



FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC



Lékařská
fakulta

Univerzita Palackého
v Olomouci



KOMPLEXNÍ
KARDIOVASKULÁRNÍ CENTRUM
FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUC

Farmakoterapie – indikace a limitace

MUDr. Renáta Aiglová, Ph.D.

I. interní klinika – kardiologická

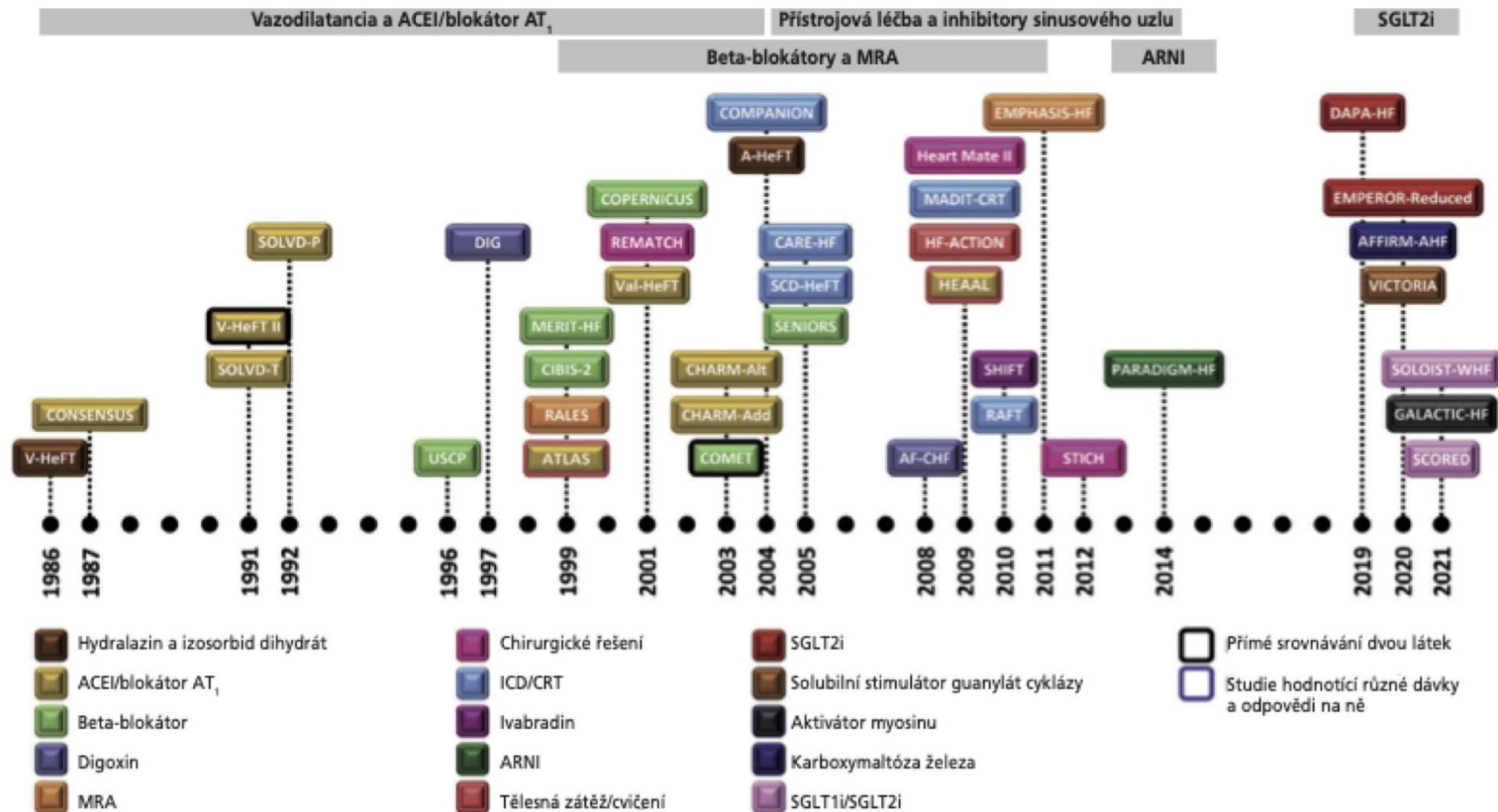
Fakultní nemocnice Olomouc

Cíle léčby srdečního selhání

- Zlepšit klinický stav, funkční kapacitu i kvalitu života
- Snížit mortalitu
- Zabránit hospitalizacím pro srdeční selhání

Možnosti léčby srdečního selhání

- Režimová opatření
- Farmakoterapie
- Chirurgická a podpůrná přístrojová léčba



Léčba HFrEF

Léčba srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí

- ACEI/ARNI
- Beta-blokátory
- MRA
- Dapagliflozin/empagliflozin
- Kličková diuretika při retenci tekutin (třída I)

EF LK $\leq$ 35 %
QRS < 130 ms

EF LK > 35 %
nebo ICD
neindikováno

SR a EF LK $\leq$ 35 %
a QRS $\geq$ 130 ms

ICD

Neischemické (třída IIa) Ischemické (třída I)

CRT-D/-P

QRS 130–149 ms (třída IIa) QRS $\geq$ 150 ms (třída I)

Pokud symptomy přetrvávají
terapie s doporučením II



Doporučení

ACEI pro snížení mortality
a hospitalizací

Třída
doporučení

I

Úroveň
důkazů

A

Beta-blokátory pro snížení mortality
a hospitalizací

I

A

MRA pro snížení mortality
a hospitalizací

I

A

Dapagliflozin a empagliflozin pro
snížení mortality a hospitalizací

I

A

Sacubitril-valsartan jako náhrada
za ACEI pro snížení mortality
a hospitalizací

I

B

HFrEF

Dapagliflozin nebo empagliflozin se doporučují
u pacientů s HFrEF s cílem snížit riziko hospitalizace
pro srdeční selhání a riziko úmrtí.

I

Vericiguat lze zvážit u pacientů ve třídě NYHA II–IV,
kteří měli zhoršené srdeční selhání navzdory léčbě
ACEI (nebo ARNI), beta-blokátorem a MRA, ke snížení
rizika mortality z kardiovaskulárních příčin nebo
hospitalizace pro srdeční selhání.

