



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST KARDIOVASKULÁRNÍ CHIRURGIE
CZECH SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

Ročník | Volume 64 • Číslo | Number 4 • Srpen/Září | August/September 2022

ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)

Cor et Vasa

REPRINT

Optimalizace léčby s použitím základních léků u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HFrEF). Jak uplatňujeme nové poznatky v klinické praxi?

Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností

Filip Málek, Miloš Táborský

Cor Vasa 2022;64(4):441–454.

Komentář ke článku: „Optimizing Foundational Therapies in Patients With HFrEF. How Do We Translate These Findings Into Clinical Care?“

Filip Málek, Miloš Táborský

Cor Vasa 2022;64(4):437–438.

Přehled aktuálního stavu poznání

Optimalizace léčby s použitím základních léků u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HFrEF).

Jak uplatňujeme nové poznatky v klinické praxi?

Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností

(Optimizing Foundational Therapies in Patients With HFrEF. How Do We Translate These Findings Into Clinical Care? Translation of the document prepared by the Czech Society of Cardiology)

Filip Málek^a, Miloš Táborský^b

^a Kardiologické centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

^b I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

Optimizing Foundational Therapies in Patients With HFrEF. How Do We Translate These Findings Into Clinical Care?

Abhinav Sharma, MD, PHD,^a Subodh Verma, MD, PHD,^b Deepak L. Bhatt, MD, MPH,^c Kim A. Connelly, MBBS, PHD,^d Elizabeth Swiggum, MD,^e Muthiah Vaduganathan, MD, MPH,^f Shelley Zieroth, MD,^g Javed Butler, MD, MPH, MBA^h

^a Division of Cardiology, McGill University Health Centre, Montréal, Quebec, Canada; ^b Division of Cardiac Surgery, St Michael's Hospital, and Departments of Surgery, and Pharmacology and Toxicology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ^c Brigham and Women's Hospital Heart and Vascular Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; ^d Keenan Research Center for Biomedical Science, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada; ^e Division of Cardiology, Royal Jubilee Hospital and Department of Medicine, University of British Columbia, Victoria, British Columbia, Canada; ^f Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; ^g Section of Cardiology, Department of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada; and ^h Department of Medicine, University of Mississippi, Jackson, Mississippi, USA.

V originální podobě publikováno online, 2021 (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452302X21003594>)
DOI: 10.1016/j.jacbts.2021.10.018

Copyright © 2021 The Authors. Published by Elsevier on behalf of the American College of Cardiology Foundation. Překlad textu a jeho publikace v časopise Cor et Vasa na základě licence udělené České kardiologické společnosti vydavatelstvím Elsevier v roce 2022.

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: milos.taborsky@fnol.cz

DOI: 10.33678/cor.2022.079

HLAVNÍ BODY

- Doporučené postupy (guidelines) pro klinickou praxi zdůrazňují potřebu farmakoterapie řízené podle doporučení (guideline-directed medical therapy) u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí.
- Podle mezinárodních doporučených postupů z poslední doby a dokumentu nazvaného American College of Cardiology Expert Consensus Decision Pathway je vhodné tyto pacienty léčit čtyřkombinací zahrnující inhibitory receptoru pro angiotenzin II a neprilysinu, beta-blokátory, antagonisty mineralokortikoidních receptorů a inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2.
- Pro dosažení tohoto cíle je nutno vypracovat strategie pro optimalizaci používání nových léčiv, dosahování cílových dávek i řešení nežádoucích účinků a snášenlivosti.
- Je nutno provést další studie zaměřené na optimální provádění léčby uvedenou čtyřkombinací.

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 11. 7. 2022

Přijat: 12. 7. 2022

Dostupný online: 16. 8. 2022

Klíčová slova:

Antagonisté mineralokortikoidních receptorů

Beta-blokátory

Inhibitor receptoru

pro angiotenzin II a neprilysinu

Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2

SOUHRN

Vzhledem k vysokému riziku nežádoucích účinků u pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí (heart failure and reduced ejection fraction, HFrEF) existuje naléhavá potřeba zahájení a titrace farmakoterapie podle doporučených postupů (guideline-directed medical therapy, GDMT), která může snížit morbiditu a riziko úmrtí. Doporučené postupy pro klinickou praxi nyní zdůrazňují nutnost včasného a rychlého zahájení léčby látkami s kardiovaskulárním přínosem. Při vědomí četných překážek ztěžujících zahájení a optimalizaci GDMT musí být cílem poskytovatelů zdravotní péče uvádět do praxe čtyři pilíře farmakoterapie kombinací čtyř lékových skupin, kterou dnes preferuje většina doporučených postupů pro klinickou praxi: inhibitory receptoru pro angiotenzin II a neprilysinu, beta-blokátory, antagonisty mineralokortikoidních receptorů a inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2. I když u vysokého procenta pacientů s HFrEF nejsou přítomny žádné klinické kontraindikace GDMT, přesto jim tato léčiva nejsou předepisována. Včasně zahájení kombinací léčby s nízkými dávkami by měla snášet většina pacientů. Při hledání maximální tolerované GDMT bude nicméně nutno zvažovat i faktory na straně pacientů, jako jsou jejich hemodynamické poměry, křehkost a laboratorní hodnoty. Další významnou možností pro úspěšné provádění GDMT představuje zahájení GDMT během hospitalizace pro akutní srdeční selhání. Pro omezení polypragmatie a snížení rizika nežádoucích účinků lze konečně zvažovat i vysazení léčiv bez zjevného přínosu pro kardiovaskulární systém. Snížení morbidity a mortality pacientů s HFrEF si vyžádá další prospektivní studie zaměřené na optimální provádění farmakoterapie čtyřkombinací. (J Am Coll Cardiol Basic Trans Science 2022;7:504–517) © 2021 The Authors. Published by Elsevier on behalf of the American College of Cardiology Foundation. Jde o článek vydaný pod licencí CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ISSN 2452-302X, <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.10.018>

ZKRATKY A AKRONYMY

ACE (angiotensin-converting enzyme) = angiotenzin konvertující enzym

ARB (angiotensin receptor blocker) = blokátor receptorů pro angiotenzin II

ARNI (angiotensin receptor neprilysin inhibitor) = inhibitor receptoru pro angiotenzin II a neprilysinu

BB = beta-blokátor

GDMT (guideline-directed medical therapy) = farmakoterapie podle doporučených postupů

eGFR (estimated glomerular filtration rate) = odhadovaná glomerulární filtrace

HF (heart failure) = srdeční selhání

HFrEF (heart failure with reduced ejection fraction) = srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí

MRA (mineralocorticoid receptor antagonist) = antagonist mineralokortikoidních receptorů

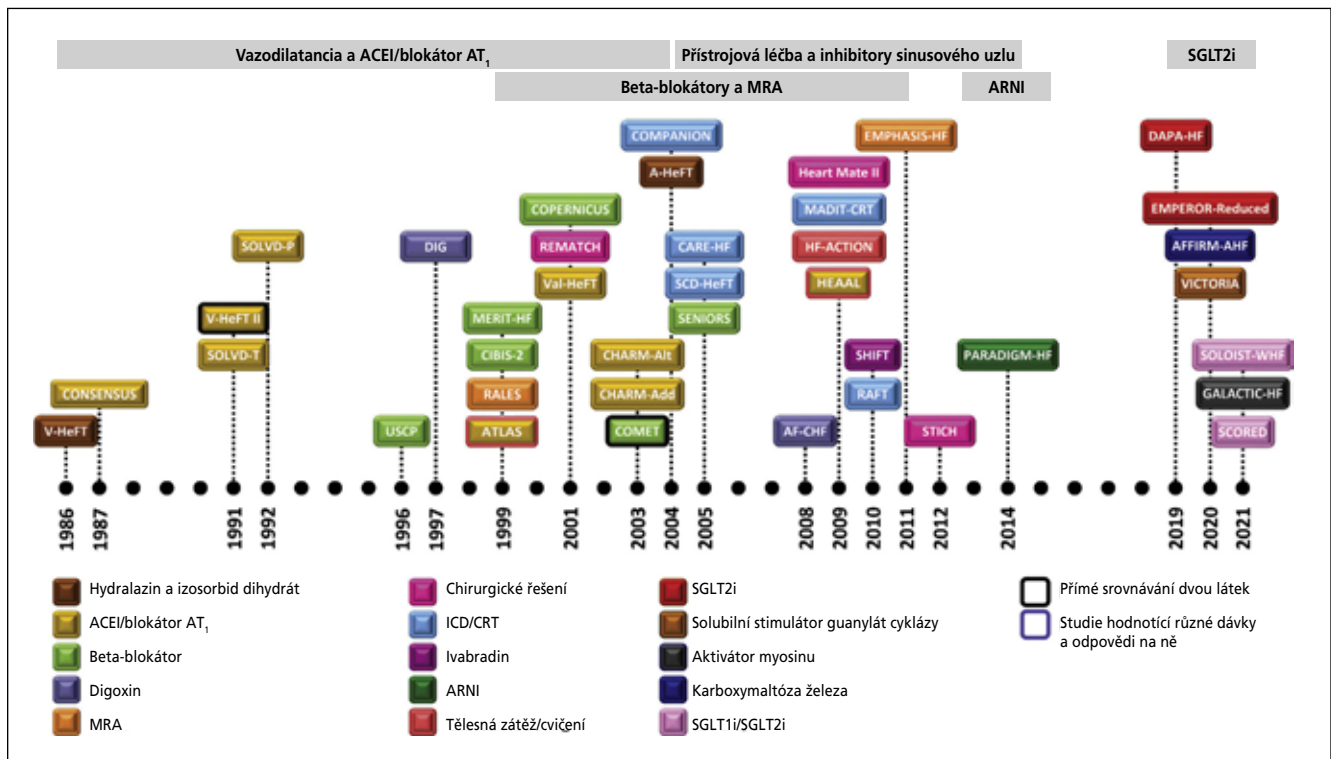
SGLT2i (sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor) = inhibitor sodíko-glukózového kotransportéru 2

T2DM (type 2 diabetes mellitus) = diabetes mellitus 2. typu

Srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (heart failure with reduced ejection fraction [HFrEF]) je komplexní onemocnění s vyšší morbiditou a mortalitou než v případě většiny typů nádorů.¹ V posledních 35 letech byl prokázán přínos řady léčiv i způsobů přístrojové léčby pro tuto pacientskou populaci (obr. 1), a jsou proto odpovídajícím způsobem zařazovány do současných doporučených postupů pro klinickou praxi. I když lze pokrok v tomto směru jen vítat, dospělo se k němu za cenu vyšší náročnosti a nákladů i obav ze snášenlivosti těchto nových možností léčby paci-

enty. Vzhledem k významné zátěži nemocných komorbidity se tak stala péče o pacienty s HFrEF ještě náročnější.^{2,3}

Řada nedávno aktualizovaných doporučených postupů pro léčbu HFrEF v klinické praxi se zasazuje o používání kombinací léčby čtyřmi základními lékovými skupinami (foundational quadruple therapy), tedy kombinací inhibitorů receptoru pro angiotenzin II a neprilysinu (angiotensin receptor blockers/neprilysin inhibitor, ARNI), beta-blokátorů (BB), antagonistů mineralokortikoidních receptorů (mineralocorticoid receptor antagonist, MRA) a inhibitorů sodíko-glukó-



Obr. 1 – Průběh pokroku ve farmakoterapii pacientů s HF a sníženou ejekční frakcí

