51 mg twice daily	97/103 mg twice daily	Titrate every week	0.75 [0.66–0.85]	16% [‡]
β-blockers					
Bisoprolol	1.25–2.5 mg daily	10 mg daily	Titrate every 2 weeks	0.78 [0.72–0.84]	35%
Carvedilol	3.125 mg twice daily	25–50 mg twice daily			
Metoprolol XL	25 mg daily	200 mg daily			
Mineralocorticoid Receptor Antagonists					
Spironolactone	12.5–25 mg daily	25–50 mg daily	Titration often not required	0.76 [0.67–0.85]	30%
Eplerenone	25 mg daily	25–50 mg daily			
Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors					
Empagliflozin	10 mg daily	10 mg daily	Titration not required	0.88 [0.78–0.99]	17%
Dapagliflozin	10 mg daily	10 mg daily			
ARNI + BB + MRA + SGLT2I Quadruple Therapy					
ARNI + BB + MRA + SGLT2I				0.39 [0.31–0.49]	74%



Snížení mortality při farmakoterapii HFrEF

Medication	Initial Dose	Goal Dose	Titration Comments*	All-cause Mortality, HR [95% CI] [†]	Mortality Relative Risk Reduction [‡]
Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors					
Captopril	6.25 mg 3 times daily	50 mg 3 times daily	Titrate every few days in-hospital and weekly as an outpatient	0.89 [0.82–0.96]	17%
Enalapril	2.5 mg twice daily	10 mg twice daily			
Lisinopril	2.5 mg daily	40 mg daily			
Ramipril	1.25 mg daily	10 mg daily			
Angiotensin Receptor Blocker					
Candesartan	4 mg daily	32 mg daily	Titrate every few days in-hospital and weekly as an	0.95 [0.88–1.02]	17%
ARNI + BB + MRA + SGLT2					
ARNI + BB + MRA + SGLT2I				0.39 [0.31–0.49]	74%
β-Blockers					
Bisoprolol	1.25–2.5 mg daily	10 mg daily	Titrate every 2 weeks	0.78 [0.72–0.84]	35%
Carvedilol	3.125 mg twice daily	25–50 mg twice daily			
Metoprolol XL	25 mg daily	200 mg daily			
Mineralocorticoid Receptor Antagonists					
Spirolactone	12.5–25 mg daily	25–50 mg daily	Titration often not required	0.76 [0.67–0.85]	30%
Eplerenone	25 mg daily	25–50 mg daily			
Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors					
Empagliflozin	10 mg daily	10 mg daily	Titration not required	0.88 [0.78–0.99]	17%
Dapagliflozin	10 mg daily	10 mg daily			
ARNI + BB + MRA + SGLT2I Quadruple Therapy					
ARNI + BB + MRA + SGLT2I				0.39 [0.31–0.49]	74%

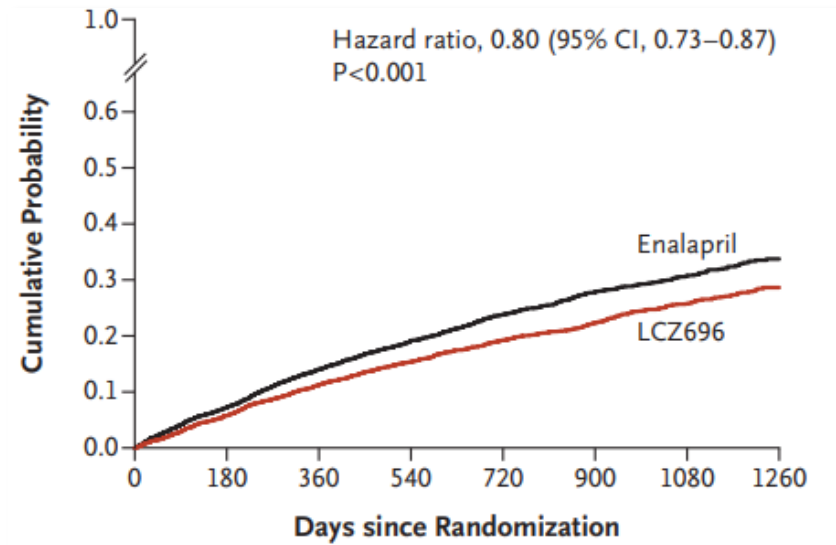


ARNi v terapii HFrEF

- *update 2023*

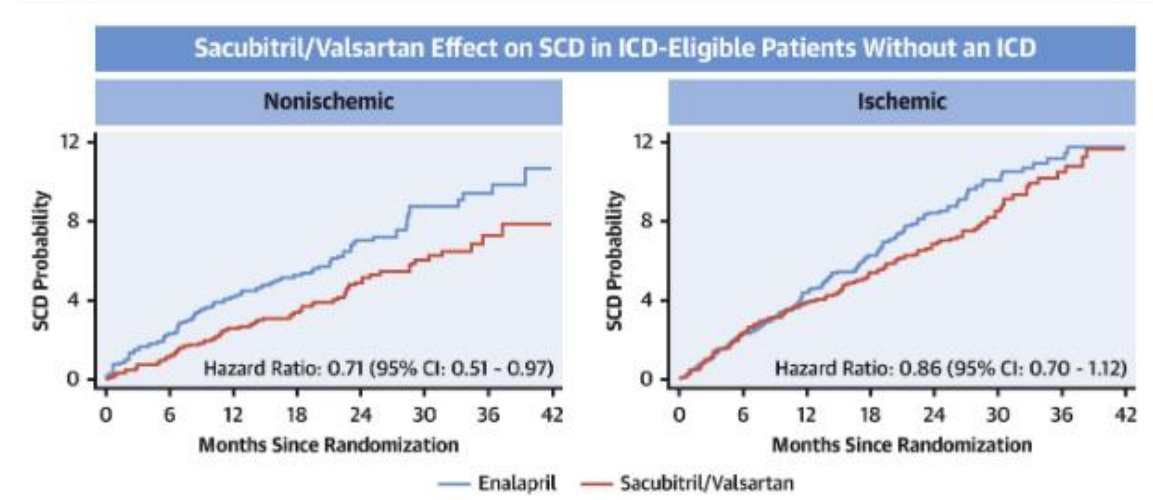
ARNi v terapii HFrEF

- ↓ KV/celkové mortality a HFH (PARADIGM-HF)



- ↓ výskyt SCD (PARADIGM-HF)

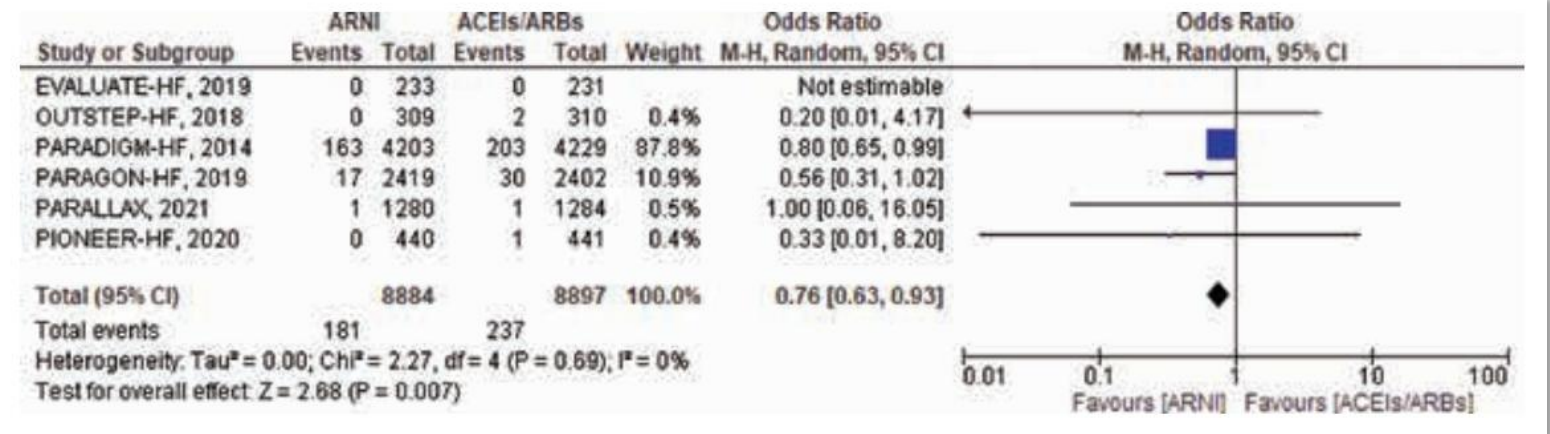
N Engl J Med 2014; 371:993-1004.



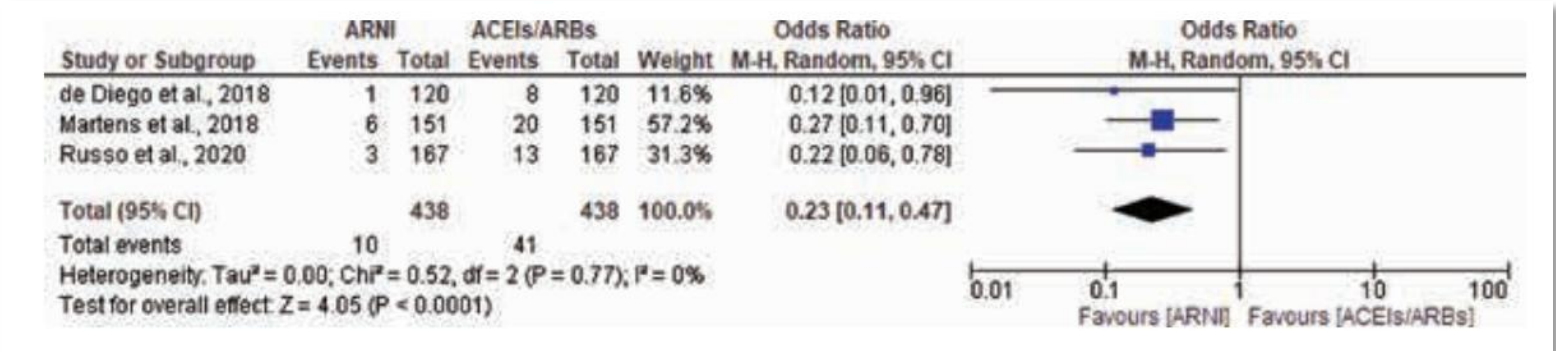
Rohde LE et al. JACC: Heart Failure. 2020; 8 (10): 844-855.

ARNi v terapii HFrEF - arytmie

- SCD ve studiích s ARNi



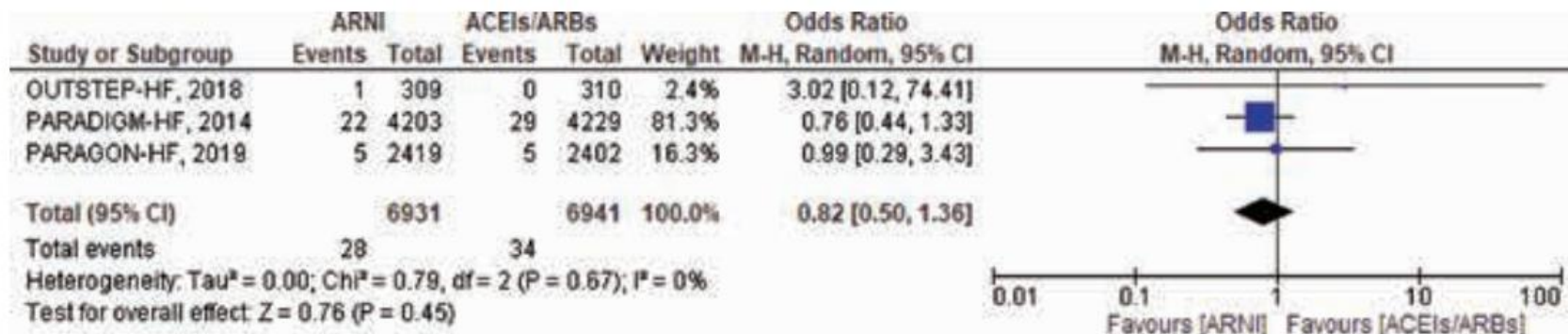
- ↓ výskyt adekvátní terapie ICD



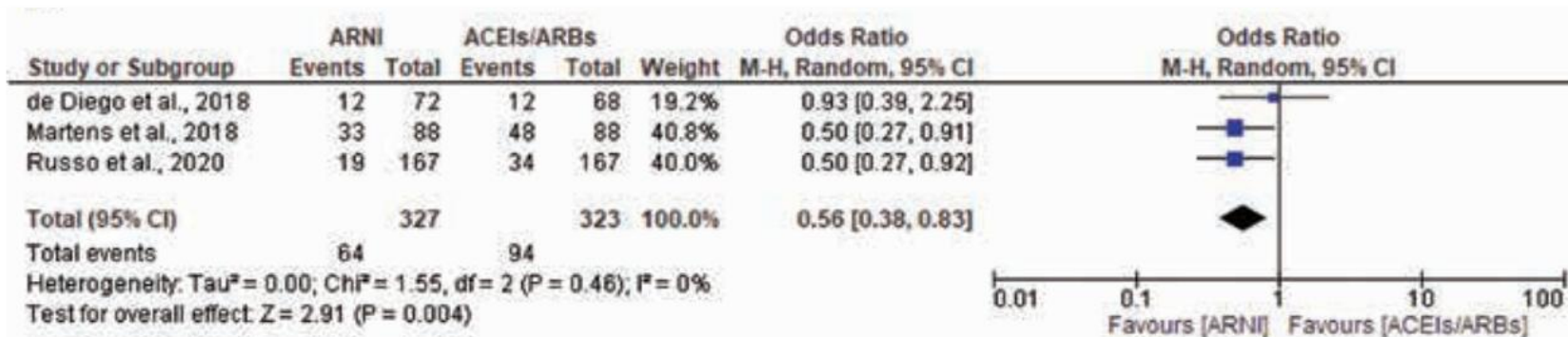
Mujadzic H et al. The Impact of Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitors on Arrhythmias in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. J Innov Card Rhythm Manag. 2022; 13(9): 5164-5175.