IIb



KOMPLEXNÍ
KARDIOVASKULÁRNÍ CENTRUM
Fakultní nemocnice Olomouc



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci



I. INTERNÍ KLINIKA
KARDIOLOGICKÁ
Fakultní nemocnice Olomouc

Léčba HFmrEF

Recommendation

An SGLT2 inhibitor (dapagliflozin or empagliflozin) is recommended in patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization or CV death.^{c 6,8}

Class^a

I

Level^b

A

Management of patients with HFmrEF

Diuretics for
fluid retention
(Class I)

Dapagliflozin/
Empagliflozin
(Class I)

ACEI/ARNI/ARB
(Class IIb)

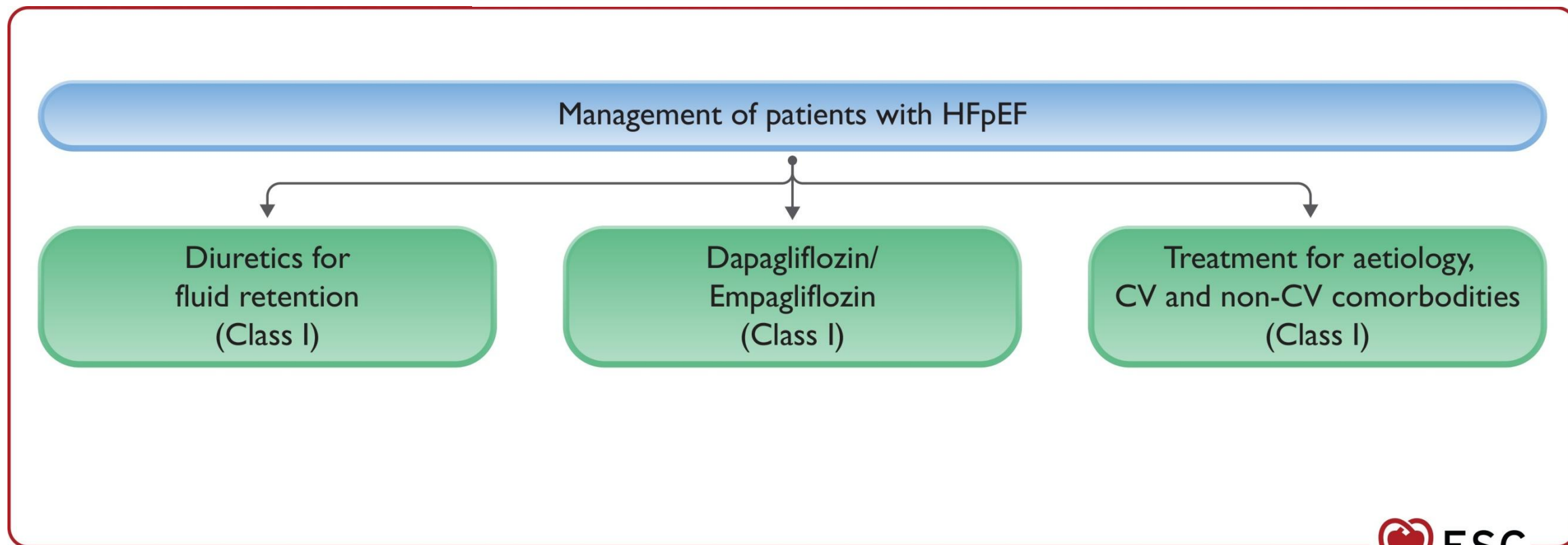
MRA
(Class IIb)

Beta-blocker
(Class IIb)



Léčba HFpEF

Recommendation	Class ^a	Level ^b
An SGLT2 inhibitor (dapagliflozin or empagliflozin) is recommended in patients with HFpEF to reduce the risk of HF hospitalization or CV death. ^{c 6,8}	I	A





Inhibitory ACE

- Modulace systému RAAS
- Studie CONSENSUS, SAVE, SOLVD, ATLAS
- Prokázán pokles mortality
- Zahájení malou iniciační dávkou - vzhledem k individuální hypotenzní odpovědi a možnému zhoršení renálních funkcí
- Postupná titrace do maximální tolerované dávky
- Kontrola kalémie (současné podávání s MRA)

Inhibitory ACE		
Captopril	6,25 mg 3× denně	50 mg 3× denně
Enalapril	2,5 mg 2× denně	10–20 mg 2× denně
Lisinopril	2,5–5,0 mg 1× denně	20–35 mg 1× denně
Ramipril	2,5 mg 2× denně	5 mg 2× denně
Trandolapril	0,5 mg 1× denně	4 mg 1× denně



Inhibitory ACE

- Kontraindikace:
 - Těžká renální insuficience
 - Hyponatremie, hypovolemie
 - Oboustranná stenóza renálních tepen
 - Výskyt angioneurotického edému v anamnéze
 - Těhotenství

CAVE – při suchém kašli záměna za sartan



Blokátory receptoru AT1 pro angiotenzin II

- Jednoznačně indikovány při intoleranci ACEi
- Nemáme důkaz, že ARB jsou lepší než ACEi
- Zahájení malou iniciační dávkou
- Postupná titrace do maximální tolerované dávky
- Kontrola kalémie (současné podávání s MRA)

Candesartan	4 mg 1× denně	32 mg 1× denně
Losartan	50 mg 1× denně	150 mg 1× denně
Valsartan	40 mg 2× denně	160 mg 2× denně



Inhibitor angiotenzinových receptorů a neprilysinu

- Současná inhibice RAAS a neutrální endopeptidázy
- Sacubitril-valsartan
- PARADIGM-HF – příznivý efekt ve srovnání s enalapilem na KV cíle, včetně celkového úmrtí
- Hrazen jako náhrada ACEi/sartanu u chronického srdečního selhání s $EF_{LK} \leq 35\%$ $eGFR > 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$, kde i před optimální léčbu přetrvává symptomatologie třídy NYHA II-III
- Iniciální dávka 2x 49/51mg, v případě STK 100-110mmHg či snížených renálních funkcí 2x 24/26mg
- Zahájení 36 hodin po podání poslední dávky ACEi
- Postupná titrace léčby

ARNI		
Sacubitril/valsartan	49/51 mg 2x denně	97/103 mg 2x denně



Inhibitor angiotenzinových receptorů a neprilysinu

- Léčba se nemá zahajovat
 - U pacientů s těžkou poruchou renálních funkcí $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$
 - U pacientů se sérovou hladinou draslíku $> 5,4 \text{ mmol/l}$
 - U pacientů s hodnotou STK $< 100 \text{ mmHg}$
- Kontraindikace
 - Anamnéza angioedému po ACEi či sartanu, idiopatický angioedém
 - Současná léčba ACEi nebo sartanem



Betablokátory

- Indikovány u všech symptomatických nemocných se srdečním selháním ve stabilizovaném stavu, pokud nemají kontraindikace podávání
- Příznivý vliv na mortalitu, funkční zlepšení, oddálení progresu srdečního selhání
- Podle metaanalýz snižují mortalitu především u nemocných se sinusovým rytmem, u nemocných s fibrilací síní je jejich efekt neutrální
- Postupná titrace od úvodní malé dávky

