

Co internistům přináší nová doporučení ESC pro léčbu srdečního selhání 2021?

Jindřich Špinar, Lenka Špinarová, Jiří Vítovec

I. interní kardioangiologická klinika FN USA a LF MU, Brno

Chronické srdeční selhání se v evropských zemích vyskytuje u 0,4–2 % populace s výrazným nárůstem ve vyšších věkových skupinách. Zlepšená léčba akutních stavů umožňuje zabránit tomu, aby více nemocných dospělo do stavu chronického srdečního selhání. Onemocnění má špatnou prognózu, diagnostika i léčba jsou náročné. V roce 2021 byla publikována nová Evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání, která zdůrazňují, že nemocní by měli mít všechny léky třídy doporučení I (ACE-I/ARNI, betablokátory, MRA a SGLT2 inhibitory) v doporučených dávkách. Tyto léky budou nasazovány postupně s titrací dávek.

Klíčová slova: chronické srdeční selhání, diagnostika, léčba.

What do the new ESC Guidelines for the treatment of heart failure bring to internists?

Chronic heart failure is in european countries in 0,4–2,0% population with an increase with age. The improved care of acute cases enables to decrease the number of patients with chronic heart failure. The disease has a bad prognosis, the diagnosis therapy are demanding. European guidelines for diagnosis and treatment heart failure stress, that patients should have all 4 drugs with class 1 recommendation (ACE-I/ARNI, betablockers, MRA and SGLT2) in recommended doses. These drugs will be given step by step with dose titration.

Key words: chronic heart failure, diagnosis, treatment.

V roce 2021 byla publikována nová Evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání (1). Přinášíme stručný přehled nejdůležitějších informací z těchto guidelines pro chronické srdeční selhání. Guidelines mají 128 stran a 1001 citací. Jsou rozděleny do 22 kapitol, mají 37 tabulek a 21 obrázků. Novinky jsou shrnuty v tabulce 1.

Nemocné se srdečním selháním dělíme na nemocné:

- se sníženou ejekční frakcí (HFrEF), EF < 40 %,
- mírně sníženou ejekční frakcí (HFmrEF), EF 40–49 %,
- se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF), EF ≥ 50 %.

Výskyt srdečního selhání se v Evropě odhaduje asi na 1 % u nemocných pod 55 let a asi 10 % u nemocných nad 70 let. V Evropě je nejčastější příčinou srdečního selhání ischemická choroba srdeční a hypertenze.

Implantabilní kardioverter-defibrilátor (ICD) je doporučen u nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí, u nemocných s EF více než 35 % je efekt nejasný.

Srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF)

Diagnóza srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) vyžaduje symptomy a/nebo známky srdečního selhání a sníženou ejekční frakci (EF < 40 %). Ejekční frakce je obvykle měřena echokardiograficky. Diagnostický algoritmus podle ejekční frakce ukazuje obrázek 1.

Farmakologická léčba srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí

Jsou 3 hlavní cíle léčby HFrEF:

- snížení mortality,
- prevence hospitalizací,
- zlepšení klinického stavu.

Obrázek 2 ukazuje algoritmus léčby.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC, jindrich.spin@fnusa.com

