

Komentář k Doporučeným postupům ESC/ČKS Farmakoterapie srdečního selhání

J. Špínar

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Cílem léčby srdečního selhání je snížení mortality i morbidity a především zlepšení kvality života a snížení hospitalizací. Základem léčby jsou inhibitory ACE, ke kterým přidáváme blokátory mineralokortikoidních receptorů. V případě intolerance ACE jsou indikováni AII antagonisté. Na základě výsledků studie PARADIGM-HF mohou být inhibitory ACE u symptomatických nahrazeny sakubitri/valsartanem. Obecně jsou doporučeny vyšší, maximálně tolerované dávky inhibitorů ACE či AII antagonistů. K blokátorům renin angiotenzinového systému přidáváme betablokátory opět v maximálně tolerované dávce. K odstranění symptomů – otoků či dušnosti – jsou doporučena diuretika. U pacientů s přetrvávající vyšší srdeční frekvencí (≥ 70 tepů/min) má být zvážen ivabradin. U vybraných nemocných je vhodné přidat digoxin. Léčba statiny, antikoagulancii či antiagregancii se řídí základními indikacemi (ischemická choroba srdeční, fibrilace síní) a srdeční selhání není samostatnou indikací k jejich podání, ale ani kontraindikací.

Klíčová slova

srdeční selhání – farmakoterapie – ACE inhibitory – sakubitri/valsartan

Comment on ESC/CSC Guidelines Heart failure pharmacotherapy

Abstract

The main goal of heart failure treatment is to reduce mortality and morbidity, improve the quality of life and reduce the number of hospitalisations. ACE inhibitors are the corner-stone of the treatment, complemented with MRA. AII agonists (AIIA) are indicated in the case of ACE-I intolerance. The results of the PARADIGM-HF trial indicate that ACE-I can be replaced with sacubitril/valsartan in symptomatic patients. ACE-I or AIIA are recommended in maximal tolerated doses. Beta blockers should be added to the renin angiotensin blockade in maximal tolerated doses. Diuretics are given to relieve symptoms such as dyspnoea or oedema. Adding digoxin is indicated in selected patients. The use of statins, anticoagulation or antiaggregation drugs is recommended according to their basic indication (IHD, atrial fibrillation). Heart failure is not a specific indication for their use, but neither is it a contraindication.

Keywords

heart failure – pharmacotherapy – ACE inhibitors – sacubitril/valsartan

Cíle léčby srdečního selhání

Cílem léčby pacientů se srdečním selháním (SS) je zlepšit jejich klinický stav, funkční kapacitu i kvalitu života, zabránit jejich hospitalizaci a snížit mortalitu. Evropská doporučení 2016 poprvé staví kvalitu života na rovnocennou úroveň mortalitě, a tedy léky, které zlepšují kvalitu života, resp. snižují počet hospitalizací, jsou stejně důležité jako léky s prokázaným efektem na mortalitu. Strategii farmakologické i nefarmakologické léčby ukazuje obr. 1.

Je prokázáno, že neurohumorální antagonisté (inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI), antagonisté AII (AIIA), blokátory mineralokortikoidních receptorů (MRA) a beta-blokátory) prodlužují přežití pacientů se SS se sníženou ejekční frakcí (HFrEF), a jsou proto

doporučovány pro léčbu každého pacienta, pokud nejsou kontraindikovány nebo netolerovány (tab. 1). V poslední době se zjistilo, že nová látka (LCZ696) slučující v sobě vlastnosti AT₁ blokátoru (valsartan) a inhibitoru neprilysinu (NEP) (sakubitri) snižuje riziko úmrtí a hospitalizace pro SS účinněji než ACEI (enalapril). Proto se kombinace sakubitri/valsartan doporučuje jako náhrada ACEI u ambulantních pacientů s HFrEF, kteří splňují kritéria studie a u nichž i přes optimální léčbu symptomy přetrvávají. Zatím nebylo prokázáno, že by AT₁ blokátory snižovaly mortalitu pacientů s HFrEF více než ACEI, proto by se jejich podávání mělo omezit na pacienty nesnášející ACEI nebo ty, kteří užívají ACEI, ale nesnášejí MRA. Při intoleranci MRA je tedy doporučena kombinace ACEI + AIIA. Ivabradin snižuje zvýšenou srdeční

frekvenci u nemocných se sinusovým rytmem, s níž se lze často u HFrEF setkat; rovněž bylo prokázáno, že zlepšuje výsledek léčby, a jeho použití je tedy třeba ve vhodných případech zvážit (tab. 2).

