

A szívelégtelenség új megközelítése

Karlócai Kristóf

Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika

Pulmonológus Továbbképzés

2016. január 29.

Mercure Buda Hotel

Az előadás összeállításában nyújtott segítségért köszönet dr Nyolczas Noémi tanárnőnek

A szívelégtelenség epidemiológiája

A szívelégtelenség prevalenciája

- 15 millió szívelégtelenségben szenvedő beteg Európában
- 6 millió szívelégtelenségben szenvedő beteg az USA-ban
- 180 000 -200 000 szívelégtelenségben szenvedő beteg Magyarországon – becsült adat

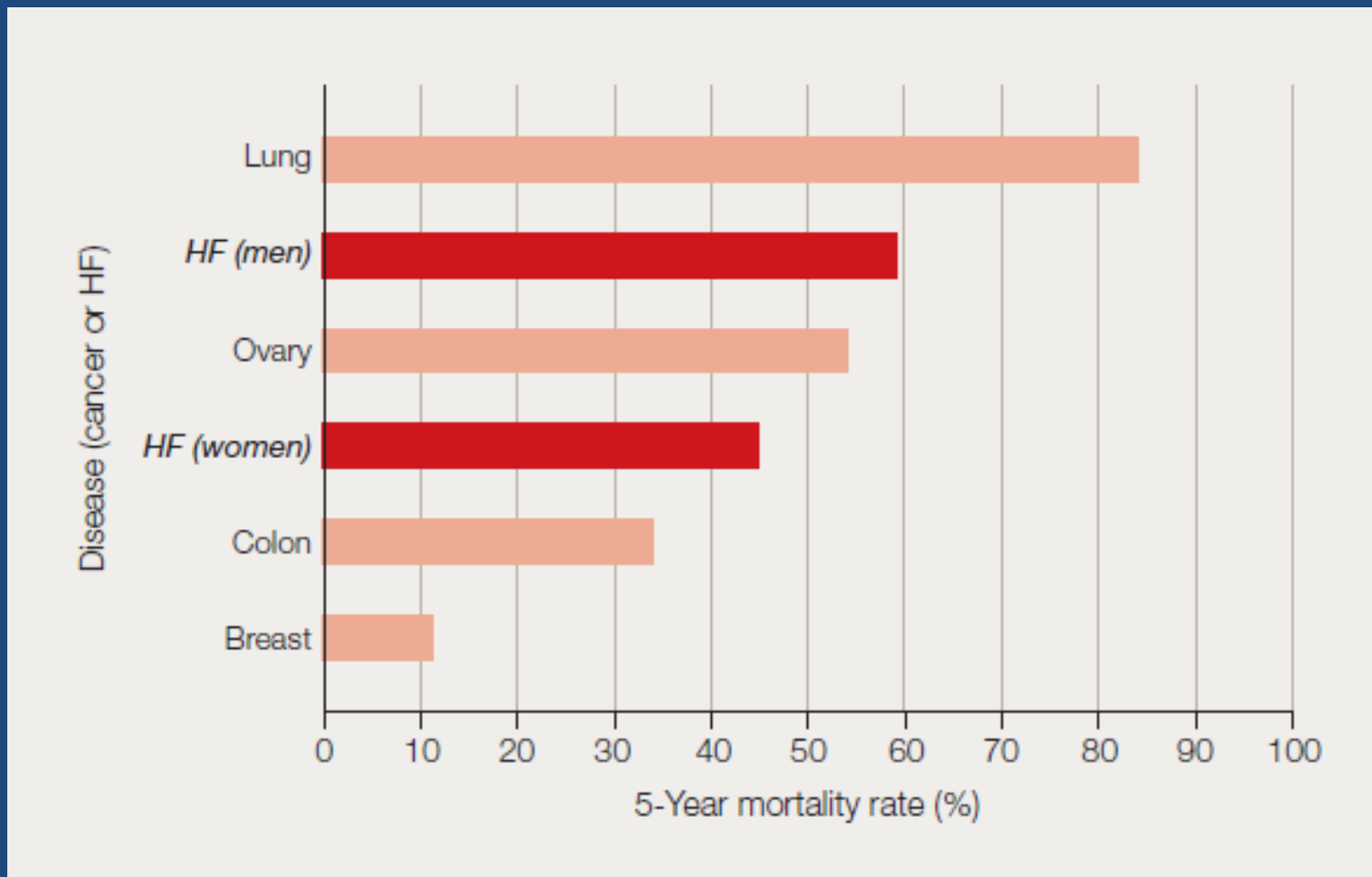
Magyarországi adatok

- Prevalencia: 1,6% - 160 000 beteg

A szívelégtelenség mortalitása

- Egy éves mortalitás: 20%
- Négy éves mortalitás: 50%
- NYHA IV stádiumú betegek 1 éves mortalitása:
50%

A szívelégtelenség 5 éves mortalitása



Magyarországi adatok

- Új betegek
 - 1. éves mortalitása: 27% (25%)
 - 1. éves rehospitalizációs aránya: 15-25%

A krónikus szívelégtelenség típusai

A SZE diagnóízisa

- HF-REF

,reduced'

- Tipikus HF panaszok
- Tipikus SZE tünetek
- Csökkent EF

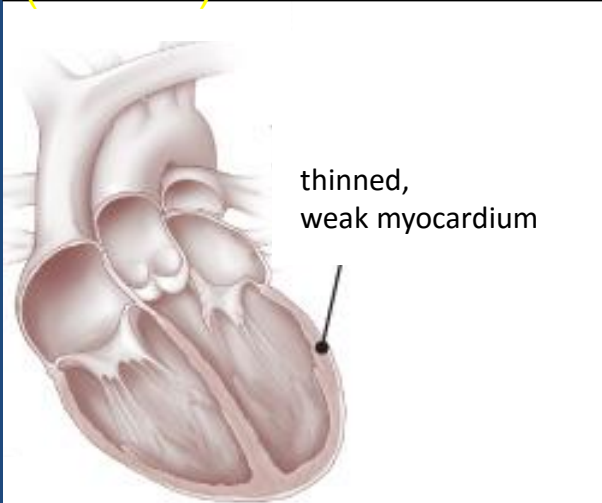
- HF-PEF

,preserved'

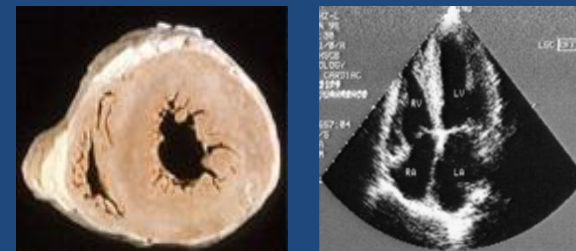
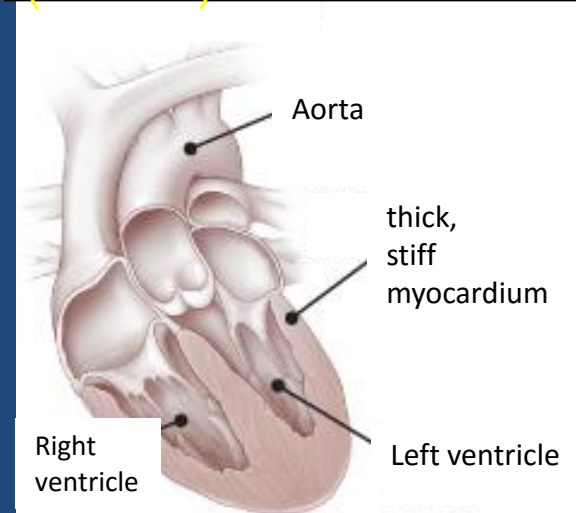
- Tipikus HF panaszok
- Tipikus SZE tünetek
- Normál (közel normál) EF (BK nem dilatált)
- Van SZE-el kapcsolatos strukturális eltérés (BK hypertrophia, BP tágulat, diasztolés diszf)

A szívelégtelenség típusai

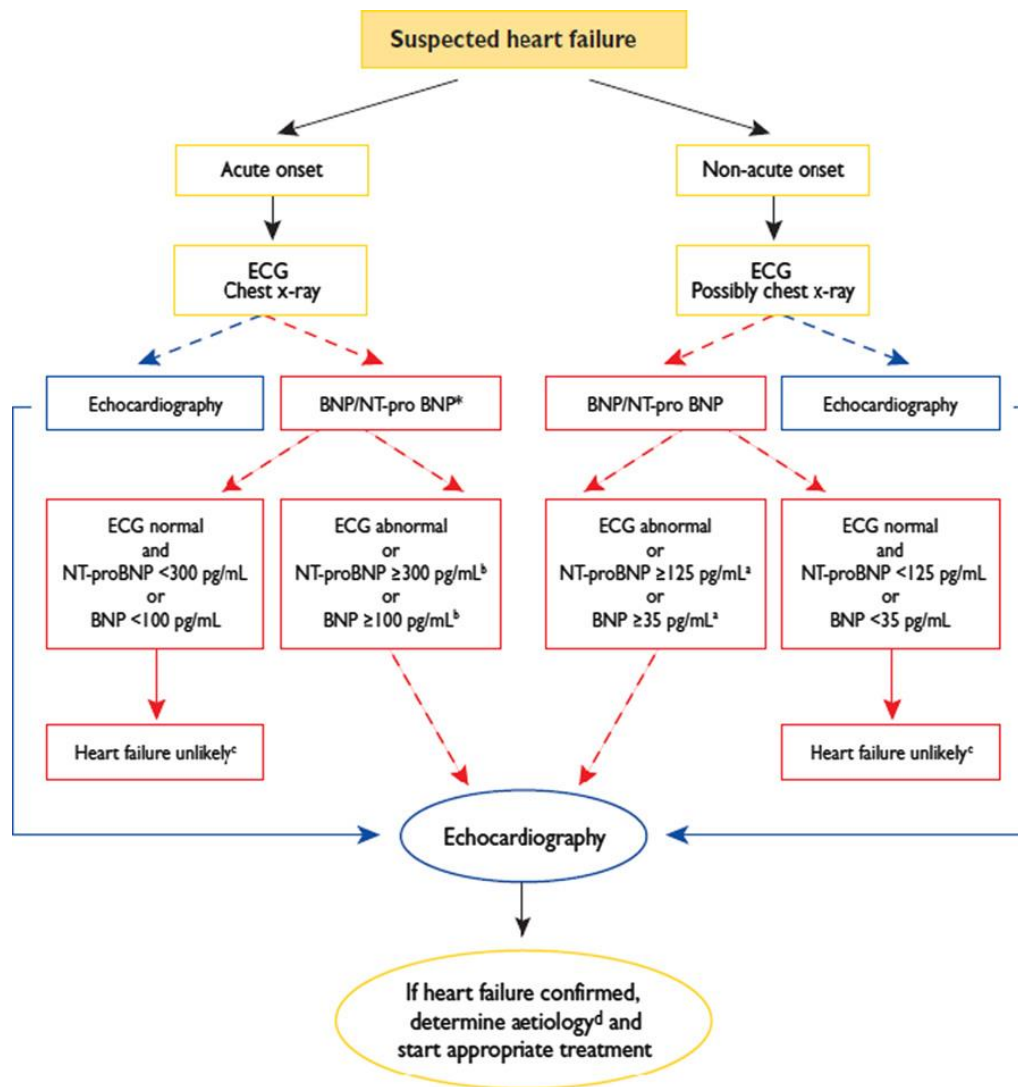
Systolic Heart Failure (HFREF)



Diastolic Heart Failure (HFPEF)



SZE diagnózis



Diasztolés diszfunkció echos jelei

Table 2 – Common echocardiographic measures of left ventricular diastolic dysfunction in patients with heart failure.