Interní kardio-angiologická klinika, FN USA, Pekařská 53, 656 91 Brno

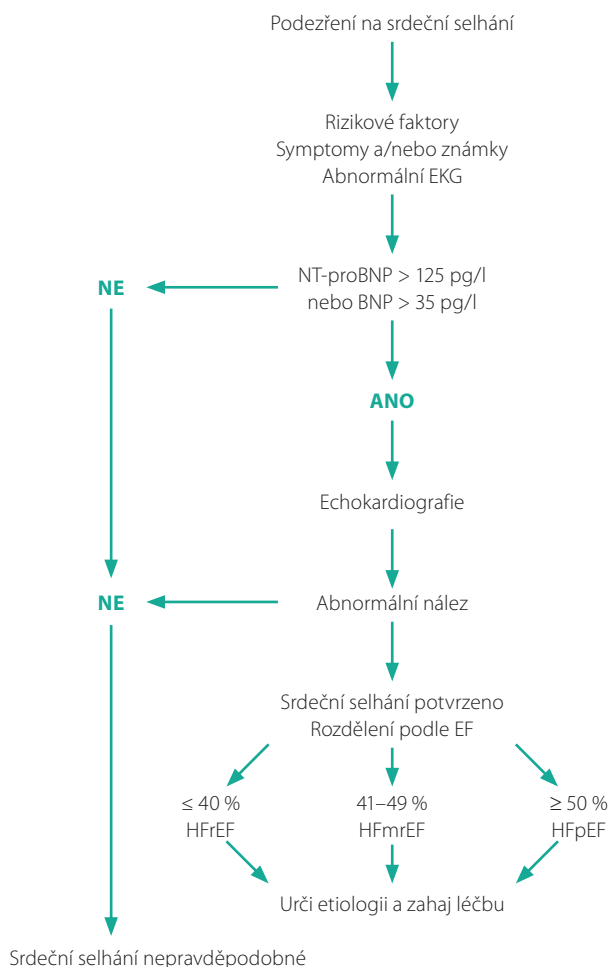
Cit. zkr: Vnitř Lék. 2022;68(2):104-110

Článek přijat redakcí: 24. 1. 2022

Článek přijat po recenzích: 17. 2. 2022

Tab. 1. Novinky v ESC guidelines 2021

Doporučení	Úroveň doporučení
Doporučení pro diagnostiku	
Pravostranná katetrizace má být zvážena u nemocných se srdečním selháním z důvodů konstruktivní perikarditidy, restriktivní kardiomyopatie a vysokého srdečního výdeje.	Ila
Pravostranná katetrizace má být zvážena u nemocných se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí k potvrzení diagnózy.	Ilb
Doporučení pro léčbu chronického srdečního selhání	
Srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFrEF)	
Dapagliflozin a empagliflozin jsou doporučeny u nemocných s HFrEF ke snížení hospitalizací a mortality.	I
Vericiguat může být zvážen u nemocných NYHA II–IV, kteří se zhoršují přes zavedenou medikaci.	Ilb
Srdeční selhání s ejekční frakcí s mírně sníženou ejekční frakcí (mid range) (HFmrEF)	
ACE inhibitory mají být zváženy ke snížení hospitalizací a mortality.	Ilb
Angiotenzinové antagonisty mají být zváženy ke snížení hospitalizací a mortality.	Ilb
Betablokátory mají být zváženy ke snížení hospitalizací a mortality.	Ilb
MRA mají být zváženy ke snížení hospitalizací a mortality.	Ilb
Sacubitril valsartan má být zvážen ke snížení hospitalizací a mortality.	Ilb
Srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF)	
Je doporučen screening komorbidit a etiologie.	Ilb
Prevence a monitorace	
Samostatná léčba má být doporučena ke snížení hospitalizací a mortality.	I
Vakcinace chřipky a pneumokokové infekce má být zvážena.	Ila
Srdeční rehabilitace má být zvážena u závažnějších onemocnění či četných komorbidit.	Ila
Domácí telemonitorace má být doporučena.	Ilb
Doporučení pro pokročilé srdeční selhání	
Nemocní, u kterých se zvažuje mechanická podpora, musí mít dobrou compliance.	I
Srdeční transplantace je zvážena u nemocných refrakterních na doporučenou medikaci a bez kontraindikací.	I
Inotropika a vasopresory mají být zváženy u nemocných s nízkým srdečním výdejem a hypoperfuzí tkání jako most k transplantaci.	Ilb
Doporučení pro nemocné po hospitalizaci	
Je doporučeno nemocné pečlivě monitorovat.	I
Perorální medikace má být zkontrolována před propuštěním.	I
První kontrola po propuštění má být za 1–2 týdny s cílem titrace medikace.	I
Doporučení pro nemocné s fibrilací síní	
Dlouhodobá antikoagulace je doporučena nemocným s CHA2DS2-VASc score více než 1 u mužů a více než 2 u žen.	Ila
Doporučení pro nemocné se srdečním selháním a ischemickou chorobou srdeční	
Bypass má být zvažován jako první metoda revaskularizace, zvláště u nemocných s diabetem a vícečetným vaskulárním postižením.	Ila
Bypass není doporučen u nemocných s mechanickou podporou.	Ila
Koronární revaskularizace má být zvážena individuálně.	Ilb
Angioplastika je alternativa k bypassu.	Ilb
Doporučení pro nemocné se srdečním selháním a chlopenní vadou	
Intervence na aortě je doporučena u nemocných s aortální stenózou a vysokým gradientem.	I
TAVI nebo operace má být indikována na indikační komisi.	I
Reparace mitrální chlopně má být zvážena u vybraných nemocných s mitrální regurgitací.	Ila
Doporučení pro nemocné se srdečním selháním a diabetes mellitus	
SGLT2 inhibitory (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) jsou doporučeny.	I
DPP4 inhibitor saxagliptin není doporučen.	III
Doporučení pro nemocné se srdečním selháním a nedostatkem železa	
Je doporučen pravidelný screening anémie.	I
Intravenózní suplementace železa je doporučena u nemocných s ejekční frakcí < 50 % a serum feritinem < 100 ng/ml.	Ila
Léčba anémie erythropoetinovou stimulací není doporučena.	III
Doporučení pro nemocné se srdečním selháním a rakovinou	
Pacienti s rakovinou mají větší riziko kardiotoxicity.	I
Léčba ACE inhibitory betablokátory (především carvedilem) je doporučena.	Ila
Kardiovaskulární riziko má být posouzeno u všech nemocných s rakovinou.	Ila
Doporučení pro nemocné se srdečním selháním a amyloidózou	
Tafamidis je doporučen u nemocných NYHA I a II.	I