Tento obrázek představuje časovou osu se zásadními studiemi, které utvářely léčbu srdečního selhání v průběhu let. A-HeFT = African-American Heart Failure Trial; ACE (angiotensin-converting enzyme) = angiotenzin konvertující enzym; AF-CHF = Rhythm Control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure; AFFIRM-HF = Study to Compare Ferric Carboxymaltose With Placebo in Patients With Acute Heart Failure and Iron Deficiency; blokátor AT₁ = blokátor receptorů pro angiotenzin II; ARNI (angiotenzin receptor blocker/neprilysin inhibitor) = inhibitor receptoru pro angiotenzin II a neprilysinu; ATLAS = Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival; CARE-HF = Cardiac Resynchronization Heart Failure Study; CHARM-Add = přidané rameno studie Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity; CHARM-Alt = alternativní rameno studie Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity; CIBIS = Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study; COMET = Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial; COMPANION = Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure; CONSENSUS = Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study; COPERNICUS = Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival; CRT (cardiac resynchronization therapy) = srdeční resynchronizační léčba; DAPA-HF = Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure; DIG = Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients With Heart Failure; EMPEROR-Reduced = Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction; EMPHASIS-HF = Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms; GALACTIC-HF = Global Approach to Lowering Adverse Cardiac Outcomes Through Improving Contractility in Heart Failure; HEAAL = High-Dose Versus Low-Dose Losartan on Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure; HEART-MATE II = Advanced Heart Failure Treated With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device; HF-ACTION = Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training; ICD (implantable-cardioverter-defibrillator) = implantabilní kardioverter-defibrilátor; MADIT-CRT = Multicenter Automatic Defibrillator Implantation With Cardiac Resynchronization Therapy; MERIT-HF = Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure; MRA (mineralocorticoid receptor antagonist) = antagonist mineralokortikoidních receptorů; PARADIGM-HF = Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure; RAFT = Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure; RALES = Randomized Aldactone Evaluation Study; REMATCH = Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure; SCD-HeFT = Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial; SCORED = Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk; SENIORS = Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure; SGLT1i (sodium-glucose co-transporter 1 inhibitor) = inhibitor sodíko-glukózového kotransportéru 1; SGLT2i (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor) = inhibitor sodíko-glukózového kotransportéru 2; SHIFT = Ivabradine and Outcomes in Chronic Heart Failure; SOLOIST-WHF = Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure; SOLVD-P = rameno prevence studií Studies of Left Ventricular Dysfunction; SOLVD-T = rameno léčby studií Studies of Left Ventricular Dysfunction; STICH = Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Left Ventricular Dysfunction; USCP = The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure; V-HeFT = Effect of Vasodilator Therapy on Mortality in Chronic Congestive Heart Failure II; Val-HeFT = Valsartan Heart Failure Trial; VICTORIA = Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction.

Autoři potvrzují, že dodrželi zásady výběrů pro humánní studie a pravidla pro manipulaci se zvířaty platná v institucích, v nichž autoři působí, a doporučené postupy amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv včetně získání souhlasu pacienta v případech, kdy je to vhodné. Další informace lze získat na adrese <https://www.jacc.org/author-center>.

Rukopis doručen 18. října 2021; přijat k publikování 26. října 2021.

zového kotransportéru 2 (sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT2i).^{3,4} Užívání těchto léčiv v kombinaci může – ve srovnání s jednoduššími léčebnými režimy – prodloužit předpokládanou délku života průměrného 50letého pacienta s HFrEF o šest let (medián).⁵ Přes přesvědčivé důkazy ze správně provedených randomizovaných klinických studií^{4,6–11} zůstává i nadále farmakoterapie podle doporučených postupů (guideline-directed medical therapies, GDMT) s prokázaným přínosem pro kardiovaskulární systém v klinické praxi naprosto nedostatečně využívána, a to včetně těch forem GDMT, jejichž přínos byl v průběhu dvou posledních desetiletí jednoznačně prokázán.¹²

Toto nedostatečné využívání možností GDMT přetrvává i u pacientů bez jakýchkoli absolutních nebo relativních kontraindikací, případně dokumentované nesnášenlivosti léčiva.^{13–16} V prospektivním registru CHAMP-HF (Change the Management of Patients with Heart Failure), do něhož bylo zařazeno celkem 3 518 pacientů, byla pouze 1 % vhodných pacientů předepsána trojkombinace; dále 86 % pacientů nebyly předepsány ARNI, přestože neměli žádnou medicínskou kontraindikaci.¹² Podobná zjištění byla získána v případě užívání MRA a SGLT2i.^{13,17,18} Za zmínku stojí zejména fakt, že nedostatečné užívání GDMT je výraznější u mužů a u žen.¹⁸ Po zjištění, že procenta hospitalizace pro srdeční selhání (heart failure, HF) se snižují při intravenózní aplikaci karboxymaltózy železa pacientům přijatým s HF¹⁹ a že hodnoty úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro HF jsou nižší u pacientů s nedávno se zhoršujícím HF, jimž se podává vericiguat (solubilní stimulator guanylát cyklázy),²⁰ mají dnes lékaři k dispozici několik léčebných strategií pro zlepšení současného stavu. Pokud by však tato léčiva byla i nadále nedostatečně předepisována, nebudou mít pacienti k uvedeným léčivům snižujícím morbiditu i mortalitu přístup, a tedy z nich nebudou mít žádný prospěch.²¹

Pomalé zavádění těchto život zachraňujících léčiv do praxe je zčásti důsledkem představy, že při farmakologické léčbě pacientů s HFrEF se léky vždy musejí začít podávat v určitém pořadí. Zahájení léčby jedinou látkou se postupným zvyšováním dávek před tím, než se přidají další léčiva, trvá několik měsíců, ne-li let, a je často spojeno s nerozhodností pacienta ohledně samotné léčby, a celou věc dále komplikuje zavedení novější lékové skupiny, SGLT2i, jako možnosti léčby těchto pacientů.²² Uvedená nerozhodnost a váhavost byla ostatně pozorována i při zavádění nových antidiabetik u pacientů s diabetem 2. typu (T2DM) a s prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním.²³ Jedná se o nesmírně důležitou otázku, protože: 1) optimální léčby se nedostává vysokému procentu vhodných pacientů, a 2) pokud se již u nich provádí, zahájení léčby se často dlouho odkládá. Souhrnné údaje ze studií ukazují, že přínos optimální léčby se již brzy po jejím zahájení zvyšuje; proto neprovádění optimální léčby, nebo dokonce její oddalování vystavuje pacienty riziku, které lze potenciálně odvrátit.

Současný dokument o konsenzu v klinické praxi je výsledkem setkání skupiny expertů (think tank), které se konalo 23. května 2021 a jehož se zúčastnili experti v oblasti HF z celé Severní Ameriky s cílem co nejvíce optimalizovat péči o jedince s HF. Tento přehled ukazuje možnosti optimalizace léčby HFrEF sekvenčním přístupem. Ve snaze co nejvíce přiblížit tento text klinické praxi jsou popsány přístupy k optimalizaci GDMT ve třech částých klinických scénářích.

Vývoj sekvenční léčby v průběhu času

Podle dlouhodobé představy je třeba pro optimalizaci GDMT s použitím všech 4 základních lékových skupin předepisovat je v konkrétním pořadí použitím v zásadních klinických studiích, v nichž se tato léčiva zkoušela.^{24,25} Konkrétně to znamená, že se léčba zahajuje inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu (angiotensin-converting enzyme, ACE), případně blokátorem receptorů pro angiotenzin II (blokátorem AT₁), po němž se přidá BB a později MRA. Pokud pacientovy symptomy přetrvávají, začne se (po vysazení inhibitoru ACE/blokátoru AT₁) ještě před předepsáním SGLT2i podávat ARNI.²⁶ Dále se dávky každého léčiva zvyšují podle schématu uvedeného v doporučených postupech (definovaných jako cílová dávka v zásadní studii s příslušným léčivem) nebo podle nejvyšší tolerované dávky před nasazením nového léčiva. Toto tradiční paradigma však nebere v úvahu několik významných faktorů:²⁷ 1) většina zásadních klinických studií nezahrnovala pacienty, kteří již v době randomizace užívali základní léčiva v terapii HFrEF v optimálních dávkách; 2) tento sekvenční algoritmus tiše předpokládá, že kombinace léčiv v nízkých dávkách nebude mít přídatný léčebný přínos; 3) postupné přidávání léčiv si může vyžádat 6 až 12 měsíců, než se úplně zařadí všechny doporučené lékové skupiny a 4) nasazení několika léčiv, konkrétně ARNI a SGLT2i, současně (spíše než postupně) může usnadnit stabilizaci hodnot draslíku a funkce ledvin, což v budoucnu umožní zahájit podávání MRA.

Údaje z reálného světa, získané z prospektivních registrů z různých míst na světě, ukazují, že poskytovatelé zdravotní péče – i přes absenci klinických kontraindikací nebo okolností, kdy neexistují žádné překážky na úrovni systému (např. úhrada léčby v systému zdravotního pojištění US Veterans Affairs) – neřídka přidávají GDMT a netitrují dávky základních léčiv v terapii HFrEF.^{12–14,28} Celosvětově byla skutečně v řadě zdravotnických systémů a ekonomik zaznamenána téměř shoda ve smyslu zřídka prováděné titrace dávek léčiv a časného vysazení základních součástí GDMT.²¹

Výrazně opožděná optimalizace GDMT se sekvenčním dávkováním

Pokud by měl poskytovatel zdravotní péče před zahájením dodatečné GDMT titrovat dávky inhibitoru ACE/blokátoru AT₁ a BB postupně, trvalo by dosažení optimálního dávkování až 12 měsíců.^{27,29} Zásadní studie nicméně prokázaly včasné dosažení statistické významnosti.^{22,27} Například doba do dosažení statistické významnosti, a tedy trvalého klinického přínosu, byla ve studii DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) 28 dní.³⁰ Podobné výsledky byly zaznamenány i v jiných studiích, což vedlo k volání po časném zahájení léčby pro dosažení maximálního klinického přínosu.³¹ Je třeba poznamenat, že již probíhají studie s pacienty s HF a s chronickým onemocněním ledvin, jejichž cílem je zjistit bezpečnost a snášenlivost současného nasazení selektivního modulátoru mineralokortikoidního receptoru a SGLT2i.³²

Optimální základní léčba je historicky konstrukt a není biologicky podložena

Provádění GDMT s použitím základních léčiv v klinických studiích vycházelo z klasických představ a dostupnosti léčiv v dané době a nebylo biologicky podloženo. Představa základní, již probíhající (background) nebo vstupní (baseline) optimální léčby se v průběhu času vyvíjela. Například ve studii CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study), která u pacientů s HFrEF srovnávala účinek enalaprilu versus placebo, museli zařazení účastníci užívat jako stabilní základní léčbu digitalis a diuretika.³³ Povoleno bylo i užívání jiných léčiv v terapii HF včetně nitrátů, prazosinu a hydralazinu. S tím, jak se standardní „box na nářadí pro terapii HFrEF“ měnil, se již novější studie těmito pravidly neřídila.

Za pozornost stojí fakt, že zásadní studie 3. fáze s farmakoterapií čtyřkombinací základních lékových skupin prokázaly podobný rozsah přínosu aktivní léčby pro pacienty bez ohledu na provádění nebo dávkování již probíhající základní léčby.^{34–38} Tyto výsledky potvrzují představu, že léčiva v současnosti doporučovaná pro farmakoterapii čtyřkombinací jsou na sobě funkčně nezávislá a nejsou z hlediska jejich léčebného účinku vzájemně biologicky propojena.

