

Diuretika a MRA u srdečního selhání

Filip Málek

Nemocnice Na Homolce

21.11.2017

Obsah sdělení

- Farmakoterapie srdečního selhání
- Klasifikace a mechanismus účinku diuretik
- Diuretika a MRA u HFrEF
- Diuretika a MRA u HFpEF
- Další léky s diuretickým účinkem

Klasifikace srdečního selhání

typ		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
kritéria	I	Příznaky a obj. známky	Příznaky a obj. známky	Příznaky a obj. známky
	II	EF < 40 %	40-49 %	≥ 50 %
	III		1. Zvýšená koncentrace NP 2. Strukturální poškození A, HLK nebo zvětšení LS B, diastolická dysfunkce	1. Zvýšená koncentrace NP 2. Strukturální poškození A, HLP nebo zvětšení LS B, diastolická dysfunkce

Příznaky mohou chybět v časném stadiu nebo po diuretické terapii

Farmakoterapie HFrEF

Léková skupina	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
BB	Ano	Ano	Ano	Ano
ACEI/ARB	Ano	Ano	Ano	Ano
MRA		Ano	Ano	Ano
Diuretika		Ano	Ano	Ano
Digoxin	Ne	Při fis	Ano	Ano
Ivabradin	Ne	Ano	Ano	
ARNI (LCZ)	Ne	Ano	Ano	

