



**VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE**



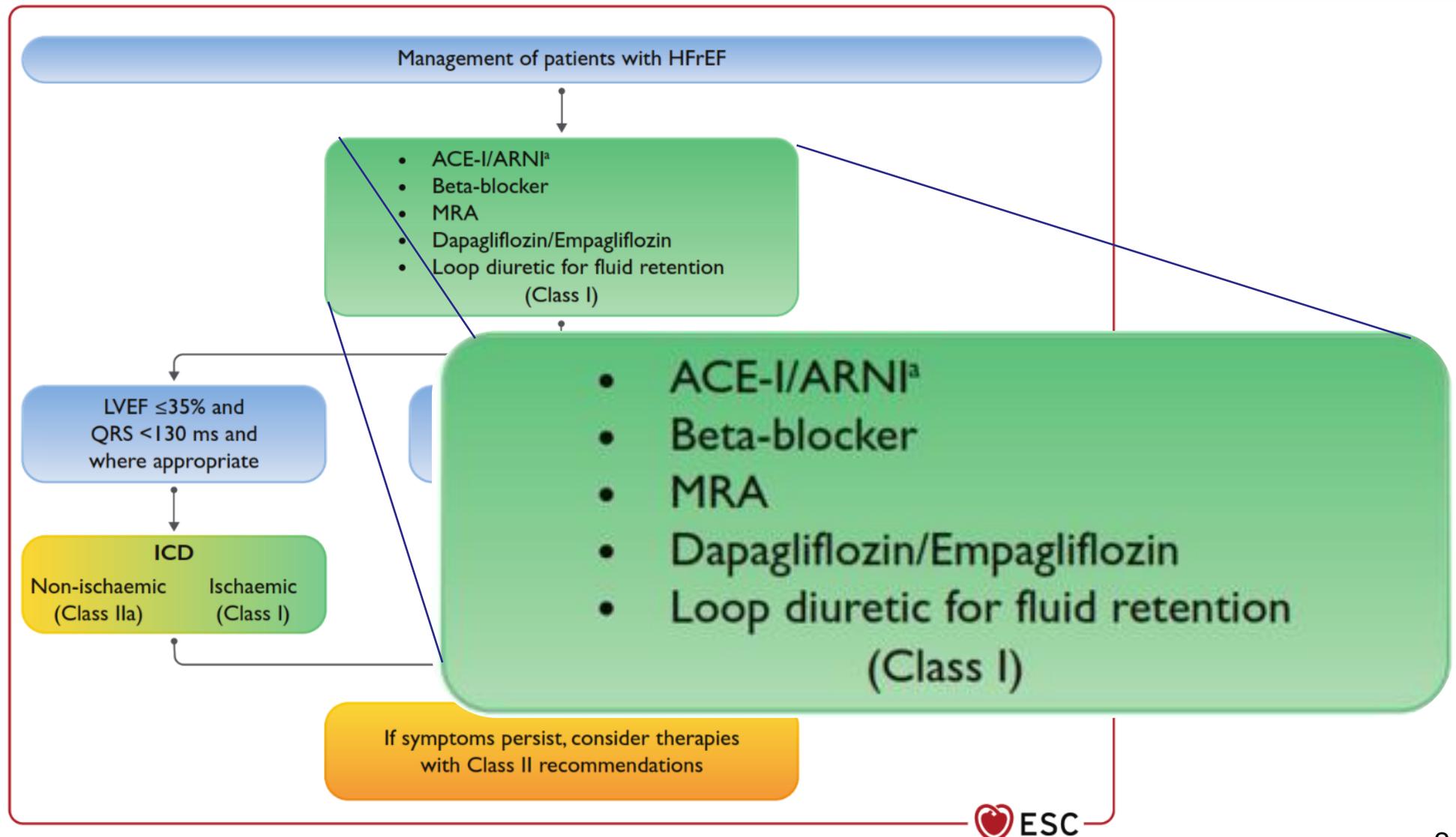
**1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA**
Univerzita Karlova

JAK ZMĚNILA MODERNÍ FARMAKOTERAPIE PACIENTŮ PO IM A SE SRDEČNÍM SELHÁNÍM JEJICH PROGNÓZU

POTŘEBUJÍ SKUTEČNĚ VŠICHNI ZAJIŠTĚNÍ ICD?

Aleš Linhart

Doporučení ESC 2021 – léčba HF-rEF



Diuretika mohou zvyšovat riziko arytmiických příhod

6797 patients with an ejection fraction <0.36 enrolled in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)

Univariantní analýza

	RR (95% CI) ¹	<i>P</i>
No diuretic	1.00	...
Any diuretic	1.85 (1.52–2.24)	0.0001
Non–potassium-sparing diuretic	1.80 (1.48–2.18)	0.0001
Potassium-sparing diuretic	0.86 (0.60–1.25)	0.5

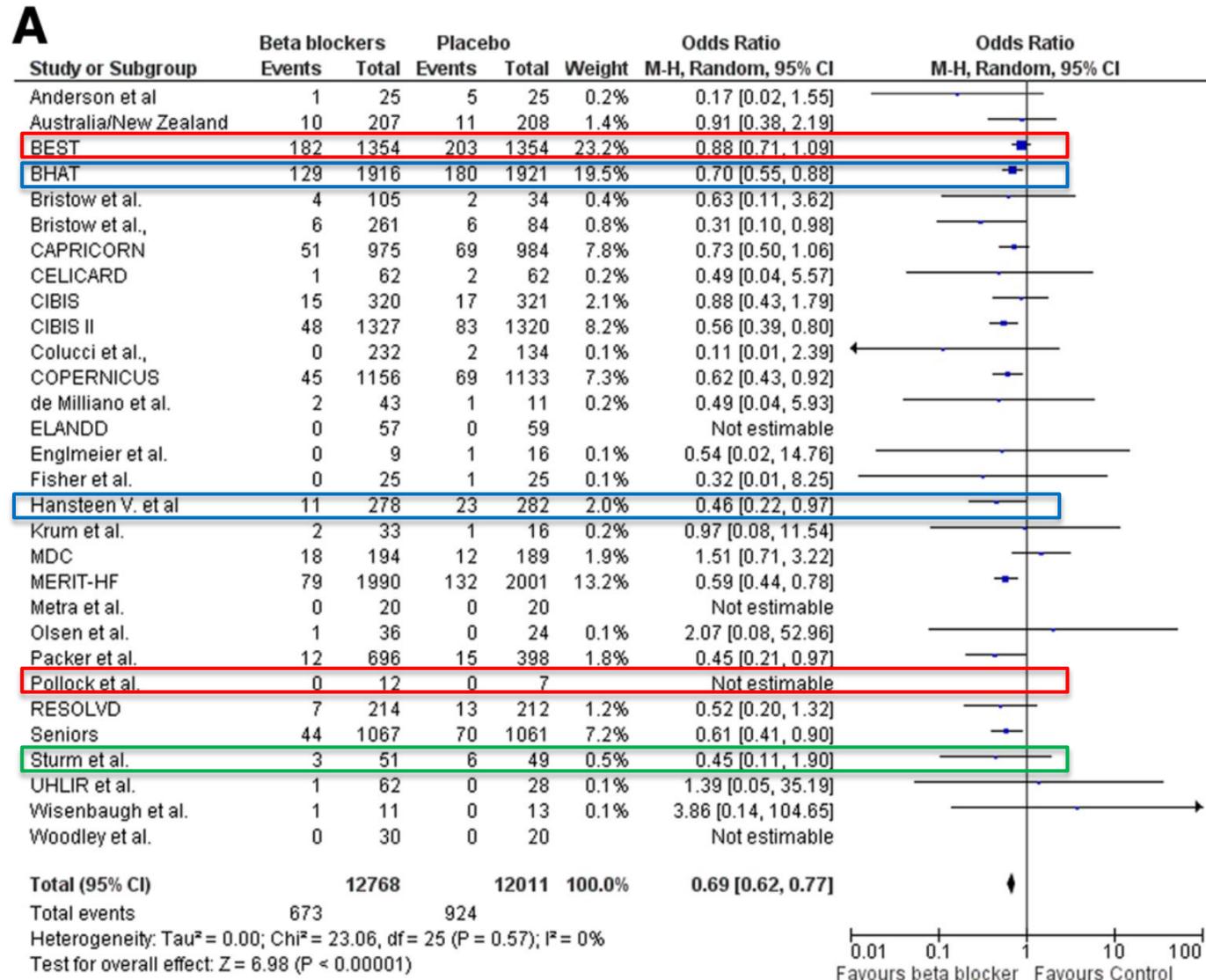
Multivariantní analýza

	RR (95% CI)	<i>P</i>
No diuretic	1.00	...
Any diuretic	1.37 (1.08–1.73)	0.009
Non–potassium-sparing diuretic	1.33 (1.05–1.69)	0.02
Potassium-sparing diuretic	0.90 (0.61–1.31)	0.6

The multivariate Cox model also included study drug allocation (enalapril or placebo); age; sex; EF; NYHA class; history of angina, MI, revascularization, hypertension, diabetes, or tobacco use; and baseline use of digoxin, β -blockers, antiarrhythmic agents, aspirin, or anticoagulants.

