

Srdcové zlyhávanie v roku 2016 – novinky v odporúčaniach, súčasný stav, trendy

Srdcové zlyhávanie 2016 (HFA/ESC) a 3. svetový kongres o akútnom srdcovom zlyhaní, Florencia, Taliansko, 21. – 24. mája 2016

1. časť

Doc. MUDr. Marian Sninčák, PhD., mim. prof.

Centrum pre hypertenziu, Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva UPJŠ LF a VŠOÚG sv. Lukáša v Košiciach, n. o., Košice

Via pract., 2016, 13(4): 163–167

V dňoch 21. – 24. mája sa uskutočnil v toskánskej Florencii v Taliansku kongres o srdcovom zlyhávaní 2016 a 3. svetový kongres o akútnom zlyhaní srdca organizovaný Spoločnosťou o srdcovom zlyhávaní Európskej kardiologickej spoločnosti (EKS) – Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (ESC). Hlavným cieľom bolo ponúknuť súčasné vedomosti a posledné výsledky poznania o týchto závažných klinických stavoch, najmä ako diagnostikovať, predikcia výsledkov, manažment farmakologickej liečby, účinné klinické služby a odporúčania o životnom štýle pacientov s týmito ochoreniami. Kongres bol výnimočný, pretože boli predstavené najnovšie odporúčania EKS pre diagnózu a liečbu akútneho a chronického zlyhávanie srdca (SZ). Túto skutočnosť vyzdvihoval aj program kongresu v sekcii o uvedených odporúčaníach hneď prvé dopoludnie (novinky v posledných odporúčaníach), ale i v ďalšie dni podujatia sa ešte štyri zasadnutia hlbšie venovali jednotlivým ďalším nosným témam z obsahu nových odporúčaní. Okrem toho však v programovej štruktúre nechýbali ani tradičné sympóziá, diskusné fóra, sekcia o prelomových štúdiách, stretnutia s expertmi, „How to“, Braunwaldova prednáška, Cena mladých výskumníkov, sympóziom mladých výskumníkov i sesterská sekcia, každodenná bloková tematická posterová sekcia, „Mobile App Interactive Session“ a ďalšie. Po mimoriadnom úspechu v Seville a Aténach sa Heart Failure Association of the ESC znovu zhostila bohatého programu pre profesionálov, ktorí sa venujú starostlivosti o pacientov trpiacich na akútne zlyhanie srdca ako súčasť hlavného programu Heart Failure 2016. Tohtoročné stretnutie bolo najúspešnejším kongresom organizovaným Heart Failure Association so 6 148 delegátmi zo 103 krajín. Súčasný stav poznania vedy priblížilo počas štyroch dní podujatia rekordných celkom 2 010 prijatých abstraktov príspevkov. Kongres bol

tiež príležitosťou navštíviť sekcie industriálnych zasadnutí a pozastaviť sa pri najnovších výsledkoch vedy a medicínskych technológiách. Kongres sa uskutočnil v monumentálnom prostredí pevnosti zo 16. storočia Fortezza da Basso, lokalizovanej v pešej dostupnosti historického centra Florencie s jej neprekonateľným renesančným umením a architektúrou. Z rozsiahleho programu florentského kongresu ponúkame niekoľko informácií zo sympózií a denných, celkom štyroch sekcii vyhradených pre poster, ktoré sme z hľadiska profesijného záujmu navštívili predovšetkým.

Nové odporúčanie EKS pre diagnózu a liečbu akútneho a chronického zlyhávanie srdca 2016 – prehľad

(A. A. Voors, Groningen, Holandsko)

Mimoriadnou udalosťou kongresu Heart Failure 2016 bolo hneď prvý deň predstavenie najnovších „ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure“, keď členovia prípravného pracovného tímu odhalili zásadné novinky. A aj v ďalších dňoch sa hlbšie obsahu nových odporúčaní venovali programové zasadnutia zúčastnených odborníkov podľa jednotlivých tém, námetov a zameraní účastníkov. „Guidelines 2016“ sumarizujú a hodnotia všetky dôkazy dostupné do dnešných dní v písomnej forme v odbornej lekárskej tlači s cieľom pomáhať profesionálom v každodennej praxi vo výbere najvhodnejšieho manažmentu a stratégií pre jednotlivých pacientov, najmä v oblasti diagnostiky a liečby, a reprezentujú aktuálnu oficiálnu pozíciu EKS v danej téme. Zvažovala sa úroveň dôkazov (A, B, C) a trieda (sila) odporúčaní (I, II, IIa, IIb, III), ktoré sa stupňovali podľa známych preddefinovaných škál. Cieľom tohoto dokumentu bolo poskytnúť praktické odporúčanie založené na dôkazoch pre diagnostiku a liečbu zlyhá-