ARNi v terapii HFrEF - arytmie

- fibrilace komor ve studiích s ARNi



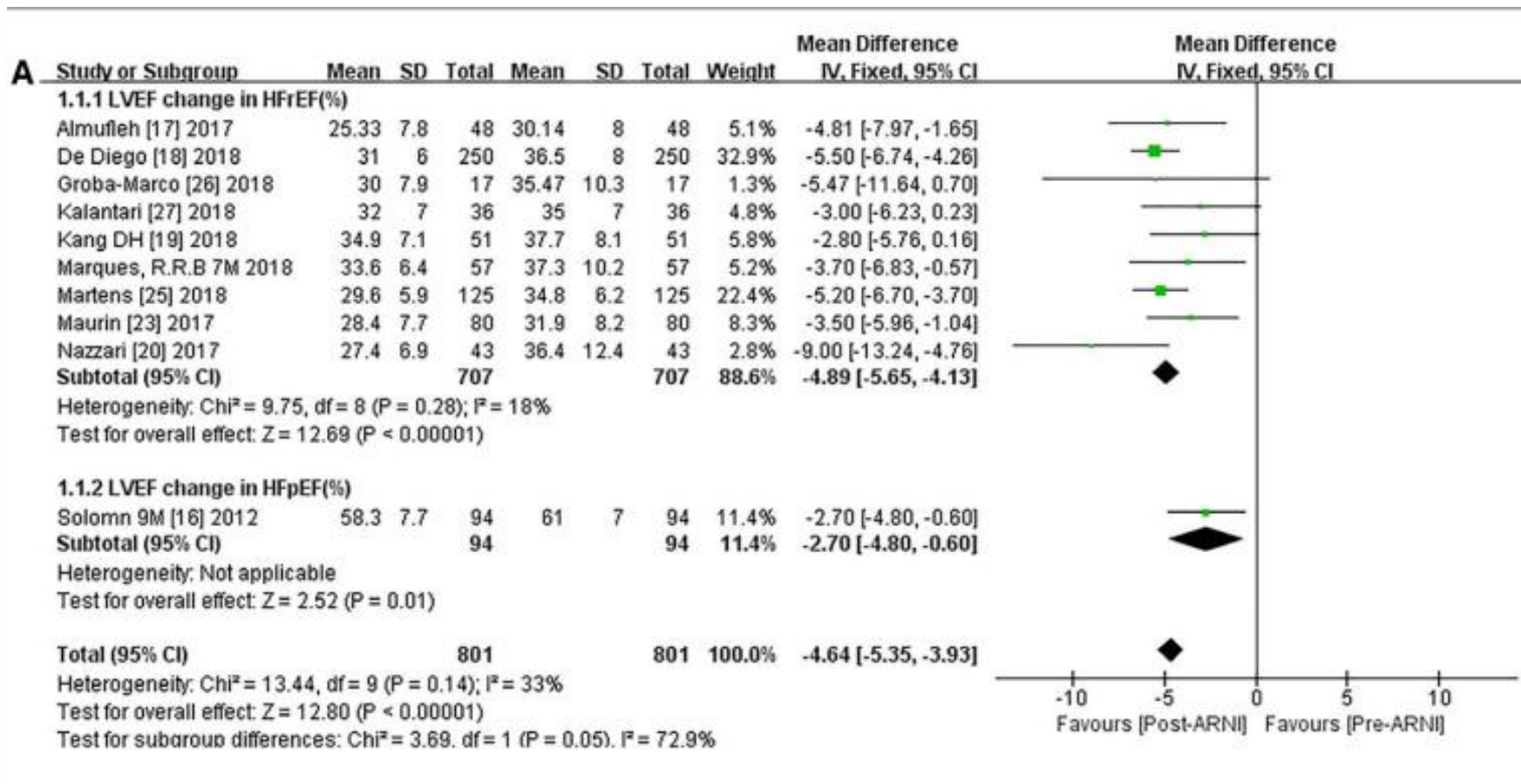
- fibrilace síní ve studiích s ARNi



Mujadzić H et al. The Impact of Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitors on Arrhythmias in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. J Innov Card Rhythm Manag. 2022; 13(9): 5164-5175.

ARNi v terapii HFrEF - remodelace LK

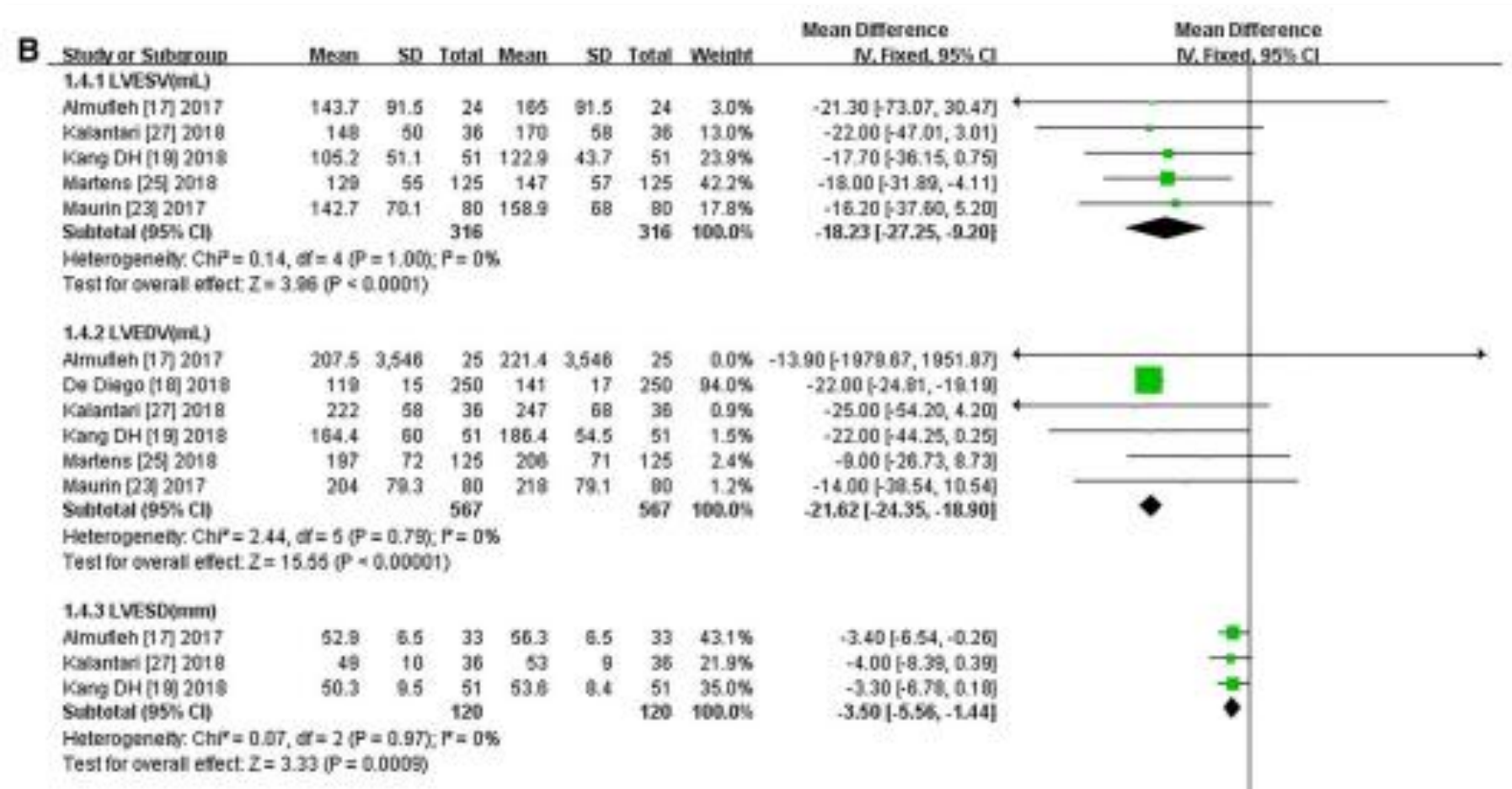
- LVEF ve studiích s ARNi



Wang Y et al. Effects of the Angiotensin-Receptor Neprilysin Inhibitor on Cardiac Reverse Remodeling: Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2019;8(13):e012272.

ARNi v terapii HFrEF - remodelace LK

- morfologie LK ve studiích s ARNi



Wang Y et al. Effects of the Angiotensin-Receptor Neprilysin Inhibitor on Cardiac Reverse Remodeling: Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2019;8(13):e012272.

ARNi v terapii HFrEF - remodelace LK

- morfologie LK ve studiích s ARNi

1.4.4 LVEDD(mm)

Study	n	Mean	SD	n	Mean	SD	%	MD	95% CI
Almufteh [17] 2017	33	63.15	3.4	33	65.8	3.4	15.1%	-2.65	[-4.29, -1.01]
De Diego [18] 2018	120	58	6	120	61	5	20.9%	-3.00	[-4.40, -1.60]
De Diego ICD [18] 2018	250	60	6	250	62	6	36.8%	-2.00	[-3.05, -0.95]
Orsola-Marco [26] 2018	17	62.42	7.5	17	66.42	6.74	1.8%	-4.00	[-8.79, 0.79]
Kalantari [27] 2018	36	60	8	36	62	8	3.0%	-2.00	[-5.70, 1.70]
Kang DH [19] 2018	51	63.7	7.8	51	65.9	6.8	5.1%	-2.20	[-5.04, 0.64]
Maurin [23] 2017	80	64.8	10.9	80	67.2	8.6	4.4%	-2.40	[-5.44, 0.64]
Nazzari [20] 2017	43	65.2	4.2	43	67.6	4.2	12.9%	-2.40	[-4.18, -0.62]
Subtotal (95% CI)	630			630			100.0%	-2.42	[-3.06, -1.78]

Heterogeneity: Chi² = 1.84, df = 7 (P = 0.97); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 7.44 (P < 0.00001)

1.4.5 LAV(mL)

Study	n	Mean	SD	n	Mean	SD	%	MD	95% CI
Kalantari [27] 2018	36	87	30	36	96	39	16.1%	-9.00	[-25.07, 7.07]
Kang DH [19] 2018	51	104.6	71.4	51	122.9	87.6	4.3%	-18.30	[-49.32, 12.72]
Maurin [23] 2017	80	63.2	22.24	80	69.92	24.32	79.6%	-6.72	[-13.94, 0.50]
Subtotal (95% CI)	167			167			100.0%	-7.59	[-14.03, -1.14]

Heterogeneity: Chi² = 0.54, df = 2 (P = 0.76); I² = 0%

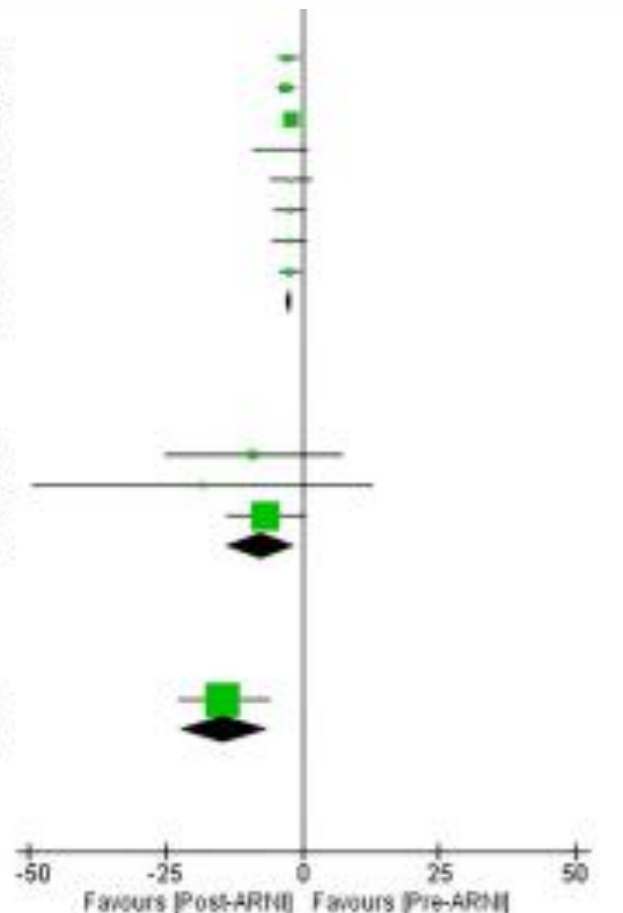
Test for overall effect: Z = 2.31 (P = 0.02)

1.4.6 LVM(g/m²)

Study	n	Mean	SD	n	Mean	SD	%	MD	95% CI
Almufteh [17] 2017	31	113.66	16.42	31	128.1	16.42	100.0%	-14.44	[-22.61, -6.27]
Subtotal (95% CI)	31			31			100.0%	-14.44	[-22.61, -6.27]

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: Z = 3.46 (P = 0.0005)



Wang Y et al. Effects of the Angiotensin-Receptor Neprilysin Inhibitor on Cardiac Reverse Remodeling: Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2019;8(13):e012272.