Obr. 1. Diagnostický algoritmus pro srdeční selhání

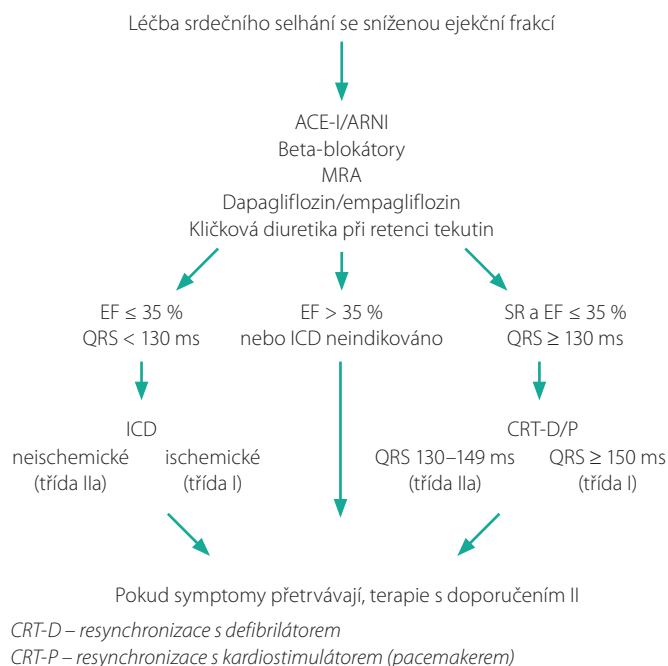
Základní principy farmakoterapie u nemocných se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí

Základem léčby je modulace systému renin-angiotenzin-aldosteron pomocí ACE-I nebo ARNI, dále betablokátorů a mineralkortikoidních blokátorů. Tyto léky zlepšují prognózu a snižují symptomy. Měla by být snaha titrovat je do maximálních dávek, resp. dávek ověřených klinickými studiemi. Pacienti netolerující ACE-I jsou indikováni na blokátoru receptoru 1 pro angiotenzin II (AIIA) – sartany. Do léčby by dále měly být přidány blokátoru SGLT2 dapagliflozin nebo empagliflozin.

