

A szívelégtelenség korszerű szemlélete és kezelése

Dr. Habon Tamás Ph.D. Med. Habil. FESC, FHFA
PTE KK I. sz. Belgyógyászat Kardiológiai Tanszék

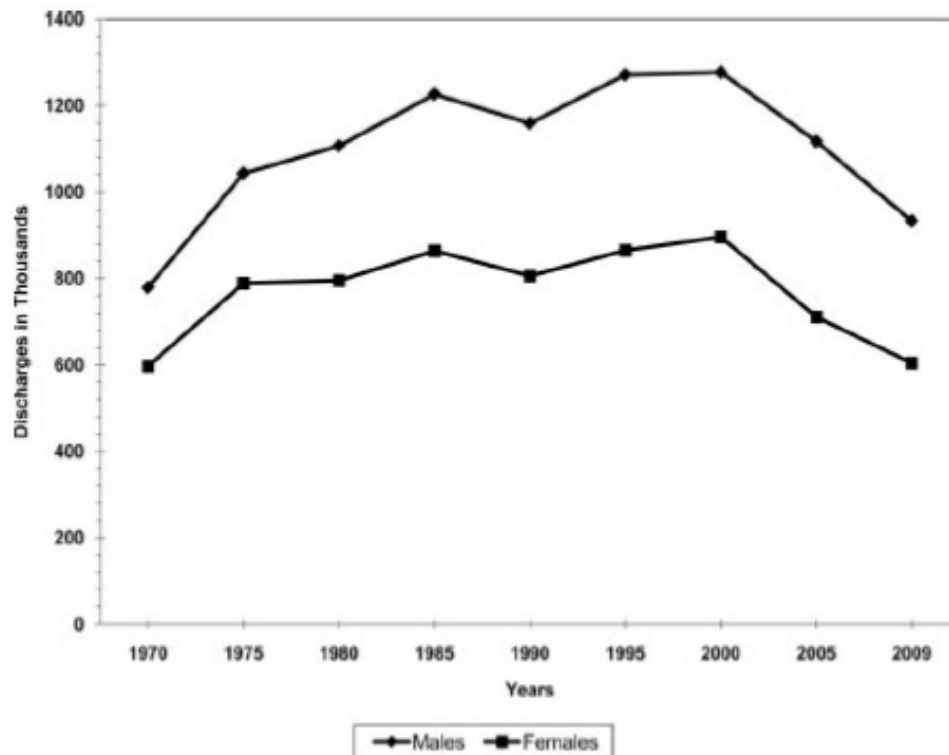


Hospital discharges

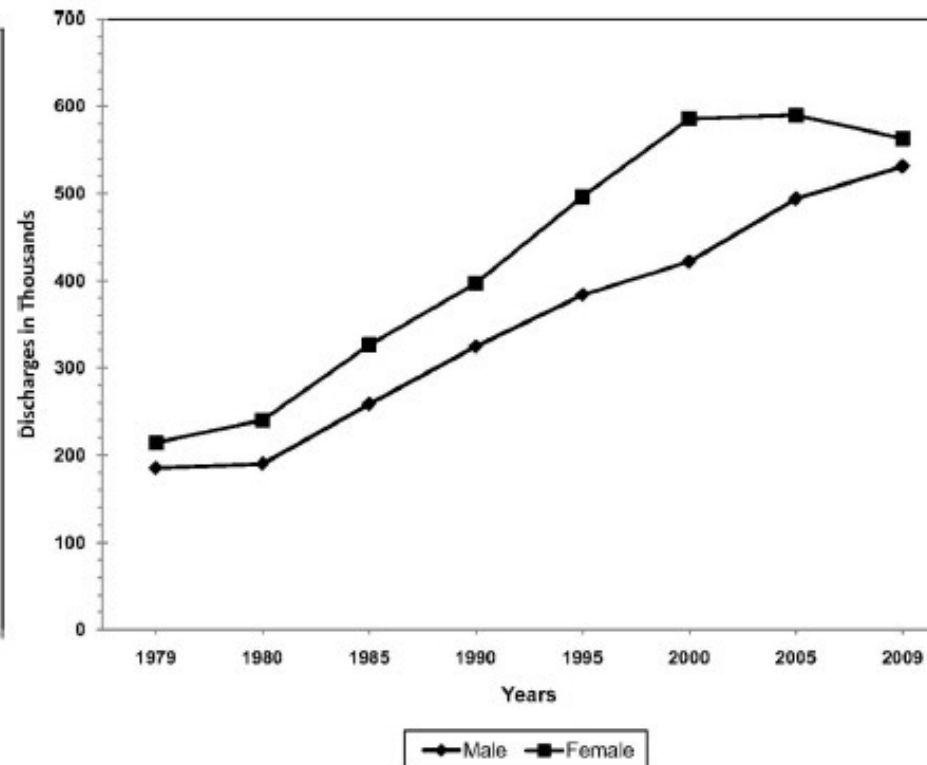
(United States: 1979–2009)

