Farmakoterapie srdečního selhání

Filip Málek
NNH Praha
21.1.2017

Podpořeno firmou Novartis

Obsah sdělení

Léčba srdečního selhání

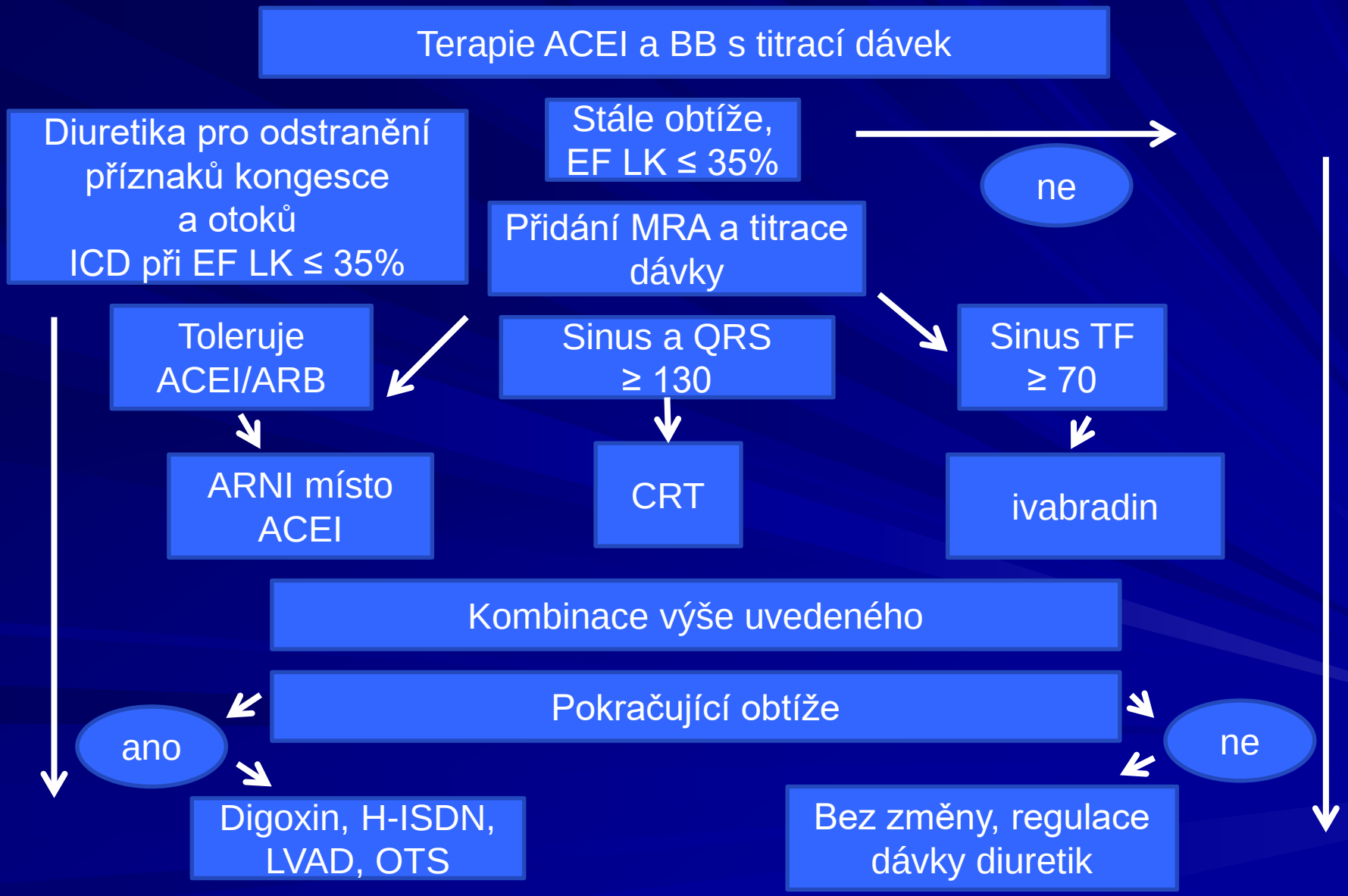
- Farmakoterapie HFrEF
- Léky modifikující průběh onemocnění
- Farmakoterapie HFpEF a HFmrEF

2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure
European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehw128

Léky modifikující průběh onemocnění u HFrEF

Léková skupina	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACEI	Ano	Ano	Ano	Ano
BB	Ano	Ano	Ano	Ano
ARB		Ano	Ano	Ano
MRA		Ano	Ano	Ano
ARNI (sakubitril/ valsartan)		Ano	Ano	Ano
Ivabradin		Ano	Ano	Ano

Algoritmus léčby HFrEF



Dávkování betablokátorů (BB)

Betablokátor	carvedilol	metoprolol sukcinát	bisoprolol	nebivolol
Úvodní dávka (mg)	2 x 3,125	1x 12,5-25	1x 1,25	1x 1,25
Cílová dávka (mg)	2 x 25 *	1x 200	1x 10	1x 10

* 2 x 50 při hmotnosti > 85 kg

Dávkování inhibitorů enzymu konvertujícího angiotenzin (ACEI)

	Úvodní dávka (mg)	Počet dávek/den	Cílová dávka (mg)	Počet dávek/den
captopril	6,25	3x	50	3x
enalapril	2,5	2x	20	2x
lisinopril	2,5-5,0	1x	20-35	1x
ramipril	2,5	1x	10	2x
trandolapril	0,5	1x	4	1x