Beta-blokátory		
Bisoprolol	1,25 mg 1× denně	10 mg 1× denně
Carvedilol	3,125 mg 2× denně	25 mg 2× denně
Metoprolol sukcinát	12,5–25 mg 1× denně	200 mg 1× denně
Nebivolol	1,25 mg 1× denně	10 mg 1× denně



Betablokátory

- Relativní kontraindikace – lehčí formy CHOPN (spirometrické vyšetření s následným otestováním BB)
- Absolutní kontraindikace
 - Asthma bronchiale
 - Těžké formy CHOPN
 - Symptomatické bradykardie
 - Hypotenze



Antagonisté mineralokortikoidních receptorů

- Spironolakton, eplerenon
- Po přidání k ACEI a betablokátorům snižují u nemocných s HFrEF morbiditu a mortalitu
- Základní dávkování 25mg denně
- Nutné kontroly kalémie
- CAVE gynekomastie při podávání spironolaktonu
- Eplerenon hrazen u pacientů s HFrEF a intolerancí spironolaktonu

MRA		
Eplerenon	25 mg 1× denně	50 mg 1× denně
Spironolacton	25 mg 1× denně	50 mg 1× denně



SGLT2i

Inhibitory SGLT2

Dapagliflozin

10 mg 1× denně

10 mg 1× denně

Empagliflozin

10 mg 1× denně

10 mg 1× denně

- Blokáda SGLT2-receptorů v renálních tubulech s následnou glykosurií
- EMPEROR Reduced, EMPEROR Preserved
- DAPA-HF, DELIVER
- Prokázán benefit u pacientů se srdečním selháním bez ohledu na hodnotu EF LK
- Doporučeno přidat navíc k léčbě ACEI/ARNI, betablokátory a MRA
- Riziko urogenitálních infekcí
- Riziko hypoglykémie u pacientů užívajících inzulin či deriváty sulfonylurey
- Vzhledem k omezeným zkušenostem se nedoporučuje zahajovat léčbu empagliflozinem u pacientů s poruchou funkce ledvin s eGFR <20 ml/min/1,73 m² a dapagliflozinem u pacientů s GFR <25 ml/min

DAPA-CKD

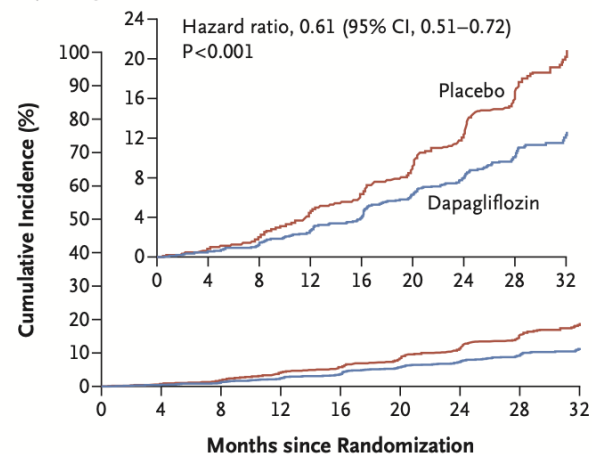
Primární kompozitní endpoint:

- pokles eGFR o nejméně 50 %, nástup konečného stádia onemocnění ledvin nebo úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních příčin

Sekundární endpoint:

- kompozitní renální outcome - trvalý pokles eGFR alespoň o 50 %, konečné stadium onemocnění ledvin nebo úmrtí z renálních příčin
- kompozitní KV outcome - hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin
- úmrtí z jakékoliv příčiny

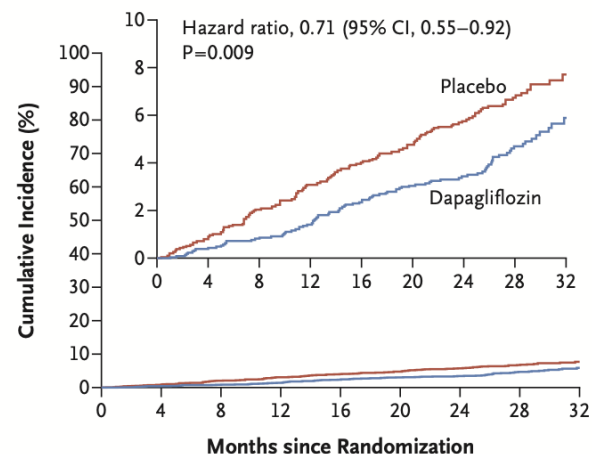
A Primary Composite Outcome



No. at Risk

Placebo	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270
Dapagliflozin	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309

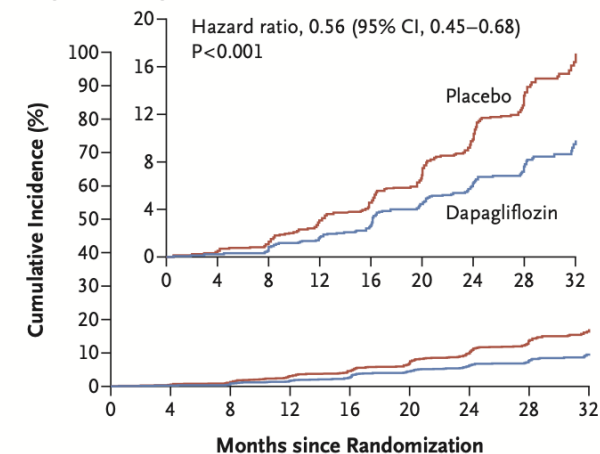
C Composite of Death from Cardiovascular Causes or Hospitalization for Heart Failure



No. at Risk

Placebo	2152	2023	1989	1957	1927	1853	1451	976	360
Dapagliflozin	2152	2035	2021	2003	1975	1895	1502	1003	384

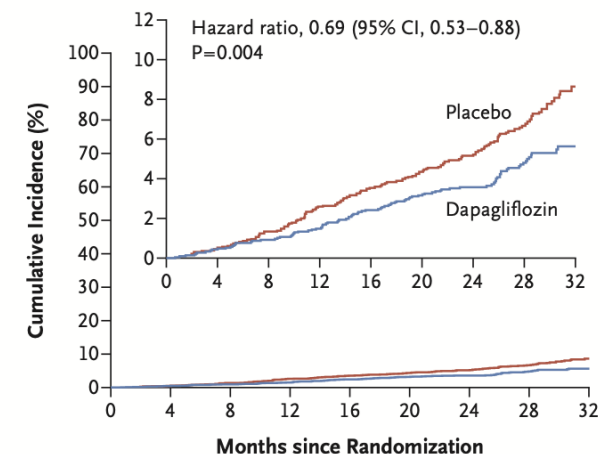
B Renal-Specific Composite Outcome



No. at Risk

Placebo	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270
Dapagliflozin	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309

D Death from Any Cause



No. at Risk

Placebo	2152	2035	2018	1993	1972	1902	1502	1009	379
Dapagliflozin	2152	2039	2029	2017	1998	1925	1531	1028	398