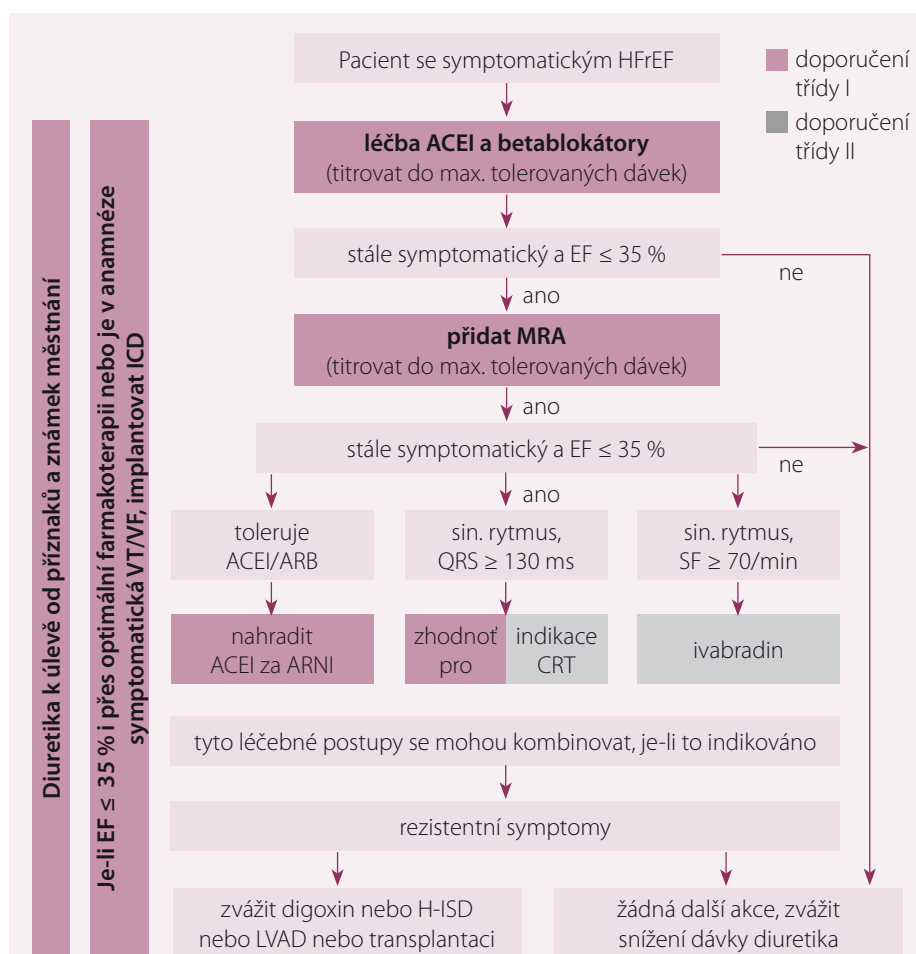
Výše uvedené léky je u pacientů se symptomy a/nebo se známkami městnání nutno užívat spolu s diuretiky. Podávání diuretik je nutno upravit podle klinického stavu pacienta.

Léčba doporučená u všech symptomatických pacientů se HFrEF

Inhibitory

angiotenzin-konvertujícího enzymu

Je prokázáno, že ACEI snižují mortalitu a morbidity pacientů s HFrEF a jejich užívání se doporučuje (pokud nejsou kontraindikovány



Obr. 1. Algoritmus léčby pacienta se symptomatickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí.

HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí, ACEI – inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu, MRA – antagonist mineralokortikoidních receptorů, EF – ejekční frakce, ARNI – inhibitor neutrální endopeptidázy neprilysinu, QRS komplex – stah komorové svaloviny srdce, SF – srdeční frekvence, CRT – srdeční resynchronizační léčba, LVAD – levostranná srdeční podpora

nebo netolerovány) u všech symptomatických pacientů. Tyto důkazy byly nejdříve popsány ve studii CONSENSUS u nemocných s těžkým symptomatickým SS, později i u nemocných s lehčím SS, např. ve studiích SAVE a SOLVD.

ACEI je nutno postupně titrovat až na maximální snášenou dávku. Ve studii ATLAS bylo prokázáno, že vysoká dávka ACEI snižuje mortalitu a hospitalizace více než nízká dávka. Existují důkazy, že v klinické praxi užívá většina

Tab. 1. Lékové skupiny indikované k léčbě HFrEF – 1. část.

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Přidání ACEI ^c k betablokátoru se doporučuje u symptomatických pacientů s HFrEF s cílem snížit riziko hospitalizace pro SS a následné úmrtí.	I	A
Přidání betablokátoru navíc k ACEI ^c se doporučuje u pacientů se stabilním, symptomatickým HFrEF s cílem snížit riziko hospitalizace pro srdeční selhání a následné úmrtí.	I	A
Podávání MRA se doporučuje u pacientů s HFrEF, u nichž symptomy přetrvávají přes léčbu ACEI ^c a betablokátořem, s cílem snížit riziko hospitalizace pro SS a následné úmrtí.	I	A

ACEI – inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu, HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí, MRA – antagonist mineralokortikoidních receptorů, ^a třída doporučení, ^b úroveň důkazů, ^c nebo AT₁-blokátor, pokud není ACEI tolerován/je kontraindikován, SS – srdeční selhání

Tab. 2. Lékové skupiny indikované k léčbě HFrEF – 2. část

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Diuretika		
Diuretika se doporučují ke zmírnění symptomů a zvýšení zátěžové kapacity pacientů se známkami a/nebo symptomy městnání.	I	B
Diuretika je nutno zvážit ke snížení rizika hospitalizace pro SS u pacientů se známkami a/nebo symptomy městnání.	IIa	B
Inhibitor angiotenzinových receptorů a neprilysin		
Sakubitril/valsartan se doporučuje jako náhrada ACEI k dalšímu snížení rizika hospitalizace pro SS a následného úmrtí ambulantních pacientů s HFrEF, u nichž přetrvávají symptomy přes optimální léčbu ACEI, betablokáto-rem a MRA.	I	B
Inhibitor kanálu If		
Ivabradin je nutno zvážit ke snížení rizika hospitalizace pro SS a úmrtí z kardiovaskulárních příčin u symptoma- tických pacientů s EF LK ≥ 35 %, se sinusovým rytmem a klidovou SF ≥ 70 tepů/min přes léčbu betablokáto-rem, ACEI (nebo AT ₁ blokátorem), a MRA (nebo AT ₁ blokátorem) v dávkách na základě důkazů nebo maximál- ních tolerovaných dávkách.	IIa	B
Ivabradin je nutno zvážit ke snížení rizika hospitalizace pro SS a úmrtí z kardiovaskulárních příčin u symptoma- tických pacientů s EF LK ≥ 35 %, se sinusovým rytmem a klidovou SF ≥ 70 tepů/min, kteří nesnášejí betabloká- tory nebo jsou u nich betablokátoři kontraindikováni. Pacientům by se rovněž měly podávat ACEI (nebo AT ₁ blokátor) a MRA (nebo AT ₁ blokátor).	IIa	C
AT₁ blokátor		
AT ₁ blokátor se doporučuje ke snížení rizika hospitalizace pro SS a úmrtí z kardiovaskulárních příčin u sympto- matických pacientů, kteří nesnášejí ACEI (pacientům by se rovněž měly podávat betablokátoři a MRA).	I	B
AT ₁ blokátor lze zvážit ke snížení rizika hospitalizace pro SS a následného úmrtí pacientů, u nichž přetrvávají symptomy přes léčbu betablokátořem, nebo kteří nesnášejí MRA.	IIb	C
Hydralazin a izosorbid dinitrát		
Hydralazin a izosorbid dinitrát je nutno zvážit u afroameričanů s EF LK ≤ 35 % nebo s EF LK < 45 % současně s dilatací LK ve třídě III–IV NYHA přes léčbu ACEI, betablokátořem a MRA ke snížení rizika hospitalizace pro SS a následné úmrtí.	IIa	B
Hydralazin a izosorbid dinitrát lze zvážit u symptomatických pacientů s HFrEF, kteří nesnášejí ani ACEI, ani AT ₁ blokátor (nebo jsou u nich kontraindikováni) s cílem snížit riziko úmrtí.	IIb	B
Digoxin		
Digoxin lze zvážit u symptomatických pacientů se sinusovým rytmem přes léčbu ACEI (nebo AT ₁ blokátorem), betablokátořem a MRA s cílem snížit riziko hospitalizace (jak z jakýchkoli příčin, tak hospitalizace pro SS).	IIb	B
N-3 PUFA		
Přípravek s n-3 PUFA lze zvážit u pacientů se symptomy SS s cílem snížit riziko hospitalizace z kardiovaskulár- ních příčin a úmrtí z kardiovaskulárních příčin.	IIb	C