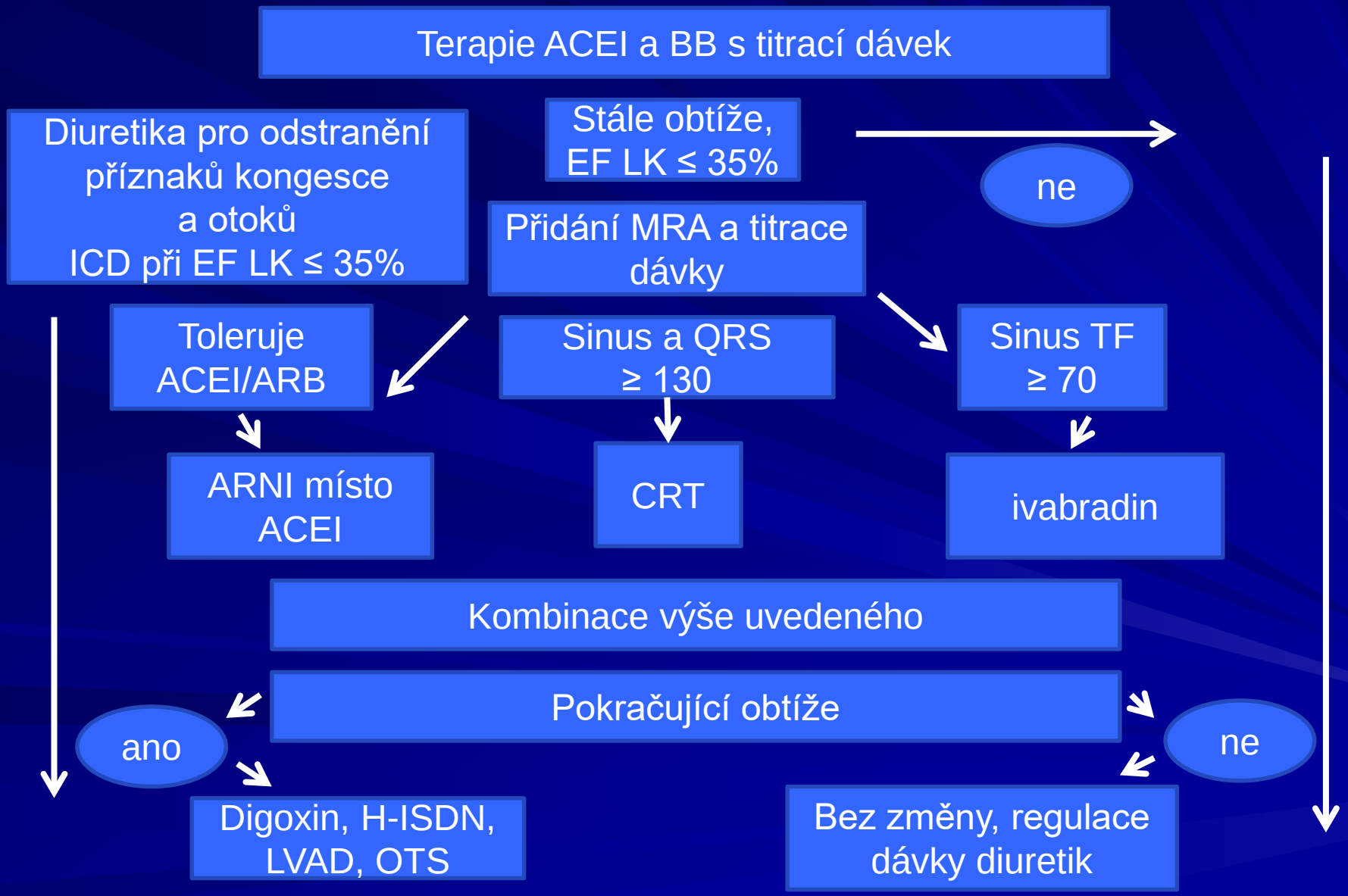
Dávkování blokátorů AT1 receptoru pro angiotenzin II (ARB) a antagonistů aldosteronu (MRA)

	Úvodní dávka (mg)	Počet dávek/den	Cílová dávka (mg)	Počet dávek/den
losartan	50	1x	150	1x
valsartan	40	2x	160	2x
candesartan	4-8	1x	32	1x
spironolakton	25	1x	50	1x
eplerenon	25	1x	50	1x