EMPA-KIDNEY

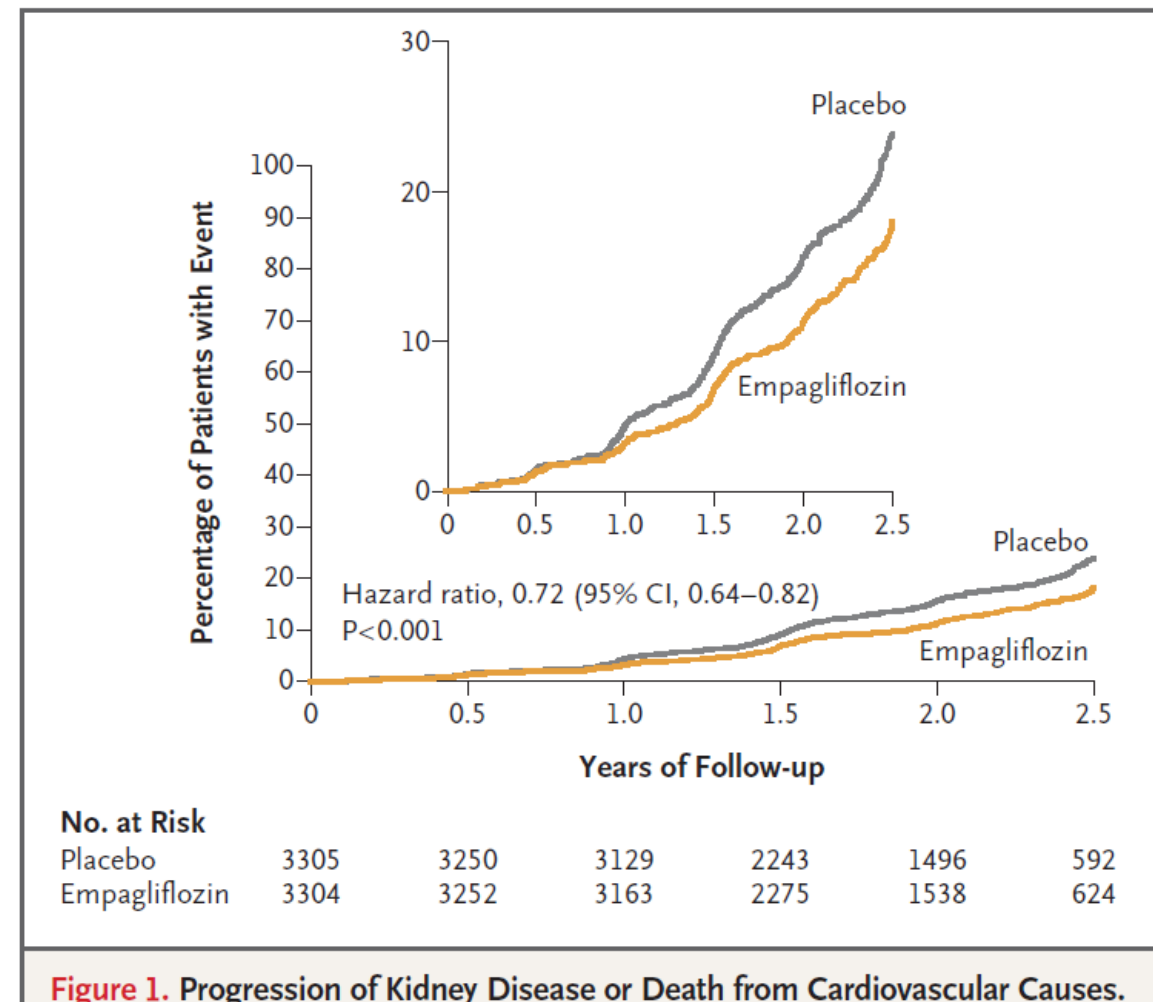
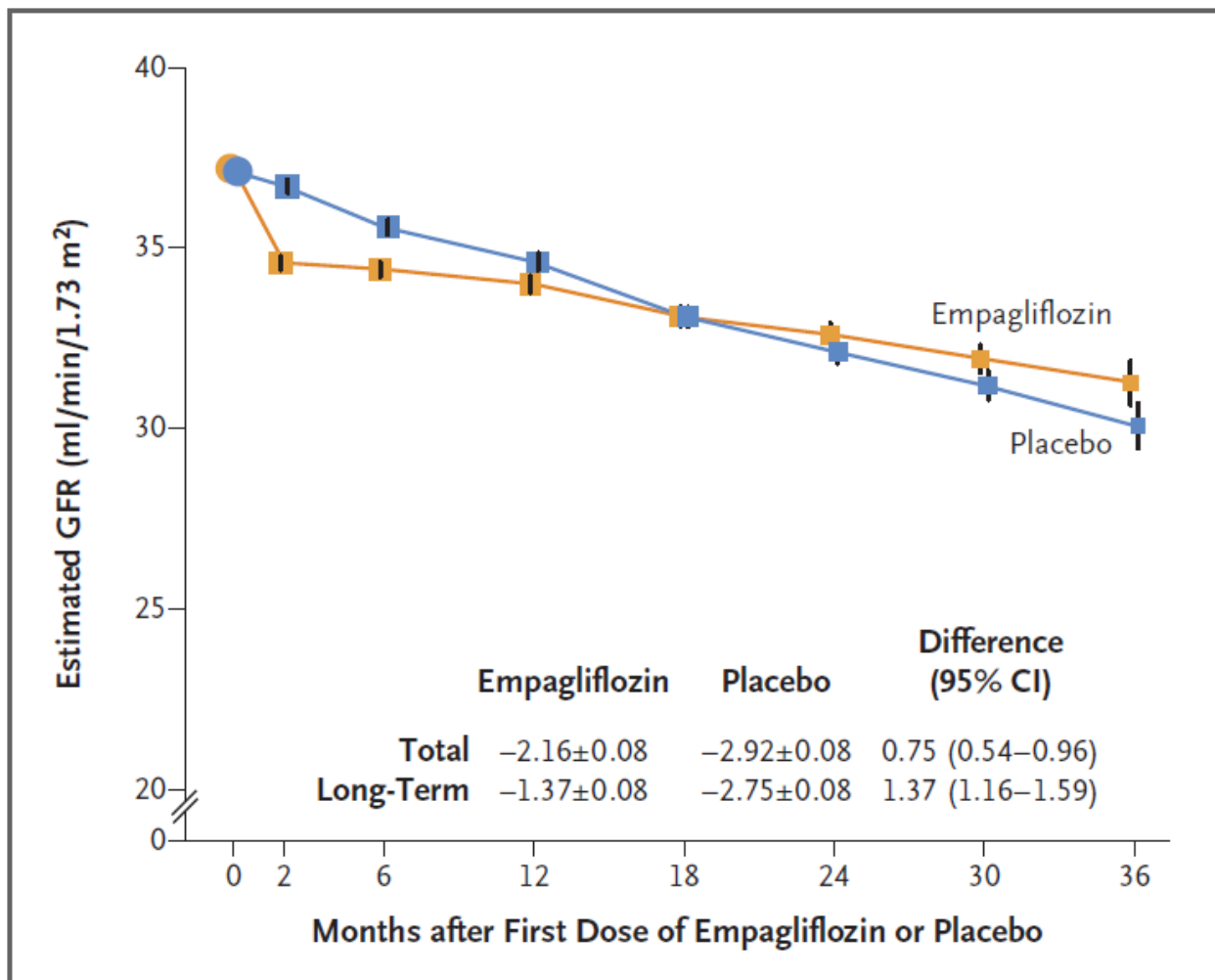