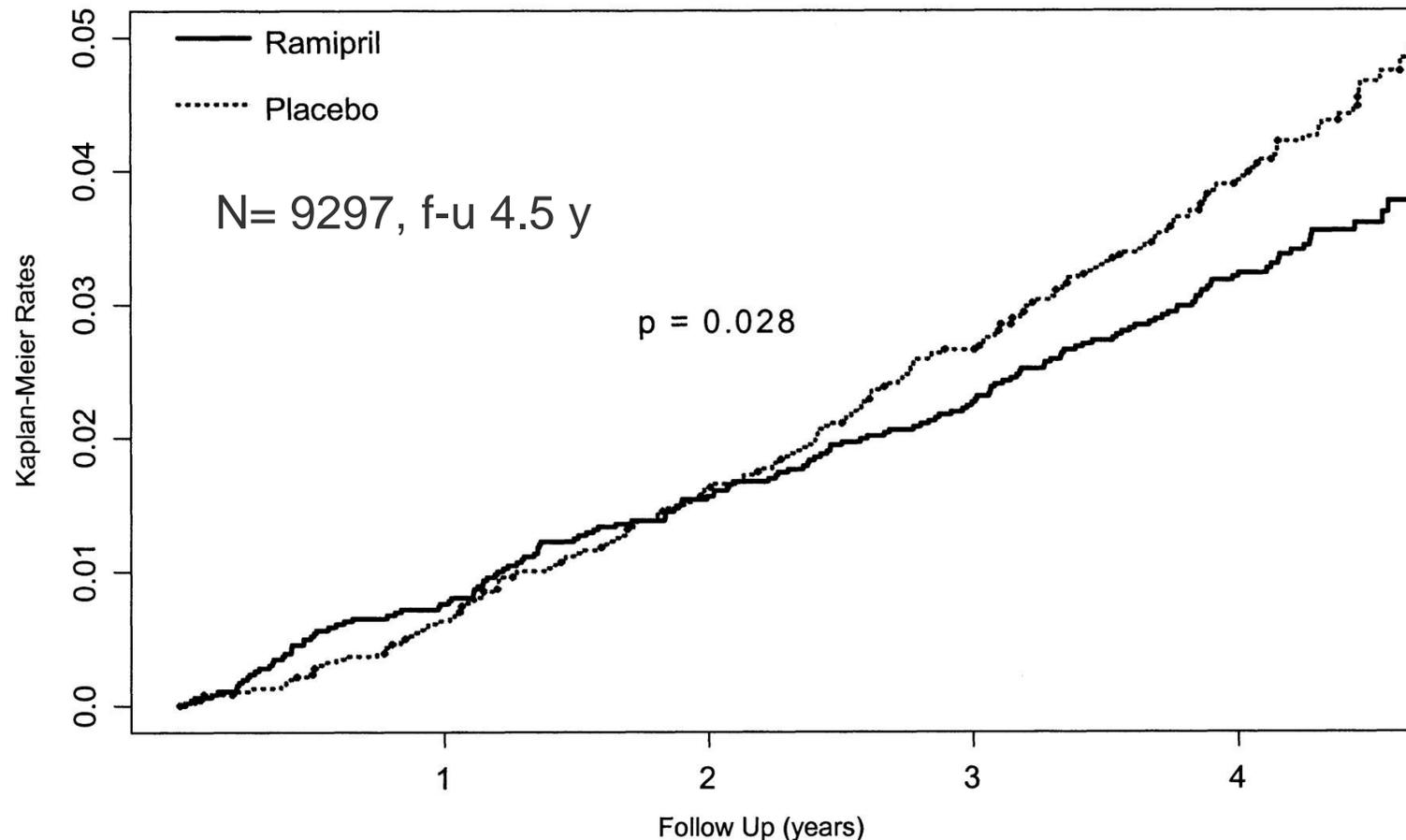
Betablokátory

- OR 0,69
- (0,62-0,77)
- Kromě schválených BB zahrnovalo i **bucindolol**, **propranolol** a **atenolol**



ACEi snižují riziko SCD i u nemocných bez srdečního selhání a bez dysfunkce LK – studie HOPE

- The composite outcome of sudden death and nonfatal resuscitated cardiac arrest was significantly reduced by 21% in the patients randomized to ramipril therapy compared with those randomized to placebo. There were 155 (3.3%) primary outcome events in patients randomized to ramipril therapy and 195 (4.2%) in patients randomized to placebo (RR 0.79, 95% CI 0.64 to 0.98, $P=0.028$)



ACEi redukují riziko SCD u nemocných po IM o 20%

All-cause mortality:

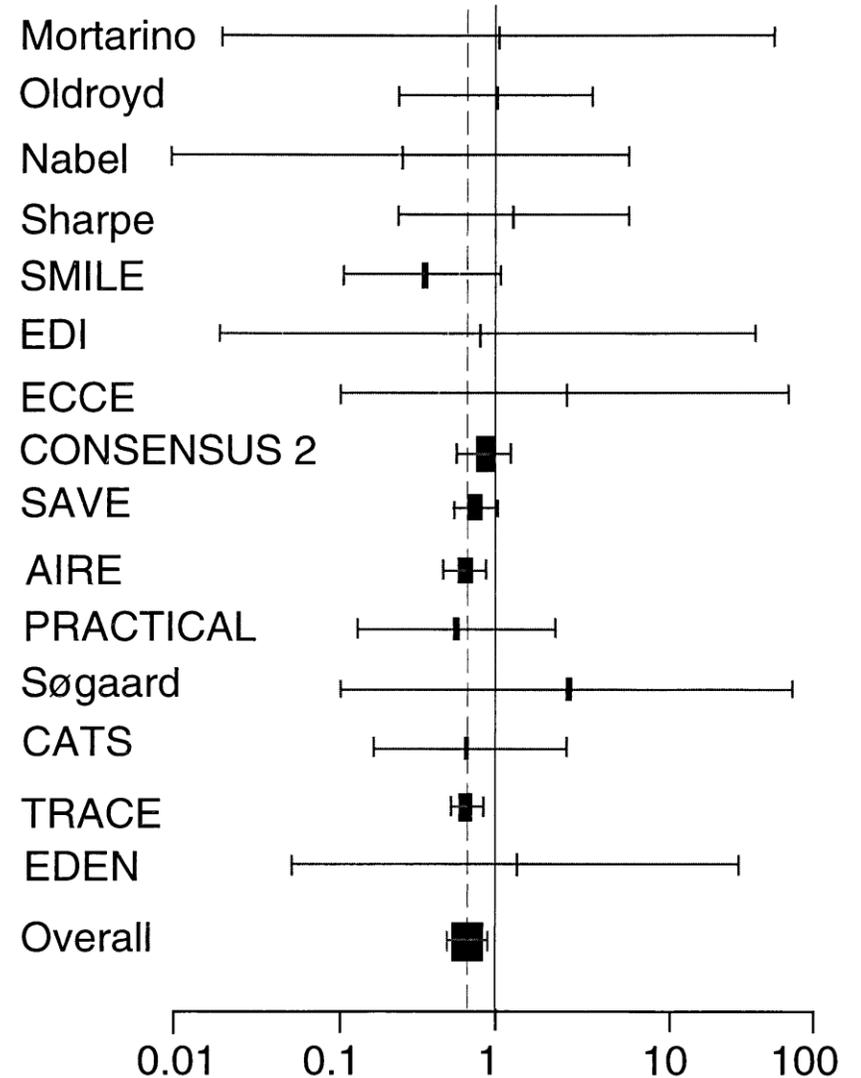
Odds Ratio (OR) = 0.83; 95% CI: 0.71–0.97