Reverzní remodelace levé komory (LVRR)

Přístupy vedoucí ke zlepšení velikosti a funkce LK

LV Size Reductions with Reverse Remodeling

ACEI or ARB

LVEDV 12-13 ml/m² 96-97
LVESV 13 ml/m² 96-97
LVEDD 2.4 mm⁹⁸
LVESD 6.2 mm⁹⁸

BB

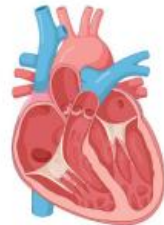
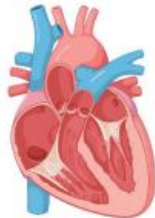
LVESV 4.8 ml⁹⁹

MRA

LVEDV 17.3 ml¹⁰⁰
LVESV 18.5 ml¹⁰⁰

ARNI

LVEDV_i 12.25 ml/m² 87
LVESV_i 15.29 ml/m² 87



SGLT2i

LV mass, 2.6-13.7 g/m² 101-103

CRT

LVEDV_i 21 ml/m² 104
LVESV_i 18.4 ml/m² 104

MV repair

LVEDV_i 15 ml/m² 105-106
LVESV_i 6.6-13 ml/m² 105-107

MV replacement

LVESV_i 6.5-6.8 ml/m² 106-107

MitraClip

LVEDV 26 ml¹⁰⁸
LVESV 16 ml¹⁰⁸

LVEF Improvements with Reverse Remodeling

ACEI or ARB

1-4%⁷⁸⁻⁸⁰

BB

4-12%⁸¹⁻⁸⁴

MRA

4%^{85,86}

ARNI

9-15%^{87,88}



SGLT2i

1-6%⁸⁹⁻⁹⁰

CRT

2-24%⁹¹⁻⁹³

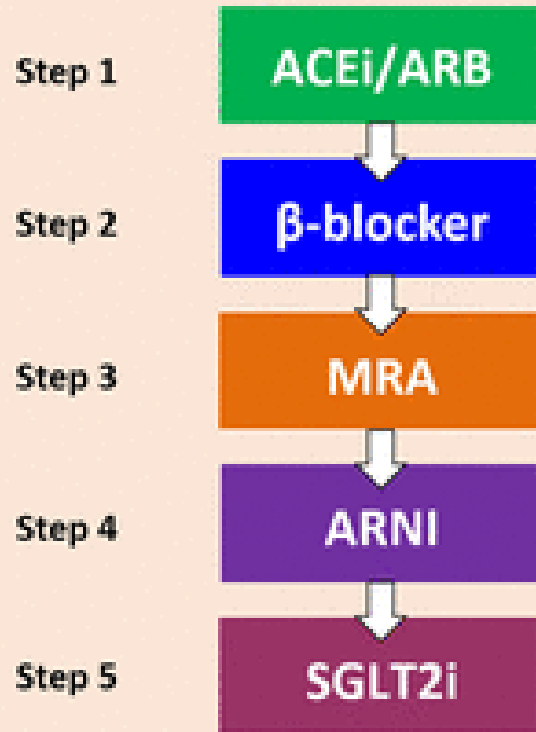
MitraClip

3%^{94,95}

Kdy zahájit terapii ARNi v praxi?

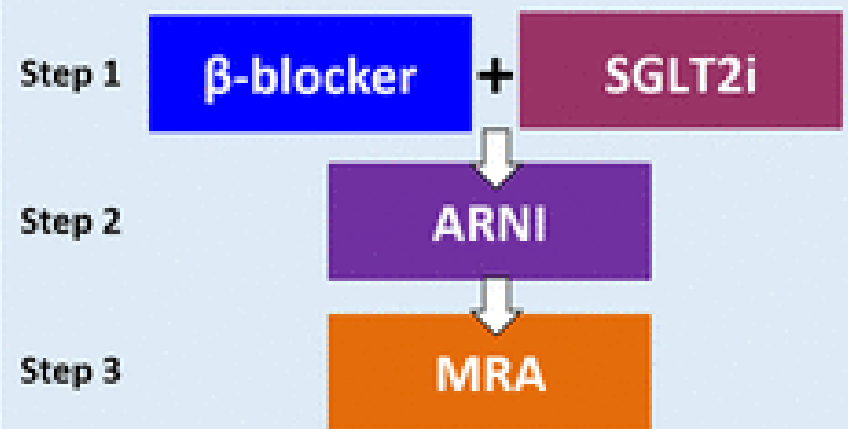
Nová sekvence medikace pro HFrEF?

Conventional sequencing



*Uptitration to target doses at each step
Typically requires 6 months or more*

Proposed new sequencing



*All 3 steps achieved within 4 weeks
Uptitration to target doses thereafter*

Klinické scénáře terapie HFrEF

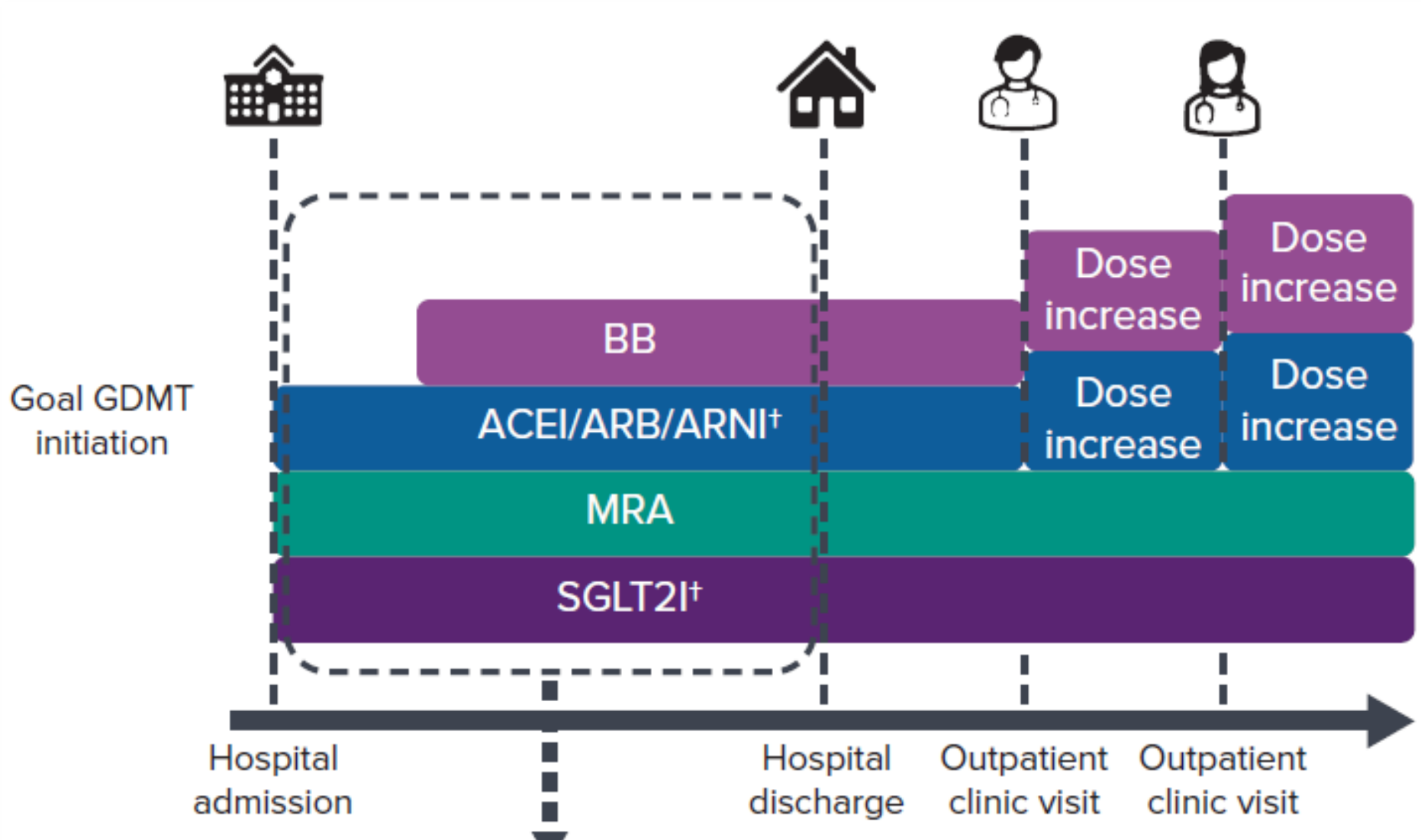
4 Therapies on Board in 4 Weeks					
Acute HF		Chronic HF		De Novo HF	
STOP	ACEI • ARB	STOP	ACEI • ARB	INITIATE	ARNI • β -blocker
CONTINUE	β -blocker	CONTINUE	β -blocker	INITIATE in 2-4 weeks	SGLT2i • MRA
INITIATE in hospital	ARNI • SGLT2i	INITIATE	ARNI • SGLT2i		
INITIATE at discharge	MRA	INITIATE in 2 weeks	MRA		

Start low dose ARNI/BB - Uptitrate over time to guideline-directed or maximally-tolerated doses after all 4 foundational therapies have been introduced

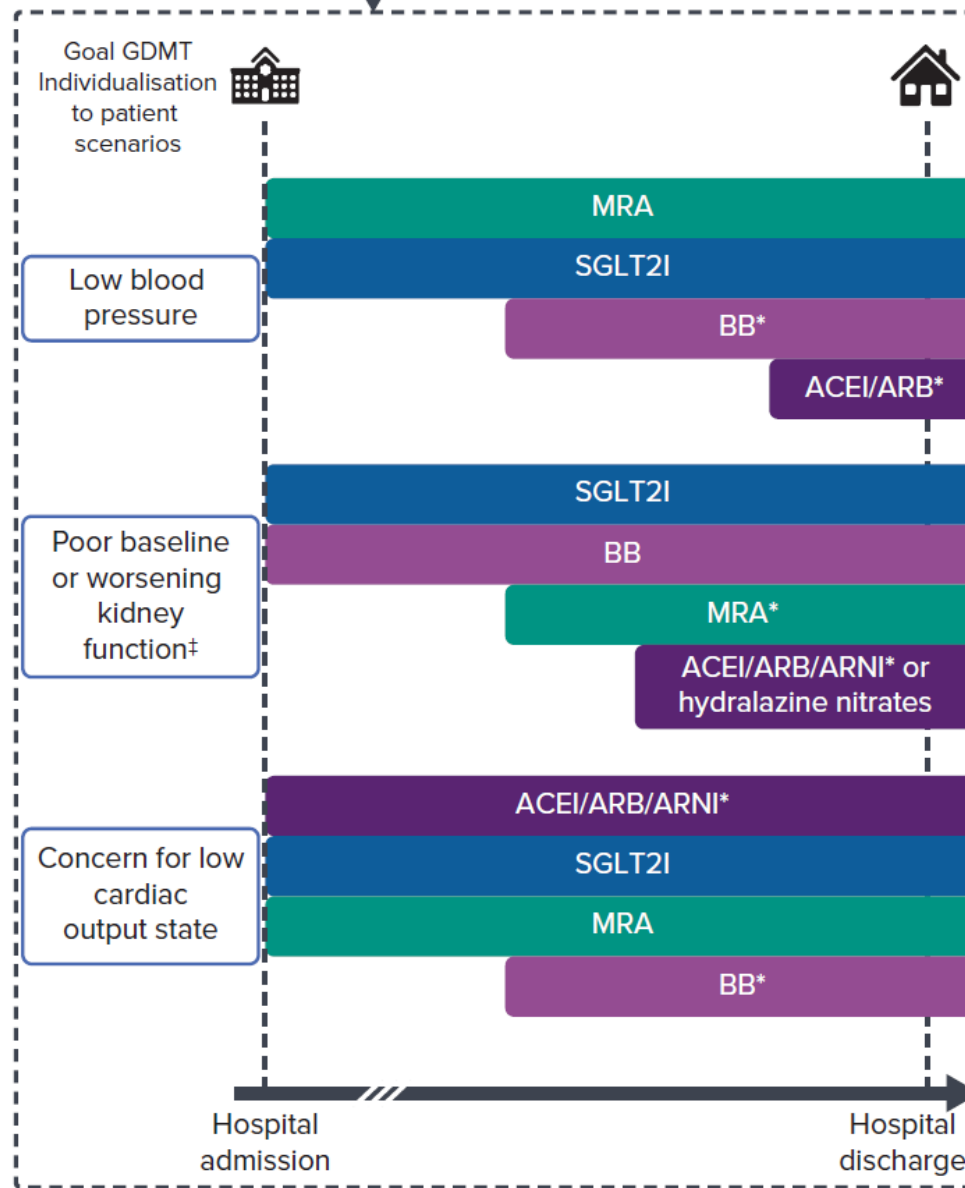
Anticipate potential side effects		
Hypotension	Declining eGFR	Hyperkalemia
<ul style="list-style-type: none"> a. Assess volume status and diuretic dose b. Consider spacing medications during the day c. Discontinue therapies that do not offer CV benefits (e.g. CCBs) 	Anticipate an early decline in eGFR (~20%) that will recover and stabilize with time	Consider K ⁺ binders (e.g. patiromer and sodium zirconium cyclosilicate)

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(5): 504–517.

Nový přístup k medikaci HFrEF?



Nový přístup k medikaci HFrEF?



