# Léčba SRDEČNÍHO SELHÁNÍ 2019

## J. Špinar

European Heart Journal Advance Access published June 8, 2016

European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw128

ESC GUIDELINES

# 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

## The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

## Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

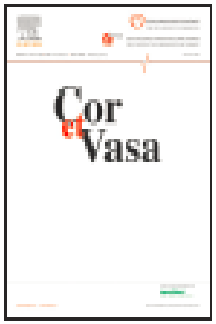
**Authors/Task Force Members: Piotr Ponikowski* (Chairperson) (Poland), Adriaan A. Voors* (Co-Chairperson) (The Netherlands), Stefan D. Anker (Germany), Héctor Bueno (Spain), John G. F. Cleland (UK), Andrew J. S. Coats (UK), Volkmar Falk (Germany), José Ramón González-Juanatey (Spain), Veli-Pekka Harjola (Finland), Ewa A. Jankowska (Poland), Mariell Jessup (USA), Cecilia Linde (Sweden), Petros Nihoyannopoulos (UK), John T. Parissis (Greece), Burkert Pieske (Germany), Jillian P. Riley (UK), Giuseppe M. C. Rosano (UK/Italy), Luis M. Ruilope (Spain),**

Cor et Vasa

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/crvasa



Doporučení pro… | Guidelines

# Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016.

## Připraven Českou kardiologickou společností

ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

(Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology)

**Jindřich Špinar[a], Jaromír Hradec[b], Lenka Špinarová[c], Jiří Vítovec[c]**

[a] *Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česká republika*

[b] *III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česká republika*

[c] *I. interní kardioangiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Česká republika*

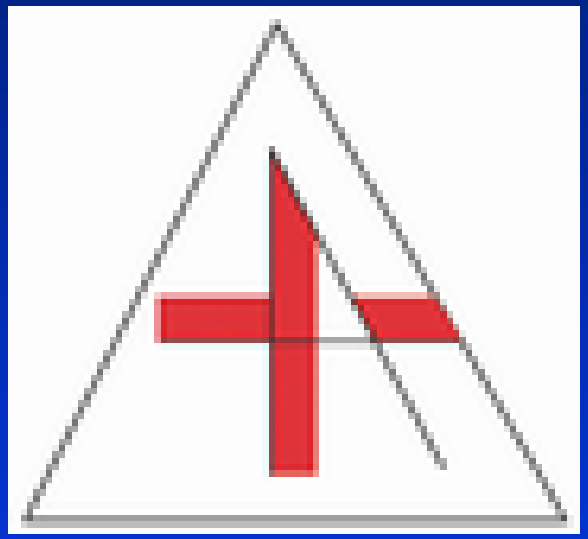
# 7. Pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction

## 7.1 Objectives in the management of heart failure

The goals of treatment in patients with HF are to improve their clinical status, functional capacity and quality of life, prevent hospital admission and reduce mortality. The fact that several drugs for HF have shown detrimental effects on long-term outcomes, despite showing beneficial effects on shorter-term surrogate markers, has led regulatory bodies and clinical practice guidelines to seek mortality/morbidity data for approving/recommending therapeutic interventions for HF. However, it is now recognized that preventing HF hospitalization and improving functional capacity are important benefits to be considered if a mortality excess is ruled out.[159–161]

# FAR NHL

**FARmakoterapie a NeuroHumoráLní aktivace u nemocných s chronickým srdečním selháním**

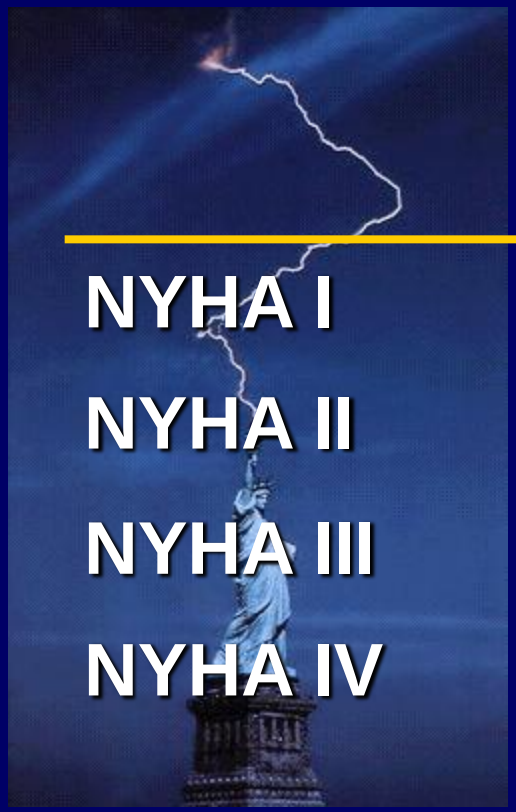


# Blokáda RAAS

- **ACE inhibitory (ACE-I)**
- **Blok. receptorů pro AII (ARB)**
- *Betablokátory*
- **Blok. aldosteronu (BRA)**
- *Blokátory reninu (IR)*
- **Sacubitril valsartan**

# Studie s inhibitory ACE u CHSS

metaanalýza studií s chronickým srdečním selháním



| | *Mortalita* | |
|---|---|---|
| | *inhibitory ACE (%)* | *kontroly (%)* |
| NYHA I | 3,2 | 4,9 |
| NYHA II | 13,7 | 18,2 |
| NYHA III | 16,5 | 23,8 |
| NYHA IV | 28,1 | 45,1 |

# ACE inhibitory

## 7.2 Treatments recommended in all symptomatic patients with heart failure with reduced ejection fraction

### 7.2.1 Angiotensin-converting enzyme inhibitors

ACEIs have been shown to reduce mortality and morbidity in patients with HFrEF[2,5,163–165] and are recommended unless contraindicated or not tolerated in all symptomatic patients. ACEIs should be up-titrated to the maximum tolerated dose in order to achieve adequate inhibition of the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS). There is evidence that in clinical practice the majority of patients receive suboptimal doses of ACEI.[166] ACEIs are also recommended in patients with asymptomatic LV systolic dysfunction to reduce the risk of HF development, HF hospitalization and death

# ACE inhibitory

| Indikace | Stav |
|---|---|
| I, A | CHSS na podkladě systolické dysfunkce levé komory |
| I, A | Asymptomatická dysfunkce po IM |
| I, B | Asymptomatická dysfunkce bez IM |
| IIa, A | ICHS bez dysfunkce LK, léčba HT |

# ACE inhibitory

| | |
|---|---|
| 1. | Před zahájením léčby se vyvarovat vysokých dávek diuretik |
| 2. | První dávku možno podat večer. Při podání ráno nutno monitorovat TK 3-4 hod |
| 3. | Začínat malou dávkou a zvolna titrovat (14 dní) |
| 4. | V průběhu titrace kontrolovat renální fce a iontogram. Později kontroly 1 x 3-6 měsíců |
| 5. | Při zahájení nenasazovat současně kalium šetřící diuretika |
| 6. | Nepodávat nesteroidní antirevmatika, snižují účinnost ACE-I |
| 7. | Při každém zvýšení dávky kontrolovat TK |

# Inhibitory ACE - kontraindikace

- Nebudou léčeni:
  - **Oboustranná stenoza arteria renalis**
  - **Intolerance inhibitorů ACE – angioedém**
  - **Gravidita či riziko gravidity**
  - **Známá alergická reakce**
  - **Intolerance inhibitorů ACE – kašel ???**
  - **Hypotenze (TKs < 90 mmHg)**
  - **Těžká CHRI (kreatinin > 250 (180) mmol/l)**
  - **Hyponatremie, hypovolemie, hyperkalemie**
  - **Akutní dekompenzace**

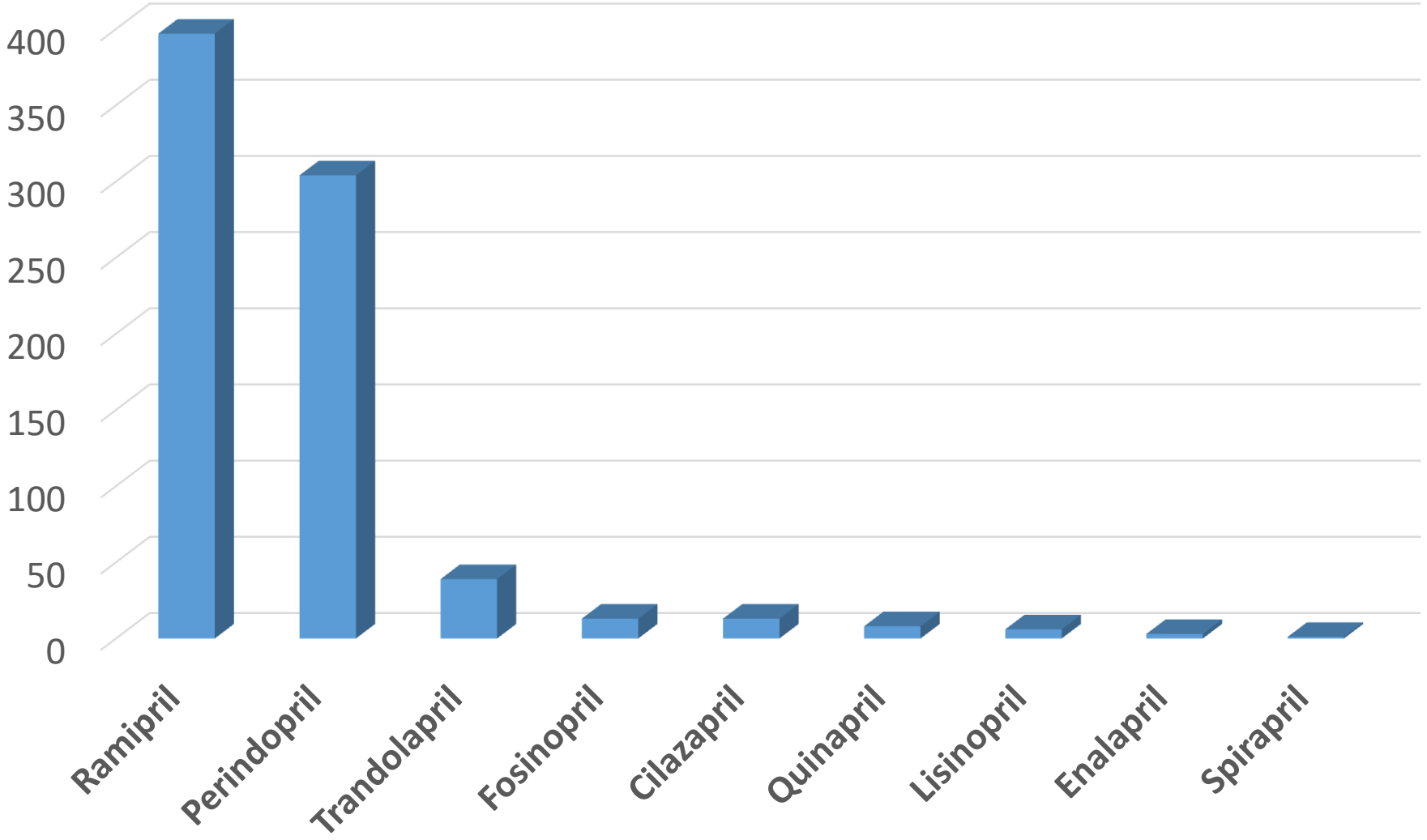
# Doporučené denní dávky inhibitorů ACE

| Přípravek | Úvodní dávka (mg) | Cílová dávka (mg) |
|---|---|---|
| Captopril | 3 x 6,25 | 3 x – 50 |
| Enalapril | 1-2 x 2,5 | 2 x –10- 20 |
| Lisinopril | 1 x 2,5 | 1 x 20 |
| Ramipril | 1 x 1,25-2,5 | 1 x 10 |
| Trandolapril | 1 x 0,5 | 1 x 4 |