Cardiovascular death:

OR = 0.82; 95% CI: 0.69–0.97

Sudden cardiac death:

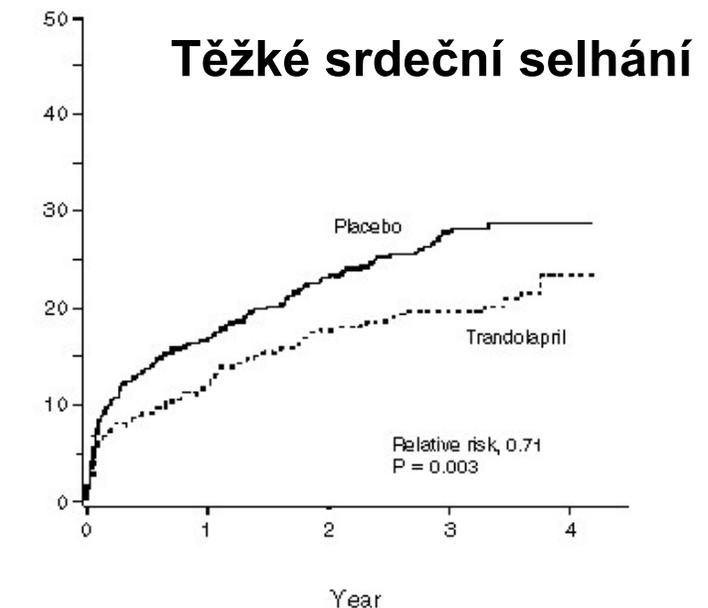
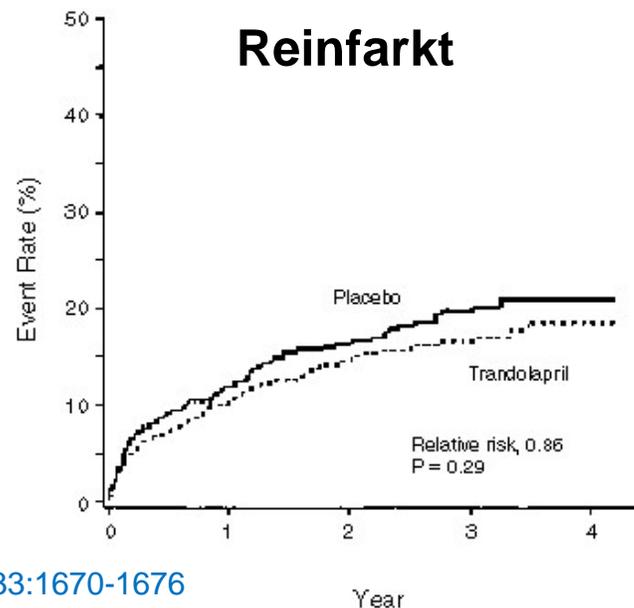
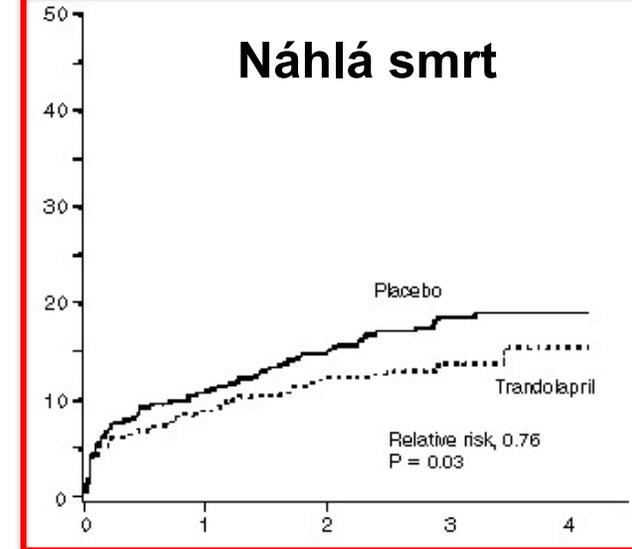
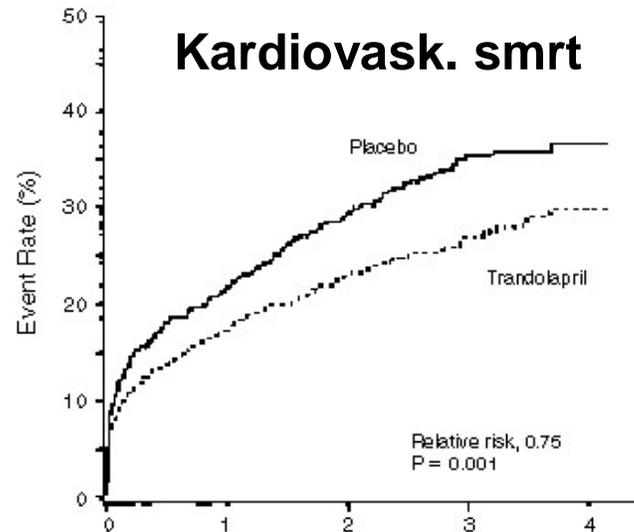
OR = 0.80; 95% CI: 0.70–0.92



TRACE (trandolapril) u nemocných se srdečním selháním po IM

- 6676 consecutive patients with myocardial infarction
- 2606 patients had echocardiographic evidence of EF <35 percent).

sudden death RR 0.76;
95 %CI, 0.59 to 0.98;
P = 0.03

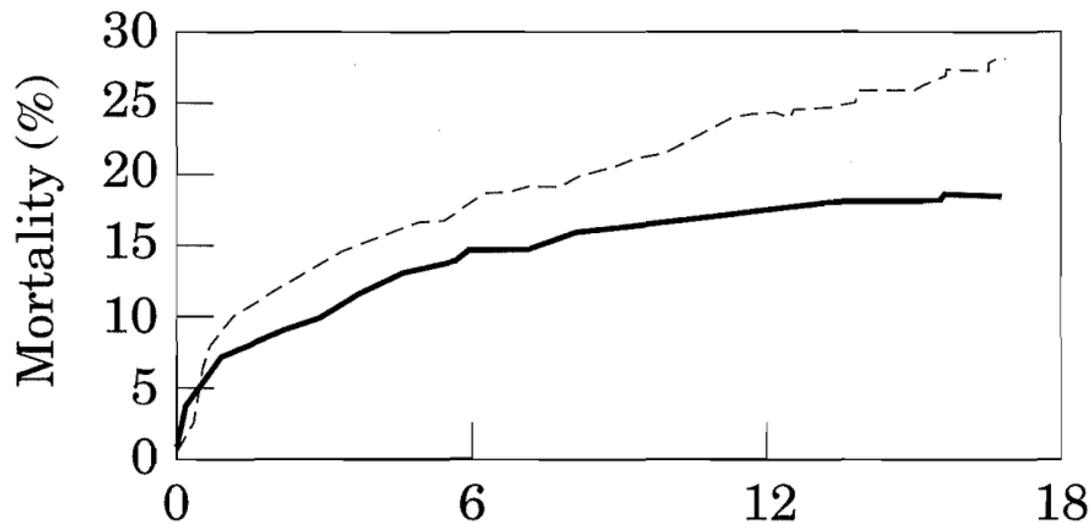


AIRE ramipril

2006 patients with clinical or radiological evidence of heart failure within 2-9 days of a myocardial infarction

Sudden death accounted for 54% of all deaths and 93% of out-of-hospital deaths

Only 39% of sudden deaths were considered to be due to arrhythmias.