ACEI – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu, AT₁-blokátor – antagonist receptoru angiotenzinu II, BNP – natriuretický peptid typu B, EF LK – ejekční frakce levé komory, HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí, MRA – antagonist mineralokortikoidních receptorů, NYHA – New York Heart Association, NT-proBNP – aminoterminální fragment natriuretického propeptidu typu B, PUFA – polynenasycená mastná kyselina, SF – srdeční frekvence, SS – srdeční selhání, ^atřída doporučení, ^búroveň důkazů, ^cnebo AT₁-blokátor, pokud není ACEI tole-rován/je kontraindikován

V nedávno publikované studii PARADIGM-HF byly hodnoceny dlouhodobé účinky kombinace sakubitrilu/valsartanu ve srovnání s ACEI (enalapril) na morbiditu a mortalitu ambulantních pacientů s HFrEF a EF LK ≤

≤ 40 % (tato hodnota se v průběhu studie změnila na ≤ 35 %), zvýšenými plazmatickými hodnotami NP (BNP ≥ 150 pg/ml nebo NT-proBNP ≥ 600 pg/ml, případně, pokud byli nemocní hospitalizováni pro SS v před-

chozích 12 měsících, BNP ≥ 100 pg/ml, nebo NT-proBNP ≥ 400 pg/ml) a vypočítanou glo-merulární filtrací (GF) (odhadovanou GFR, eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m² povrchu těla, kteří ve vstupním období snášeli užívání ena-

Tab. 3. Dávkování blokátorů RAAS.

	Počáteční dávka (mg)	Cílová dávka (mg)
ACE inhibitory (ACEI)		
Captopril	3 × 6,25	3 × 50
Enalapril	2 × 2,5	2 × 20
Lisinopril	1 × 2,5–5,0	1 × 20–35
Ramipril	1 × 2,5	1 × 10
Trandolapril	1 × 0,5	1 × 4
Blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II (AIIA, ARB)		
Candesartan	1 × 4–8	1 × 32
Valsartan	2 × 40	2 × 160
Losartan	1 × 50	1 × 150
Blokátory mineralkortikoidních receptorů (MRA)		
Eplerenon	1 × 25	1 × 50
Spirolacton	1 × 25	1 × 50
ARNI		
Sakubitril/valsartan	2 × 49/51	2 × 97/103

Tab. 4. Bradykardizující léky.

