



FARMAKOTERAPIE
PRO KLINICKOU PRAXI

Farmakoterapie srdečního selhání

Jiří Vítovec
Monika Špinarová
Anna Chaloupka
Karel Lábr

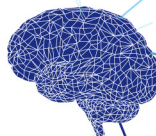
Godasal®

100 mg acidum acetylsalicylicum
50 mg glycinum

- **ASA** s okamžitým uvolňováním a s prokázaným efektem v klinických studiích.^{1,2}
- **GLYCIN** optimalizuje rozpustnost a vstřebávání ASA.³
- **ASA + GLYCIN** prokázaná příznivá gastrointestinální snášenlivost.⁴

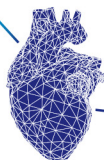


Nefatální cévní mozkové příhody z ischemických příčin snižuje o 25 %.^{1,5}



Vaskulární mortalitu redukuje o přibližně 15 %.^{1,5}

Výskyt nefatálních infarktů myokardu redukuje o více než 30 %.^{1,5}



Dlouhodobé podávání 100 mg ASA vede k významnému snížení kardiiovaskulární morbidity i mortality.^{1,5}

Literatura: 1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71–86. 2. SmPC Godasal 100 mg/50 mg tablety, datum poslední revize textu: 27. 2. 2020. 3. Murtaza G., et al. Interaction analysis of aspirin with selective amino acids. Acta Pol Pharm Drug Res 2014; 71(1): 139–143. 4. Kusche W., et al. Acetylsalicylic acid tablets with glycine improve long-term tolerability in antiplatelet drug therapy. Adv Ther 2003; 20(5): 237–245. 5. Bultas J., Karetová D. Kyselina acetylsalicylová – základní protidestičkové léčivo. Remedia kardiologie 2019 (Zaostřeno); 3–13.

Zkrácené informace o léčivém přípravku GODASAL 100 mg/50 mg tablety

Složení: Acidum acetylsalicylicum 100 mg, glycinum 50 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Léčba akutního infarktu myokardu a nestabilní anginy pectoris. Dlouhodobá sekundární prevence u nemocných s anginou pectoris, po prodělaném infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhodě či tranzitorní ischemické atace. Dlouhodobá primární prevence u indikovaných osob (10% riziko KVO v horizontu 10 let) bez dosavadní manifestace aterosklerotického onemocnění. Samostatně a/nebo v kombinaci s jinými léky po cévních operacích či cévních intervencích (PTCI, CABG), endarterektomie, arteriovenózní shunty apod. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na kys. acetylsalicylovou (ASA) a jiné salicyláty, glycin a pomocné látky, astma indukované předchozím pozitivním salicyláty či NSA, akutní vředové onemocnění GIT, hemoragická diatéza, vážné selhání jater, ledvin, srdce, v kombinaci s methotrexátem při dávce ≥ 15 mg týdně, ve třetím trimestru těhotenství, do 18 let. **Nežádoucí účinky:** GIT obtíže (bolest žaludku, nevolnost, zvracení, průjem, mikrokrvácení), vzácněji větší krvácení do žaludku a žaludeční vředy, bronchospasmus, alergické kožní reakce a hypochromní anémie. Ojedinelé poruchy jater a ledvin, hypoglykémie, trombocytopenie, agranulocytóza, pancytopenie, aplastická anémie, těžká kožní reakce (Stevensův-Johnsonův a Lyellův syndrom). Při dlouhodobém užívání může dojít ke zvýšené krvácivosti, projevující se neobvyklou tvorbou modřin, krvácením z nosu nebo z dásní. U citlivých pacientů může ASA vyvolat až záchvaty dny. **Interakce:** ASA zvyšuje účinek antikoagulantů jak kumarinových derivátů, tak heparinu, srdečních glykosidů, barbituratů, lithia, zvyšuje nebezpečí krvácení z GIT při terapii glukokortikoidy a při současném konzumaci alkoholu. ASA zvyšuje účinky nesteroidních antirevmatik, methotrexátu, perorálních antidiabetik (obsahujících sulfonylmočovinu), sulfonamidů a trijodthyroninu. ASA snižuje účinek antihypertenziv, diuretik a antiurik. Metamizol a antacida mohou účinek ASA snížit. **Upozornění:** Při dlouhodobém užívání ASA je třeba sledovat krvácivost, krevní obraz, výskyt okultního krvácení a hodnoty jaterních testů. Před chirurgickým zákrokem včetně extrakce zubů je nutno zvážit přerušení léčby Godasalem. V těhotenství by ASA měla být podávána po zvážení poměru přínosu léčby a rizika pro plod. **Dávkování a způsob podání:** Akutní infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris a dlouhodobá primární prevence u indikovaných osob bez dosavadního manifestního aterosklerotického onemocnění tepen: 1 tableta denně. Dlouhodobá sekundární prevence u indikovaných nemocných s manifestním aterosklerotickým onemocněním tepen a samostatně a/nebo v kombinaci s jinými léky po cévních operacích či cévních intervencích: 1–3 tablety denně. Tablety je lépe užívat po jídle a dostatečně zapít. Je možno je polknout celé nebo je rozkousat nebo je nechat rozpustit v ústech. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Balení:** 20, 50 a 100 tablet po 100 mg/50 mg. **Datum revize textu:** 27. 2. 2020. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznámte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.