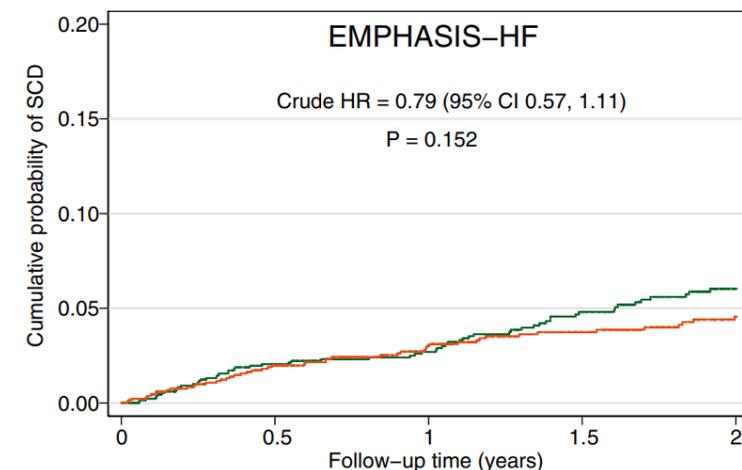
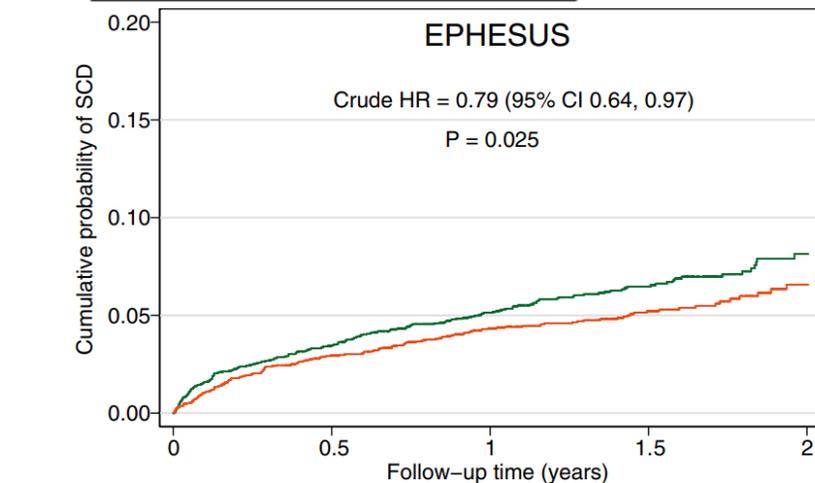
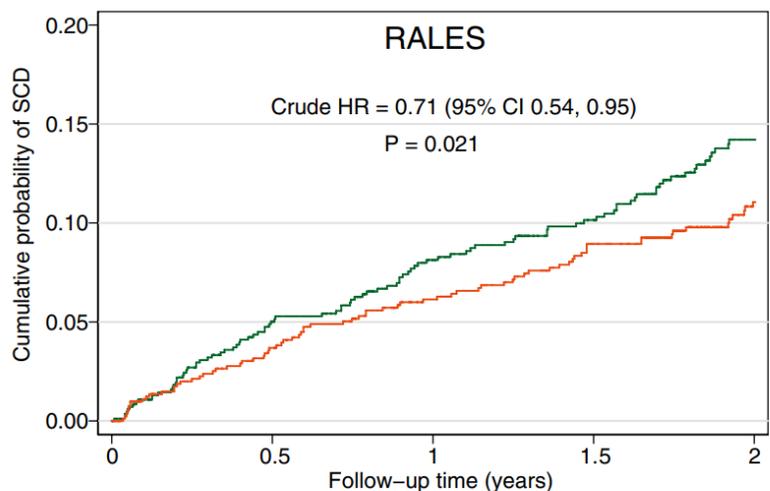
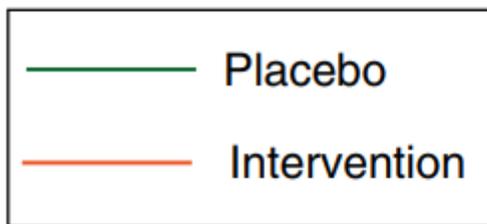


Mode of death	Placebo	Ramipril	Total (%)
Sudden cardiac	121 (55%)	89 (52%)	210 (54%)
Circulatory failure	77 (35%)	66 (39%)	143 (36%)
Stroke	3	4	7 (2%)
Other vascular	6	2	8 (2%)
Non-vascular	15	9	24 (6%)
Total	222	170	392*

* $P=0.002$.

MRA vs. placebo – redukce SCD

75% nemocných s LVEF < 35%, lepší efekt u nízké EF, mladších a užívajících BB



Number at risk

	0	0.5	1	1.5	2
Placebo	841	719	621	557	370
Intervention	822	732	663	597	407

Number at risk

	0	0.5	1	1.5	2
Placebo	3313	2984	2418	1231	324
Intervention	3319	3044	2463	1273	340

Number at risk

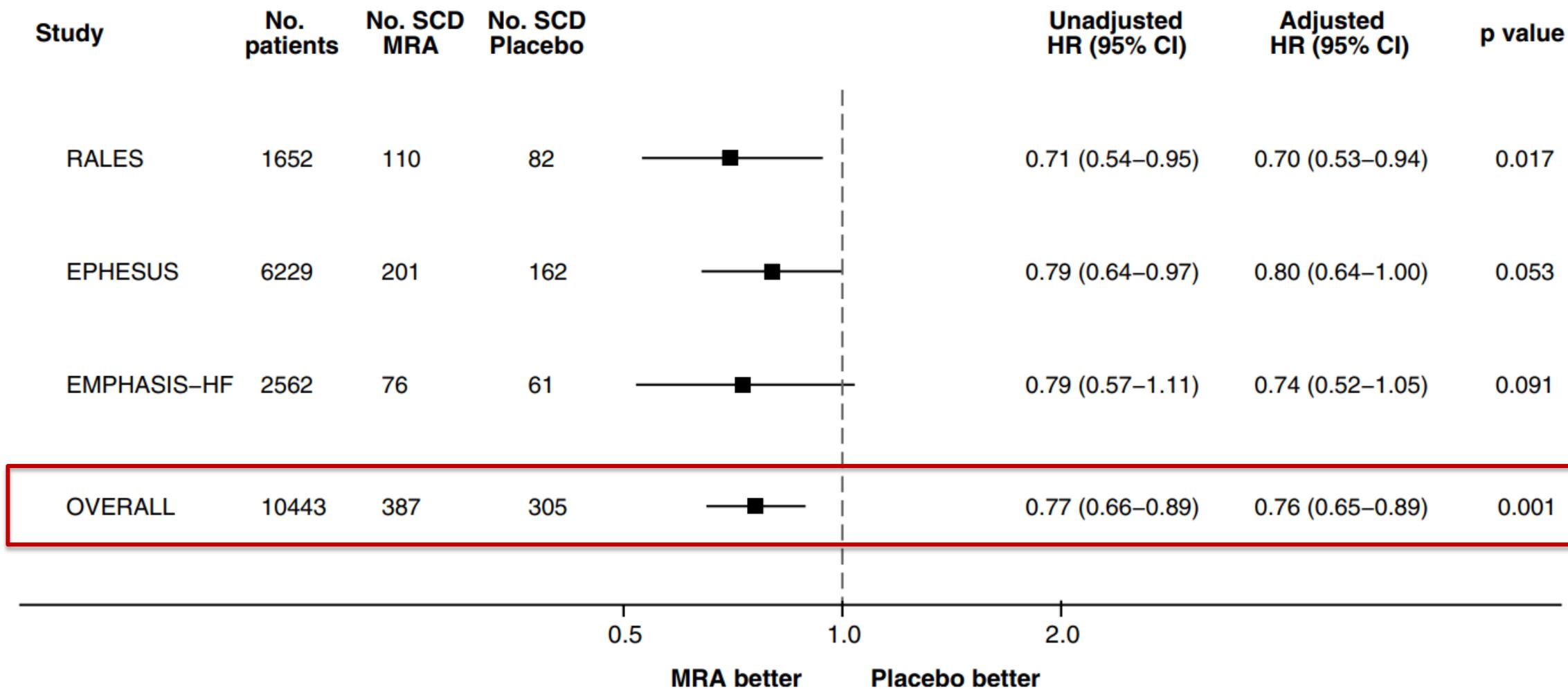
	0	0.5	1	1.5	2
Placebo	1373	1153	964	778	605
Intervention	1364	1146	985	809	643

