

Optimalizace diagnostiky a léčby srdečního selhání

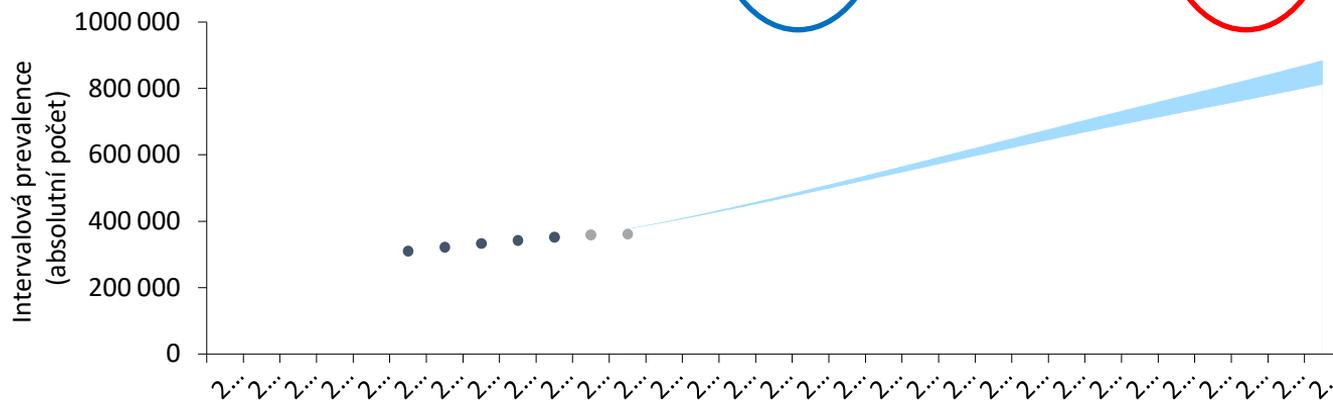
Jan Krejčí

SPONZOROVANÉ SDĚLENÍ GENERÁLNÍHO PARTNERA NOVARTIS



Epidemiologie srdečního selhání – predikce pro ČR

Predikce vývoje ve dvou scénářích	Pozorovaná interv. prevalence	Předpověď intervalové prevalence			
	Rok 2021	Rok 2023	Rok 2025	Rok 2030	Rok 2040
Realistický scénář	361 285	417 tis.	462 tis.	584 tis.	811 tis.
Optimistický scénář		421 tis.	471 tis.	607 tis.	885 tis.



Kardiovaskulární onemocnění v ČR: vývoj prevalence pacientů



	2013	2023	% změna
é soustavy (I00–I99; bez nemocí mozku I60–I69)	2 231 225	2 699 312	+21%
Hy			
↑ Poruchy vedení vzr (I44)			
↓ Ischemická choroba srdeční (I20–I25)	510 510	384 671	-25%
↑ Srdeční selhání (I50)	310 397	374 837	+21%
↑ Onemocnění chlopní (I05–I08, I33–I39)	86 203	110 580	+28%
↓			-22%
↑			+17%
↓ Akut			-17%

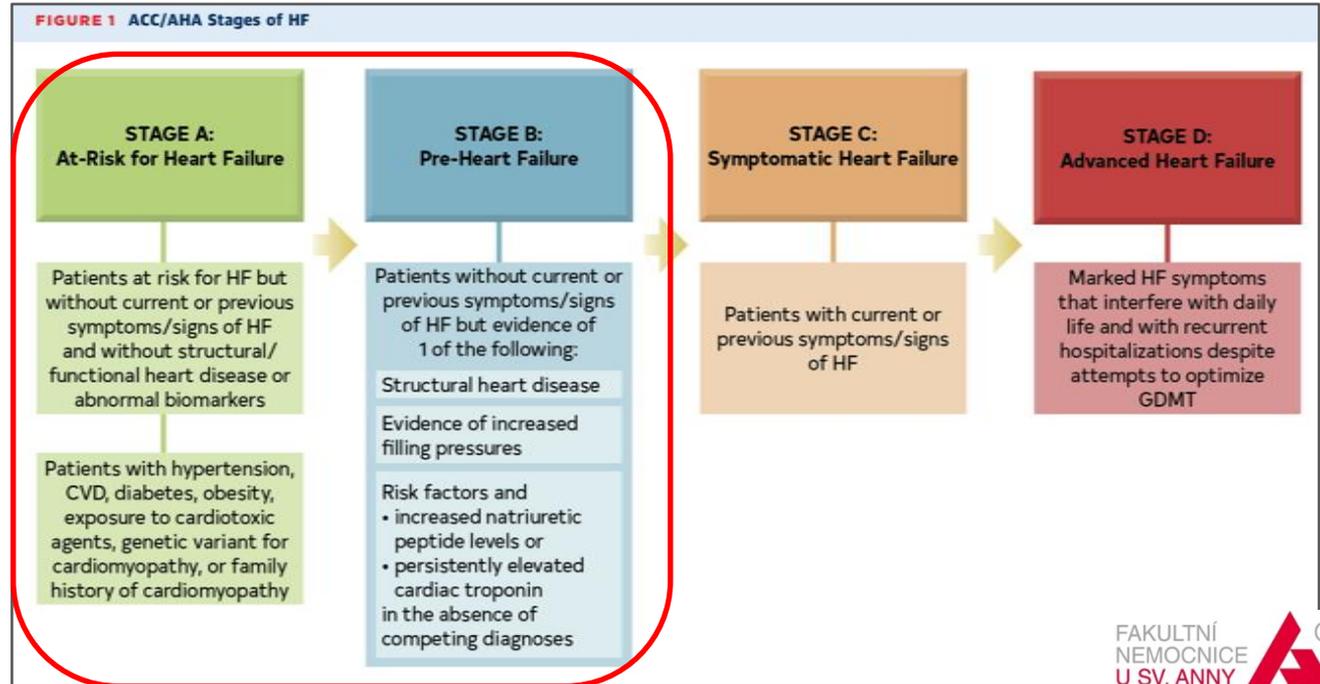
Srdeční selhání je terminálním fenotypem celé řady KV onemocnění.

Optimalizace diagnostiky a léčby srdečního selhání je nezbytností!

Celková zátěž české populace KV onemocněními je extrémní a v čase trvale narůstá.

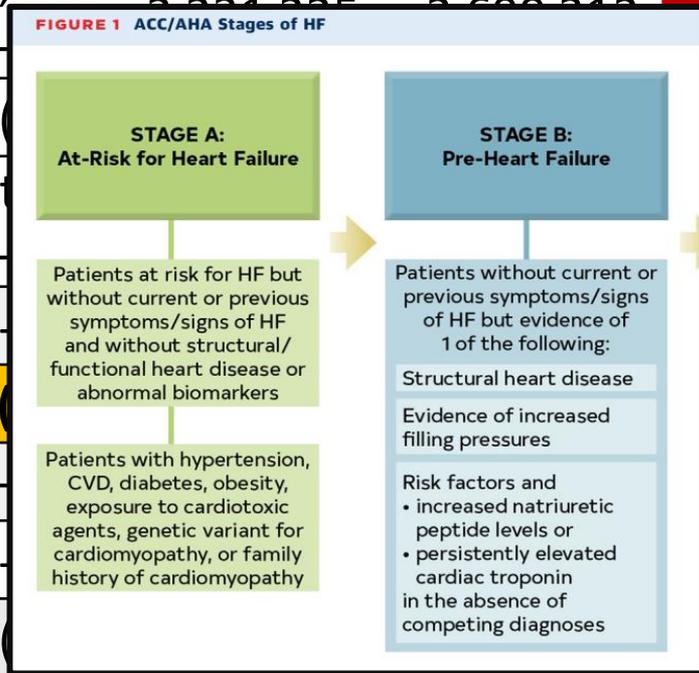
Prevence a fokus na rizikové skupiny

2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure



Kardiovaskulární onemocnění v ČR: vývoj prevalence pacientů

	2013	2023	% změna
↑ Nemoci oběhové soustavy (I00–I99; bez cévních nemocí mozku I60–I69)	2 024 225	2 450 212	+21%
↑ Hypertenze (I10–I15)	2 024 225	2 450 212	+23%
↑ Poruchy vedení vzruchů, arytie (I48–I49)	1 024 225	1 400 212	+38%
↓ Ischemická choroba srdeční (I20–I25)	1 024 225	770 212	-25%
↑ Srdeční selhání (I50)	1 024 225	1 230 212	+21%
↑ Onemocnění chlopní (I05–I08, I33–I38)	1 024 225	1 300 212	+28%
↓ Cévní mozková příhoda (I60–I69)	1 024 225	790 212	-22%
↑ Kardiomyopatie (I42–I49)	1 024 225	1 200 212	+17%
↓ Akutní koronární syndrom (I21–I22)	15 655	13 018	-17%



Celková zátěž české populace KV onemocněními je extrémní a v čase trvale narůstá.

Hypertenze je rizikem...a nejen ona...