Figure 1. Progression of Kidney Disease or Death from Cardiovascular Causes.

- *N Engl J Med* 2023;388:117-27.
DOI:10.1056/NEJMoa2204233



Blokátory If kanálu - ivabradin

- Indikován u nemocných se sinusovým rytmem, kteří při maximálně tolerované dávce betablokátorů mají klidovou srdeční frekvenci nad 70/min, nebo pokud je léčba betablokátory kontraindikována nebo není tolerována
- Úvodní dávka 2x5mg
- Kontraindikace
 - sick sinus syndrom
 - sino-atriální blokáda
 - nestabilní nebo akutní srdeční selhání
 - závislost na kardiostimulátoru (srdeční frekvence udávaná výhradně kardiostimulátorem)
 - nestabilní angina pectoris
 - AV blokáda 3. stupně

Ivabradin

5 mg 2x denně

7,5 mg 2x denně



Digoxin

- Kontrola frekvence při systolické dysfunkci LK spojené s fibrilací síní
- Digoxin kontroluje frekvenci v klidu, nikoliv při zátěži – preference betablokátorů, ev. kombinace s nimi
- Může být zvážen u symptomatických nemocných s HFrEF a sinusovým rytmem
- Kontrola renálních funkcí a kalémie před zahájením léčby
- Obvyklá denní dávka 0,125-0,250mg p.o., u starších lidí 0,0625-0,125mg p.o.
- Při renální insuficienci nutnost redukce dávky
- Léčebné sérové koncentrace 0,6-1,2ng/ml



Vericiguat

Solubilní stimulátor guanylát-cyklázového receptoru

HFrEF	
Dapagliflozin nebo empagliflozin se doporučují u pacientů s HFrEF s cílem snížit riziko hospitalizace pro srdeční selhání a riziko úmrtí.	I
Vericiguat lze zvážit u pacientů ve třídě NYHA II–IV, kteří měli zhoršené srdeční selhání navzdory léčbě ACEI (nebo ARNI), beta-blokátorem a MRA, ke snížení rizika mortality z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání.	IIb

Přípravek VERQUVO bude publikován v Seznamu cen a úhrad s platností od 1. 11. 2022:

PODMÍNKY ÚHRADY

E/KAR, INT

P: Vericiguat v kombinaci se standardní optimalizovanou léčbou je hrazen u dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním (NYHA třída II-III), s ejekční frakcí levé srdeční komory (LVEF) menší nebo rovnou 40 % a eGFR větší nebo rovnou 15 ml/min/1,73 m², u kterých došlo k epizodě dekompenzace srdečního selhání.

Epizoda dekompenzace srdečního selhání je definována jako nutnost hospitalizace pro srdeční selhání nebo ambulantní aplikace i. v. diuretika, kdy k poslední hospitalizaci pro srdeční selhání došlo během 6 posledních měsíců nebo byla pacientovi ambulantně aplikována i. v. diuretika během 3 posledních měsíců. Standardní optimalizovanou léčbou se rozumí léčba ACE inhibitorem nebo ARNI, betablokátozem a MRA v optimalizovaných, tj. maximálních tolerovaných dávkách.



Vericiguat

- Titrace léčby á 2 týdny
- Iniciální dávka 2,5mg, cílová dávka 10mg
- Léčba se nemá zahajovat u pacientů s STK < 100 mmHg
- Pokud se u pacientů objeví problémy s tolerancí (symptomatická hypotenze nebo systolický krevní tlak nižší než 90 mmHg), doporučuje se přechodná titrace dávek vericiguatu směrem dolů nebo vysazení vericiguatu
- Vzhledem k možnému zvýšenému riziku symptomatické hypotenze se použití nedoporučuje ve spojení s inhibitory PDE-5 (např.sildenafilem)
- Použití jiných stimulátorů sGC je kontraindikováno



Diuretika

- Symptomatická léčba u městnání v plicním nebo systémovém oběhu
- Titrace dle klinického stavu pacienta
- Je nezbytné sledovat nežádoucí účinky diuretik
 - Hypovolemii
 - Zhoršení renálních funkcí
 - Hypokalemii, hypomagnesemii, hyponatremii
 - Hyperurikemii
 - Poruchu glukózové tolerance
 - Poruchy ABR