vania srdca (SZ), ktoré je teraz predchádzateľným a liečiteľným ochorením. Hlavné zmeny oproti odporúčaniam z roku 2012 sa dotýkajú 8 dôležitých oblastí. Je to predovšetkým nový termín pre skupinu pacientov so SZ a „mid-range“ ejekčnou frakciou ľavej komory srdca (LVEF stredného rozsahu) v rozmedzí 40 – 49 % (HFmrEF), o ktorej sa predpokladá, že jej identifikácia ako separátnej skupiny bude stimulovať výskum príslušných charakteristík stavu, patofyziológiu a liečbu tejto populácie. Ďalšími novinkami je jasné odporúčanie diagnostických kritérií pre srdcové zlyhávanie s redukovanou ejekčnou frakciou (HFrEF), HFmrEF a srdcové zlyhávanie so zachovanou EF (HFpEF), potom nový algoritmus na diagnostiku neakútneho SZ založený na hodnotení pravdepodobnosti SZ, ďalej je to odporúčanie cielené na prevenciu alebo odľahčenie rozvoja zjavného SZ, alebo predídanie úmrtiu pred vznikom symptómov a novinkou sú aj indikácie na použitie nových látok sacubitril/valsartan – prvých v triede „angiotensin receptor neprilysin inhibitors“ (ARNI), modifikovaná indikácia na kardiálnu resynchronizačnú liečbu (CRT), koncept včasnej iniciácie vhodnej liečby založený na významných poznaniach akútneho SZ, ktoré nasleduje prístup „time to therapy“ už dobre uplatnený pri akútnom koronárnom syndróme (AKS), nový algoritmus na kombinovaný diagnosticko-liečebný prístup k akútnemu SZ založený na prítomnosti/chýbaní kongescie/hyoperfúzie.

Diagnóza a nová klasifikácia

Srdcové zlyhávanie je syndróm charakterizovaný typickými symptómami (napríklad sťaženým dýchaním, opuchmi okolo členkov a únavou), ktoré môžu byť pridružené popri známkach, ako sú napríklad zvýšený venózný jugulárny tlak, chrôpky na pľúcach a periférne edémy, spôsobených štruktúrnymi a/alebo

funkčnými kardiálnymi abnormalitami, ktoré vyúsťujú do redukovaného srdcového výdaja a/alebo zvýšených vnútroštruktúrnych tlakov v pokoji alebo počas námahy. Súčasná definícia SZ zdôrazňuje, že symptómy, ktoré sú prítomné u pacientov už pred zjavnými klinickými nálezmi, môžu byť prezentáciou asymptomatických štruktúrnych alebo funkčných kardiálnych abnormalít (systolická alebo diastolická dysfunkcia ľavej komory srdca), ktoré sú prekursorom SZ. Rozpoznanie týchto prekursorov je dôležité, pretože sú vo vzťahu so zhoršenými následkami a začiatok liečby vo fáze týchto prekursorov môže redukovať mortalitu u pacientov s asymptomatickou systolickou dysfunkciou ľavej komory (LK) srdca. Na diagnostiku SZ je ústredne dôležitá identifikácia kardiálnych príčin. Obvykle sú to myokardiálne abnormality spôsobujúce systolickú a/alebo diastolickú komorovú dysfunkciu. Avšak, aj abnormality chlopňové, perikardu, endokardu, srdcového rytmu (poruchy ektopické i kondukcie) môžu tiež spôsobiť SZ (a často je prítomná viac než jedna abnormalita). Identifikácia týchto problémov je pre terapiu kľúčová. Precízne odhalenie patológie determinuje použitie špecifickej terapie (napríklad korekcia alebo náhrada pri chlopňovom ochorení, špecifická farmakologická liečba SZ s redukovanou EF, redukcia rytmu srdca pri tachykardiomyopatii).