The Evolution from Hypertension to Heart Failure

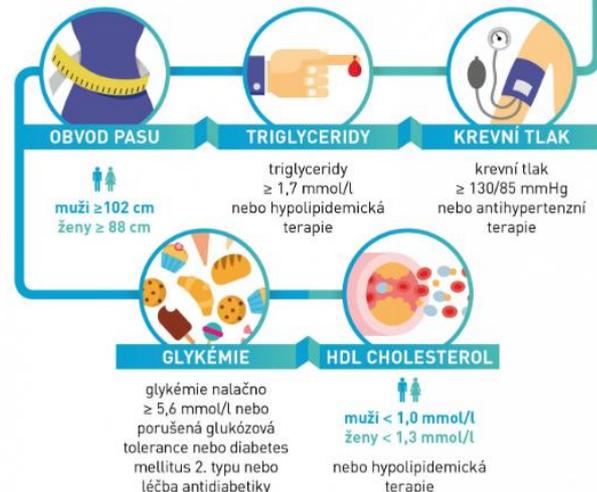
Matthew J. Sorrentino, MD

KEYWORDS

- Diastolic dysfunction
- Left ventricular hypertrophy (LVH)
- Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)
- Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)

Heart Failure Clin 15 (2019) 447–453

Diagnózu metabolického syndromu můžeme vyslovit, když jsou přítomny 3 a více z těchto 5 faktorů



Rizikové populace – diabetes mellitus

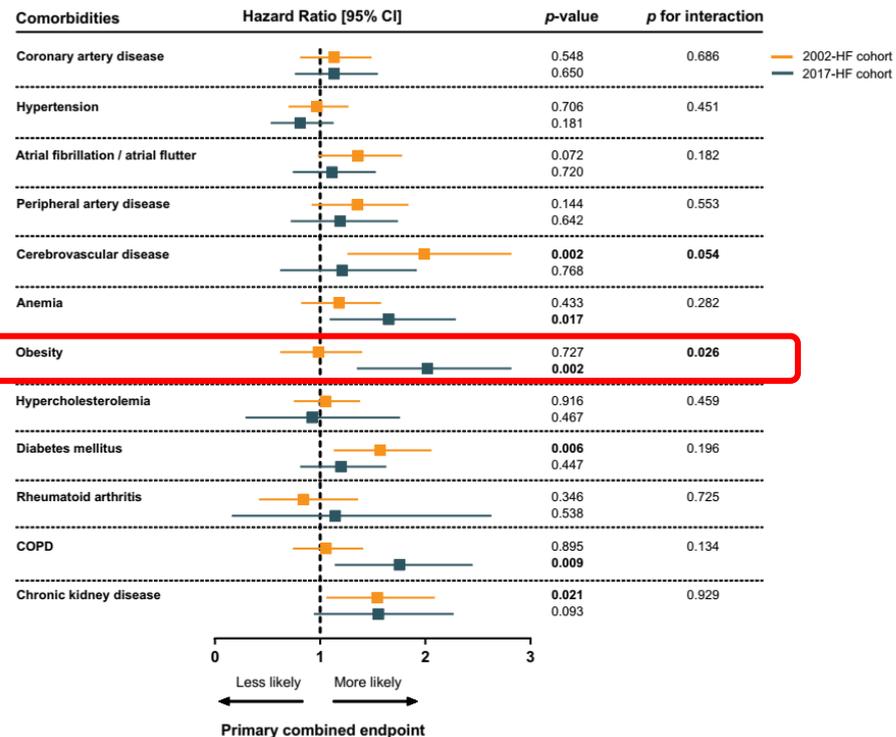
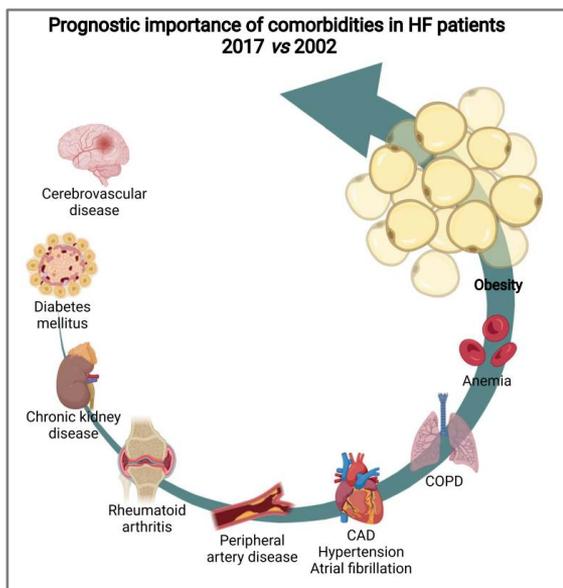
2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes

- u pacientů s DM2 je 2-4x vyšší riziko rozvoje HF
- 36-50% pacientů s HF má DM2

The prevalence of chronic HF increases steadily with age for patients with and without diabetes. Patients with T2DM develop chronic HF more often and earlier in life than those without T2DM, with an incremental risk inversely associated with age; for example, in one study, the incident rate ratio was 11.0 (95% CI, 5.6–21.8) for those <45 years, declining to 1.8 (95% CI, 1.6–2.2) for those aged 75–84 years, reflecting the higher absolute HF risk in elderly patients without diabetes.⁴⁶³

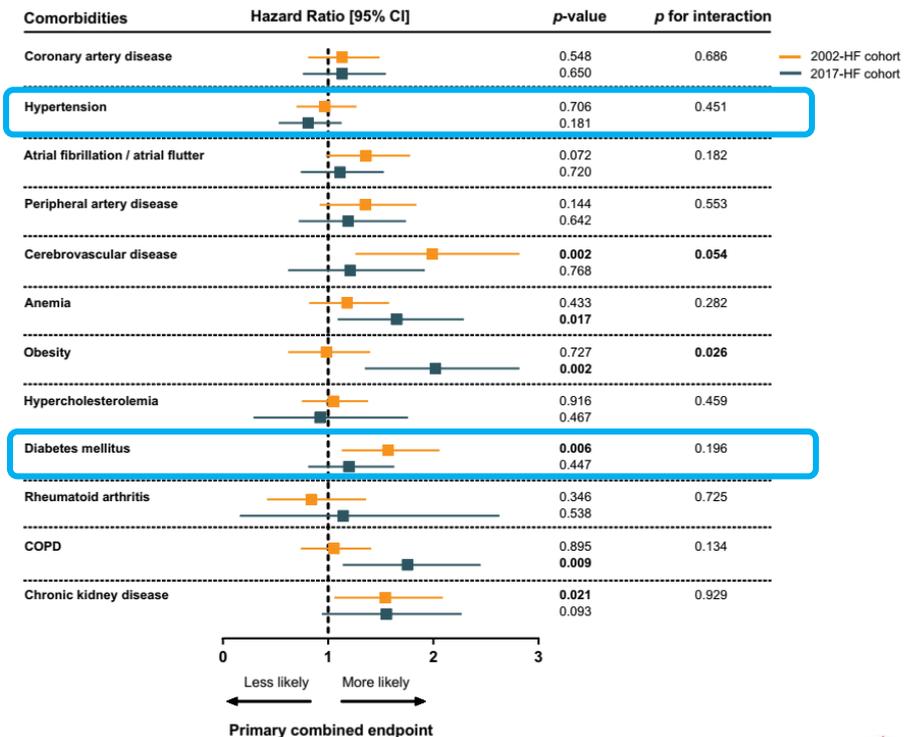
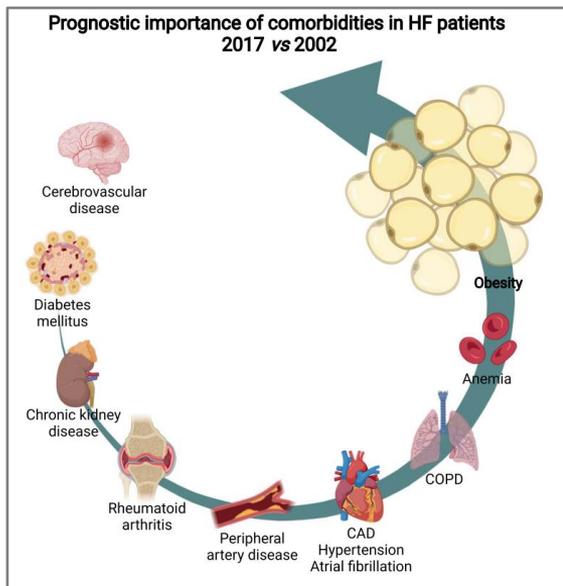
Obezita jako hlavní rizikový faktor u srdečního selhání

Comorbidities complicating heart failure: changes over the last 15 years



Zlepšili jsme se v kontrole některých rizikových faktorů?

Comorbidities complicating heart failure: changes over the last 15 years



Sakubitril/valsartan a vliv na glukózový metabolismus

Randomized Controlled Trial > [Lancet Diabetes Endocrinol.](#) 2017 May;5(5):333-340.

doi: 10.1016/S2213-8587(17)30087-6. Epub 2017 Mar 18.

Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial

Interpretation: Patients with diabetes and HFrEF enrolled in PARADIGM-HF who received sacubitril/valsartan had a greater long-term reduction in HbA_{1c} than those receiving enalapril. These data suggest that sacubitril/valsartan might enhance glycaemic control in patients with diabetes and HFrEF.