# Doporučené denní dávky inhibitorů ACE

| Přípravek | Úvodní dávka (mg) | Cílová dávka (mg) |
|---|---|---|
| Captopril | 3 x 6,25 | 3 x – 50 |
| Enalapril | 1-2 x 2,5 | 2 x – 20 |
| Lisinopril | 1 x 2,5 | 1 x 20 |
| Ramipril | 1 x 1,25-2,5 | 1 x 10 |
| Trandolapril | 1 x 0,5 | 1 x 4 |
| Perindopril erbum | 1 x 2 | 1 x 8 |
| Perindopril arginin | 1 x 2,5 | 1 x 10 |

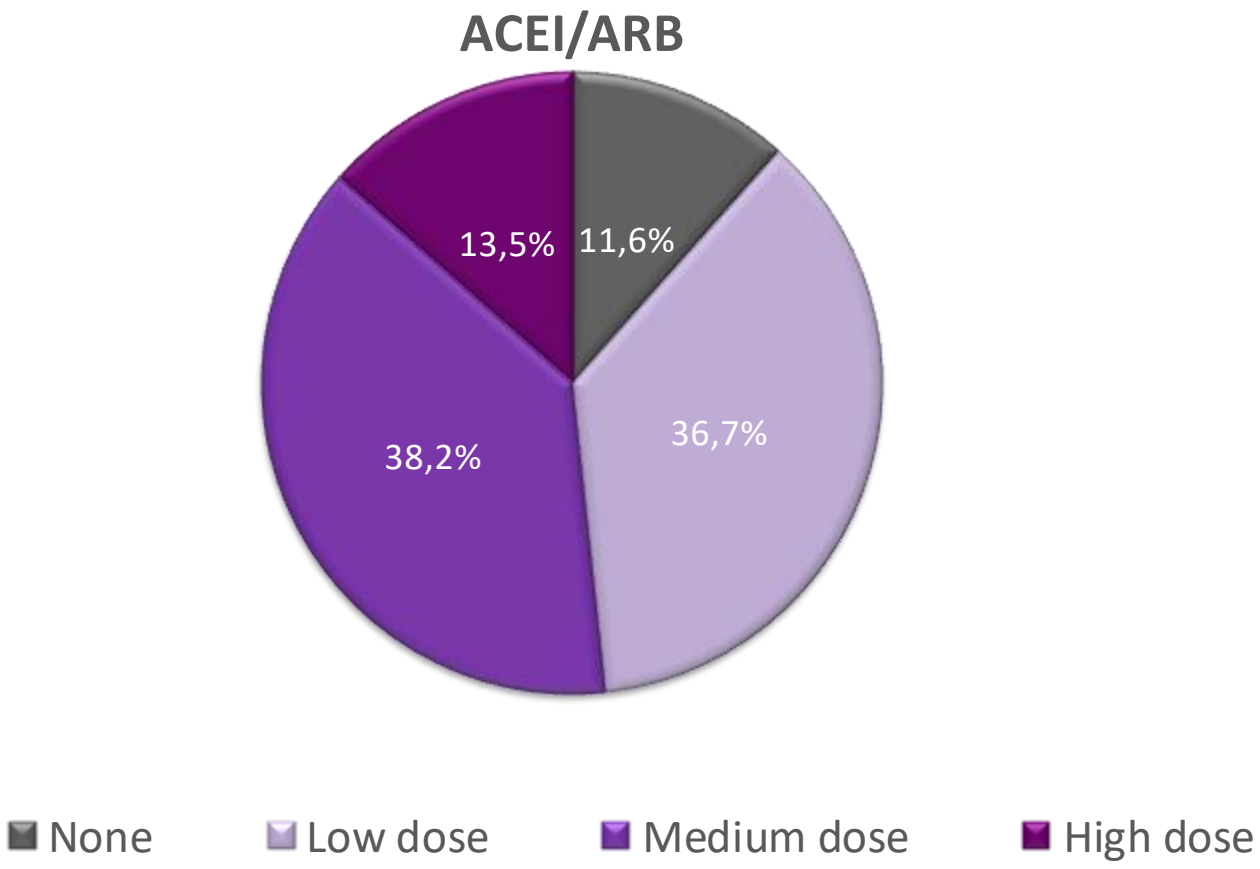
# ACE inhibitory



FAR NHL

N = 1100

# Dávka ACE-I/ARB

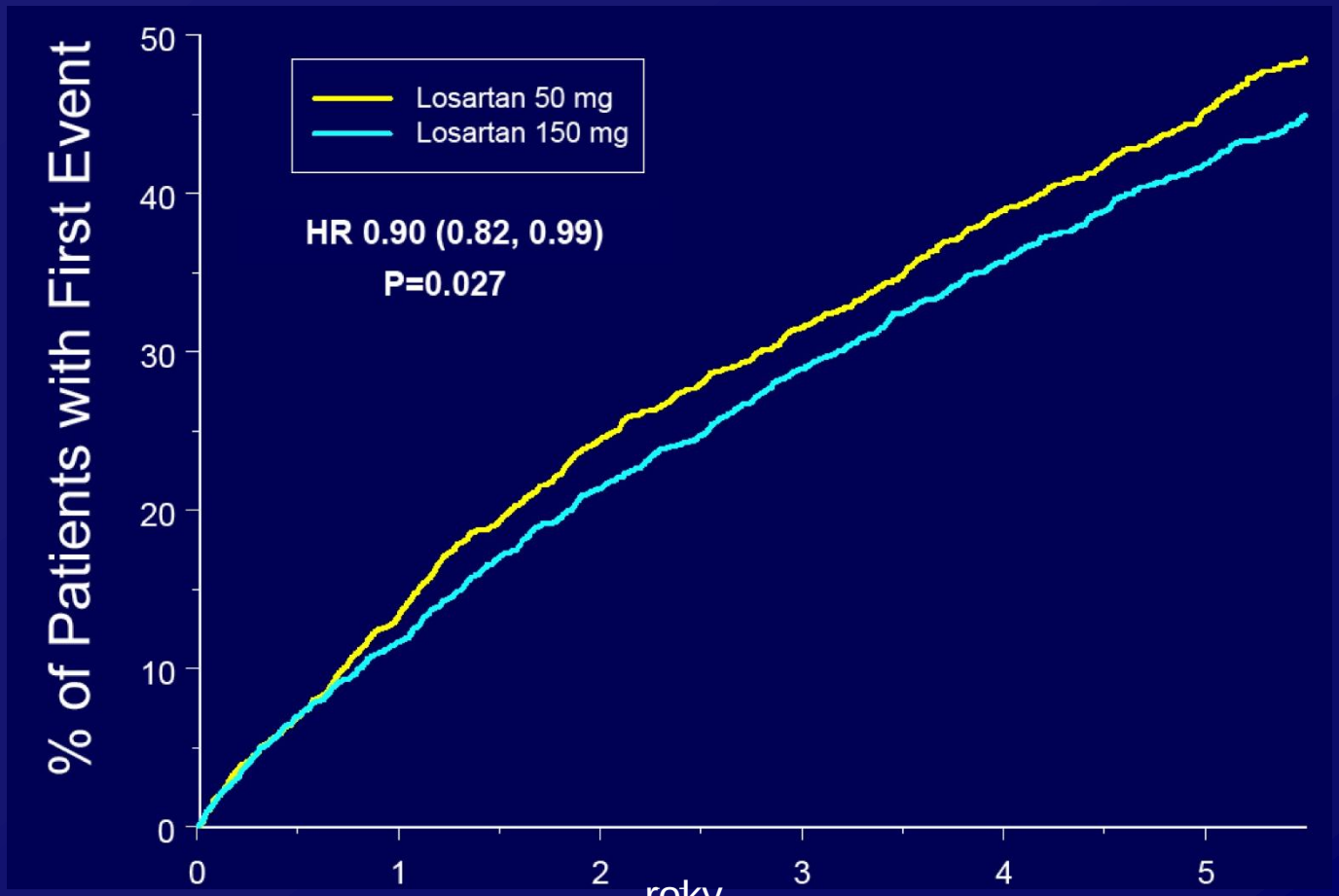



129 pts (11.6%) nebylo léčeno ani ACE-I ani ARBs

# AII antagonisté (ARB)

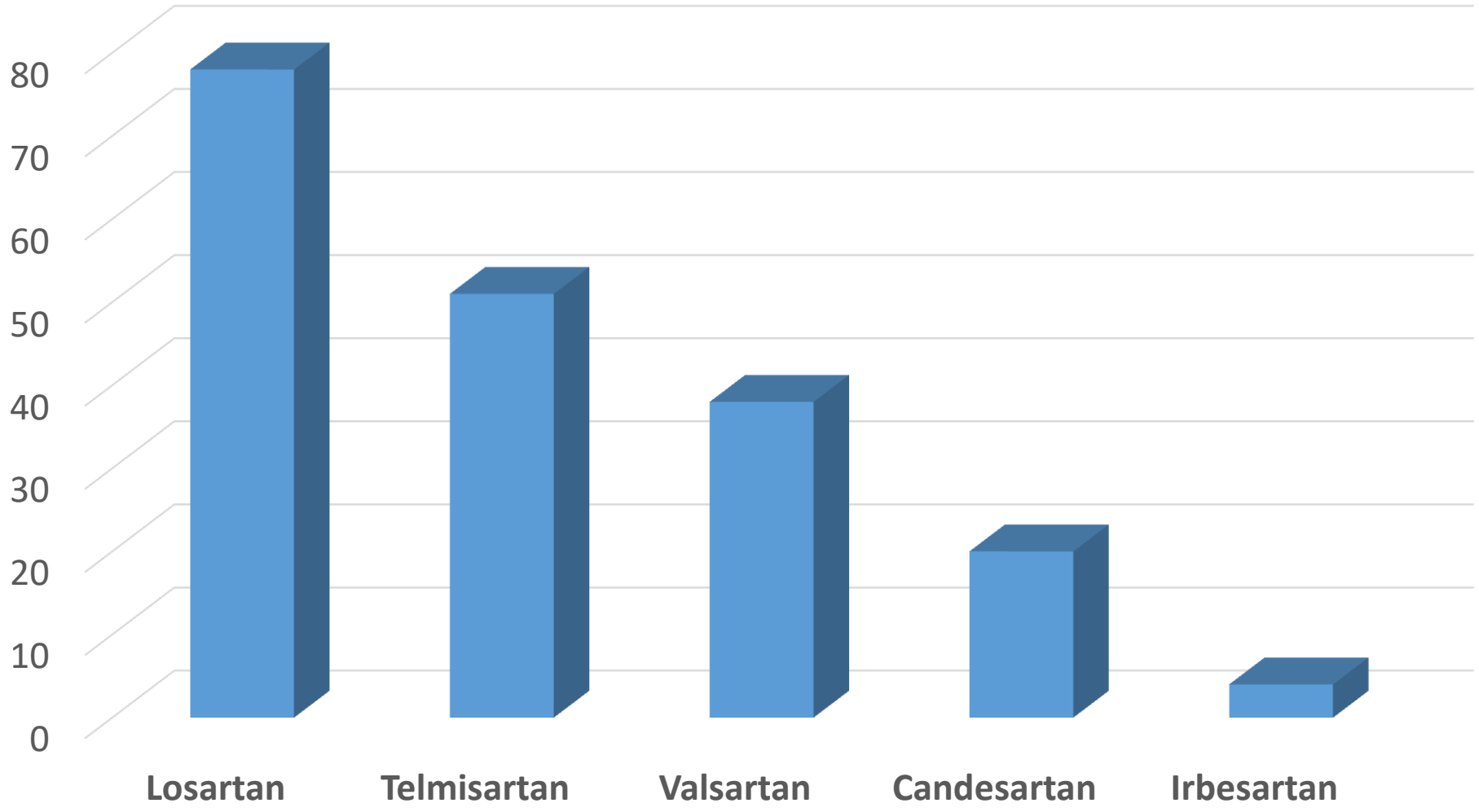
| | Úvodní dávka (mg) | Cílová dávka (mg) |
|---|---|---|
| Candesartan | 1 x 4 - 8 | 1 x 32 |
| Losartan | 1 x 25 | 1 x 150 |
| Valsartan | 2 x 40 | 2 x 160 |
| Dávku zdvojnásobovat za 7 - 14 dní | | |
| Nemáme důkaz, že jsou lepší než ACE-I, proto jsou indikovány při intoleranci ACE-I. (I, A) | | |
| Výhody kombinační léčby nebyly potvrzeny. Vhodná je kombinace u nemocných s proteinurií a nekontrolovanou hypertenzí. (IIa, B) | | |
| Je doporučena pod dohledem odborníka. (IIa, B) | | |

# HEAAL
# Úmrtí nebo hospitalizace pro SS




| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Losartan 50 mg | 1646 | 1422 | 1277 | 1126 | 644 |
| Losartan 150 mg | 1684 | 1493 | 1344 | 1205 | 711 |