HR 0,71

HR 0,79

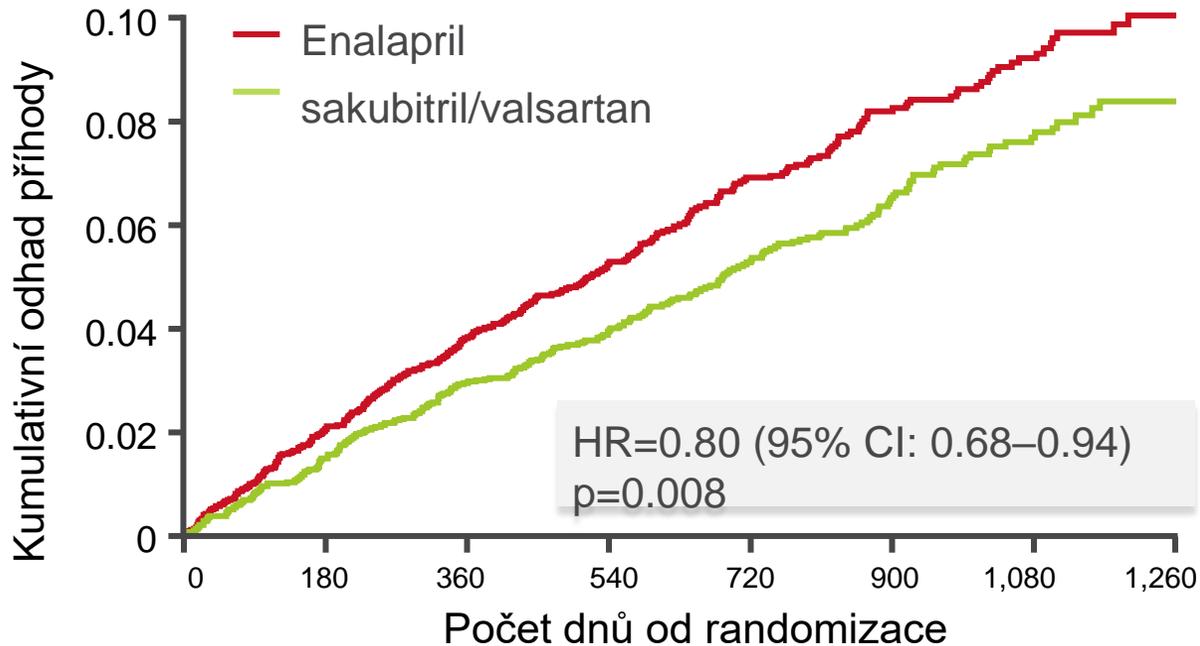
HR 0,79

MRA vs. placebo – redukce SCD



PARADIGM – HF

Sakubitril/valsartan významně snížil počet náhlých SCD vs. enalapril



ICD mělo pouze 14,9% nemocných (vs. potenciálně indikovaných 85%)

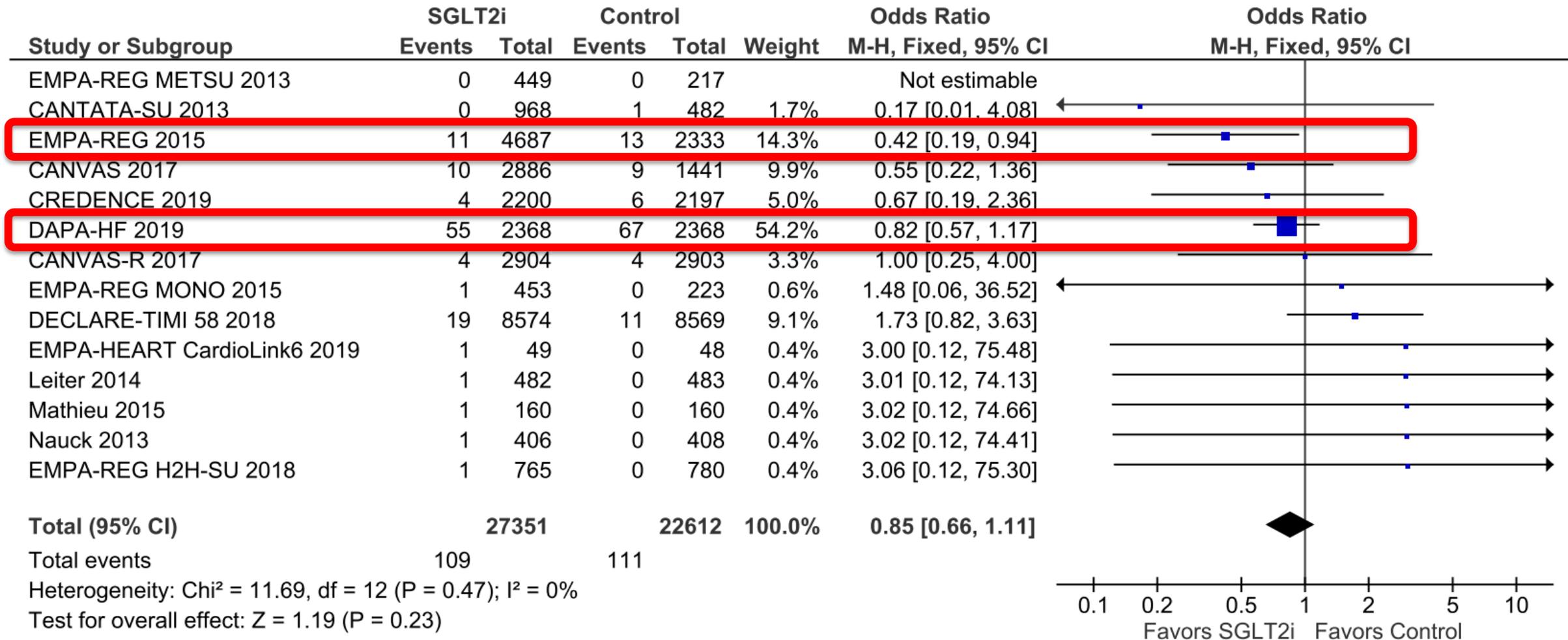
	Náhlá srdeční úmrtí n (%)	Hazard ratio, sakubitril/valsartan vs enalapril (95% CI)	p-hodnota pro interakci
-ICD	525 (93.6%)	0.82 (0.69–0.98)	0.17
+ICD	36 (6.4%)	0.49 (0.25–0.98)	

Počet pacientů v riziku	0	180	360	540	720	900	1,080	1,260
sakubitril/valsartan	4,187	3,891	3,478	2,478	1,005			
Enalapril	4,212	3,860	2,410	994				