Effect of sacubitril/valsartan and ACEI/ARB on glycaemia and the development of diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials



Conclusions: The results of our study, especially in reducing glycaemia and new-onset DM, revealed that sacubitril/valsartan had a positive effect on the control of glycaemia and the development of DM. ACEI/ARB also had a beneficial effect but the effect was weaker than that of sacubitril/valsartan. The above effects varied across diseases but the evidence was strongest in patients with HF.

Prevence srdečního selhání u nemocných s CKD a DM2

Aktualizace Doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání 2021. Vypracovaná Pracovní skupinou pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti (ESC). Se zvláštním přispěním Evropské asociace srdečního selhání ESC.

- **Identifikace rizikových jedinců a jejich pečlivý monitoring (NT-proBNP).**
- **Nasazení protektivní medikace, je-li to možné (monitoring eGFR a UACR).**

eGFR – odhad glomerulární filtrace
UACR – poměr koncentrace albuminu a kreatininu v moči

5 Komorbidity

5.1 Chronické onemocnění ledvin a diabetes mellitus 2. typu

Komentovaná doporučení 4 – Doporučení pro prevenci srdečního selhání u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin

Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
Podávání inhibitorů SGLT2 je doporučeno u pacientů s DM2T a CKD ^a ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z KV příčin.	I	A
Podávání finerenonu je doporučeno u pacientů s DM2T a CKD ^b ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání.	I	A

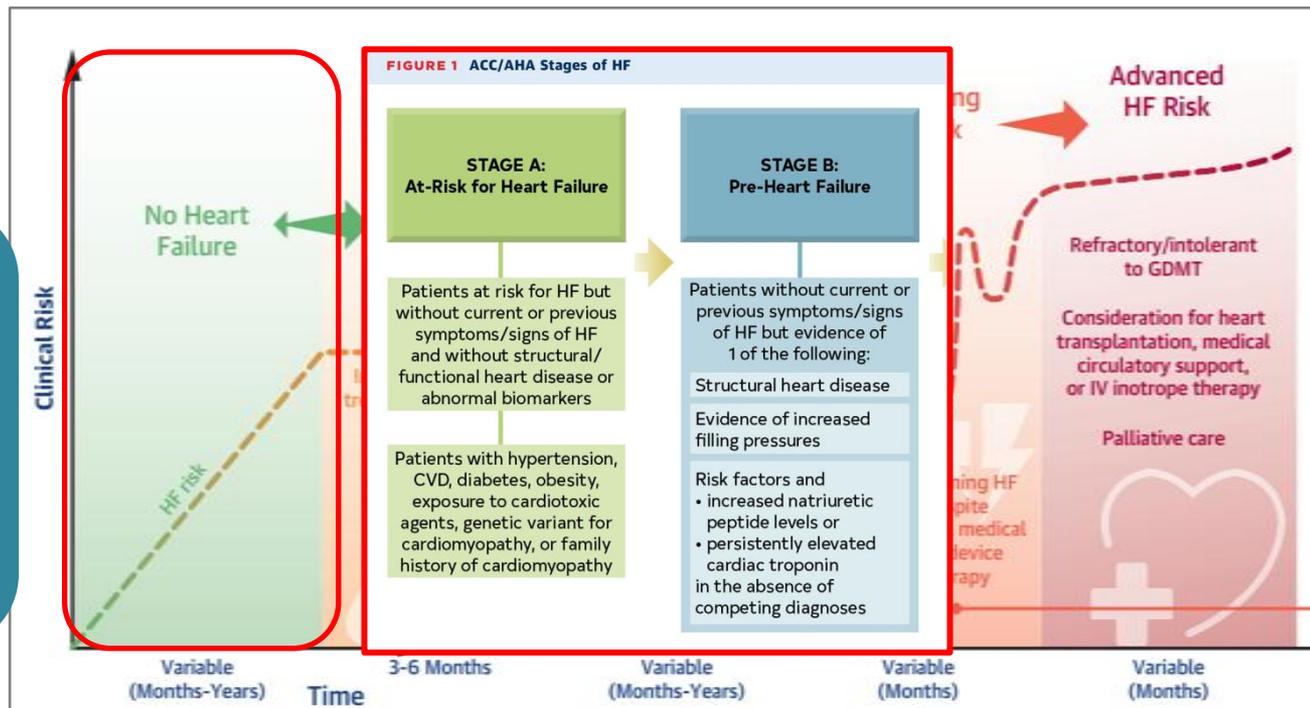
Cor Vasa 2024;66:280–288.

Fokus na prevenci a časnou diagnostiku

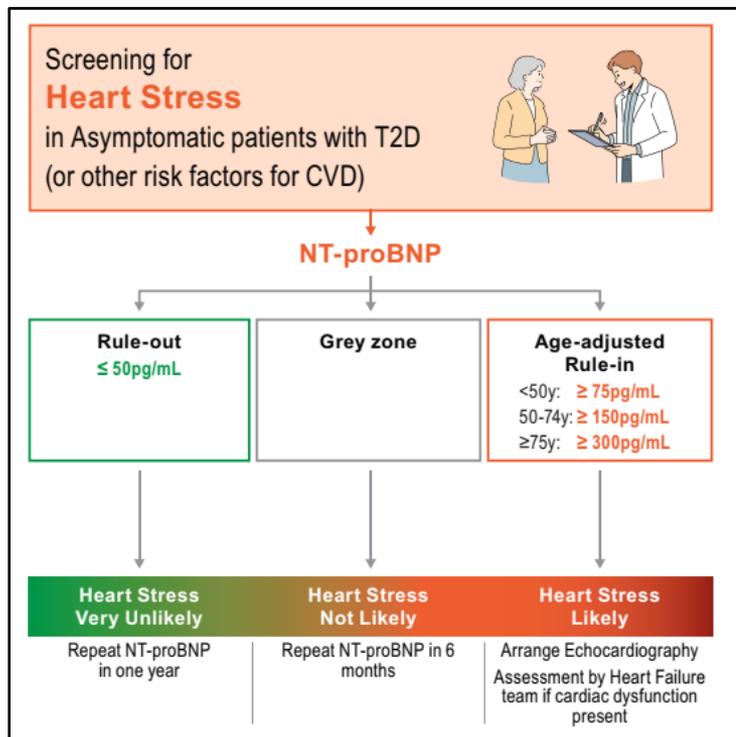
Worsening Heart Failure: Nomenclature, Epidemiology, and Future Directions

JACC Review Topic of the Week

- Identifikace rizikových jedinců a jejich pečlivý monitoring (NT-proBNP, UACR).
- Léčba komorbidit s nasazením protektivní medikace.



Heart Stress / Pre-Heart Failure zvyšuje riziko manifestace HF



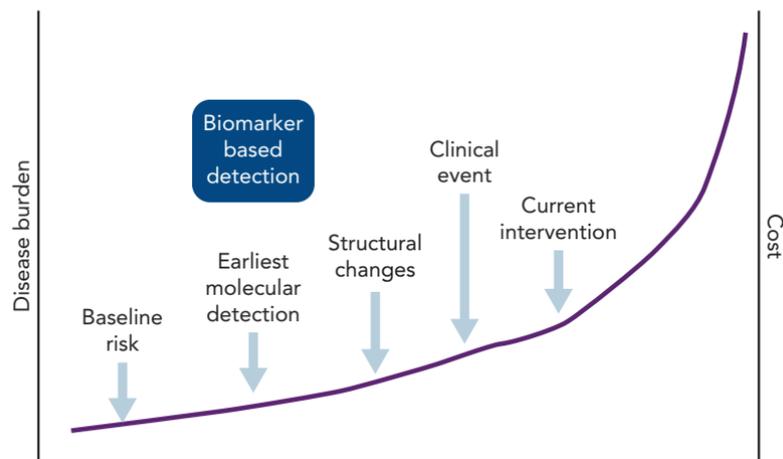
Elevace hladin NTproBNP u dosud asymptomatických jedinců = vysoké riziko klinické manifestace srdečního selhání

Elevace NTproBNP předchází rozvoj strukturálních změn myokardu

Natriuretic Peptide-based Screening and Prevention of Heart Failure

Joe Gallagher,¹ Chris Watson,² Patricia Campbell,¹ Mark Ledwidge¹ and Kenneth McDonald¹

Figure 1: Diagrammatic Representation of the Concept of Biomarkers as a Component of Stage B Heart Failure



individuals. The guideline suggests for individuals with risk factors for the development of heart failure, NP levels be used to implement strategies to prevent heart failure. In the guideline it is recommended an increased level of NP of BNP >100 pg/ml and NT-proBNP >300 pg/ml be used to avoid overscreening. However, this does not appear to be

