proLékaře.cz | 28.3.2024

Novinky ve farmakologické léčbě srdečního selhání

Jiří Vítovec[1], Jindřich Špinar[2], Lenka Špinarová[1]

[1]I. interní kardioangiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
[2]LF MU, Brno

Souhrn
Cílem léčby srdečního selhání je snížení mortality i snížení morbidity, především zlepšení kvality života a snížení hospitalizací. Základem léčby jsou inhibitory ACE (ACEI), ke kterým přidáváme blokátory mineralokortikoidních receptorů (MRA). V případě intolerance ACE jsou indikovány sartany – blokátory receptoru AT_1 pro angiotenzin 2 (ARB). K blokátorům renin-angiotenzinového systému přidáváme betablokátory opět v maximálně tolerované dávce. K odstranění symptomů – otoků či dušnosti – jsou doporučena diuretika. U vybraných nemocných je vhodné přidat digoxin. Objevují se 3 nové lékové skupiny se slibnou budoucností: (1) Na základě výsledků studie PARADIGM-HF mohou být ACEI u symptomatických nemocných nahrazeny inhibitorem receptoru AT_1 pro angiotenzin 2 a inhibitorem neprilyzinu – ARNI, genericky sakubitril/valsartan. (2) U diabetes mellitus jsou současně vhodnými léky na srdeční selhání skupina inhibitorů receptorů pro sodíko-glukózový kotransportér 2 (SGLT2). (3) Rozsáhlý výzkum je prováděn s látkou omecamtiv mecarbil u akutního srdečního selhání a dalšími perspektivními léky.

Klíčová slova: ACE inhibitory – farmakoterapie – inhibitory SGLT2 – nové léky – omecamtiv mecarbil – sakubitril/valsartan – srdeční selhání

Innovations in pharmacological treatment of heart failure

Summary
The main goal of the heart failure treatment is the decrease of mortality and morbidity, especially improvement of quality of life and decrease of hospitalisations. ACE inhibitors are the cornerstone of the treatment, MRA should be added to ACEI. Angiotensin receptor blockers (ARB) are indicated in the case of ACE inhibitors intolerance. Beta-blockers in maximal tolerated doses should be added to the renin angiotensin blockade. Diuretics are given to the symptoms relieve – dyspnoe or oedema. Digoxin is indicated in selected patients. There are 3 new promising groups of drugs: (1) Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor – ARNI – Sacubitril/Valsartan can replace the ACEI according to the results of the PARADIGM-HF trial. (2) Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors in patients with diabetes mellitus. (3) A hughe clinical research is done with omecamtiv mecarbil and others perspective drugs.

Key words: ACE inhibitors – heart failure – inhibitors SGLT2 – new drugs – omecamtiv mecarbil – pharmacotherapy – sacubitril/valsartan

Cíle léčby srdečního selhání

Cílem léčby pacientů se srdečním selháním 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 schéma 1.

Je prokázáno, že neurohumorální antagonisté (ACEI, ARB, MRA a betablokátory) prodlužují přežití pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí (Heart Failure with reduction of Ejection Fraction – HFrEF), a jsou proto doporučovány pro léčbu každého pacienta, pokud nejsou kontraindikovány nebo netolerovány. Zatím nebylo prokázáno, že by sartany (ARB) snižovaly úmrtnost nemocných s HFrEF více než ACEI, proto by se jejich podávání mělo omezit na intoleranci ACEI, nebo ty kteří užívají ACEI, ale nesnášejí MRA. Při intoleranci MRA je tedy někdy doporučena kombinace inhibitorů ACE + ARB, ale za kontrol u kardiologa či internisty. Ivabradin, lék blokující I_f kanál v sinusovém uzlu, snižuje zvýšenou srdeční frekvenci u nemocných se sinusovým

Entresto™ sacubitril/valsartan

Entresto™ pomáhá pacientům se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí **žít déle, s nižším rizikem hospitalizací a cítit se lépe.**[1-5]

20 % snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí oproti enalaprilu ($p < 0,001$)[1,2]

21 % snížení rizika hospitalizace kvůli srdečnímu selhání oproti enalaprilu ($p < 0,001$)[1,2]

Lepší kvalita života ve srovnání s enalaprilem[2-5]



▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

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 sacubitrilum a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanum (jako komplex sodné soli sakubitril-valsartan). **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 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 dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení. **Kontraindikace:** Současné užívání s ACE inhibitory. 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 diabetes mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR<60 ml/min/1,73 m^2). Závažná porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** Duální blokáda RAAS • Léčba přípravkem Entresto nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Pokud je léčba přípravkem Entresto ukončena, léčba ACE inhibitorem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky přípravku Entresto. • Kombinace přípravku Entresto 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 přípravkem Entresto 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 přípravkem Entresto nebo během titrace jeho 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 přípravkem Entresto, 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 přípravku Entresto 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 přípravku Entresto 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 přípravkem Entresto byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání přípravku Entresto 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. Pacienti se stenózou renální arterie • Přípravek Entresto 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 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 přípravku Entresto se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství a je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojených novorozenců/dětí 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 nebo 56 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/1/15/1058/001-016. **Datum registrace:** 19.11.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 22.6.2018. **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. SPC přípravku Entresto. Poslední verze textu 22.6.2018. **2.** McMurray JJV et al. NEJM 2014;371:993-1004. **3.** Packer et al. Circulation 2015;131:54–61. **4.** Lewis EF et al. Circ Heart Fail 2017;10:e003430. **5.** Chandra A et al. JAMA Cardiol 2018;3(6):498-505.