Algoritmus léčby HFrEF

Ponikowski et al. 2016 ESC HF Guidelines, EHJ

Terapie ACEI a BB s titrací dávek

Diuretika pro odstranění příznaků kongesce a otoků
ICD při EF LK $\leq 35\%$

Stále obtíže,
EF LK $\leq 35\%$

Přidání MRA a titrace dávky

ne

Toleruje
ACEI/ARB

Sinus a QRS
 ≥ 130

Sinus TF
 ≥ 70

ARNI místo
ACEI

CRT

ivabradine

Kombinace výše uvedeného

Pokračující obtíže

ano

ne

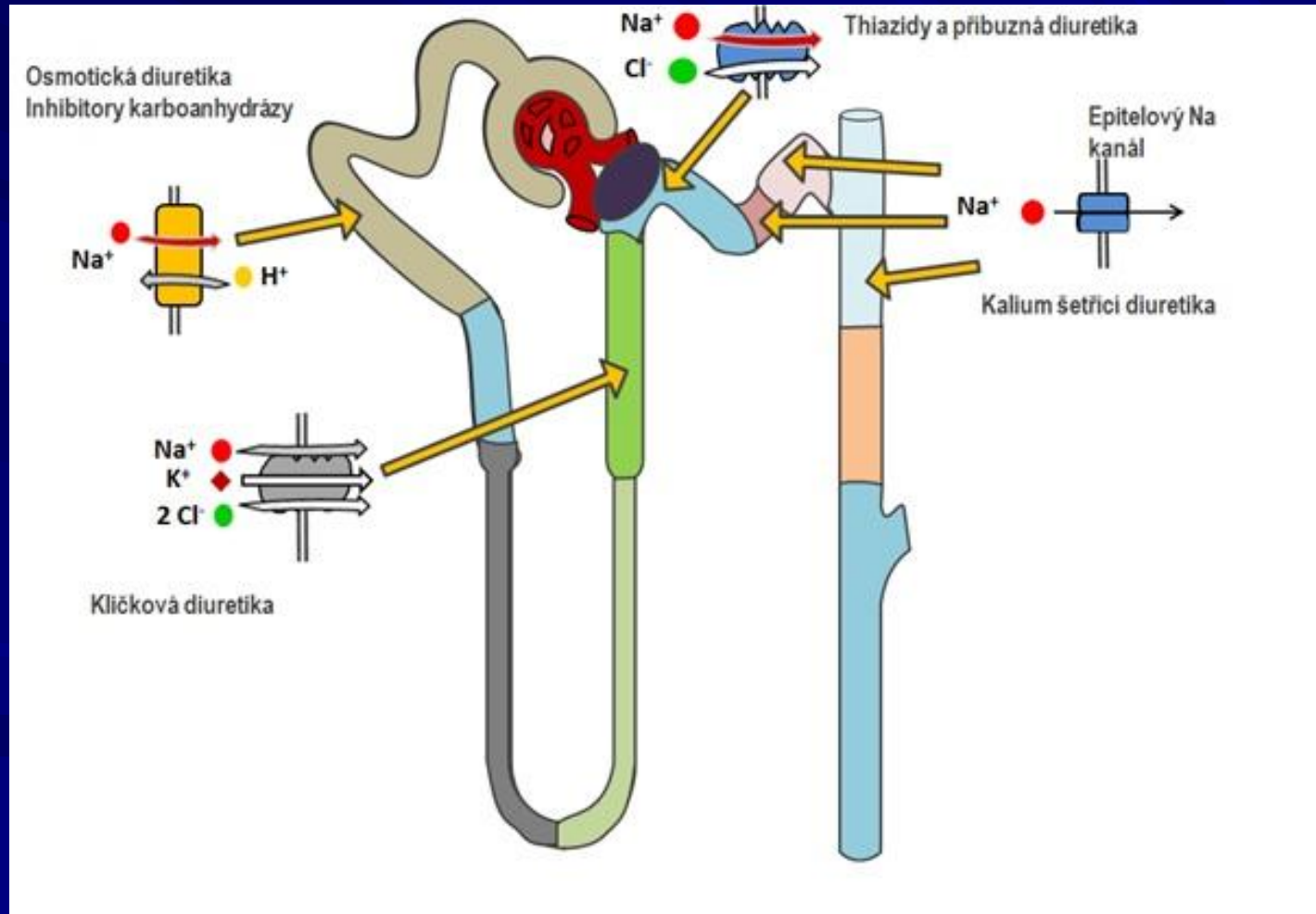
Digoxin, H-ISDN,
LVAD, OTS

Bez změny, regulace
dávky diuretik

Klasifikace diuretik

Název skupiny	Zástupci	Mechanismus účinku
Kličková diuretika	furosemid, torasemid, bumetamid a kyselina etakrynová	inhibují kotransport sodíku a draslíku ve vzestupné části Henleho kličky
Thiazidová a thiazidům podobná diuretika	hydrochlorthiazid, chlorthalidon, metolazon, indapamid	blokují absorpci sodíku a vody na úrovni distálního tubulu
Kalium šetřící diuretika	MRA – spironolakton, eplerenon Amilorid, triamteren	- blokují receptor pro aldosteron na úrovni sběrného kanálku v kůře -ovlivňuje amiloridový sodíkový kanál -snižuje aktivitu Na+K+ATPázy