Measurement	Abnormality	Clinical implications
e' E/e' ratio	Decreased (<8 cm/s septal, <10 cm/s lateral, or <9 cm/s average) High (> 15) Low (<8) Intermediate (8–15)	Delayed LV relaxation High LV filling pressure Normal LV filling pressure Grey zone (additional parameters necessary)
Mitral inflow E/A ratio	'Restrictive' (>2) 'Impaired relaxation' (<1) Normal (1–2)	High LV filling pressure Volume overload Delayed LV relaxation Normal LV filling pressure Inconclusive (may be 'pseudonormal')
Mitral inflow during Valsalva manoeuvre (A pulm–A mitral) duration	Change of the 'pseudonormal' to the 'impaired relaxation' pattern (with a decrease in E/A ratio \geq 0.5) > 30 ms	High LV filling pressure (unmasked through Valsalva) High LV filling pressure

A pulm–A mitral=Time difference between pulmonary vein flow A–wave duration and mitral flow A–wave duration; E/A=ratio of early to late diastolic mitral inflow waves; e'=early diastolic velocity of mitral annulus; E/e'=ratio of the mitral inflow E wave to the tissue Doppler e' wave; HF=heart failure; LV=left ventricular.

A krónikus szívelégtelenség therápiája

Milyen fegyvereink vannak?



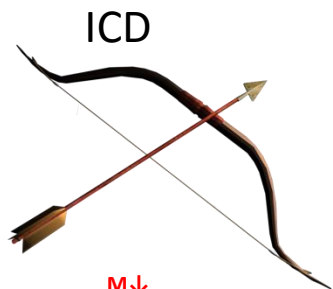
M↓



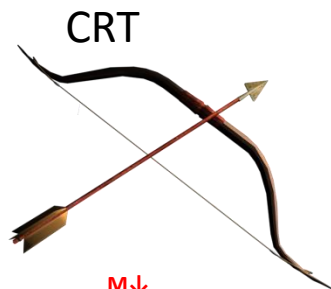
M↓



M↓



M↓



M↓



ACE inhibitorok szisztolés szívelégtelenségben

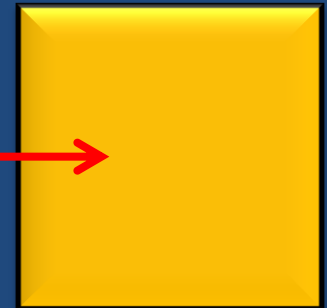
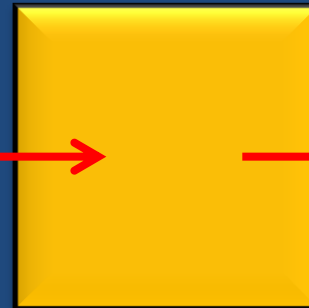
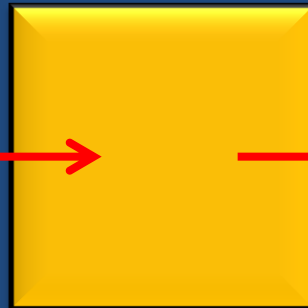
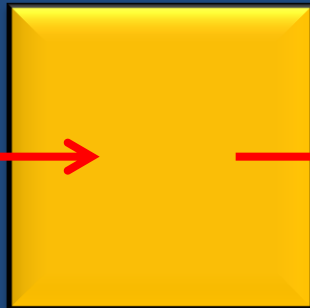
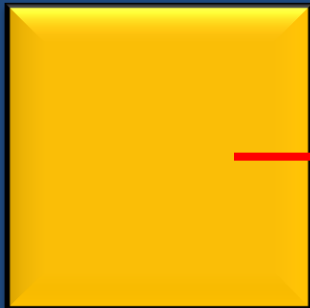
Post AMI
LV dysfunction
NYHA I