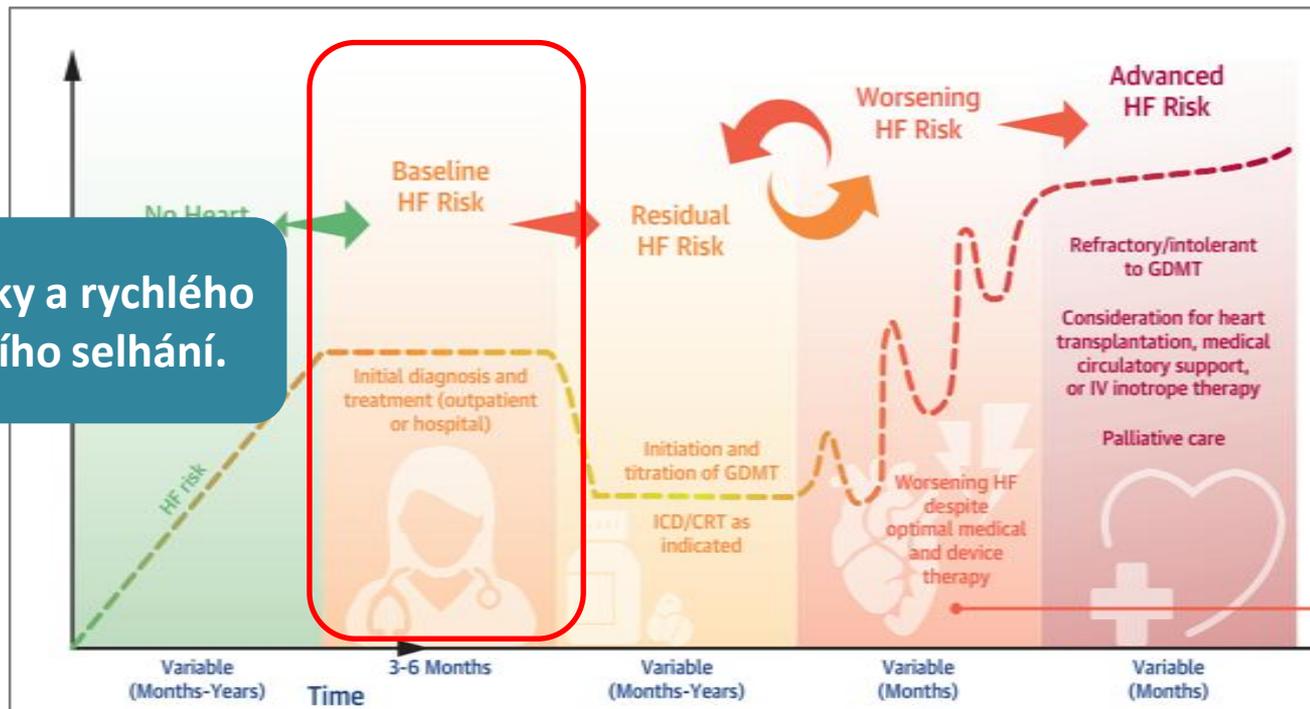
Cardiac Failure Review 2017;**3**(2):83–5.

Časná diagnostika a zahájení léčby srdečního selhání

Worsening Heart Failure: Nomenclature, Epidemiology, and Future Directions

JACC Review Topic of the Week

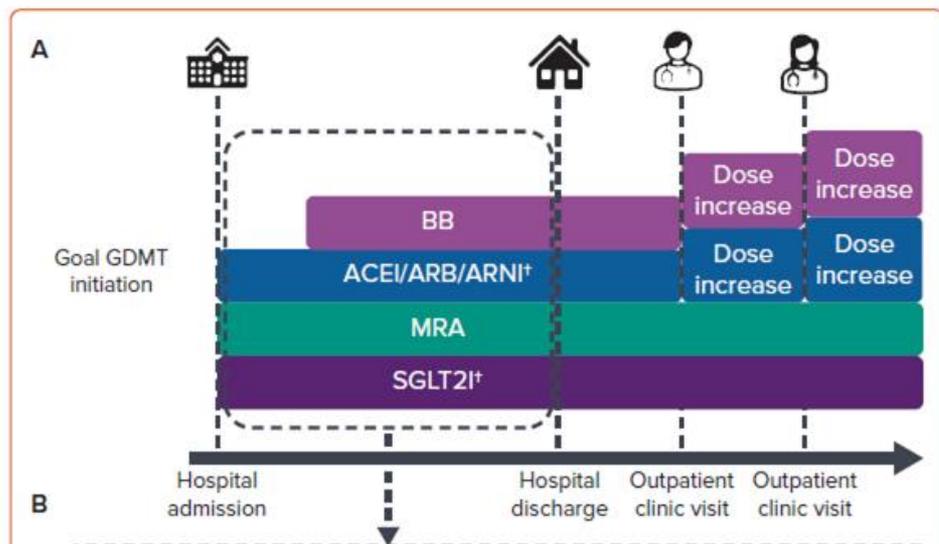
Přínos časně diagnostiky a rychlého zahájení léčby srdečního selhání.



HFmrEF – srdeční selhání s mírně redukovanou ejekční frakcí
HFpEF – srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí

Časné zahájení léčby

In-hospital Initiation and Up-titration of Guideline-directed Medical Therapies for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

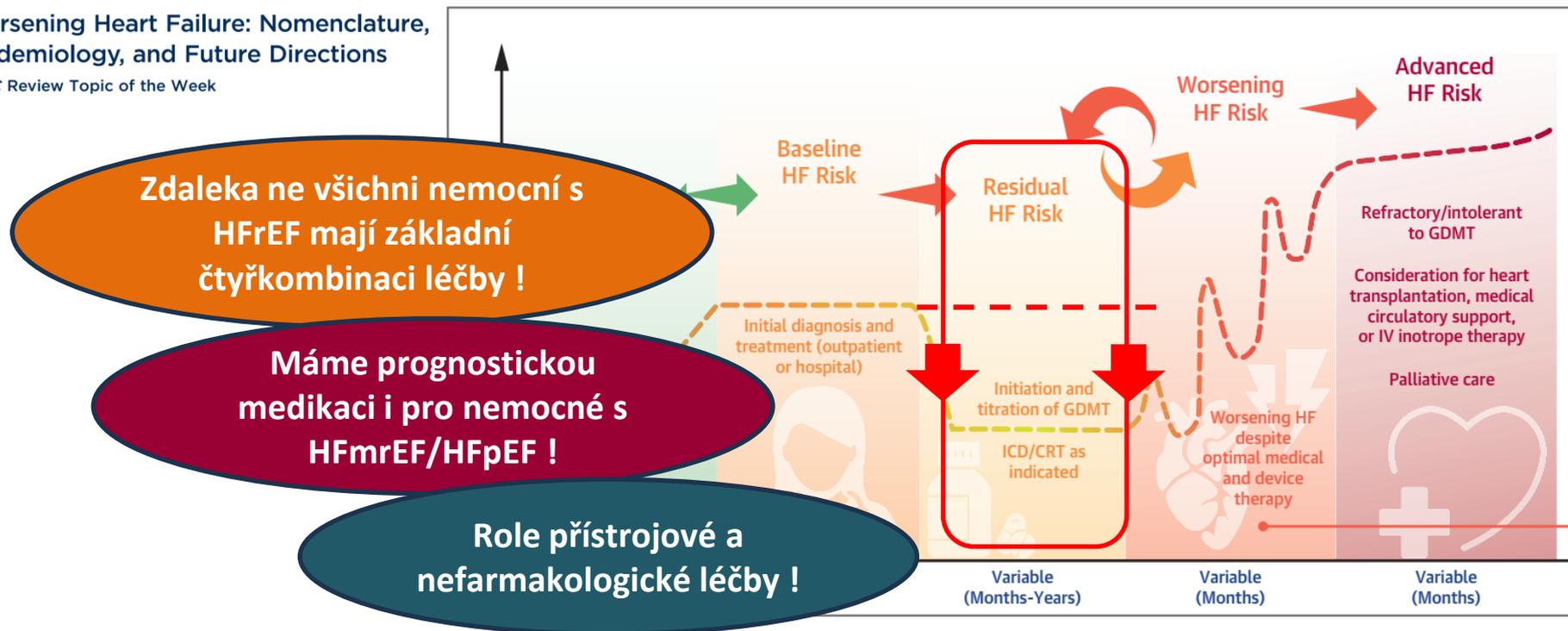


- Prognostická léčbu musí být nasazena již za hospitalizace.
- Časná optimalizace léčby vede k redukcí reziduálního rizika, zejména k redukcí rehospitalizací pro srdeční selhání.