Studie CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study III) je zatím jednou z velice mála „sekvenčních“ studií. Konkrétně se ve studii CIBIS III srovnávala strategie „nejdřív bisoprolol, pak enalapril“ versus strategie „nejdřív enalapril, pak bisoprolol“.³⁹ Do těchto dvou skupin bylo náhodně zařazeno celkem 1 010 pacientů; ukázalo se, že ani jedna strategie nebyla lepší než ta druhá, z čehož lze usuzovat, že oba přístupy jsou vhodné. I když toto zjištění nelze extrapolovat na jiné typy sekvenčních studií zkoumajících novější léčiva, je zatím k dispozici málo důkazů, že by při zvažování farmakoterapie podle doporučených postupů u pacientů s HFrEF byl striktní sekvenční přístup optimální nebo lepší než jiné strategie.

Mylná představa, že studie optimálně provádějí GDMT se základními lékovými skupinami

I když zařazovací kritéria randomizovaných kontrolovaných studií obecně vyžadují, aby se u pacientů prováděla „optimální tolerovaná GDMT“, nelze předpokládat, že by se u všech pacientů v zásadních studiích důsledně prováděla farmakoterapie podle doporučených postupů nebo že by se uvedená léčiva užívala v maximálních doporučených terapeutických dávkách. Jak bylo nedávno zdůrazněno, nebylo používání základní léčby ve studiích s HFrEF 3. fáze ani zdaleka homogenní.³⁴ Například BB se jako základní léčba ve studii CONSENSUS podávaly 3 % pacientů,⁴⁰ ve studii SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) je užívalo 8 % účastníků,⁴¹ a ve studii RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) 11 % pacientů.⁴² Z novějších studií dosahovalo užívání MRA 52 % ve studii PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure),⁸ 71,3 % ve studii EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with

Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction)¹⁰ a 71 % ve studii DAPA-HF.⁹ Dále ve studii DAPA-HF užívalo ARNI 10,4 % pacientů a ve studii EMPEROR-Reduced 19,4 % účastníků.¹⁰ Představa, že lékaři v klinické praxi musejí začít podávat „nová“ základní léčiva až po nasazení „tradičních“ základních léčiv a jejich titraci na maximální dávky, neodpovídá situaci ve skupinách pacientů zařazených do těchto klinických studií s měnícími se paradigmaty.

Nízké dávky léčiv používaných ve GDMT mají terapeutický účinek

Dalším omylem je představa, že při GDMT jsou terapeuticky účinné pouze maximální dávky a že novější léčiva by se měla předepisovat pouze až po dosažení těchto maximálních dávek. Blížší pohled na výchozí údaje ze studií naznačuje, že převážná většina účastníků studií nikdy nedostávala optimální dávky aktivní látky.³⁴ Například pouze 64 % účastníků studie MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure) nakonec užívalo cílovou dávku metoprololu v této studii,⁴³ a ve studii EMPHASIS-HF (Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms) dosáhlo cílové dávky eplerenonu pouze 60,2 % jedinců.⁴⁴ Ve skutečnosti není k dispozici dostatek důkazů podporujících představu, že by vyšší versus nižší dávky ve farmakoterapii podle doporučených postupů spolehlivě zlepšovaly výsledný stav pacienta; nicméně důkaz většího přínosu vyšších dávek ve farmakoterapii podle doporučených postupů GDMT lze pozorovat u BB, které ve vyšších dávkách – oproti nižším dávkám – zřejmě snižují riziko úmrtí a počty hospitalizací pro HF.⁴⁵

Při úvahách o podávání vysokých versus nízkých dávek inhibitoru ACE/blokátoru AT₁ nelze opominout dvě významné randomizované studie. První z nich, studie ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival), zkoumala podávání lisinoprilu v nízké versus vysoké dávce.⁴⁶ Při srovnání skupin s nízkými dávkami (2,5 mg až 5,0 mg denně) versus vysokými dávkami (32,5 mg až 35 mg denně) nebyl nalezen žádný rozdíl v mortalitě, nicméně riziko hospitalizace pro HF bylo ve druhé skupině nižší o 24 %. I když procenta případů vysazení léčiva byla v obou ramenech studie podobná, byly závratě a renální nedostatečnost pozorovány častěji ve skupině s vysokými dávkami. Druhou studií byla HEAAL (High-Dose Versus Low-Dose Losartan on Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure).⁴⁷ Účastníci této studie byli randomizováni do skupin buď s vysokou dávkou (150 mg), nebo s nízkou dávkou (50 mg) losartanu. I když nebyl zaznamenán žádný rozdíl v riziku úmrtí, byl ve skupině s vysokou dávkou zjištěn 13% pokles rizika hospitalizace pro HF. Je nutno rovněž dále zkoumat důsledky velikosti dávky na výsledný stav mužů a žen, protože *post hoc* analýzy údajů ze studií HEAAL i ATLAS naznačily, že pro dosažení přínosu z hlediska výsledného stavu mohou u žen stačit nižší dávky.⁴⁸

Dosud nebyly provedeny žádné studie hodnotící konkrétně podávání MRA ve vysokých versus nízkých dávkách; zásadní studie s MRA prokázaly přínos spironolactonu a eplerenonu v nízkých dávkách (ve srovnání s placebem) ve smyslu snižování rizika nepříznivého vý-

sledku léčby HF.⁴⁹ Nicméně *post hoc* analýza údajů ze studie EMPHASIS-HF prokázala, že podávání eplerenonu v nízké dávce (versus placebo) mělo při snižování rizika nepříznivého výsledného stavu při HF podobný přínos jako podávání eplerenonu ve vyšší dávce.⁵⁰

Ve studii PARADIGM-HF možná bylo někdy v jejím průběhu nutno účastníkům snížit dávku, což tak umožnilo do jisté míry posoudit vliv dávky na výsledný stav. Celkově byl rozsah přínosu podání nízkých, středně vysokých a vysokých dávek kombinace sacubitril/valsartan oproti dávce enalaprilu podobný.³⁴ I když nebylo provedeno žádné přímé srovnání nízkých versus vysokých dávek ARNI, uvedená zjištění naznačují, že podávání ARNI nabízí v celém rozmezí dávek vůči inhibitorům ACE jisté přednosti. Přínosem SGLT2i je, že při HF nevyžadují žádné úpravy dávek. Souhrnné důkazy ze studií podporují názor, že titrace dávek inhibitoru ACE/blokátoru AT₁, BB, MRA a ARNI směrem nahoru nemusí být pro snížení hodnot sledovaných parametrů nutně nezbytná, a že nasazení dalších základních lékových skupin v rámci farmakoterapie podle GDMT při již probíhající základní léčbě v nízkých dávkách představuje na důkazech založenou strategii pro snížení morbidity a mortality u pacientů s HFrEF.

Nasazení několika léčiv současně usnadňuje pozdější optimalizaci GDMT

Post hoc analýza údajů ze studie PARADIGM-HF naznačila, že podávání kombinace sacubitril/valsartan – ve srovnání s podáváním enalaprilu – nezvýšilo počty případů vysazení jiných léčiv, která jsou součástí farmakoterapie podle GDMT v průběhu času a že díky stabilizaci funkce ledvin a hodnot draslíku může usnadnit nasazení a trvalé užívání MRA.⁵¹ Podobné výsledky byly popsány ve studii EMPEROR-Reduced, v níž byl empagliflozin, ve srovnání s placebem, spojen se sníženým rizikem vysazení MRA v delším časovém horizontu.⁵² Z těchto výsledků lze usuzovat, že časnější použití ARNI a SGLT2i může představovat řešení, které v průběhu času umožní zahájit podávání, titraci a trvalé užívání MRA.

Nákladová účinnost základních lékových skupin

I když je užívání základních léčiv zpočátku spojeno se zvýšenými náklady, řada analýz prokázala, že podávání těchto lékových skupin je v dlouhodobém horizontu finančně výhodné.^{55–58} Z několika základních léčiv se již stala generika (např. v lékových skupinách BB, MRA), což snižuje finanční zátěž pacientů. Dále, bylo prokázáno, že používání ARNI je spojeno se statisticky významnými úsporami pro zdravotnický systém, dokonce i u pacientů, u nichž je léčba zahájena *de novo* (tzn. ještě před zahájením léčby inhibitory ACE/blokátory AT₁).^{53,57} Převážná většina údajů o nákladové účinnosti používání SGLT2i na úrovni systému pochází z literatury týkající se T2DM.⁵⁴ Nicméně přibývající údaje ze studie DAPA-HF, zpracované ve dvou nezávislých analýzách, prokazují, že dapagliflozin je nákladově účinný, pokud se podává pacientům s HFrEF bez ohledu na (ne)přítomnost T2DM.⁵⁶ Tyto výsledky jednoznačně ukazují na nutnost velkého úsilí (na úrovni celého

zdravotnického systému) na podporu používání základních léčiv.

Současné strategie pro nasazení a titraci léčiv v terapii HFrEF

Hlavním důvodem pro nedostatečné využívání sekvenční terapie u jedinců s HFrEF je pravděpodobně důraz kladený na její zahájení. Aktualizované konsenzuální dokumenty pro klinickou praxi a doporučené postupy pro praxi v současnosti již ustupují od „prosazování“ striktního sekvenčního přístupu k nasazování léčiv a zdůrazňují spíše aspekt jejich rychlejšího nasazení (tabulka 1). Aktualizované doporučené postupy pro klinickou praxi přiznávají omezené množství důkazů pro optimální sekvenční, rychlé nasazení a titraci léčiv v rámci GDMT u pacientů s HFrEF.^{3,4} Nicméně již bylo vypracováno a navrženo několik nových strategií, jejichž cílem je překonat některé z problémů, s nimiž se lze setkat při dodržování klasických paradigmat (tabulka 2).

1. McMurray a Packer²⁷ se vyslovují pro postup o třech krocích při zahajování léčby u ambulantních pacientů ve stabilizovaném stavu. Při tomto přístupu se jako první začínají podávat BB a SGLT2i. Následně se během jednoho až dvou týdnů začne podávat ARNI a po dalších jednom až dvou týdnech se přidá MRA. Dávky se začínají titrovat po nasazení všech základních léčiv. Autoři uznávají, že druhé dva kroky lze přeskupit nebo změnit podle okolností u konkrétního pacienta, včetně léčiv již užívaných při zahájení léčby a toho, jak pacient léčbu snáší.
2. Konsenzuální doporučené postupy pro klinickou praxi, jako například doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti, zdůrazňují nutnost vytvořit profil každého jednotlivého pacienta s cílem určit optimální postup pro zahájení a titraci GDMT specifické pro léčbu HF.⁵⁸ Tato doporučení se odrazila v nedávno vydané práci autorů Miller a spol.⁵⁹ zdůrazňující význam integrovaného (neboli „klastrového“) přístupu k pacientovi jako strategie pro optimalizaci GDMT. Při tomto přístupu je, obecně řečeno, na pacienta nahlíženo optikou tří obecných fenotypů v závislosti na klinickém scénáři: objemové přetížení, normo-hypertonik, a zvýšená srdeční frekvence. U pacientů s objemovým přetížením je nutno zahájit podávání SGLT2i (vzhledem k jejich vlastnostem podobným diuretikům) spolu s diuretikem. U normo-hypertenzních jedinců je nutno zvážit podávání ARNI plus MRA v nízkých dávkách. U pacientů se zvýšenou srdeční frekvencí je třeba uvažovat o léčbě podáváním BB plus inhibitoru sinusového uzlu (ivabradinu). Po zahájení léčby jednou lékovou skupinou lze po dvou až čtyřech týdnech přidat léčiva z dalších lékových skupin, a během tří až šesti týdnů tak dosáhnout nízkých dávek léčiv všech lékových skupin.
3. Greene a spol.⁶⁰ doporučují téměř současné zahájení podávání nízkých dávek všech lékových skupin čtyřkombinací. To je třeba provést během jednoho týdne s následnou titrací dávek směrem nahoru po

Tabulka 1 – Současný konsenzus a doporučené postupy pro klinickou praxi na téma sekvenčního přístupu