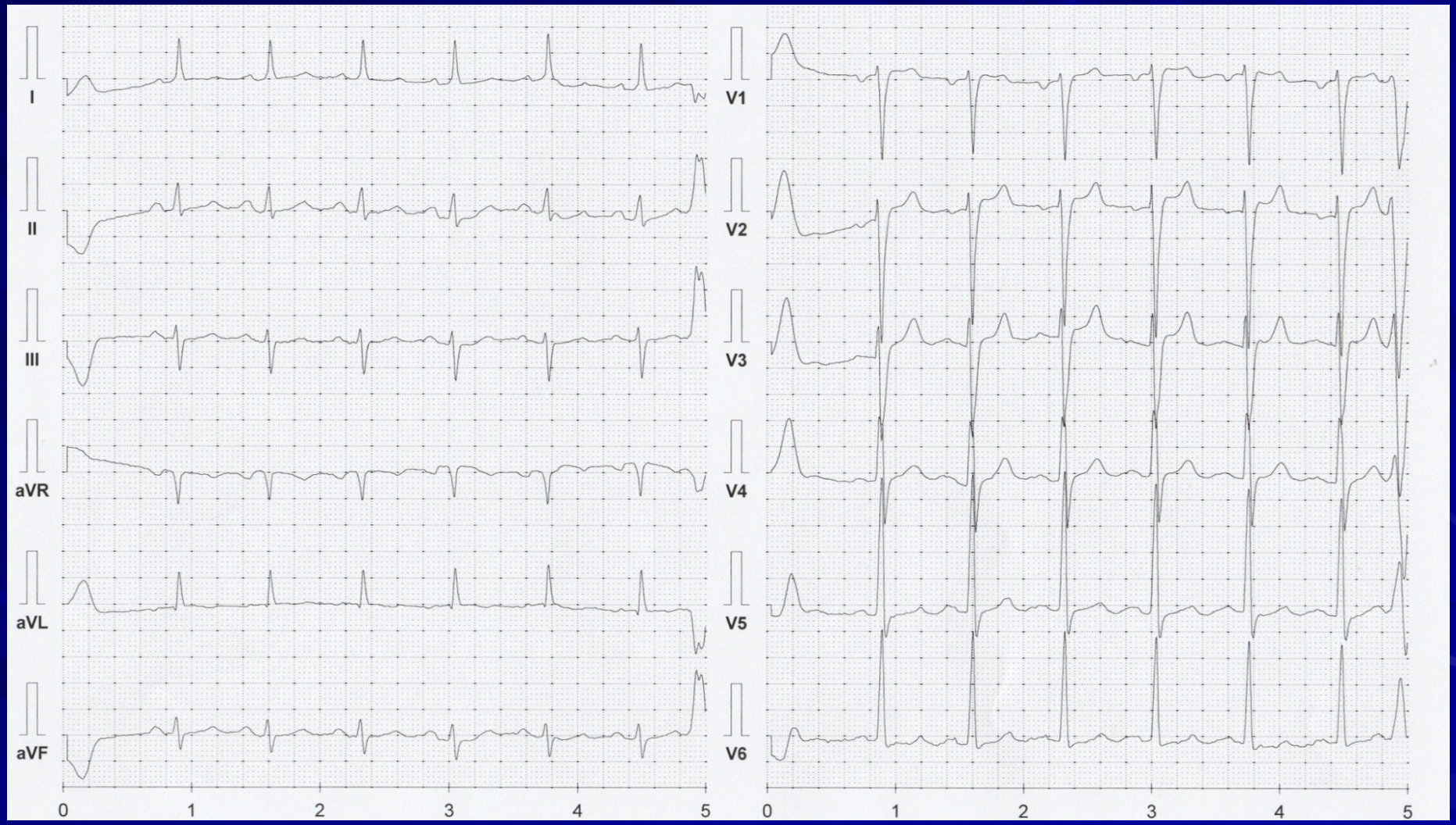
Dávkování diuretik u srdečního selhání

diuretikum	Úvodní dávka (mg)		Obv.denní dávka (mg)	
Kličková diuretika				
furosemid	20-40		40-240 (250)	
Thiazidová diuretika				
hydrochlorothiazid	25		12,5-100	
indapamid	2,5		2,5-5	
Kalium šetřící diuretika	Běžná a při (-ACEI/ARB)		Běžná a při (-ACEI/ARB)	
spironolakton/eplerenon	12,5-25	(50)	50	100-200
amilorid	2,5	(5)	5-10	10-20