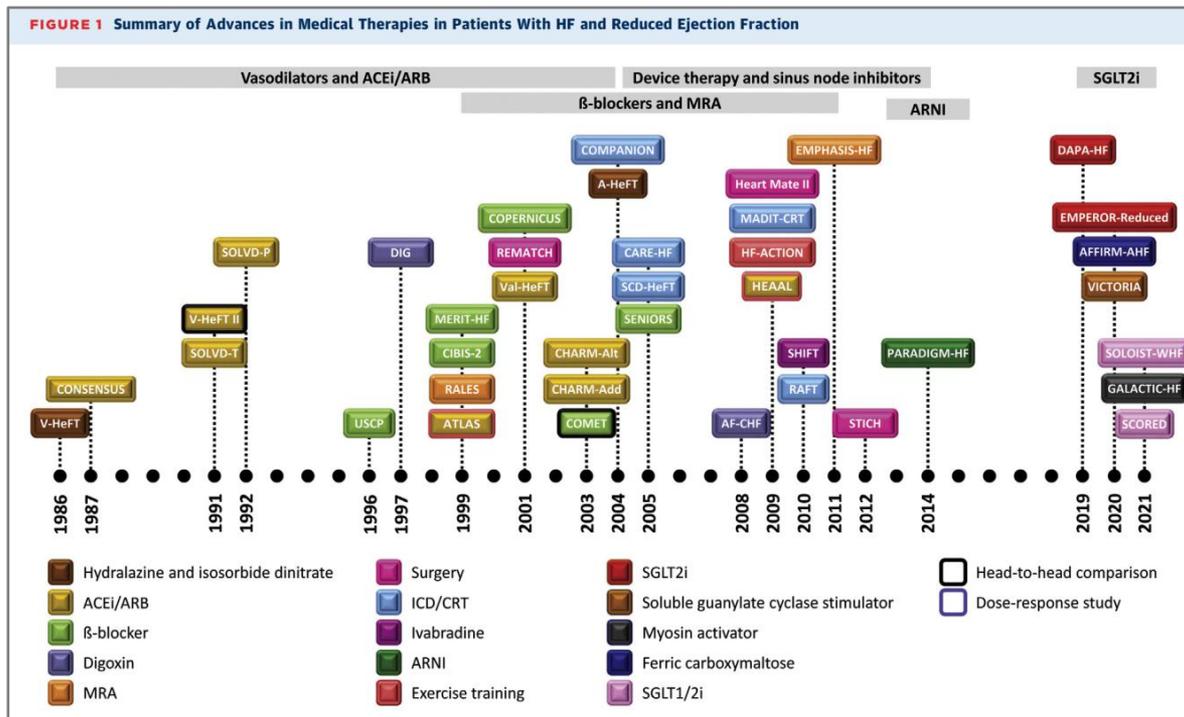
Průběžná optimalizace léčby srdečního selhání

Worsening Heart Failure: Nomenclature, Epidemiology, and Future Directions

JACC Review Topic of the Week

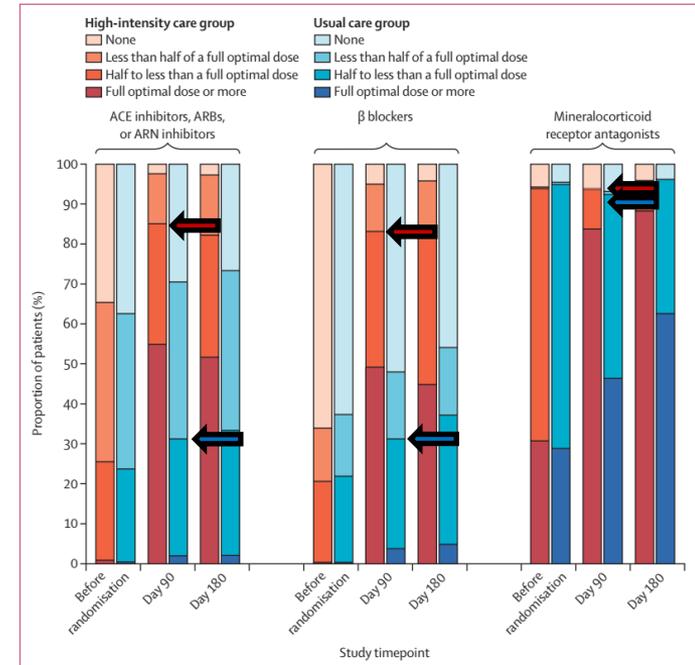
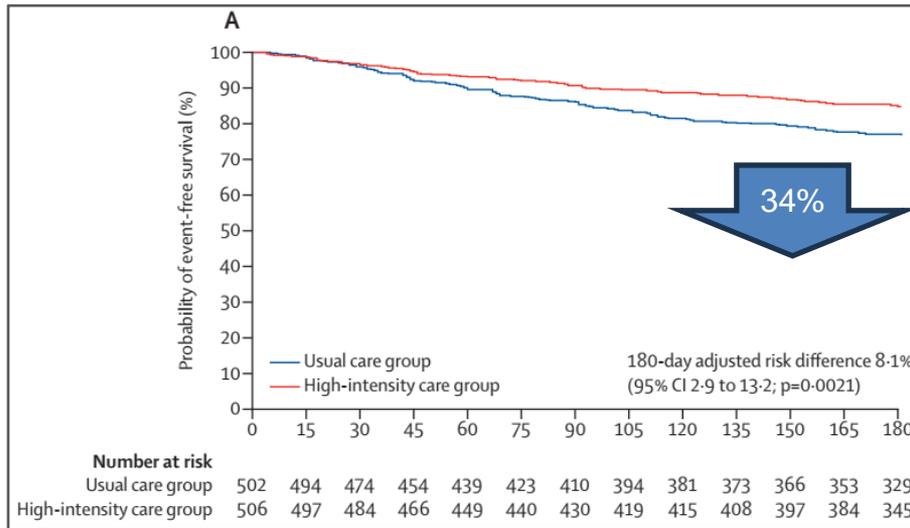


Farmakoterapie HFrEF a navození LVRR



Intenzifikace péče s časnou uptitrací léčby – STRONG-HF

Safety, tolerability, and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial



Intenzifikace péče s časnou užitím léčby – STRONG-HF

	High-intensity care group (n=542)	Usual care group (n=536)	Adjusted treatment effect (95% CI)	Adjusted risk ratio (95% CI)	p value	
Primary endpoint						
All-cause death or heart failure readmission by day 180*	74/506 (15.2%)	109/502 (23.3%)	8.1 (2.9 to 13.2)	0.66 (0.50 to 0.86)	0.0021	
Secondary endpoints						
Change from baseline to day 90 in EQ-5D VAS†	10.72 (0.88)	7.22 (0.90)	3.49 (1.74 to 5.24)	NA	<0.0001	
All-cause death by day 180*	20/506 (8.5%)	48/502 (10.0%)	1.6 (-2.2 to 5.4)	0.84 (0.56 to 1.26)	0.42	
All-cause death or heart failure readmission by day 90*				0.82 (0.56 to 1.18)	0.081	
Heart failure readmission by day 180*	(Continued from previous page)				0.81)	0.0011
Heart failure readmission by day 90*	NT-proBNP, pg/mL¶				1.04)	0.13
	Baseline	3258.4 (3087.5 to 3438.8)	3159.2 (2995.4 to 3332.0)	
	Day 90	1356.6 (1223.1 to 1504.6)	1729.5 (1559.6 to 1917.9)	
	Adjusted ratio of geometric means	0.436	0.564	0.77 (0.67 to 0.89)¶	0.0003	

Čím vyšší dosažená dávka GDMT, tím větší benefit!

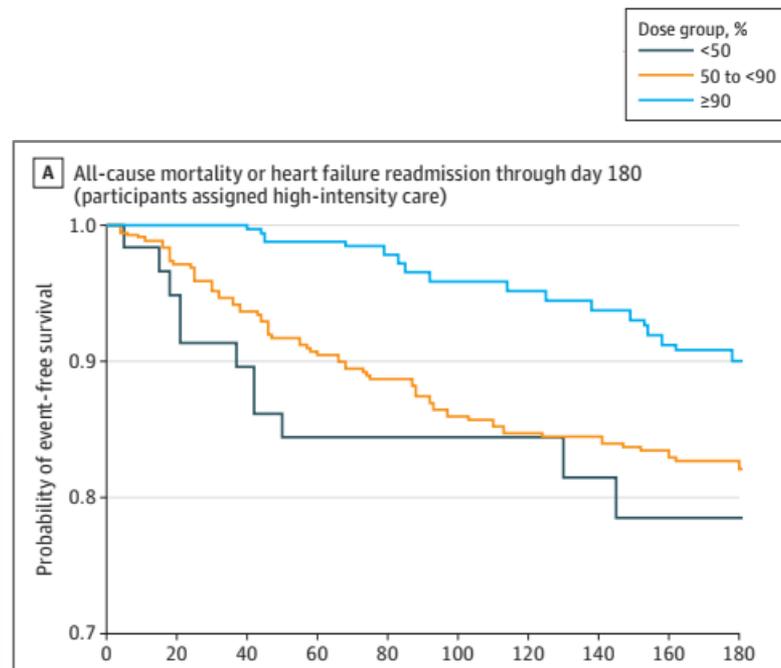
Optimization of Evidence-Based Heart Failure Medications After an Acute Heart Failure Admission A Secondary Analysis of the STRONG-HF Randomized Clinical Trial

Table 2. Clinical Outcomes by Average Percentage Optimal Dose as Time Dependent Covariates in Patients Assigned High-Intensity Care and All Patients

End point (patients assigned high-intensity care)	Unadjusted		Adjusted	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
All-cause death or heart failure readmission by day 180 ^a				
Average dose <50%	1 [Reference]		1 [Reference]	
Average dose 50-<90%	0.84 (0.41-1.71)	.03	0.96 (0.46-1.96)	.11
Average dose ≥90%	0.42 (0.19-0.94)		0.53 (0.23-1.21)	
Continuous dose (HR per increment of 10%)	0.86 (0.78-0.94)	.002	0.89 (0.81-0.98)	.01

Nízká dávka: 7,6%, střední dávka 49,3%, vysoká dávka 43,1%.