**Děkujeme společnostem, které v této publikaci inzerují
nebo její vydání jiným způsobem podpořily
(v abecedním pořadí):**

Merck spol. s.r.o.

Novartis s.r.o.

PRO.MED.CS Praha a.s.

FARMAKOTERAPIE
PRO KLINICKOU PRAXI

Farmakoterapie srdečního selhání

Jiří Vítovec
Monika Špinarová
Anna Chaloupka
Karel Lábr

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou **bez souhlasu nositele práv zakázány**.

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., MUDr. Monika Špinarová, Ph.D., MSc.,
MUDr. Anna Chaloupka, Ph.D., MUDr. Karel Lábr, Ph.D.

Farmakoterapie srdečního selhání

Autoři:

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.

I. interní kardiologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Ústav farmakologie a toxikologie Farmaceutické fakulty Masarykovy univerzity v Brně

MUDr. Monika Špinarová, Ph.D., MSc.

I. interní kardiologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

MUDr. Anna Chaloupka, Ph.D.

I. interní kardiologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

MUDr. Karel Lábr, Ph.D.

I. interní kardiologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Recenzentka:

prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D.

I. interní kardiologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2025

© Grada Publishing, a.s., 2025

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 9973. publikaci

Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová

Odpovědná redaktorka Eva Frašková, Mgr. Klára Procházková

Jazyková korektura Jindřiška Bláhová

Sazba a zlom Vladimír Vyskočil

Počet stran 190

1. vydání, Praha 2025

Vytiskla TISKÁRNA V RÁJI, s.r.o., Pardubice

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-7874-2 (ePub)

ISBN 978-80-271-7873-5 (pdf)

ISBN 978-80-271-5516-3 (print)

Obsah

Předmluva	9
1 Historie farmakologie chronického srdečního selhání	
<i>Jiří Vítovec</i>	11
1.1 Starověké a pozdější období	11
1.2 18. století	11
1.3 20. století	12
1.4 2010 až současnost	14
1.5 Nový výzkum	16
1.6 Klíčové změny v paradigmatu	16
2 Farmakologie léků pro srdeční selhání	
<i>Jiří Vítovec</i>	17
2.1 Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu	17
2.2 Blokátory receptoru AT_1 pro angiotenzin II	18
2.3 Duální inhibitor receptoru AT_1 pro angiotenzin II a neprilysinu	20
2.4 Antagonisté mineralokortikoidních receptorů	21
2.5 Betablokátory	24
2.6 Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2	26
2.7 Diuretika	29
2.8 Srdeční glykosidy, inotropní látky a sympatomimetika	31
2.9 Vazodilatancia – vericiguát, nitráty a inhibitory fosfodiesterázy 5	39
2.10 Inhibitor sinusového uzlu – ivabradin	43
2.11 Specifické léky u srdečního selhání	45
2.12 Perspektivní léky	49
2.13 Budoucnost farmakologické léčby srdečního selhání	57