Algoritmus léčby HFrEF

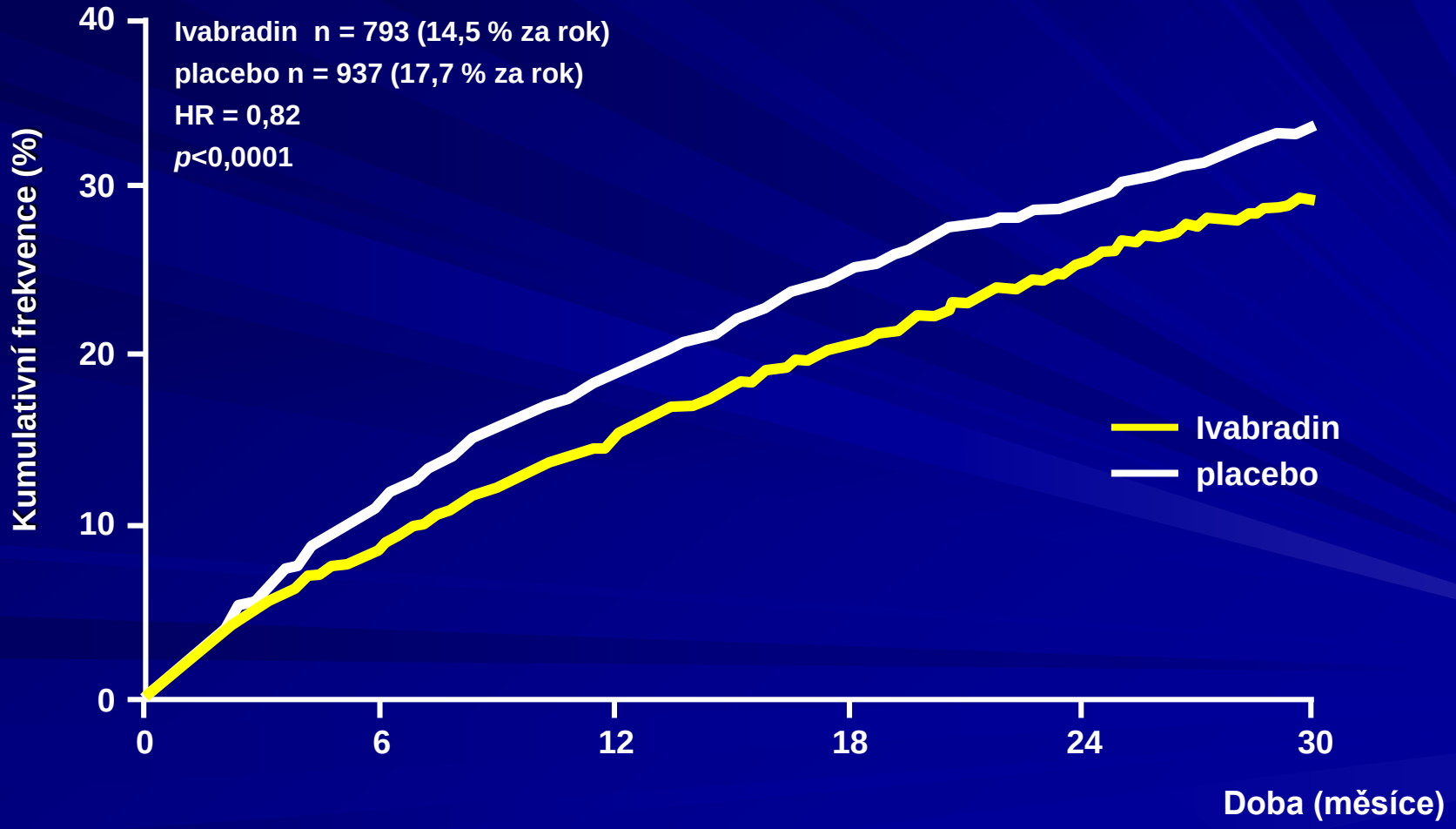


Symptomatologie NYHA II-III a TF ≥ 70/min, při max. dávce BB + optim. terapie



Efekt ivabradinu u HFrEF

KV mortalita/hospitalizace pro srdeční selhání

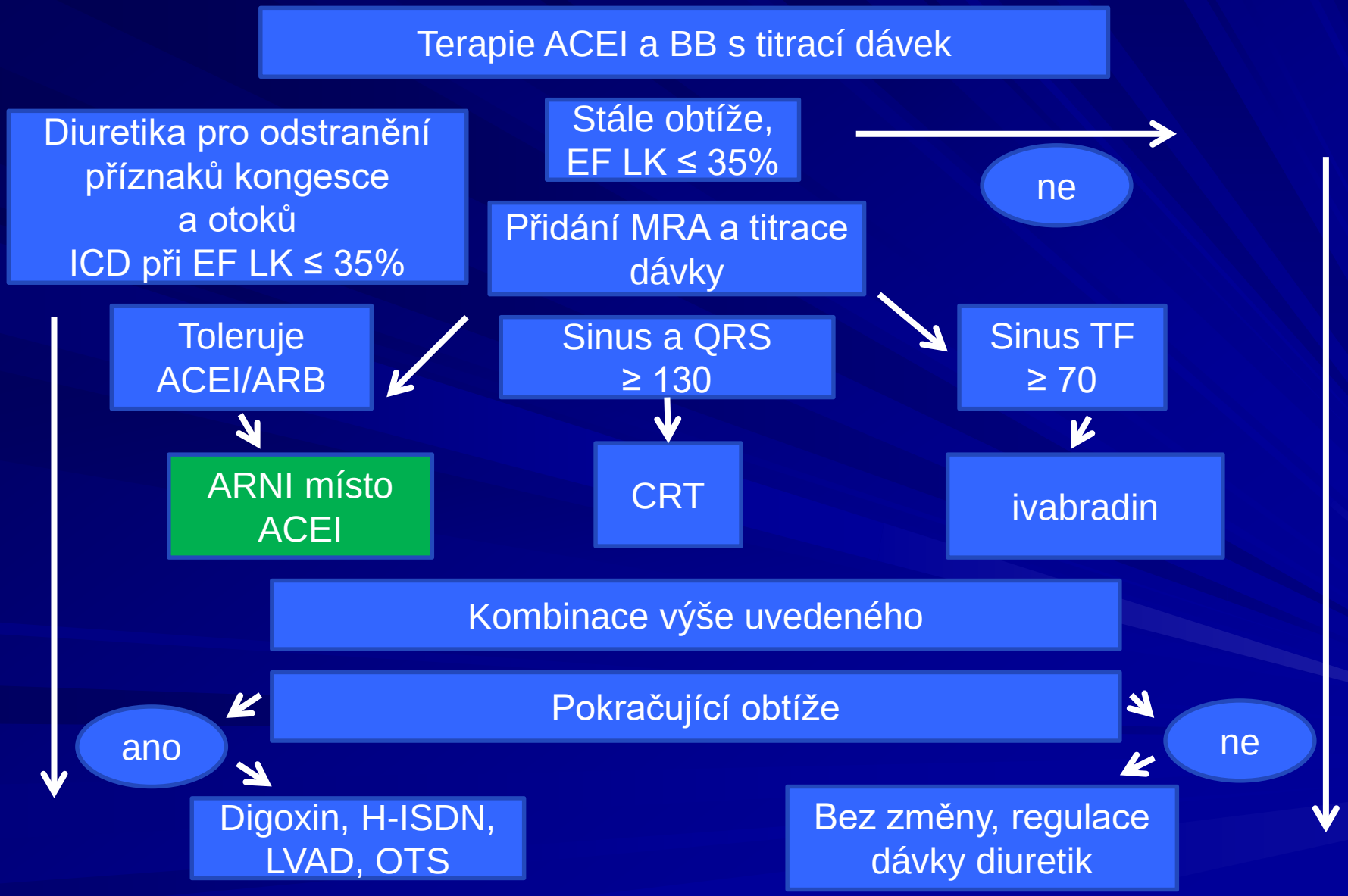


Swedberg K, et al. *Lancet 2010*; 376:875-885.