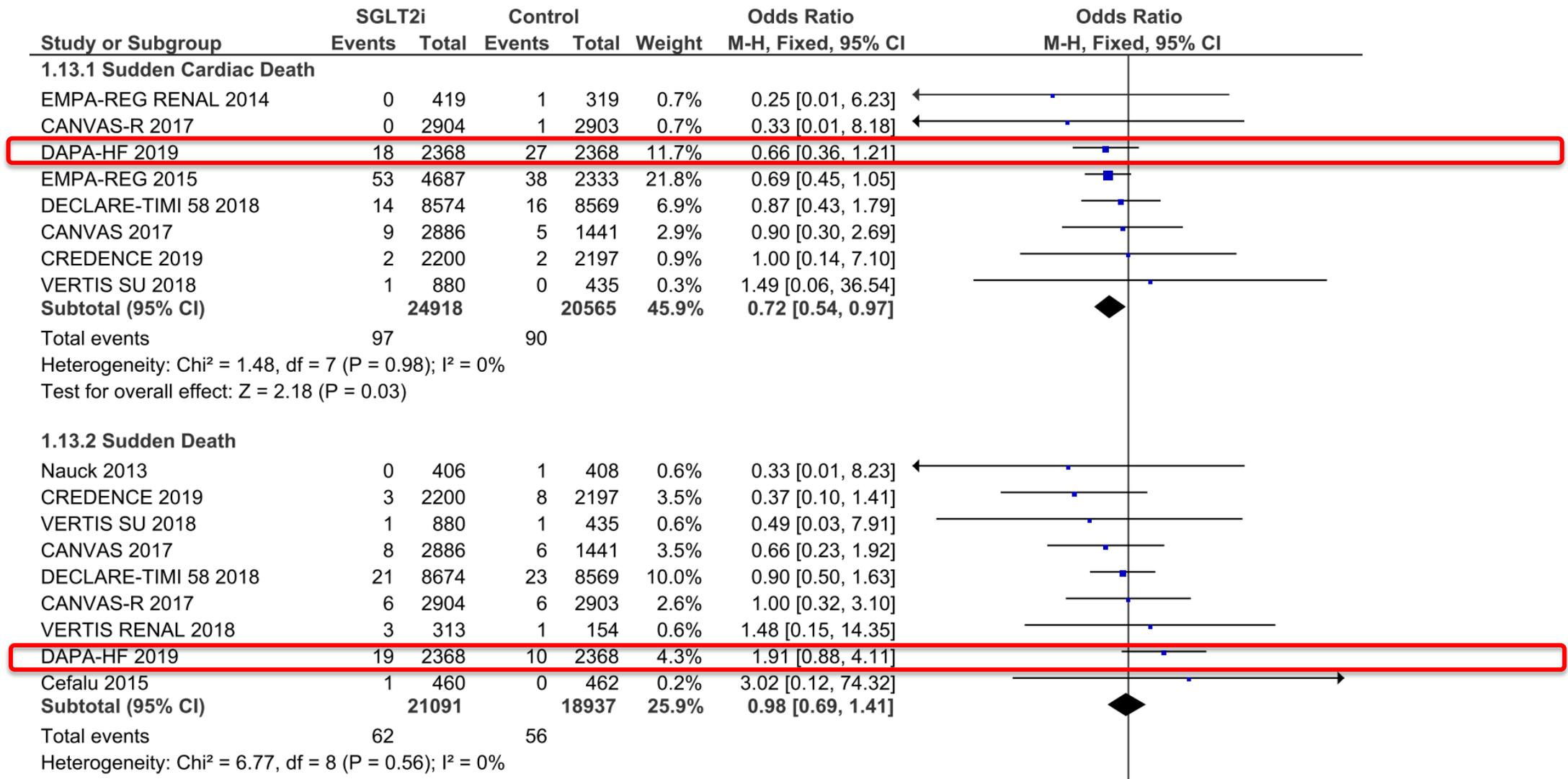
Zresuscitovaná náhlá úmrtí* se stala u 16 pacientů léčených sakubitril/valsartan vs. 28 pacientů léčených enalaprilem (HR 0.57, 95% CI: 0.31–1.04, p=0.07).

Sakubitril/valsartan významně redukoval riziko kombinovaných zresuscitovaných a neresuscitovaných náhlých úmrtí a to o 22% ve srovnání s enalaprilem (HR 0.78, 95% CI: 0.66–0.92, p=0.002)

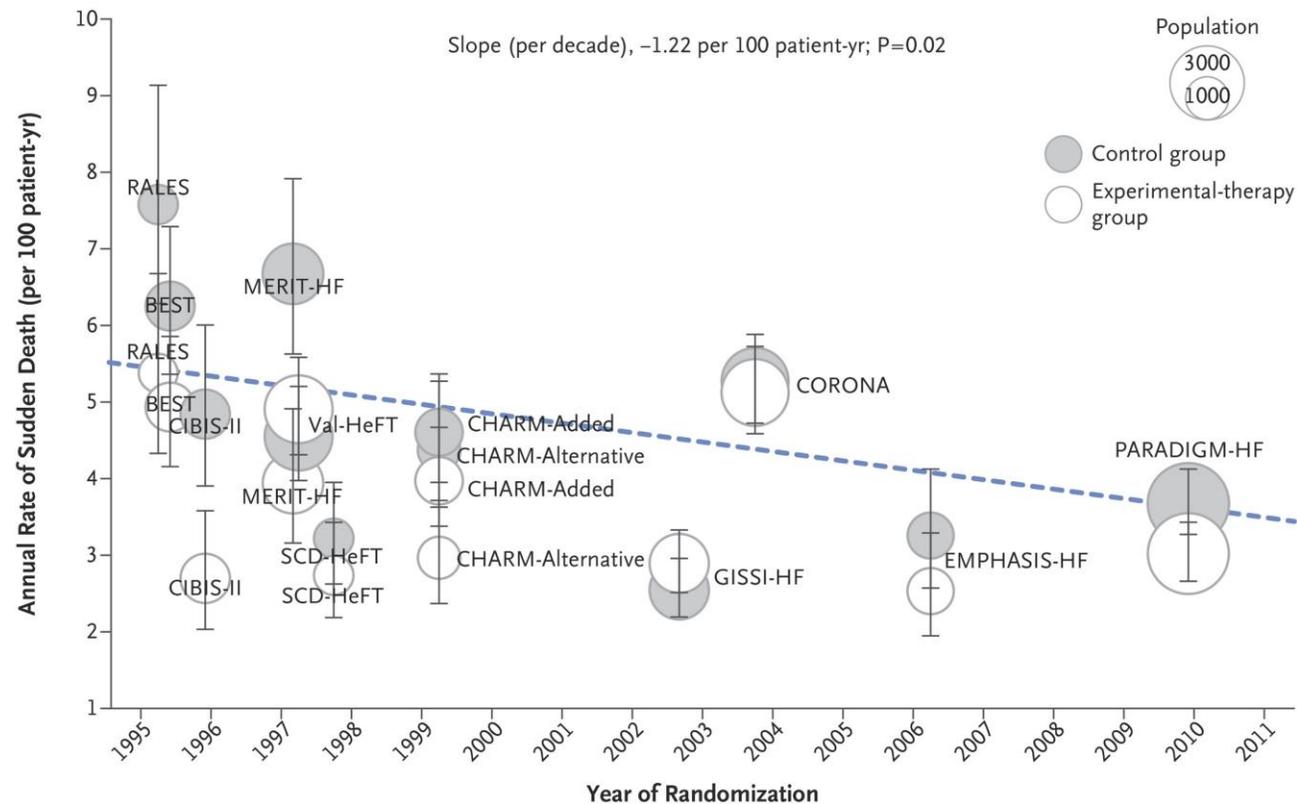
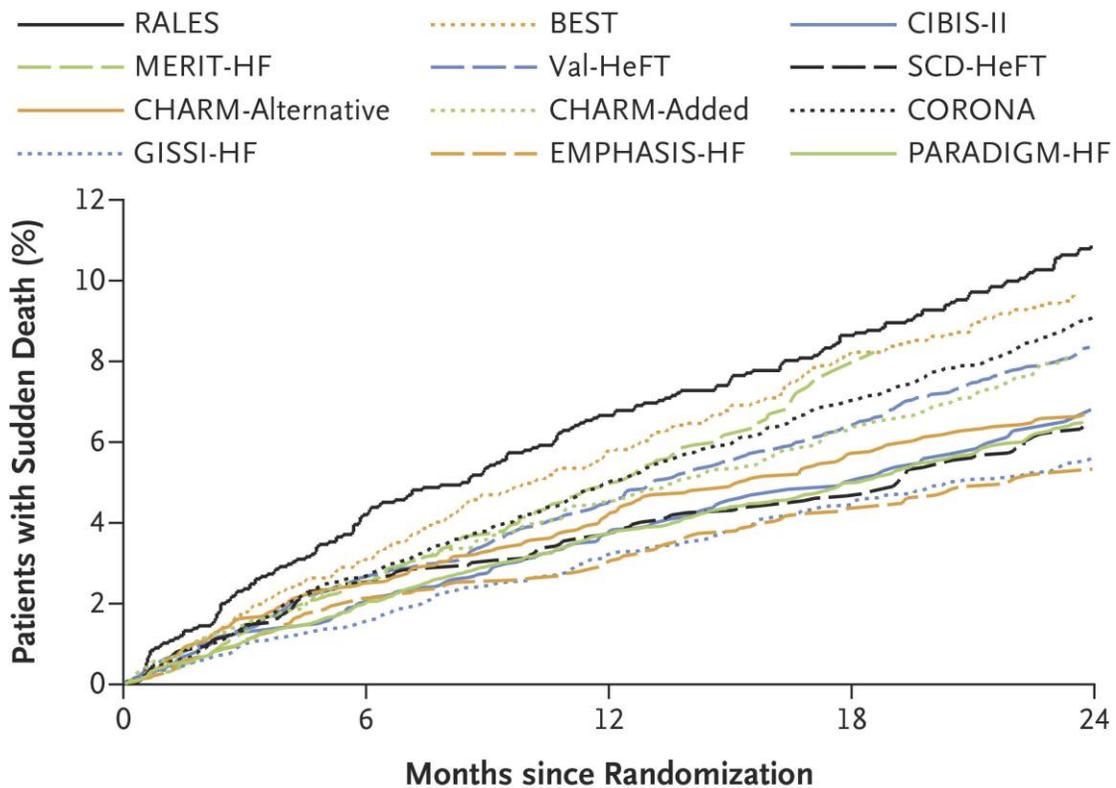
Riziko komorových arytmií při léčbě SGLT2i