Roger VL et al. Circulation 2012;125:e2-e220

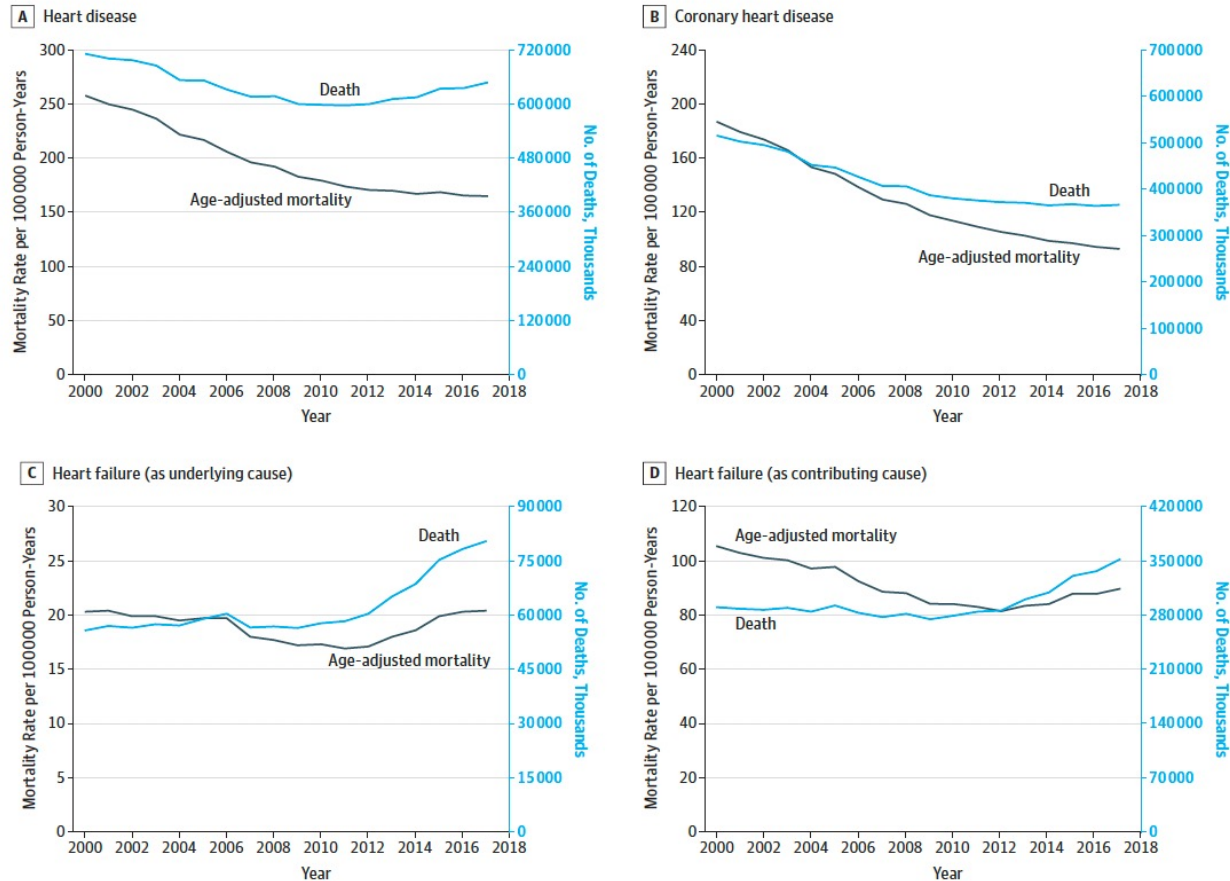
for coronary heart disease



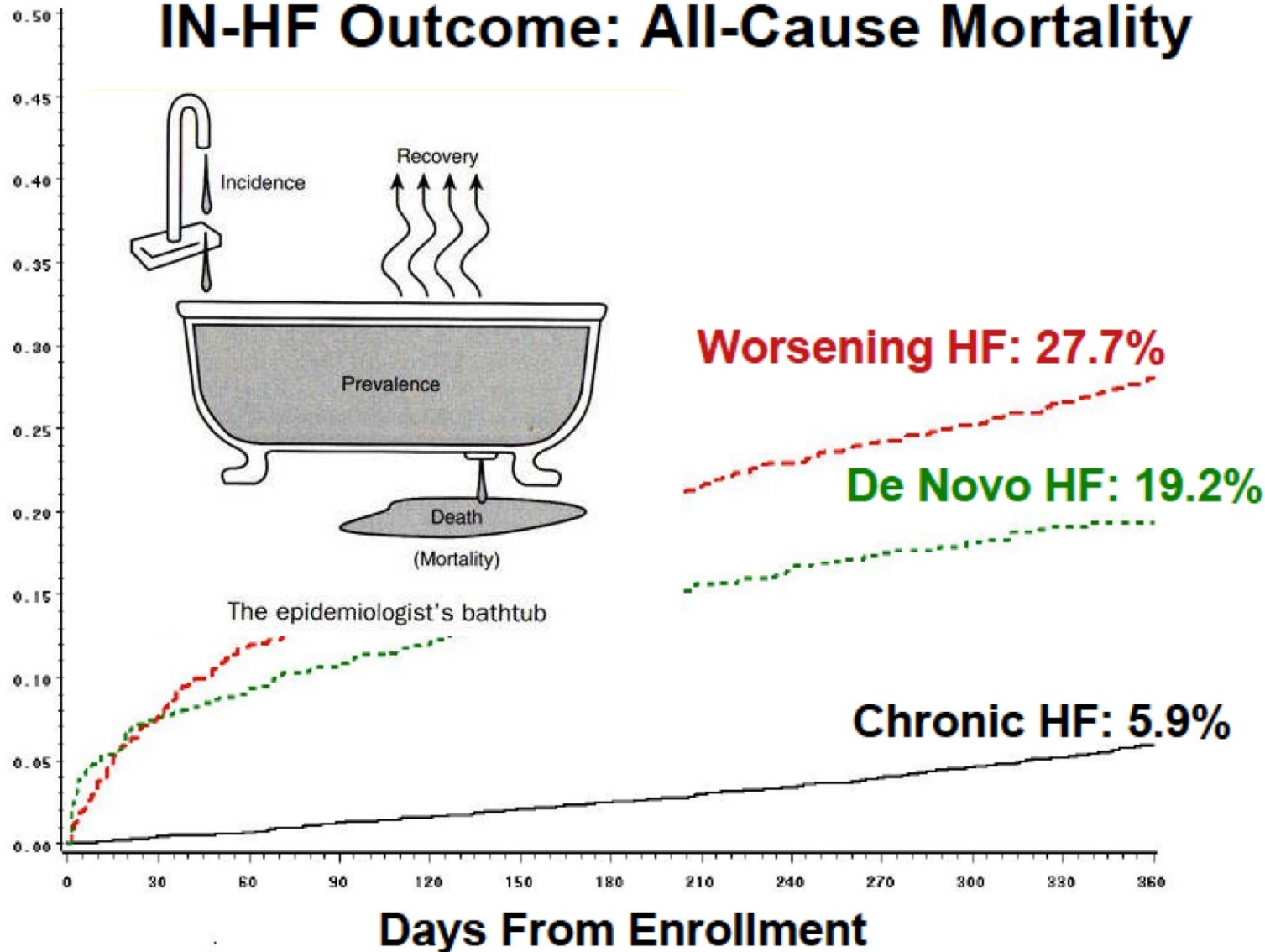
for heart failure



Association Between Aging of the US Population and Heart Disease Mortality From 2011 to 2017