Mechanismus účinku diuretik



Léky modifikující průběh onemocnění u HFrEF ESC 2016

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

Charakteristika pacientů ve studii RALES, NYHA III-IV, n = 1663

TABLE 1. BASE-LINE CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS.*

CHARACTERISTIC	PLACEBO GROUP (N=841)	SPIRONOLACTONE GROUP (N=822)
Age — yr	65±12	65±12
White race — %	86	87
Sex — no. (%)		
Male	614 (73)	603 (73)
Female	227 (27)	219 (27)
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	122±20	123±21
Diastolic	75±11	75±12
Heart rate — beats/min	81±15	81±14
New York Heart Association class — no. (%)		
II	3 (0.4)	4 (0.5)
III	581 (69)	592 (72)
IV	257 (31)	226 (27)
Left ventricular ejection fraction — %†	25.2±6.8	25.6±6.7
Cause of heart failure — no. (%)‡		
Ischemic	453 (54)	454 (55)
Nonischemic	386 (46)	368 (45)
Medications — %		
Loop diuretics	100	100
ACE inhibitors	94	95
Digitalis	72	75
Aspirin	37	36
Potassium supplements	27	29
Beta-blockers	10	11
Mean dose of ACE inhibitors — mg/day		
Captopril	62.1	63.4
Enalapril	16.5	13.5
Lisinopril	13.1	15.5