	Čtyřkombinace	Doporučení
2021 European Society of Cardiology (první verze představena na kongresu na téma srdeční selhání v roce 2021)	<ul style="list-style-type: none"> Definovaná jako ARNI (inhibitor ACE/blokátor AT₁), BB, MRA a SGLT2i 	Doporučeno pro všechny vhodné pacienty s HFrEF pro snížení rizika úmrtí
2021 American College of Cardiology Expert Consensus Pathway ³	<ul style="list-style-type: none"> Pro pacienty s nově diagnostikovaným HFrEF ve stadiu C je nutno zahájit podávání BB, inhibitoru ACE/blokátoru AT₁/ARNI bez ohledu na pořadí Po zahájení léčby s BB a antagonistou angiotenzinu je třeba zvážit přidání MRA při současném sledování hodnot elektrolytů Při HFrEF ve funkční třídě NYHA II–IV je rovněž nutno zvážit použití SGLT2i 	Každou látku je nutno titrovat směrem nahoru až na maximální snášenou dávku nebo na cílovou dávku. Zahájení léčby s BB snázejí lépe „suší“ pacienti a inhibitor ACE/blokátor AT ₁ /ARNI lépe „mokří“ pacienti
2021 Canadian Cardiovascular Society ⁴	<ul style="list-style-type: none"> Standardní léčiva (čtyřkombinace) lze použít u většiny pacientů s HFrEF pro snížení mortality z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro HF Je nutno maximálně usilovat o zahájení podávání a titraci léčiv s cílem optimalizace farmakoterapie do 3–6 měsíců od stanovení diagnózy HFrEF 	Možná by bylo vhodnější titrovat dávky různých lékových skupin z GDMT současně („paralelní“ přístup) spíše než plně titrovat jednu lékovou skupinu před zahájením podávání dalšího léčiva („přísně sekvenční přístup“)

ACE (angiotensin-converting enzyme) = angiotenzin konvertující enzym; ARNI (angiotensin receptor/neprilysin inhibitor) = inhibitor receptoru pro angiotenzin II a neprilysinu; BB = beta-blokátor; blokátor AT₁ = blokátor receptorů pro angiotenzin II; GDMT (guideline-directed medical therapy) = farmakoterapie podle doporučených postupů; HF (heart failure) = srdeční selhání; HFrEF (heart failure with reduced ejection fraction) = srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; MRA (mineralocorticoid receptor antagonist) = antagonist mineralokortikoidních receptorů; NYHA = New York Heart Association; SGLT2i (sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor) = inhibitor sodíko–glukózoového kotransportéru 2

Tabulka 2 – Přehled navrhovaných modelů rychlého zahájení léčby

	Detaily	Harmonogram	Výhody	Nevýhody
Packer a McMurray ²⁷	Začít současně podávat BB a SGLT2i, následně ARNI a pak MRA	Čtyři týdny do zahájení GDMT	Zaměřit se na snášenlivost bez zahájení současného podávání několika léčiv, která by mohla vyvolat hypotenzi nebo akutní postižení ledvin	Použití léčiv ze skupin jako SGLT2i a ARNI podle symptomů při základní léčbě HF, jako jsou inhibitory ACE, MRA a BB
Miller et al. ⁵⁹	Přístup klastrového fenotypu; při objemovém přetížení přidat SGLT2i; při hypertenzi přidat ARNI/MRA; při zvýšené srdeční frekvenci přidat a titrovat BB a SNI	3–6 týdnů od zahájení léčby s následnou titrací dávek	Podle klinických charakteristik pacienta, které mohou zvýšit snášenlivost léčby	Vyžaduje četné návštěvy lékaře pacientem nebo kontaktních míst; základní léčba si může vyžádat sekvenční přístup k zahájení léčby
Greene et al. ⁶⁰	Rychlé podávání nízkých dávek všech základních lékových skupin čtyřkombinace během 1 týdne	Titrace dávek během 1 měsíce	Umožňuje rychlé a současné zahájení GDMT, což může optimalizovat klinický přínos	V případě nežádoucího účinku, aniž by se zjistilo, které léčivo ho vyvolalo; úhrada léčiv si může vyžádat sekvenční přístup k zahájení léčby

SNI (sinus node inhibitor) = inhibitor sinusového uzlu; další zkratky jako v tabulce 1.

dle různých faktorů každého jednotlivého pacienta a jeho snášenlivosti léčby. Dále, pokud je pacient hospitalizován a ve stabilizovaném stavu, je nutno maximálně se pokusit zahájit GDMT a současně zvýšit dávky již dříve užívaných léčiv.

V těchto doporučeních se vzájemně prolíná několik faktů (tabulka 2). Za prvé, uvedená léčiva snižují morbiditu a mortalitu velmi rychle po jejich nasazení, což zdůrazňuje nutnost přidávat rychle po sobě léčiva z různých lékových skupin.^{61–63} Dále každé léčivo má účinek, který

nezávisí na dávce nebo dřívějším nasazení jiných léčiv.⁶⁴ Navíc nízké dávky každého z pilířů léčebné čtyřkombinace mají přídatnou terapeutickou účinnost;⁶⁵ proto je nutno dávat přednost nasazení všech čtyř součástí čtyřkombinace před striktním postupným zařazováním a zvyšováním dávky, jak doporučuje historické léčebné paradigma. Konečně většina doporučení pro rychlé zařazování všech lékových skupin po sobě požaduje, aby všechny lékové skupiny, pokud nejsou přítomny nějaké kontraindikace, byly nasazeny během čtyř týdnů od stanovení diagnózy HFrEF.

Využívání hospitalizace k titraci dávek léčiv

I když se doporučování rychlého postupného nasazování léčiv týká hlavně ambulantních pacientů, je nevhodnějším obdobím pro zahájení a optimalizaci léčby hospitalizace. Řada studií zabývajících se různými aspekty léčby HFrEF jednoznačně prokázala, že léčiva předepsaná při propuštění pacienta se pouze zřídka mění, jejich dávky titrují nebo optimalizují do jednoho roku po propuštění.^{25,66} Do studie CONNECT-HF (Care Optimization Through Patient and Hospital Engagement Clinical Trial for Heart Failure), prováděné na 161 různých pracovištích, bylo zařazeno cel-

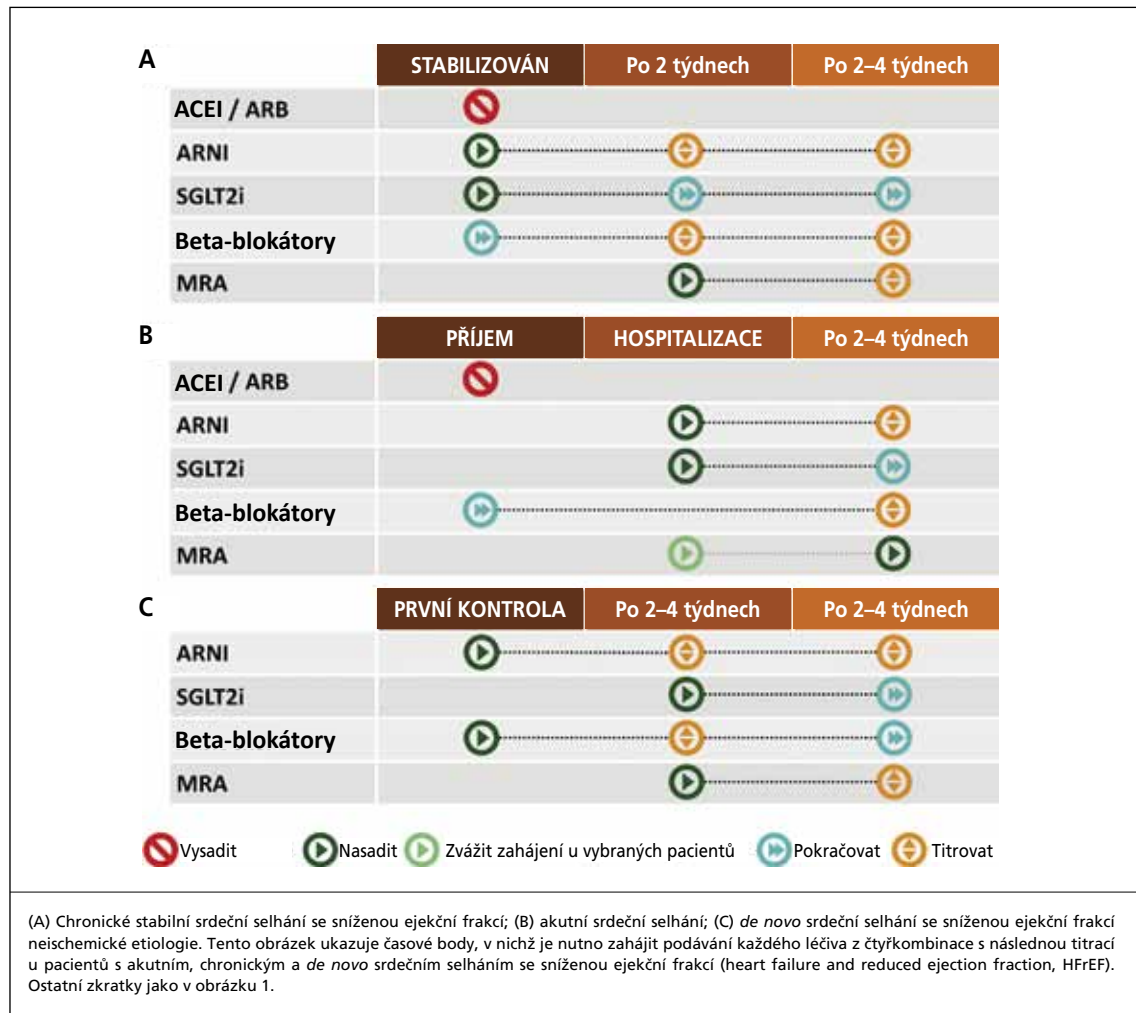
kem 5 647 pacientů přijatých s HF. Účastníci studie byli randomizováni podle vzdělání lékaře v klinické praxi, auditu a zpětné vazby na kvalitu péče o pacienta s HF.⁶⁷ Studie neprokázala zlepšení situace v provádění GDMT v průběhu času ani zlepšení klinických parametrů u pacientů propuštěných z nemocnice s HF (odkaz v dodatku 1). Po propuštění z nemocnice docházelo v ambulantní péči pouze k málo změnám, což vede k závěru, že poskytovatelé zdravotní péče se musejí snažit zahájit GDMT již v době hospitalizace, což lze nejspíše snadno provést bez ohledu na medicínský obor (odkaz v dodatku 2).

Scénáře z reálného světa

I když je každý pacient s HFrEF jedinečný a zasluhuje si integrovaný přístup k optimalizaci léčby, má vysoké procento pacientů málo zdravotních kontraindikací GDMT. Uvádíme tři klinické scénáře, kdy lze provést rychlou optimalizaci GDMT.

Chronické stabilní HFrEF

U pacientů s chronickým stabilním HFrEF je přítomna řada komorbidit včetně T2DM a chronického onemocnění led-



Obr. 2 – Strategie titrace podle klinického scénáře u pacientů s HF a sníženou ejekční frakcí

vin (odkaz v dodatku 3). V tomto případě lze zvažovat použití strategie rychlého zahájení titrace, kterou doporučují Greene a spol., s vysazením všech inhibitorů ACE/blokátorů AT_1 a nasazením ARNI v nízké dávce o 36 hodin později (pokud pacient užíval inhibitor ACE [např. perorálně sacubitril/valsartan v dávkách 24/26 mg dvakrát denně]) s okamžitým nasazením SGLT2i, jako jsou empagliflozin 10 mg jednou denně⁶⁰ nebo dapagliflozin 10 mg jednou denně (obr. 2A).⁹ Je-li to možné, lze provést laboratorní testy včetně vyšetření funkce ledvin a elektrolytů během čtyř týdnů s vědomím, že dochází k „propadu“ odhadované glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate, eGFR) s následnou stabilizací funkce ledvin v průběhu času (odkaz v dodatku 4). Pokud ještě pacient neužívá MRA, lze MRA brzy přidat (např. během dvou až čtyř týdnů) v rámci zahájení léčby s ARNI a SGLT2i. Během sledování lze ARNI titrovat na vyšší dávky.