3 Akutní srdeční selhání

Monika Špinarová, Karel Lábr 60

3.1 Strategie léčby akutního srdečního selhání . 60

3.2 Základní léky v terapii akutního
srdečního selhání 66

3.3 Nové preparáty v léčbě akutního
srdečního selhání 72

4 Chronické srdeční selhání

Karel Lábr, Monika Špinarová 78

4.1 Srdeční selhání se zachovanou
ejekční frakcí levé komory 79

4.2 Srdeční selhání s mírně sníženou
ejekční frakcí levé komory 82

4.3 Srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí
levé komory 84

4.4 Farmakoterapie po transplantaci srdce . . . 96

5 Kardiomyopatie

Anna Chaloupka 101

5.1 Hypertrofická kardiomyopatie 104

5.2 Dilatační kardiomyopatie 109

5.3 Nedilatovaná kardiomyopatie levé
komory 113

5.4 Arytmogenní kardiomyopatie pravé
komory 114

5.5 Restriktivní kardiomyopatie 117

5.6 Infiltrativní, strádavá a metabolická
onemocnění 118

6 Léčba přidružených onemocnění u srdečního selhání

*Anna Chaloupka, Karel Lábr, Monika Špinarová,
Jiří Vítovec* 124

6.1 Deprese 124

6.2 Nedostatek železa a anemie 126

6.3 Poruchy štítné žlázy 129

6.4	Křehkost, kachexie, sarkopenie	133
6.5	Dna a artritida	136
6.6	Hypertenze.	140
6.7	Diabetes mellitus	145
6.8	Obezita	149
6.9	Hyperlipidemie a terapie modifikující lipidy	151
6.10	Ischemická choroba srdeční	154
6.11	Cévní mozkové příhody	156
6.12	Infekce u srdečního selhání	159
6.13	Poruchy srdečního rytmu	162
6.14	Porušená funkce ledvin.	166
6.15	Plicní onemocnění	168
6.16	Erektilní dysfunkce	169
6.17	Nádorové onemocnění	169
	Výběr knih o srdečním selhání	174
	Souhrn	175
	Summary	176
	Seznam zkratk	177
	Rejstřík	183

Předmluva

Srdeční selhání je závažné onemocnění a jeho incidence i prevalence roste. Jedná se o významný problém pro širokou lékařskou veřejnost – nejen kardiology, internisty či praktické lékaře, ale také pro další lékařské obory.

V léčbě srdečního selhání byly na počátku historie podávány pouze bylinné přípravky, zejména digitalis, jehož použití bylo poprvé publikováno Williamem Witheringem v roce 1785. Do konce 20. století byla kromě náprstníku k dispozici pouze diuretika, přidali se inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), sartany, antagonisté mineralokortikoidních receptorů a betablokátory. Obrovského pokroku bylo dosaženo ve 21. století: do praxe byly uvedeny blokátory angiotenzinového receptoru a neprilysinu (ARNI), a hlavně glifloziny. Pokrok byl tak rychlý, že k doporučením pro srdeční selhání z roku 2021 musela být napsána aktualizace již v roce 2023. Objevila se také řada zcela nových molekul, které již mají v léčbě srdečního selhání data z klinických studií.

Je proto velmi žádoucí a užitečné, že vzniká nová kniha, která přináší nejmodernější poznatky z této oblasti. Vedení kolektivu autorů se ujal významný a zkušený internista, kardiolog a farmakolog prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., který oslovil mladší kolegy k napsání této monografie: MUDr. Annu Chaloupku, Ph.D., MUDr. Karla Lábra, Ph.D., a MUDr. Moniku Špinarovou, Ph.D., MSc. Autorům se podařilo napsat jednotlivé kapitoly tak, že působí zcela jednotně; vznikl tak text, který zahrnuje zcela recentní poznatky z oblasti srdečního selhání. Kniha je napsána prakticky, výstižně a pro širokou lékařskou veřejnost. Je doplněna řadou přehledných tabulek

a obrázků, cituje současná česká i mezinárodní doporučení a studie. Mapuje historii srdečního selhání, popisuje jednotlivé lékové skupiny, selhání akutní a chronické, kardiomyopatie i komorbiditu.

Ráda bych pogratovala autorskému týmu ke zdařilé společné publikaci, která bude praktickým přehledem a návodem k léčbě srdečního selhání. Věřím, že bude pro lékaře odborným přínosem a pěkným počtením.

Bylo pro mne radostí a ctí ujmout se role recenzentky.

Prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D.

1 Historie farmakologie chronického srdečního selhání

Jiří Vítovec

Historie farmakologie chronického srdečního selhání odráží staletí pokroku v poznávání tohoto onemocnění a vývoji účinných léčebných postupů. Zahrnuje pokroky ve fyziologii, biochemii a klinické medicíně. Dále je uveden jejich přehled.