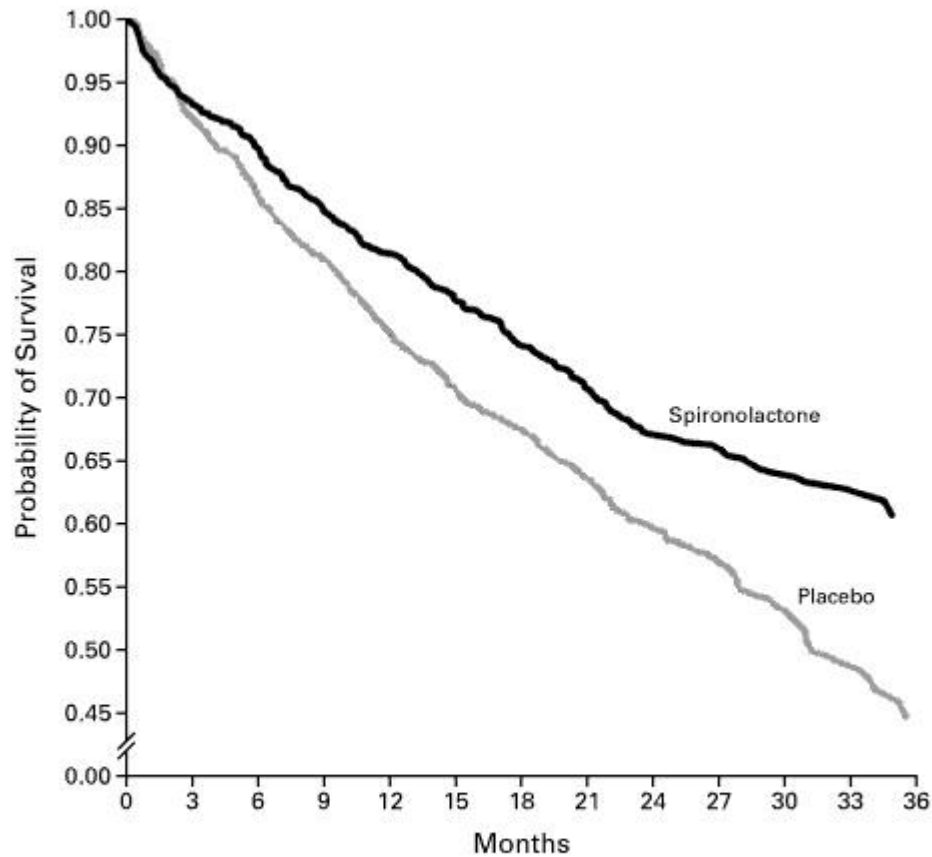
*Plus-minus values are means ±SD. ACE denotes angiotensin-converting enzyme.

†The ejection fraction could be measured by contrast ventriculography, gated radionuclide ventriculography, or echocardiography.

‡The cause of heart failure was determined on the basis of a patient's history, angiographic evidence, or both. Data on the cause of heart failure were not available for two patients in the placebo group.