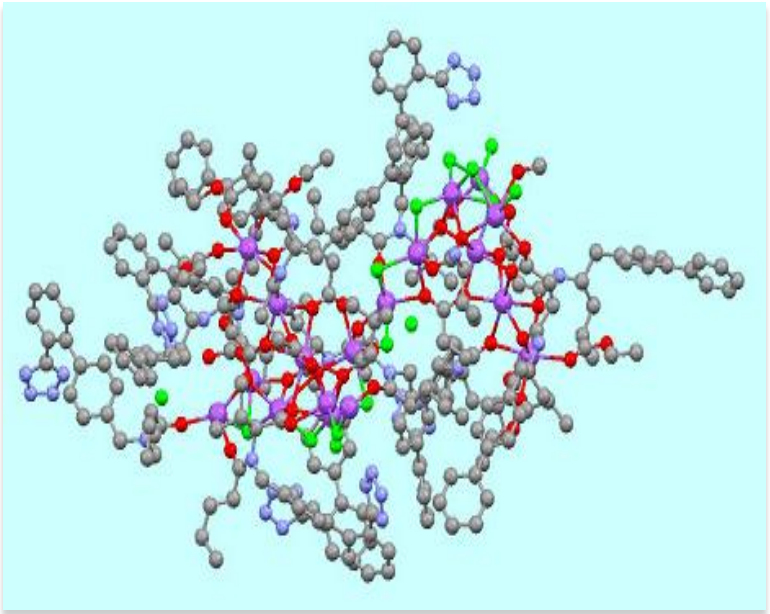
# Sartany


80
70
60
50
40
30
20
10
0
Losartan
Telmisartan
Valsartan
Candesartan
Irbesartan

# Sakubitril- valsartan (LCZ696) je první ve třídě angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI)

- Sakubitril-valsartan je nový lék který současně inhibuje neprilysin a blokuje $AT_1$ receptor [1–3]
- Sakubitril-valsartan je komplex soli, který obsahuje dvě aktivní substance:[2,3]
  - sacubitril (AHU377) – pro-drug; dále metabolizovaný na inhibitor neprilysinu LBQ657
  - valsartan – blokátor $AT_1$ receptoru

  V molárním poměru 1:1

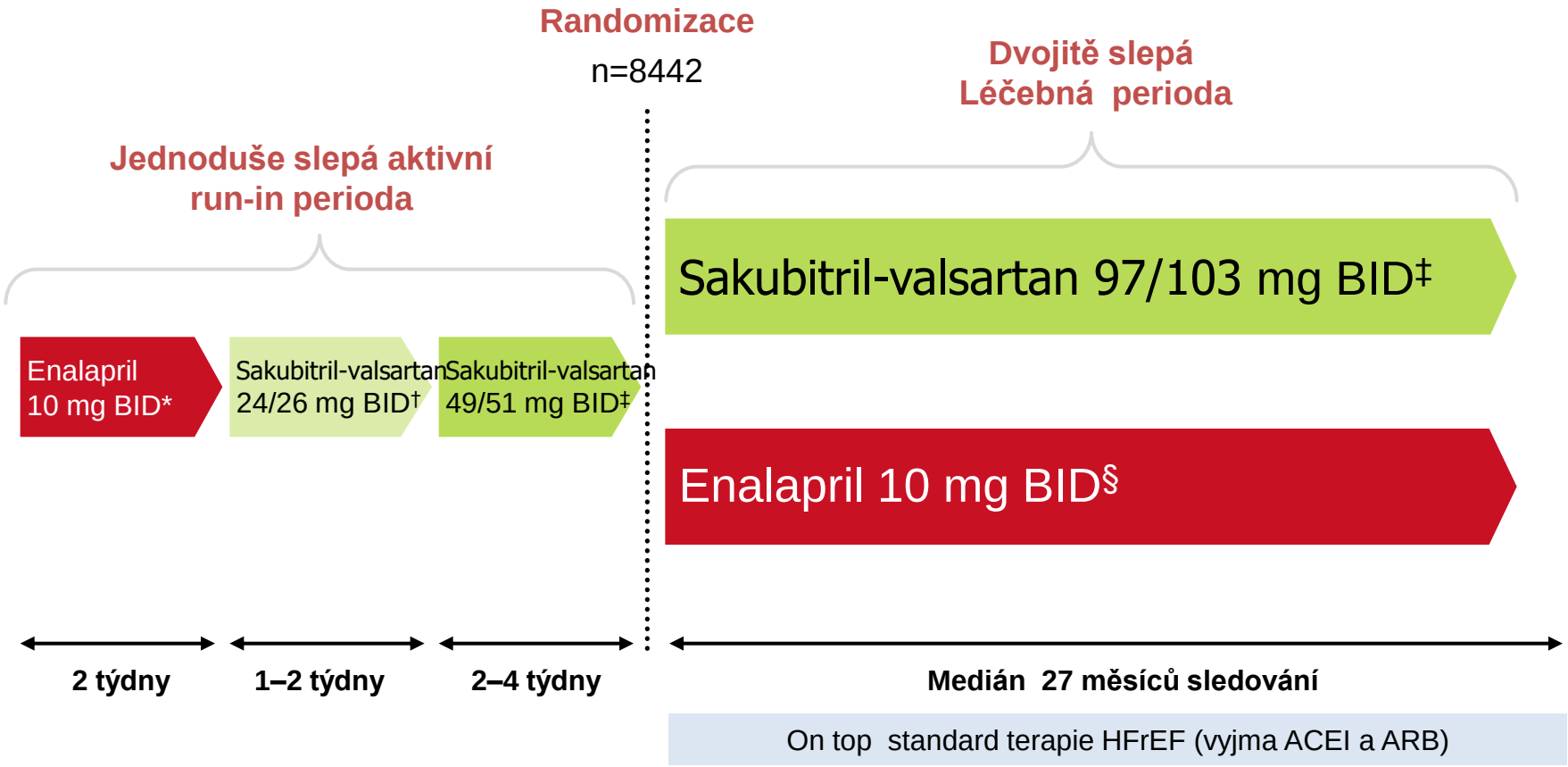


*3D LCZ696 struktura[2]*



1. Bloch, Basile. J Clin Hypertens 2010;12:809–12; 2. Gu et al. J Clin Pharmacol 2010;50:401–14; 3. Langenickel & Dole. Drug Discov Today: Ther Strateg 2012;9:e131–9

# PARADIGM-HF: Design studie




*Enalapril 5 mg BID (10 mg TDD) for 1–2 weeks followed by enalapril 10 mg BID (20 mg TDD) as an optional starting run-in dose for those patients who are treated with ARBs or with a low dose of ACEI; †200 mg TDD; ‡400 mg TDD; §20 mg TDD.

McMurray et al. Eur J Heart Fail. 2013;15:1062–73; McMurray et al. Eur J Heart Fail. 2014;16:817–25; McMurray, et al. N Engl J Med 2014; ePub ahead of print: DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.