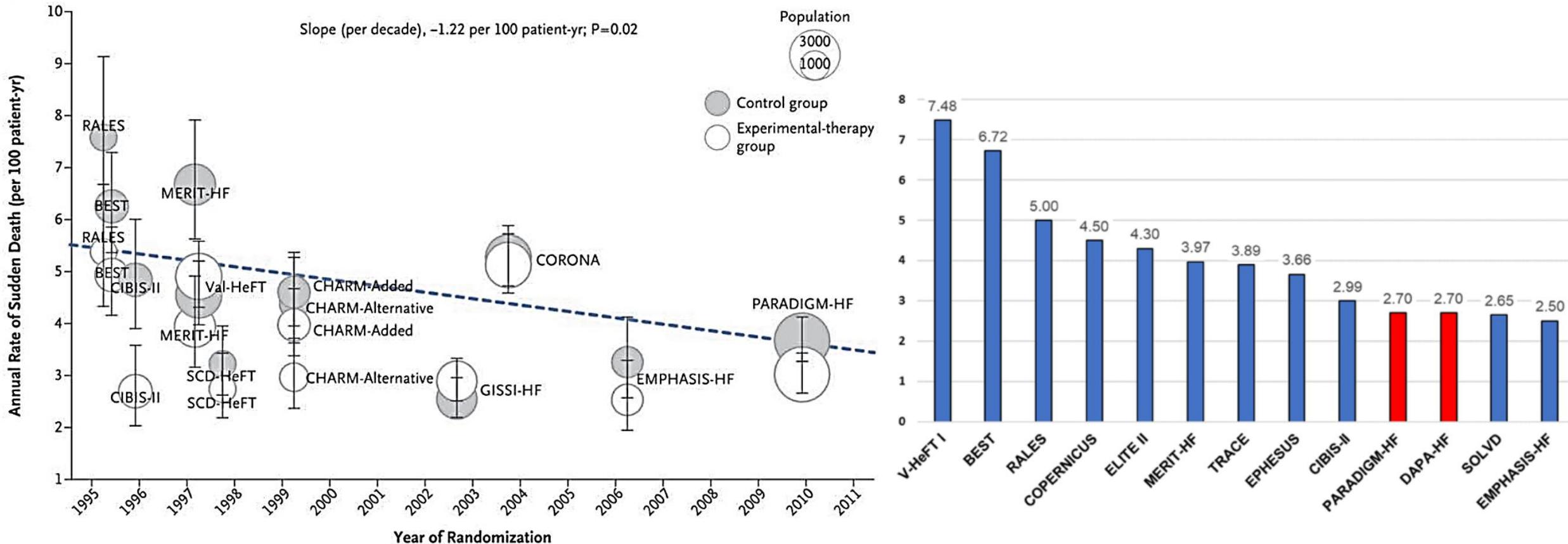
Riziko náhlých úmrtí při léčbě SGLT2i



Riziko SCD v randomizovaných studiích je heterogenní a zdánlivě klesá v čase



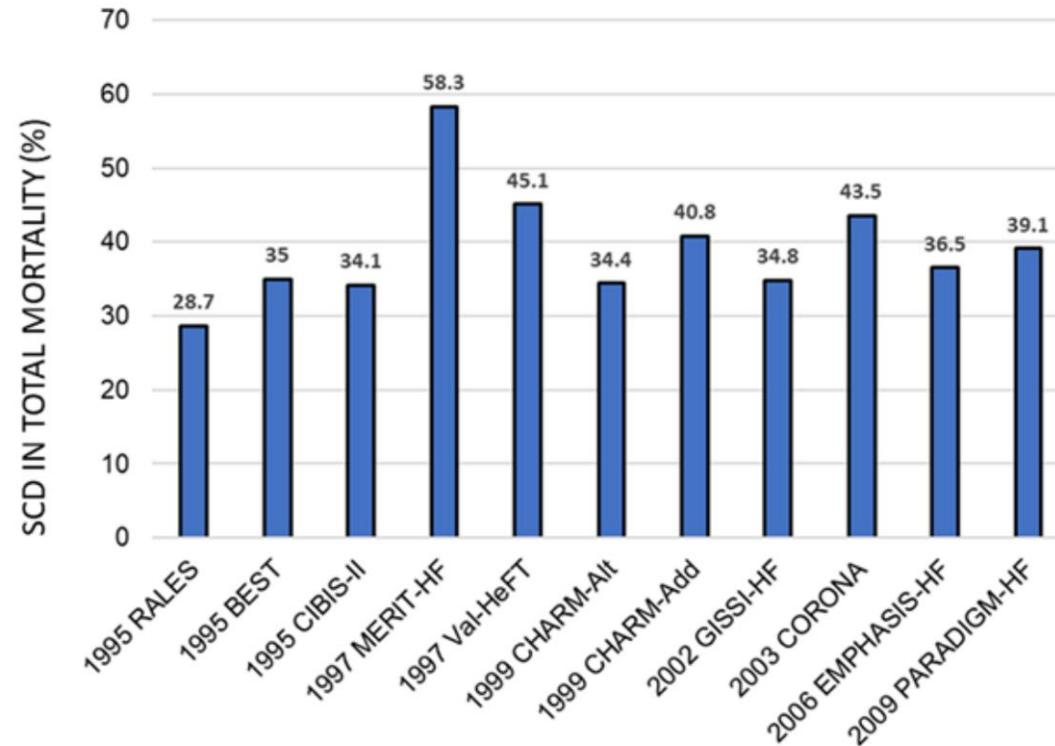
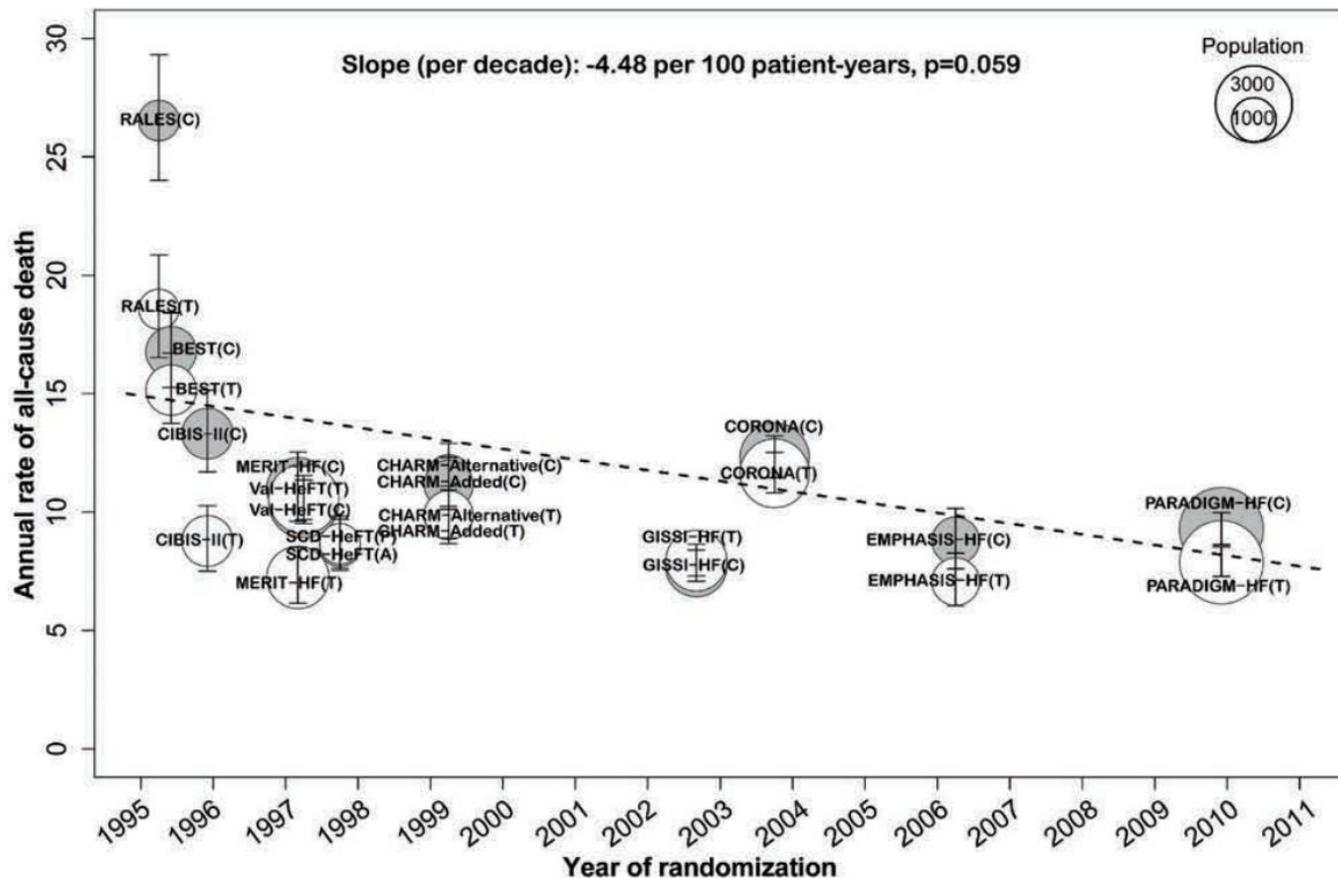
Snižující se četnost případů náhlé srdeční smrti