Terminológia

Srdcové zlyhávanie so zachovanou EF, EF stredného rozsahu a zlyhávanie srdca s redukovanou EF. Hlavná terminológia používaná na opisanie SZ je historická a je založená na meraní LVEF. SZ zahŕňa širokú paletu pacientov, od tých s normálnou LVEF (klasicky považovanou ako EF $\geq 50\%$), so SZ so zachovanou EF (HFpEF), až k tým s redukovanou LVEF (typicky považovanou za $< 40\%$), so SZ s redukovanou EF (HFrEF) (tabuľka 1). Pacienti s LVEF v rozsahu 40 – 49 % reprezentujú „sivú“ zónu, ktorú teraz definujeme ako HFmrEF (tabuľka 1). Diferenciácia pacientov so SZ založená na LVEF je dôležitá. Väčšina klinických štúdií publikovaných po roku 1990 selektovala pacientov podľa LVEF (obvykle meraním echokardiograficky, rádionuklidovou technikou alebo kardiálnou magnetickou rezonanciou) a len u pacientov s HFrEF liečba potvrdila redukcii morbidity i mortality. Diagnóza HFpEF je väčšou výzvou než diagnóza HFrEF. Pacienti s HFpEF všeobecne nemajú dilatáciu LK srdca, ale namiesto toho majú často nárast zhrubnutia steny LK srdca a/alebo zväčšenie diametra ľavej predsiene ako známky zvýšených

Tabuľka 1. Definícia zlyhávania srdca so zachovanou (HFpEF), mid-range (HFmrEF) a redukovanou ejekčnou frakciou (HFrEF)

Typ SZ (HF)	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Kritériá	symptómy \pm známky ¹	symptómy \pm známky ¹	symptómy \pm známky ¹
Kritériá	LVEF < 40 %	LVEF 40 – 49 %	LVEF > 50 %
Kritériá	–	1. zvýšené hladiny natriuretických peptidov ² 2. prinajmenšom jedno pridané kritérium: a. relevantné štruktúrne ochorenie srdca (HLK a/alebo dilatácia L ^P) b. diastolická dysfunkcia	1. zvýšené hladiny natriuretických peptidov ² 2. prinajmenšom jedno pridané kritérium: a. relevantné štruktúrne ochorenie srdca (HLK a/alebo dilatácia L ^P) b. diastolická dysfunkcia

BNP – B-typ natriuretický peptid, SZ (heart failure – HF) – zlyhávanie srdca, HFmrEF – zlyhávanie srdca s ejekčnou frakciou stredného rozsahu (mid-rang), HFpEF – zlyhávanie srdca so zachovanou (preserved) ejekčnou frakciou, HFrEF – zlyhávanie srdca s redukovanou (reduced) ejekčnou frakciou, HLK – hypertrofia ľavej komory srdca, L^P – ľavá predsieň, NT-proBNP – N-terminal pro-B type natriuretic peptid

¹Známky nemusia byť prítomné vo včasných štádiách SZ (zvlášť pri HFpEF) a u pacientov liečených diuretikami.

²BNP > 35 pg/ml a/alebo NT-proBNP > 125 pg/ml.

plniacich tlakov. Najčastejšie majú prídavný „dôkaz“ zhoršeného LK plnenia alebo nasávacej kapacity, tiež klasifikovanej ako diastolická dysfunkcia, ktorá je všeobecne akceptovaná ako pravdepodobná príčina SZ u týchto pacientov (preto termín „diastolické SZ“). Avšak väčšina chorých s HFrEF (predtým referovanou ako „systolické SZ“) tiež má diastolickú dysfunkciu a nepatrné abnormality systolickej funkcie boli preukázané u pacientov s HFpEF. Preto autori preferujú uvádzanie pojmov zachovaná alebo redukovaná LVEF viac ako zachovaná alebo redukovaná „systolická funkcia“. V predchádzajúcich odporúčaní bolo uznané, že existuje sivá zóna medzi HFrEF a HFpEF. Títo pacienti majú LVEF v rozsahu 40 – 49 %, preto termín HFmrEF. Identifikácia HFmrEF ako separátnej skupiny bude stimulovať výskum súvisiacich charakteristík, patofyziológie a liečby v tejto skupine chorých. Pacienti s HFmrEF najpravdepodobnejšie majú primárne miernu systolickú dysfunkciu, ale s rym diastolickej dysfunkcie (tabuľka 1).