Pitt B, et al.
New Engl J Med 1999

Výsledek studie RALES, n = 1663



No. AT Risk

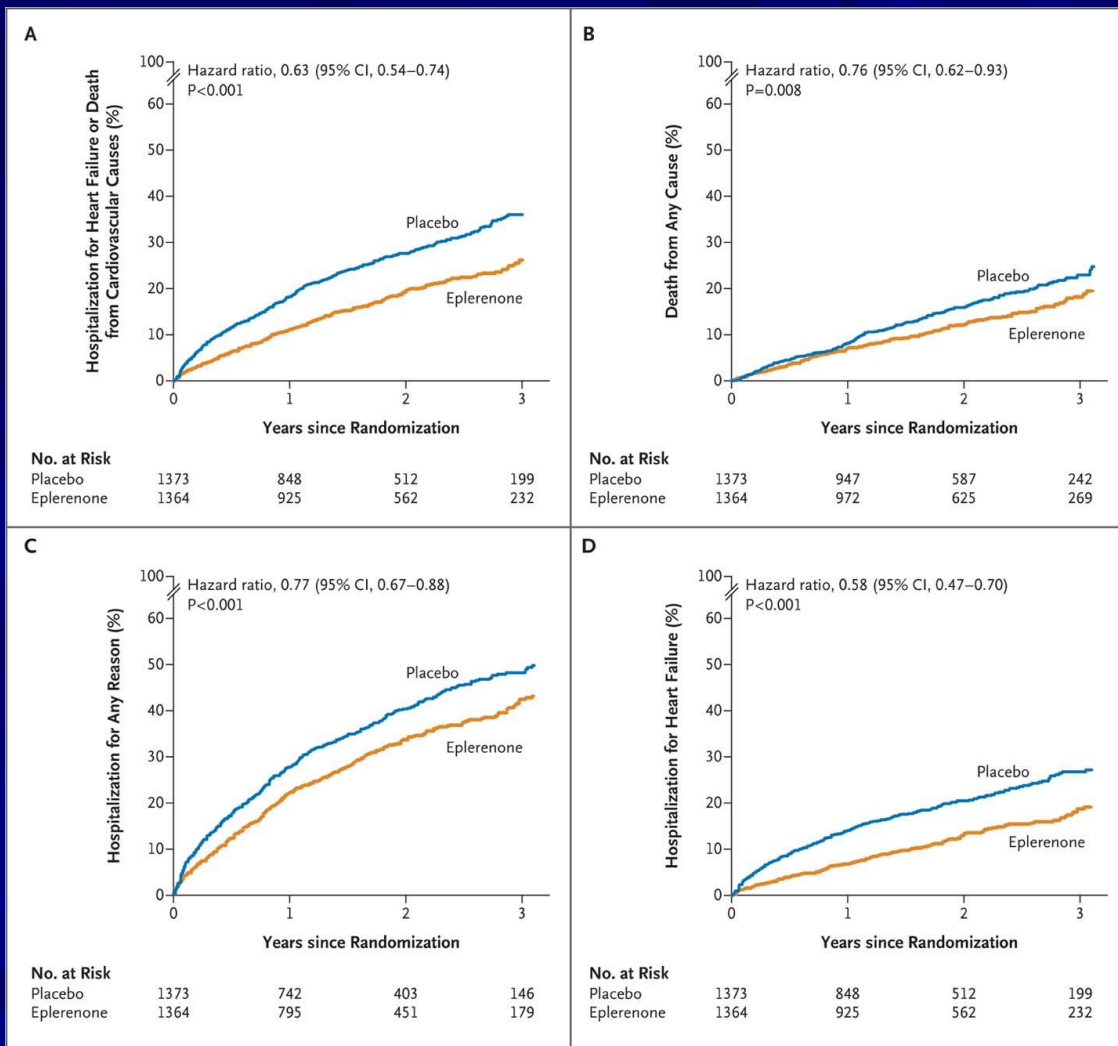
Placebo	841	775	723	678	628	592	565	483	379	280	179	92	36
Spirolactone	822	766	739	698	669	639	608	526	419	316	193	122	43

Pitt B, et al.
New Engl J Med 1999

Studie EMPHASIS-HF, n = 2737, NYHA II, EF ≤ 30%, K ≤ 5.0

	Eplerenone (cíl 50 mg)	placebo	HR	P
Primární výsledek	18.3	25.9	0.63	< 0.001
Celková mortalita	12.5	15.5	0.76	0.008
KV mortalita	10.8	13.5	0.76	0.01
Hospit. pro SS	12.0	18.4	0.58	< 0.0001