Tünetmentes
LV dysfunction
NYHA I

Enyhe
CHF
NYHA II

Közép-súlyos
CHF
NYHA III

Súlyos
CHF
NYHA IV



SAVE/AIRE/
TRACE

SOLVD Treatment

CONSENSUS

SOLVD Prevention

SOLVD Prevention 12 éves FUP

Béta receptor blokkolók szisztolés szívelégtelenségben

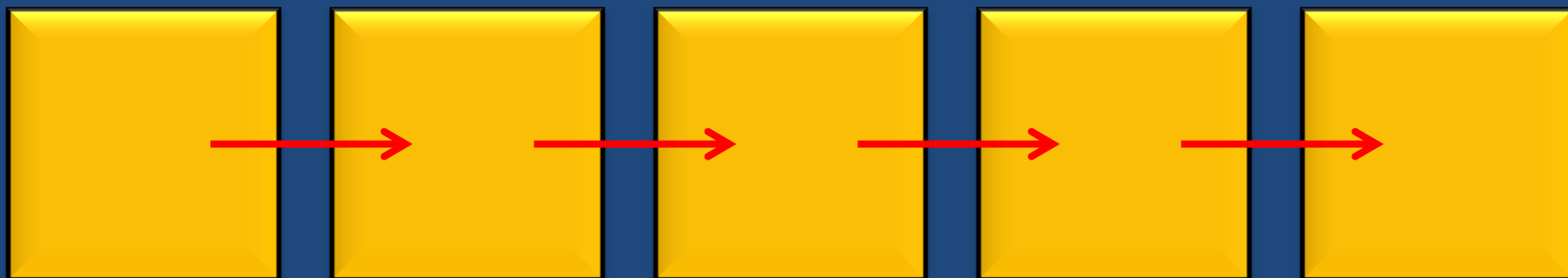
Post AMI
LV dysfunctio
NYHA I

Tünetmentes
LV dysfunctio
NYHA I

Enyhe
CHF
NYHA II

Közép-súlyos
CHF
NYHA III

Súlyos
CHF
NYHA IV



CAPRICORN

MERIT HF

CIBIS II

COPERNICUS

Mineralokortikoid receptor antagonisták szisztolés szívelégtelenségben

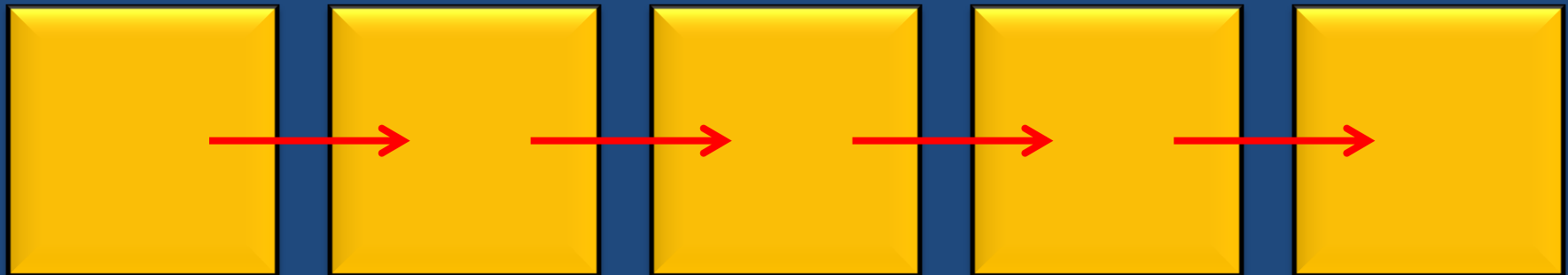
Post AMI
LV dysfunctio
NYHA I

Tünetmentes
LV dysfunctio
NYHA I

Enyhe
CHF
NYHA II

Közép-súlyos
CHF
NYHA III

Súlyos
CHF
NYHA IV



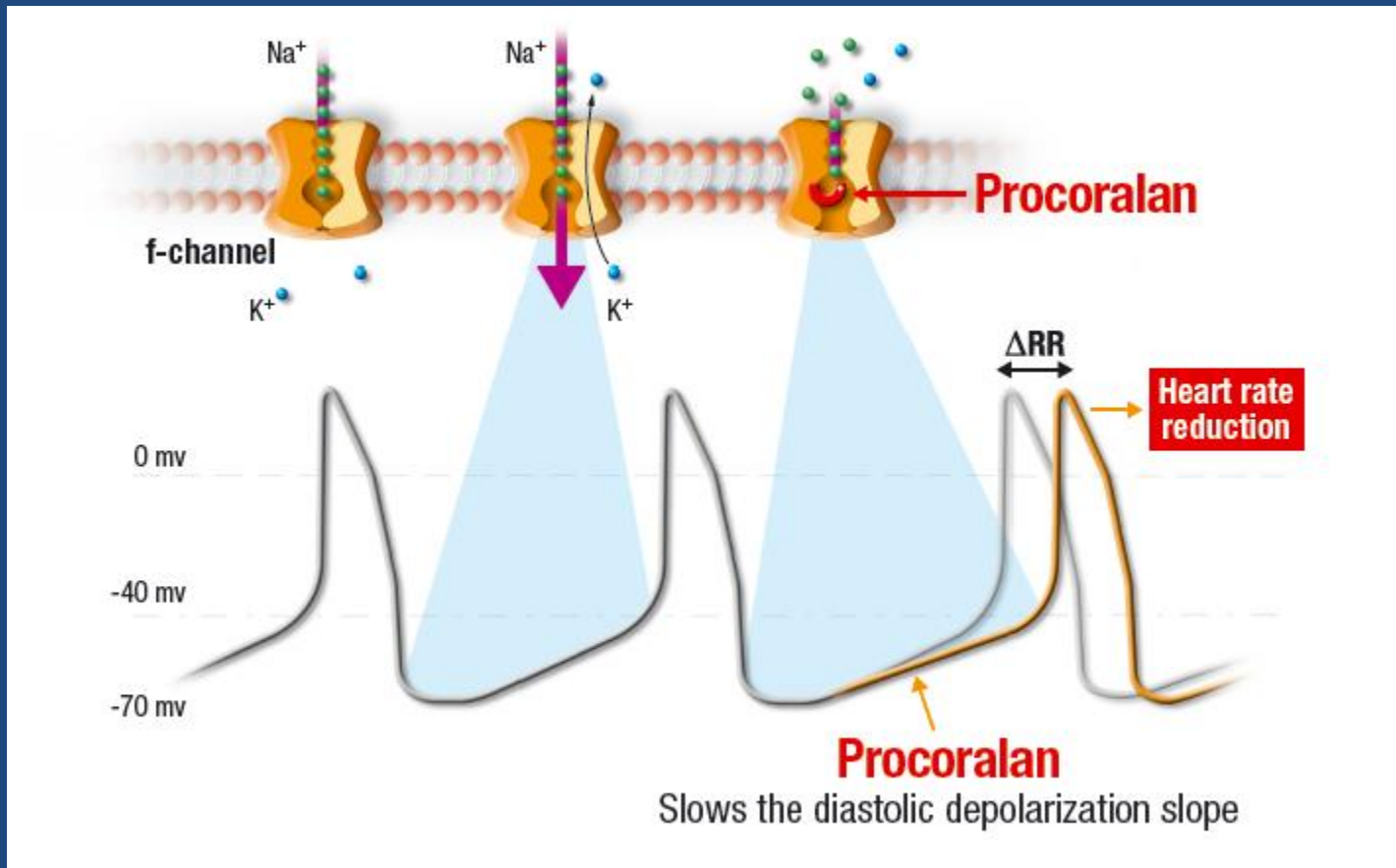
EPHESUS

EMPHASIS

RALES

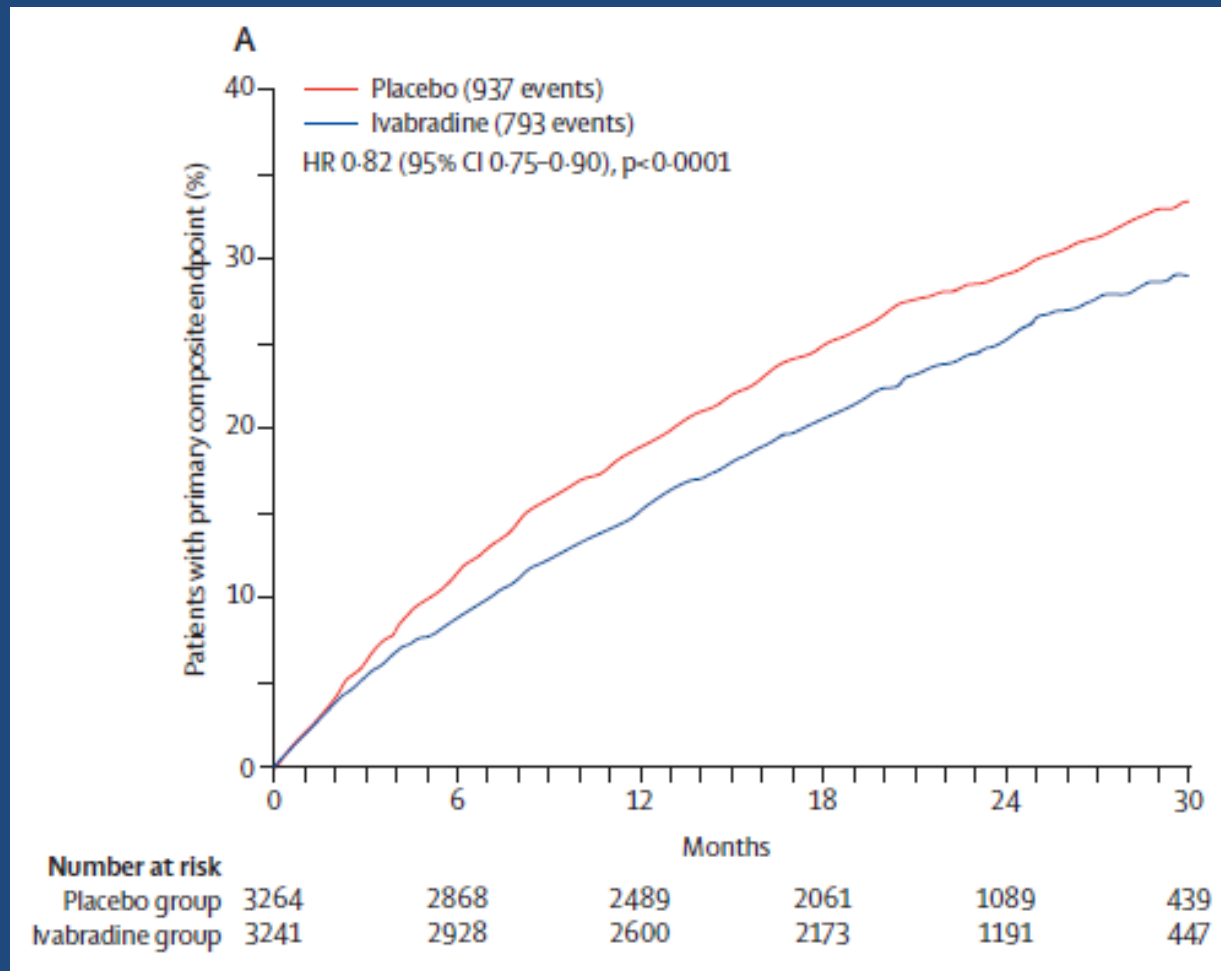
Ivabradin

Az ivabradin hatásmechanizmusa



SHIFT study

CV death, hospital admission for worsening HF

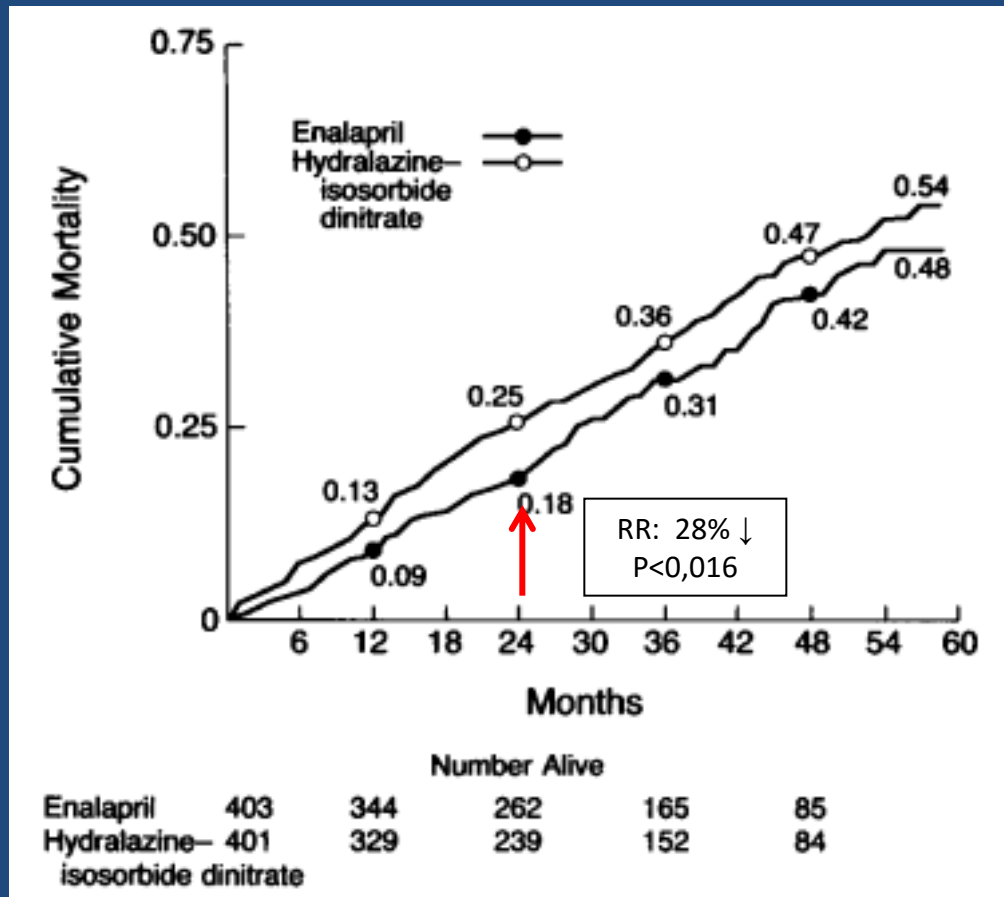


Ajánlás - ACCF/AHA 2013

2015. április 15. - FDA befogadás

Direkt vazodilatátor
(hydralazin + nitrát)
kombináció

V-HeFT II vizsgálat



Digitális

DIG vizsgálat

5554 beteg, 1687 SeDig szint méréssel, 3861 beteg placebo
kezeléssel

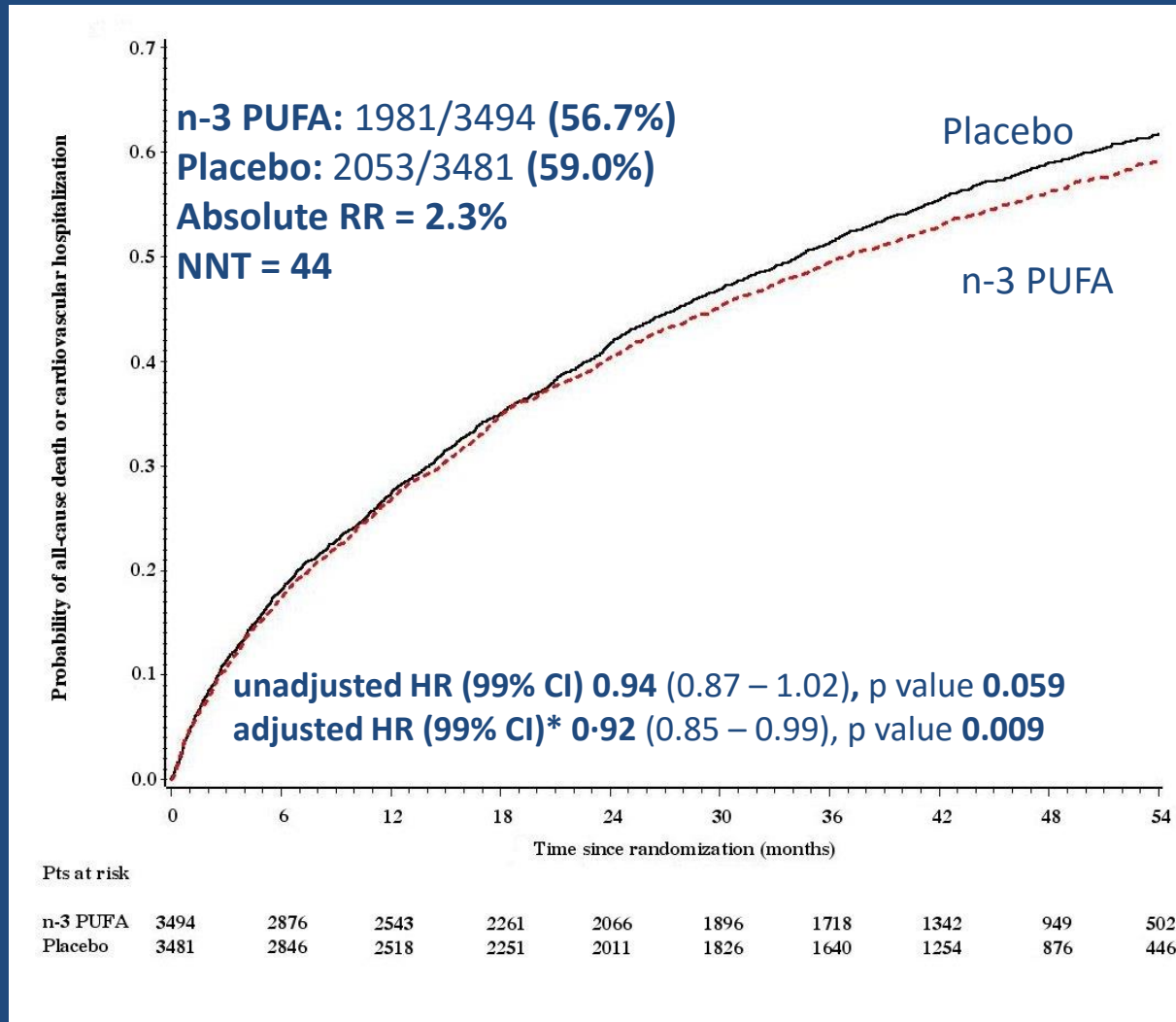
- SZE, S.R.
- Mortalitás nem csökkent
- Re-hospitalizáció száma szignifikánsan csökkent

Digoxin krónikus szívelégtelenségben

- **csökkenti az újabb hospitalizációt**
- csökkenti a mortalitást
- alkalmazására sinus ritmusban IA indikációval rendelkezünk
- pitvarfibrillációban növeli az RR intervallumot