Epidemiológia, etiológia, prirodzený priebeh zlyhávania srdca

Prevalencia SZ závisí od použitej definície, ale je približne 1 – 2 % v dospeljej populácii v rozvinutých krajinách, narastá k $\geq 10\%$ u ľudí starších ako 70 rokov. Medzi osobami vo veku ≥ 65 rokov reprezentuje dýchavica pri námahe v 1 zo 6 prípadov nerozpoznané zlyhávanie srdca (hlavne HFpEF). Riziko SZ u 55-ročných je 33 % u mužov a 28 % u žien. Etiológia SZ je rozličná medzi svetovými regiónmi. Neexistuje jednotný jednoduchý klasifikačný systém príčin SZ s mnohými prekrývaniami medzi potencionálnymi kategóriami. Mnoho pacientov bude mať viaceré rozličné patológie – kardiovaskulárne

a nekardiovaskulárne – ktoré môžu spôsobiť SZ. Identifikácia týchto rozličných patológií by mala byť súčasťou vypracovaného diagnostického algoritmu, pretože môže ponúknuť špecifické terapeutické príležitosti. Mnoho pacientov so SZ a ischemickou chorobou srdca (ICHS) má anamnézu infarktu myokardu alebo revaskularizácie. Avšak normálny koronárny angiogram nevylučuje jazvu myokardu (napríklad NMR zobrazenie) alebo zhoršenie koronárnej mikrocirkulácie ako alternatívneho dôkazu ICHS. V klinickej praxi jasné rozlíšenie medzi získanými a dedičnými kardiomyopatiemi zostáva veľkou výzvou. U väčšiny pacientov s definitívnou klinickou diagnózou SZ nie je nutná konfirmácia genetickými testami, genetické poradenstvo je ale odporúčané pre pacientov s hypertrofickou kardiomyopatiou, „idiopatickou“ dilatovanou kardiomyopatiou alebo arytmogénnou pravokomorovou kardiomyopatiou. Výsledky týchto testov môžu mať klinické implikácie.

Zlepšenie liečby a jej implementácie v priebehu posledných 30 rokov zvýšilo prežívanie a redukovalo frekvenciu hospitalizácií u pacientov s HFrEF, hoci výsledky často zostávajú neuspokojivé. Najnovšie európske údaje (ESC – HF pilot study, 2013) demonštrovali, že 12-mesačná celková mortalita hospitalizovaných a stabilne ambulantných pacientov so SZ bola 17 %, respektíve 7 % a 12-mesačný počet hospitalizácií bol 44 %, respektíve 32 %. U týchto pacientov sú najčastejšou príčinou mortality kardiovaskulárne (KV) príčiny, hlavne náhla smrť a zhoršenie SZ. Celková mortalita je všeobecne vyššia pri HFrEF než HFpEF. Hospitalizácie sú často z nekardiovaskulárnych príčin, najmä u pacientov s HFpEF. Počty hospitalizácií pre kardiovaskulárne príčiny sa v období rokov 2000

– 2010 nezmenili, ale narastajú tie z nekarđiovaskulárnych dôvodov.

Diagnostika

Symptómy a známky. Symptómy sú často nešpecifické, a preto nepomáhajú odlišiť SZ a ostatné problémy. Symptómy a známky počas retencie tekutín sa môžu objasniť rýchlo diuretickou liečbou. Znamky, ako zvýšený venózný jugulárny tlak a premiestnenie úderu hrotu srdca, môžu byť viac špecifické, ale sú ťažšie detegovateľné a majú horšiu reproducibilitu. Zvlášť obťažne je ich možné detegovať a interpretovať u obéznych osôb, u starších a u pacientov s chronickým pľúcnym ochorením. Mladší pacienti so SZ majú často rozličnú etiológiu, klinickú prezentáciu a výsledky v porovnaní so staršími jedincami. Mala by byť získaná detailná anamnéza. SZ nie je obvyklé u osôb bez relevantnej lekárskej anamnézy (potenciálnej príčiny kardiálneho poškodenia), avšak určité rysy, najmä predchádzajúci infarkt myokardu (IM), značne zvyšujú pravdepodobnosť SZ u pacientov s patričnými symptómami a známami. Pri každej vizite je potrebné zhodnotiť symptómy a známky s patričnou pozornosťou dôkazu kongescie. Sú tiež dôležité pri monitorovaní reakcie pacienta počas liečby. Perzistencia symptómov napriek liečbe obvykle indikuje potrebu prídavnej liečby, zhoršenie symptomatológie je vážnym vývojom (riziko urgentnej hospitalizácie a mortality) a vyžaduje promptnú lekársku pozornosť.

Manažment chronického zlyhávania srdca: farmakológia

(G. M. C. Rosano, Londýn, Veľká Británia)

Cieľom manažmentu pacientov so SZ je zlepšiť ich klinický status, funkčnú kapacitu a kvalitu života, predísť hospitalizáciám a redukovať mortalitu.