Sakubitril/valsartan

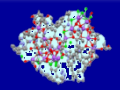
duální inhibice
v terapii srdečního selhání

Algoritmus léčby HFrEF



Duální inhibice neutrální endopeptidázy a blokáda AT_1 receptoru angiotenzinu II

LCZ696



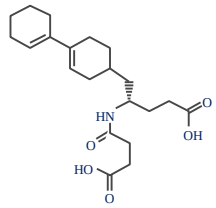
Natriuretické a jiné vasoaktivní peptidy*

Neprilysin

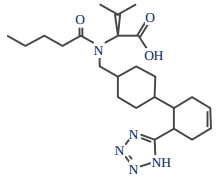
Neaktivní fragmenty

Sakubitril
(pro-léčivo)

LBQ657
(inhibitor NEP)



Valsartan



RAAS

Angiotensinogen
(jaterní sekrece)

↓

Ang I

↓

Ang II

↓

AT_1 Receptor

podporuje

Vasorelaxaci
- ↓ TK
- ↓ tonus sympatiku
- ↓ Aldosteron
- ↓ Fibrózu
- ↓ Hypertrofii
- ↑ Natriurézu/diurézu

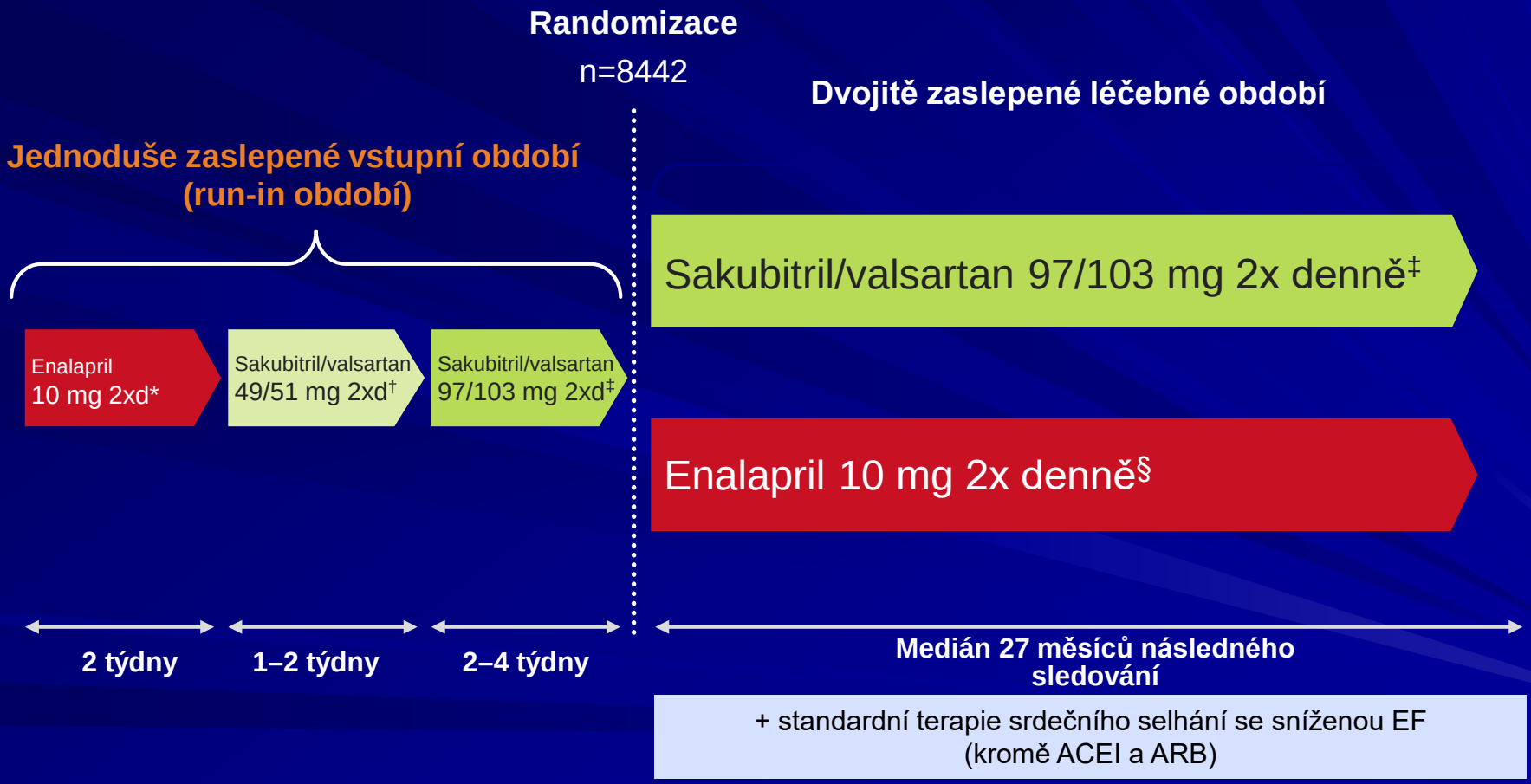
inhibuje

Vasokonstrikci
- ↑ TK
- ↑ Tonus sympatiku
- ↑ Aldosteron
- ↑ Fibrózu
- ↑ Hypertrofii