	Počáteční dávka (mg)	Cílová dávka (mg)
Betablokátory		
Bisoprolol	1 × 1,25	1 × 10
Carvedilol	2 × 3,125	2 × 25
Metoprolol succinát	1 × 12,5–25	1 × 200
Nebivolol	1 × 1,25	1 × 10
Inhibitor If kanálu		
Ivabradin	2 × 5	2 × 7,5
Srdeční glykosidy		
Digoxin	1 × 0,125	1 × 0,12–0,25

Tab. 5. Diuretika.

	Počáteční dávka (mg)	Cílová dávka (mg)
Kličková		
Furosemid	20–40	40–240
Torasemid	5–10	10–20
Thiazidová		
Hydrochlorothiazid	25	12,5–100
Indapamid	2,5	2,5–5
Draslík šetřící		
Spirolacton	12,5–25	50–200
Eplerenon	12,5–25	50–200
Amilorid	2,5	5–20
Triamteren	25	50–200

laprilu (2 × 10 mg) i kombinaci sakubitril/valsartan (2 × 97/103 mg). V této populaci snižovala kombinace sakubitril/valsartan v dávce 2 × 97/103 mg hospitalizaci pro SS + KV a celkovou mortalitu účinněji než ACEI (enalapril v dávce 2 × 10 mg) (graf 1). Proto se kombinace sakubitril/valsartan doporučuje u pacientů s HFrEF, kteří splňují uvedený profil jako náhrada za ACEI. Dávkování je uvedeno v tab. 3.

Betablokátory

Betablokátory snižují mortalitu a morbiditu většiny symptomatických pacientů s HFrEF i přes užívání ACEI, jejich použití u nemocných s městnáním nebo u dekompenzovaných pacientů však dosud nebylo ověřováno. Existuje shoda, že betablokátory a ACEI se navzájem doplňují a že je lze začít podávat okamžitě po stanovení diagnózy HFrEF. Toto bylo prokázáno např. ve studiích MERIT-HF, COPERNICUS či CIBIS II. Zatím nejsou k dispozici žádné důkazy podporující zahájení léčby betablokátorem před zahájením podávání ACEI. Betablokátory je nutno začít podávat klinicky stabilizovaným pacientům v nízkých dávkách a dávku pozvolna titrovat až do maximální snášené dávky. U pacientů přijatých do nemocnice pro akutní SS (ASS) je nutno betablokátory začít podávat s opatrností ihned poté, co bylo dosaženo stabilizace pacienta.

Metaanalýza údajů jednotlivých pacientů všech hlavních studií s betablokátory u HFrEF neprokázala přínos betablokátorů z hlediska hospitalizací a mortality u podskupiny pacientů s HFrEF a fibrilací síní. Protože se však jednalo o retrospektivní podskupinovou analýzu a protože betablokátory riziko nezvýšily, rozhodl výbor pro doporučené postupy nevydat samostatné doporučení na základě srdečního rytmu. Dávkování je uvedeno v tab. 4.

Inhibitor kanálu If

Ivabradin zpomaluje srdeční frekvenci inhibicí kanálu If v sinusovém uzlu, a je tedy nutno, vycházejíc z mechanismu účinku, jej podávat pouze pacientům se sinusovým rytmem. U pacientů se symptomatickým HFrEF a s EF LK ≤ 35 %, sinusovým rytmem a srdeční frekvencí ≥ 70 tepů/min snížil ivabradin incidenci souhrnného sledovaného parametru mortality a hospitalizací pro SS. Evropská léková agentura (European Medicines Agency – EMA) schválila ivabradin k použití v Evropě u pacientů s HFrEF a s EF LK ≤ 35 %, sinusovým rytmem při klidové srdeční frekvenci ≥ 75 tepů/min. Dávkování udává tab. 4.