Farmakologická liečba zlyhávania srdca s redukovanou ejekčnou frakciou (HFrEF)

Neurohumorálne antagonisty (inhibítory konvertázy AI – ACEi, antagonisty aldosterónu – MRA a betablokátory – BB) potvrdili zlepšenie prežívania pacientov s HFrEF a sú odporúčané na liečbu všetkých pacientov s HFrEF okrem kontraindikácií a netolerancie. Nová látka LCZ696, ktorá kombinuje blokátor receptorov angiotenzínu II (ARB) valsartan a inhibítor neprilyzínu (NEP) sacubitril, nedávno v jednej štúdii so striktnými inklúznymi/exklúznymi kritériami (McMurray et al., PARADIGM – HF, 2014) preukázala, že je superiornejšia k ACEi (enalapril) pri redukcii rizika mor-

tality a hospitalizácií pre SZ. Odporúča sa, aby sacubitril/valsartan nahradil ACEi u ambulantných pacientov s HFrEF, ktorí zostávajú symptomatickí napriek optimálnej liečbe a ktorí spĺňajú kritériá uvedenej štúdie. ARB jasne nedokázali redukovať mortalitu u chorých s HFrEF a ich použitie by malo byť obmedzené na pacientov, ktorí netolerujú ACEi, alebo tých, ktorí používajú ACEi, ale nie sú schopní tolerovať MRA. Ivabradín redukuje zvýšenú frekvenciu srdca (SF), ktorú často vidíme pri HFrEF, a tiež potvrdil zlepšenie výsledkov a mal by sa zväžiť u vhodných jedincov. Vyššie uvedená medikácia by sa mala používať spoločne s diuretikami u pacientov so symptómami a/alebo známami kongescie. Používanie diuretík by malo byť modulované podľa klinického stavu pacienta. Najnovšie odporúčania ďalej v príslušných sekciách uvádzajú všetky podporné dôkazy na použitie uvedenej farmakologickej liečby, odporúčané dávky a schémy a sumarizujú i lieky, ktorým by sme sa mali vyhnúť, alebo ich použiť pri HFrEF s opatrnosťou.

Liečebné odporúčania u všetkých symptomatických pacientov so zlyháváním srdca s redukovanou ejekčnou frakciou (HFrEF)

ACEi preukázali redukcii mortality a morbiditu u pacientov s HFrEF a sú odporúčané (ak nie sú kontraindikované (KI), alebo netolerované) u všetkých symptomatických pacientov. ACEi by mali byť up-titrované k maximálnej tolerovanej dávke na dosiahnutie adekvátnej inhibície renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS). Existujú dôkazy, že v klinickej praxi väčšina pacientov používa suboptimálne dávky. ACEi sú tiež odporúčané u pacientov s asymptomatickou systolickou dysfunkciou ľK srdca na redukcii rizika rozvoja SZ, hospitalizácie pre SZ a mortality.

Betablokátory (BB) redukujú mortalitu a morbiditu u symptomatických pacientov s HFrEF napriek liečbe ACEi a vo väčšine prípadov i diuretikami, ale neboli skúšané u kongestívnych alebo dekompenzovaných pacientov. Platí konsenzus, že BB a ACEi sú komplementárne a môžu byť použité spoločne ihneď po stanovení diagnózy HFrEF. Nemáme k dispozícii dôkazy o favorizovaní iniciácie liečby BB predtým, ako použijeme ACEi. BB by mali byť používané u stabilizovaných pacientov v nízkych dávkach a stupňovite up-titrované k maximálnej tolerovanej dávke. U pacientov prijatých pre akútne SZ by mali byť BB iniciované opatrne v nemocnici, po stabilizácii stavu pacienta. V skupinách pacientov s HFrEF a predsieňovou

fibrilačnou dysrytmiou (FiP) individuálne údaje metaanalýz vo všetkých veľkých BB štúdiách pri HFrEF nepotvrdili benefit v počte hospitalizácií a mortality, nezvyšujú však riziko týchto pacientov, a preto sa komisia panelu odborníkov pri príprave odporúčaní HF 2016 rozhodla nevytvoriť žiadne separátne odporúčanie s ohľadom na rytmus srdca. Pre kontrolu frekvencie by sa mali BB uvážiť u pacientov s HFrEF a FiP, najmä u tých s vysokou frekvenciou srdca. BB sú odporúčané u pacientov s anamnézou infarktu myokardu (IM) a asymptomatickou dysfunkciou ľK srdca na redukcii rizika mortality.