1.1 Starověké a pozdější období

Bylinné prostředky: Tradiční prostředky, jako je náprstník (*Digitalis lanata*, *Digitalis purpurea*), byly ve starověku používány k léčbě příznaků připomínajících srdeční selhání, ačkoli jejich mechanismus tehdy nebyl znám.

Galén a humorální teorie: Starověcí řečtí a římsí lékaři dávali srdeční selhání do souvislosti s nerovnováhou tělesného humoru a léčili ho diuretiky, jako je dřišťál a jalovec, aby zmírnili zadržování tekutin.

1.2 18. století

William Withering (1785)

Withering se zasloužil o zdokumentování použití výtažku z náprstníku (*digitalis*) při „vodnatelnosti“ (otoky, často spojené se srdečním selháním). Jeho práce znamenala první strukturovaný přístup k farmakologické léčbě srdečních obtíží. Bylo zjištěno, že srdeční glykosidy zvyšují srdeční stažlivost, ačkoli mechanismus působení byl v té době nejasný.

Withering W. An account of the foxglove, and some of its medical uses: With practical remarks on dropsy, and other diseases. Birmingham, England: M. Swinney, 1785.

1.3 20. století

Srdeční glykosidy

Extrakty jako digoxin a digitoxin, získané z náprstníku, se staly standardními léky na srdeční selhání a arytmie. Bylo známo, že zlepšují srdeční výdej tím, že inhibují sodíko-draslíkovou pumpu ATPázu a zvyšují množství intracelulárního vápníku, jak bylo popsáno v roce 1953 Schatzmannem. Je pozoruhodné, že až v roce 1997 byla publikována první randomizovaná kontrolovaná studie (RCT) DIG, která prokázala menší zhoršení srdečního selhání po digoxinu, bez vlivu na úmrť.

Schatzmann, HJ. Herzglykoside als hemmstoffe für den aktiven Kalium- und Natriumtransport durch die Erythrozytenmembran. *Helv Physiol Pharmacol Acta*. 1953;11:346–354.

The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336:525–533.

Diuretika

Byla vyvinuta thiazidová a kličková diuretika (např. furosemid), která pomáhají zvládat přetížení tekutinami, jež je charakteristickým znakem srdečního selhání. Tyto léky jsou stále základem pro zmírnění symptomů u pacientů se srdečním selháním.

Schreiner GE, Bloomer HA. Effect of chlorothiazide on the edema of cirrhosis, nephrosis, congestive heart failure and chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*. 1957;257:1016–1022.

Vazodilatancia

Byly zavedeny nitráty a hydralazin, které snižují preload (přetížení) a následný afterload (dotížení), čímž snižují zátěž selhávajícího srdce. V roce 1986 byla publikována první dvojité zaslepená, randomizovaná kontrolovaná

studie (RCT) V-HeFT I, která ukázala příznivý vliv na mortalitu při kombinaci nitrátů s hydralazinem.

Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1986;314:1547–1552.

Systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), jako je enalapril či kaptopril, se objevily jako revoluční léčba. Byly zaměřeny na inhibici RAAS, snižovaly afterload a zabráňovaly srdeční remodelaci. Tyto léky prokázaly přínos pro přežití u srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF), jak ukázala klinická studie (RCT) s enalaprilem CONSENSUS a studie s antagonistou receptoru AT_1 pro angiotenzin II (sartany) losartanem ELITE II.

CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316:1429–1435.

Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet.* 2000;355:1582–1587.

Betablokátory

Betablokátory (BB), např. karvedilol, metoprolol, bisoprolol či nebivolol, jimž se zpočátku lékaři v terapii vyhýbali kvůli jejich negativním inotropním účinkům, se později ukázaly jako prospěšné, protože snižovaly potřebu kyslíku v myokardu a časem zlepšovaly funkci komor, jak dokázala první dokončená studie s metoprololem ZOK MERIT-HF a poté další s karvedilem, bisoprololem či nebivololem. Zajímavé je, že

v roce 1975 Finn Waagstein a spol. publikovali použití BB u srdečního selhání u sedmi nemocných a byli za to celosvětově velmi kritizováni, avšak čas jim dal za pravdu.

Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001–2007.

Waagstein F, Hjalmarson Å, Varnauskas E, et al. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *British Heart J*. 1975;37:1022–1036.