Omega-3 többszörösen
telítetlen zsírsavak

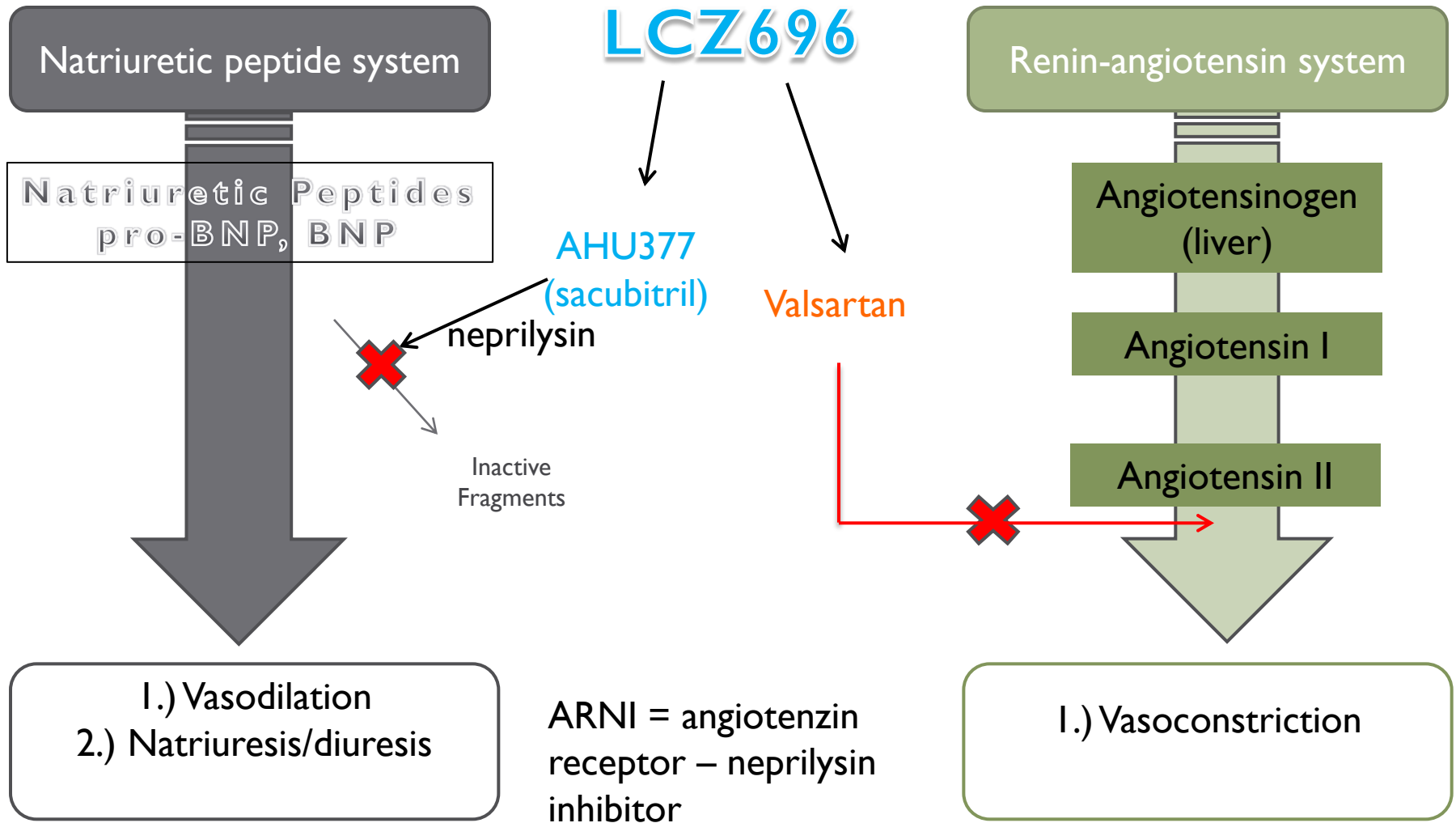
Time to all-cause death or hospitalisation for CV reasons



ARNI

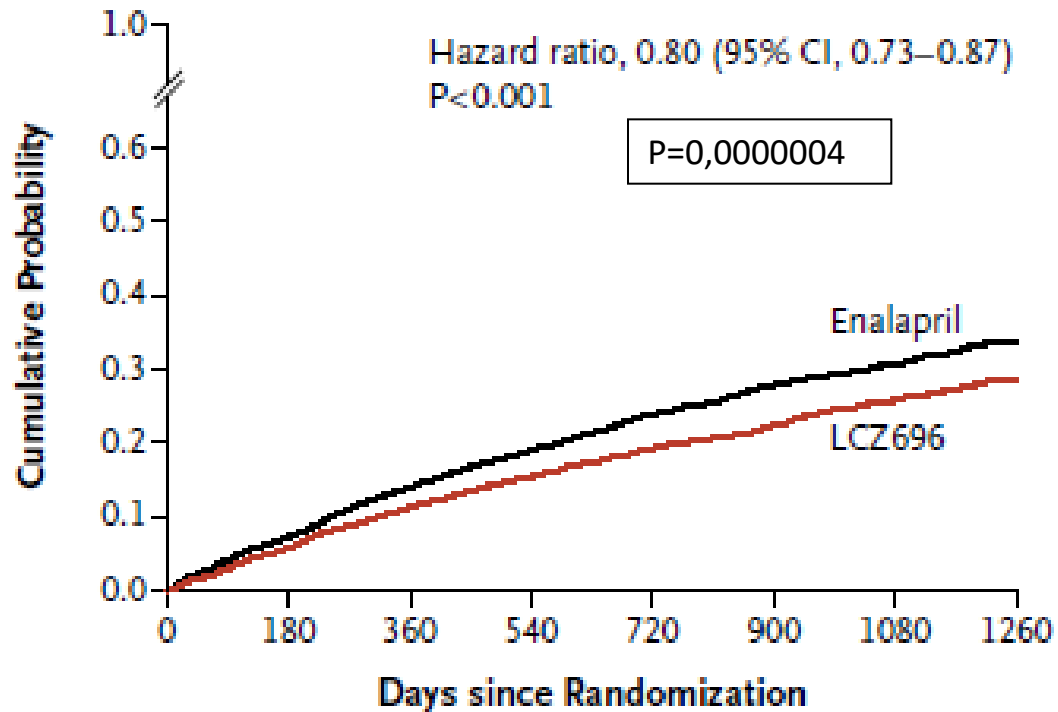
(angiotenzin receptor/neprilysin
inhibitor)

Background: Neprilysin Inhibition (NI)



PARADIGM HF vizsgálat

A Primary End Point



No. at Risk

LCZ696	4187	3922	3663	3018	2257	1544	896	249
Enalapril	4212	3883	3579	2922	2123	1488	853	236

Tünetes SZE-ben NYHA II-IV

ACEI (BB mellé) EF < 40% esetén

BB (ACEI mellé) EF < 40% esetén

MRA tünetek és EF < 35% mellett

Pharmacological treatments indicated in potentially all patients with symptomatic (NYHA functional class II–IV) systolic heart failure

Recommendations	Class	Level
An ACE inhibitor is recommended, in addition to a beta-blocker, for all patients with an EF \leq 40% to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	I	A
A beta-blocker is recommended, in addition to an ACE inhibitor (or ARB if ACE inhibitor not tolerated), for all patients with an EF \leq 40% to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	I	A
An MRA is recommended for all patients with persisting symptoms (NYHA class II–IV) and an EF \leq 35%, despite treatment with an ACE inhibitor (or an ARB if an ACE inhibitor is not tolerated) and a beta-blocker, to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	I	A

ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; EF = ejection fraction; HF = heart failure; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association.