ARNi během hospitalizace - Studie TRANSITION a PIONEER



European Journal of Heart Failure (2019) 21, 998–1007
doi:10.1002/ehf.1498

RESEARCH ARTICLE

Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study

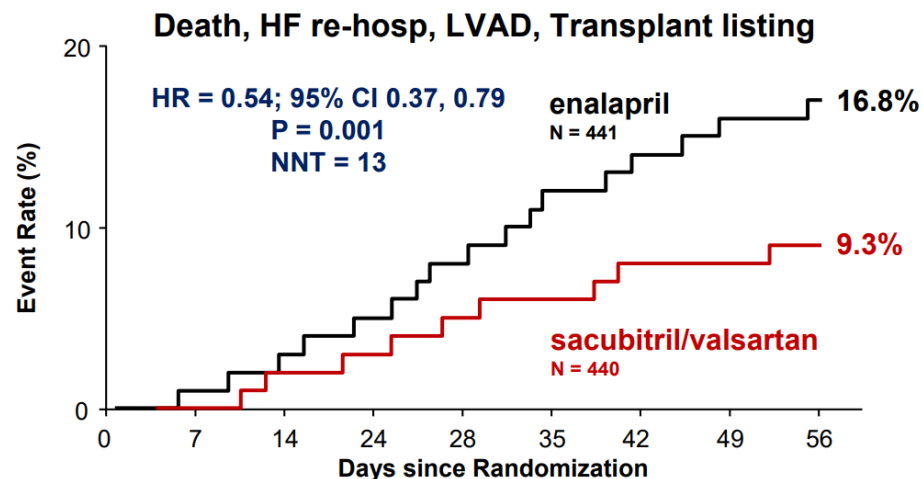
ORIGINAL ARTICLE

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*

Studie prokázala:

- bezpečnost zahájení terapie sakubitrilem/valsartanem za hospitalizace/časně po propuštění
- vysoký počet pacientů, které lze up-titrovat na maximální dávku (~50%)



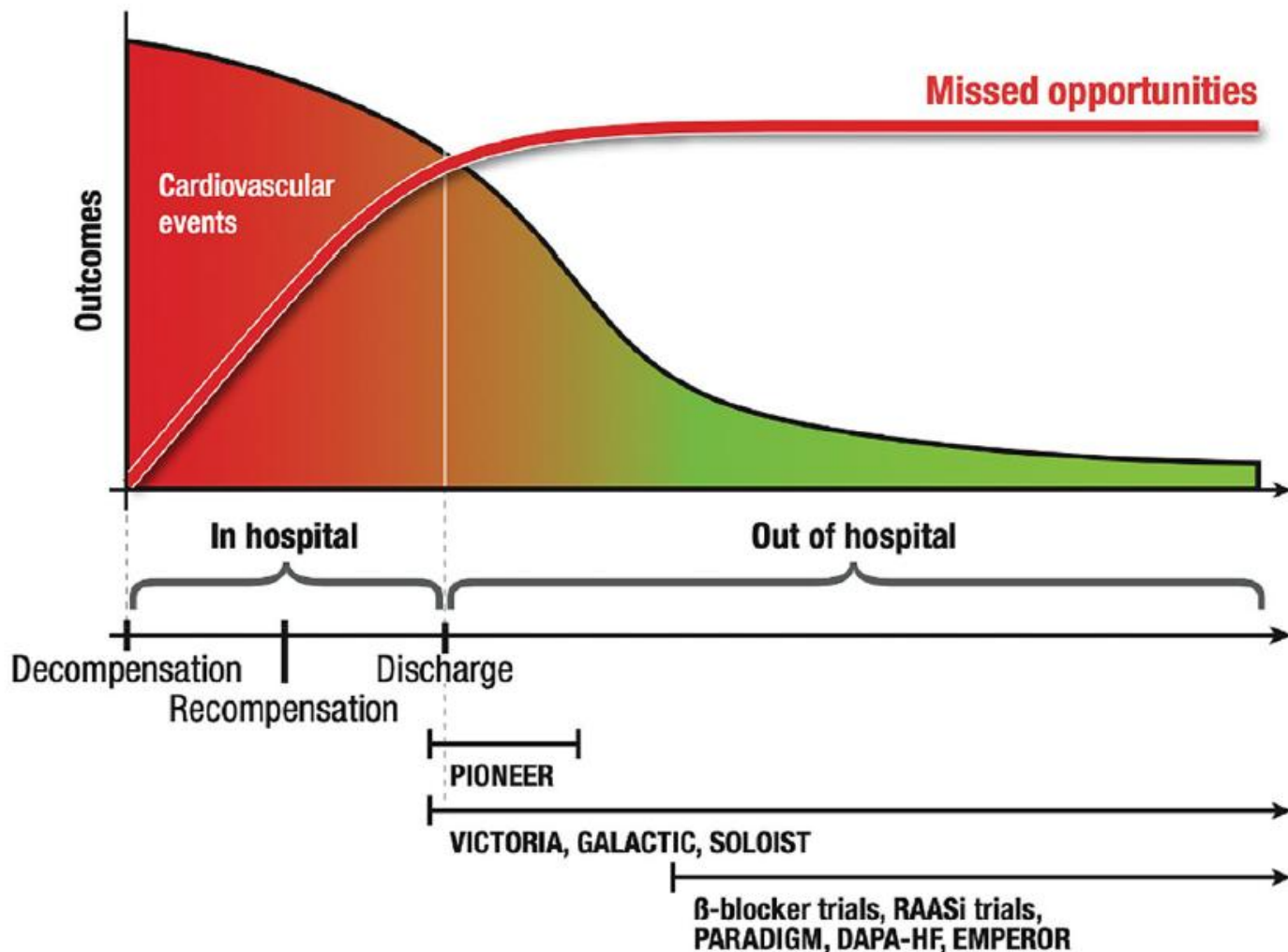
Studie prokázala:

- Bezpečnost, větší efektivita, dobrá tolerance zahájení terapie ARNi během hospitalizace



Opoždění terapie HF může poškodit...

Deferral of treatment initiation can cause harm in heart failure



Očekávané vedlejší účinky terapie

	Clinical Parameters to Initiate and Titrate	Follow-up Laboratory and Clinical Parameters (Within 2-4 Weeks of Initiation)	When to Consider Reducing Dose or Discontinuing	Strategies to Mitigate Adverse Side Effects
ARNI/ACE inhibitor/ARB	SBP >100 mm Hg eGFR >30 mL/min/1.73 m ² K ⁺ <5.4 mmol/L	Symptoms of postural hypotension, serum creatinine, serum potassium	Symptomatic postural hypotension, K ⁺ >5.4 mmol/L, serum increase creatinine >30% within 4 weeks of initiating	Recognize that early rise in serum creatinine is an anticipated effect of drug. Discontinue antihypertensive medications without cardiovascular benefit (eg, calcium-channel blockers). Can also consider novel potassium binders such as patiromer and sodium zirconium cyclosilicate to enable the uptitration of ARNI/ACE inhibitor/ARB and MRA if hyperkalemia persists
BB	HR >60 beats/min SBP >100 mm Hg	No laboratory parameters needed. Heart rate and SBP	HR <50 beats/min (without PPM), symptomatic postural hypotension	If indicated as per practice guidelines, consider ICD/CRT implantation to mitigate risk of bradycardia
MRA	SBP >100 mm Hg eGFR >30 mL/min/1.73 m ² K ⁺ ≤5.4 mmol/L	Symptoms of postural hypotension, serum creatinine, serum potassium	Symptomatic postural hypotension, K ⁺ >5.5 mmol/L, increase in serum creatinine >30% within 4 weeks of initiating	Discontinue antihypertensive medications without cardiovascular benefit (eg, calcium-channel blockers)
SGLT2i	SBP >100 mm Hg eGFR >25 mL/min/1.73 m ²	Symptoms of postural hypotension, serum creatinine, glycemic control (if diabetic), serum/urine ketones and lactate (if presenting in acute decompensation), genital mycotic infection	Symptomatic postural hypotension, increase in serum creatinine >30% within 4 weeks of initiating, development of ketones or elevated lactate if patient presenting acutely decompensated	Recognize that early rise in serum creatinine is an anticipated effect of drug; proper genital hygiene; if genital mycotic infection develops, consider treating with a single oral dose of fluconazole 150 mg. Counsel patient to temporarily hold SGLT2i if acutely unwell (eg, viral illness, dehydration); stop SGLT2i 2-3 days before procedure or surgery

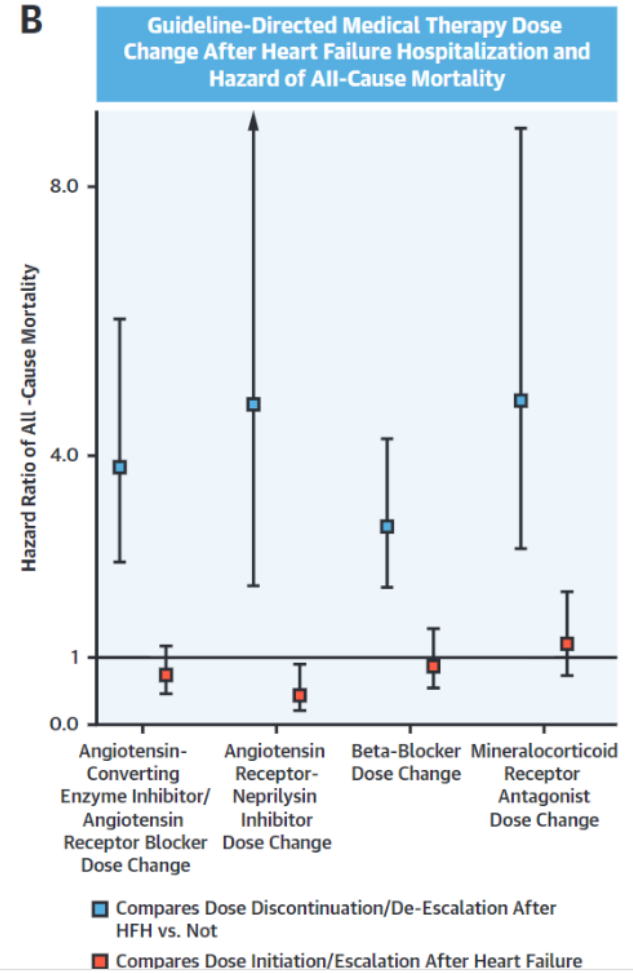
Sharma A. et al. Optimizing Foundational Therapies in Patients With HFrEF: How Do We Translate These Findings Into Clinical Care? JACC. Basic to translational science. 2022; 7(5): 504–517.

Význam iniciace/eskalace vs. přerušení/deeskalace na mortalitu a HFH (analýza studie CHAMP-HF)

A

Association of Heart Failure Hospitalization with GDMT Dose Change							
	Dose Change Rate at 12 Months		Adjusted Probability Ratio (95% CI)	Characteristics of Patients with Dose Change			
	HFH	No HFH		Age, Years	Female	Systolic Blood Pressure, mm Hg	Heart Rate, Beats per Minute
Initiation							
ACEI/ARB	13.9%	11.9%	2.62 (1.83-3.73)	62.6	36.4%	120.2	74.0
ARNI	13.9%	9.2%	1.63 (1.25-2.13)	61.9	25.9%	120.3	76.9
Beta Blocker	56.8%	25.1%	13.23 (6.42-27.27)	67.6	33.3%	124	77.9
MRA	14.7%	6.6%	3.35 (2.50-4.50)	66.6	23.3%	120.5	76.0
Dose Escalation							
ACEI/ARB	20.5%	16.9%	1.71 (1.36-2.16)	61.2	26.3%	118.8	77.0
ARNI	18.9%	22.5%	1.02 (0.57-1.80)	59.0	55.0%	122.3	75.0
Beta Blocker	11.8%	13.9%	1.29 (0.95-1.75)	61.7	40.0%	116.8	78.3
MRA	15.6%	8.5%	8.71 (4.19-18.10)	55.6	25.0%	115.2	79.3
Dose De-Escalation							
ACEI/ARB	29.0%	10.9%	2.96 (2.34-3.76)	65.4	26.8%	114.9	78.0
ARNI	35.8%	14.0%	4.34 (3.09-6.09)	60.8	27.9%	109.9	75.3
Beta Blocker	23.6%	8.0%	3.30 (2.62-4.16)	64.2	25.3%	112.8	75.6
MRA	27.2%	15.2%	2.26 (1.75-2.93)	65.6	28.8%	112.6	77.1
Discontinuation							
ACEI/ARB	18.0%	5.7%	3.16 (2.47-4.06)	66.6	28.9%	114.3	77.6
ARNI	28.4%	9.3%	6.05 (3.91-9.36)	61.2	25.0%	110.3	74.5
Beta Blocker	8.1%	2.0%	4.41 (3.28-5.93)	65.1	28.3%	112.4	74.0
MRA	21.1%	10.4%	2.58 (1.98-3.36)	66.3	26.8%	112.9	76.9

B



Pratyaksh K et al. Heart Failure Hospitalization and Guideline-Directed Prescribing Patterns Among Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Patients, *JACC: Heart Failure*. 2021, 9(1): 28-38.



Postavení ARNi v terapii HFrEF v r.2023

- **vysoce efektivní pilíř terapie HFrEF (PARADIGM-HF)**
 - pokles KV i celkové mortality
 - podílí se na reverzní remodelaci LK
 - prevence SCD u pacientů s HF
- zahájení terapie HFrEF (i během hospitalizace)
- časně zahájení terapie je spojeno s poklesem mortality
- deeskalace/vysazení je spojeno s významným nárůstem mortality

Děkuji za pozornost....



Optimální farmakoterapie srdečního selhání

- základ HFrEF:
 - modulace systému renin-angiotenzin-aldosteron:
 - ACEi/ARNi (nebo lépe ARNi/ACEi?)
 - blokáda sympatického nervového systému
 - betablokátory
 - inhibitory SGLT2 (empagliflozin/dapagliflozin)
 - snižují KV mortalitu a zlepšují symptomy
 - antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA)
 - spironolakton/eplerenon

Tato medikace snižuje mortalitu, zlepšuje symptomy a snižuje počet hospitalizací pro srdeční selhání

- další medikace:
 - případě retence tekutin kličková diuretika
 - recidivy selhání - vericiquat

Optimální farmakoterapie HFrEF

Jak zahájit terapii HFrEF?

- **stabilní stav:**
 - **ACEi/ARNi + betablokátor s následnou titrací terapie do maximálně tolerovaných dávek**

Jako první ACEi nebo ARNi?

- **současná doporučení:**
 - **ARNi jako náhrada za ACEi**
 - **ARNi jako 1.lék ovlivňující RAAS**
 - **evidence: studie TRANSITION a PIONEER-HF - možné zahájení terapie za hospitalizace**

Jaká je role ARB?