# Primární cíle

| Cíl, n % | Sakubitril-valsartan (n=4187) | Enalapril (n=4212) | Hazard ratio* (95% CI) | p-value‡ |
|---|---|---|---|---|
| **Primární společný cíl** | | | | |
| KV úmrtí nebo první hospitalizace pro zhoršení SS | 914 (21.8) | 1117 (26.5) | 0.80 (0.73–0.87) | <0.001 |
| | | | | |
| KV úmrtí | 558 (13.3) | 693 (16.5) | 0.80 (0.71–0.89) | <0.001 |
| První hospitalizace pro zhoršení SS | 537 (12.8) | 658 (15.6) | 0.79 (0.71–0.89) | <0.001 |

*

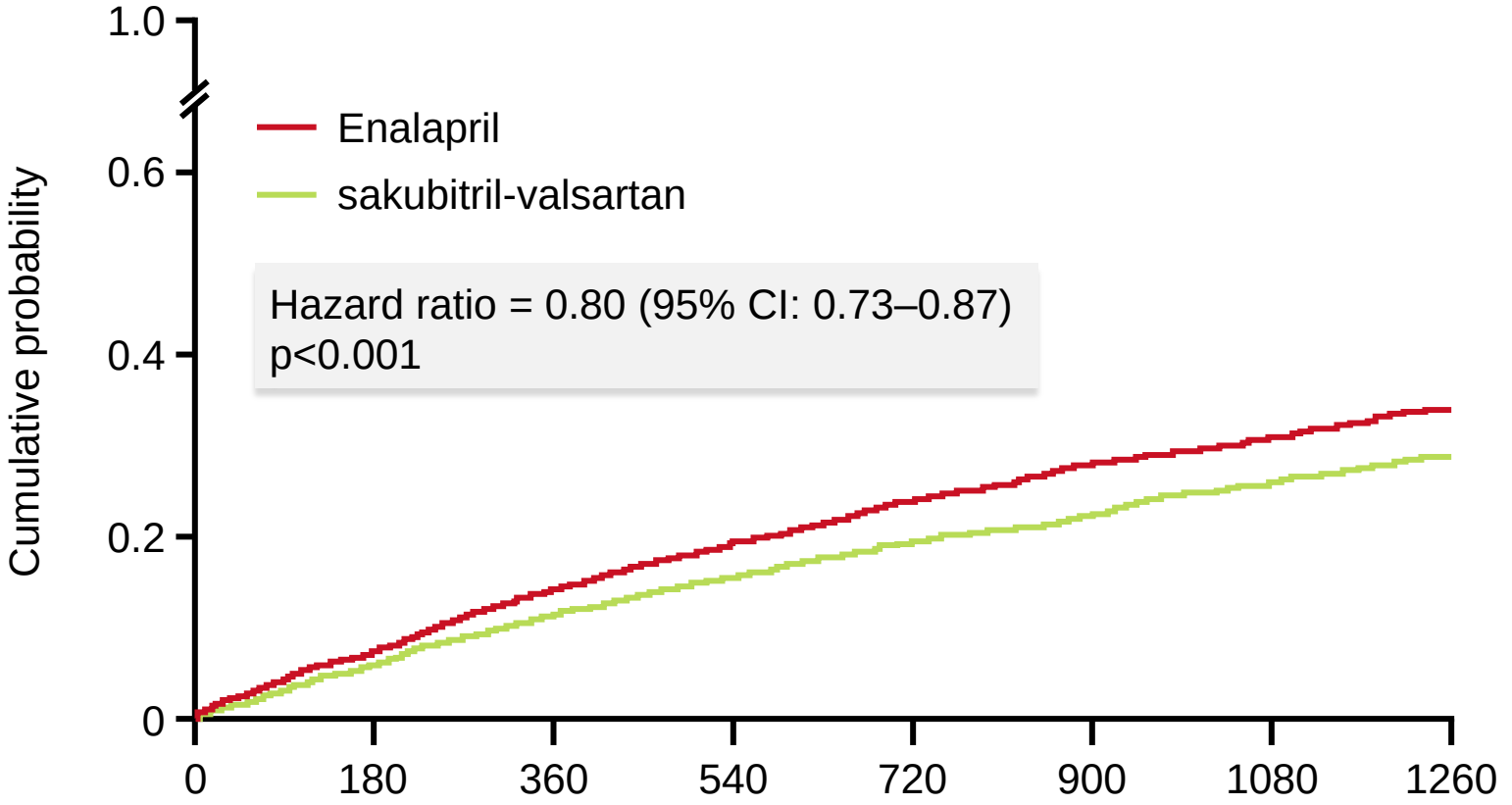
- Rozdíly ve prospěch sakubitril-valsartan byly viděny při každé interim analýze
- Během trvání studie, počty pacientů, které bylo třeba léčit k zabránění (NNT) :
  - Jedné primární události bylo 21 pacientů
  - Jednoho KV úmrtí bylo 32 pacientů



McMurray, et al. N Engl J Med 2014; ePub ahead of print: DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.

Primární endpoint:

# KV úmrtí nebo první hospitalizace pro SS



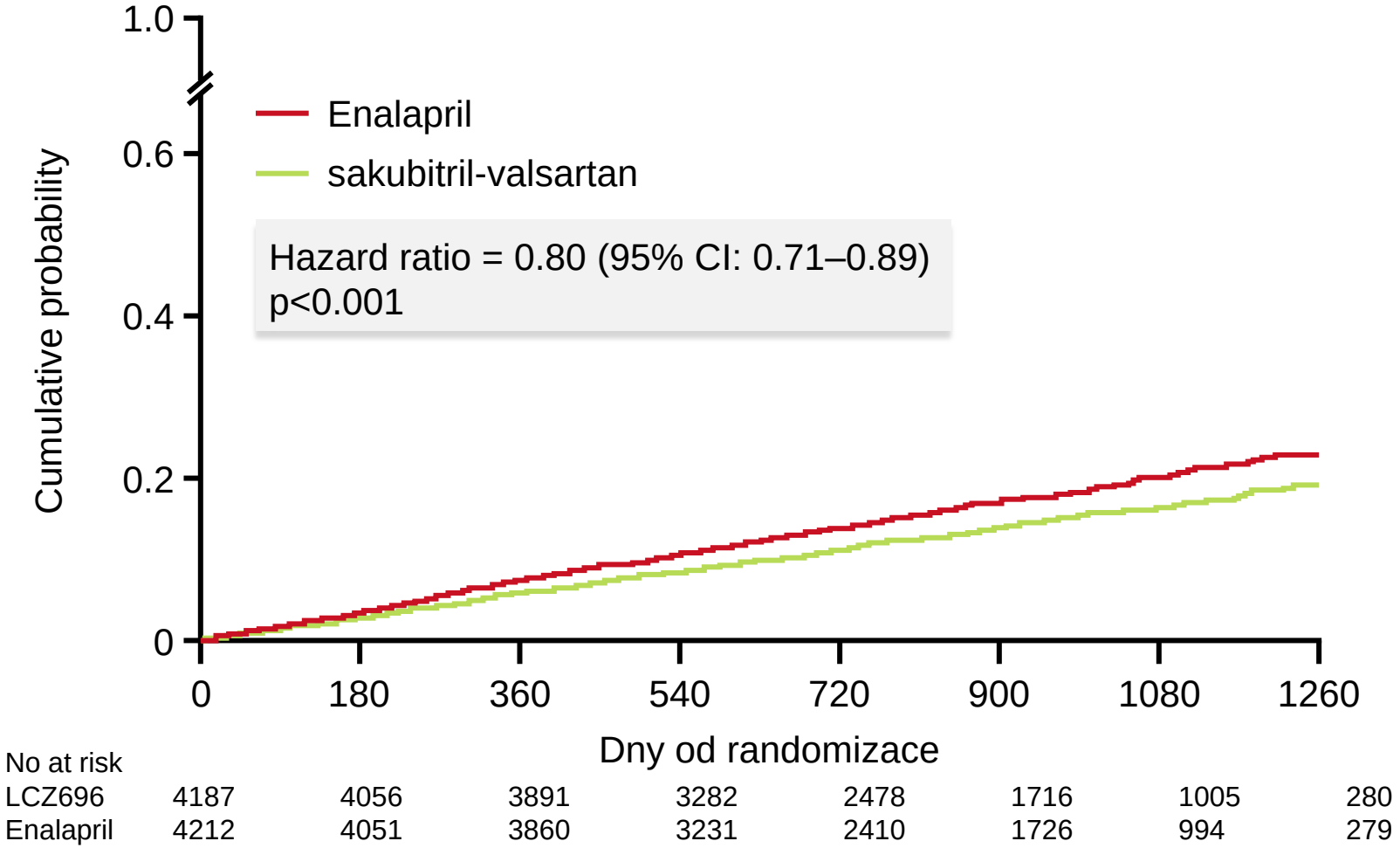

| No at risk | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LCZ696 | 4187 | 3922 | 3663 | 3018 | 2257 | 1544 | 896 | 249 |
| Enalapril | 4212 | 3883 | 3579 | 2922 | 2123 | 1488 | 853 | 236 |



McMurray, et al. N Engl J Med 2014; ePub ahead of print: DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.