Akutní dekompenzované HF s prokázaným HFrEF

Příjem pacienta do nemocnice pro akutní HF často představuje optimální příležitost pro zahájení a titraci GDMT.⁴ Jak již bylo uvedeno výše, léčiva, která se pacientům předepíší v nemocnici, se i přes častá kontrolní vyšetření v ambulantním prostředí nemění¹⁷ (odkaz v dodatku 5). Převážně většině pacientů přijatých do nemocnice s akutním HF se bude podávat inhibitor ACE/blokátor AT_1 a BB (odkaz v dodatku 6), takže optimalizace může být postavena na těchto dvou základních lékových skupinách (obr. 2B). Na základě aktuálních údajů lze soudit, že nasazení ARNI, případně i SGLT2i zůstává poměrně bezpečné, pokud se bude provádět v nemocničním prostředí. Údaje ze studie PIONEER-HF (Comparison of Sacubitril/Valsartan versus Enalapril on Effect on NT-proBNP in Patients Stabilized from an Acute Heart Failure Episode) prokázaly, že kombinace sacubitril/valsartan – ve srovnání s enalaprilem – významně snižuje hodnoty N-terminálního prohormonu peptidu typu B i počty případů rehospitalizace pro HF (odkaz v dodatku 7). Při podávání kombinace sacubitril/valsartan nebyl nalezen žádný rozdíl v incidenci hypotenze, hyperkalemie nebo akutního poškození ledvin. Jak doporučují McMurray a Packer,²⁷ je pacienty nutno ideálně převést z valsartanu na ARNI (např. sacubitril/valsartan perorálně v dávce 24/26 mg dvakrát denně) a přidat spironolacton perorálně v dávce 12,5 mg denně. Nasazení ARNI není třeba odkládat, protože pacient již užíval blokátor AT_1 . U pacientů s akutním HF a s T2DM snížil inhibitor SGLT1/2 sotagliflozin riziko zhoršování HF a úmrtí z kardiovaskulárních příčin (odkazy v dodatku 8, 9). V současnosti probíhající studie hodnotí bezpečnost a účinnost SGLT2i u pacientů s akutním HF s/bez T2DM (odkazy v dodatku 10, 11). Léčiva bez jednoznačného příznivého ovlivnění kardiovaskulární morbidity a mortality, jako jsou blokátory kalciových kanálů, lze vysadit a dát přednost zahájení GDMT s příznivým ovlivněním úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Tento přístup může umožnit dále věnovat pozornost otázkám polypragmatie a bránit budoucímu rozvoji hypotenze. U ambulantního pacienta lze během čtyř týdnů provést – pokud jsou dostupné – laboratorní testy, včetně vyšetření funkce ledvin a stanovení hodnot elektrolytů. Po propuštění z nemocnice lze začít podávat i vericiguat perorálně se zahajovací dávkou 2,5 mg denně.²⁰

Ambulantní pacient ve stabilizovaném stavu s de novo HFrEF neischemické etiologie

U pacientů s de novo HFrEF neischemické etiologie je nutno zvážit rychlé a sekvenční nasazení léčiv z několika skupin používaných v terapii čtyřkombinací (obr. 2C). V takovém případě lze zahájit podávání ARNI v nízké dávce (např. 24/26 mg *per os* dvakrát denně), BB (např. bisoprolol 2,5 mg *per os* denně) a spironolacton (12,5 mg *per os* jednou denně). Vzhledem k hraničně zvýšeným hodnotám draslíku je třeba zahájit sledování pacientů brzy, do dvou týdnů, s kontrolou laboratorních parametrů, krevního tlaku a srdeční frekvence. Pokud je pacient ve stabilizovaném stavu, je nutno zahájit do dvou týdnů podávání SGLT2i a provádět laboratorní vyšetření krve pro kontrolu funkce ledvin a hodnot elektrolytů. Rovněž je nutno provádět pravidelné kontroly s cílem posoudit případné zahájení přístrojové léčby (např. použití implantabilního kardioverteru-defibrilátoru nebo zahájení srdeční resynchronizační terapie).

Strategie předvídání nežádoucích účinků v souvislosti s použitím GDMT

Poskytovatelé zdravotních služeb se u pacientů s HFrEF často obávají možnosti akutního poškození ledvin, rozvoje hypotenze a hyperkalemie po zahájení a titraci GDMT (tabulka 3) (odkaz v dodatku 12). Mnohé z těchto problémů lze nicméně předvídat. V případě chronického onemocnění ledvin je po nasazení inhibitoru systému renin-angiotenzin, ARNI (odkaz v dodatku 13) nebo SGLT2i (odkaz v dodatku 14) nutno očekávat pokles eGFR v důsledku snížení glomerulární hyperfiltrace po poklesu glomerulárního tlaku. Pokud se týče SGLT2i ve srovnání s jinými antidiabetiky, nedochází u pacientů s chronickým onemocněním ledvin po zahájení léčby ke zvýšení rizika akutního poškození ledvin (odkaz v dodatku 15, 16). Jak bylo již dříve uvedeno v zásadních studiích hodnotících použití MRA při HFrEF, ovlivňuje – u pacientů s hodnotami draslíku v séru až 5,6 mmol/l – pokračování léčby s MRA příznivě snižování mortality.⁵¹ Proto musejí poskytovatelé zdravotní péče používat strategii snižování hodnot draslíku v séru, například podáváním vazačů draslíku a současně dále podávat MRA. Podle konsenzu lékařů v klinické praxi by praktičtí lékaři navíc mohli zvážit podávání nových vazačů draslíku, jako jsou patiromer a cyklický křemičitan sodno-zirkoničitý, což by v případě přetrvávání hyperkalemie umožňovalo titraci dávek ARNI/inhibitorů ACE/blokátorů AT_1 a MRA směrem nahoru³ (odkaz v dodatku 17).

Pokud se týče SGLT2i, může existovat zvýšené riziko mykóz genitálií, ne však močového traktu. Pacienty je nutno upozornovat na nutnost odpovídající hygieny v oblasti genitálií; pokud dojde k rozvoji mykózy genitálií, lze zvážit perorální podání jedné 150mg dávky fluconazolu (odkaz v dodatku 12). U některých pacientů navíc podávání SGLT2i zvyšuje riziko rozvoje diabetické ketoacidózy bez hyperglykemie. Pacienty je nutno upozornit, aby v případě akutního postižení, které může vést k omezenému perorálnímu užívání léčiva, dočasně léčivo vysadili. Podávání léčiv lze odpovídajícím způsobem znovu zahájit po obnovení perorálního užívání.

Tabulka 3 – Přepokládané nežádoucí účinky v souvislosti s podáváním léčiv a strategie jejich zmírnění

	Klinické parametry pro zahájení léčby a titraci dávek	Laboratorní a klinické parametry během sledování (během 2–4 týdnů od zahájení léčby)	Kdy zvažovat snížení dávky nebo ukončení léčby	Strategie pro zmírnění nežádoucích účinků
ARNI/ACEi/lokátor AT ₁	STK > 100 mm Hg eGFR > 30 ml/min/1,73 m ² K ⁺ < 5,4 mmol/l	Symptomy posturální hypotenze, kreatinin v séru, draslík v séru	Symptomatická posturální hypotenze, K ⁺ > 5,4 mmol/l, zvýšení kreatininu v séru > 30 % během 4 týdnů od zahájení léčby	Mít na paměti, že časný vzestup hodnot kreatininu v séru je předvídaný účinek léčiva. Vysadit antihypertenziva bez přínosu pro kardiovaskulární zdraví (např. blokátory kalciových kanálů). Lze rovněž zvážit nové vazáče draslíku jako patiomer a cyklický křemičitan sodno-zirkoničitý umožňující titraci směrem vzhůru ARNI/ inhibitoru ACE /blokátoru AT ₁ a MRA při přetrvávající hyperkalemii
BB	SF > 60 tepů/min STK > 100 mm Hg	Není nutno sledovat laboratorní parametry, pouze srdeční frekvenci a STK	SF < 50 tepů/min (bez STK), symptomatická posturální hypotenze	Pokud indikováno podle doporučených postupů pro praxi, zvážit implantaci ICD/CRT pro snížení rizika bradykardie
MRA	STK > 100 mm Hg eGFR > 30 ml/min/1,73 m ² K ⁺ ≤ 5,4 mmol/l	Symptomy posturální hypotenze, kreatinin v séru, draslík v séru	Symptomatická posturální hypotenze, K ⁺ > 5,5 mmol/l, zvýšení kreatininu v séru > 30 % během 4 týdnů od zahájení léčby	Vysadit antihypertenziva bez přínosu pro kardiovaskulární zdraví (např. blokátory kalciových kanálů).
SGLT2i	STK > 100 mm Hg eGFR > 25 ml/min/1,73 m ²	Symptomy posturální hypotenze, kreatinin v séru, úprava glykemie (u diabetiků), ketony a laktát v séru/v moči (při akutní dekompenzaci), mykotická infekce genitálií	Symptomatická posturální hypotenze, zvýšení kreatininu v séru > 30 % během 4 týdnů od zahájení léčby, tvorba ketonů nebo zvýšení laktátu u pacienta s akutní dekompenzací	Mít na paměti, že časný vzestup hodnot kreatininu v séru je předvídaný účinek léčiva; řádná hygiena genitálií; při rozvoji mykotické infekce genitálií zvážit léčbu jednou perorální dávkou fluconazolu 150 mg. Pokud se pacient momentálně necítí dobře, poradit mu dočasně dále užívat SGLT2i (např. virové onemocnění, dehydratace); vysadit SGLT2i 2–3 dny před výkonem nebo operací

CRT (cardiac resynchronization therapy) = srdeční resynchronizační terapie; eGFR (estimated glomerular filtration rate) = odhadovaná glomerulární filtrace; ICD (implantable cardioverter-defibrillator) = implantabilní kardioverter-defibrilátor; K⁺ = draslík; SF = srdeční frekvence; STK = systolický krevní tlak; ostatní zkratky jako v tabulce 1.

Mezery ve znalostech a limitace

Výše uvedená doporučení je nutno uvést do kontextu a zmínit několik mezer v našich znalostech, s nimiž se lze setkat v současné literatuře. Profily pacientů popsané v tomto textu představují často pozorované klinické scénáře, a my uvádíme jeden přístup k nasazení a titraci léčiv pro dosažení optimálního provádění GDMT; nicméně je nutno přiznat, že v současnosti nejsou k dispozici žádné konkrétní randomizované studie, které by prokázaly vyšší bezpečnost a účinnost jedné strategie titrace oproti jiné strategii. Dále, s tím, jak překlenujeme propast mezi naším poznáním základních biologických aspektů HFref a mechanismy účinku základních léčiv, dokážeme přesněji cílit jejich podávání jednotlivým pacientům spíše než jakési skupině s jednotným klinickým profilem (odkaz v dodatku 18). Pozvolna se rýsující a rozšiřující oblastí výzkumu v tomto směru je i stále častější využívání umělé

inteligence při vyhledávání jedinců, kteří by mohli optimálně odpovídat na základní léčiva (odkazy v dodatku 19, 20).