Výsledky studie EMPHASIS-HF eplerenon vs. placebo



Dávkování antagonistů mineralokortikoidních receptorů u srdečního selhání dle SPC

	Počáteční dávka mg	Dávek/den	Cílová dávka mg	Dávek/den
spironolakton	25	1x	50	1x
eplerenon	25	1x	50	1x

*SPC Verospiron
SPC Eplerenon*

Doporučené dávky diuretik u srdečního selhání ESC 2016

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

Léčba HFpEF

- **Žádná léčba prokazatelně nesnižuje morbiditu a mortalitu**
- Základní principy léčby:
 - Diuretika k odstranění otoků a dušnosti
 - Adekvátní léčba hypertenze a ischemie
 - Kontrola rytmu nebo TF u fibrilace síní

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

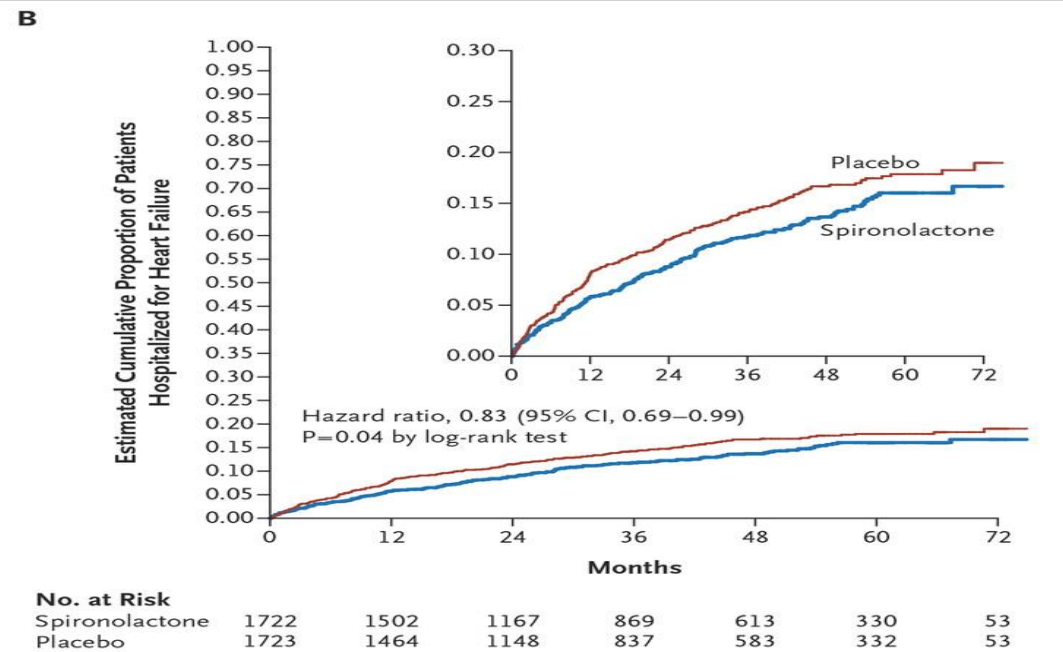
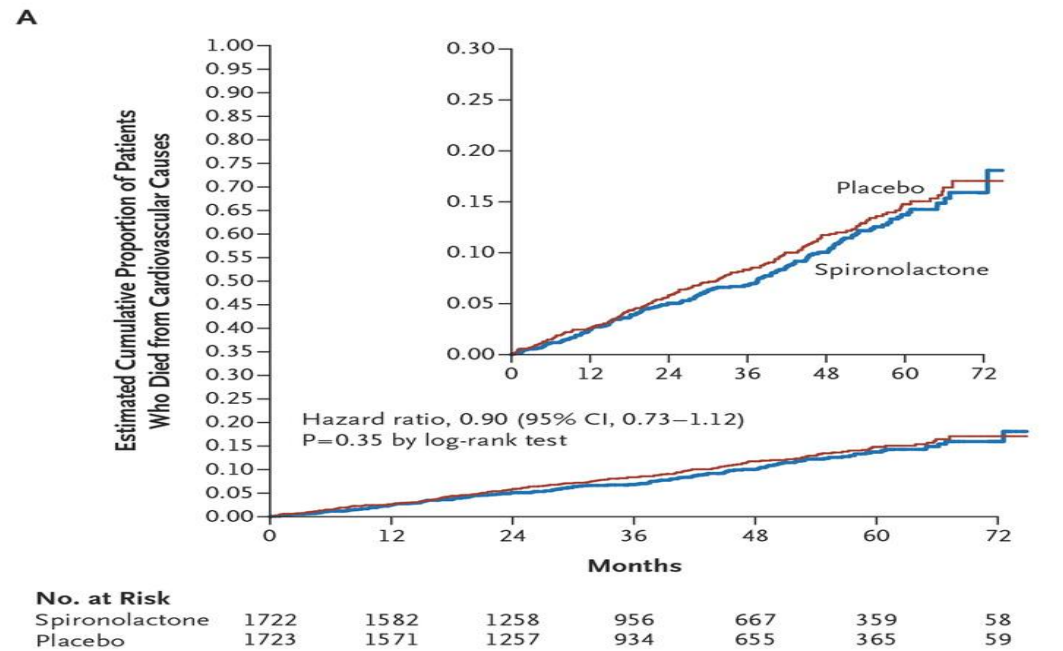
Farmakoterapie HFpEF a HFmrEF