S pokroky ve farmakoterapii klesá procento nemocných umírajících náhlou srdeční smrtí

Shen et al. N Engl J Med 2017;377:41-51
 Leyva et al. Circulation. 2023;147:759–767.

Snižující se četnost celkových úmrtí ve studiích vs. proporce nemocných umírajících náhle



Snižující se četnost náhlých úmrtí je v korelaci se snižující se úmrtností celkově, proporce nemocných s náhlými úmrtími je i nadále vysoká

Vypovídají nedávné studie relevantně o významu ICD?

ICDs received a Class I (level of evidence A) guideline recommendation for patients with HF in 2008

Studie	Intervence	EF inclusion	% indikované k ICD	% nemocných s ICD
PARADIGM-HF	Sac/Val	EF<40%	85%	14,8%
DAPA HF	Dapagliflozin	EF<40%		26%
EMPEROR REDUCED	Empagliflozin	EF<40%	73%	31,4%
VICTORIA	Vericiguat	EF<40%		27,8%
COMMANDER HF	Rivaroxaban	EF<40%		8,7%
EMPHASIS HF	Eplerenone	EF <30 (35%)	100%	15,4%
ATMOSPHERE HF	Aliskinrene	EF <35%	100%	14,9%

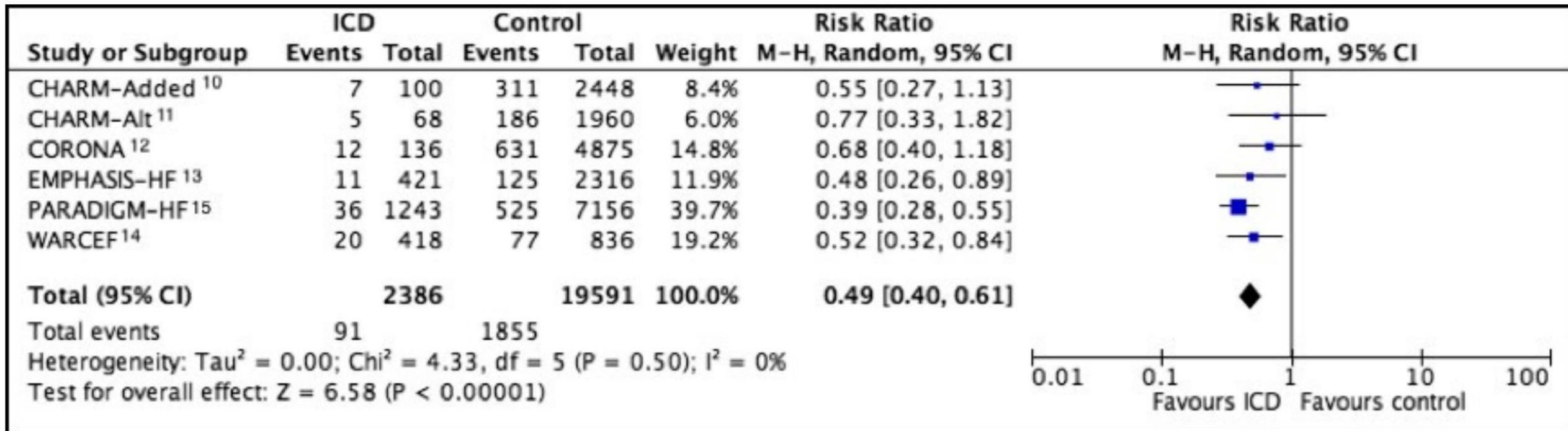
Nemocní zařazení ve velkých RCT analyzujících efekty farmakoterapie nejsou léčeni ICD podle guidelines, na rozdíl od zpravidla optimální farmakoterapie

Riziko nemocných s ICD vs. bez - metaanalýza

	Risk Ratio and 95% CI	<i>P</i> Value for Interaction
All-cause death		
Studies published before 2008	0.88 (0.75–1.04)	0.57
Studies published after 2008	0.83 (0.73–0.94)	...
Studies with EF 35% to 40% patients	0.89 (0.79–0.99)	0.27
Studies with only EF <35% patients	0.79 (0.65–0.94)	...
Studies reporting the use of CRT	0.86 (0.76–0.98)	0.70
Studies not reporting the use of CRT	0.83 (0.72–0.96)	...
Sudden cardiac death		
Studies published before 2008	0.66 (0.45–0.97)	0.09
Studies published after 2008	0.44 (0.34–0.56)	...
Studies with LVEF 35% to 40% patients	0.52 (0.38–0.73)	0.89
Studies without LVEF 35% to 40% patients	0.51 (0.35–0.74)	...
Studies reporting the use of CRT	0.41 (0.31–0.55)	0.08
Studies not reporting the use of CRT	0.60 (0.44–0.81)	...

CRT indicates cardiac resynchronization therapy; EF, Ejection Fraction; and LVEF, left ventricular ejection fraction.

ICD v klinických studiích stále spojen s nižším rizikem SCD



Risk ratio 0.49 (0.40-0.61)

Závěr

- Riziko NSS v klinických studiích v čase klesá, pokles je však paralelní s poklesem celkového rizika úmrtí
- Léky doporučené podle guidelines mají s výjimkou diuretik evidenci o snížení rizika NSS
- **Nejpřesvědčivější je evidence pro betablokátory, MRA a sacubitril/valsartan**
- Ve většině studií je optimalizována farmakoterapie, **využití ICD je ale hluboce pod očekáváním a nerespektuje doporučení**
- Metaanalýza studií ukazuje, že nemocní s implantovaným ICD mají stále lepší prognózu, než bez něj
- Evidence není dostatečná pro opuštění strategie ICD u nemocných se sníženou EF