- **ARB pouze u pacientů, kteří netolerují ACEi/ARNi**
- **žádný ARB neprokázal pokles celkové mortality**
 - **(CHARM – pokles pouze smíšeného endpointu: CV mortalita a HF hospitalizace, Val-Heft: pokles počtu hospitalizací)**

Praktický management terapie HFrEF - ARNi

Indikace:

- léčba symptomatického chronického srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí u dospělých pacientů (LVEF \leq 35 %), u kterých nedošlo ke zmírnění symptomů při terapii ACEi, BB a MRA, nově (lépe?) je možné je užít i jako lék 1.volby

Kontraindikace:

- hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku
- současné užívání s ACEi (nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACEi a ARB)
- angioedém související s předchozí léčbou ACEi nebo s léčbou ARB v anamnéze
- dědičný nebo idiopatický angioedém
- současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s DM nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR $<$ 60 ml/min/1,73 m²)
- závažná porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza
- druhý a třetí trimestr těhotenství

Praktický management terapie HFrEF - ARNi

Zahájení terapie:

- vysazení terapie ACEi či ARB alespoň 36 hodin před 1. podáním léku
- doporučená zahajovací dávka: 2× denně à 49 mg/51 mg
- zvýšení dávky na dvojnásobek: za 2–4 týdny (97 mg/103 mg)

Výši dávky ovlivňují:

- krevní tlak, hladina K⁺, renální a jaterní funkce

Krevní tlak:

- sTK < 100 mmHg – léčbu nezahajovat
- sTK ≥ 100–110 mmHg – zvážit zahajovací dávku 24 mg/26 mg 2× denně
- hypotenze po nasazení léčby: (sTK ≤ 95 mmHg) nebo symptomatická hypotenze - úprava dávek ostatních léků, přechodná titrace dávek sakubitrilu/valsartanu směrem dolů nebo jeho vysazení

Hladina draslíku:

- léčba se nemá zahajovat u pacientů se sérovou hladinou draslíku > 5,4 mmol/l
- při hyperkalemii - úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek sakubitrilu/valsartanu směrem dolů nebo jeho vysazení

Praktický management terapie HFrEF - ARNi

Renální dysfunkce:

- lehká forma (eGFR: 60–90 ml/min/1,73 m²)
 - bez úpravy dávky
- středně těžká (eGFR 30–60 ml/min/1,73 m²)
 - zahajovací dávka 24 mg/26 mg 2× denně, dále titrace dle tolerance (TK a kalemie)
- těžká porucha (eGFR <30 ml/min/1,73 m²)
 - omezené zkušenosti – s opatrností + doporučená zahajovací dávka je 24 mg/26 mg 2× denně, dále titrace dle tolerance (TK a kalemie)
- terminální fáze poškození ledvin
 - nejsou k dispozici žádné zkušenosti - terapie se nedoporučuje

Porucha funkce jater (dle Childovy-Pughovy klasifikace):

- klasifikace A:
 - nevyžaduje úpravu dávky
- klasifikace B nebo hodnoty AST/ALT $\geq 2 \times$ ULN:
 - zahajovací dávka je 24 mg/26 mg 2× denně
- klasifikace C, těžká porucha funkce jater, biliární cirhóza nebo cholestáza:
 - kontraindikace

Optimální farmakoterapie HFrEF

Jaké dávky léčiv?

- **iniciální nižší dávka + následná titrace:**

	Počáteční dávka	Cílová dávka
ACEi		
Kaptopril	3x6,25	3x50mg
Enalapril	2x2,5mg	2x10-20mg
Lisinopril	1x2,5-5mg	1x20-30mg
Ramipril	2x2,5mg	2x5mg
Trandolapril	1x0,5	1x4mg
ARNi		
Sakubitril/valsartan	2x49/51mg	2x97/103mg
MRA		
Spironolakton	1x25mg	1x50mg
Eplerenon	1x25mg	1x50mg
Ostatní		
Candesartan	1x4mg	1x32mg
Losartan	1x50mg	1x150mg
Valsartan	2x40mg	2x160mg

Optimální farmakoterapie HFrEF

β -blokátory u srdečního selhání

- základ terapie u pacienta po iniciální stabilizaci

I pacientům s fibrilací síní?

- některé studie indikují snížení efektu u nemocných s fibrilací síní, avšak BB nezvyšují mortalitu
- proto i v současných doporučeních doporučeny všem

Dávkování

- iniciální dávka + princip titrace

	Počáteční dávka	Cílová dávka
Betablokátory		
Bisoprolol	1x1,25mg	1x10mg
Carvedilol	2x3,125mg	2x25mg
Metoprolol sukcinát (CR/XL)	1x12,5-25mg	1x200mg
Nebivolol	1x1,25mg	1x10mg

Optimální farmakoterapie HFrEF

Glifloziny (selektivních inhibitorů transportéru pro sodík a glukózu 2, SGLT2i)

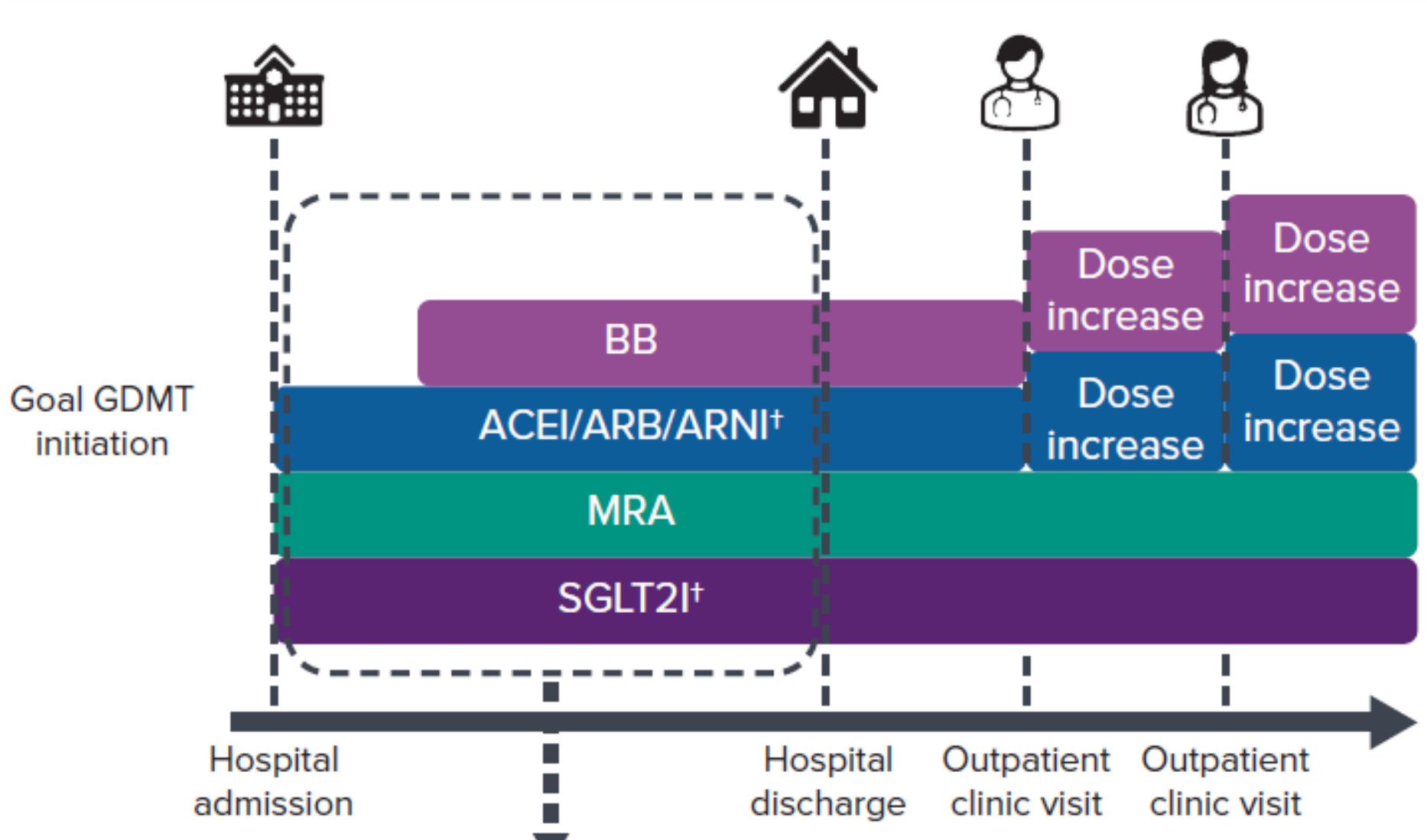
- základní doplněk terapie HFrEF u pacientů léčených ACEi/ARNi + BB + MRA i u nediabetiků
- empagliflozin (EMPEROR reduced), dapagliflozin (DAPA-HF)
- pozitivní efekty na KV mortalitu a počty hospitalizací

Dávkování

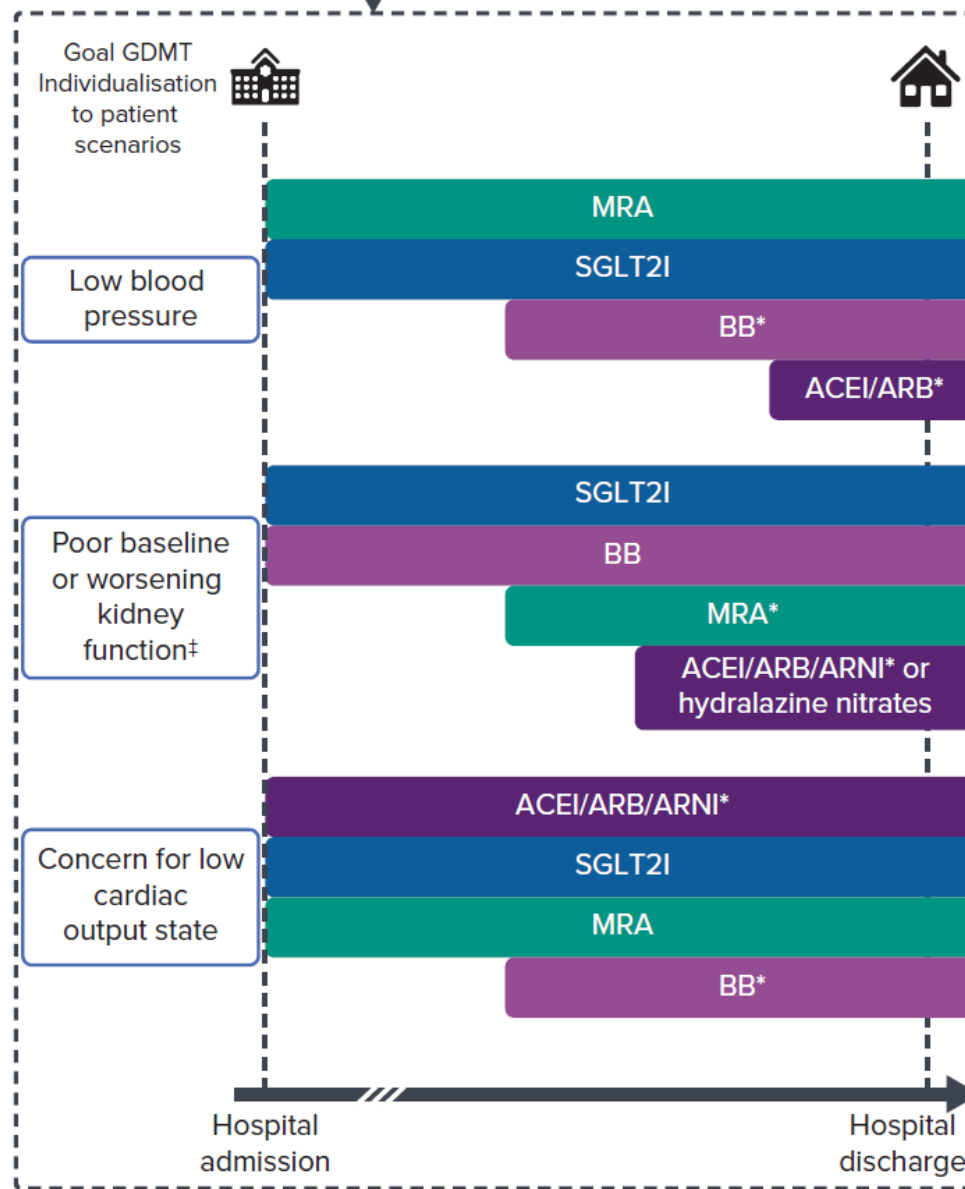
- jednoduchost dávkování

	Počáteční dávka	Cílová dávka
SGLT2i		
Dapagliflozin	1x10mg	1x10mg
Empagliflozin	1x10mg	1x10mg

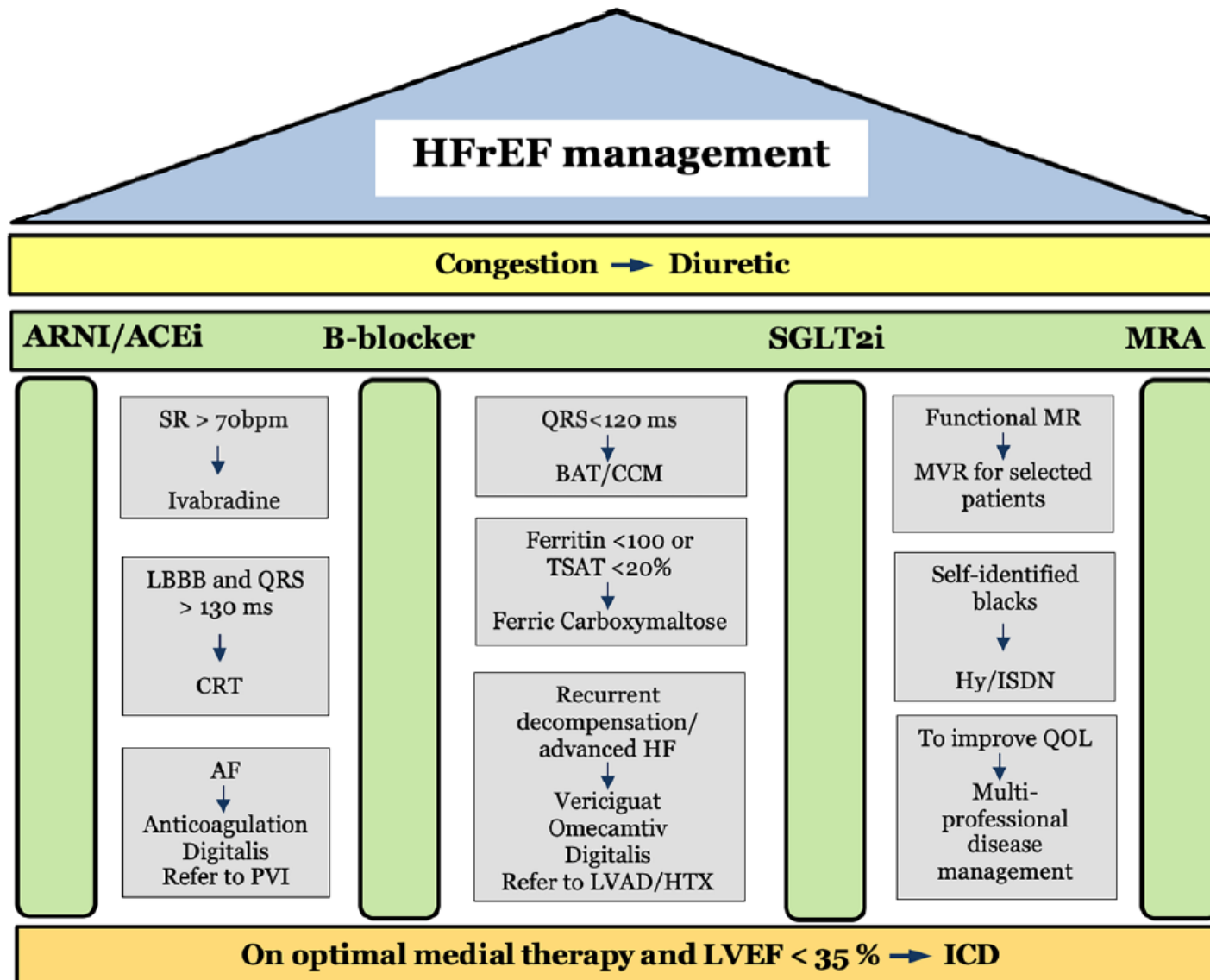
... anebo nový přístup k medikaci HFrEF?