## Komponenty primárního endpointu:

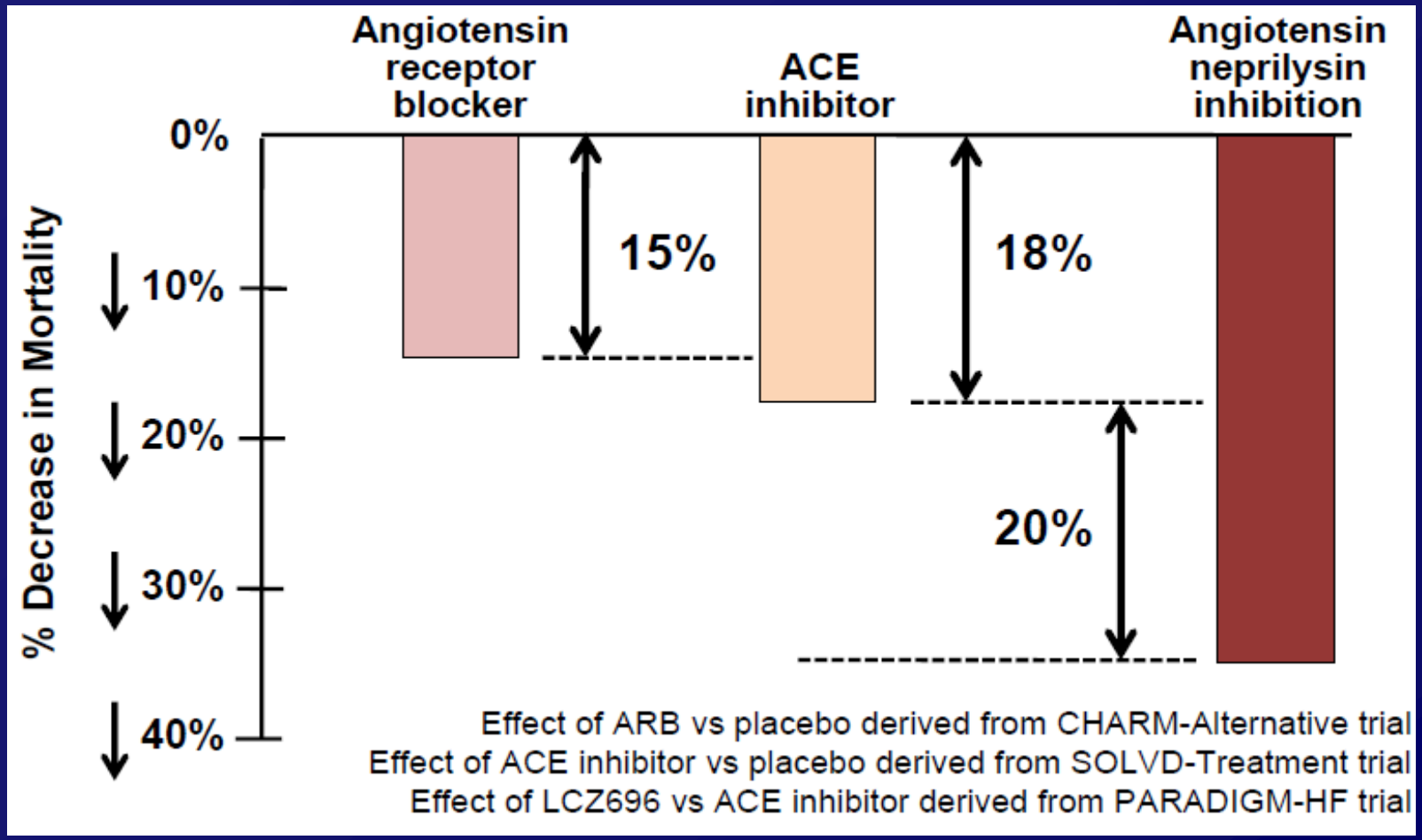
# Úmrtí z KV příčiny




| No at risk | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LCZ696 | 4187 | 4056 | 3891 | 3282 | 2478 | 1716 | 1005 | 280 |
| Enalapril | 4212 | 4051 | 3860 | 3231 | 2410 | 1726 | 994 | 279 |



McMurray, et al. N Engl J Med 2014; ePub ahead of print: DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.




M.Packer: ESC Congress 2014

Užívání ACEI po více než 25 let s efektem na snížení KV mortality o 18% jim dalo mandát být na prvním místě v léčbě SS!

Sakubitril-valsartan měl efekt na KV mortalitu o více než 20% oproti ACEI,
není tedy čas uvažovat o náhradě ACEI tímto lékem?

M.Packer: ESC Congress 2014

# ARNI (Sakubitril-valsartan)

**Terapeutické indikace dle ESC Guidelines:**

Sakubitril-valsartan je doporučen jako náhrada za ACE-i k další redukci rizika hospitalizace pro SS i ambulantních pacientů s HF-REF, kteří jsou symptomatičtí i přes optimální léčbu.

| Angiotensin receptor neprilysin inhibitor | | | |
|---|---|---|---|
| Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I to further reduce the risk of HF hospitalization and death in ambulatory patients with HFrEF who remain symptomatic despite optimal treatment with an ACE-I, a beta-blocker and an MRA[d] | I | B | 162 |

Všichni symptomatičtí NYHA II – IV s EF $\leq$ 35%, kteří jsou schopni tolerovat ACE-i (nebo ARB)

# Sakubitril-valsartan

NYHA II-IV

Maximální terapie
ACE-I, BB, MRA

EF $\leq$ 35%

Hospit. < 12M, BNP > 100 pg/ml, NTproBNP > 400pg/ml
Bez hospit., BNP > 150 pg/ml, NTproBNP > 600pg/ml

GFR $\geq$ 30ml/min/$m^2$

Enalapril 2x10mg

# Sakubitril-valsartan

Úvodní dávka
49/51 mg 2x denně

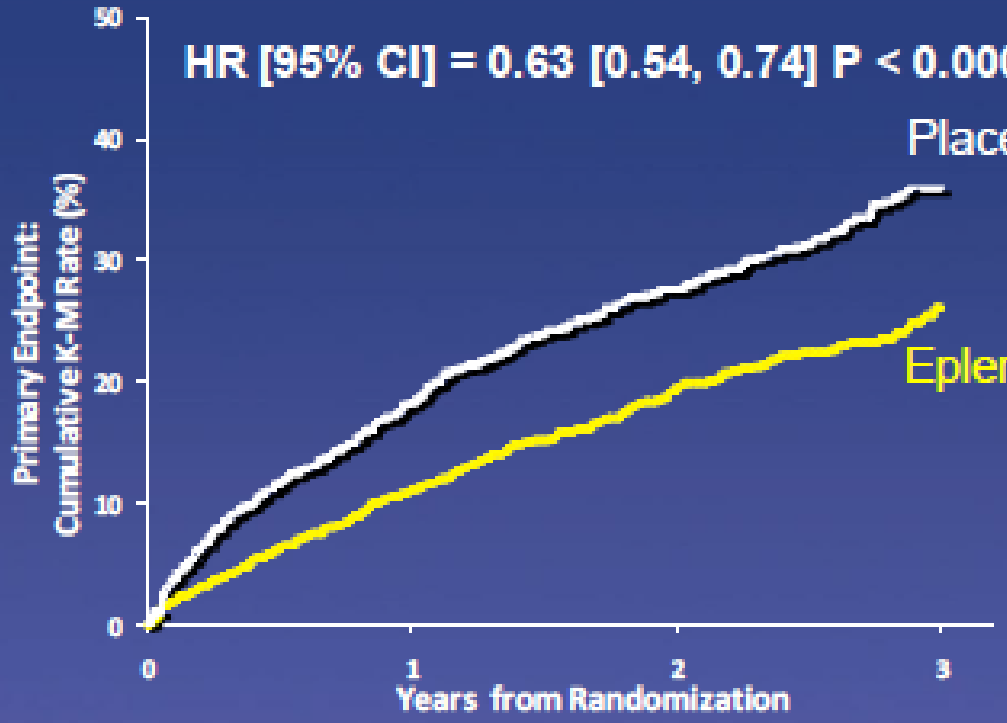
Udržovací dávka
97-103 mg 2x denně

Kontroly TK, ren. funkcí, $K^+$

# Blokátory aldosteronu

| | Úvodní dávka (mg) | Maximální dávka (mg) |
|---|---|---|
| Spironolacton | 25 | 50 |
| Eplerenon | 25 | 50 |
| | | |
| Všichni symptomatičtí NYHA II – IV s EF $\leq$ 35% | | |
| Opatrně Kalium > 5,0 mmol/l. | | |
| Nutné kontroly renálních funkcí a draslíku. | | |

# Primary Endpoint Cardiovascular Death or Hospitalization for HF




| No. at Risk | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Placebo | 1373 | 848 | 51 | |
| Eplerenone | 1364 | 925 | 562 | 232 |

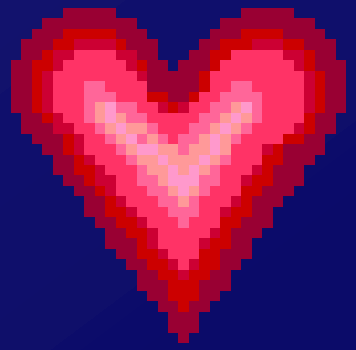
02-00474 C1 EMPHASIS PP_2

EMPHASIS HF

*Unadjusted HR 0.66; 0.56, 0.78; p<0.0001

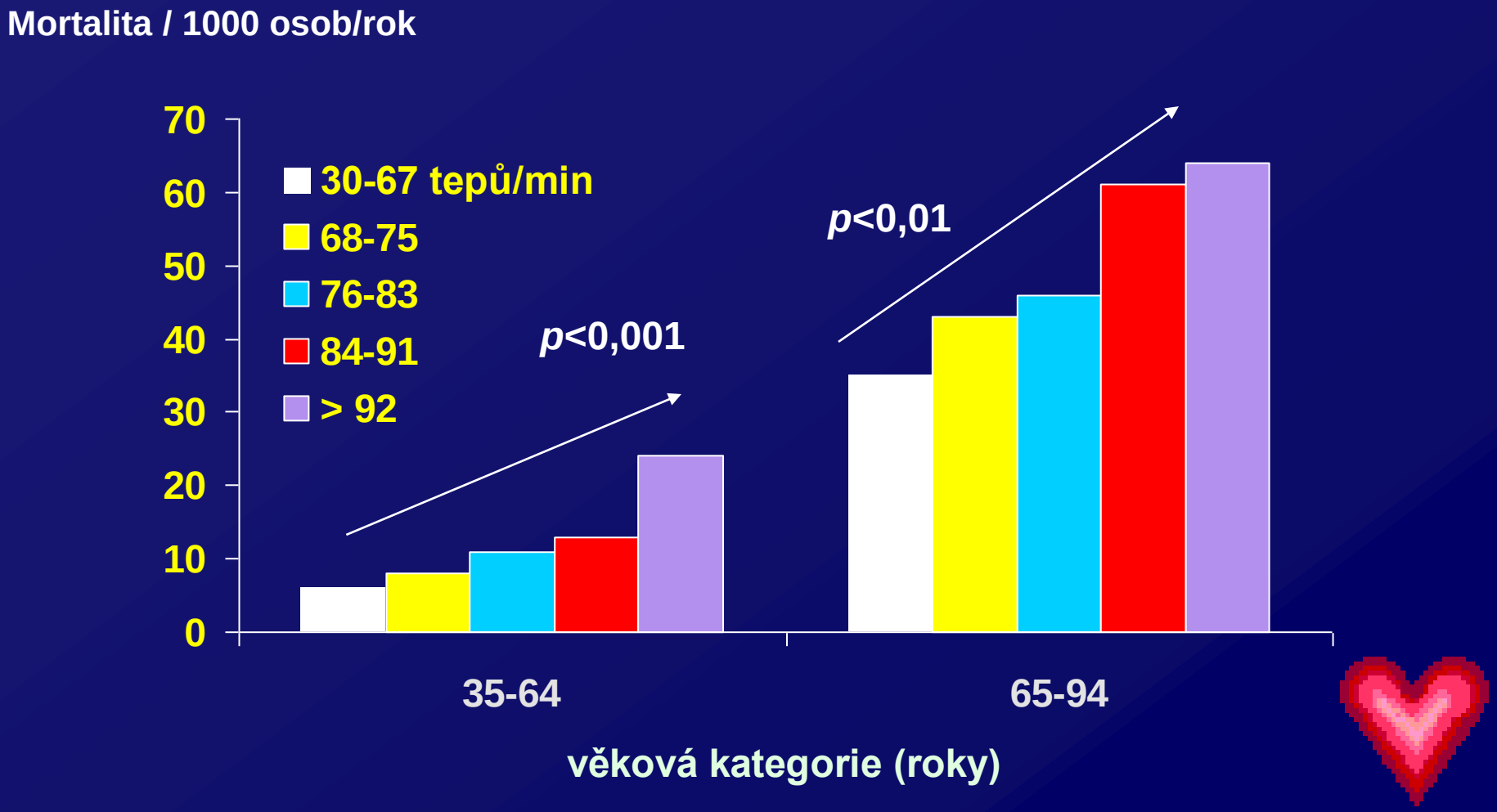
# Život začíná s prvním tepem a končí s posledním.