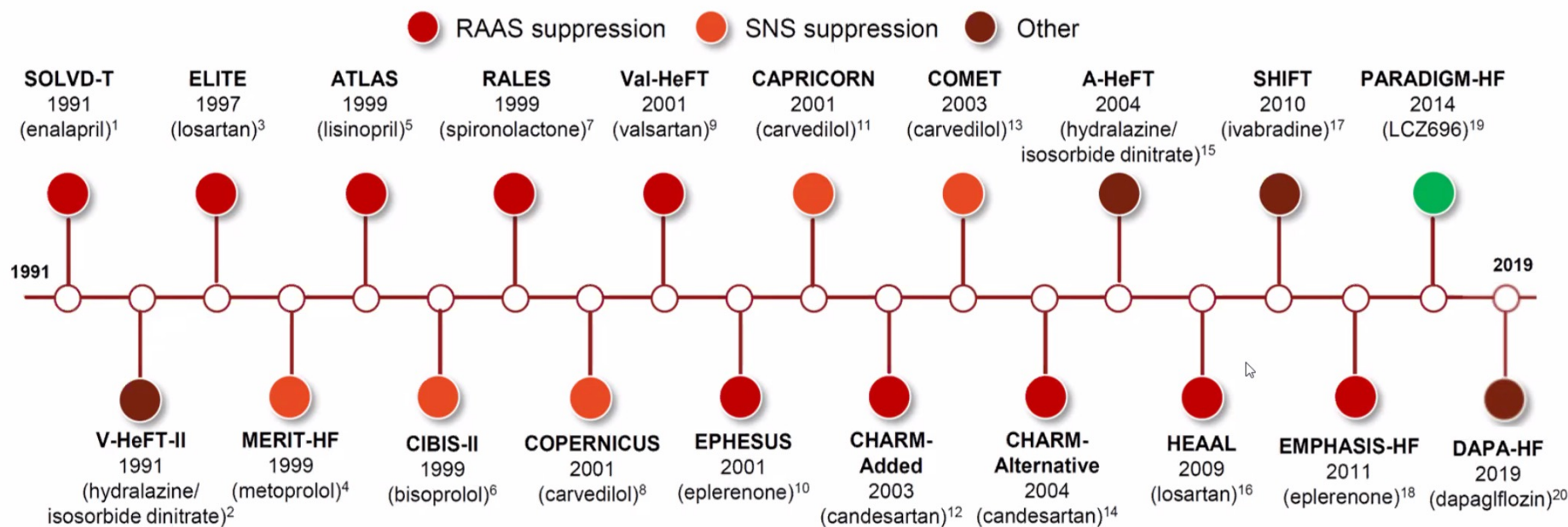


IN-HF Outcome: All-Cause Mortality



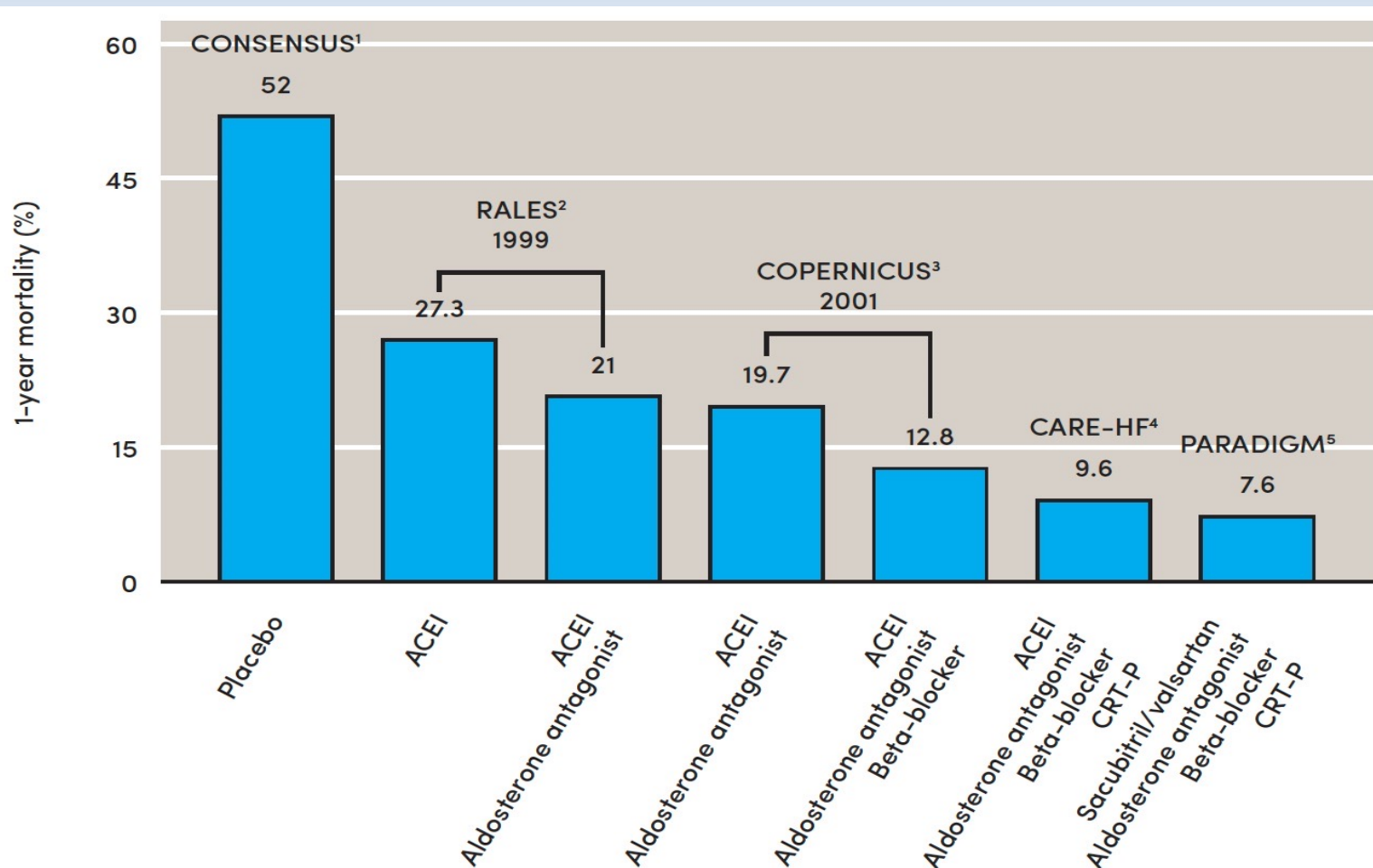
A HFrEF jelenlegi terápiája: a RAAS és a szimpatikus idegrendszer gátlása

Key clinical trials in HF



1. The SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991;325:293-302; 2. Cohn et al. N Engl J Med 1991;325:303-10; 3. Pitt et al. Lancet 1997;349:747-52; 4. MERIT-HF Study Group. Lancet 1999;353:2001-7; 5. Packer et al. Circulation 1999;100:2312-8; 6. The CIBIS-II Investigators. Lancet 1999;353:9-13; 7. Pitt et al. N Engl J Med 1999;341:709-17; 8. Packer et al. N Engl J Med 2001;344:1651-58; 9. Cohn et al. N Engl J Med 2001;345:1667-75; 10. Pitt et al. Cardiovasc Drugs Ther 2001;15:79-87; 11. Dargie HJ. Lancet 2001;357:1385-90; 12. McMurray et al. Lancet 2003;362:767-71; 13. Poole-Wilson PA et al. Lancet 2003;362:7-13; 14. Granger et al. Lancet 2003;362:772-6; 15. Taylor et al. N Engl J Med 2004;351:2049-57; 16. Konstam et al. Lancet 2009;374:1840-8; 17. Swedberg et al. Lancet 2010;376:875-85; 18. Zannad et al. N Engl J Med 2011;364:11-21; 19. McMurray et al. Eur J Heart Fail 2013;15:1062-73; 20. McMurray et al. NEJM 2019

A mortalitás csökkenése szívelégtelenségben az 1980-as évektől



1. CONSENSUS Trial Study Group. N Engl J Med. 1987;316:1429–1435; 2. Pitt et al. N Engl J Med. 1999;341:709–717; 3. Packer et al. N Engl J Med. 2001;344:1651–1658; 4. Cleland et al. N Engl J Med. 2005;352:1539–1549; 5. McMurray et al. N Engl J Med. 2014;371:993–1004.