Léky doporučené všem pacientům se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí ukazuje tabulka 2. Nově se zde objevují SGLT2 inhibitory dapagliflozin a empagliflozin. Diuretika jsou doporučena nemocným s objemovým přetížením. Dávky doporučených léků ověřené klinickými studiemi ukazuje tabulka 3.

Tab. 2. Léky doporučené všem pacientům se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí

Doporučení		
ACE-I na snížení mortality a hospitalizací	I	A
Betablokátoru na snížení mortality a hospitalizací	I	A
MRA na snížení mortality a hospitalizací	I	A
Dapagliflozin a empagliflozin na snížení mortality a hospitalizací	I	A
Sacubitril valsartan jako náhrada za ACE-I na snížení mortality a hospitalizací	I	B

Obr. 2. Algoritmus léčby srdečního selhání

ACE inhibitory

ACE inhibitory jsou prvním lékem volby na snížení mortality i morbidity u nemocných s HFrEF. Klinické studie ukázaly, že zlepšují i symptomy.

Betablokátoru

Betablokátoru snižují morbiditu i mortalitu u nemocných s HFrEF a zlepšují symptomy. Měly by být nasazovány u klinicky stabilních nemocných.

Antagonisté mineralkortikoidních receptorů

MRA (spironolakton, eplerenon) po přidání k ACE-I a betablokátoru snižují morbiditu a mortalitu u nemocných s HFrEF.

Inhibitory angiotenzinového receptoru – neprilysinu (ARNI)

Ve studii PARADIGM-HF ARNI snižovaly morbiditu a mortalitu více než enalapril u nemocných s HFrEF. Použití ARNI by mohlo vést i ke snížení nutnosti podávání kličkových diuretik. Jako nejčastější nežádoucí účinek je udávána hypotenze. Je doporučeno pomocí ARNI nahradit ACE-I nebo ARB u nemocných, kteří zůstávají symptomatictí na léčbě.

Inhibitory sodium-glucose co-transporteru 2

Dapagliflozin ve studii DAPA HF zlepšil prognózu nemocných s HFrEF a NYHA II–IV, pokud byl přidán k zavedené medikaci. Podobný

Inzerce

Tab. 3. Dávky doporučených léků

	Úvodní dávka	Cílová dávka
ACE inhibitory		
Captopril	6,25 mg 3x	50 mg 3x
Enalapril	2,5 mg 2x	10–20 mg 2x
Lisinopril	2,5–5,0 mg 1x	20–35 mg 1x
Ramipril	2,5 mg 2x	5 mg 2x
Trandolapril	0,5 mg 1x	4 mg 1x
ARNI		
Sacubitril/valsartan	49/51 mg 2x	97/103 mg 2x
Betablokátory		
Bisoprolol	1,25 mg 1x	10 mg 1x
Carvedilol	3,125 mg 2x	25 mg 2x
Metoprolol succinate	12,5–25 mg 1x	200 mg 1x
Nebivolol	1,25 mg 1x	10 mg 1x
MRA		
Eplerenon	25 mg 1x	50 mg 1x
Spirolakton	25 mg 1x	50 mg 1x
SGLT2 inhibitory		
Dapagliflozin	10 mg 1x	10 mg 1x
Empagliflozin	10 mg 1x	10 mg 1x
Další preparáty		
Candesartan	4 mg 1x	32 mg 1x
Losartan	50 mg 1x	150 mg 1x
Valsartan	40 mg 2x	160 mg 2x
Ivabradin	5 mg 2x	7,5 mg 2x
Vericiguat	2,5 mg 1x	10 mg 1x
Digoxin	6,25 µg 1x	250 µg 1x
Hydralazin/Isosorbid dinitrát (poznámka: Hydralazin není v ČR dostupný)	37,5/20 mg 3x	75/40 mg 3x

efekt měl i empagliflozin ve studii EMPEROR-Reduced. Proto je doporučeno přidat SGLT2 inhibitory k léčbě ACE-I/ARNI, betablokátory a MRA. SGLT2 inhibitory mohou zvyšovat riziko genitálních infekcí.