Béta-blokkoló krónikus szívelégtelenségben

- veszélyes és nem javasolt, mert a bradykardia rontja a perctérfogatot
- csak akkor adható, ha egyéb indikáció van az alkalmazására
- nem javasolt, mert hypotonizál
- **önmagában is indikált**

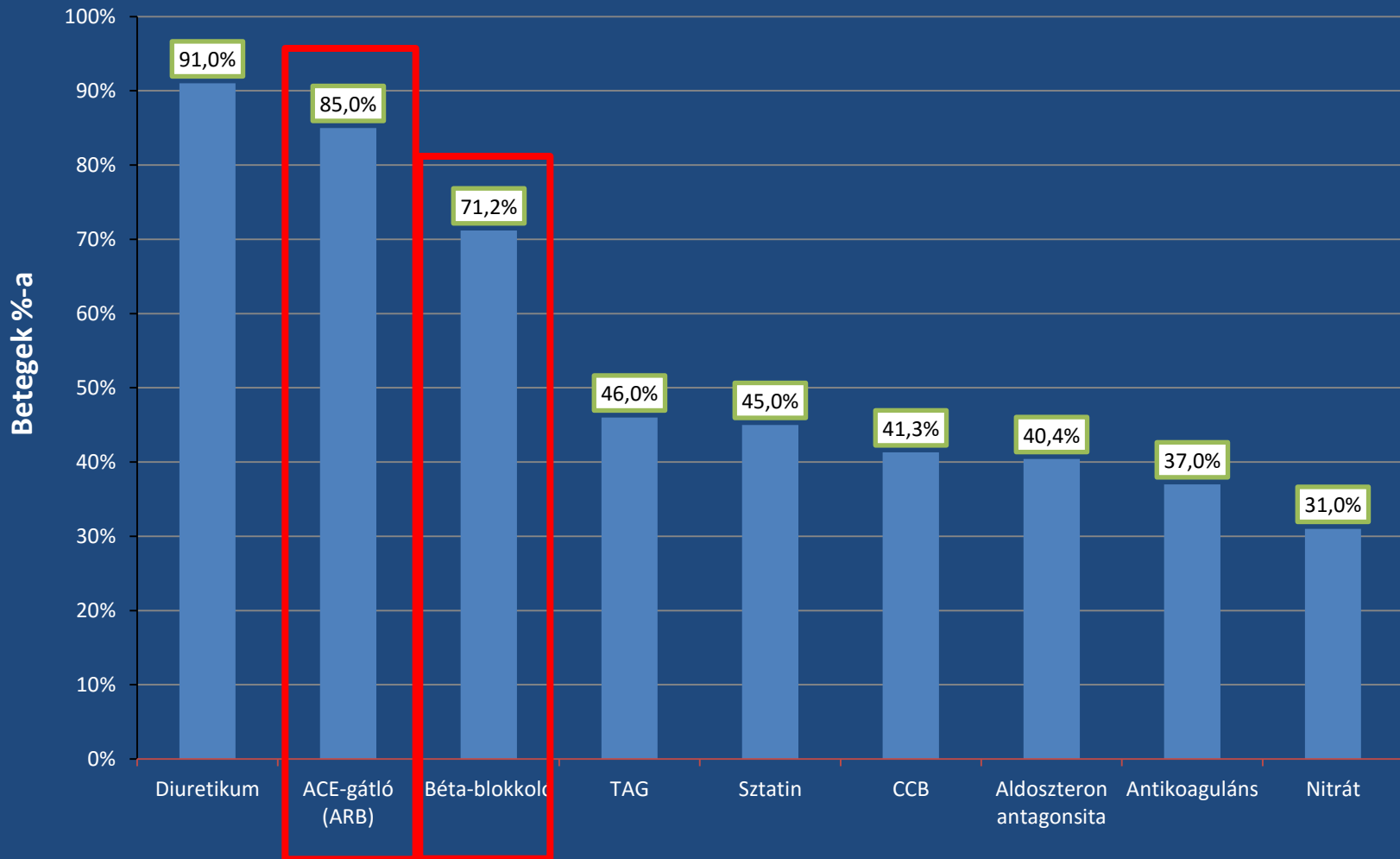
ACEI, BB MRA dózisek

Table 4 – Evidence-based doses of disease-modifying drugs used in key randomized trials in heart failure (or after myocardial infarction).

	Starting dose (mg)	Target dose (mg)
ACE inhibitor		
Captopril	6.25 t.i.d.	50 t.i.d.
Enalapril	2.5 b.i.d.	10–20 b.i.d.
Lisinopril	2.5–5.0 o.d.	20–35 o.d.
Ramipril	2.5 o.d.	5 b.i.d.
Trandolapril	0.5 o.d.	4 o.d.
Beta-blocker		
Bisoprolol	1.25 o.d.	10 o.d.
Carvedilol	3.125 b.i.d.	25–50 b.i.d.
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5/25 o.d.	200 o.d.
Nebivolol	1.25 o.d.	10 o.d.
ARB		
Candesartan	4 or 8 o.d.	32 o.d.
Valsartan	40 b.i.d.	160 b.i.d.
Losartan	50 o.d.	150 o.d.
MRA		
Eplerenone	25 o.d.	50 o.d.
Spironolactone	25 o.d.	25–50 o.d.

ACE=Angiotensin-converting enzyme; ARB=angiotensin receptor blocker; b.i.d.=bis in die (twice daily); MRA=mineralocorticoid receptor antagonist; o.d.=omni die (once every day); t.i.d.=ter in die (three times daily).

A szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelésében alkalmazott gyógyszerek használatának arányai Mo-n



Az ACE inhibitor alkalmazás optimalizálása

- Populációs szinten
 - Növelni kell az ACE inhibitorot kapó betegek arányát
- Egyének szintjén
 - El kell érni az optimális dózist

Az ACE inhibitor alkalmazás kontraindikációi

- Korábbi ACE inhibitor adás kapcsán tapasztalt angio-oedema → ARB
- Korábbi ACE inhibitor adás kapcsán tapasztalt anuriát okozó veseelégtelenség → direkt vazodilatátor kombináció
- Terhesség → direkt vazodilatátor kombináció
- Két oldali súlyos a. renalis stenosis

Az ACE inhibitor intolerancia okai

- Köhögés
- Hypotónia
- Vese funkció romlás

Az ACE inhibitor kezelés kapcsán felmerülő problémák I.

- Köhögés
 - Csak akkor jelent intoleranciát, ha az életminőséget kifejezetten rontja
- Köhögés okozta intolerancia
 - ARB adás javasolt

Az ACE inhibitor kezelés kapcsán felmerülő problémák II.

- Hypotónia
 - Tünetmentes
 - rendszerint nem igényel teendőt
 - Tüneteket okozó
 - Egyéb hypotonizáló szerek (pl. diuretikumok) dózisának csökkentése vagy elhagyása
- Hypotónia okozta intolerancia
 - Direkt vazodilatátor kombináció (hydralazin + nitrát) adása javasolt

Az ACE inhibitor kezelés kapcsán felmerülő problémák III.

- Vesefunkció romlás, hyperkalaemia
 - dózisemelés + 1 hét, max 6 hó
 - Enyhe fokban - törvényszerű
 - Kreat $\leq 265 \mu\text{mol/l}$, vagy a kiinduló szint 150%, eGFR ≥ 25 ml/perc/1,73m², K⁺ $\leq 5,5$ mmol/l - elfogadható
 - Nefrotoxikus szerek és egyéb K szintet emelő szerek elhagyása megfontolandó
 - Kreat $> 265 \mu\text{mol/l}$ vagy a kiinduló szint 150%, eGFR < 25 ml/perc/1,73m², K⁺ $> 5,5$ mmol/l - az ACEi dózisát meg kell felelni
 - Kreat $> 310 \mu\text{mol/l}$ vagy a kiinduló szint kétszerese, eGFR < 20 ml/perc/1,73m², K⁺ $> 6,0$ mmol/l - az ACEi-t el kell hagyni
- Vesefunkció romlás, hyperkalaemia okozta intolerancia
 - Direkt vazodilatátor kombináció (hydralazin + nitrát) adása javasolt

A béta blokkoló alkalmazás optimalizálása

- Populációs szinten
 - Növelni kell a béta blokkolót kapó betegek arányát
- Egyének szintjén
 - El kell érni az optimális dózist

Béta blokkoló alkalmazás kontraindikációi

- Asthma bronchiale → ivabradin
- II-III fokú AV block pacemaker nélkül → PM

A béta blokkoló intolerancia okai

- Hypotonia
- Bradycardia
- A szívelégtelenség progressziója

A béta blokkoló kezelés kapcsán felmerülő problémák I.

- Hypotónia

- Tünetmentes

- rendszerint nem igényel teendőt

- Tüneteket okozó

- Egyéb hypotonizáló szerek (pl. diuretikumok) dózisának csökkentése vagy elhagyása

- BB szelekció - ne adjunk vazodilatátor szereket (carvedilol, nebivolol) → BISOPROLOL, METOPROLOL CR/XL

- Hypotónia okozta intolerancia

- IVABRADIN

A béta blokkoló kezelés kapcsán felmerülő problémák II.

BRADYCARDIA

- Ne adjunk inverz agonista szereket (metoprolol, bisoprolol) → CARVEDILOL, NEBIVOLOL
- Béta blokkoló kezelés egyáltalán nem alkalmazható
 - Kezelés előtti jelentős bradycardia ($fr < 50/min$)
 - Minimalis dózisú BB kezelés során kialakuló jelentős bradycardia ($fr < 50/min$)
 - Kezelés előtti II-III fokú A-V block
 - Minimalis dózisú BB kezelés során kialakuló II-III fokú A-V block
- Alacsony dózisú béta blokkoló alkalmazható
 - Szignifikáns bradycardia vagy II-III fokú A-V block miatt dózis emelés nem lehetséges

A béta blokkoló kezelés kapcsán felmerülő problémák III.