**Szívelégtelenség direkt
következményei**

Remodelling

- Dilatáció
- Fibrózis

Vazokonstrikció

Volumenterhelés

Miokardiális energetika
változása

Tachikardia

Pulmonális hipertónia

Jobbszívfél elégtelenség

Szívelégtelenség



**Neurohormonális
aktiváció**

Renin-angiotenzin-
aldoszteron

Szimpatikus idegrendszer

Nátriuretikus peptidek

Vazopresszin

Endotelin

Gyulladás

Citokinek

Célszerv károsodás

Vázizom abnormalitás

Vashiány

Veseelégtelenség

Légzésszabályozás
zavarai

Szorongás

Depresszió

Zavartság

Compliance zavar

Cahexia

Kardiális társbetegségek

Pitvarfibrilláció

Miokardiális iszkémia

Mitrális regurgitáció

BTSZB

Kamrai rituszavarok

Halál

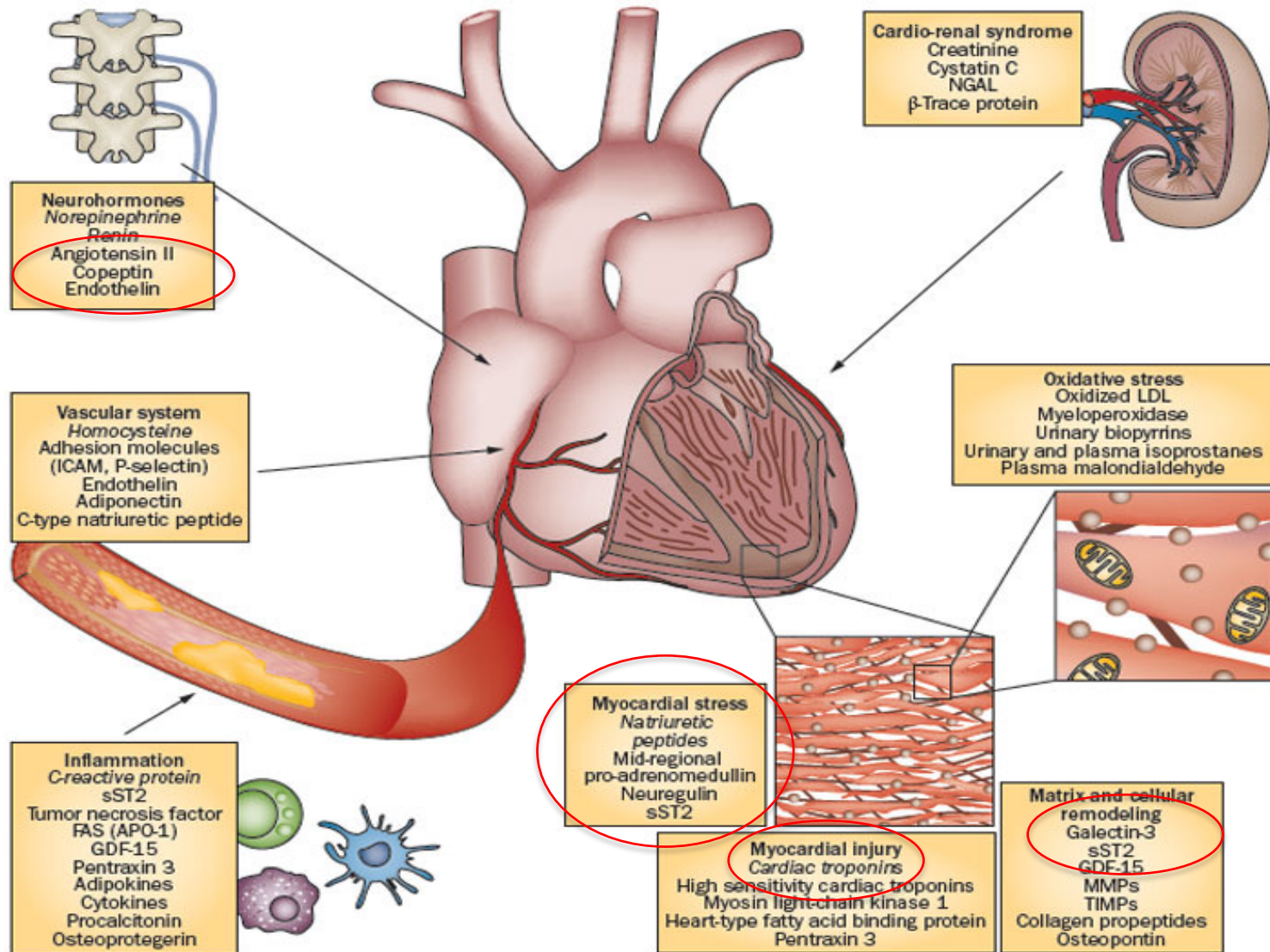
ESC HF 2016 AJÁNLÁS

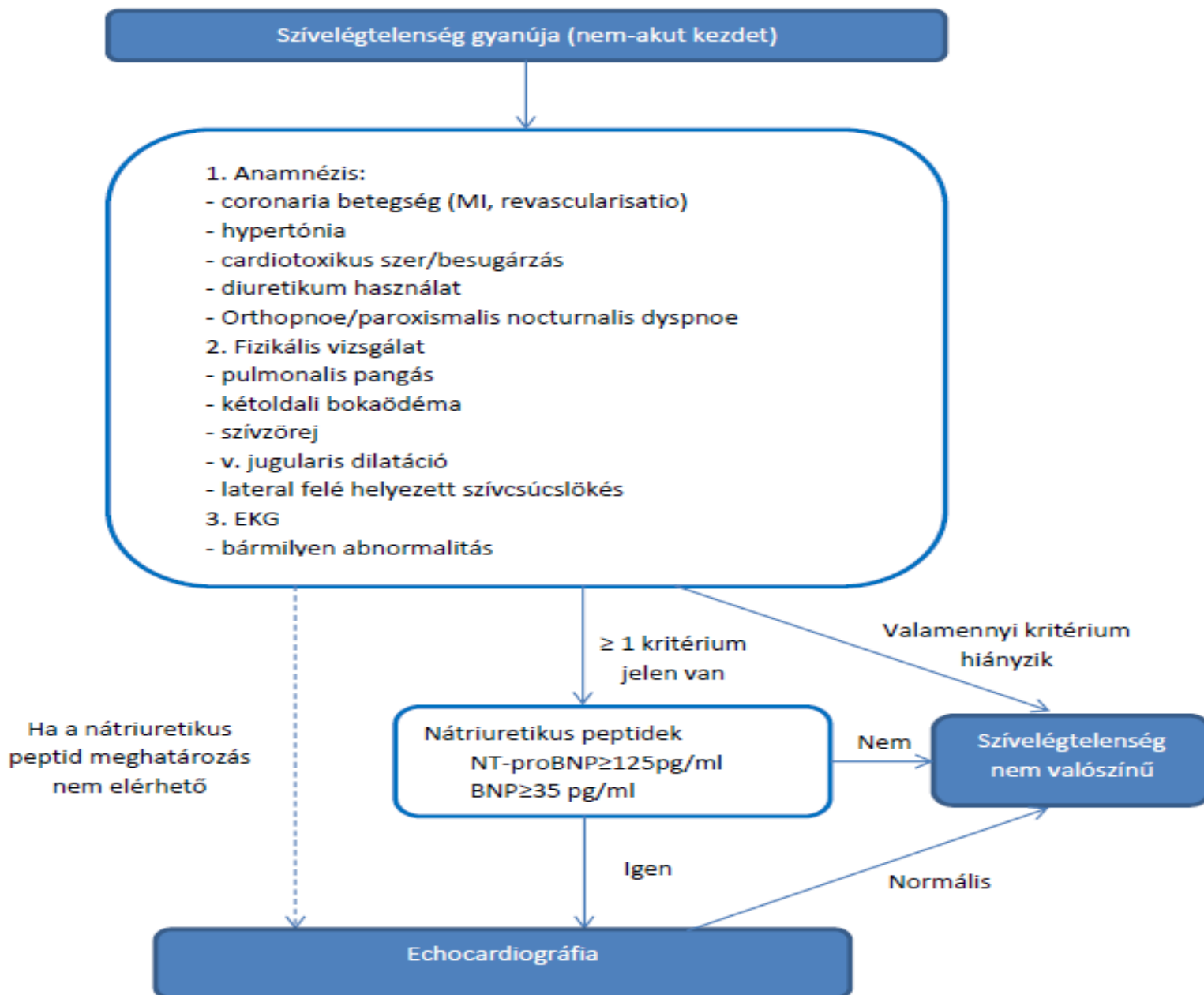
A SZÍVELÉGTELENSÉG TERMINOLÓGIÁJA

A SzE típusa		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
KRITÉRIUMOK	1	Panaszok±tünetek ^a	Panaszok±tünetek ^a	Panaszok±tünetek ^a
	2	BKEF <40%	BKEF 40–49%	BKEF ≥50%
	3	—	1. Emelkedett natriuretikus peptidszintek ^b ; 2. Legalább egy az alábbiakból: a. strukturális szívbetegség (BKH és/vagy BPM), b. diasztolés diszfunkció ^c .	1. Emelkedett natriuretikus peptidszintek ^b ; 2. Legalább egy az alábbiakból: a. strukturális szívbetegség (BKH és/vagy BPM), b. diasztolés diszfunkció ^c .

Ponikowski P et al Eur Heart J 2016; 37: 2129-2200.

Specifikus biomarkerek SZE-ben





Milyen céllal használhatjuk a natriuretikus peptideket?

- **Szívelégtelenség**

- Diagnosztikája
- Súlyosságának megítélése
- Therápia monitorozásra

- **Akut nehézlégzés differenciál diagnosztikája**

- **Eredmények értékelése prediktív és prognosztikus célokra**

Rule-out:

- Akut szívelégtelenség 300 pg/ml NT-proBNP vagy 100 pg/ml BNP érték alatt valószínűtlen.
- Nem akut szituációban a szívelégtelenség fennállása 125 pg/ml NT-proBNP vagy 35 pg/ml BNP alatt valószínűtlen.

Rule-in:

- 500 pg/ml feletti BNP (HFpEF: 80)
- 50 év alatt 450 pg/ml (HFpEF: 220), 50-75 év között 900 pg/ml, 75 év felett 1800 pg/ml feletti NT-proBNP

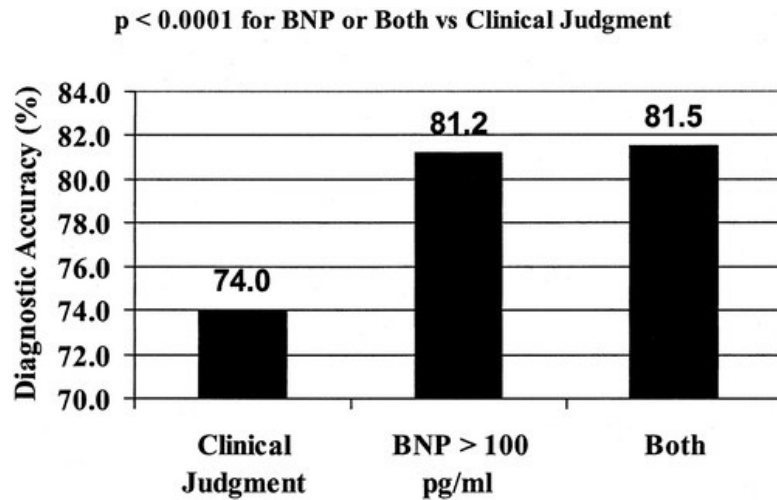
Natriuretikus peptid szint emelkedést okozó klinikai állapotok

- Szívelégtelenség
- Acut coronaria syndroma
- Bal kamrai dysfunkció
- Diastoles dysfunkció
- Hypertónia
- Primer pulmonális hypertónia
- Restrictív cardiomyopathia
- Billentyű betegségek
- Pitvar fibrilláció
- Akut veseelégtelenség – okai a csökkent filtráció, csökkent NPR-C receptor általi clearance és csökkent endopeptidáz aktivitás a veseszövetekben
- Cirrhosis
- Sepsis
- Hyperthyreosis – oka nem ismert
- Hyperaldoszterinizmus
- Amyloidosis
- COPD
- Tüdőbetegség jobb szívfél elégtelenséggel
- Tüdőembólia

Mi befolyásolhatja a szintjét ezeken túl?