Další léky doporučené u nemocných se srdečním selháním NYHA II–IV a se sníženou ejekční frakcí

Klíčková diuretika jsou doporučena nemocným s HFrEF a známkami nebo symptomy kongesce. *Doporučení IC.*

Sartany – blokátory angiotenzinu II jsou doporučeny nemocným netolerujícím ACE-I či ARNI. *Doporučení IB.*

Blokátory If kanálu. Ivabradin je doporučen symptomatickým nemocným s EF < 35 %, sinusovým rytmem a tepovou frekvencí nad 70/minutu. *Doporučení IIaB.*

Solubilní stimulátor guanylát cyklázového receptoru – vericiguat je doporučen nemocným NYHA II–IV, kteří se horší i přes léčbu ACE-I či ARNI, betablokátorem či MRA. *Doporučení IIbB.*

Hydralazin (není v ČR!) a isosorbid dinitrát jsou doporučeny u nemocných s EF < 35 % a/nebo < 45 %, NYHA III–IV a dilatací levé komory. *Doporučení IIaB.*

Hydralazin a isosorbid dinitrát mohou být zvažovány u nemocných se symptomatickým HFrEF a netolerujícím ACE-I, ARNI či ARB. *Doporučení IIbB.*

Digoxin je doporučen symptomatickým nemocným s HFrEF a se sinusovým rytmem. *Doporučení IIbB.*

Aktivátor srdečního myozinu omecantiv mecarbil byl účinný ve studii GALACTIC-HF, ale bez ovlivnění mortality a v současné době ještě není schválen k léčbě srdečního selhání.

Srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí (heart failure with mildly reduced ejection fraction – HFmrEF)

Diagnóza HFmrEF je stanovena na základě symptomů a známek, ejekční frakce 41–49 %, zvýšených natriuretických peptidů (BNP > 35 pg/l nebo NT-proBNP > 125 pg/ml) a jiných strukturálních změn. Klinická charakteristika nemocných s HFmrEF je podobná HFrEF, častěji se jedná o mladé muže s ischemickou chorobou srdeční.

Léčba HFmrEF

Diuretika jsou doporučena na snížení symptomů a známek. *Doporučení IC.*

ACE-I jsou doporučeny na snížení hospitalizací a mortality. *Doporučení IIbC.*

ARB jsou doporučeny na snížení mortality a hospitalizací u nemocných netolerujících ACE-I. *Doporučení IIbC.*

Betablokátory jsou doporučeny na snížení mortality a hospitalizací. *Doporučení IIbC.*

MRA jsou doporučeny na snížení mortality a hospitalizací. *Doporučení IIbC.*

ARNI jsou doporučeny na snížení mortality a hospitalizací. *Doporučení IIbC.*

Další léky

Ve studii DIG digoxin naznačil trend na snížení hospitalizací u nemocných s HFmrEF. Není dostatek dat o ivabradinu.

Přístrojová léčba.

Není dostatek dat podporujících účinnost ICD či ICD CRT u nemocných s HFmrEF.

Srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF)

Pojem srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí byl poprvé použit ve studii CHARM, kde definoval tyto nemocné jako pacienty s ejekční frakcí > 40 %. Teprve později byla vytvořena definice HFmrEF a stále se vede debata, zda tato klasifikace je stejná pro muže a ženy.