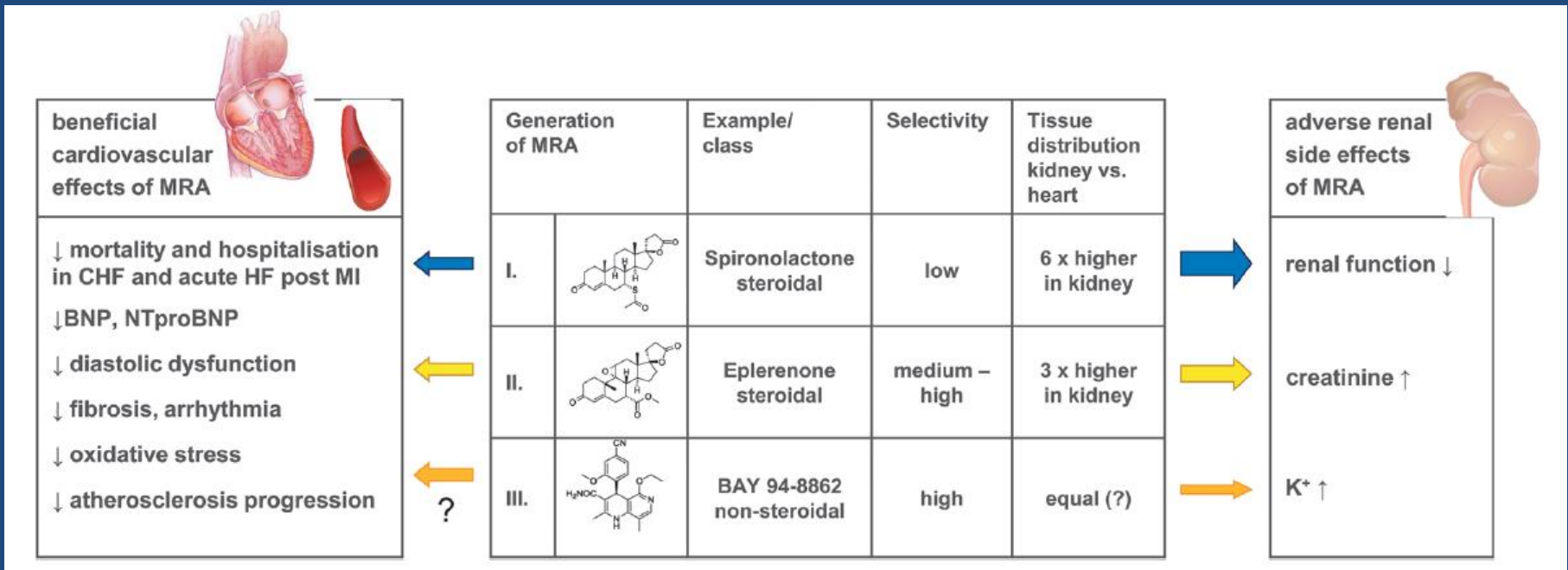
A SZÍVELÉGTELENSÉG PROGRESSZIÓJA

- Haemodinamikailag instabil beteg
- Stabilizálás után újra BB

A mineralokortikoid receptor antagonisták kezelésénél felmerülő problémák

- Vesefunkció romlás, hyperkalaemia
 - dózisémelés + 1 és 4 hét
 - max 6 hó
 - Kreat $\leq 220 \mu\text{mol/l}$, eGFR $> 30 \text{ ml/perc}/1,73\text{m}^2$, $\text{K}^+ \leq 5,5 \text{ mmol/l}$ - elfogadható
 - Nefrotoxikus szerek és egyéb K szintet emelő szerek elhagyása megfontolandó
 - Kreat $> 220 \mu\text{mol/l}$, eGFR $< 30 \text{ ml/perc}/1,73\text{m}^2$, $\text{K}^+ > 5,5 \text{ mmol/l}$ - a mineralokortikoid receptor antagonisták dózisént meg kell felezni
 - Kreat $> 310 \mu\text{mol/l}$, eGFR $< 20 \text{ ml/perc}/1,73\text{m}^2$, $\text{K}^+ > 6,0 \text{ mmol/l}$ - a mineralokortikoid receptor antagonisták kezelést el kell hagyni

Mineralokortikoid receptor antagonisták (MRA)



IV.			very high	...x higher in heart	No hyperkalemia
-----	--	--	-----------	----------------------	-----------------

Másodvonalbeli kezelések SZE NYHA II-IV-ben

ARB - EF < 40% mellett, ha ACEI ↔ □

- ha MRA-t nem tolerálja

Ivabradin - SR-ban EF < 35% és fr > 70 és további tünetek mellett BB és ACEI ellenére

- esetleg a BB-t nem tolerálónak, ha ACEI-t és MRA-t szednek

Digoxin – SR-ban, ha EF < 45% és BB-t nem tolerál: esetleg jav (hosp ↓)
- esetleg BB mellett is, ha a tünetek nem szűnnek (ACEI és MRA legyen)

Hydralazin – ISDN

- ha sem ACEI-t, sem ARB-t nem tol. EF < 45% tág BK mellett (BB és MRA legyen)

- esetleg BB, ACEI és MRA mellé, ha tünetes marad (EF < 35%, BK ↑)

Ω-3 zsírsav – ACEI, BB és MRA mellé esetleg

Other treatments with less-certain benefits in patients with symptomatic (NYHA class II–IV) systolic heart failure

Recommendations	Class	Level
ARB		
Recommended to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death in patients with an EF ≤40% and unable to tolerate an ACE inhibitor because of cough (patients should also receive a beta-blocker and an MRA).	I	A
Recommended to reduce the risk of HF hospitalization in patients with an EF ≤40% and persisting symptoms (NYHA class II–IV) despite treatment with an ACE inhibitor and a beta-blocker who are unable to tolerate an MRA.	I	A
Ivabradine		
Should be considered to reduce the risk of HF hospitalization in patients in sinus rhythm with an EF ≤35%, a heart rate remaining ≥70 b.p.m., and persisting symptoms (NYHA class II–IV) despite treatment with an evidence-based dose of beta-blocker (or maximum tolerated dose below that), ACE inhibitor (or ARB), and an MRA (or ARB).	IIa	B
May be considered to reduce the risk of HF hospitalization in patients in sinus rhythm with an EF ≤35% and a heart rate ≥70 b.p.m. who are unable to tolerate a beta-blocker. Patients should also receive an ACE inhibitor (or ARB) and an MRA (or ARB).	IIb	C
Digoxin		
May be considered to reduce the risk of HF hospitalization in patients in sinus rhythm with an EF ≤45% who are unable to tolerate a beta-blocker (ivabradine is an alternative in patients with a heart rate ≥70 b.p.m.). Patients should also receive an ACE inhibitor (or ARB) and an MRA (or ARB).	IIb	B
May be considered to reduce the risk of HF hospitalization in patients with an EF ≤45% and persisting symptoms (NYHA class II–IV) despite treatment with a beta-blocker, ACE inhibitor (or ARB), and an MRA (or ARB).	IIb	B
H-ISDN		
May be considered as an alternative to an ACE inhibitor or ARB, if neither is tolerated, to reduce the risk of HF hospitalization and risk of premature death in patients with an EF ≤45% and dilated LV (or EF ≤35%). Patients should also receive a beta-blocker and an MRA.	IIb	B
May be considered to reduce the risk of HF hospitalization and risk of premature death in patients in patients with an EF ≤45% and dilated LV (or EF ≤35%) and persisting symptoms (NYHA class II–IV) despite treatment with a beta-blocker, ACE inhibitor (or ARB), and an MRA (or ARB).	IIb	B
An n=3 PUFA preparation may be considered to reduce the risk of death and the risk of cardiovascular hospitalization in patients treated with an ACE inhibitor (or ARB), beta-blocker, and an MRA (or ARB).	IIb	B

ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; CHARM-Added = Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Added; EF = ejection fraction; HF = heart failure; H-ISDN = hydralazine and isosorbide dinitrate; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association; PUFA = polyunsaturated fatty acid.

Az ARB kezelés kapcsán felmerülő problémák I.

- Hypotónia
 - Tünetmentes
 - rendszerint nem igényel teendőt
 - Tüneteket okozó
 - Egyéb hypotonizáló szerek (pl. diuretikumok) dózisának csökkentése vagy elhagyása
- Hypotónia okozta intolerancia
 - Direkt vazodilatátor kombináció (hydralazin + nitrát) adása javasolt

Az ARB inhibitor kezelés kapcsán felmerülő problémák II.

- Vesefunkció romlás, hyperkalaemia
 - dózisemelés + 1 hét
 - max 6 hó
 - Enyhe fokban - törvényszerű
 - Kreat $\leq 265 \mu\text{mol/l}$, vagy a kiinduló szint 150%, eGFR $\geq 25 \text{ ml/perc/1,73m}^2$, $\text{K}^+ \leq 5,5 \text{ mmol/l}$ - elfogadható
 - Nefrotoxikus szerek és egyéb K szintet emelő szerek elhagyása megfontolandó
 - Kreat $> 265 \mu\text{mol/l}$ vagy a kiinduló szint 150%, eGFR $< 25 \text{ ml/perc/1,73m}^2$, $\text{K}^+ > 5,5 \text{ mmol/l}$ - az ARB dózisát meg kell felezni
 - Kreat $> 310 \mu\text{mol/l}$ vagy a kiinduló szint kétszerese, eGFR $< 20 \text{ ml/perc/1,73m}^2$, $\text{K}^+ > 6,0 \text{ mmol/l}$ - az ARB-t el kell hagyni
- Vesefunkció romlás, hyperkalaemia okozta intolerancia
 - Direkt vazodilatátor kombináció (hydralazin + nitrát) adása javasolt

Diuretikum

- El kell kerülni a széleskörben megfigyelhető diuretikum abusust
- legkisebb diuretikum dózis
- Volumen kontroll
- Szekvenciális nefron blokádnak szükséges (a distalis tubularis hypertrophia elkerülés céljából)
- A diuretikus terápia újabb lehetőségei:
 - Vazopresszin antagonisták
 - Nátriuretikus peptid analógok
 - Veno-venosus ultrafiltráció

Diuretikumok adagja

Table 6 – Doses of diuretics commonly used to treat heart failure (with and without a preserved ejection fraction, chronic and acute).

Diuretics	Initial dose (mg)		Usual daily dose (mg)	
Loop diuretics^a				
Furosemide	20–40		40–240	
Bumetanide	0.5–1.0		1–5	
Torasemide	5–10		10–20	
Thiazides^b				
Bendroflumethiazide	2.5		2.5–10	
Hydrochlorothiazide	25		12.5–100	
Metolazone	2.5		2.5–10	
Indapamide ^c	2.5		2.5–5	
Potassium-sparing diuretics^d				
	+ACEi/ARB	–ACEi/ARB	+ACEi/ARB	–ACEi/ARB
Spironolactone/eplerenone	12.5–25	50	50	100–200
Amiloride	2.5	5	5–10	10–20
Triamterene	25	50	100	200

ACEi = Angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker.

^a Oral or intravenous; dose might need to be adjusted according to volume status/weight; excessive doses may cause renal impairment and ototoxicity.

^b Do not use thiazides if estimated glomerular filtration rate < 30 mL/min, except when prescribed synergistically with loop diuretics.

^c Indapamide is a non-thiazide sulphonamide.

^d A mineralocorticoid antagonist (MRA) i.e. spironolactone/eplerenone is always preferred. Amiloride and triamterene should not be combined with an MRA.