Upřesňují se i představy na téma precizního dávkování; jako příklad lze uvést stále více přijímanou představu o rozdílech mezi pohlavími v odpovědi na dávkování některých základních léčiv.⁴⁸ Je třeba provádět další studie dávkování, které by umožnily cílené podávání konkrétních léčiv a jejich konkrétní dávkování jednotlivým pacientům. Dále, i když jsme pro prostřední nemocniční péče doporučili strategii nasazení základních léčiv v nízkých dávkách, uznáváme, že po propuštění pacientů se titrace provádí pouze v omezeném měřítku; bude nutno provést další studie zvyšování kvality a vypracovat edukační programy, které zplnomocní poskytovatele zdravotní péče k titraci dávek při propouštění pacienta z nemocnice.

V klinických studiích EMPEROR-REDUCED a DAPA-HF zahrnovala kritéria pro zařazení základní optimální léčbu včetně podávání ARNI/inhibitorů ACE/ blokátorů AT₁, BB

CENTRÁLNÍ ILUSTRACE Zavádění léčby čtyřkombinací u pacientů s HFrEF					
Zahájení podávání 4 léčiv během 4 týdnů					
Akutní HF		Chronické HF		De novo HF	
VYSADIT	ACEI • Blokátor AT ₁	VYSADIT	ACEI • Blokátor AT ₁	ZAHÁJIT	ARNI • BB
POKRAČOVAT	s BB	POKRAČOVAT	s BB	ZAHÁJIT po 2–4 týdnech	SGLT2i • MRA
ZAHÁJIT v nemocnici	ARNI • SGLT2i	ZAHÁJIT v nemocnici	ARNI • SGLT2i		
ZAHÁJIT při propuštění	MRA	ZAHÁJIT při propuštění	MRA		
Zahájit podávání ARNI/BB v nízkých dávkách • Postupně titrovat směrem nahoru až k dávkám uváděným v doporučených postupech nebo k maximálně tolerovaným dávkám po zahájení podávání všech 4 základních léčiv					
Předvídat možné nežádoucí účinky					
Hypotenze		Pokles eGFR		Hyperkalemie	
Vyšetřit objemový status a dávku diuretika Zvážit rozložení dávek v průběhu dne Vysadit léčiva bez KV účinků (např. BKK)		Předvídat časný pokles eGFR (–20 %), jejíž hodnota se časem vrátí k normálu a stabilizuje		Zvážit podávání vazáčů K ⁺ (např. patiomeru a cyklického křemičitanu sodno-zirkoničitého)	
Sharma A, et al. J Am Coll Cardiol Basic Trans Science 2022;7:504–517.					
Tento obrázek shrnuje strategii provádění léčby čtyřkombinací u pacientů s akutním srdečním selháním (heart failure, HF), s chronickým HF a s <i>de novo</i> HF a odpověď na možné nežádoucí účinky. ACEI (angiotensin-converting enzyme inhibitor) = inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; ARNI (angiotensin receptor blocker/nepriylisin inhibitor) = inhibitor receptoru pro angiotenzin II a neprilylsinu; BKK = blokátor kalciových kanálů; blokátor AT ₁ = blokátor receptorů pro angiotenzin II; BB = beta-blokátor; KV = kardiovaskulární; eGFR (estimated glomerular filtration rate) = odhadovaná glomerulární filtrace; MRA (mineralocorticoid receptor agonist) = antagonist mineralokortikoidních receptorů; SGLT2i (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor) = inhibitor sodíko-glukózového kotransportéru 2.					

a MRA; nicméně zařazená populace zahrnovala poměrně velké podskupiny pacientů neužívajících výše uvedené lékové skupiny, což by podporovalo tvrzení, že přínos léčby s podáváním SGLT2i nezávisí na již užívaných léčivech. Výsledky studií hodnotících interakce základních léčiv se nicméně neliší; proto, i když jsou uvedena léčiva přínosná nezávisle na sobě, existuje pravděpodobně aditivní přínos užívání několika základních léčiv. Teprve další studie přímo srovnávající konkrétní léčiva však mohou poskytnout přesnější informace o optimálním užívání léčiv pacienty s HFrEF.

Existují další obavy ze strany samotných pacientů; jedná se o náklady v souvislosti s podáváním uvedených léčiv, které je nutno brát v úvahu. Zátěž předběžného schvalování a spoluúčasti může vést k tomu, že řadu novějších léčiv si mnozí pacienti s HFrEF nebudou moci dovolit užívat. Nicméně protože se v několika případech základních léčiv jedná o generika a u dalších vyprší patentová ochrana, bude snad možno náklady u významného procenta pacientů snížit. Kromě nákladů mohou i sami pacienti váhat – vzhledem k domnělému riziku nežádoucích účinků

a konzumace velkého počtu pilulek – než začnou několik léčiv užívat. Bude nutno vypracovat programy zvyšování kvality zaměřené na popsání nejrůznějších obav ze strany pacientů a překážek v provádění GDMT při HFrEF.

Závěry

Vzhledem k vysokému riziku nežádoucích účinků u pacientů s HFrEF a vzhledem k tomu, že vysoké procento těchto pacientů, kteří nemají žádné klinické kontraindikace GDMT, dosud uvedená léčiva neužívá, je třeba důsledně podporovat zahájení a titraci GDMT s cílem snížit morbiditu a mortalitu. Novější aktualizované doporučené postupy pro klinickou praxi nyní zdůrazňují význam včasného a rychlého nasazení léků s příznivým účinkem na kardiovaskulární onemocnění s upozorněním, že rozhodování v tomto smyslu je nutno provádět po dohodě s pacientem a musí být individualizováno podle jeho hodnot a preferencí, již prováděné základní léčby a výsledků laboratorních testů (centrální ilustrace). Aby se zabráni-

lo polypragmazií a snížilo riziko nežádoucích účinků, je třeba zvážit vysazení léčiv bez jednoznačného příznivého vlivu na kardiovaskulární zdraví pacienta. Při stanovení frekvence kontrol a opakování laboratorních testů může pomoci předvídání poklesu hodnoty eGFR a vzestupu hodnot draslíku. Poskytovatelé zdravotní péče, kteří uznávají existenci řady překážek v zahájení a optimalizaci GDMT, musejí usilovat o zavedení čtyř pilířů lékové čtyřkombinace dnes uváděných ve většině doporučených postupů pro klinickou praxi. I když je nasazování dalších léčiv významné, je naprosto nezbytné dále usilovat o rozšíření dostupnosti léčby čtyřkombinací tak, aby všichni vhodní pacienti s HFrEF měli přístup k život zachraňující GDMT. Je třeba provádět další prospektivní studie zaměřené na optimální zavádění léčby čtyřkombinací s cílem snížit morbiditu a mortalitu pacientů s HFrEF.

Poděkování. Autoři oceňují redakční a vizuální pomoc, kterou jim při vypracování tohoto dokumentu poskytl Hwee Teoh, PhD, ze společnosti HTaq Biomedical Editorial and Education Services Inc.

Finanční podpora a případný střet zájmů autorů

Finanční podporu zasedání skupiny expertů (think tank) poskytly formou neomezených grantů společnosti AstraZeneca Canada a Boehringer Ingelheim. Dr. Sharma obdržel podporu z programu Fonds de Recherche Santé Quebec (FRSQ) Junior 1 clinician scholars program organizace Canada Institute for Health Research (CIHR grant #175095) a od společností Roche Diagnostics, Boehringer Ingelheim, Novartis, a Takeda. Dr. Verma působí ve funkci předsedy Tier 1 Canada Research Chair in Cardiovascular Surgery; a je příjemcem výzkumných grantů a/nebo honorářů za přednášky od společností Amarin, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, EOCI Pharmacomm Ltd, HLS Therapeutics, Janssen, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, PhaseBio, Sanofi, Sun Pharmaceuticals a od pracovní skupiny the Toronto Knowledge Translation Working Group. Je předsedou federální neziskové organizace lékařů Canadian Medical and Surgical Knowledge Translation Research Group. Dr. Bhatt uvádí následující vztahy/vazby: dozorčí rada, Cardax, CellProthera, Cereno Scientific, Elsevier Practice Update Cardiology, Janssen, Level Ex, Medscape Cardiology, MyoKardia, NirvaMed, Novo Nordisk, PhaseBio, PLx Pharma, a Regado Biosciences; správní rada, Boston VA Research Institute, Society of Cardiovascular Patient Care a ToBeSoft; předseda a nastupující předseda komise pro dohled nad kvalitou American Heart Association Quality Oversight Committee; výbory pro monitorování údajů, Baim Institute for Clinical Research (dříve Harvard Clinical Research Institute, pro studii PORTICO, financovanou společností St. Jude Medical, nyní Abbott), Cleveland Clinic (včetně studie ExCEED, financovanou společností Edwards), Contego Medical (předseda, PERFORMANCE 2), Duke Clinical Research Institute, Mayo Clinic, Mount Sinai School of Medicine (pro studii ENVISAGE, financovanou společností Daiichi Sankyo), Novartis, Population Health Research Institute; honoráře, American College of Cardiology (starší zástupce šéfredaktora, Clinical Trials and News, ACC.org; předseda, ACC Accreditation Oversight Committee), Baim Institute for Clinical Research

(dříve Harvard Clinical Research Institute; řídicí výbor klinické studie RE-DUAL PCI financované společností Boehringer Ingelheim; AEGIS-II výkonný výbor financovaný společností CSL Behring), Belvoir Publications (šéfredaktor, Harvard Heart Letter), Canadian Medical and Surgical Knowledge Translation Research Group (řídicí výbory klinických studií), Duke Clinical Research Institute (řídicí výbory klinických studií včetně studie PRONOUNCE, financované společností Ferring Pharmaceuticals), HMP Global (šéfredaktor, Journal of Invasive Cardiology), Journal of the American College of Cardiology (hostující editor; zástupce šéfredaktora), K2P (spolupředseda, mezioborový vzdělávací program), Level Ex, Medtelligence/ReachMD (řídicí výbory pro CME), MJH Life Sciences, Population Health Research Institute (pro monitorovací výbor, výbor pro publikace, řídicí výbor a spolu-leader studie COM-PASS pro USA, financováno společností Bayer), Slack Publications (hlavní redaktor pro medicínské otázky, Cardiology Today's Intervention), Society of Cardiovascular Patient Care (tajemník/pokladník), WebMD (řídicí výbory pro CME); jiné, Clinical Cardiology (zástupce šéfredaktora), registr NCDR-ACTION řídicí výbor (předseda), a VA CART Research and Publications Committee (předseda); financování výzkumu, Abbott, Afimmune, Amarin, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Cardax, CellProthera, Cereno Scientific, Chiesi, CSL Behring, Eisai, Ethicon, Ferring Pharmaceuticals, Forest Laboratories, Fractyl, Garmin, HLS Therapeutics, Idorsia, Ironwood, Ischemix, Janssen, Lexicon, Lilly, Medtronic, MyoKardia, NirvaMed, Novartis, Novo Nordisk, Owkin, Pfizer, PhaseBio, PLx Pharma, Regeneron, Roche, Sanofi, Synaptic, The Medicines Company a 89Bio; autorské honoráře, Elsevier (redaktor, Cardiovascular Intervention: A Companion to Braunwald's Heart Disease); spoluinvestigátor, Abbott, Biotronik, Boston Scientific, CSI, St Jude Medical (nyní Abbott), Philips a Svelte; správce majetku, American College of Cardiology; a nefinancovaný výzkum, FlowCo, Merck a Takeda. Dr. Connelly je příjemcem výzkumných grantů pro svou instituci od společnosti AstraZeneca a Boehringer Ingelheim; obdržel podporu pro cestu na vědecký kongres od společnosti Boehringer Ingelheim a honoráře za přednášky a ad hoc účast v dozorčích radách společností AstraZeneca, Boehringer Ingelheim a Janssen. Dr. Swiggum je příjemcem výzkumných grantů od společností AstraZeneca, Boehringer Ingelheim a Novartis; honoráře za poradenské služby a konzultace od společností Akcea Therapeutics, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, the Boehringer Ingelheim–Lilly Alliance, Novartis, Pfizer a Servier. Dr. Vaduganathan obdržel podporu ve formě výzkumného grantu nebo byl členem dozorčích rad společností American Regent, Amgen, AstraZeneca, Bayer AG, Baxter Healthcare, Boehringer Ingelheim, Cytokinetics, Lexicon Pharmaceuticals a Relypsa; přednášel pro společnost Novartis a Roche Diagnostics; a je členem výborů pro klinické cílové ukazatele ve studiích sponzorovaných společnostmi Galmed a Novartis. Dr. Zieroth obdržel podporu ve formě výzkumného grantu nebo byl členem dozorčích rad společností a přednášel pro společnost Abbott, Akcea, AstraZeneca, Amgen, Alnylam, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli-Lilly, Merck, Novartis, Otsuka, Pfizer, Servier a Vifor; a je členem řídicího výboru klinických studií nebo působí

jako národní koordinátor pro studie sponzorované společnostmi AstraZeneca, Boehringer Ingelheim a Novartis. Dr. Butler působí jako konzultant pro společnosti Abbott, Adrenomed, Amgen, Array, AstraZeneca, Bayer, Berlin Cures, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, CVRx, G3 Pharmaceutical, Impulse Dynamics, Innoflife, Janssen, Liva-Nova, Luitpold, Medtronic, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Relypsa, Roche, Sanofi a Vifor.