Jiné lékové skupiny doporučené u vybraných symptomatických pacientů s HFrEF

Diuretika

Diuretika se doporučují ke zmírnění známek a symptomů městnání u pacientů s HFrEF; účinky této lékové skupiny však v randomizovaných klinických studiích (randomized clinical trial – RCT) dosud nebyly hodnoceny. Kličková diuretika vyvolávají intenzivnější a kratší diurézu než thiazidová diuretika. Obě skupiny působí synergicky a jejich kombinaci lze použít k léčbě rezistentních otoků. Dávku diuretik je nutno v průběhu času upravovat podle individuálních potřeb. U vybraných asymptomatických euvolemických/hypovolemických pacientů je možno diuretika (dočasně) vysadit. Pacienti lze vyškolit, aby si sami mohli upravovat dávku diuretika podle symptomů/známek městnání a každodenní kontroly tělesné hmotnosti.

Dávky diuretik používané k léčbě SS jsou uvedeny v tab. 5.

Kombinace hydralazinu a isosorbid dinitrátu

K dispozici nejsou jasné důkazy podporující užívání této fixní kombinace.

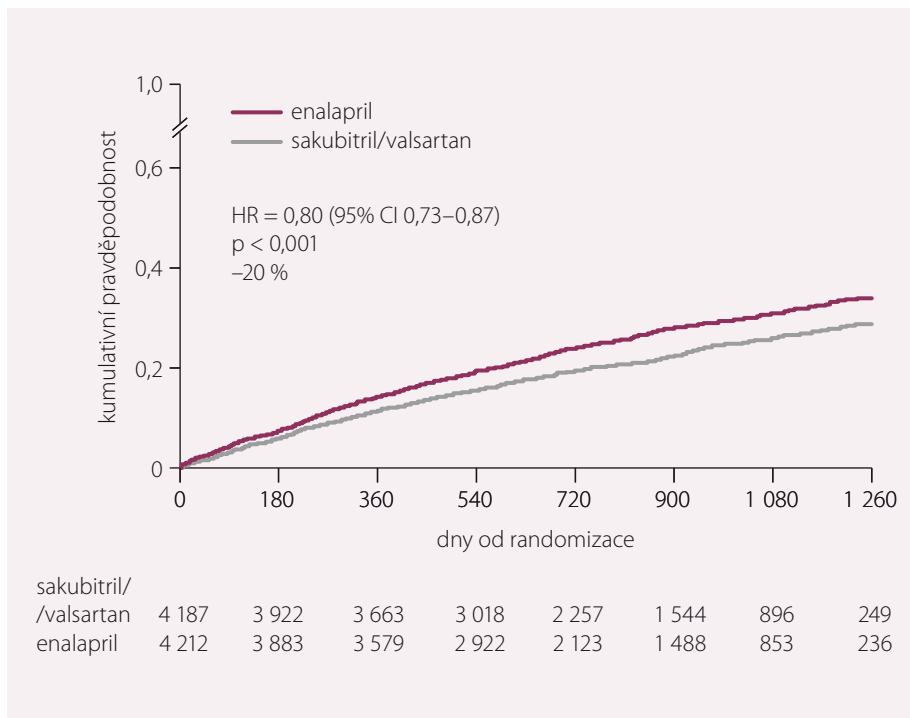
Glifloziny

Podávání gliflozinů (SGLT2 blokátorů) snižuje glykemii, krevní tlak, hmotnost pacientů a pravděpodobně i počet hospitalizací pro SS.

Jiné lékové skupiny s méně jistým přínosem u symptomatických pacientů s HFrEF

Digoxin a jiné digitalisové glykosidy

Použití digoxinu lze zvážit u pacientů se sinusovým rytmem a symptomatickým HFrEF



Graf 1. Primární cíl ve studii PARADIGM-HF – kardiovaskulární úmrtí nebo první hospitalizace pro SS.

s cílem snížit riziko hospitalizací. Účinky digoxinu u pacientů s HFrEF a fibrilací síní nebyly v RCT hodnoceny a studie z nedávné doby naznačily potenciálně vyšší riziko příhod (mortality a hospitalizací pro SS) u pacientů s fibrilací síní užívajících digoxin. Toto zjištění je však sporné. U pacientů se symptomatickým SS a fibrilací síní se digoxin osvědčil při zpomalování rychlé komorové frekvence. Doporučuje se klidová komorová frekvence v rozmezí 70–90 tepů/min. Použití digoxinu ve studii DIG nesnížilo mortalitu. Digoxin není doporučen ke kontrole rytmu u nemocných s fibrilací síní, může však být podáván u nemocných se sinusovým rytmem

ke snížení hospitalizací. Dávkování je uvedeno v tab. 4.