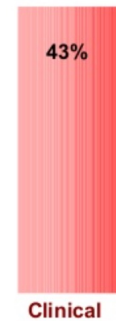
- **Életkor**: emelkedik
(NPR- C receptor öregedésével magyarázzák)
- **Nem**: nőknél magasabb
- **Testsúly**: elhízottaknál alacsonyabb
(csökkent szintézis vagy szekréció?)
- **Veseműködés**: NT-proBNP eliminációja GFR függő

BNP study

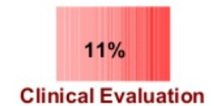


+ Clarification of Diagnosis & BNP

Indecision



BNP reduces clinical indecision by 74%



A kezelés céljai

*** Prevenció**

- a szívelégtelenséghez vezető betegségek megelőzése**
- a szívelégtelenség progressziójának megelőzése**

*** Morbiditás**

- az életminőség megtartása ill. javítása**

*** Mortalitás**

- az élettartam meghosszabítása**

Evidence based medicine!

Patofiziológiai szemlélet!

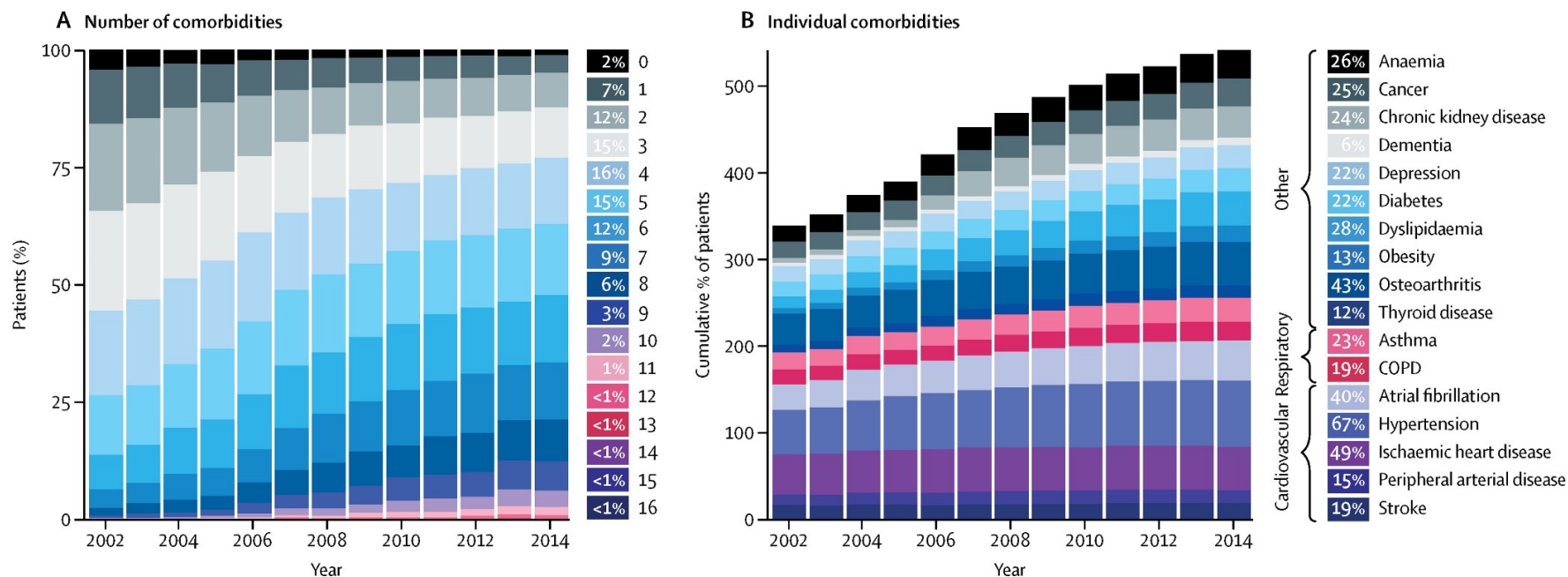
Nem gyógyszeres kezelés

- Só- és folyadékbevitel korlátozása
- Fizikai és emocionális kímélet (akut)
- Utazás, szexuális aktivitás
- Fizikai tréning program (krónikus)
- Alkohol, nikotin absztinencia
- Optimalis testsúly
- Vakcináció, Kontracepció
- Adherencia, compliance
- Alvászavarok, légúti betegségek

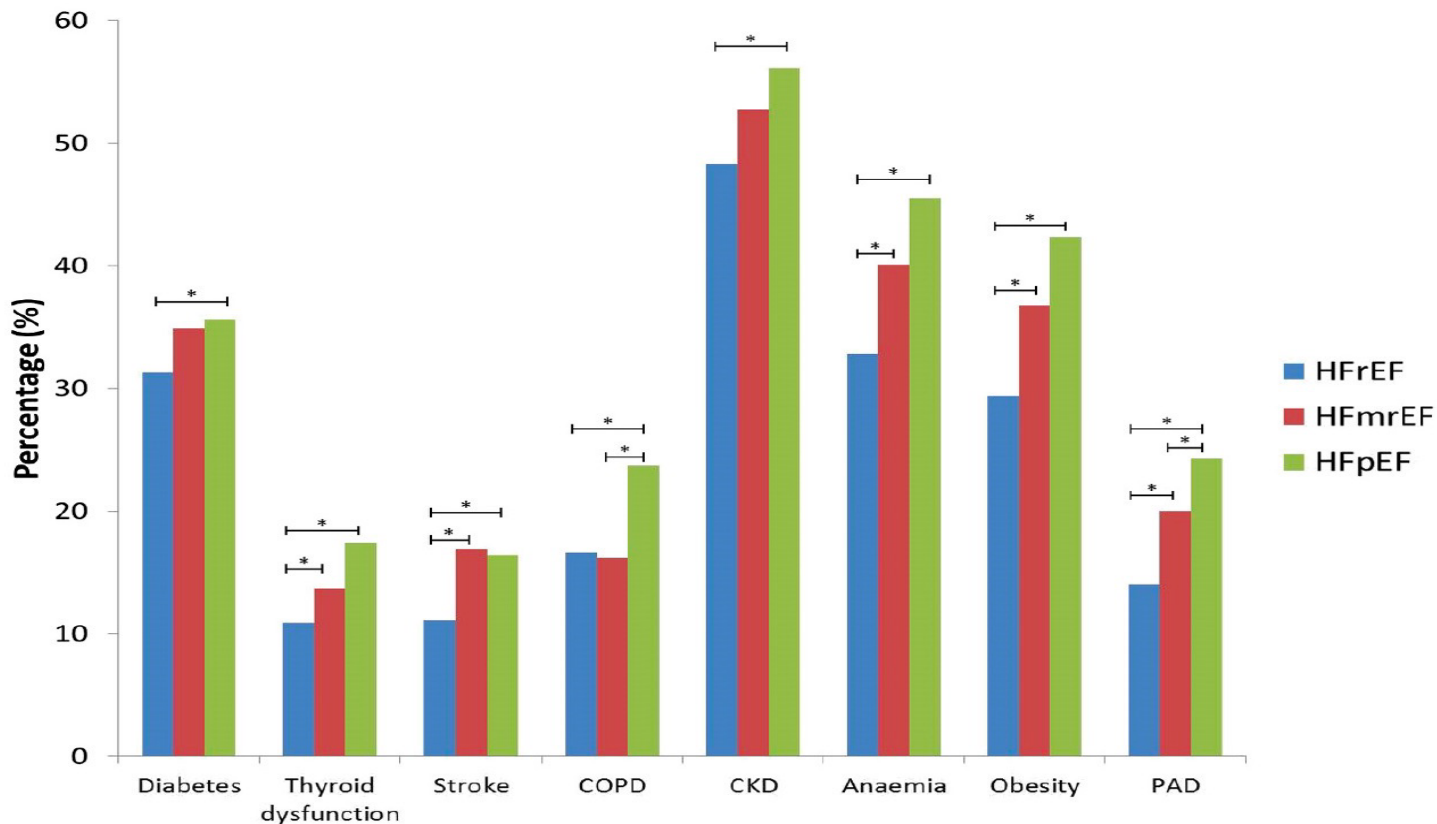
Az alapbetegség ill. a kiváltó ok kezelése:

- Miokardiális iszkémia korrekciója (stunned, hibernált)
- Iatrogénia kiiktatása (nem szteroid, antidepresszáns, stb.)
- Hipertónia, diabétesz, pajzsmirigy betegségek

Társbetegségek szívelégtelelenségben: a population-based study of 4 million individuals



A nem kardiális társbetegségek gyakorisága, különböző típusú szívelégtelenségben

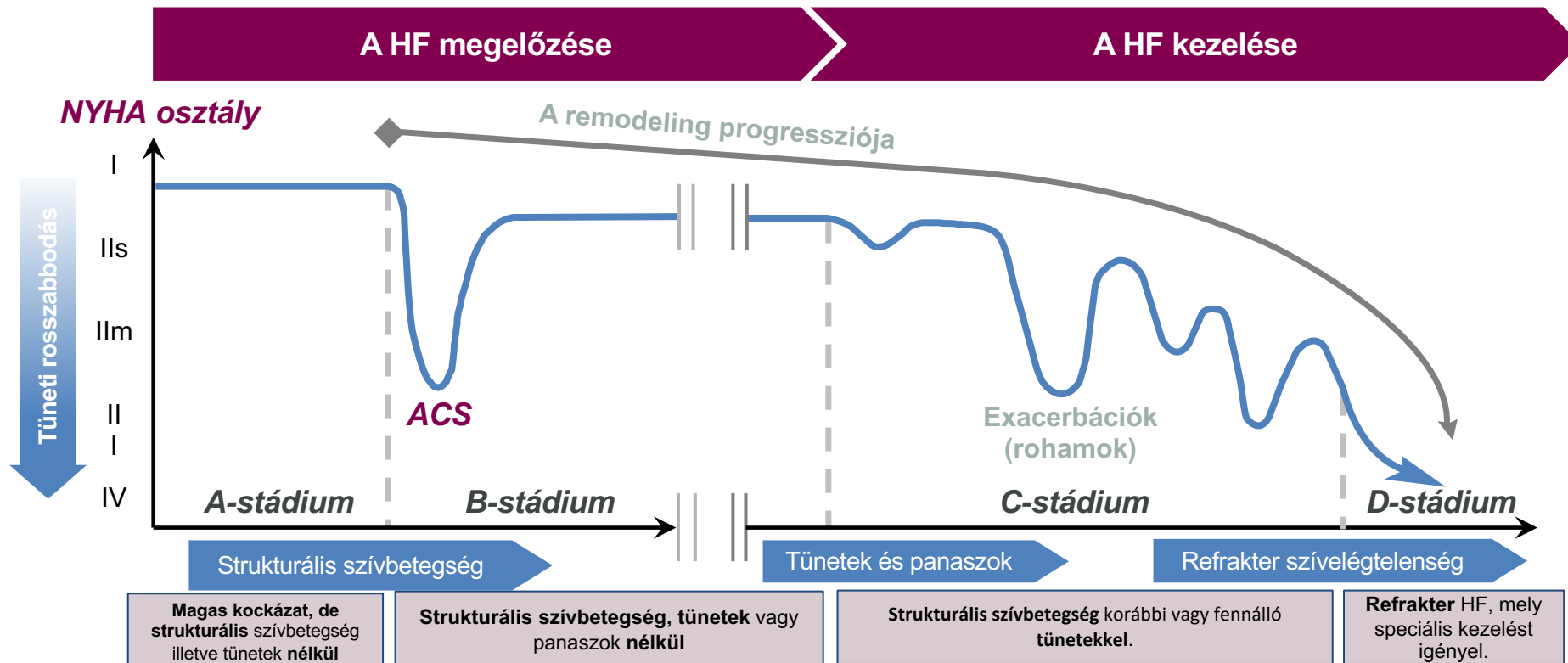


TÁRSBETEGSÉGEK

A társbetegségek nagy jelentőséggel bírnak szívelégtelenségben, és kezelésük a SzE betegek holisztikus szemléletű gondozásának egyik kulcseleme.

1. zavarják a SzE diagnosztikájának folyamatát (pl. a COPD, mint a diszpnoe egyik lehetséges oka).
2. súlyosbítják a SzE tüneteit és tovább rontják az életminőséget.
3. mint a korai (1 és 3 hónapos) rehospitalizáció legfontosabb okai hozzájárulnak a hospitalizáció és a mortalitás növekedéséhez.
4. befolyásolhatják a SzE-ben alkalmazott kezelések használhatóságát (pl. a renin-angiotenzin-rendszer inhibitorai ellenjavalltak súlyos veseelégtelenségben vagy a béta-blokkolók relatív kontraindikációval bírnak asztmában).
5. mivel a társbetegségek többsége a nagy klinikai vizsgálatokban kizárási kritériumként szerepelt, az intervenciók hatékonyságáról és biztonságosságáról nem rendelkezünk egyértelmű bizonyítékokkal komorbiditások jelenlétében.
6. a társbetegségek kezelésében használatos gyógyszerek ronthatják a SzE tüneteit (pl. az arthritis esetén alkalmazott NSAID-ok, néhány rákellenes gyógyszer).
7. a SzE és a társbetegségek kezelése során alkalmazott gyógyszerek kölcsönhatásai miatt csökkenhet a hatékonyság, romolhat a biztonságosság és nagyobb arányban léphetnek fel mellékhatások (pl. béta-blokkolók alkalmazása HFrEF és béta-mimetikumok alkalmazása asztma vagy COPD esetén).

A HF már az első tünetek megjelenése előtt elkezdődik



ACS = akut koszorúér szindróma; HF = szívelégtelenség; NYHA = New York Heart Association.