Čím vyšší průměrné dávky všech 3 lékových skupin bylo dosaženo, tím lepší byly výsledky.

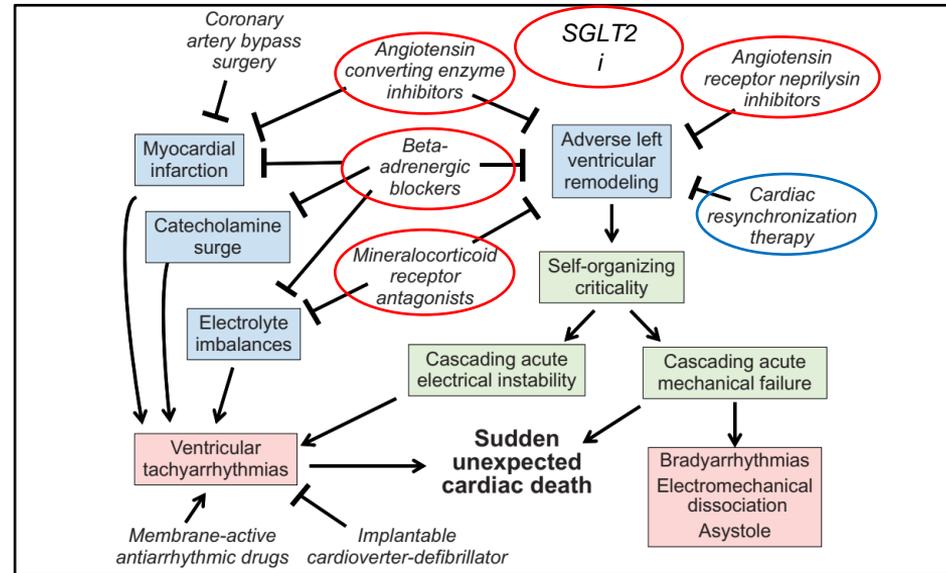


JAMA Cardiol. 2024 Feb 1;9(2):114-124.

Optimalizace léčby HF s navozením LVRR redukuje výskyt SCD

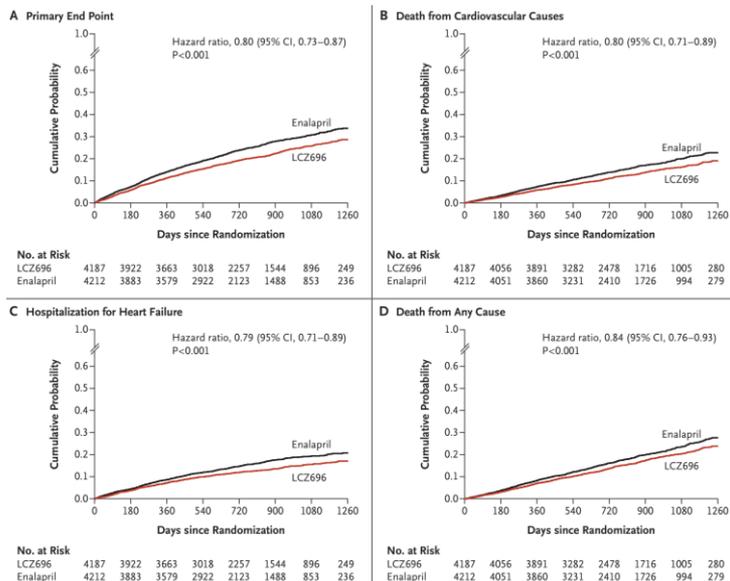
- Navození LVRR je spojena s redukcí rozsahu strukturálních změn v myokardu.
- To vede nejen ke snížení výskytu HF příhod, ale také ke snížení výskytu SCD – a to i cestou zvýšení efektivity ICD.

Reversal of remodelling to prevent acute cascading mechanical failure



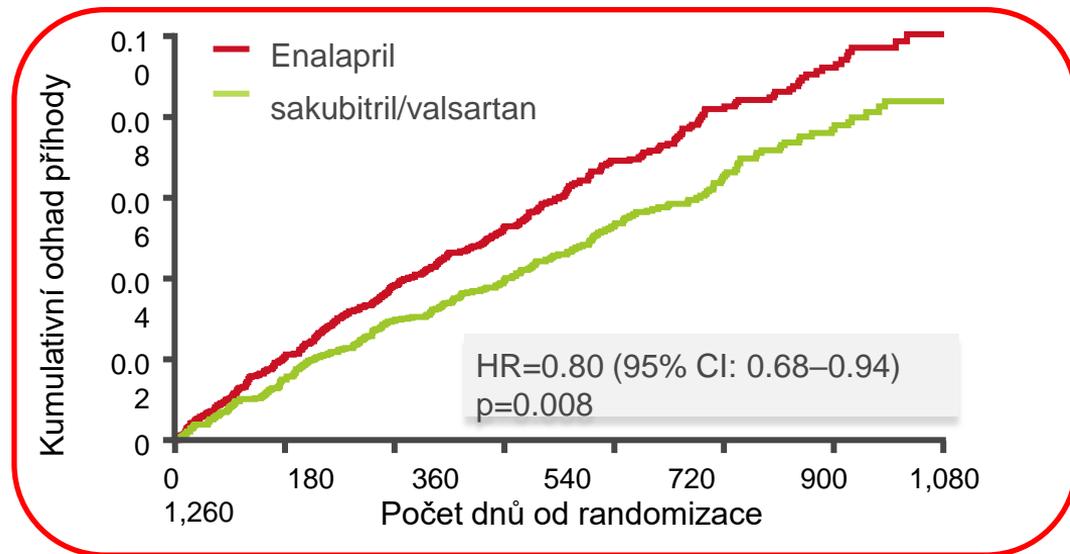
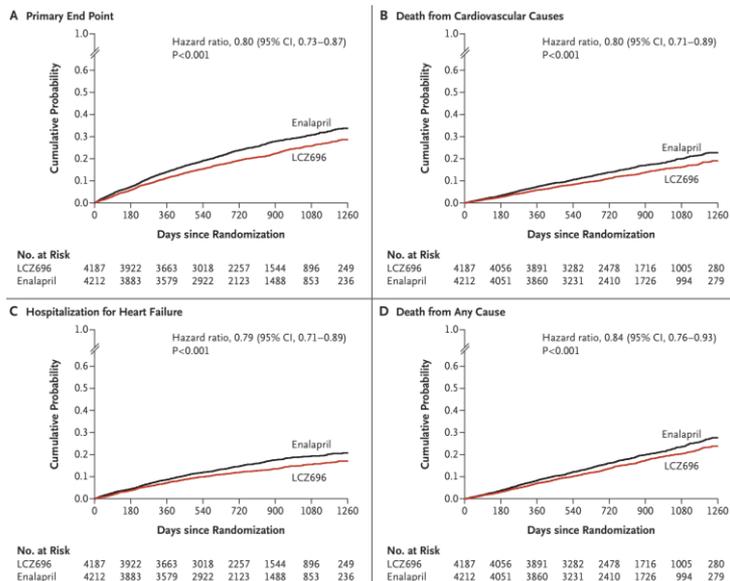
Výsledky studie PARADIGM

Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure



Redukce rizika SCD ve studii PARADIGM

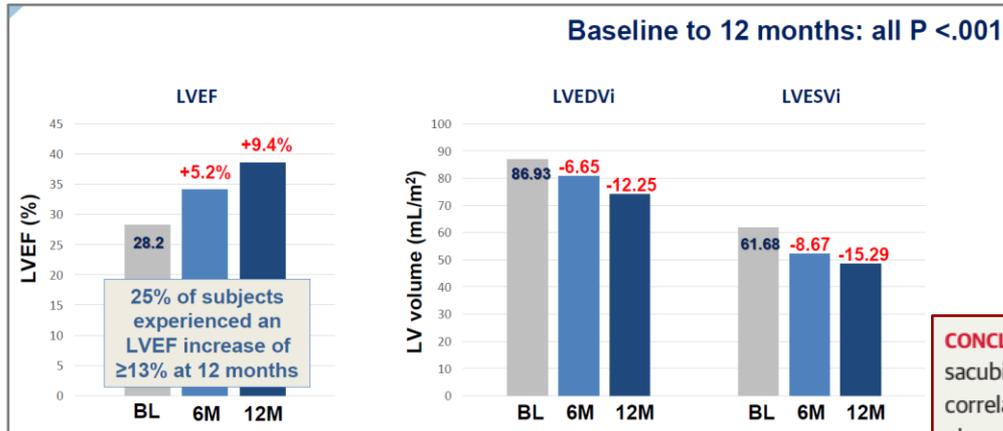
Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure



Desai et al. Eur Heart J 2015;36:1990-7;

Studie PROVE-HF – S/V a LVRR

Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction

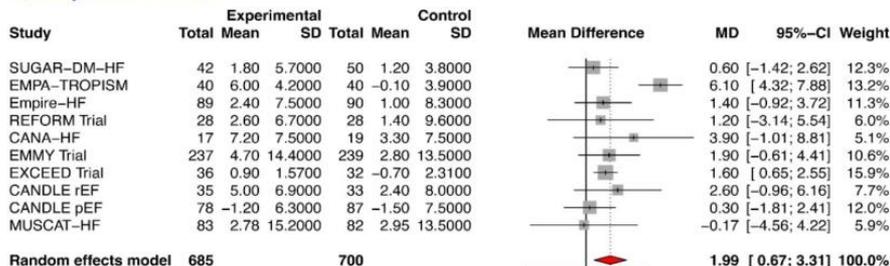


CONCLUSIONS AND RELEVANCE In this exploratory study of patients with HFrEF treated with sacubitril-valsartan, reduction in NT-proBNP concentration was weakly yet significantly correlated with improvements in markers of cardiac volume and function at 12 months. The observed reverse cardiac remodeling may provide a mechanistic explanation for the effects of sacubitril-valsartan in patients with HFrEF.