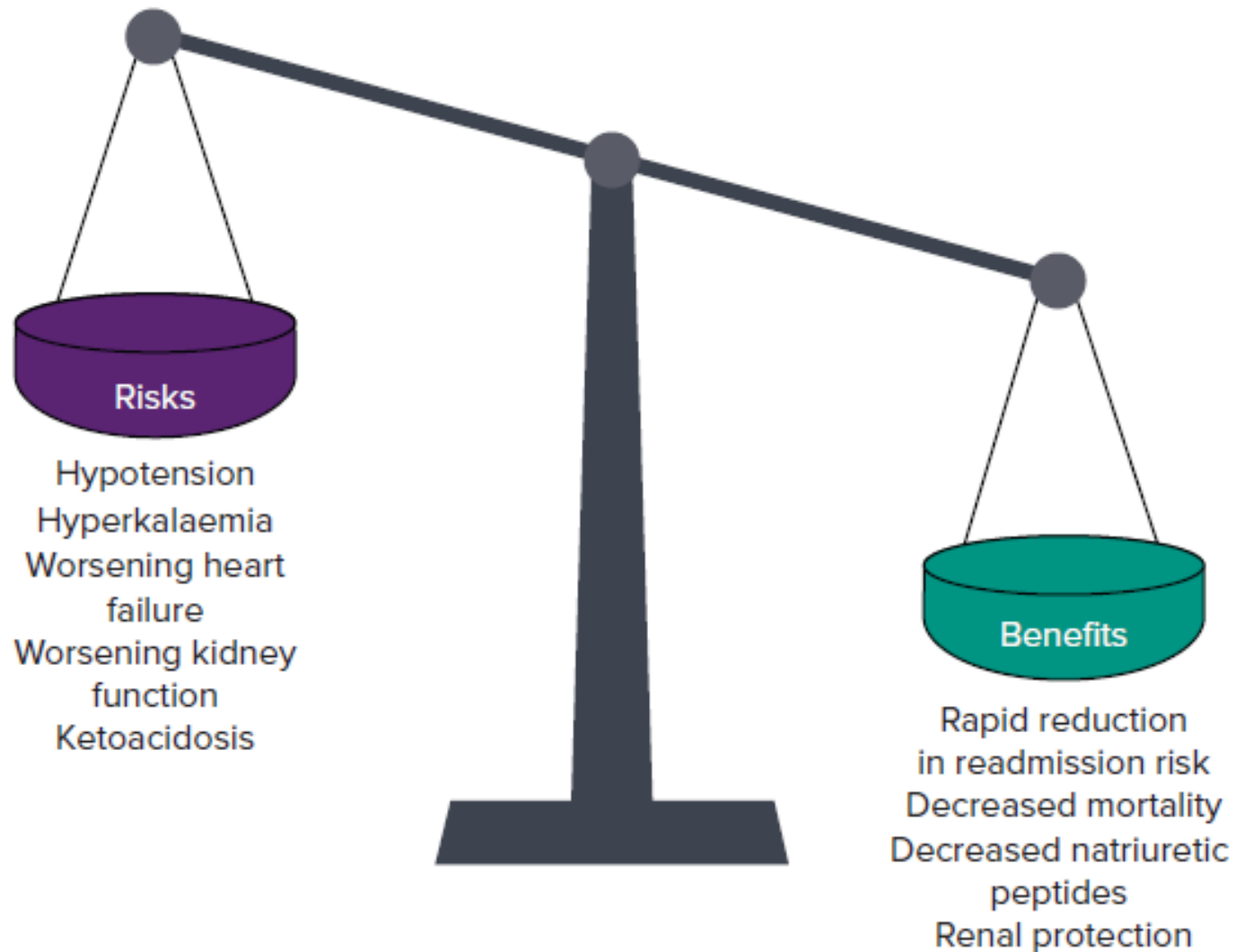
... anebo nový přístup k medikaci HFrEF?



Přehled terapie HFrEF - 2022



Individuální přístup k zahájení terapie v průběhu hospitalizace



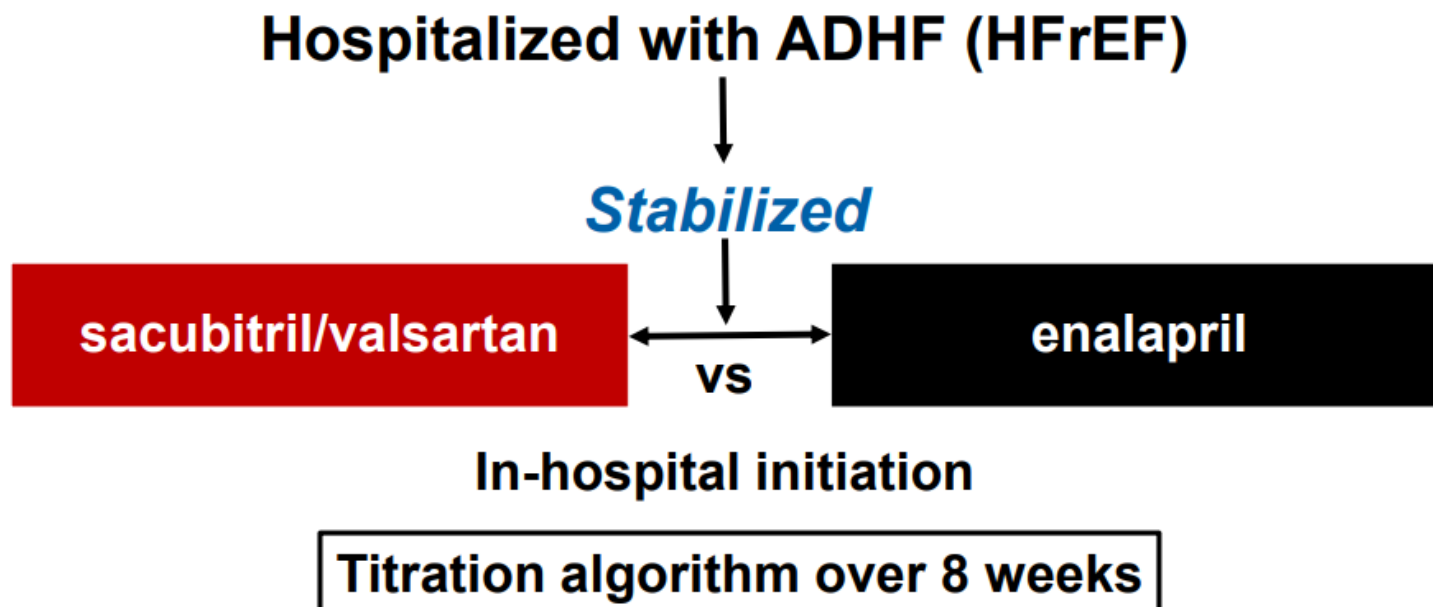
Studie PIONEER HF

Východiska studie:

- studie PARADIGM-HF u pacientů s chronickým prokázala benefit terapie sakubitrilem/valsartanem oproti enalaprilu: ↓ CV úmrtí a HF hospitalizací
 - absence dat o pacientech s ADHF (kontraindikována byla iv. diuretika, pacient musel být stabilní > 4 týdny)
- nejenom zda je možné/bezpečné, ale také účinné zahájit terapii již během hospitalizace?

Studie PIONEER HF

Design studie:



- biomarkery jako markery efektivity
- bezpečnost a tolerabilita
- klinický efekt

Soubor pacientů:

- hospitalizace pro ADHF (známky městnání)
 - LVEF \leq 40%
 - NT-proBNP \geq 1600 pg/ml nebo BNP \geq 400 pg/ml (screening)
- stabilizace během hospitalizace (alespoň 6 hodin):
 - STK \geq 100 mmHg, absence symptomické hypotenze
 - stabilní dávka diuretika
 - bez vazodilatační terapie
 - bez i.v. inotropů (> 24 hod)
- celkem zařazeno 881 pacientů

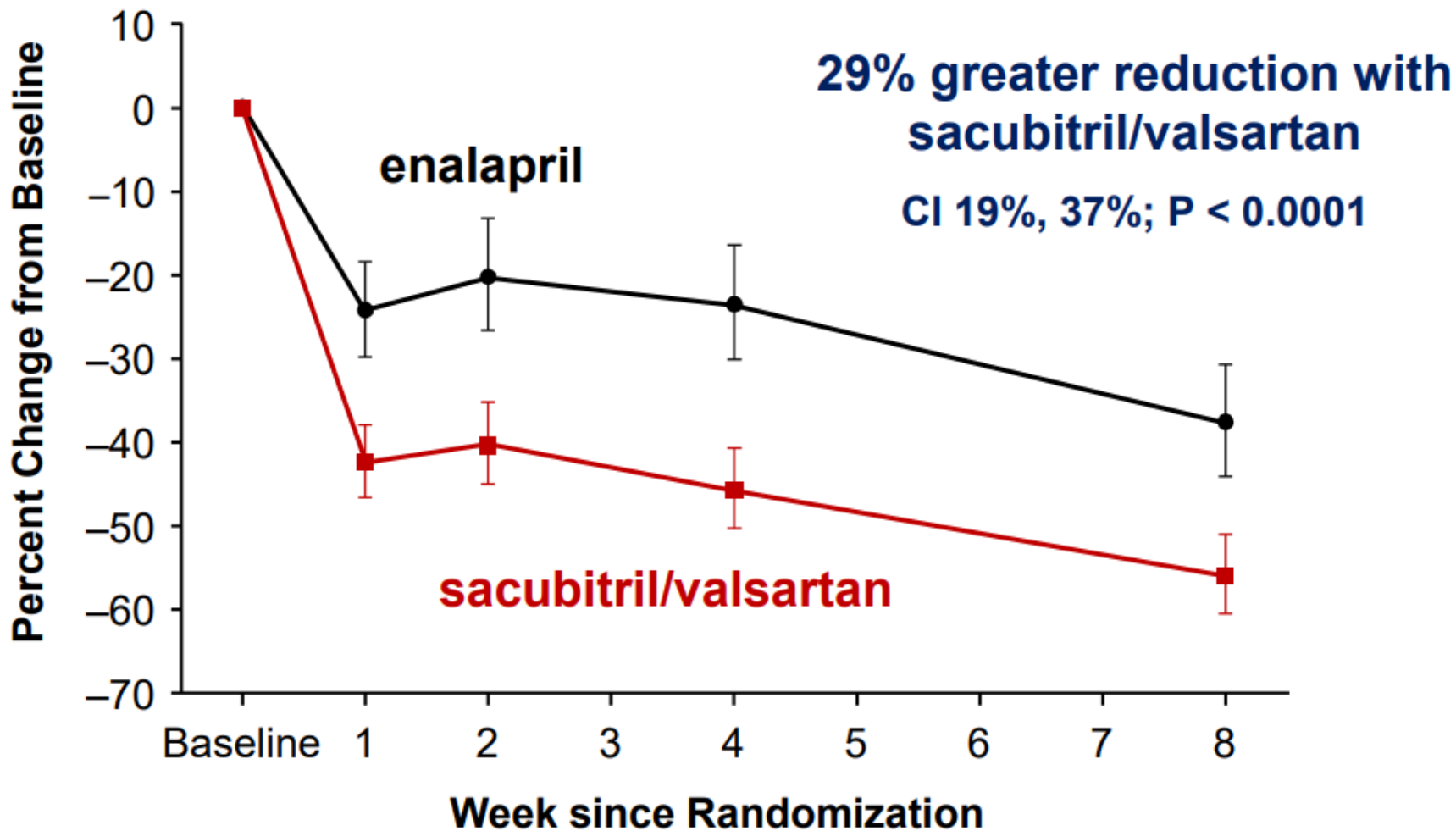
Studie PIONEER HF

Terapie:

- **úvodní dávka podle hodnoty systolického TK:**
 - 100 - < 120 mmHg → sacubitril/valsartan 24/26 mg nebo enalapril 2,5 mg 2 x denně
 - ≥ 120 mmHg → sacubitril/valsartan 49/51 mg nebo enalapril 5 mg 2 x denně
- **up-titrace na základě hodnot systolického TK**
- **cílové hodnoty:**
 - sacubitril/valsartan 97/103 mg nebo enalapril 10 mg 2 x denně

Studie PIONEER HF – výsledky studie

Primární endpoint (hladina NT-proBNP):



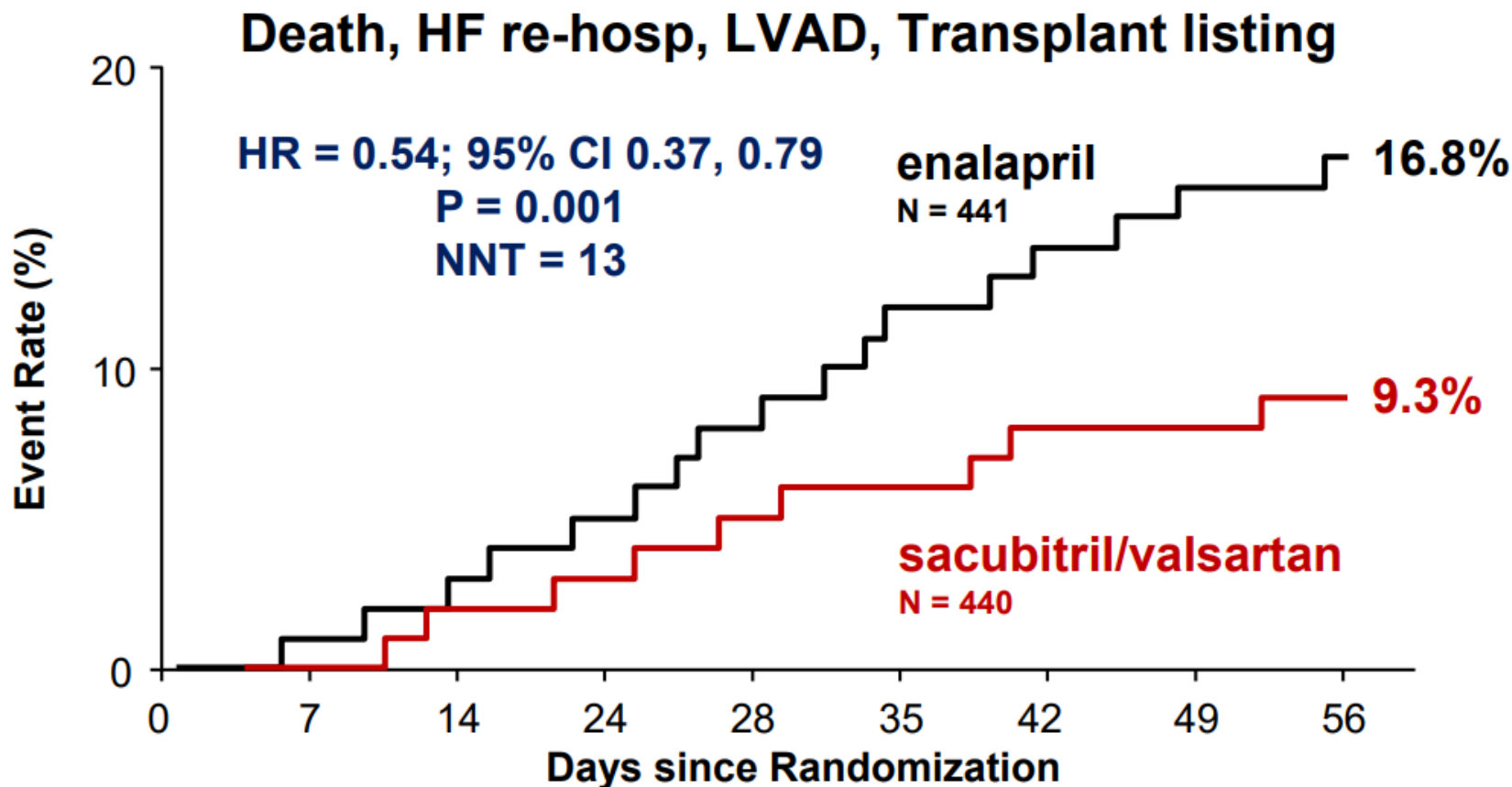
Studie PIONEER HF – výsledky studie

Bezpečnost terapie:

Safety Events (%)	sacubitril/ valsartan (n=440)	enalapril (n=441)	RR (95% CI)
Worsening renal function*	13.6	14.7	0.93 (0.67-1.28)
Hyperkalemia†	11.6	9.3	1.25 (0.84-1.84)
Symptomatic hypotension	15.0	12.7	1.18 (0.85-1.64)
Angioedema event	1 (0.2%)	6 (1.4%)	0.17 (0.02-1.38)

Studie PIONEER HF – výsledky studie

Kombinovaný endpoint:



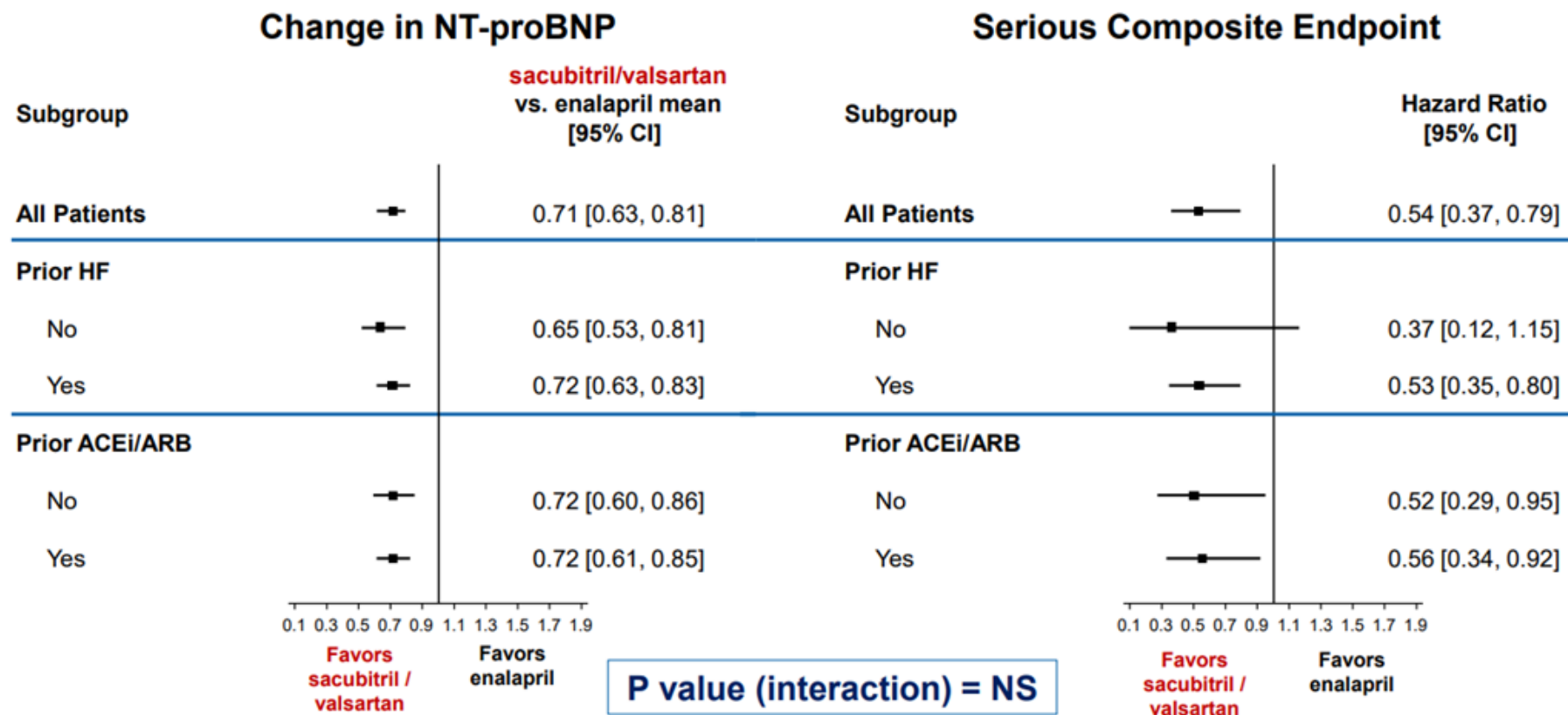
Studie PIONEER HF – výsledky studie

Jednotliví ukazatelé:

	sacubitril/ valsartan (n=440)	enalapril (n=441)	HR	P-value
Serious Composite, %	9.3	16.8	0.54	0.001
Death, %	2.3	3.4	0.66	0.311
Re-hosp for HF, %	8.0	13.8	0.56	0.005
LVAD, %	0.2	0.2	0.99	0.999
Cardiac Transplant, %	0	0	-	-
Expanded Composite*, %	56.6	59.9	0.93	0.369
Unplanned IV diuretics, %	0.5	0.5	0.99	0.997
Addition of HF med, %	17.7	19.1	0.92	0.58
>50% diuretic increase, %	49.6	50.3	0.98	0.812

Studie PIONEER HF – výsledky studie

Subanalýzy klíčových klinických ukazatelů:

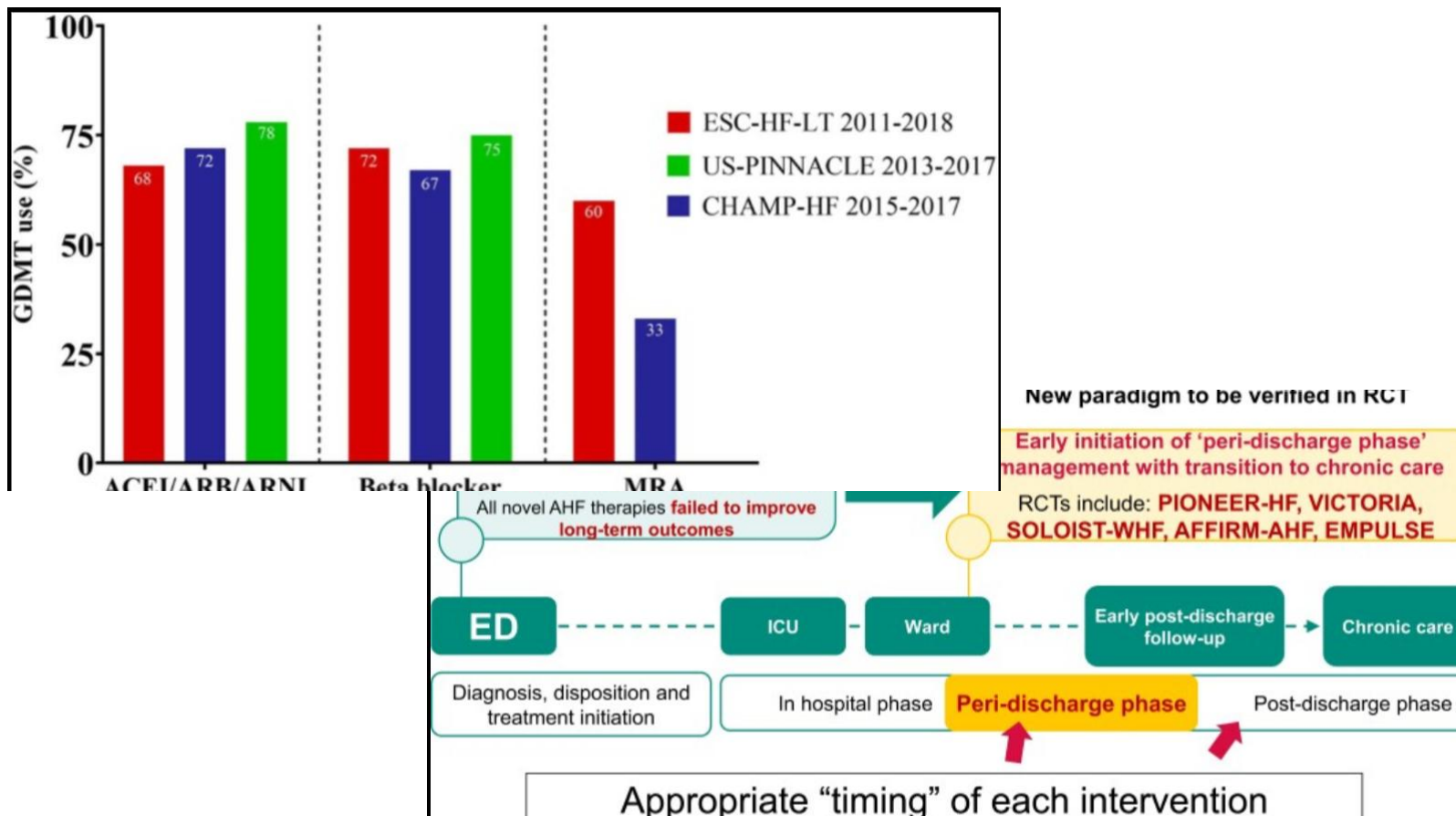


Studie PIONEER HF – závěry studie

Nasazení sakubitrilu/valsartanu během hospitalizace u hemodynamicky stabilních pacientů v porovnání s terapií enalaprilem vedlo k:

- **větší pokles NT-proBNP**
- **pokles rehospitalizací pro srdeční selhání**
- **dobrá tolerance (při porovnání vývoje hodnot renálních funkcí, hyperkalemie, symptomatické hypotenze a angioedému aj.)**