Aristoteles

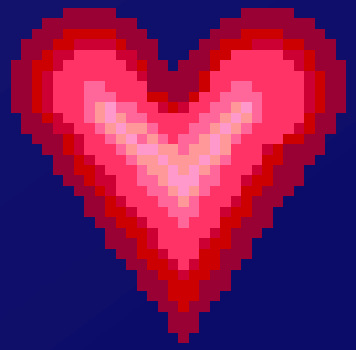


# Srdeční frekvence a celková mortalita

## Obecná populace (Framingham)



Zvýšení srdeční frekvence o 20 tepů/min zvyšuje  riziko KV-úmrtí o cca 40 %, což je stejné jako zvýšení KV-rizika, ke kterému vede zvýšení systolického TK o 15 – 20 mm Hg



# Snížení tepové frekvence

- **Betablokátory**
- **Blokátory $I_f$ kanálu**
- **Digoxin**

# BETA BLOKÁTORY

| | |
|---|---|
| 1. | Pacient musí být klinicky stabilní na zavedené medikaci (ACE-I, ARB, D, D). U NYHA IV stabilní na neměněné dávce perorálních diuretik. |
| 2. | Zahajovat malou dávkou s postupnou titrací. |
| 3. | Titrace po 14 dnech za kontroly TK, TF, klinického stavu a hmotnosti. |
| 4. | Upozornit nemocného na možné přechodné zhoršení. |
| 5. | Ke klinickému zlepšení dojde za 3-6 měsíců. |

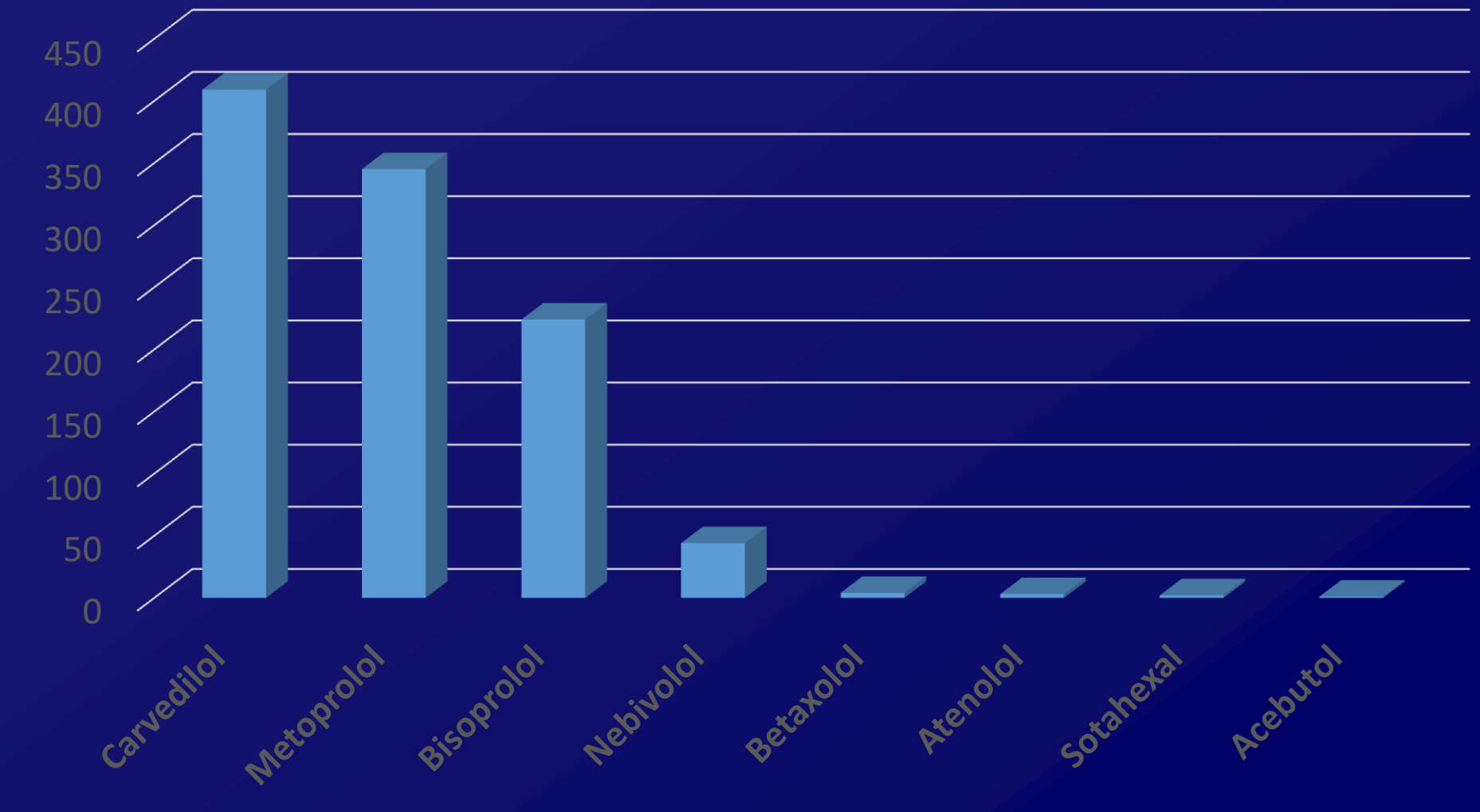
# Betablokátory - kontraindikace

- Nebudou léčeni:
  - **TF < 50/min**
  - **TKs < 90 mmHg na inhibitorech ACE**
  - **astma bronchiale**
  - **CHOPN – pod vedením kardiologa**
  - **akutní zhoršení**
  - **těžké pravostranné selhání**

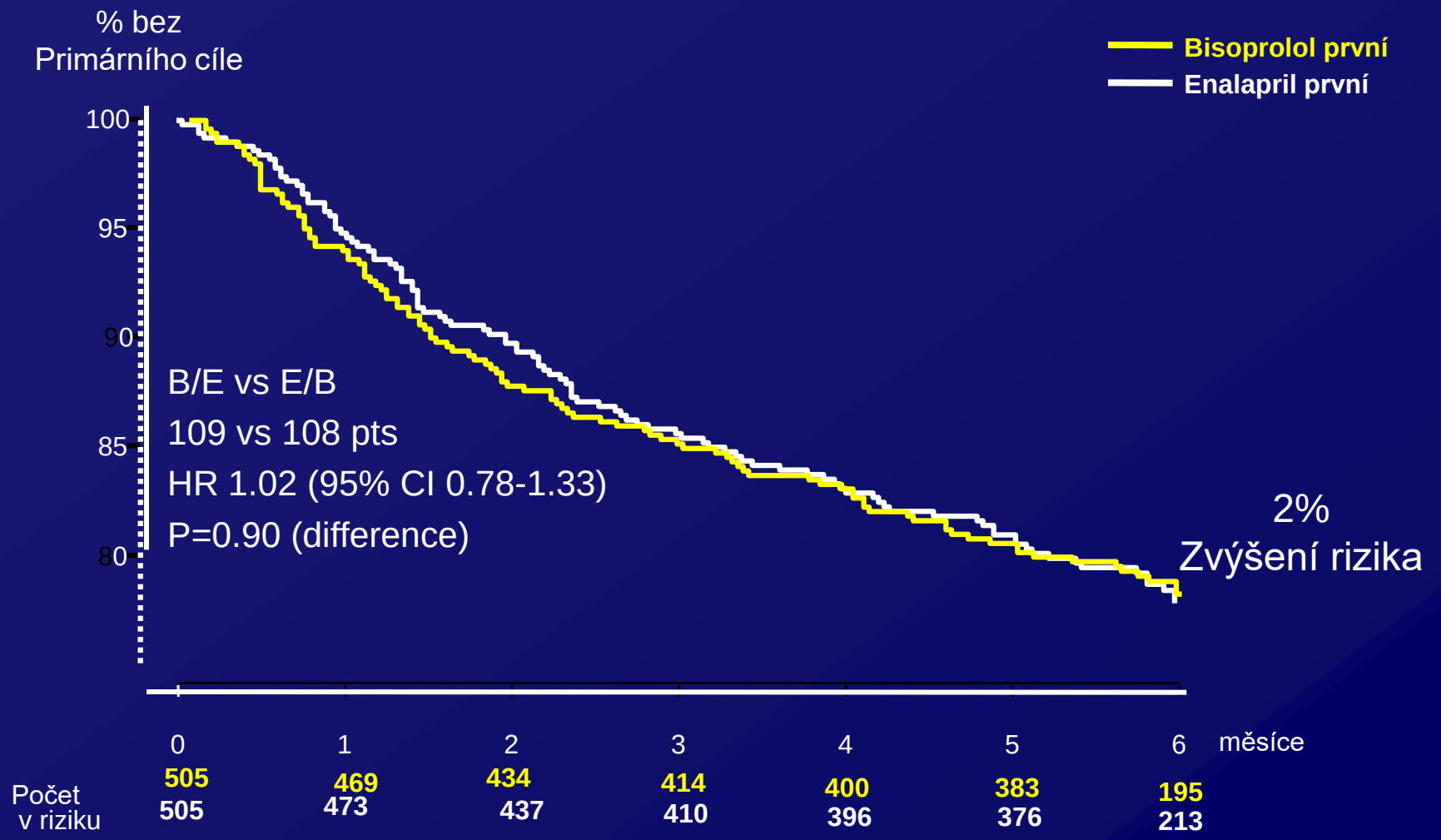
# BETA BLOKÁTORY

| přípravek | počáteční dávka (mg) | cílová dávka (mg) |
|---|---|---|
| bisoprolol | 1x 1,25 | 1x 10 |
| carvedilol | 2x 3,125 | 2x 25 |
| metoprolol ZOK | 1x 12,5 - 25 | 1x 200 |
| nebivolol | 1x 1,25 | 1x10 |