A krónikus systoles szívelégtelenség gyógyszeres kezelése

Volumen
kontroll

Elsővonalbeli szerek

Diuretikum

ARNI

Béta-
Blokkoló

MR-
antagonista

ARB

Direkt
vazodilatátorok

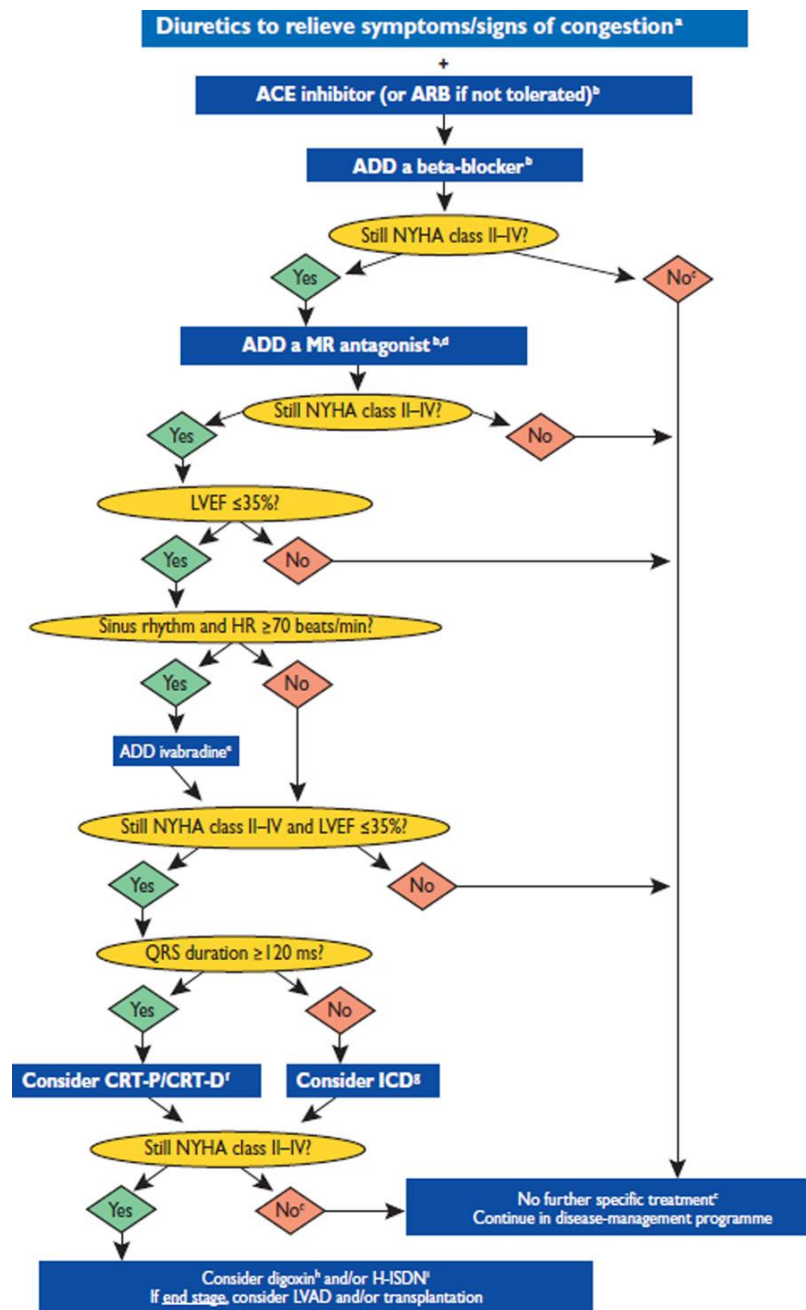
Ivabradin

Digoxin

Omega 3
zsírsav

Másodvonalbeli szerek

HFrEF kezelése



A megtartott ejekciós
frakcióval járó (diasztolés)
szívelégtelenség (HFpEF)
gyógyszeres kezelése

ESC guidelines – 2012

Pharmacological therapy of HFpEF

8. Pharmacological treatment of heart failure with 'preserved' ejection fraction (diastolic heart failure)

No treatment has yet been shown, convincingly, to reduce morbidity and mortality in patients with HF-PEF. Diuretics are used to control sodium and water retention and relieve breathlessness and oedema as in HF-REF. Adequate treatment of hypertension and myocardial ischaemia is also considered to be important, as is control of the ventricular rate in patients with AF (see Section 11). Two very small studies (<30 patients each) have shown that the heart rate-limiting calcium-channel blocker (CCB) verapamil may improve exercise capacity and symptoms in these patients.^{137,138} Rate-limiting CCBs may also be useful for ventricular rate control in patients with AF and in the treatment of hypertension and myocardial ischaemia (which is not the case in patients with HF-REF where their negative inotropic action can be dangerous). Beta-blockers may also be used to control the ventricular rate in patients with HF-PEF and AF.

The drugs that should be avoided in HF-REF (see Section 7.4) should also be avoided in HF-PEF, with the exception of CCBs.

The key mortality–morbidity trials to date are:

- The 3023-patient Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM)-Preserved trial, which showed no reduction in the primary composite endpoint (cardiovascular death or HF hospitalization).¹³⁹
- The 850-patient Perindopril for Elderly People with Chronic Heart failure trial (PEP-CHF), which showed no reduction in the primary composite endpoint of death or HF hospitalization.¹⁴⁰
- The 4128 patient Irbesartan in heart failure with preserved systolic function trial (I-Preserve) which showed no reduction in the primary composite outcome of death or cardiovascular

hospitalization (specifically, HF, myocardial infarction, unstable angina, arrhythmia, or stroke).¹⁴¹

ACCF/AHA guidelines – 2013

Pharmacological therapy of HRpEF

Table 21. Recommendations for Treatment of HFpEF

Recommendation	COR	LOE
Systolic and diastolic blood pressure should be controlled according to published clinical practice guidelines	I	B (27, 91)
Diuretics should be used for relief of symptoms due to volume overload.	I	C
Coronary revascularization for patients with CAD in whom angina or demonstrable myocardial ischemia is present despite GDMT	IIa	C
Management of AF according to published clinical practice guidelines for HFpEF to improve symptomatic HF	IIa	C
Use of beta-blocking agents, ACE inhibitors, and ARBs for hypertension in HFpEF	IIa	C
ARBs might be considered to decrease hospitalizations in HFpEF	IIb	B (589)
Nutritional supplementation is not recommended in HFpEF	III: No Benefit	C

Ígéretes gyógyszerek diasztolés szívelégtelenségben (HFpEF)

Mineralokortikoid
receptor antagonisták

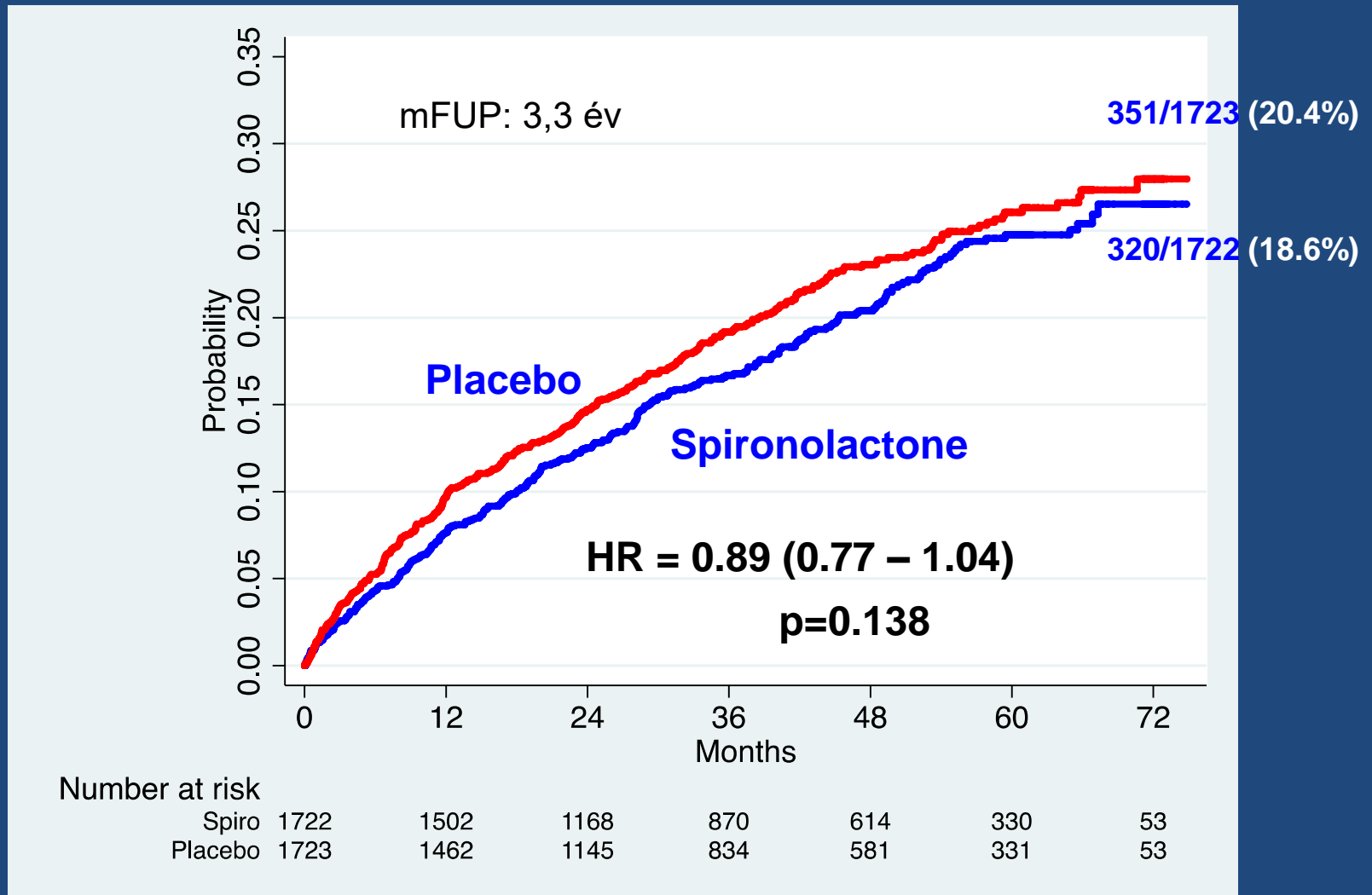
TOPCAT vizsgálat

(Treatment of Preserved Cardiac Function with an Aldosterone Antagonist)

- 3445 beteg (2006. aug. – 2012. jan.)
- Életkor ≥ 50 év
- NYHA II- IV
- LVEF ≥ 45 %
- HF Hospitalizáció 1 éven belül vagy BNP ≥ 100 pg/ml / NT-proBNP ≥ 360 pg/ml
- Kizárási kritériumok:
 - eGFR < 30 ml/min/1.73m²
 - SeK ≥ 5.0 mmol/l

Elsődleges végpont

(CV halálozás, HF hosp., vagy abortált szívhalál)



TOPCAT vizsgálat

Eredmények AHA 2013. nov.