Diuretika

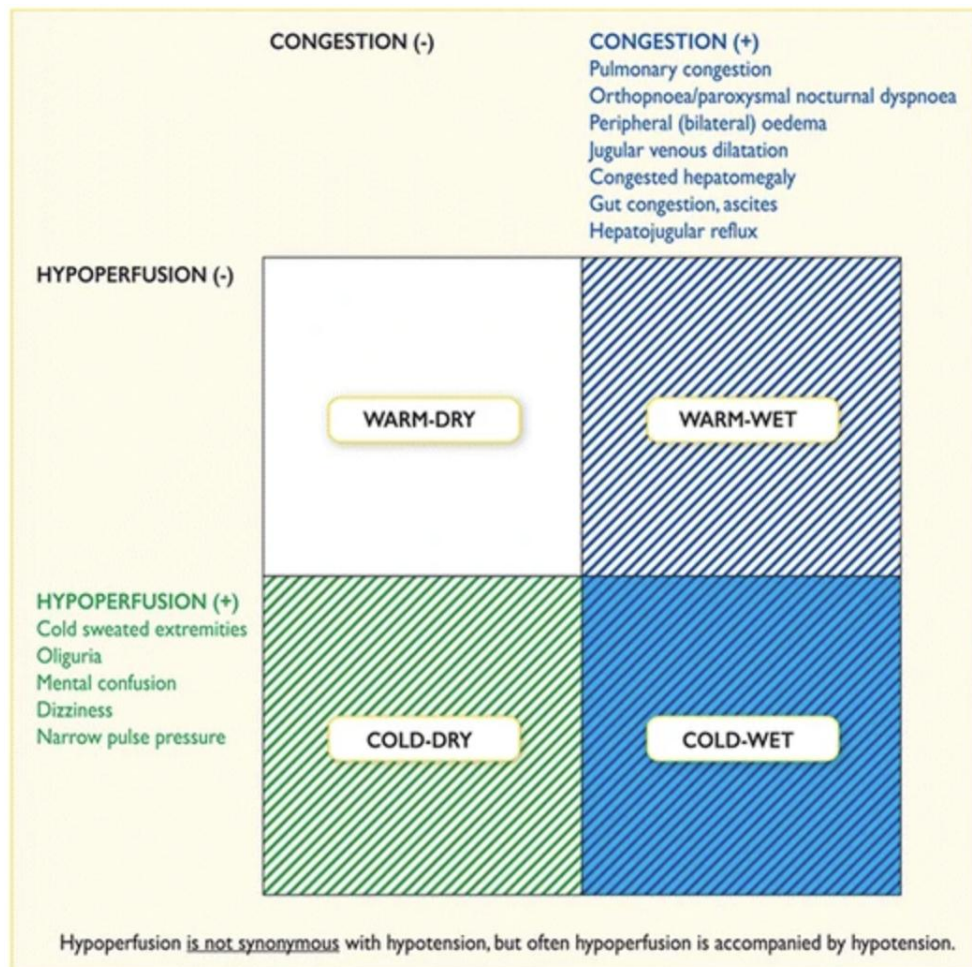
- Kličková diuretika
 - Furosemid - počáteční dávka 20-40mg, obvyklá denní dávka 40-240mg
- Thiazidová a thiazidům podobná diuretika
 - Hydrochlorothiazid – počáteční dávka 25mg, obvyklá denní dávka 12,5-100mg
 - Indapamid – počáteční dávka 2,5mg, obvyklá denní dávka 2,5-5mg

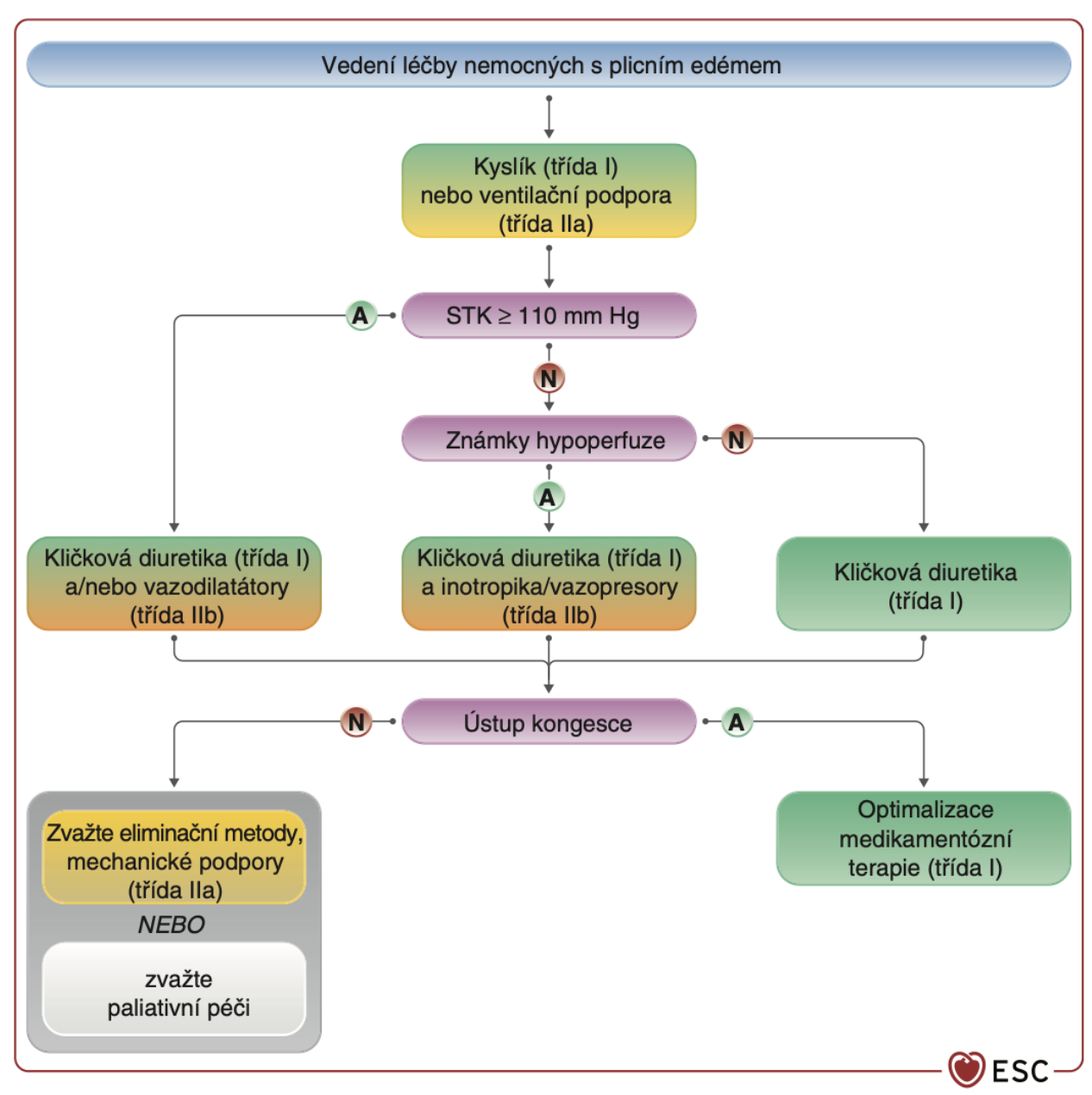
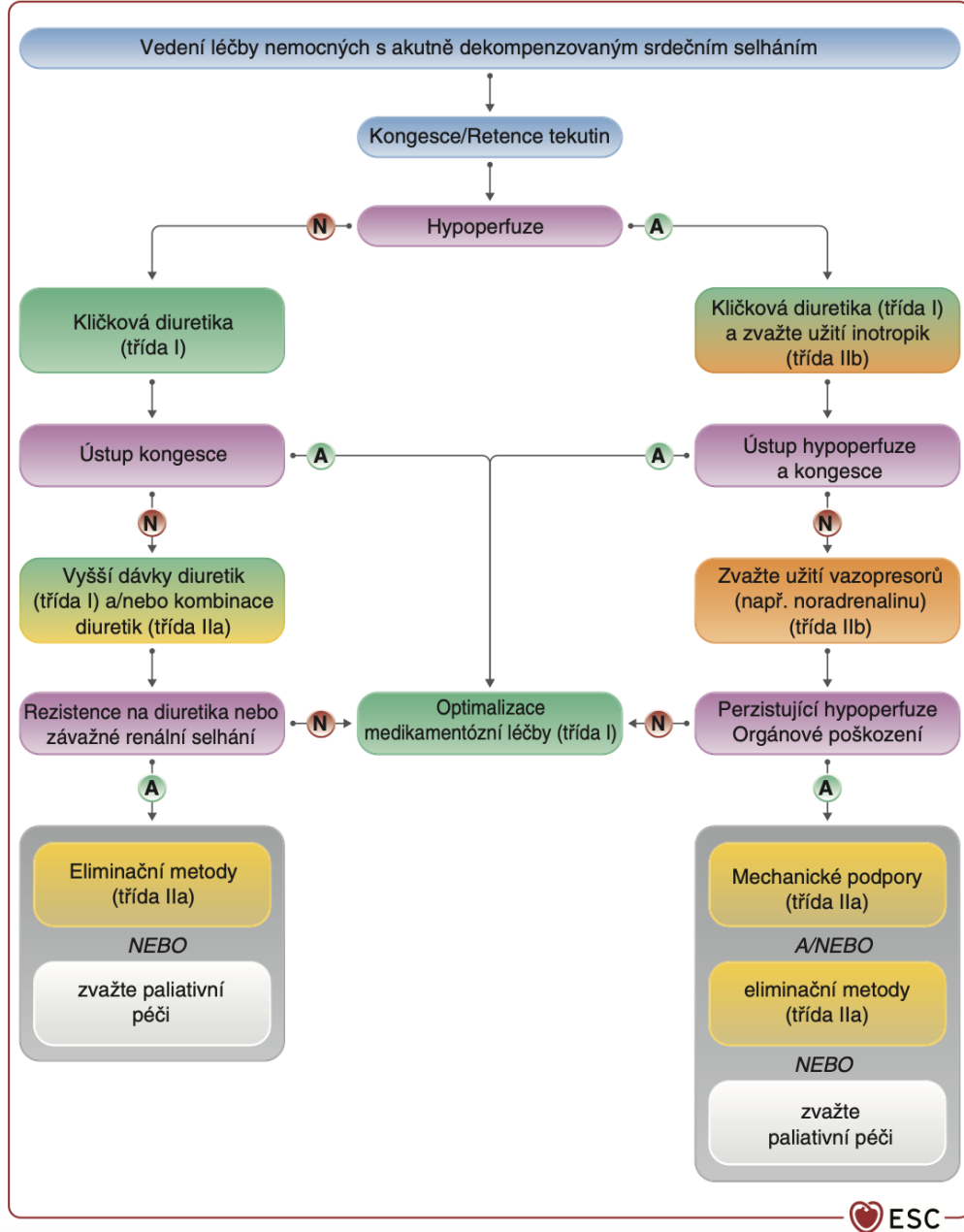