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

Výsledky studie TOPCAT

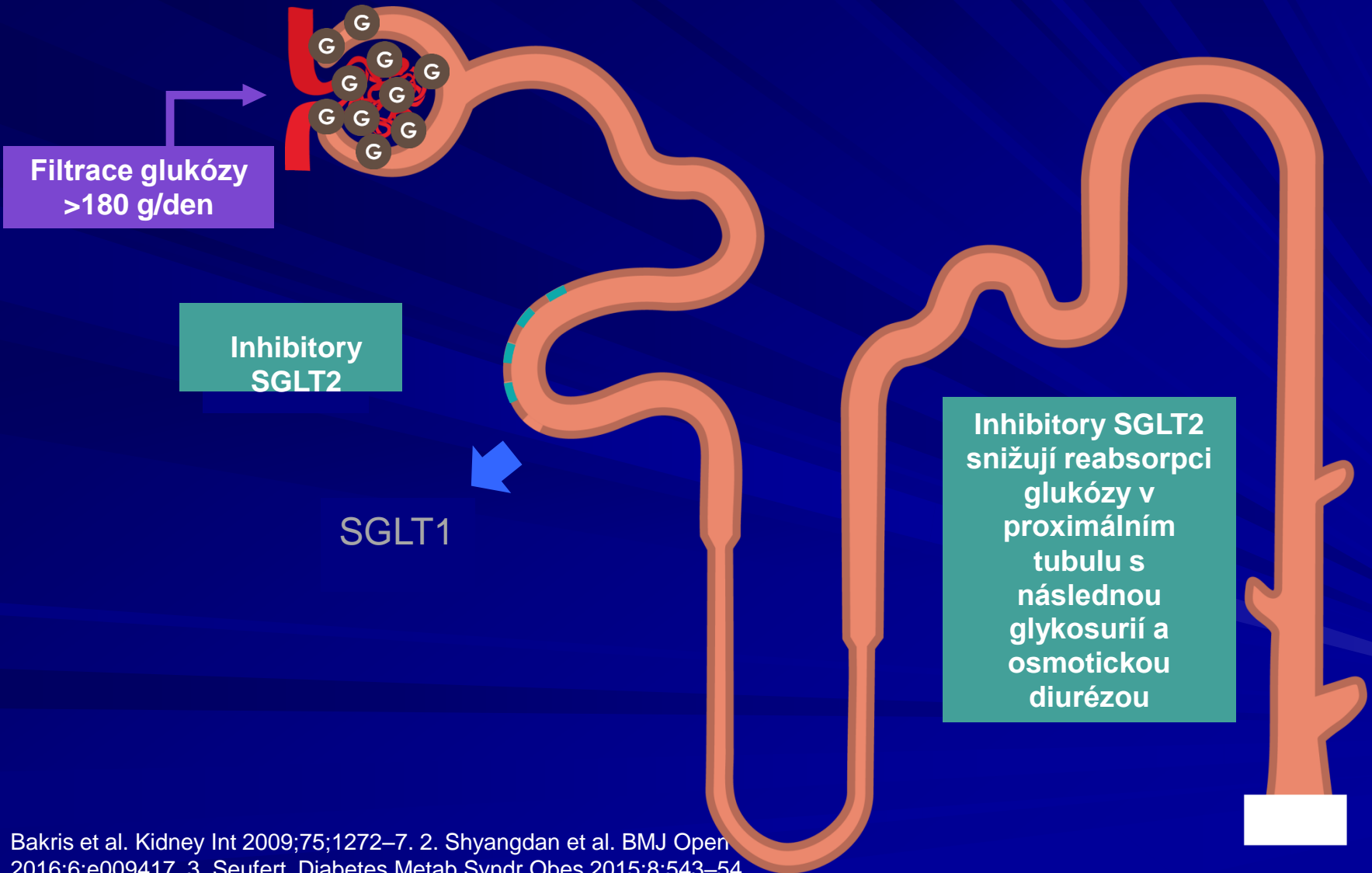
N = 3445

Snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání



Nová „diuretika“ na obzoru?

Inhibitory SGLT2 snižují hyperglykémii inhibicí reabsorpce glukózy

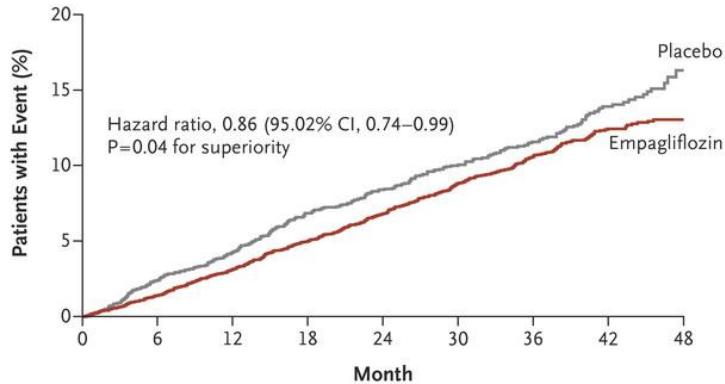


Bakris et al. *Kidney Int* 2009;75;1272–7. 2. Shyangdan et al. *BMJ Open* 2016;6:e009417. 3. Seufert. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015;8:543–54.