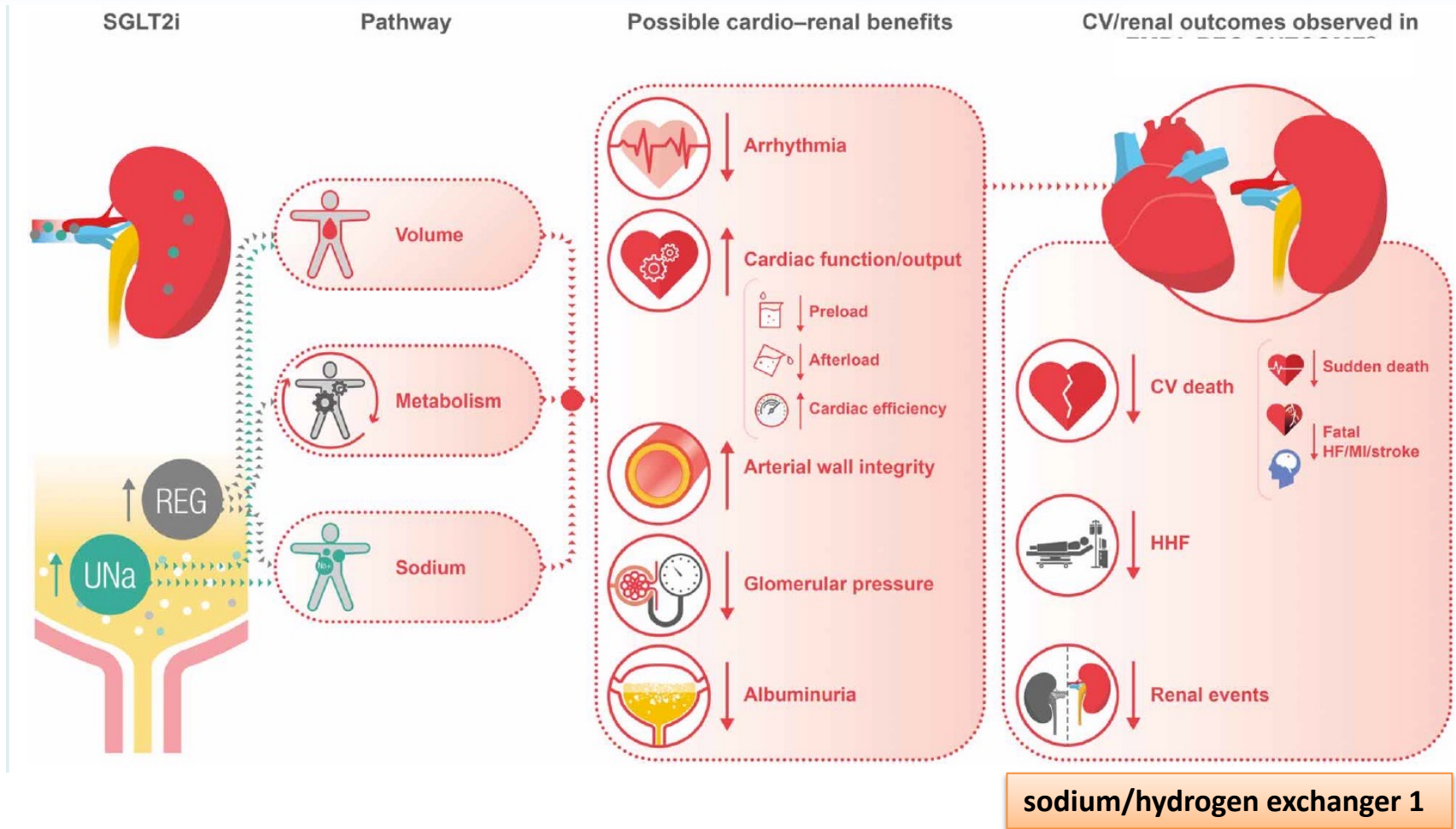
Kato M. The concept of heart failure: chronic diseases accompanied by an attack of acute exacerbation. In: Sato N, eds. Therapeutic Strategies for Heart Failure. Tokyo, Japan: Springer; 2018:1-15.

A SZÍVELÉGTELENSÉG MEGELŐZÉSE, VAGY
KIALAKULÁSÁNAK KÉSLELTETÉSE A
SZÍVELÉGTELENSÉG TÜNETEINEK
KIALAKULÁSÁT MEGELŐZŐEN

AHA/ACC „A” és „B” stádium

Ajánlások	Osztály ^a	Szint ^b
Javasolt a hipertónia kezelése a SzE megelőzése vagy kialakulásának késleltetése és az élettartam meghosszabbítása céljából.	I	A
Az ISZB-ben szenvedő, vagy a betegségekre nézve magas kockázattal bíró betegek statinnal történő kezelése javasolt függetlenül a szisztolés BK-diszfunkció jelenlététől, a SZE megelőzése vagy kialakulásának késleltetése, továbbá az élettartam meghosszabbítása céljából.	I	A
Életmód-tanácsadás és leszoktató kezelés javasolt dohányzás és nagy mennyiségű alkoholfogyasztás esetén a SzE megelőzése vagy kialakulásának késleltetése céljából.	I	C
A SzE egyéb rizikófaktorainak (pl. obesitas, szénhidrátanyagcsere-zavarok) kezelését meg kell fontolni a SzE megelőzése vagy kialakulásának késleltetése céljából.	Ila	C
2-es típusú diabetes mellitusban szenvedőbetegeket az empagliflozin alkalmazását meg kell fontolni a SzE megelőzése vagy kialakulásának késleltetése, továbbá az élettartam meghosszabbítása céljából.	Ila	B
AACE-I javasolt a tünetmentes szisztolés BK-diszfunkcióval rendelkező, MI-on átesett betegek esetén a SzE megelőzése vagy kialakulásának késleltetése, továbbá az élettartam meghosszabbítása céljából.	I	A
ACE-I javasolt a tünetmentes szisztolés BK-diszfunkcióval rendelkező, korábban MI-on át nem esett betegek esetén a SzE megelőzése vagy kialakulásának késleltetése céljából.	I	B
ACE-I alkalmazását meg kell fontolni szisztolés BK-diszfunkcióval nem rendelkező stabil ISZB-s betegek esetében a SzE megelőzése vagy kialakulásának késleltetése céljából.	Ila	A
Béta-blokkoló javasolt a tünetmentes szisztolés BK-diszfunkcióval rendelkező, MI-on átesett betegek esetén a SzE megelőzése vagy kialakulásának késleltetése, továbbá az élettartam meghosszabbítása céljából.	I	B
ICD alkalmazása javasolt: a) iszkémiás etiológiájú tünetmentes szisztolés BK diszfunkcióval rendelkező betegek esetén (BKEF $\leq 30\%$), ≥ 40 nappal az akut MI-t követően, b) optimális gyógyszeres kezelésben részesülő, noniszkémiás etiológiájú tünetmentes szisztolés BK diszfunkcióval rendelkező betegek esetén (BKEF $\leq 30\%$), a hirtelen szívhalál megelőzése és az élettartam meghosszabbítása céljából	I	B