# Beta-blokátory



# Primární cíl na konci monoterapie (celková mortalita a hospitalizace)




CIBIS III

# Ivabradin

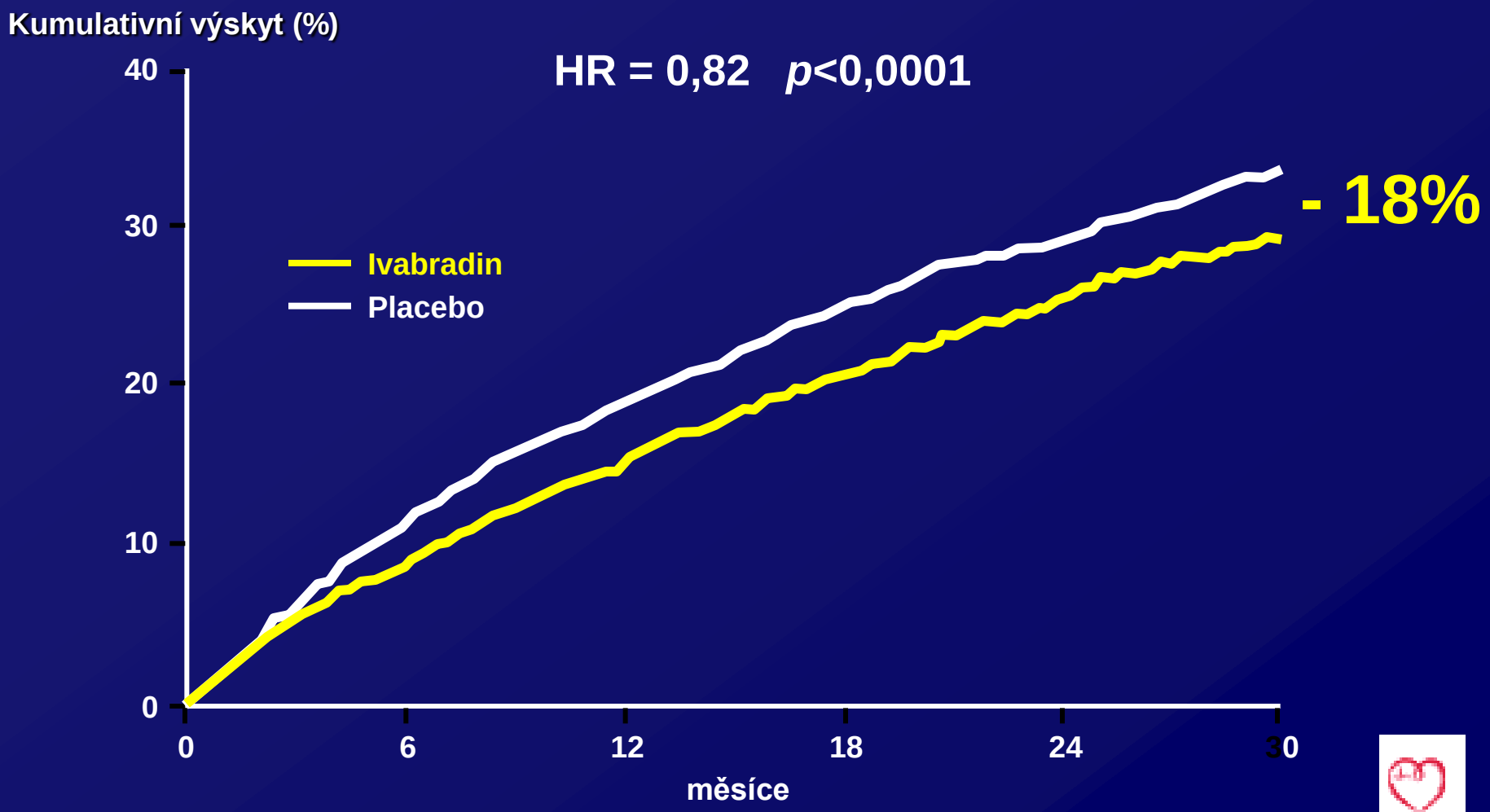
**U kompenzovaného SS se sin. rytmem, kdy navzdory max. toleranové dávce BB je TF nad 70/min (EMA 75)**

**IIa,B**

**Dávka: úvodní 2 x 5,0 mg**
**cílová 2 x 7,5 mg**

# Primární složený cíl

**Ivabradin n=793 (14,5 % za rok) Placebo n=937 (17,7 % za rok)**




*Lancet.* Online 29-08-2010

# DIGOXIN

1. Symptomatický nemocný s fibrilací síní ke kontrole TF (dop. TF 70-90).

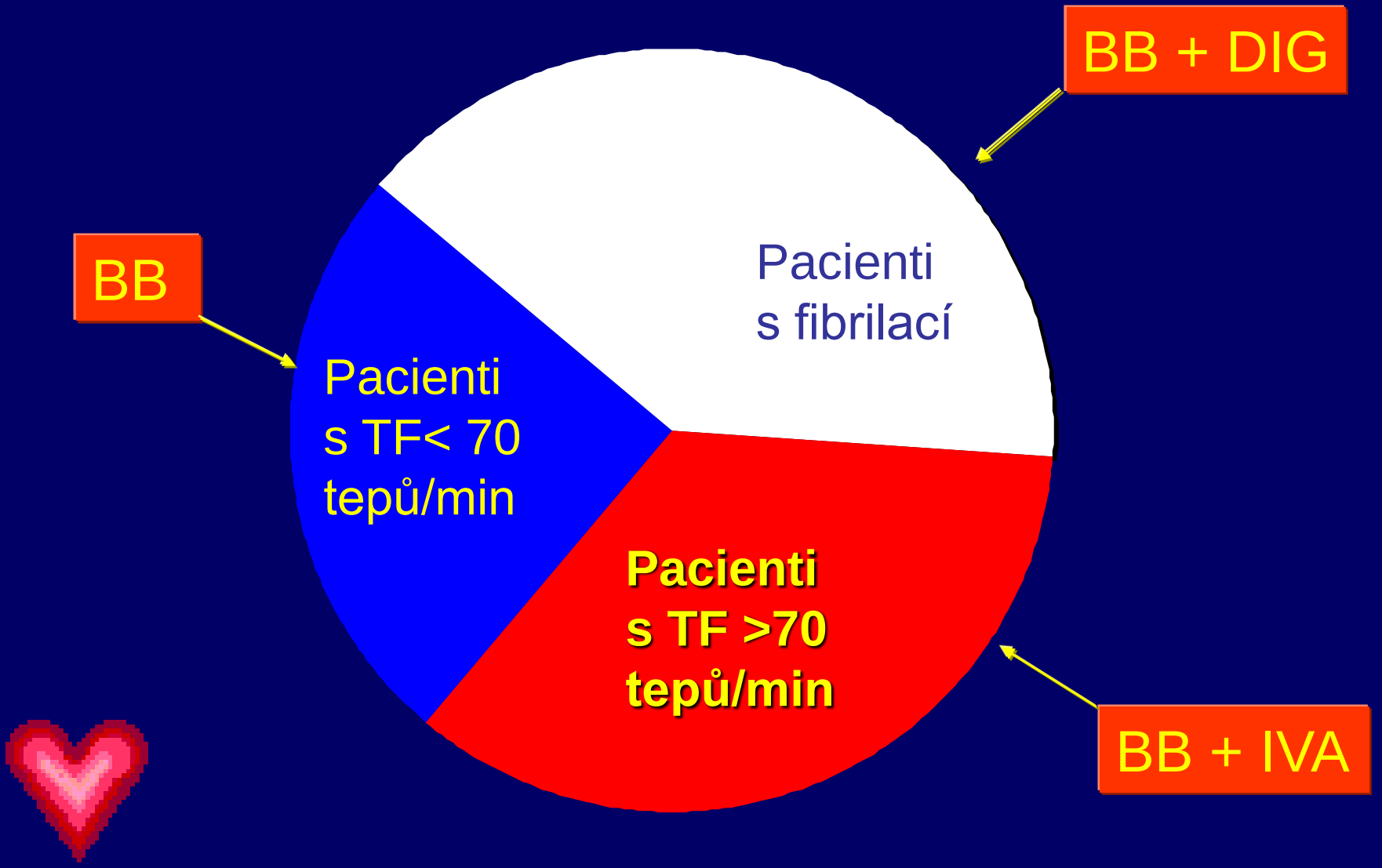
2. Symptomatický nemocný s fibrilací síní ke kontrole rytmu ???

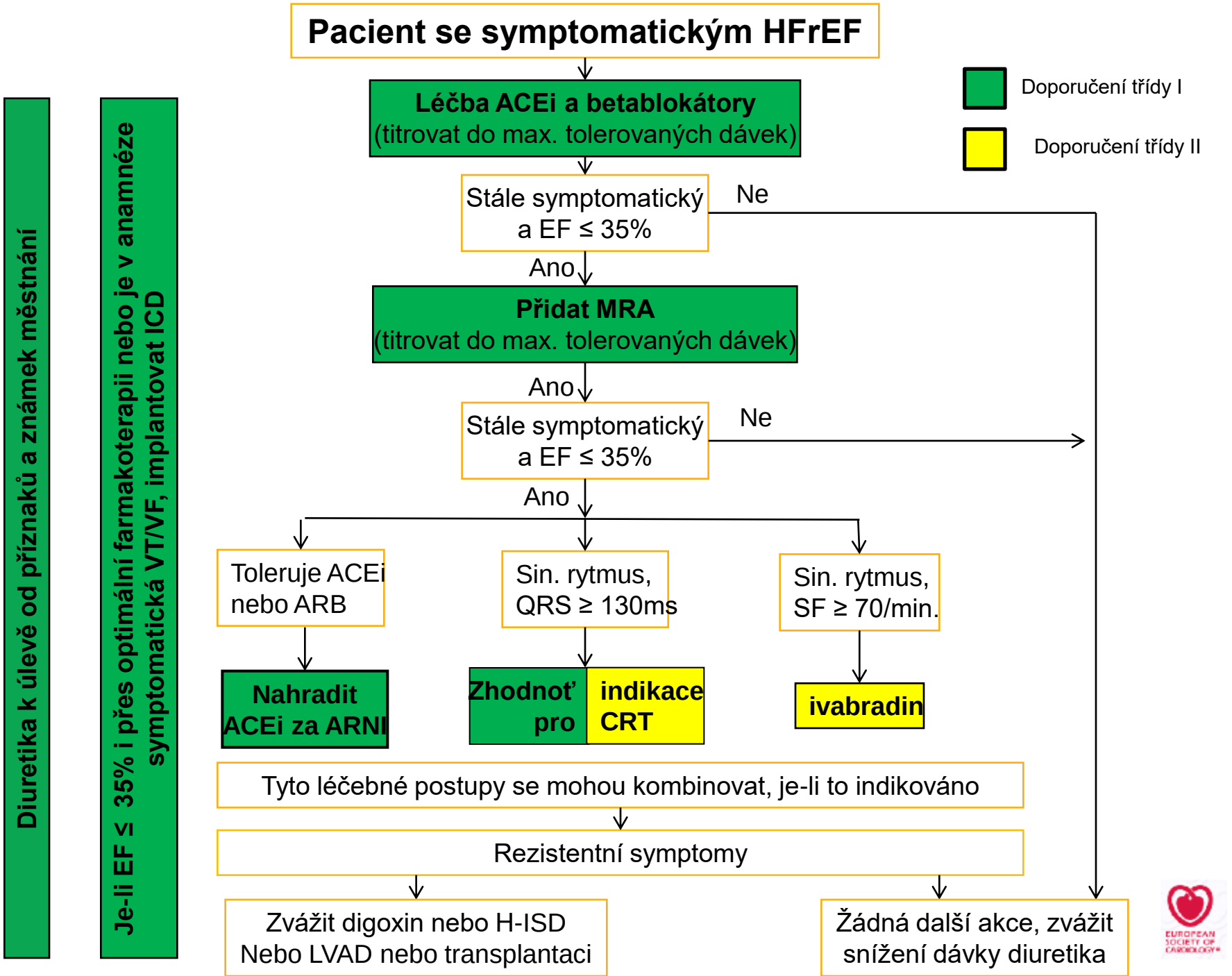
3. U nemocných se SR ve studii DIG nezlepšil prognózu snížil však počet hospitalizací. Pokud vede ke klinickému zlepšení, je indikován.