Lékové skupiny nedoporučované (neprokázaný přínos) u symptomatických pacientů s HFrEF

Inhibitory 3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzym A reduktázy (statiny)

I když statiny snižují mortalitu i morbiditu pacientů s aterosklerotickým onemocněním, u pacientů s HFrEF účinně nezlepšují prognózu. Důkazy nepodporují zahájení léčby

Tab. 6. Lékové skupiny potenciálně škodlivé u nemocných se symptomatickým srdečním selháním.

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Thiazolidinediony (glitazony) se nedoporučují u pacientů se SS, protože zvyšují riziko jeho zhoršení a hospitalizace pro SS.	III	A
NSAR nebo inhibitory COX-2 se nedoporučují u pacientů se SS, protože zvyšují riziko jeho zhoršení a hospitalizace pro SS.	III	B
Diltiazem nebo verapamil se nedoporučují u pacientů s HFrEF, protože zvyšují riziko jeho zhoršení a hospitalizace pro SS.	III	C
Přidání AT ₁ blokátoru (nebo inhibitoru reninu) ke kombinaci ACEI a MRA se nedoporučuje u pacientů se SS pro zvýšené riziko renální dysfunkce a hyperkalemie.	III	C

ACEI – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu, AT₁ blokátor – antagonist receptoru angiotenzinu II, COX-2 inhibitor – inhibitor cyklooxygenázy-2, HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí, MRA – antagonist mineralokortikoidních receptorů, NSAR – nesteroidní antirevmatika, SS – srdeční selhání, ^atřída doporučení, ^búroveň důkazů

u většiny pacientů s chronickým SS. U pacientů již léčených statiny pro ischemickou chorobu srdeční (ICHS) a/nebo hyperlipidemii jako základní onemocnění je nicméně nutno zvážit pokračování této léčby.

Perorální antikoagulancia a antiagregační léčba

Neexistují důkazy, že by perorální antikoagulancia – s výjimkou pacientů s fibrilací síní (jak s HFrEF, tak s HFpEF – zvýšenou EF) – snižovala ve srovnání s placebem nebo kyselinou acetylsalicylovou mortalitu/morbidity. Podobně nejsou k dispozici ani důkazy ohledně přínosu antiagregancií (vč. kyseliny acetylsalicylové) u pacientů se SS bez doprovodné ICHS.

Inhibitory reninu

Aliskiren (přímý inhibitor reninu) výsledky léčby nezlepšil a v současné době se nedoporučuje.

Lékové skupiny nedoporučované (u nichž se předpokládá, že by jejich užívání mohlo uškodit) u symptomatických pacientů s HFrEF (tab. 6)

Blokátory kalciových kanálů

Nedihydropyridinové blokátory kalciových kanálů nejsou k léčbě pacientů s HFrEF indikovány. Je prokázáno, že diltiazem i verapamil nejsou pro pacienty s HFrEF bezpečné.

Thiazolidindiony

Podávání thiazolidindionů se nedoporučuje, protože zvyšují riziko zhoršení SS a výskyt hospitalizací.

Literatura

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. for the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.

2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2016; 37(27): 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.

2. Špinar J, Hradec J, Špinarová L 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 Vasa 2016; 58(5): 597–636. doi: 10.1016/j.crvasa.2016.09.004.

3. Špinar J, Hradec J, Špinarová L et al. Souhrn doporučených postupů ESC pro diagnózu a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016. Připraven Českou kardiologickou společností 2016. Cor Vasa 2016; 58(4): 455–494.

Doručeno do redakce: 11. 11. 2016

Přijato po recenzi: 18. 11. 2016

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
www.fnbrno.cz
spinar.jindrich@fnbrno.cz

www.kardiologickarevue.cz