* BNP, ANP, CNP, Ang II, Ang I, adrenomedullin, aminopeptidáza P, bradykinin, endothelin-1

*Substrtáty neprilysinu uvedeny z důvodu relativní afinity k NEP, ANP, CNP, Ang II, Ang I, adrenomedulinu, substanci P, bradykininu, endothelinu-1 a BNP Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321–8; Nathisuwan & Talbert. Pharmacotherapy 2002;22:27–42; Schrier & Abraham N Engl J Med 1999;341:577–85; Langenickel & Dole. Drug Discov Today: Ther Strateg 2012;9:e131–9; Feng et al. Tetrahedron Letters 2012;53:275–6

PARADIGM-HF: Plán klinického hodnocení

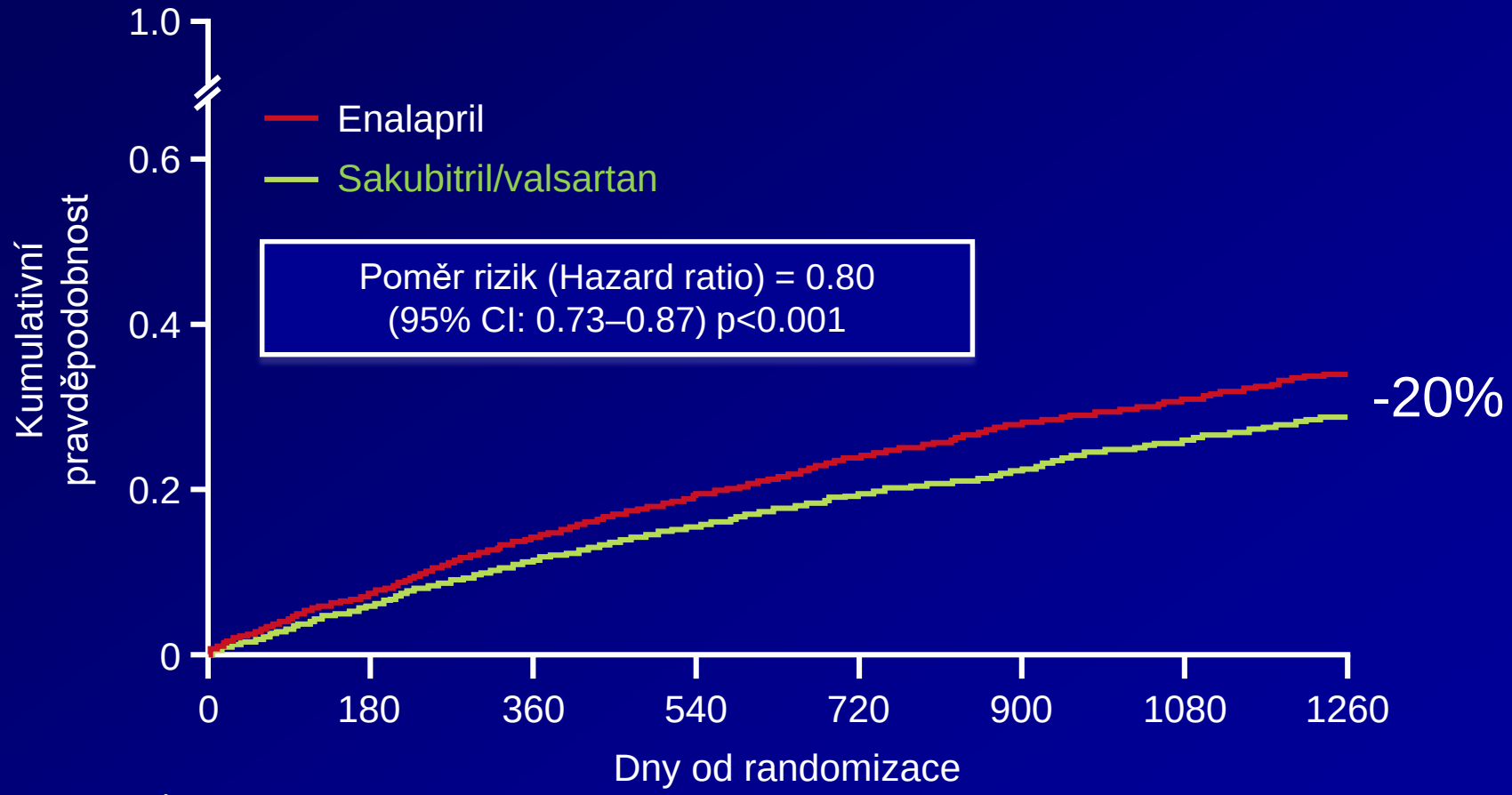


*Enalapril 5 mg 2xd (10 mg celková DD) po dobu 1–2 týdny, následovaný enalaprilem 10 mg 2xd (20 mg celková DD) jako volitelná zahajovací dávka run-in období pro ty pacienty, kteří jsou léčeni ARB nebo nízkou dávkou ACEI; †200 mg celková DD; ‡400 mg celková DD; §20 mg celková DD.

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.