Antagonisty mineralokortikoidných receptorov (MRA). Spironolaktón a eplerenón blokujú receptory, ktoré viažu aldosterón a s rozličným stupňom afinity ostatné receptory pre steroidné hormóny (napríklad kortikosteroidy, androgény). Spironolaktón a eplerenón sú odporúčané u všetkých symptomatických pacientov (napriek liečbe ACEi a BB) s HFrEF a LVEF $\leq 35\%$ na redukcii mortality a hospitalizácie pre SZ. Zvýšená opatrnosť je na mieste pri použití MRA u pacientov so zhoršenou renálnou funkciou a pacientov so zvýšenou hladinou kálie v sére $> 5,0$ mmol/l. Pravidelná kontrola hladiny kálie v sére a renálnych funkcií by sa mala realizovať podľa klinického stavu.

Ďalšie liečebné opatrenia odporúčané u vybraných symptomatických pacientov so zlyháváním srdca s redukovanou ejekčnou frakciou

Diuretiká sú odporúčané na redukcii známok a symptómov kongescie u pacientov s HFrEF, ale ich efekty na mortalitu a morbiditu neboli študované v randomizovanej kontrolovanej štúdii (randomized controlled trial – RCT). Cochranova metaanalýza ukázala, že u pacientov s chronickým SZ kľúčkové a tiazidové diuretiká prejavujú redukcii rizika mortality a zhoršenia SZ v porovnaní s placebom a v porovnaní s aktívnou kontrolou diuretiká zlepšujú pracovnú kapacitu. Kľúčkové diuretiká vedú k intenzívnejšej a kratšej diuréze ako tiazidy, hoci účinkujú synergicky a ich kombinácia môže byť použitá v liečbe rezistentných edémov. Avšak, nežiaduce účinky sú potom pravdepodobnejšie a tieto kombinácie by mali používať s opatrnosťou. Cieľom diuretickej liečby je dosiahnuť maximálnu euvolémiu s najnižšou použiteľnou dávkou. Dávka diuretík musí byť adjustovaná podľa individuálnej potreby. U vybraných asymptomatických euvolemických/hypovolemických pacientov môže byť (dočasne) používanie diuretík prerušené. Pacienti môžu byť

vedení (poučení) k samoúprave dávkovania ich diuretik založenej na monitorovaní symptómov kongescie a denného merania hmotnosti.

Duálne inhibítory neprilyzínu a AT₁-receptorov angiotenzínu II (angiotensin receptor neprilysin inhibitor – ARNI) sú novou terapeutickou skupinou látok účinkujúcich na RAAS a neutrálny neuropeptidázový systém. Prvým v tejto triede látok je LCZ696, ktorý je kombináciou valsartanu so sacubitrilom (inhibitorom neprilyzínu) v molárnom pomere 1 : 1 v jednej substancii. Inhibíciou neprilyzínu je spomalená degradácia natriuretických peptidov (NP), bradykinínu a ďalších peptidov. Selektívna blokáda AT₁-receptora redukuje vazokonstrikciu, retenciu sodíka a vody a hypertrofiu myokardu. Nedávna štúdia (PARADIGM – HF) sledovala dlhodobý účinok sacubitrilu/valsartanu v porovnaní s ACEi (enalapril) na morbiditu a mortalitu ambulantných symptomatických pacientov so SZ (HFrEF) s LVEF ≤ 40 % (počas štúdie zmenené na 35 %), zvýšenými plazmatickými hladinami NP (BNP > 150 pg/mL alebo NT-proBNP ≥ 600 pg/mL), alebo ak boli hospitalizovaní v posledných 12 mesiacoch). V tejto populácii bol sacubitril/valsartan superiórny oproti ACEi (enalapril 10 mg/denne) pri redukcii hospitalizácií pre zhoršenie SZ, kardiovaskulárnej i celkovej mortality. Preto je sacubitril/valsartan odporúčaný u pacientov s HFrEF, ktorí zodpovedajú uvedenému profilu.

Inhibítory I_f-kanála. Ivabradín spomaľuje frekvenciu srdca prostredníctvom inhibície I_f-kanála v sínusovom uzle, a preto by sa mal používať len u pacientov so sínusovým rytmom. Ivabradín redukuje kombinovaný endpoint mortality a hospitalizácie pri SZ u pacientov so symptomatickým HFrEF a LVEF ≤ 35 % pri sínusovom rytme a frekvencii srdca ≥ 70/min, ktorí boli hospitalizovaní pre SZ v rozpätí posledných 12 mesiacov a používali na liečbu v dávkach podľa EBM (evidence based medicine) betablokátor (alebo v maximálne tolerovanej dávke), ACEi (alebo ARB) a MRA (Swedberg et al., 2010). ELA (Európska lieková agentúra) odsúhlasila ivabradín pre pacientov v Európe s HFrEF s LVEF ≤ 35 % a so sínusovým rytmom a SF v pokoji ≥ 75/min, pretože v tejto skupine ivabradín preukázal benefit na prežívanie. Praktické odporúčanie, ako používať ivabradín, je v príslušnej tabuľke v nových „Odporúčaniach 2016“.