LVRR a SGLT2i

Left ventricular remodeling response to SGLT2 inhibitors in heart failure: an updated meta-analysis of randomized controlled studies

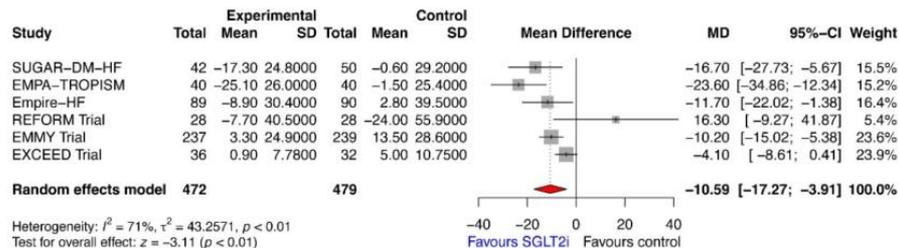
C) LV Ejection Fraction



Heterogeneity: $I^2 = 67\%$, $\tau^2 = 2.6169$, $p < 0.01$
 Test for overall effect: $z = 2.95$ ($p < 0.01$)

Favours Controls Favours SGLT2i

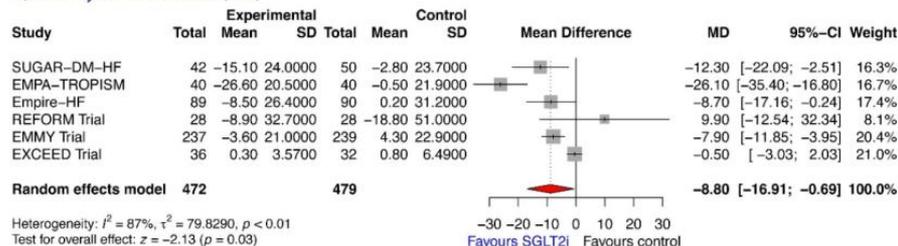
A) LV End-Diastolic Volume (mL)



Heterogeneity: $I^2 = 71\%$, $\tau^2 = 43.2571$, $p < 0.01$
 Test for overall effect: $z = -3.11$ ($p < 0.01$)

Favours SGLT2i Favours control

B) End-Systolic Volume (mL)

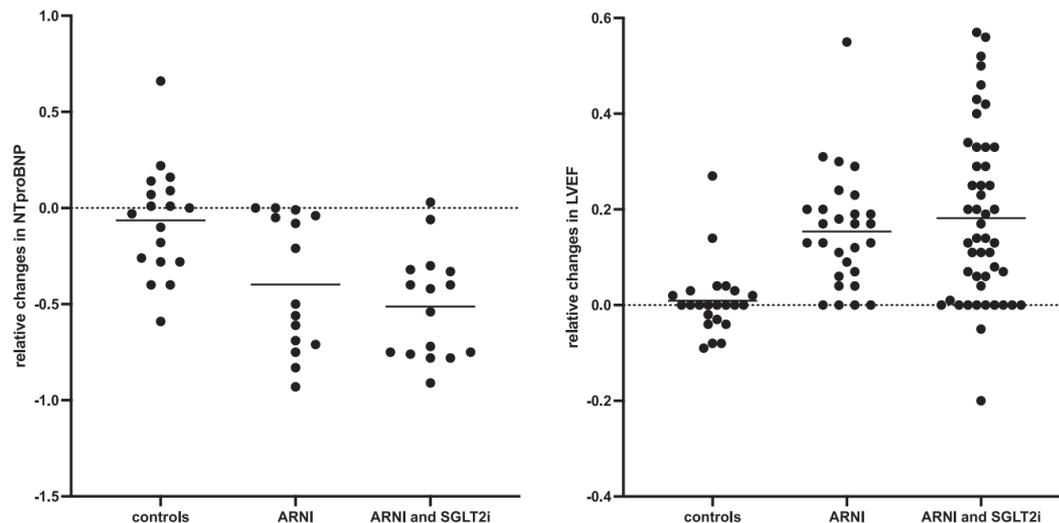


Heterogeneity: $I^2 = 87\%$, $\tau^2 = 79.8290$, $p < 0.01$
 Test for overall effect: $z = -2.13$ ($p = 0.03$)

Favours SGLT2i Favours control

Kombinace ARNI a SGLT2i je efektivní v navození LVRR

Left ventricular reverse remodeling after combined ARNI and SGLT2 therapy in heart failure patients with reduced or mildly reduced ejection fraction



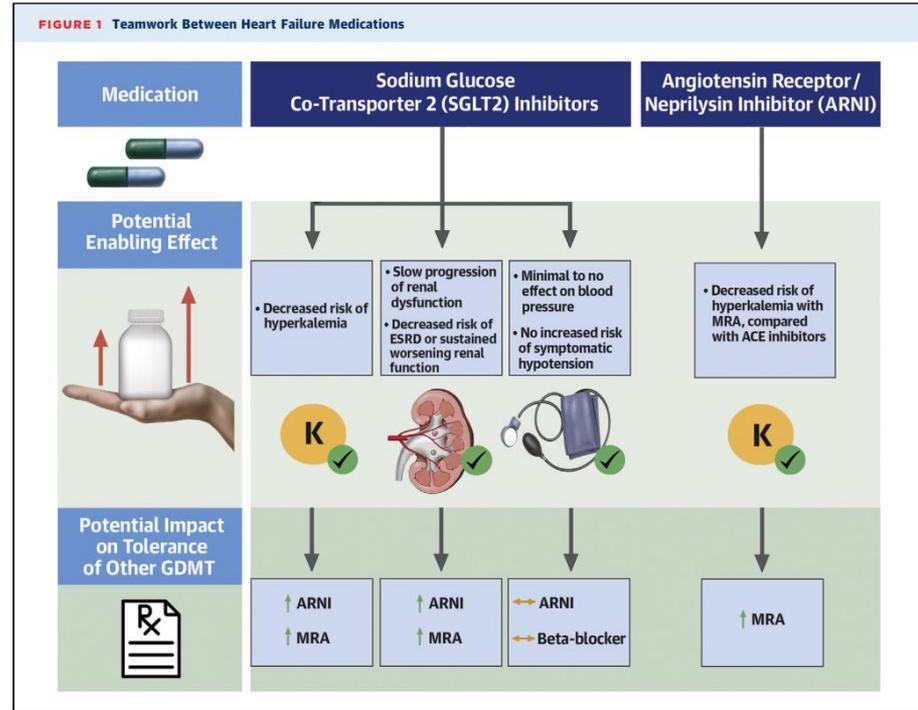
Optimalizace farmakoterapie – synergie

Quadruple Medical Therapy for Heart Failure

Medications Working Together to Provide the Best Care*

JACC VOL. 77, NO. 11, 2021

MARCH 23, 2021:1408-11



Terapeutická inercie vs snaha o optimalizaci léčby

Clinical inertia and medical therapy for heart failure: the unintended harms of ‘first, do no harm’

The Risks of Guideline-Directed Medication Changes in HFREF

Risks of *Commission*

Potential harms of trying new GDMT or higher dose in an eligible patient:

- Side effects
- Adverse events

Risks of *Omission*

Potential harms of **NOT** trying new GDMT or higher dose in an eligible patient:

- ↓ Survival
- ↑ Hospitalizations
- ↓ Quality of life
- ↑ Symptoms

Every visit/every setting is an opportunity to initiate and escalate GDMTs, as tolerated

- New-onset heart failure ≠ “low risk”
- “Stable” outpatient heart failure ≠ “low risk”
- Hospitalized heart failure ≠ “low risk”