4. Symptomatický nemocný se sinusovým rytmem ke snížení hospitalizací.

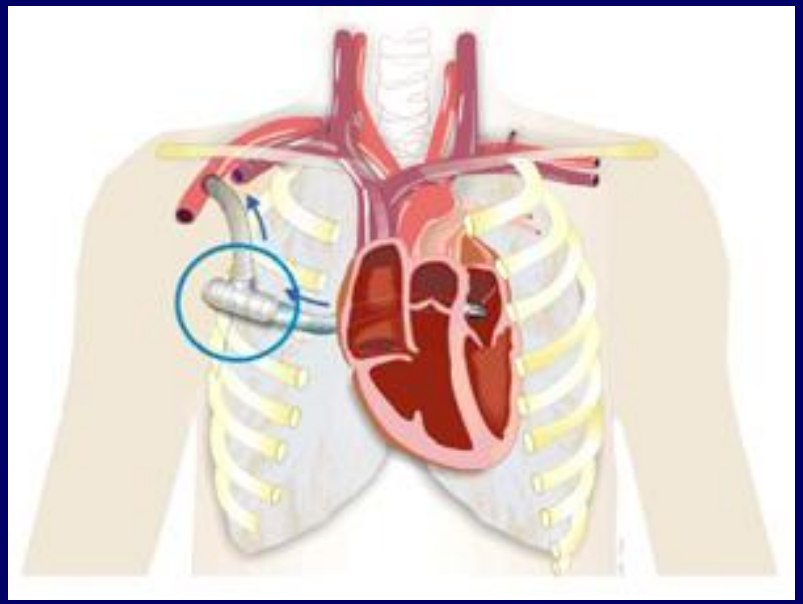
Dop. hladina: 0,55 - 0,9 ng/ml = 0,6-1,1 nmol/L

# Bradykardizující léčba u CHSS




Pacient se symptomatickým HFrEF
Léčba ACEi a betablokátory
(titrovat do max. tolerovaných dávek)
Stále symptomatický
a EF ≤ 35%
Ne
Ano
Přidat MRA
(titrovat do max. tolerovaných dávek)
Ano
Stále symptomatický
a EF ≤ 35%
Ne
Ano
Toleruje ACEi
nebo ARB
Sin. rytmus,
QRS ≥ 130ms
Sin. rytmus,
SF ≥ 70/min.
Nahradit
ACEi za ARNI
Zhodnoť
pro
indikace
CRT
ivabradin
Tyto léčebné postupy se mohou kombinovat, je-li to indikováno
Rezistentní symptomy
Zvážit digoxin nebo H-ISD
Nebo LVAD nebo transplantaci
Žádná další akce, zvážit
snížení dávky diuretika
Doporučení třídy I
Doporučení třídy II
Diuretika k úlevě od příznaků a známek městnání
Je-li EF ≤ 35% i přes optimální farmakoterapii nebo je v anamnéze
symptomatická VT/VF, implantovat ICD

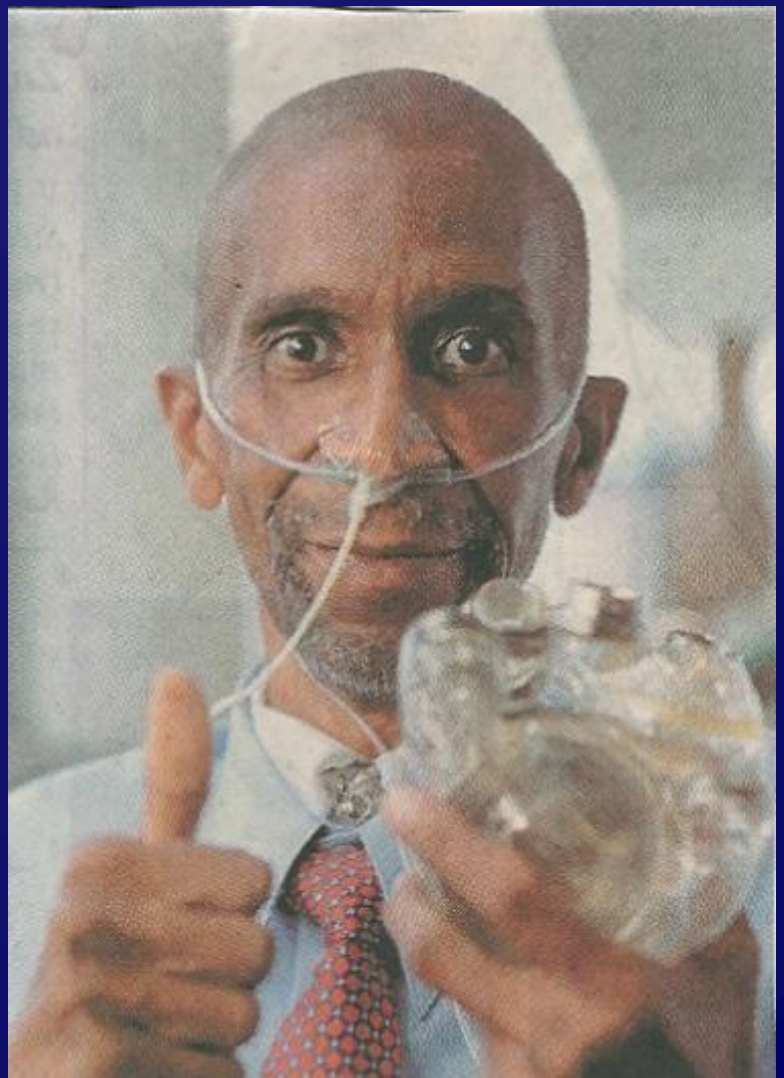
# Akutní srdeční podpora nepulzatilní



www.circulite.com

# ŠANCE DO BUDOUCNA?

**151 dní**



**BOB TOOLS**
**1942 - 2001**

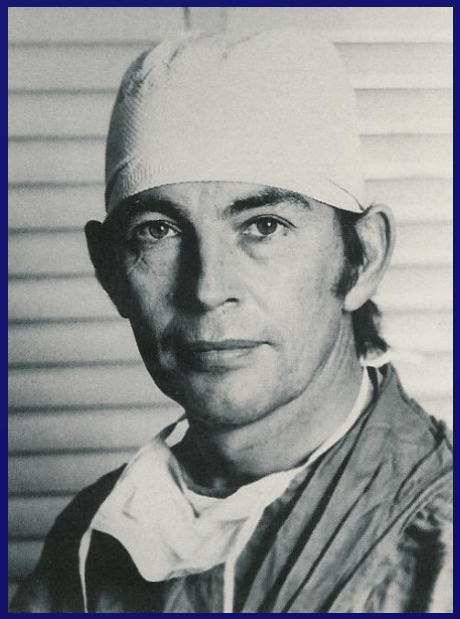
IKEM 2012

Jakub Halík
*1974

# CARMAT, SYNCARDIA

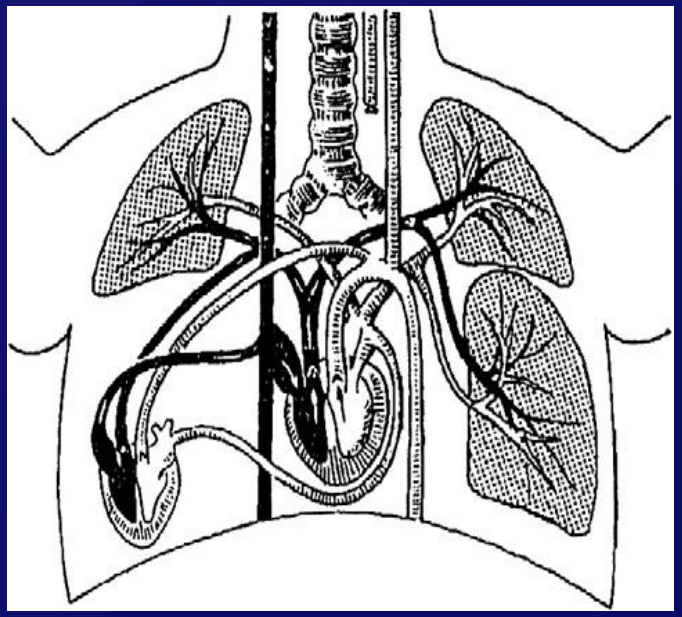
# Srdeční transplantace

Christiaan Barnard



L.Washkanski
3.12.1967

**Vladimír Petrovič Děmichov (1915-1998), který v letech 1946 až 1958 provedl v Moskvě 250 transplantací srdce u psů.**



"…if there is a father of heart and lung transplantation then Demikhov certainly deserves this title" (Christiaan Barnard)

# Srdeční transplantace

- 1905 pes – pes heterotopická (Carrel)
- 1958 pes – pes ortotopická (Goldberg)
- 1960 operace Lower-Schumway
- 1964 člověk – šimpanz (Hardy)
- 1967 člověk – člověk (Barnard)
- 1968 Bratislava
- 1984 IKEM Praha
- 1992 CKTCH Brno

# Srdeční transplantace – indikace

- **NYHA III nebo IV při optimální farmakoterapii**
  nemožnost konvenční kardiochirurgické léčby
  VO2max méně než 10 ml/kg/min
  PVR <3,5 Wj
- **Ischemická choroba srdeční s nezvladatelnou AP**
  nevhodná k revaskularizaci by-passem nebo PCI
  maximální tolerovaná medikace není efektivní
  předchozí revaskularizace nebyla úspěšná
- **Refrakterní život ohrožující arytmie**
  neřešitelné jinými způsoby léčby
- **Hypertrofická kardiomyopatie**
  u níž trvají symptomy třídy IV, navzdory maximální terapii
- **Vrozené srdeční vady**
  u kterých není kontraindikací fixovaná plicní hypertenze
- **Nepřítomnost kontraindikací**

# 600 OTS v Brně

HFA
Heart Failure
Association
Heart Failure
&
World Congress on
Acute Heart Failure
2019
25-28 MAY
ATHENS
GREECE
Organised
by the Heart Failure
Association
of the ESC
HEART FAILURE
FROM ALPHA
TO OMEGA
www.escardio.org/heartfailure
ESC
European Society
of Cardiology

# Děkuji Vám za pozornost