Antagonisté aldosteronu

Bylo zjištěno, že léky jako spironolakton a eplerenon zlepšují přežití tím, že působí proti aldosteronem zprostředkované fibróze a retenci sodíku, což prokázaly i studie RALES a EPHESUS.

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709–717.

Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11–21.

1.4 2010 až současnost

ARNI (inhibitory angiotenzinového receptoru a neprilysinu)

Sakubitril/valsartan se stal základem léčby HFrEF a ve srovnání s ACEI vykazuje lepší výsledky, jež byly prokázány ve studii PARADIGM-HF. Dnes postupně nahrazuje ACEI či sartany.

McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004.

Ivabradin

Selektivně inhibuje proud I_f v sinoatriálním uzlu, čímž snižuje srdeční frekvenci bez ovlivnění kontraktility. To je prospěšné u některých pacientů se srdečním selháním, jak prokázala studie SHIFT.

Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. On behalf of the SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:886–894.

Vericiguát

Perorální stimulátor rozpustné guanylátcyklázy (sGC) s následným zvýšením cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP). Dochází k vazodilataci a relaxaci hladkého svalstva. Jeho účinnost byla prokázána ve studii VICTORIA.

Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2020;382:1883–1893.

Inhibitory SGLT2

Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2), jako je empagliflozin a dapagliflozin, byly původně vyvinuty pro léčbu diabetu a prokázaly významný přínos u srdečního selhání bez ohledu na stav diabetes mellitus a výši ejekční frakce. Studie DAPA-HF a EMPEROR-Reduced i další to jasně prokázaly.

McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995–2008.

Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413–1424.

1.5 Nový výzkum

V současné době se provádí řada studií, které se zabývají problematikou srdečního selhání: zkoumají se léky zaměřené na mitochondriální funkce, fibrózu a zánět.

Genová terapie a přístupy precizní medicíny jsou v raných fázích vývoje.

1.6 Klíčové změny v paradigmatu

Od léčby symptomů ke snížení úmrtnosti: Důraz se přesunul od diuretik a digoxinu (především zmírnění symptomů) k lékům, které zlepšují přežití, jako jsou inhibitory RAAS, betablokátory a inhibitory SGLT2.

Pochopení fenotypů srdečního selhání: Pokroky v porozumění srdečnímu selhání se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF) vedly k individualizovaným terapeutickým přístupům.

Souhrn

Farmakologická léčba srdečního selhání se dramaticky vyvíjí a přešla od empirického užívání bylin k cílené léčbě, která má kořeny v molekulárním porozumění. Probíhající výzkum nadále zdokonaluje léčebné strategie a nabízí naději na zlepšení výsledků a kvality života pacientů.

Literatura

- Ferrari R, Balla C, Fucili A. Heart failure: an historical perspective. Eur Heart J. 2016;18:(Suppl._G):G3–G10.
- Goldstein S. The evolution of heart failure therapy in the past sixty years: One man's journey. J Cardiac Failure. 2016;21:773–778.
- Shah A, Gandhi D, Srivastava S, et al. Heart failure: a class review of pharmacotherapy. P T. 2017;42:464–472.

2 Farmakologie léků pro srdeční selhání

Jiří Vítovec

2.1 Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu

V léčbě kardiovaskulárních onemocnění působí příznivě inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu tím, že kromě snížení cirkulujícího angiotenzinu II sníží také vliv tkáňového angiotenzinu II, hlavně v cévní stěně a myokardu, sníží uvolnění noradrenalinu z terminálních neuronů a zvýší vazodilatační bradykinin. Snížení angiotenzinu II dále vede k poklesu tvorby vazokonstrikčního endotelinu z poškozeného endotelu a působí změnu utváření kolagenu v cévní stěně a v myokardu. ACEI jsou jednoznačně indikovány u všech funkčních stadií srdečního selhání od NYHA I až po NYHA IV. V doporučeních pro léčbu srdečního selhání jsou uvedeny pouze ty, které mají data z randomizovaných kontrolovaných studií (RCT): kaptopril, enalapril, lisinopril, ramipril,trandolapril. Perindopril sice není uveden v doporučeních Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology, ESC) a České asociace srdečního selhání (ČASS), ale má data ze studie EVROPA pro prevenci srdečního selhání, proto jej zde také zmiňujeme.