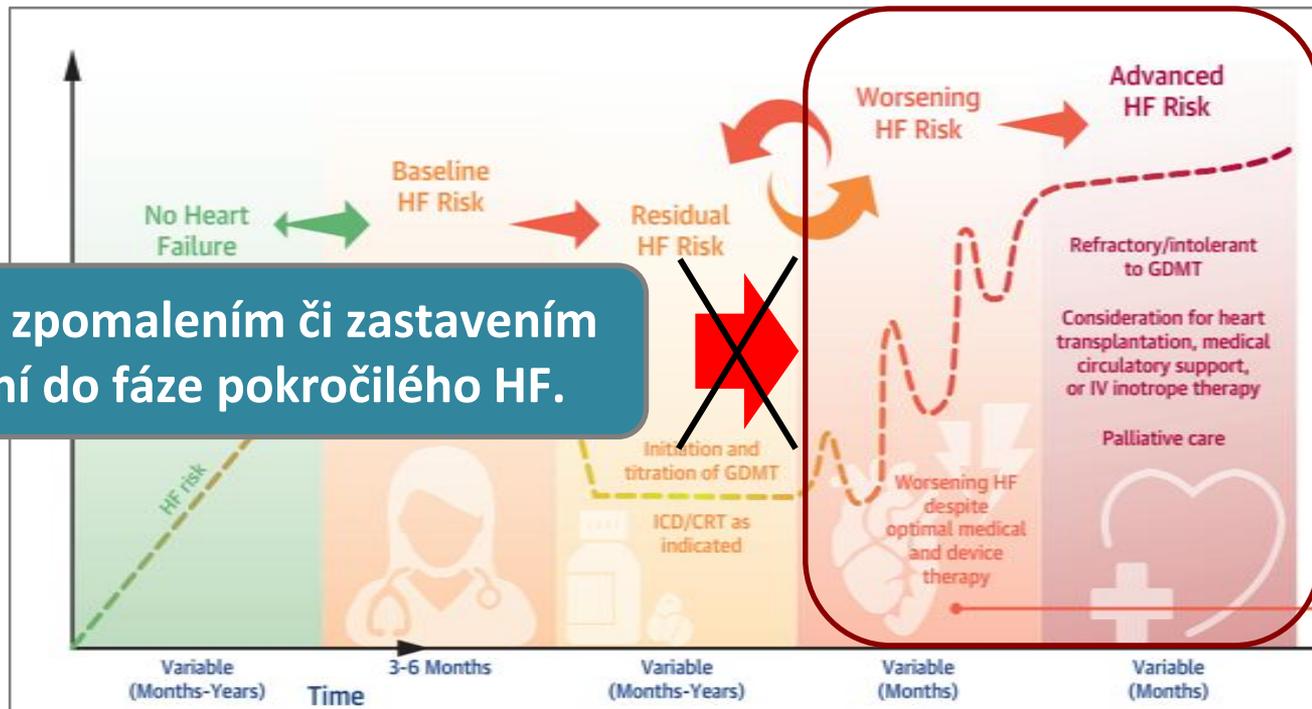
Převzato a upraveno dle Greene, SJ et al. Eur J Heart Fail (2021) 23,1343-1345.

Dosažení LVRR je spojeno se zlepšením prognózy

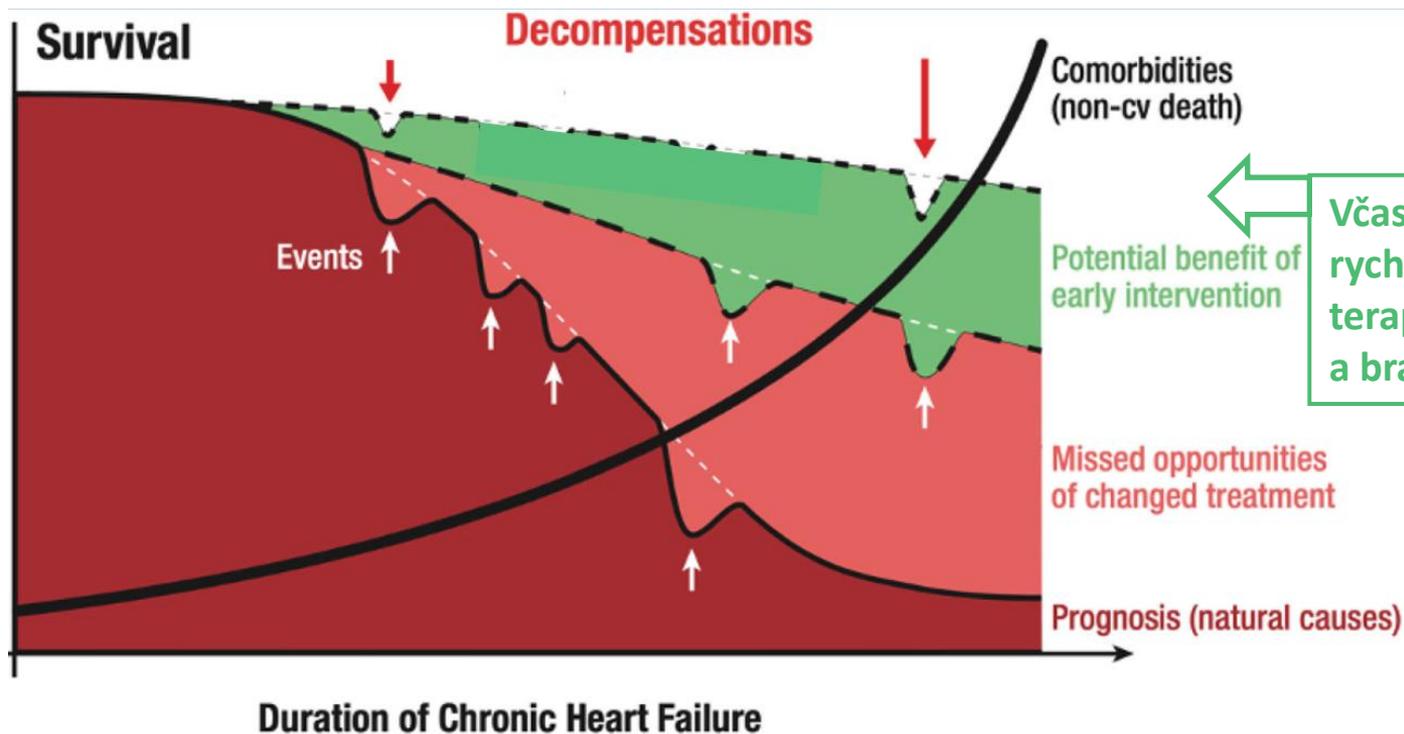
Worsening Heart Failure: Nomenclature, Epidemiology, and Future Directions

JACC Review Topic of the Week

...což je asociováno se zpomalením či zastavením
progrese onemocnění do fáze pokročilého HF.



Aditivní efekt optimalizované HF terapie na trajektorii HF



Závěry

- **Optimalizace diagnostiky a léčby srdečního selhání je zcela zásadní pro udržení kvalitní péče při zvyšující se prevalenci v blízké budoucnosti.**
- **Prevence srdečního selhání v rizikových populacích může pomoci zachovat kvalitu péče a redukovat její náklady.**
- **Každé ze stádií vývoje srdečního selhání má svá specifika, společná pro všechny fáze je potřeba pečlivého monitoringu klinického stavu a trvalého úsilí o optimalizaci léčby.**



Děkuji za pozornost!



Zkrácená informace

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

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg, 48,6 mg nebo 97,2 mg sakubitrilu a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanu (jako sodnou sůl komplexu sakubitrilu a valsartanu). **Indikace:** K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí u dospělých pacientů. K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání se systolickou dysfunkcí levé komory u dětí a dospívajících ve věku jednoho roku nebo starších. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka přípravku Entresto u dospělých je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně. Dávka by měla být zdvojnásobena 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 dávky přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení. Přípravek Entresto potahované tablety nejsou vhodné pro děti s tělesnou hmotností méně než 40 kg. Pro tyto pacienty je k dispozici přípravek Entresto granule. U pediatrických pacientů, kteří v současné době neužívají ACE inhibitor nebo ARB nebo užívají nízké dávky těchto léčivých přípravků, u pacientů s poruchou funkce ledvin a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje polovina zahajovací dávky (0,8 mg/kg pro pacienty s hmotností méně než 40 kg, 0,8 mg/kg u pacientů s hmotností minimálně 40 kg a méně než 50 kg a 24 mg/26 mg u pacientů s hmotností minimálně 50 kg). Po zahájení léčby má být dávka zvýšena na standardní zahajovací dávku a upravena každé 3-4 týdny. Léčba nemá být zahájena u pacientů s hladinou draslíku v séru $>5,3$ mmol/l nebo s STK <5 . percentil vzhledem k věku pacienta. Pokud se u pacientů vyskytnou problémy se snášenlivostí (STK <5 . percentil vzhledem k věku pacienta, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce), doporučuje se úprava souběžně podávaných léčivých přípravků, dočasná titrace směrem dolů nebo vysazení přípravku Entresto. **Kontraindikace:** Současné užívání s ACE inhibitory. Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitory. 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 kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** **Duální blokáda RAAS** • Léčba kombinací sakubitril/valsartan nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Pokud je léčba přípravkem Entresto ukončena, léčba ACE inhibitory 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 dospělých pacientů nebo ≥ 5 . percentil STK vzhledem k věku pediatrického pacienta. U dospělých 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 dávky je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobněji, pokud byl pacient v objemově deplci, 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 u dospělých pacientů a $>5,3$ mmol/l u pediatrických pacientů. 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, glottis 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. *U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II včetně valsartanu byl hlášen instenální angioedém. U těchto pacientů se vyskytl bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení antagonistů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován instenální angioedém, léčba kombinací sakubitril/valsartan má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.* **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, lithiem, kalium šetrnými 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 a je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojenců novorozenců/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 obsahující 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:** 02.05.2025. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.* *Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.