CZ1910750265/10/2019

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

ENTRESTO™ je ochranná známka společnosti Novartis AG.

NOVARTIS

proLékaře.cz | 28.3.2024

národní či regionální vlády a seriózní etické komise. Položme si tedy zásadní otázku: Co je pro nemocné s iCMP lepší?

Buď

Maximální kvalita péče, která smí být poskytována jen malým počtem superspecialistů? Výsledkem takového postupu bude o něco vyšší úspěšnost výkonů a o něco nižší procento komplikací. Cenou za to bude menší dostupnost a mnohem pomalejší rozšiřování EVT. V podmínkách výše zmiňované Velké Británie odhaduji (*pozn. autora P.W.*), že zvýšení počtu EVT ze současných 0,6 % na ideálních 10–16 % ze všech iCMP by při této variantě trvalo minimálně 20 let a doplatily by na něj desítky tisíc nemocných.

Nebo

Maximální dostupnost péče, která bude poskytována lékaři zkušenými v perkutánních intervencích bez ohledu na jejich původní specializaci, jen po kratším zácviku v EVT? Výsledkem bude rychlé rozšíření dostupnosti EVT v zemích či oblastech, v nichž je málo intervenčních neurospecialistů, ale dostatek intervenčních kardiologů/angiologů pravděpodobně za cenu mírného snížení úspěšnosti výkonů a možná i mírného zvýšení rizika komplikací.

Evropská kardiologická společnost (ESC) již na výše zmíněná fakta zareagovala a založila v roce 2016 tzv. ESC radu pro ikty (ESC Council on Stroke). Ta sdružuje v současné době přes 1 300 specialistů různých oborů a jejím cílem je překlenovat mezioborové bariéry a stimulovat spolupráci mezi kardiology, neurology, radiology, cévními chirurgy, angiology, neurochirurgy, internisty, intenzivisty, rehabilitačními a dalšími specialisty, kteří se podílejí na diagnostice, léčbě a prevenci iCMP. „Position paper" vydaný v roce 2017 [13] deklaruje cíle ESC v této oblasti a vyzývá k mezioborové spolupráci.

Literatura

1. [European Heart Network]. European cardiovascular disease statistics. European Heart Network: Brussels 2017. Dostupné z WWW: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>.

2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. Eur Heart J 2016; 37(42): 3232–3245. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>.

3. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. Lancet Neurol 2009; 8(4): 355–369. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S1474–4422(09)70025–0>.

4. Heuschmann PU, Wiedmann S, Wellwood I et al. Three month stroke outcome: the European Registers of Stroke (EROS) investigators. Neurology 2011; 76(2): 159–165. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318206ca1e>.

5. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R et al. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. Eur J Neurol 2006; 13(6): 581–598. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468–1331.2006.01138.x>.

6. Sardar P, Chatterjee S, Giri J et al. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J 2015; 36(35): 2373–2380. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv270>.

7. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T et al. [American Heart Association Stroke Council]. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2018; 49(3): e46-e110. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>.

8. Casaubon LK, Boulanger JM, Blacquiere D et al. [Heart and Stroke Foundation of Canada Canadian Stroke Best Practices Advisory Committe]. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Hyperacute Stroke Care Guidelines, Update 2015. Int J Stroke 2015; 10(6): 924–940. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ijs.12551>.

9. Wahlgren N, Moreira T, Michel P et al. [ESO-KSU, ESO, ESMINT, ESNR and EAN]. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. Int J Stroke 2016; 11(1): 134–147. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1747493015609778>.

10. McMeekin P, White P, James MA et al. Estimating the number of UK stroke patients eligible for endovascular thrombectomy. Eur Stroke J 2017; 2(4): 319–326. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/2396987317733343>.

11. De Sousa DA, von Martial R, Abilleira S et al. [ESO ESMINT EAN SAFE Survey on Stroke Care collaborators]. Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: A survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. Eur Stroke J 2019; 4(1): 13–28. Dostupné z DOI: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2396987318786023>.

12. Lavine SD, Cockroft K, Hoh B et al. Training Guidelines for Endovascular Stroke Intervention: An International Multi-Society Consensus Document. Interv Neurol 2016; 5(1–2): 51–56. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000444945>.

13. Widimsky P, Doehner W, Diener HC et al. [ESC Council on Stroke]. The role of cardiologists in stroke prevention and treatment: position paper of the European Society of Cardiology Council on Stroke. Eur Heart J 2018; 39(17): 1567–1573. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx478>.

prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc.
✉ **petr.widimsky@lf3.cuni.cz**

III. interní - kardiologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha
www.fnkv.cz

Doručeno do redakce 20. 11. 2018
Přijato po recenzi 23. 9. 2019