Nežádoucí účinky

Nejčastějším nežádoucím účinkem ACEI je suchý dráždivý kašel, který se vyskytuje v 10–15 % a ve 2–5 % je důvodem k přerušení léčby. V případě dráždivého kašle, jenž je v příčinné souvislosti s nasazením ACEI, se dnes ACEI zamění za ARB (blokátory

angiotenzinového receptoru, sartany) nebo raději za ARNI (inhibitor angiotenzinových receptorů a nepri-lysinu).

Kontraindikace

Stenózy obou renálních tepen nebo jedné u solitární ledviny, těhotenství a laktace, známá přecitlivělost na ACEI, hyperkalemie a porfyrie.

Relativními kontraindikacemi, při zvážení přínosu a rizik, jsou aortální a mitrální stenóza, významná renální insuficience s hyperkalemií, významné stenózy karotid a ženy ve fertilním věku.

Literatura

CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316:1429–1435.

Fox KM, Bertrand M, Ferrari R, et al. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (The EUROPA study). *Lancet.* 2003;362:782–788.

Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials on angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA.* 1995;18:1450–1456.

SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:293–302.

2.2 Blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II

Receptor AT₁ zprostředkovává většinu klinicky známých účinků angiotenzinu II. Sartany blokují v experimentu RAS (systém renin-angiotenzin) oproti ACEI selektivněji a úplněji. Stimulace receptorů AT₂ možná působí protektivně na orgány a antiproliferativně;

angiotenzin II totiž při blokádě receptorů AT_1 v plazmě stoupá, váže se pravděpodobně na receptor AT_2 .

Dosavadní poznatky o blokátorech receptoru AT_1 pro angiotenzin II u srdečního selhání můžeme shrnout takto:

- Indikace blokátorů receptoru AT_1 pro angiotenzin II (ARB) jsou shodné s indikacemi pro ACEI. ARB jsou jednoznačně indikovány při intoleranci ACEI.
- Nemáme důkaz, že ARB jsou lepší než ACEI, proto jsou lékem volby u srdečního selhání jen při intoleranci ACEI.
- Jsou opět doporučeny ty ARB, které mají data z klinických studií: kandesartan, losartan a valsartan.
- V současnosti však raději zvolíme ARNI.

Nežádoucí účinky a kontraindikace

Jsou podobné jako u ACEI, vyjma dráždivého kašle, který se vyskytuje ojediněle. V léčbě srdečního selhání v případě kašle po ACEI indikujeme ARB nebo ARNI.

Literatura

- Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1667–1675.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet.* 2003;362:759–766.
- Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet.* 1997;349:747–752.
- Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet.* 2000;355:1582–1587.

2.3 Duální inhibitor receptoru AT_1 pro angiotenzin II a neprilysinu

ARNI (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, duální inhibitor receptoru AT_1 pro angiotenzin II a neprilysinu) je kombinovaný přípravek sakubitrilu a valsartanu využívaný v léčbě chronického srdečního selhání. Sakubitril je proléčivo, které po aktivaci blokuje působení neprilysinu, čímž zabraňuje rozkladu natriuretických peptidů. To vede k prodloužení trvání jejich příznivých účinků – vazodilataci, natriuréze a diuréze, zvyšuje se rychlost glomerulární filtrace a průtok krve ledvinami. Následkem toho i snižuje krevní tlak, snižuje tonus sympatiku a hladinu aldosteronu a má antihypertrofické a antifibrotické účinky. Inhibicí neprilysinu se však hromadí angiotenzin II a bradykinin. Z tohoto důvodu je nutné sakubitril kombinovat právě s valsartanem. Lze předpokládat, že do budoucna ARNI plně nahradí ACEI či ARB.

Indikace

- ARNI je doporučen jako náhrada léčby ACEI u pacientů s HFrEF (srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory) s cílem snížit riziko úmrtí a hospitalizace.
- ARNI může být zvážen u pacientů naivních k terapii ACEI (*de novo* srdeční selhání). V této indikaci nemá zatím úhradu.
- ARNI zřejmě budou doporučeny v první linii léčby HFmrEF (srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí levé komory). Studie PARAGON-HF u nemocných s HFpEF (srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí levé komory) ukázala, že by mohly být ARNI vhodné u žen nad 65 let a s ejekční frakcí pod 57 %.