End-points	Spironolactone (%) n=1722	Placebo (%) n=1723	HR (CI 95%)	p
Primary	18.6	20.4	0.89 (0.77-1.04)	0.138
CV mortality	9.3	10.2	0.90 (0.73-1.12)	0.354
Aborted cardiac arrest	<1.0	<1.0	0.60 (0.14-2.50)	0.482
HF hospitalization	12.0	14.2	0.83 (0.69-0.99)	0.042

ARNI

PARAMOUNT trial

- LCZ696 2x200 mg (149 beteg) vs.
Valsartan 2x160 mg (152 beteg)
- Besorolási kritériumok
 - NYHA II-III
 - LVEF \geq 45%
 - NT-proBNP \geq 400 pg/ml

PARAMOUNT trial

- Eredmények

- NT-proBNP 23%-kal csökkent ($p=0,005$) 12 hét alatt
- NT-proBNP 15%-kal csökkent ($p=0,20$) 36 hét alatt
- NYHA funkcionális osztály szignifikánsan javult ($p<0,05$) 36 hét alatt
- A bal pitvar átmérője szignifikánsan csökkent ($p=0,03$)
- A bal pitvar volumene szignifikánsan csökkent ($p=0,003$)

Folyamatban lévő klinikai vizsgálatok
diasztolés szívelégtelenségben (HFpEF)

PARAGON vizsgálat

LCZ-696

- LCZ 696 vs. valsartan
- Tervezett betegszám: 4300
- Besorolási kritériumok:
 - NYHA II-IV
 - LVEF \geq 45%
- Végpontok:
 - CV halálozás és HF hospitalizáció

EDIFY vizsgálat (ivabradin)

- A vizsgálat célja: a diasztolés funkció (E/e'), a terhelési kapacitás (6MWT) és a neuroendokrin aktiváció (NT-proBNP) értékelése HFpEF betegcsoportban
- Besorolási kritériumok:
 - Életkor ≥ 50 év
 - NYHA II-III
 - SR
 - HR ≥ 70 /min
 - LVEF $\geq 50\%$
 - $E/e' > 13$ vagy $e'_{lat} < 10$ cm/s és $e'_{sept} < 8$ cm/s vagy LAVI > 34 ml/m²
 - 6MWT < 450 m
 - NT-proBNP > 300 pg/ml vagy BNP > 100 pg/ml

SZE nem gyógyszeres kezelése

ICD indikációja SZE-ben

Másodlagos megelőzés

HD instabilitást okozó kamrai aritmia
(ha a várható életkilátás > 1 év)

Elsődleges megelőzés

EF < 35% és NYHA II-III-ban marad > 3
hónapos opt th ellenére
(ha a várható életkilátás > 1 év)
főleg ISZB mellett

Recommendations	Class	Level
Secondary prevention An ICD is recommended in a patient with a ventricular arrhythmia causing haemodynamic instability, who is expected to survive for >1 year with good functional status, to reduce the risk of sudden death.	I	A
Primary prevention An ICD is recommended in a patient with symptomatic HF (NYHA class II–III) and an EF ≤35% despite ≥3 months of treatment with optimal pharmacological therapy, who is expected to survive for >1 year with good functional status, to reduce the risk of sudden death	I	A
(i) Ischaemic aetiology and >40 days after acute myocardial infarction	I	A
(ii) Non-ischaemic aetiology	I	B

HF = heart failure; ICD = implantable cardioverter defibrillator;
NYHA = New York Heart Association.

CRT indikációja SZE-ben (SR, NYHA III, EF ↓)

FC NYHA III

BTSZB, QRS > 120 ms
EF < 35%

QRS > 150 ms
EF < 35%

Recommendations for the use of CRT where the evidence is strong—patients in sinus rhythm with NYHA functional class III and ambulatory class IV heart failure and a persistently reduced ejection fraction, despite optimal pharmacological therapy

Recommendations	Class	Level
LBBB QRS morphology CRT-P/CRT-D is recommended in patients in sinus rhythm with a QRS duration of ≥ 120 ms, LBBB QRS morphology, and an EF $\leq 35\%$, who are expected to survive with good functional status for > 1 year, to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	I	A
Non-LBBB QRS morphology CRT-P/CRT-D should be considered in patients in sinus rhythm with a QRS duration of ≥ 150 ms, irrespective of QRS morphology, and an EF $\leq 35\%$, who are expected to survive with good functional status for > 1 year, to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	IIa	A

CRT-D = cardiac resynchronization therapy defibrillator; CRT-P = cardiac resynchronization therapy pacemaker; EF = ejection fraction; HF = heart failure; LBBB = left bundle branch block; NYHA = New York Heart Association.

FC NYHA II

BTSZB, QRS > 120 ms
EF < 30%

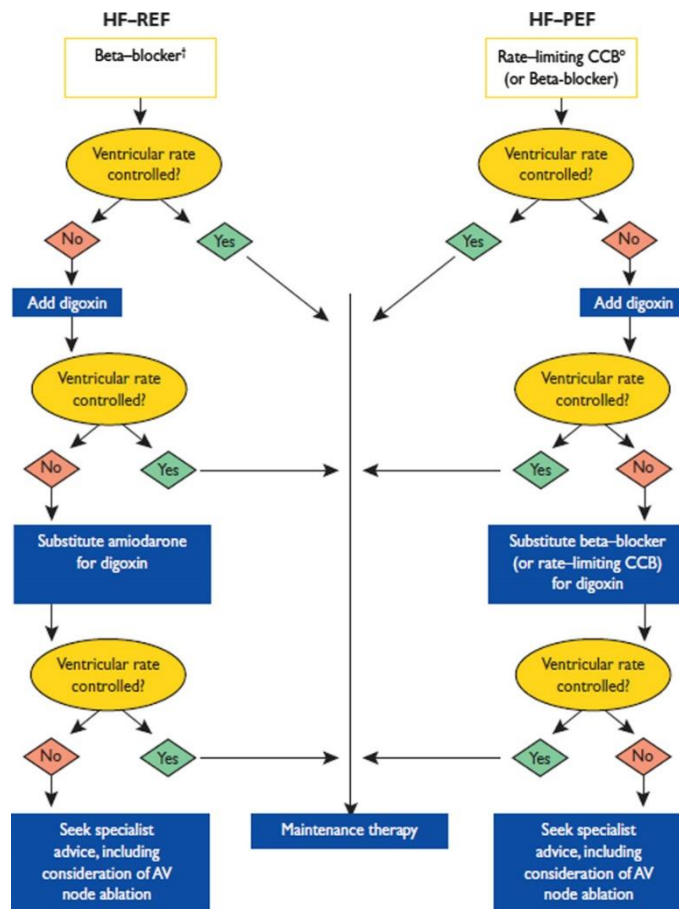
QRS > 150 ms
EF < 30%

Recommendations for the use of CRT where the evidence is strong—patients in sinus rhythm with NYHA functional class II heart failure and a persistently reduced ejection fraction, despite optimal pharmacological therapy

Recommendations	Class	Level
LBBB QRS morphology CRT, preferably CRT-D is recommended in patients in sinus rhythm with a QRS duration of ≥ 130 ms, LBBB QRS morphology, and an EF $\leq 30\%$, who are expected to survive for > 1 year with good functional status, to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	I	A
Non-LBBB QRS morphology CRT, preferably CRT-D should be considered in patients in sinus rhythm with a QRS duration of ≥ 150 ms, irrespective of QRS morphology, and an EF $\leq 30\%$, who are expected to survive for > 1 year with good functional status, to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	IIa	A

CRT-D = cardiac resynchronization therapy defibrillator; EF = ejection fraction; HF = heart failure; LBBB = left bundle branch block; NYHA = New York Heart Association.

Frekvencia kontroll AF SZE-ben



Revaszkularizáció SZE-ben

CABG – AP és LM sten

- AP és MVD (LAD is)

- PCI

- nem jav, ha nincs angina és viabilitás

Table 11 – Recommendations for myocardial revascularization in patients with chronic HF and systolic LV dysfunction.

Recommendations	Class	Level
CABG is recommended for patients with angina and significant left main stenosis, who are otherwise suitable for surgery and expected to survive >1 year with good functional status, to reduce the risk of premature death.	I	C
CABG is recommended for patients with angina and two- or three-vessel coronary disease, including a left anterior descending stenosis, who are otherwise suitable for surgery and expected to survive >1 year with good functional status, to reduce the risk of hospitalization for cardiovascular causes and the risk of premature death from cardiovascular causes.	I	B
<i>Alternative to CABG:</i> <i>PCI may be considered as an alternative to CABG in the above categories of patients unsuitable for surgery.</i>	IIb	C
CABG and PCI are NOT recommended in patients without angina AND without viable myocardium.	III	C

CABG = coronary artery bypass graft; EF = ejection fraction; HF = heart failure; LV = left ventricular; PCI = percutaneous coronary intervention.

LVAD indikációja SZE-ben

Válogatott betegek
Végstádiumú SZE
Terápiarefrakter
HTX-re alkalmas

HTX-re alkalmatlan

Table 13 – Recommendations for surgical implantation of LVADs in patients with systolic heart failure.

Recommendations	Class	Level
An LVAD or BiVAD is recommended in selected patients ^d with end-stage HF despite optimal pharmacological and device treatment and who are otherwise suitable for heart transplantation, to improve symptoms and reduce the risk of HF hospitalization for worsening HF and to reduce the risk of premature death while awaiting transplantation.	I	B
An LVAD should be considered in highly selected patients ^d who have end-stage HF despite optimal pharmacological and device therapy and who are not suitable for heart transplantation, but are expected to survive >1 year with good functional status, to improve symptoms, and reduce the risk of HF hospitalization and of premature death.	IIa	B

BiVAD = bi-ventricular assist device; HF = heart failure; LVAD = left ventricular assist device.

HTX

Table 12 – Heart transplantation: indications and contraindications.

Patients to consider	End-stage heart failure with severe symptoms, a poor prognosis, and no remaining alternative treatment options Motivated, well informed, and emotionally stable Capable of complying with the intensive treatment required post-operatively
Contraindications	Active infection Severe peripheral arterial or cerebrovascular disease Current alcohol or drug abuse Treated cancer in previous 5 years Unhealed peptic ulcer Recent thrombo-embolism Significant renal failure (e.g. creatinine clearance <50 mL/min) Significant liver disease Systemic disease with multiorgan involvement Other serious co-morbidity with poor prognosis Emotional instability or untreated mental illness High, fixed pulmonary vascular resistance (>4–5 Wood Units and mean transpulmonary gradient > 15 mm Hg)

HF= Heart failure.

Összegzés I.

Szisztolés szívelégtelenség

- Kiváló evidenciák
- Egyértelmű ajánlások
- Követni kell az irányelveket
- Szélesebb körű használat
- Nem farmakológiai kezelések

Összegzés II.

Diasztolés szívelégtelenség

- Nagyon kevés evidencia van
- Nincsenek egyértelmű ajánlások
- Rendelkezésre álló lehetőségek
 - Az alapbetegség evidenciákon alapuló kezelése
 - A frekvencia normalizálása
 - A vérnyomás normalizálása
 - Szükség esetén a folyadékretenció megszüntetése