ARB (blokátory receptorov AT₁-1 angiotenzínu II, sartany) sú odporúčané len ako alternatíva u pacientov netolerujúcich ACEi. Candesartan potvrdil redukcii KV mortality, valsartan má verifikovaný benefit pre hospitalizácie pre SZ (ale

nie hospitalizácie z celkových príčin) u pacientov s HFrEF, ktorí používajú na pozadí terapie ACEi. Kombinácia ACEi/ARB pre HFrEF bola preskúmaná ELA a bolo potvrdené, že benefit sa preukázal len u vybranej skupiny pacientov s HFrEF, pre ktorých iná liečba nebola vhodná. Preto sú ARB indikované na liečbu HFrEF len u pacientov, ktorí nemôžu tolerovať ACEi pre závažne nežiaduce účinky. Kombinácia ACEi/ARB by mala byť obmedzená pre symptomatických pacientov s HFrEF, ktorí používajú BB, nie sú schopní používať MRA a musia byť pod zvýšeným dohľadom.

Kombinácia hydralazínu a isosorbiditdinitrátu. Neexistuje jasný dôkaz na potvrdenie liečby touto fixnou kombináciou u všetkých pacientov s HFrEF. Dôkazy v prospech klinického použitia sú nepatrné a pochádzajú z relatívne malých RCT vedených exkluzívne u mužov, ktorí predtým používali ACEi alebo BB. Následné RCT vykonané u černochoch (definovaných afrického pôvodu) preukázali, že prídanie tejto kombinácie ku konvenčnej liečbe (ACEi, BB a MRA) redukovalo mortalitu a hospitalizácie pre SZ u pacientov s HFrEF a triedy NYHA III – IV. Výsledky tejto štúdie je obťažné prenášať na pacientov iných rás alebo etnického pôvodu. Dodatočne, kombinácia hydralazínu a isosorbiditdinitrátu môže byť považovaná za symptomatickú liečbu pacientov s HFrEF, ktorí môžu tolerovať ACEi alebo ARB (alebo tieto sú kontraindikované), na redukcii mortality. Avšak toto odporúčanie je založené na výsledkoch Veterans Administration Cooperative Study, ktorá zahŕňala symptomatických pacientov s HFrEF, ktorí používali len digoxín a diuretiká (Cohn et al., 1986).

Ďalšia liečba s menej istými benefitmi u symptomatických pacientov so zlyhávaním srdca s redukovanou ejekčnou frakciou (HFrEF)

Je to medikamentózny prístup, ktorý potvrdil benefity ohľadom symptomatického zlepšenia, redukcii hospitalizácií pacientov so SZ (alebo oba) a používa sa ako prídavná liečba chorých s HFrEF.

Digoxín a ďalšie digitalisové glykozidy. Digoxín sa môže zvažovať u pacientov so sínusovým rytmom so symptomatickým HFrEF na redukcii rizika hospitalizácií (pre SZ i z celkových príčin). Účinok digoxínu u pacientov s HFrEF a FiP sa neštudoval v RCT a nedávne štúdie potvrdili potenciálne vyššie riziko príhod (mortality a hospitalizácií pre SZ) u chorých s FiP, ktorí používali digoxín. Zostáva však kontroverziou, pretože ďalšie posledné metaanalýzy uzatvárali nie na báze RCT, že digoxín nemá škodlivý vplyv na mortalitu u pacientov s FiP a konkomitantným

SZ, z ktorých väčšina má HFrEF (Ziff et al., 2015). U pacientov so symptomatickým SZ a FiP môže byť digoxín užitočný na spomalenie rýchlej komorovej akcie, ale je odporúčaný len pre pacientov s HFrEF a FiP s rýchlou komorovou odpoveďou, keď ostatné terapeutické prostriedky nemôžu byť platné. Digitalis by mal byť predpisovaný pod dohľadom špecialistu, najmä u starších, u žien a u pacientov s redukovanou renálnou funkciou (v tomto poslednom prípade by mal byť preferovaný digitoxín).