Nežádoucí účinky

Hlavním nežádoucím účinkem je hypotenze. Je-li asymptomatická, není většinou potřeba změna medikace. Pokud se ale vyskytuje symptomatická hypotenze, je někdy nutno snížit dávku či ARNI vysadit. Po podání ARNI lze očekávat možné zvýšení dusíkatých látek a draslíku.

Kontraindikace

Angioedém v anamnéze, známá bilaterální stenóza renální tepny, těhotenství, rizikové období těhotenství a kojení, hodnota odhadované glomerulární filtrace (eGFR) $< 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$, hodnota kalemie $> 5,5 \text{ mmol/l}$, příznaky hypotenze nebo sTK (systolický krevní tlak) $< 90 \text{ mmHg}$.

Literatura

- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993–1004.
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1609–1620.
- Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation.* 2020;141:352–361.

2.4 Antagonisté mineralokortikoidních receptorů

Blokátory aldosteronových receptorů jsou antagonisté aldosteronu. Aldosteron je mohutným stimulátorem tvorby kolagenu v myokardu i cévní stěně, vede k fibróze, zvyšuje lokální tvorbu noradrenalinu v cévní stěně a upreguluje receptory AT_1 pro angiotenzin II a ACE. Antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA) vyvolávají zvýšenou sekreci sodíku a vody, spojenou s retencí draslíku. U nemocných se srdečním

selháním mají příznivý vliv na snížení tvorby fibrózní tkáně v myokardu. Máme k dispozici tři preparáty, starší **spironolakton**, s řadou nežádoucích účinků, a novější **eplerenon** či **finerenon**, což je nesteroidní antagonist mineralokortikoidních receptorů, který kromě vysoce selektivní blokády nadměrné aktivace tohoto receptoru u kardiorenálních onemocnění také inhibuje aktivaci specifických kofaktorů zapojených v expresi genů, které se podílejí na patofyziologii zánětu, fibrotizaci a hypertrofii tkání. Nyní má i pozitivní velkou klinickou studii u nemocných se srdečním selháním se zachovanou nebo mírně sníženou ejekční frakcí (FINEARTS-HF).

Pro akutní stavy je k dispozici injekční **kalium kanreonát** v dávce 200–400 mg/den.

Nežádoucí účinky

Vzhledem k tomu, že jednotlivé MRA mají rozdílné nežádoucí účinky, jsou dále uvedeny samostatně.

Spironolakton – hyperkalemie a jiné elektrolytové nerovnováhy vznikají v důsledku mechanismu účinku spironolaktonu jako kompetitivního antagonisty aldosteronu a mohou vést k arytmiím, křečím v dolních končetinách, ke vzniku nauzey až ke zvracení. Některé nežádoucí účinky, jako je snížení libida, erektilní dysfunkce, gynekomastie u mužů, citlivost prsů, bolest prsů u mužů, zvětšení prsů, menstruační poruchy a hirsutismus, vznikají kvůli antiandrogennímu účinku spironolaktonu.

Eplerenon – ve dvou studiích, EPHESUS a EMPHASIS-HF, byla celková incidence nežádoucích účinků zaznamenaná ve skupině léčené eplerenonem srovnatelná s incidencí nežádoucích účinků ve skupině s placebem.

Finerenon – nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem finerenonu, který je závislý na dávce, byla hyperkalemie. V klinických studiích FIGARO-DKD,

FIDELIO-DKD a FINEARTS-HF se vyskytovala u 14 % léčených finerenonem oproti 6,9 % pacientů užívajících placebo a podobně hypotenze pod 100 mmHg byla přítomna v 18 % po finerenonu a 14 % po placebu.

Kontraindikace

Plazmatická hladina draslíku > 5,0 mmol/l při zahájení léčby, závažná renální insuficience (eGFR < 0,5 ml/s/1,73 m²), závažná jaterní insuficience (třída C podle klasifikace Child-Pugh), současné podávání draslík šetřících diuretik nebo silných inhibitorů enzymu CYP3A4 (např. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromycin, telitromycin a nefazodon), Addisonova nemoc.

Literatura

- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014;370:1383–1392.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, et al.; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309–1321.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:709–717.
- Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, et al. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2024;391:1475–1485.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364:11–21.

Vážení čtenáři, právě jste dočetli ukázkou z knihy Farmakoterapie srdečního selhání.

Pokud se Vám ukáзка líbila, na našem webu si můžete zakoupit celou knihu.