Klinická charakteristika nemocných se zachovalou ejekční frakcí

Pacienti s HFpEF jsou starší, častěji ženy, mají často fibrilaci síní, renální insuficienci a nekardiovaskulární komorbidity.

Diagnóza srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí

Bylo navrženo několik klasifikací srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí. Většinou se jedná o echokardiografické parametry a kromě ejekční frakce je komentována velikost levé síně nad 32 mL/m², nebo vlna E < 90 cm/s, či poměr E/e > 9. Tato doporučení navrhuji, že diagnóza by měla zahrnout následující:

- symptomy a známky srdečního selhání,
- ejekční frakce ≥ 50 %,
- objektivní evidence strukturálních změn.

Léčba srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí

Guidelines uvádějí, že nemáme data pro žádnou léčbu, která by snižovala mortalitu a morbiditu (poznámka: guidelines byla publikována před oznámením výsledků studie EMPEROR-Preserved). Snížení morbidity a mortality nepotvrdily studie PEP-CHF (perindopril), CHARM-preserved (candesartan), I-PRESERVE (irbesartan), TOPCAT (spironolacton), DIG preserved (digoxin ani PARAGON-HF (sacubitril/valsartan). I přes nedostatek těchto dat je třeba zmínit, že nemocní s HFpEF mají často hypertenzi a/nebo ischemickou chorobu srdeční a jsou léčeni ACE-I nebo sartany. Nicméně studie PARAGON HF ukázala snížení hospitalizací u nemocných s EF < 57 %. Ve studii TOPCAT u populace zařazené v Americe měl spironolacton významnou redukci hospitalizací a úmrtí. V současné době probíhají studie s SGLT2 inhibitory (Studie EMPEROR-Preserved prokázala snížení mortality po empagliflozinu).

Léčba by se tedy měla řídit symptomy, doporučena jsou diuretika, jak kličková, tak thiazidová. *Doporučení IC.*

Redukce hmotnosti je nutná u obézních pacientů, stejně tak dobrá kontrola krevního tlaku u hypertoniků. *Doporučení IC.*

Dyslipidemie by měla být léčena statiny. *Doporučení IA.*

SGLT2 inhibitory jsou doporučeny u diabetiků s kardiovaskulárním rizikem. *Doporučení IA.*

Je doporučeno nekouřit a konzumovat jen minimální množství alkoholu. *Doporučení IC.*

Tabulka 4 ukazuje definici pokročilého srdečního selhání.

Srdeční transplantace

Indikace k srdeční transplantaci:

- pokročilé srdeční selhání,
- není jiná alternativa léčby, vyjma levostranné podpory jako most k transplantaci.

Kontraindikace srdeční transplantace:

- aktivní infekce,
- těžké periferní či cerebrovaskulární onemocnění,
- farmakologicky neřešitelná plicní hypertenze,
- malignita se špatnou prognózou,
- ireverzibilní poškození jater,
- jiná závažná komorbidita se špatnou prognózou,

Tab. 4. Kritéria pokročilého srdečního selhání

Všechna kritéria musí být splněna i přes optimální medikaci
Těžké a přetrvávající symptomy (pokročilá NYHA III a NYHA IV).
Těžká srdeční dysfunkce definovaná následovně: ■ ejekční frakce < 30 %, ■ izolované pravostanné selhání, ■ neoperabilní chlopenní vada, ■ neoperabilní kongenitální malformace, ■ perzistentně vysoké BNP nebo NT-proBNP a těžká levostranná diastolická dysfunkce nebo strukturální abnormalita.
Epizody plicní nebo systémové kongesce vyžadující vysoké dávky nebo kombinaci diuretik, nebo epizody vyžadující inotropika či vazoaktivní léky nebo maligní arytmie způsobující neplánovanou hospitalizaci v posledních 12 měsících.
Těžké snížení pohybové aktivity s pVO_2 < 12 ml/kg/min nebo < 50 % odhadované hodnoty.