Hlavní výsledky studie EMPA-REG

Outcome

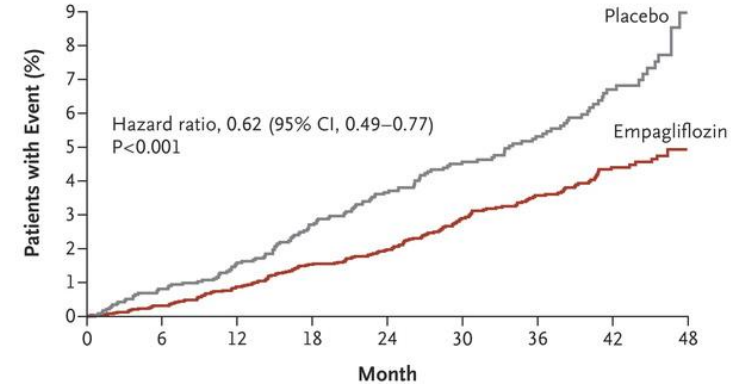
A Primary Outcome



No. at Risk

Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

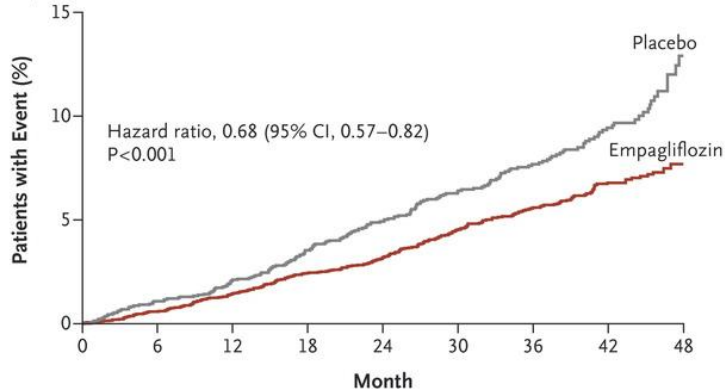
B Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

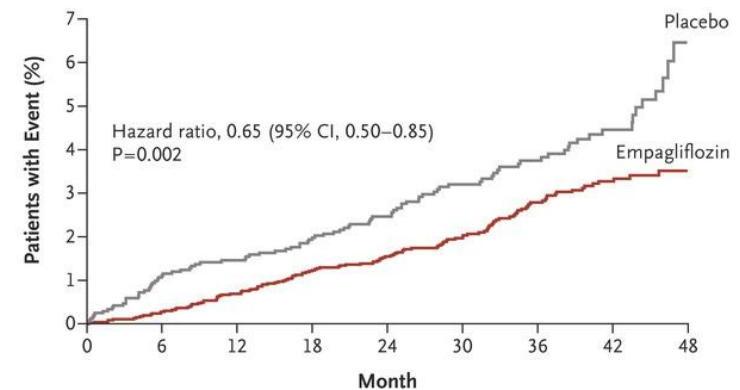
C Death from Any Cause



No. at Risk

Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

D Hospitalization for Heart Failure



No. at Risk

Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

Srdeční selhání a hospitalizace ve studii EMPA-REG OUTCOME®

Příhoda	Placebo (N=2333)	Empagliflozin (N=4687)		HR (95% CI)	p-value
	n (%)	n (%)			
Hospitalizace pro srdeční selhání nebo KV úmrtí	198 (8.5)	265 (5.7)		0.66 (0.55–0.79)	<0.001
Hospitalizace nebo úmrtí následkem srdečního selhání	104 (4.5)	129 (2.8)		0.61 (0.47–0.79)	<0.001
Hospitalizace pro srdeční selhání	95 (4.1)	126 (2.7)		0.65 (0.50–0.85)	0.002
Investigátorem hlášené srdeční selhání	143 (6.1)	204 (4.4)		0.70 (0.56–0.87)	0.001
Investigátorem hlášené závažné srdeční selhání	136 (5.8)	192 (4.1)		0.69 (0.55–0.86)	0.001
Hospitalizace z jakékoliv příčiny	925 (39.6)	1725 (36.8)		0.89 (0.82–0.96)	0.003

Doporučení pro... | Guidelines

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

Připraven Českou kardiologickou společností



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

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

Jindřich Špinar^a, Jaromír Hradec^b, Lenka Špinarová^c, Jiří Vítovec^c

^a Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česká republika

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

^c I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Česká republika

Doporučení pro prevenci nebo oddálení rozvoje manifestního srdečního selhání nebo prevenci úmrtí před rozvojem symptomů

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů s diabetem 2. typu je nutno zvážit podávání empagliflozinu s cílem zabránit rozvoji srdečního selhání nebo jej oddálit, a prodloužit život.	Ila	B

J. Špinar, et al., Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology, *Cor et Vasa* 58 (2016) e530–e568, jak vyšel v online verzi *Cor et Vasa* na <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865016300996>

Děkuji vám za pozornost