Hlavní kombinovaný výsledek studie PARADIGM-HF

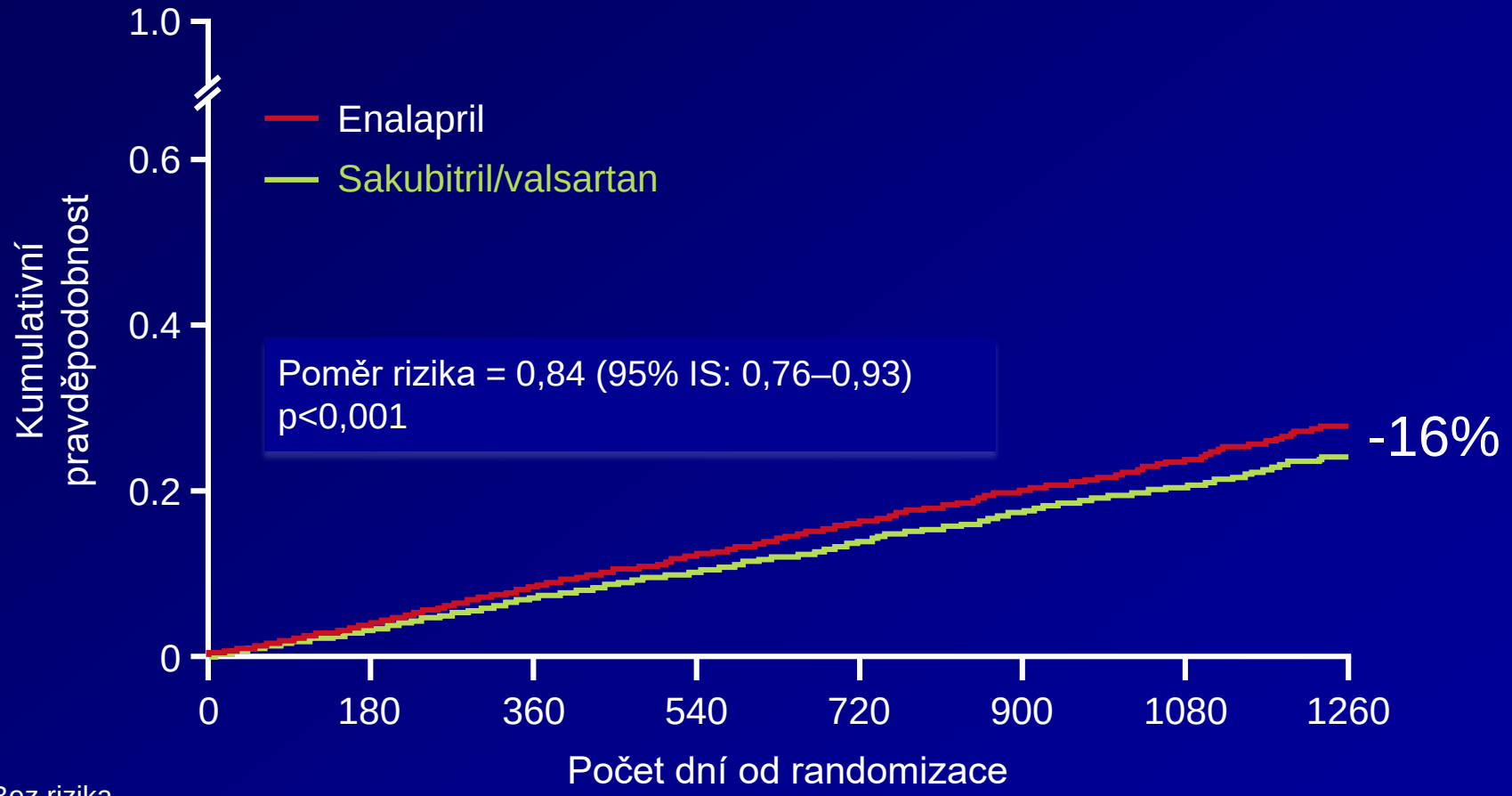
KV úmrtí nebo první hospitalizace pro SS



Počet pacientů v riziku								
LCZ696	4187	3922	3663	3018	2257	1544	896	249
Enalapril	4212	3883	3579	2922	2123	1488	853	236