Adresa pro korespondenci: Dr. Javed Butler, Department of Medicine, L-605, University of Mississippi Medical Center, 2500 North State Street, Jackson, Mississippi 39216, USA. E-mail: Jbutler4@umc.edu.

Literatura

- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254–e743.
- Sharma A, Zhao X, Hammill BG, et al. Trends in noncardiovascular comorbidities among patients hospitalized for heart failure. *Circ Heart Fail*. 2018;11(6):e004646.
- Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(6):772–810.
- McDonald M, Virani S, Chan M, et al. CCS/CHFS heart failure guidelines update: defining a new pharmacologic standard of care for heart failure with reduced ejection fraction. *Can J Cardiol*. 2021;37:531–546.
- Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396(10244):121–128.
- Sharma A, Pagidipati NJ, Califf RM, et al. Impact of regulatory guidance on evaluating cardiovascular risk of new glucose-lowering therapies to treat type 2 diabetes mellitus: lessons learned and future directions. *Circulation*. 2020;141(10):843–862.
- Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and renal effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1845–1855.
- 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.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413–1424.
- Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2018;380(6):539–548.
- Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(4):351–366.
- Vaduganathan M, Fonarow GC, Greene SJ, et al. Contemporary treatment patterns and clinical outcomes of comorbid diabetes mellitus and HFREF: the CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol HF*. 2020;8(6):469–480.
- Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, et al. Titration of medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(19):2365–2383.
- Sharma A, Wu J, Ezekowitz JA, et al. Eligibility of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors among patients with diabetes mellitus admitted for heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7(1):275–279.
- Vaduganathan M, Greene SJ, Zhang S, et al. Applicability of US Food and Drug Administration labeling for dapagliflozin to patients with heart failure with reduced ejection fraction in US clinical practice: the Get with the Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF) Registry. *JAMA Cardiol*. 2021;6(3):267–275.
- Ferreira JP, Rossignol P, Machu J-L, et al. Mineralocorticoid receptor antagonist pattern of use in heart failure with reduced ejection fraction: findings from BIostat-CHF. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(10):1284–1293.
- Eberly LA, Yang L, Eneanya ND, et al. Association of race/ethnicity, gender, and socio-economic status with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use among patients with diabetes in the US. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e216139.
- Ponikowski P, Kirwan B-A, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10266):1895–1904.
- Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1883–1893.
- Savarese G, Bodegard J, Norhammar A, et al. Heart failure drug titration, discontinuation, mortality and heart failure hospitalization risk: a multinational observational study (US, UK and Sweden). *Eur J Heart Fail*. 2021;23(9):1499–1511.
- Packer M, McMurray JJV. Rapid evidence-based sequencing of foundational drugs for heart failure and a reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):882–894.
- Sharma A, Aziz H, Verma S, et al. Permission to prescribe: do cardiologists need permission to prescribe diabetes medications that afford cardiovascular benefit. *Curr Opin Cardiol*. 2021;36(5):672–681.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: Executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):1495–1539.
- Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1169–1186.
- Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et al. 2017 Comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2017;33(11):1342–1433.
- McMurray JJV, Packer M. How should we sequence the treatments for heart failure and a reduced ejection fraction?: A redefinition of evidence-based medicine. *Circulation*. 2021:875–877.
- Tay WT, Shimizu W, Anand I, et al. Prescribing patterns of evidence-based heart failure pharmacotherapy and outcomes in the ASIAN-HF registry: a cohort study. *Lancet Glob Heal*. 2018;6(9): e1008–e1018.
- DeFilippis EM, Butler J, Vaduganathan M. Waiting period before implantable cardioverter-defibrillator implantation in newly diagnosed heart failure with reduced ejection fraction: a window of opportunity. *Circ Heart Fail*. 2017;10(11):1–4.
- Berg DD, Jhund PS, Docherty KF, et al. Time to clinical benefit of dapagliflozin and significance of prior heart failure hospitalization in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2021;6(5):499–507.
- Fonarow GC, Yancy CW. Expediting the benefits of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for heart failure—there is no time for delay. *JAMA Cardiol*. 2021;6(5):507–508.
- ClinicalTrials.gov. Efficacy, safety and tolerability of AZD9977 and dapagliflozin in participants with heart failure and chronic kidney disease. Accessed July 23, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04595370>
- Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429–1435.
- Marti CN, Fonarow GC, Anker SD, et al. Medication dosing for heart failure with reduced ejection fraction—opportunities and challenges. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(3):286–296.

35. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J*. 2020;41(25):2379–2392.
36. Okumura N, Jhund PS, Gong J, et al. Effects of sacubitril/valsartan in the PARADIGM-HF trial (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) according to background therapy. *Circ Heart Fail*. 2016;9(9).
37. Krum H, Shi H, Pitt B, et al. Clinical benefit of eplerenone in patients with mild symptoms of systolic heart failure already receiving optimal best practice background drug therapy analysis of the EMPHASIS-HF study. *Circ Heart Fail*. 2013;6(4):711–718.
38. Packer M, Packer M. Are the benefits of SGLT2 inhibitors in heart failure and a reduced ejection fraction influenced by background therapy? Expectations and realities of a new standard of care. *Eur Heart J*. 2020;41(25):2393–2396.
39. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. *Circulation*. 2005;112(16):2426–2435.
40. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992;327(10):685–691.
41. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293–302.
42. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999.
43. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001–2007.
44. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11–21.
45. Ajam T, Ajam S, Devaraj S, Fudim M, Kamalesh M. Effect on mortality of higher versus lower b-blocker (metoprolol succinate or carvedilol) dose in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2018;122(6):994–998.
46. Massie BM, Armstrong PW, Cleland JGF, et al. Tolerant of high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure: results from the ATLAS trial. *Arch Intern Med*. 2001;161(2):165–171.
47. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Effects of High-Dose Versus Low-Dose Losartan on Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009;374(9704):1840–1848.
48. Ferreira JP, Konstam MA, McMurray JJV, et al. Dosing of losartan in men versus women with heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(9):1477–1484.
49. Pitt B, Ferreira JP, Zannad F. Mineralocorticoid receptor antagonists in patients with heart failure: current experience and future perspectives. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3(1):48–57.
50. Ferreira JP, Abreu P, McMurray JJV, et al. Renal function stratified dose comparisons of eplerenone versus placebo in the EMPHASIS-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(3):345–351.
51. Bhatt AS, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Effect of sacubitril/valsartan vs. enalapril on changes in heart failure therapies over time: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(9):1518–1524.
52. Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, et al. Interplay of mineralocorticoid receptor antagonists and empagliflozin in heart failure: EMPEROR-Reduced. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(11):1397–1407.
53. Grant ADM, Chew DS, Howlett JG, Miller RJH. Cost-effectiveness of earlier transition to angiotensin receptor neprilysin inhibitor in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *CJC Open*. 2020;2(6):447–453.
54. McEwan P, Bennett H, Khunti K, et al. Assessing the cost-effectiveness of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: a comprehensive economic evaluation using clinical trial and real-world evidence. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(12):2364–2374.
55. Isaza N, Calvachi P, Raber I, et al. Abstract 15981: cost-effectiveness of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation*. 2020;142(suppl 3).
56. Parizo JT, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon JA, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin for treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2021;6(8):926–935.
57. McMurray JJV, Trueman D, Hancock E, et al. Cost-effectiveness of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Heart*. 2018;104(12):1006–1013.
58. Rosano GMC, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):872–881.
59. Miller RJH, Howlett JG, Fine NM. A novel approach to medical management of heart failure with reduced ejection fraction. *Can J Cardiol*. 2021;37:632–643.
60. Greene SJ, Butler J, Fonarow GC. Simultaneous or rapid sequence initiation of quadruple medical therapy for heart failure—optimizing therapy with the need for speed. *JAMA Cardiol*. 2021;6(7):743–744.
61. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2021;6(2):148–158.
62. Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes—systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials: SGLT2i—Cardiovascular and Kidney Outcomes. *Am Heart J*. 2021;232:10–22.
63. Verma S, Anker SD, Butler J, Bhatt DL. Early initiation of SGLT2 inhibitors is important, irrespective of ejection fraction: SOLOIST-WHF in perspective. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):3261–3267.
64. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819–829.
65. Lim GB. Benefits of combination pharmacotherapy for HFrEF. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(8):455.
66. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1505–1535.
67. DeVore AD, Granger BB, Fonarow GC, et al. Care optimization through patient and hospital engagement clinical trial for heart failure: rationale and design of CONNECT-HF. *Am Heart J*. 2020;220:41–50.

Komentář ke článku: „Optimizing Foundational Therapies in Patients With HFrEF. How Do We Translate These Findings Into Clinical Care?“

(Commentary to the article “Optimizing Foundational Therapies in Patients With HFrEF. How Do We Translate These Findings Into Clinical Care?“)

Filip Málek^a, Miloš Táborský^b

^a Kardiologické centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

^b I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 26. 7. 2022

Přijat: 27. 7. 2022

Dostupný online: 16. 8. 2022

Přehledový článek autorů Sharma a spol. si klade za cíl předložit určitý návod, jakým způsobem optimalizovat farmakoterapii srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) s cílem snížit mortalitu a morbiditu u co největšího počtu pacientů s tímto syndromem.¹ Je totiž známo, že přes jednoznačné vědecké poznatky zahrnuté v doporučených odborných společnostech pouze malé procento pacientů s HFrEF je léčeno kombinací léků, které modifikují průběh onemocnění.

Některé registry ukázaly, že trojkombinací léků zahrnující inhibitor systému renin-angiotenzin, beta-blokátor a antagonistu mineralokortikoidních receptorů je léčeno pouze 1 % nemocných s HFrEF. A pouze 14 % pacientů s HFrEF je léčeno sacubitril/valsartanem, přestože nemají k této terapii kontraindikace. Jak ale víme, odborné společnosti včetně Evropské kardiologické společnosti v roce 2021 (ESC HF Guidelines 2021) definují pro léčbu srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) čtyři základní lékové skupiny. Jsou to: blokátory systému renin-angiotenzin: inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin (ACEI), antagonisté receptoru angiotenzinu II a inhibitory neprilysinu (ARNI), beta-blokátory (BB), antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA) a inhibitory sodíko-glukózoového kotransportéru 2 – glifloziny (SGLT2i). Přitom ACEI a ARNI jsou brány jako jedna skupina.