- BMI > 35 kg/min,
- alkoholismus či užívání drog,
- psychologická nestabilita,
- špatné sociální zázemí.

Nekardiovaskulární komorbidity

Mezi nejčastější nekardiovaskulární komorbidity patří:

- diabetes mellitus (doporučená léčba SGLT2 inhibitory – indikace IA. Metformin je stále považován za bezpečný lék. GLP1 agonisté snižují riziko kardiovaskulárních příhod. Inzulinová léčba, je-li potřeba. Sulfonylurea není doporučena),
- onemocnění štítné žlázy,
- obezita,
- chatrné zdraví a kachexie,
- deficit železa a anémie,
- renální dysfunkce,
- elektrolytová dysbalance – hypo- či hyperkalemie, hypo- či hypernatremie,
- plicní onemocnění,
- hyperlipidemie,
- dna a jiné artritidy,
- erketilní dysfunkce,
- deprese,
- rakovina,
- infekce.

Hlavní poselství ESC guidelines pro srdeční selhání 2021

1. Pacienti se srdečním selháním jsou klasifikováni podle ejekční frakce.
2. Měření ejekční frakce a stanovení hladin natriuretických peptidů mají hlavní roli v diagnostice srdečního selhání.
3. ACE-I nebo ARNI, betablokátory, MRA a SGLT2 inhibitory jsou základní léky pro nemocné se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí.
4. ICD je doporučen nemocným se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí ischemické etiologie, ale může být zvažován i u neischemické etiologie.
5. CRT je doporučeno nemocným se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí se sinusovým rytmem a blokem levého raménka Tawarova.
6. Metody léčby pokročilého srdečního selhání, jako například transplantace srdce, mají být zvažovány u vhodných nemocných.
7. ACE-I, ARNI, betablokátory a MRA jsou doporučeny u nemocných s mid range ejekční frakcí.
8. Diagnóza HFpEF vyžaduje potvrzení srdeční strukturální a funkční abnormality, zvýšení natriuretických peptidů a diastolickou dysfunkci. Diastolický zátěžový test je doporučen v případech nejasností.
9. Dodnes žádná léčba nemá data pro zlepšení prognózy HFpEF (poznámka: guidelines vyšla před prezentací studie EMPEROR-Preserved).

10. Je doporučeno, aby všichni nemocní se srdečním selháním byli sledováni multidisciplinárně.
11. Cvičení je doporučeno všem, kdo mají schopnost zlepšit funkční kapacitu a snížit hospitalizace.
12. Refrakterní pacienti na léčbu mají být zváženi na transplantaci srdce.
13. Nejčastější prezentace akutního srdečního selhání je: akutní plicní edém, pravostranné srdeční selhání či kardiogenní šok.
14. Léčba akutního srdečního selhání je založena na diureticích pro kongesci, inotropicích a krátkodobé mechanické podpoře.
15. Pacienti hospitalizovaní pro srdeční selhání mají být pečlivě vyšetřeni pro kongesci a perorální léčba má být optimalizována před propuštěním.
16. Pacienti s fibrilací síní mají být antikoagulováni, má být snaha o kontrolu rytmu, včetně katérové ablace.
17. Operační řešení či TAVI mají být zvažovány u nemocných s aortální stenózou.
18. Pacienti s mitrální insuficiencí mají být zváženi ke katetrizačnímu ošetření, pacienti se sekundární mitrální insuficiencí a s ischemickou chorobou srdeční mají být doporučeni na chirurgické řešení.
19. Pacienti s diabetem mellitem II. typu mají být léčeni SGLT2 inhibitory.
20. Pacienti mají být pravidelně kontrolováni na anémii, deficit železa a doplnění železa je doporučeno u nemocných s ejekční frakcí < 45 %, u hospitalizovaných nemocných < 50 %.

LITERATURA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European heart journal. 2021;00:1-128. doi: 101093/eurheartj/ehab 368.