Individuální přístup k zahájení terapie v průběhu hospitalizace

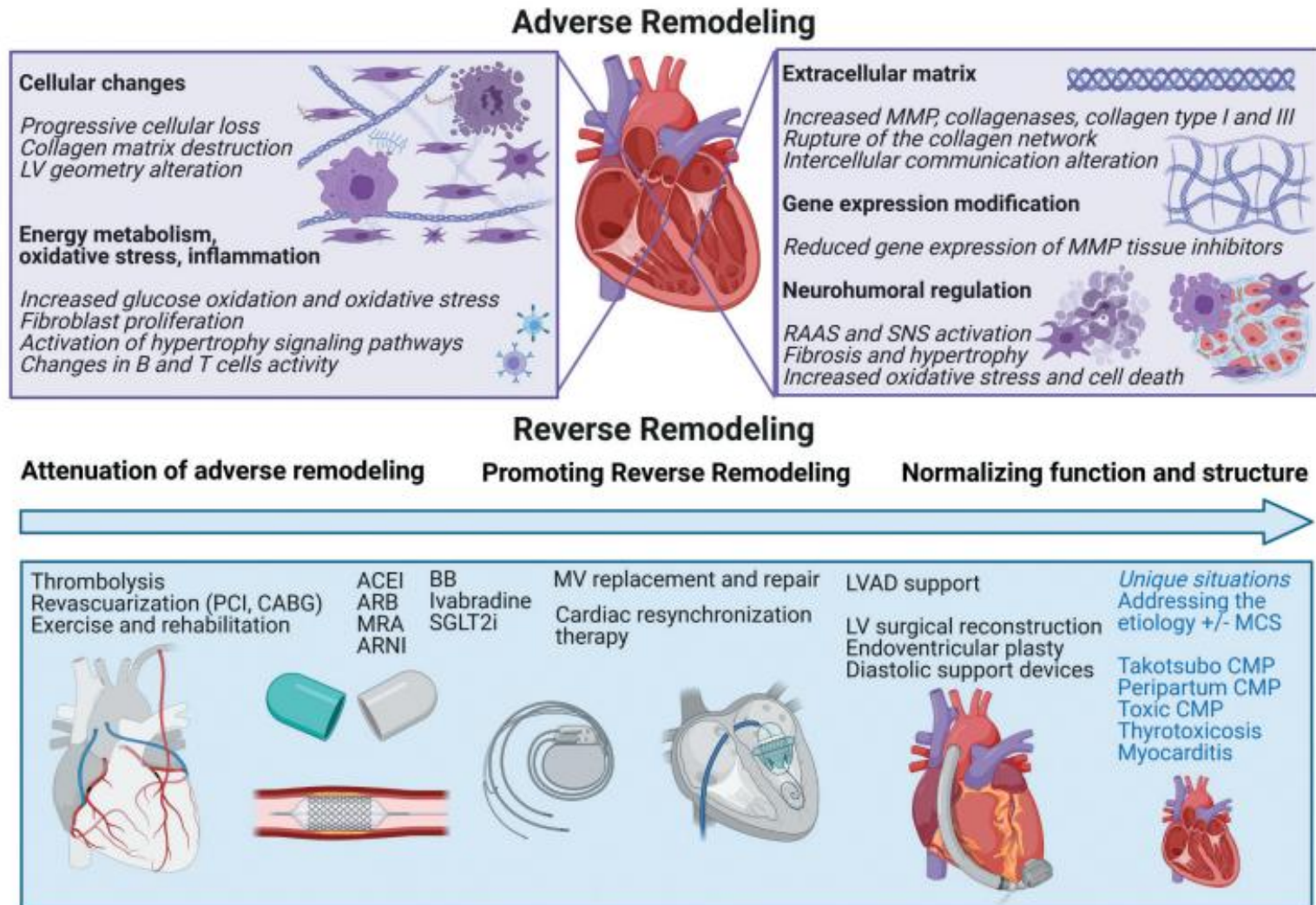


Biegus, J., Moayed, Y., Saldarriaga, C., & Ponikowski, P. (2022). Getting ahead of the game: in-hospital initiation of HFrEF therapies. *European heart journal supplements : journal of the European Society of Cardiology*, 24(Suppl L), L38–L44.

Reverzní remodelace levé komory -mýtus nebo reálná možnost?

Reverzní remodelace levé komory (LVRR)

Patofyziologie adverse a reverse remodeling



DCM – reverzní remodelace LK (LVRR)

- reverzní remodelace u pacientů s DCM je možná
- prediktory LVRR
- lze pozitivně ovlivnit farmakologicky:
 - ACEi/ARB/ARNi/B
B/MRA, glifloziny)
- aditivní účinek v kombinaci
- ukončení terapie může být provázeno zhoršením stavu

Prediktory LVRR

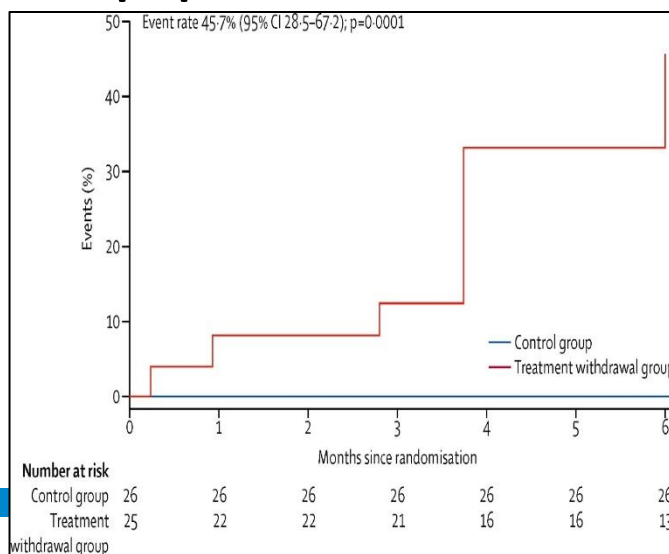
Table 3. Table summarizing the studies evaluating predictors of LV remodeling in DCM patients.

Study year/imaging modality	Cohort size	Interval to repeat assessment of LVEF	Predictors of LV remodeling
2011 ⁷ Echo	373 (DCM and myocarditis)	6 months	LV end diastolic volume, systolic blood pressure, race, NYHA class
2012 ²⁹ CMR	68 DCM	5 months	CMR-late gadolinium enhancement
2013 ⁵ CMR	44 DCM	1 year	CMR-late gadolinium enhancement, CMR myocardial edema ratio, 3 month BNP (not baseline)
2015 ¹⁰ CMR	97 DCM	1 year	LV end diastolic volume, symptom duration
2016 ⁹ CMR	113 DCM	7-year follow up	ACE inhibitor use
2016 ¹² CMR	44 DCM	3.5-year follow up	LA volume

Tajaj U, Prasad S. DOI: 10.1177/2048004017734476

Relaps po redukci/vysazení terapie (DCM)

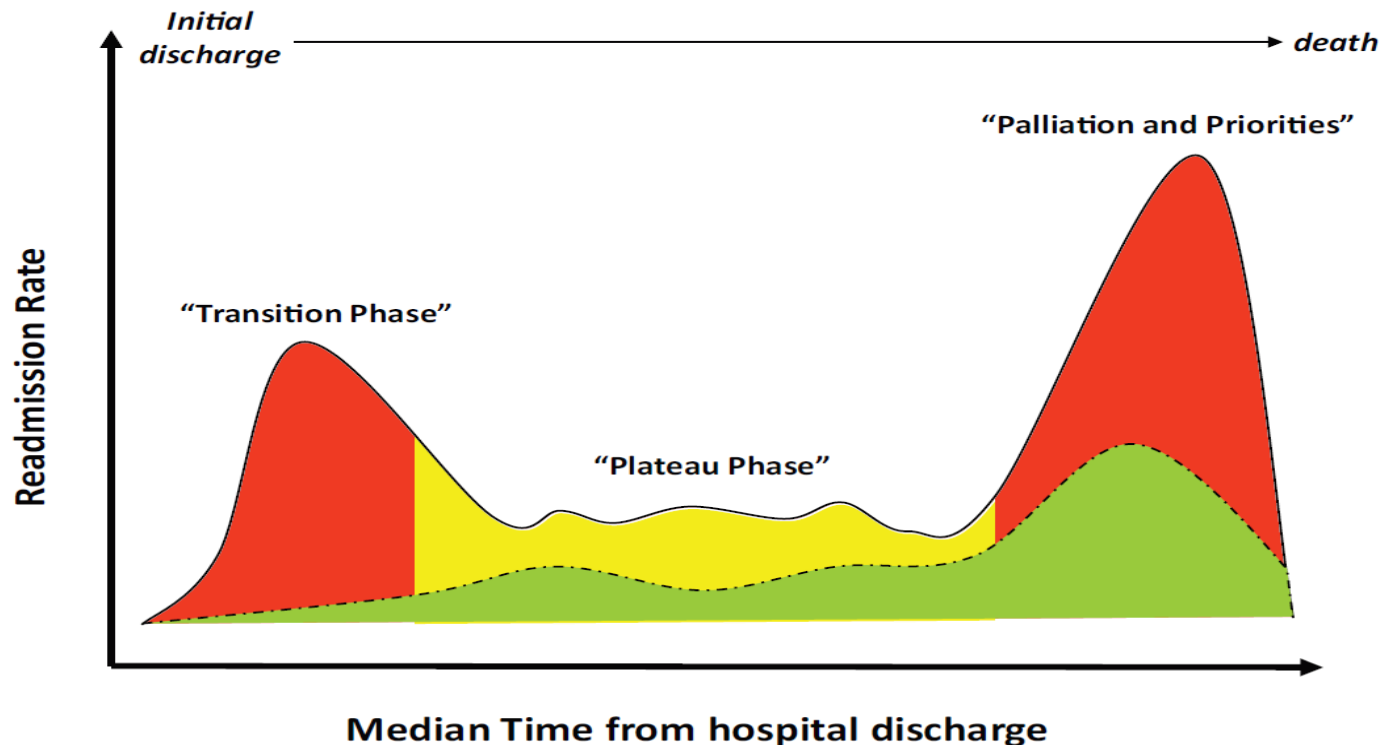
- relaps po normalizaci EF u 40% pacientů (6 měsíců)



Problematika přechodu hospitalizace do ambulantní péče

Riziko přechodu do ambulantní péče

- fenomén vulnerability pacienta doby po dimisi z hospitalizace



- červeně – největší riziko rehospitalizace a úmrtí
- žlutě – „plató“ – relativně nízké riziko
- zeleně – křivka nevyhnutelných rehospitalizací

Eliminace rizika přechodu do ambulantní péče

Základ: spolupráce nemocničního a ambulantního kardiologa

Co může udělat nemocniční kardiolog (závěrečná zpráva):

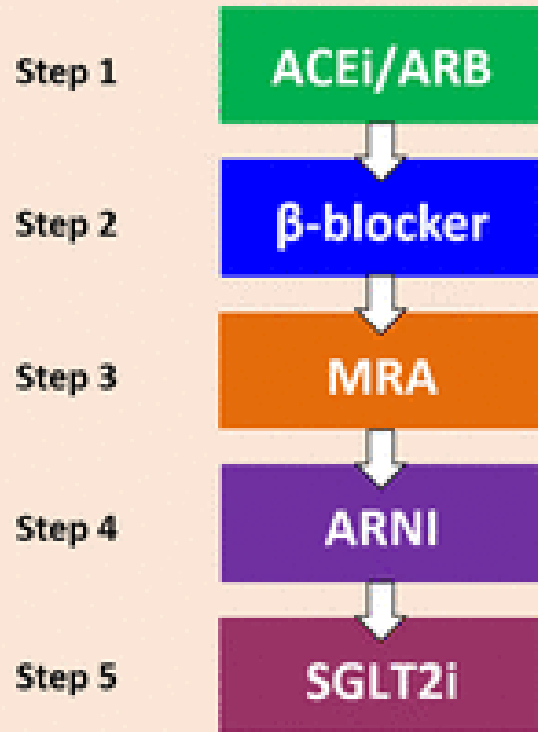
- informace o hemodynamickém stavu v době dimise (váha, TK, P, ekg,...)
- zajistit termín ambulantního vyšetření (kardiolog/ambulance pro srdeční selhání) – optimálně do 2-3 týdnů (individualizace)
- plán titrace medikace (rizika – renální funkce, kalémie...)
- plán dalších vyšetření a zákroků (kontrola LVEF pro indikaci CRT-P/D,...)

Role ambulantního kardiologa:

- stav kardiopulmonální kompenzace (posoudit známky kongesce)
- tolerance medikace a její up-titrace medikace za kontrol nežádoucích účinků
- očkování (chřipka, pneumokoky, covid-19)
- kardiiovaskulární rehabilitace (ohled na fragilitu a komorbidity)
- terapie přidružených onemocnění (art. hypertenze, d. mellitus, infekty)
- úprava životosprávy (optimalizace tělesné váhy, optimalizace příjmu tekutin, poměru makronutrientů ve stravě)

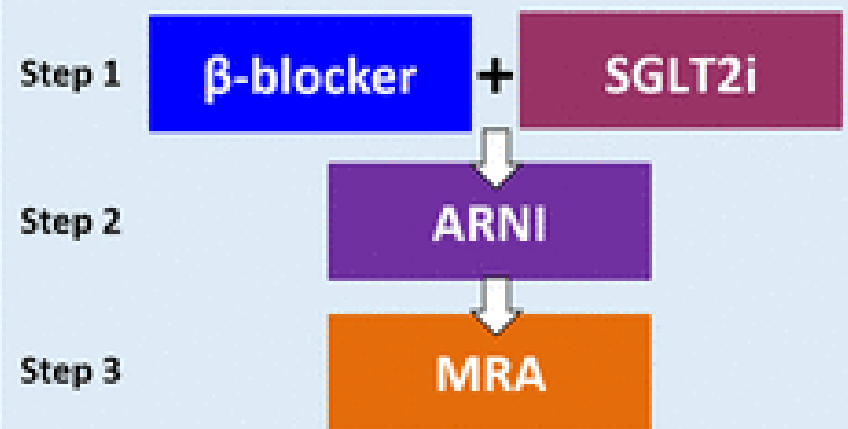
Nová sekvence medikace pro HFrEF?

Conventional sequencing



*Uptitration to target doses at each step
Typically requires 6 months or more*

Proposed new sequencing



*All 3 steps achieved within 4 weeks
Uptitration to target doses thereafter*