n-3 polynenasýtené mastné kyseliny (n-3 PUFA) preukázali malý liečebný účinok vo väčšine RCT. Prípravky n-3 PUFA sa líšia zložením a v dávke. Priaznivý efekt na kumulatívny endpoint KV mortality a hospitalizácií bol potvrdený len pri preparátoch s kyselinou eicosapentaenovou (EPA) a docosahexaenovou (DHA) ako etylestermi v dávke najmenej 85 % (850 mg/g). Preparáty n-3 PUFA s obsahom < 850 mg/g nepreukázali žiadny efekt pri HFrEF alebo po infarkte myokardu. Tie preparáty, ktoré obsahujú 850 – 882 mg EPA a DHA ako etylestery v priemernom pomere 1 : 1,2, sa môžu považovať za prídavnú liečbu u pacientov so symptomatickým HFrEF, ktorí už používajú optimalizovanú odporúčanú terapiu s ACEi (alebo ARB), beta-blokátormi a MRA.

Neodporúčaná liečba (nepreukázaný benefit) u symptomatických pacientov so zlyhávaním srdca s redukovanou ejekčnou frakciou (HFrEF)

Statíny (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors). Hoci statíny redukovujú mortalitu a morbiditu i pacientov s aterosklerotickým ochorením, nie sú efektívne na zlepšenie prognózy u pacientov s HFrEF. Väčšina štúdií so statínmi vyradila pacientov so SZ (pretože bolo neisté, či by boli prínosom). Dve veľké štúdie, ktoré sledovali efekt liečby statínmi u pacientov s chronickým SZ, nepreukázali žiadny dôkaz prínosu (napríklad rosuvastatín u starších pacientov so systolickým SZ) (Kjekshus et al., 2007). Preto nemáme dôkaz pre iniciáciu liečby statínmi u väčšiny pacientov s chronickým SZ. U pacientov, ktorí však už používajú statín pre koronárnu chorobu alebo/a hyperlipoproteínémiu, by sa malo zväžiť pokračovanie tejto liečby.

Perorálne antikoagulanciá a protidoštičková liečba. Okrem pacientov s FiP (HFrEF a HFpEF) nemáme žiadny dôkaz, že perorálne antikoagulanciá (AKL) redukovujú mortalitu/morbiditu v porovnaní s placebom alebo kyselinou acetylosalicilovou (ASA). V súčasnosti prebiehajú štúdie, ktoré sledujú perorálne antikoagulačné

látky typu NOAC (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) u pacientov s HFrEF. Pacienti s HFrEF, ktorí už používajú NOAC pre súčasnú FiP alebo riziko venózneho tromboembolizmu by mali v antikoagulácii pokračovať. Podobne, nemáme dôkaz o benefitoch protidoštičkovej liečby (vrátane ASA) u pacientov so SZ bez pridruženej koronárnej choroby srdca pre existujúce značné riziko gastrointestinálneho krvácania, zvlášť u starších osôb, vo vzťahu k tejto liečbe.

Renínové inhibítory. Aliskirén (priamy renínový inhibítory) v jednej štúdií (ASTRONAUT, 2013) nepriniesol zlepšenie výsledkov pacientov hospitalizovaných pre SZ počas 6 – 12 mesiacov

po prepustení a nie je v súčasnosti odporúčaný ako alternatíva ACEi alebo ARB.

Neodporúčaná liečba (možné poškodenie) u symptomatických pacientov s redukovanou ejekčnou frakciou (HFrEF)

Blokátory vstupu kalcia do bunky (blokátory kalciových kanálov – BKK). Non-dihydropyridínové BKK nie sú indikované na liečbu pacientov s HFrEF. Diltiazem a verapamil (Goldstein et al., 1991) zvyšujú výskyt kongestívneho SZ s včasnou redukciovou ejekčnej frakcie u pacientov po IM. Existuje veľký počet dihydro-

pyridínových BKK, niektoré zvyšujú tonus sympatického nervového systému a môžu mať pri HFrEF negatívny bezpečnostný profil. Máme dôkazy len o bezpečnosti používania amlodipínu a felodipínu u chorých s HFrEF, môžu sa použiť len v prípadoch pádnej indikácie.

Doc. MUDr. Marian Sninčák, PhD., mim. prof.

Centrum pre hypertenziu

Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva UPJŠ LF a VŠOÚG sv.

Lukáša v Košiciach, n. o.

Strojárska 13, 040 01 Košice-Staré Mesto

marian.snincak@upjs.sk