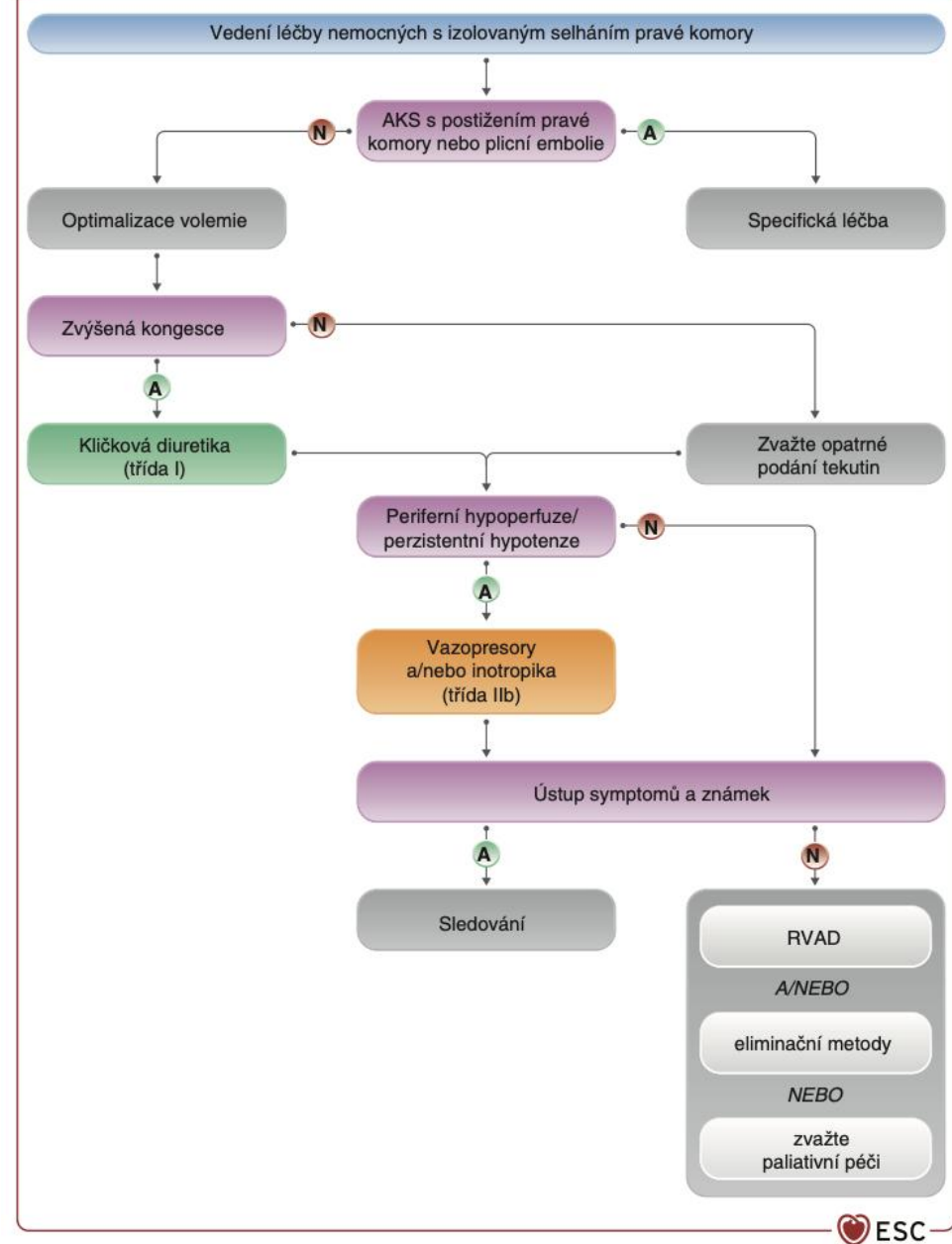
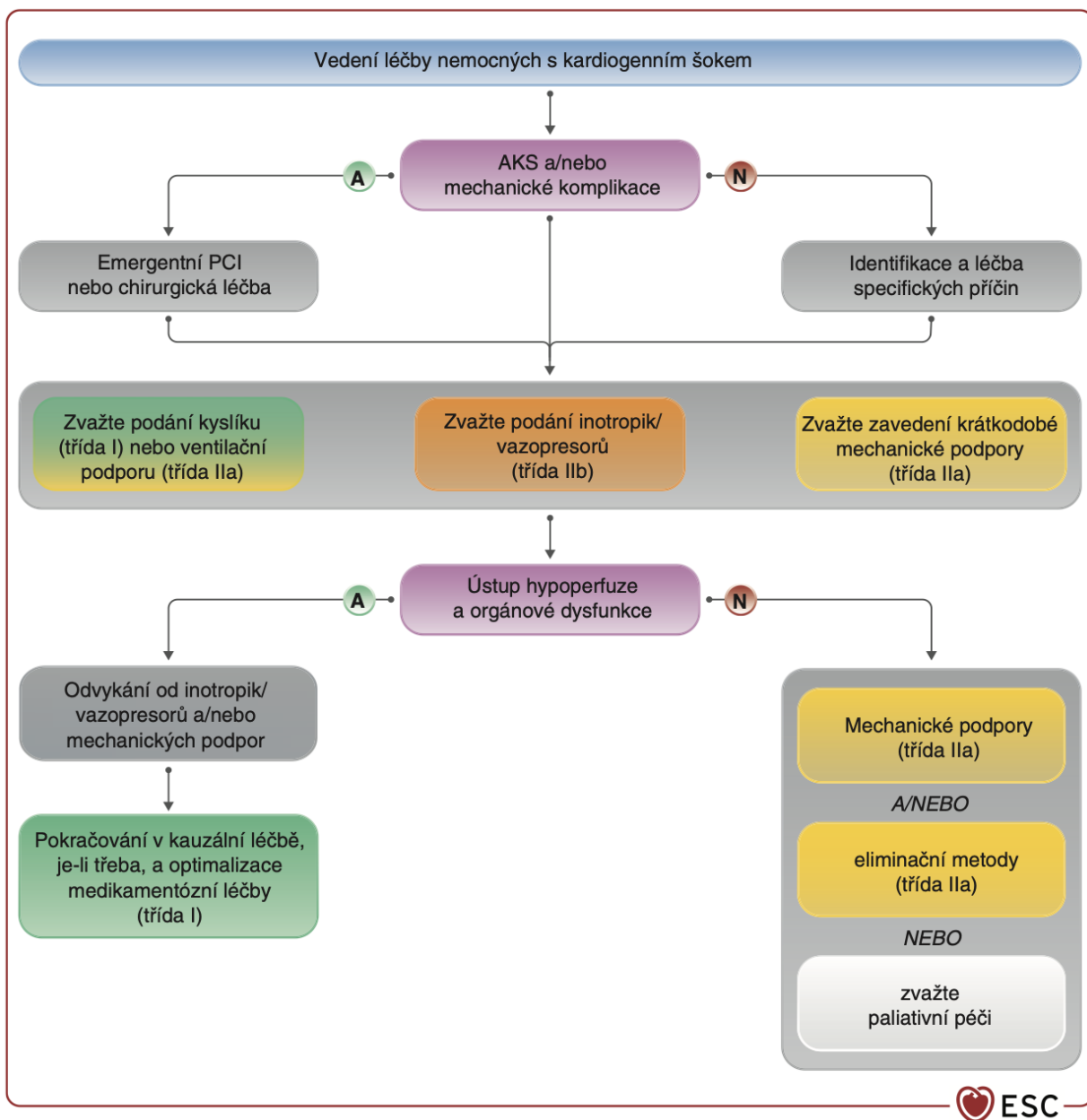
Suplementace železa

Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
U všech nemocných s CHF je doporučeno pravidelně vyhledávat anémii a deficit železa a kontrolovat krevní obraz, koncentraci feritinu v séru a saturaci transferinu.	I	C
Nitrožilní náhradu železa karboxymaltózou železa je třeba zvážit u symptomatických nemocných s EF LK < 45 % a deficiencí železa, definovanou jako koncentrace feritinu v séru < 100 ng/ml nebo koncentrace feritinu v séru 100–299 ng/ml se saturací feritinu < 20 %, k úlevě symptomů CHF, zlepšení zátěžové kapacity a kvality života.	IIa	A
Nitrožilní náhradu železa karboxymaltózou železa je třeba zvážit u symptomatických nemocných čerstvě hospitalizovaných pro CHF s EF LK < 50 %, deficiencí železa, definovanou jako koncentrace feritinu v séru < 100 ng/ml nebo koncentrace feritinu v séru 100–299 ng/ml se saturací feritinu < 20 %, ke snížení rizika hospitalizací pro CHF.	IIa	B

Akutní srdeční selhání









Pozitivně inotropní látky

- Dobutamin
 - Počáteční dávka kontinuální infuze 2-3ug/kg/min bez úvodního bolusu
 - Úprava dávek dle reakce na léčbu – ovlivnění symptomů, diuretická a hemodynamická odpověď
 - Zvýšený výskyt síňových i komorových arytmií
- Levosimendan
 - Duální mechanismus účinku – inotropní a vazodilatační
 - Iniciální bolus 12ug/kg během 10 minut (nedoporučuje se u hypotenzních pacientů)
 - Rychlost infuze 0,05-0,2 ug/kg/min
- Noradrenalin
 - Vysoká afinita k alfa receptorům
 - U stavů s nutností zvýšit systémovou cévní rezistenci
 - Dávky 0,2-1,0ug/kg/min



Pozitivně inotropní látky

- Inhibitory fosfodiesterázy 3
 - Zabraňují odbourávání cAMP s následným zvýšením jeho hladiny
 - Milrinon, amrinon, enoximon
- Srdeční glykosidy – digoxin
 - Slabý inotropní efekt
 - Kombinace ASS + fibrilace síní s rychlou odpovědí komor
- Omecamtiv mecarbil
 - Aktivátor myosinu – specificky aktivuje ATPázu a zlepšuje využití energie větším zapojením aktinomyosinových můstků
 - Prodloužení systolického ejekčního času a zvýšení srdečního výdeje

Závěr



Individualizovaná terapie srdečního selhání s ohledem na EF LK, etiologii a komorbiditu.



Schéma farmakoterapie HFrEF– ARNI + BB + blokátor mineralokortikoidního receptoru + SGLT2i.



Nové schéma farmakoterapie HFmrEF a HFpEF – SGLT2i.



Schéma rychlé uptitrace a sledování po propuštění po hospitalizaci pro srdeční selhání.



Terapie komorbidit – renální insuficience, diabetes mellitus, deficit železa.



Děkuji za pozornost.