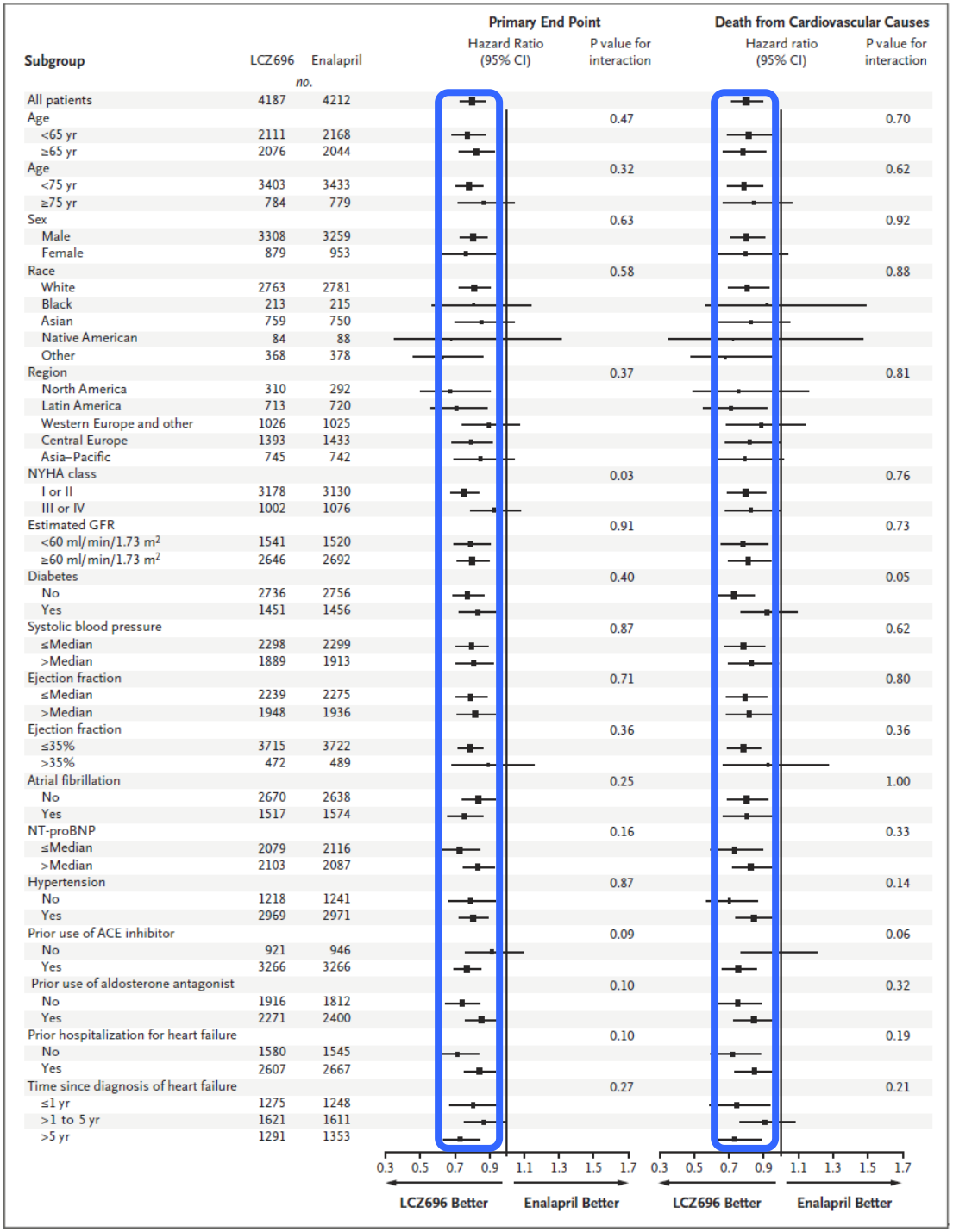
McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004

Úmrtí z jakékoli příčiny



Bez rizika								
Entresto	4187	4056	3891	3282	2478	1716	1005	280
Enalapril	4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279

McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004



Existuje subpopulace ve studii PARADIGM HF, která profituje nejvíc?

McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004

Komu je sakubitril/valsartan určen?

Cílová skupina pacientů pro sakubitril/valsartan

- Stabilní srdeční selhání
- Symptomy NYHA II a III navzdory optimální terapii (BB, ACEI/ARB, MRA)
- EF LK ≤ 35 %
- Toleruje ACEI/ARB

Dávkování ARNI (sakubitril-valsartan)
podle TK, funkce ledvin a stupně jaterního poškození

Systolický TK (sTK)	Zahajovací dávka	Cílová dávka
≥ 110 mmHg	2 x 49/51 mg *	2 x 97/103 mg
100-110	2 x 24/26 mg *	2 x 49/51-97/103 mg **
< 100	Nedoporučeno	
eGFR	**Zahajovací dávka**	**Cílová dávka**
>60	2 x 49/51 mg *	2 x 97/103 mg
30-60	2 x 24/26 mg *	2 x 49/51-97/103 mg **
< 30	2 x 24/26 mg *	2 x 49/51-97/103 mg **
Konečné stadium CKD	Nedoporučeno	
Child-Pugh skóre	**Zahajovací dávka**	**Cílová dávka**
A	2 x 49/51 mg *	2 x 97/103 mg
B nebo ALT/AST > 2 x UNL	2 x 24/26 mg *	2 x 49/51-97/103 mg **
C	Nedoporučeno	

* titrace dávky zdvojnásobením po 2-4 týdnech
** cílová dávka dle úrovně TK, při poklesu TK v průběhu léčby se dávka snižuje

SPC ENTRESTO™, datum poslední revize textu 16.06.2016.

Léčba HFpEF a HFmrEF

- **Žádná léčba prokazatelně nesnižuje morbiditu a mortalitu**
- Základní principy léčby:

- Diuretika k odstranění otoků a dušnosti
- Adekvátní léčba hypertenze a ischémie
- Kontrola rytmu nebo TF u fibrilace síní

Studie: CHARM – Preserved - candesartan,
PEP-CHF perindopril, I-Preserve irbesartan
TOPCAT spironolakton

2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure
European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehw128

Farmakoterapie HFpEF a HFmrEF

Efekt léčby	Léková skupina	Účinnost léčby	Studie
Symptomy	Diuretika BB, MRA ARB kandesartan ACEI	Zlepšení Chybí evidence Zlepšení NYHA Různé výsledky	 CHARM PEP-CHF
Hospitalizace	Nebivolol, digoxin, spironolakton, kandesartan	Snížení rizika, (pouze sinus) důkazy chybí u fis	SENIORS TOPCAT
Úmrtí	Nebivovol u starších pacientů ACEI, ARB, MRA	Snížení rizika úmrtí a hospitalizace Chybí důkazy	SENIORS

2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure
European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehw128

Děkuji vám za pozornost