Efekt základních lékových skupin na mortalitu a morbiditu je u HFrEF (kromě gliflozinů) závislý na dávce.

Jak dosáhnout čtyřkombinace u co největšího počtu pacientů s titrací dávek?

Dřívější doporučení navrhovala sekvenční přístup se zahájením podávání jedné lékové skupiny s titrací dávky a přidáním další lékové skupiny po dosažení maximální tolerované dávky první skupiny u pacientů s nově zjištěným HFrEF. Tento přístup se opouští zejména proto, že k dosažení kombinace v optimálních dávkách je potřeba čtyř až šesti měsíců.

Článek Sharmy a spol. ukazuje nové možné strategie zahájení léčby a titrace dávek.

První strategie představená autory McMurray a Packer navrhuje třístupňový postup při zahájení léčby u stabilních pacientů s HFrEF: v prvním kroku BB a gliflozin s následným podáváním ARNI během jednoho až dvou týdnů a následným přidáním MRA. Titrace dávek by pak měla probíhat až poté, co je pacient léčen čtyřkombinací.²

Druhá strategie navržená Millerem zdůrazňuje individuální přístup k zahájení léčby podle fenotypu pacienta s HFrEF.³ Například u pacienta s hypovolemii zahájit léčbu SGLT2i, u normotenzních pacientů léčbu zahájit ARNI a MRA, u pacientů s vyšší tepovou frekvencí pak BB, případně v kombinaci s ivabradinem. Další lékové skupiny mohou být přidány během dvou až čtyř týdnů s následnou titrací do šesti týdnů.

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: milos.taborsky@fnol.cz

© 2022, ČKS.

DOI: 10.33678/cor.2022.087

Třetí strategii, která byla navržena Greenem, je zahájení léčby čtyřmi základními skupinami v nízkých dávkách během jednoho týdne paralelně s následnou titrací dávek.⁴

Podle autorů Sharma a spol. je každá z těchto strategií vhodná pro různé klinické situace pacientů s HFrEF, a proto navrhuje různé postupy optimalizace farmakoterapie ve třech klinických scénářích. U pacientů s chronickým stabilním HFrEF je možné použít strategii podle Greena s tím, že u pacientů již léčených ACEI (nebo antagonistou receptoru angiotenzinu – sartanem [ARB]) bychom měli tuto léčbu přerušit a po doporučené pauze v případě předchozí léčby ACEI zahájit po 36 hodinách léčbu základní dávkou ARNI 24/2 mg dvakrát denně. Druhý scénář představuje pacienty s akutní dekompenzací známého HFrEF, kteří jsou již většinou léčení ACEI/ARB nebo BB. V této situaci je jednoznačně doporučeno přerušit léčbu ACEI/ARB a zahájit léčbu ARNI. Třetím scénářem je stabilní pacient s nově zjištěným HFrEF neischemické etiologie, u kterého je jednoznačně doporučeno zahájit léčbu kombinací základních dávek ARNI, BB a MRA s následným přidáním SGLT2i.

Velmi významnou součástí článku je, že hned na několika místech je kladen důraz na postavení ARNI v léčebné strategii pacientů s HFrEF: doporučena je včasná změna z ACEI/ARB na ARNI u pacientů se stabilním HFrEF, zahájení léčby ARNI u pacientů s akutní dekompenzací HFrEF a možnost použití ARNI u *de novo* srdečního selhání.

V případě standardního managementu pacientů s chronickým srdečním selháním dle výše uvedených doporučení je možné již po třech měsících od zahájení terapie dosáhnout optimálních uptitrovaných dávek léků tzv. první linie (beta-blokátory, ARNI, MRA a glifloziny), tedy molekul s jasným průkazem redukce mortality a morbidit pacientů se srdečním selháním. Nové doporučené postupy akcelerují také nefarmakologickou léčbu CHSS, to znamená v první řadě prevenci náhlé srdeční smrti ICD, resp. zavedení srdeční resynchronizační terapie tam, kde je indikována. Sacubitril/valsartan má navíc jasné důkazy o snížení počtu epizod komorových tachykardií a nutnosti terapie pomocí implantabilního kardioverteru-defibrilátoru (ICD) ve formě výbojů nebo antitachykar-

dické stimulace. Nabízí se tedy velmi praktická kombinace ARNI a ICD, která je významným přínosem pro nemocné s HFrEF. Nesmíme však zapomínat na skutečnost, že u ischemických kardiomyopatií jsou důkazy velmi silné a nadále trvá indikace I A. U neischemických kardiomyopatií se třída indikace posunula na úroveň IIa A, a to nejen na základě výsledků studie DANISH. Nově je plánována nezávislá prospektivní evropská studie PROFID, jež má analyzovat aktuální riziko náhlé srdeční smrti u pacientů s HFrEF, kteří jsou léčení moderní farmakoterapií včetně ARNI.⁵ Výsledky mohou být jistě překvapivé.

Optimalizace farmakoterapie je limitována výskytem nežádoucích účinků, i v této oblasti mají autoři článku užitečné návody. Očekávané nežádoucí účinky (hypotenze, pokles ledviných funkcí a hyperkalemie) a jak s nimi nakládat, jsou uvedeny v textu článku a v přehledné tabulce.

Dalším střínkem v mozaice je aktuální vydaný konsenzus Americké diabetologické společnosti (ADA) o léčbě srdečního selhání. ARNI jsou uvedeny jako molekula první volby pro stadia C a D americké klasifikace srdečního selhání, protože efekt na snížení celkové mortality a morbidit byl ve studii PARADIGM-HF verifikován také v populaci pacientů s diabetem a srdečním selháním.⁶

Literatura

1. Sharma A, Verma S, Bhatt DL, et al. Optimizing Foundational Therapies in Patients With HFrEF. How Do We Translate These Findings Into Clinical Care? *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science* 2022;7:504–517.
2. McMurray JJV, Packer M. How should we sequence the treatments for heart failure and a reduced ejection fraction?: A redefinition of evidence-based medicine. *Circulation* 2021;143:875–877.
3. Miller RJH, Howlett JG, Fine NM. A novel approach to medical management of heart failure with reduced ejection fraction. *Can J Cardiol* 2021;37:632–643.
4. Greene SJ, Butler J, Fonarow GC. Simultaneous or rapid sequence initiation of quadruple medical therapy for heart failure-optimizing therapy with the need for speed. *JAMA Cardiol* 2021;6:743–744.
5. PROFID EU. <https://profid-project.eu/>
6. Pop-Busui R, Januzzi JL, Bruemmer D, et al. Heart Failure: An Underappreciated complication of diabetes. A consensus report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2022;45:1670–1690.



Entresto™
sacubitril/valsartan

**LÉK VAŠÍ 1. VOLBY JAKO SOUČÁST
ZÁKLADNÍ TERAPIE HFrEF¹**

Entresto™ pomáhá pacientům se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí žít déle, s nižším rizikem hospitalizací a cítit se lépe.²⁻⁶

-20%

snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí nebo první hospitalizace pro srdeční selhání vs. enalapril ($p < 0,001$)³

-42%

snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí a rehospitalizace pro srdeční selhání při nasazení za hospitalizace vs. enalapril ($p = 0,007$)⁷



zlepšení ve fyzických a společenských aktivitách vs. enalapril⁶

Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety • Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety • Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety

Zkrácená informace • **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg, 48,6 mg nebo 97,2 mg sacubitrilum a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanum (jako sacubitril et valsartan natrii complexus). **Indikace:** K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí u dospělých pacientů. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka přípravku Entresto je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně. Dávka by měla být dvójnasobena za 2-4 týdny do dosažení cílové dávky jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denně, podle tolerance pacienta. Při problémech s tolerancí (systolický krevní tlak ≤ 95 mmHg, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce) se doporučuje úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení. **Kontraindikace:** Současné užívání ACE inhibitorů. Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitorem. Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitory nebo s léčbou ARB v anamnéze. Dědičný nebo idiopatický angioedém. Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Závažná porucha funkce jater, bilární cirhóza a cholestáza. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** **Duální blokáda RAAS:** • Léčba kombinací sakubitril/valsartan nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky kombinace sakubitril/valsartan. • Kombinace sakubitril/valsartan s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje. • Přípravek Entresto obsahuje valsartan, a proto nemá být podáván současně s jiným přípravkem obsahujícím ARB. **Hypotenze:** • Léčba nemá být zahájena, dokud STK není ≥ 100 mmHg. U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byly hlášeny případy symptomatické hypotenze, zejména u pacientů ve věku ≥ 65 let, pacientů s renálním onemocněním a pacientů s nízkým STK (< 112 mmHg). Při zahajování léčby kombinací sakubitril/valsartan nebo během titrace dávek je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobněji, pokud byl pacient v objemové depleci, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, průjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby kombinací sakubitril/valsartan, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena oproti riziku objemového přetížení. **Porucha funkce ledvin:** • Pacienti s lehkou a středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění se podávání přípravku Entresto nedoporučuje. Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno dehydratací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID). **Hyperkalemie:** • Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l. Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout. Pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l, je třeba zvážit vysazení. **Angioedém:** • U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání kombinace sakubitril/valsartan ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. Angioedém spojený s otokem laryngu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že je obstrukce dýchacích cest způsobena otokem jazyka, glottisu nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok adrenalinu 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) a/nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodných dýchacích cest. Pacienti černošské rasy mají zvýšenou vnímavost k rozvoji angioedému. **Pacienti se stenózou renální arterie:** • Kombinace sakubitril/valsartan může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů s bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkce. **Pacienti s poruchou funkce jater:** • U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti. **Interakce:** Opatrnosti je zapotřebí při současném podání se statiny, sildenafilem, lithium, kalium šetřícími diuretiky včetně antagonistů mineralokortikoidů (např. spironolakton, triamteren, amilorid), náhradami draslíku nebo solemi s obsahem draslíku, nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních COX-2 inhibitorů, inhibitorů OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rifampin, cyclosporine) nebo MPR2 (např. ritonavir). **Těhotenství a kojení:** Užívání kombinace sakubitril/valsartan se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojenců novorozenci/děti se přípravek nedoporučuje během kojení. **Nežádoucí účinky: Velmi časté:** Hyperkalemie, hypotenze, porucha funkce ledvin. **Časté:** Kašel, anemie, hypokalemie, hypoglykemie, závrať, bolest hlavy, synkopa, ortostatická hypotenze, průjem, nauzea, gastritida, selhání ledvin, únava, astenie. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 14, 20, 28, 56, 168 nebo 196 potahovaných tablet nebo vícenásobná balení obsahující 168 (3 balení po 56) nebo 196 (7x28) potahovaných tablet (pouze dvě nejvyšší síly). **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/15/1058/001-022. **Datum registrace:** 19.11.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 19.5.2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

REFERENCE: 1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 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. Eur Heart J. 2021;00:1-128. 2. SPC přípravku Entresto. 3. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. for the PARADIGM-HF Investigators. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993–1004. 4. Packer M, McMurray JJV, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared With Enalapril on the Risk of Clinical Progression in Surviving Patients With Heart Failure. Circulation. 2015;131:54-61. 5. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. Circ Heart Fail. 2017;10(8):e003430. 6. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, et al. Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. JAMA Cardiol. 2018;3(6):498–505. 7. Morrow DA, Velazquez EJ, et al. Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure randomly assigned to sacubitril/valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. Circulation. 2019;139(19):2285-2288.

ENTRESTO™ je ochranná známka společnosti Novartis AG.

Novartis s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

NOVARTIS | Reimagining Medicine