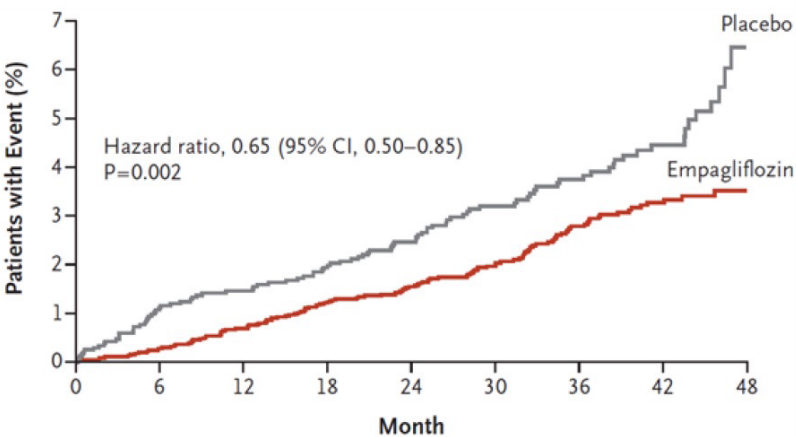
Az SGLT2 gátlók hatásai



Hospitalization for Heart Failure

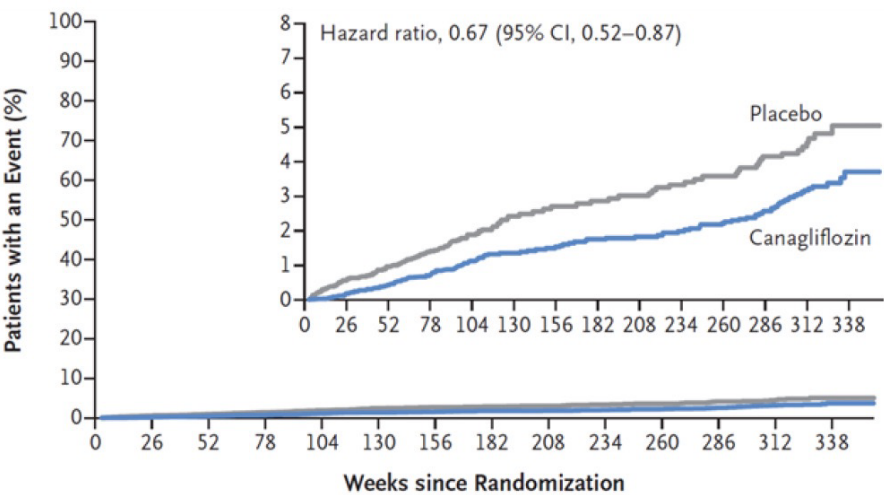
EMPA-REG: ARR 1.4%

EMPA-REG



No. at Risk									
Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

CANVAS



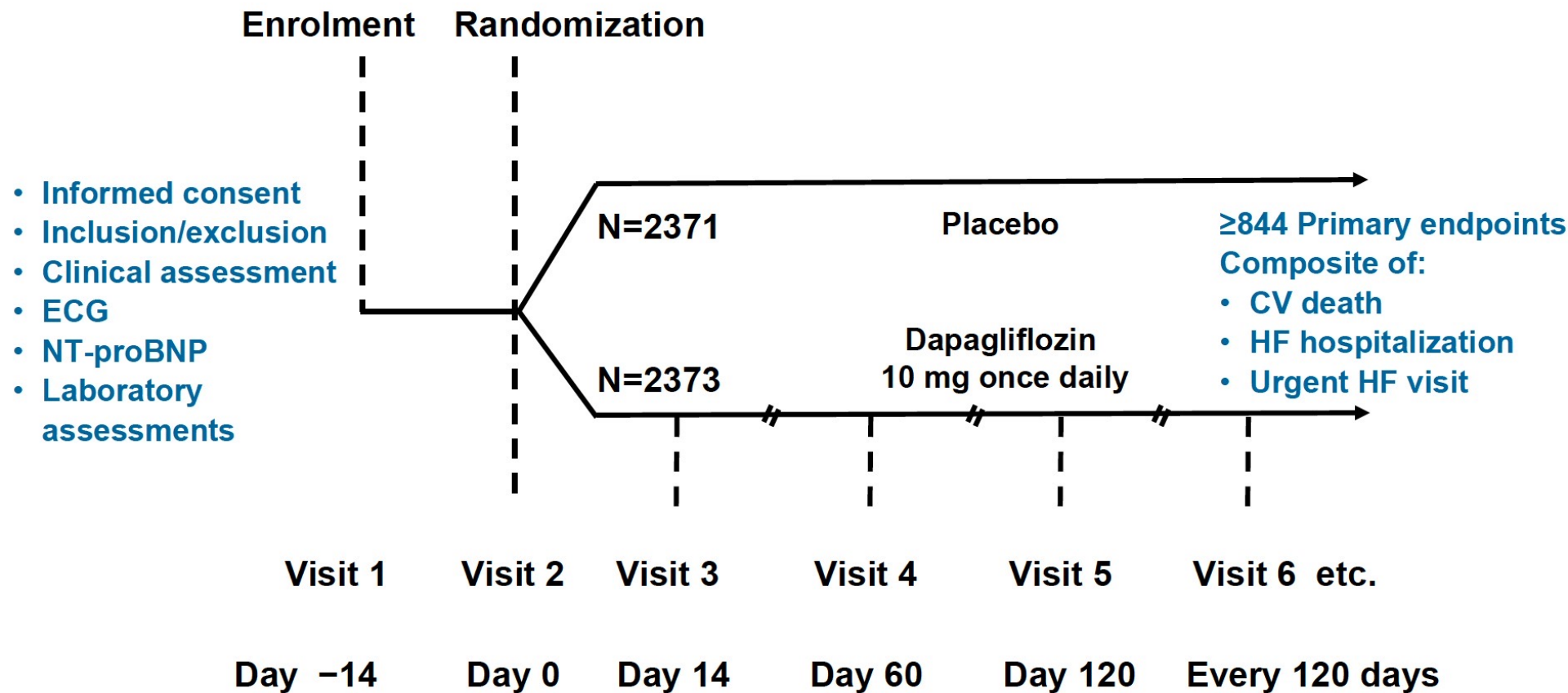
No. at Risk																			
Placebo	4347	4267	4198	4123	3011	1667	1274	1256	1236	1210	1180	1158	829	233					
Canagliflozin	5795	5732	5653	5564	4437	3059	2643	2610	2572	2540	2498	2451	1782	490					

Zinman B et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28; Neal B, et al. *N Engl J Med*. 2017; Epub ahead of print.

DECLARE – TIMI 58

EMPA-HEART Shows Benefit of Empagliflozin on LV Remodeling in Diabetes Patients

DAPA-HF Design

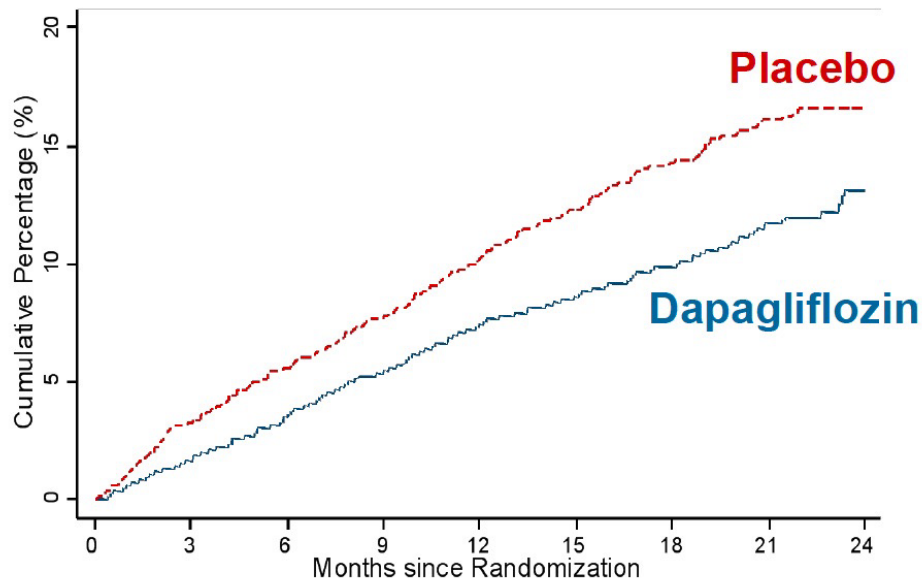


EMPEROR-Reduced

Components of primary outcome

Worsening HF event

HR 0.70 (0.59, 0.83); p=0.00003

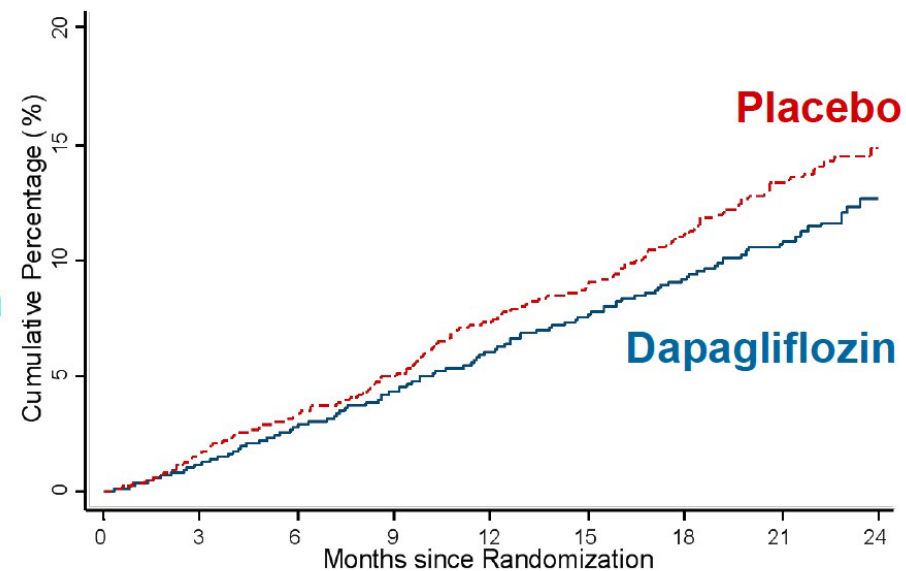


Number at Risk

Dapagliflozin	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Placebo	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

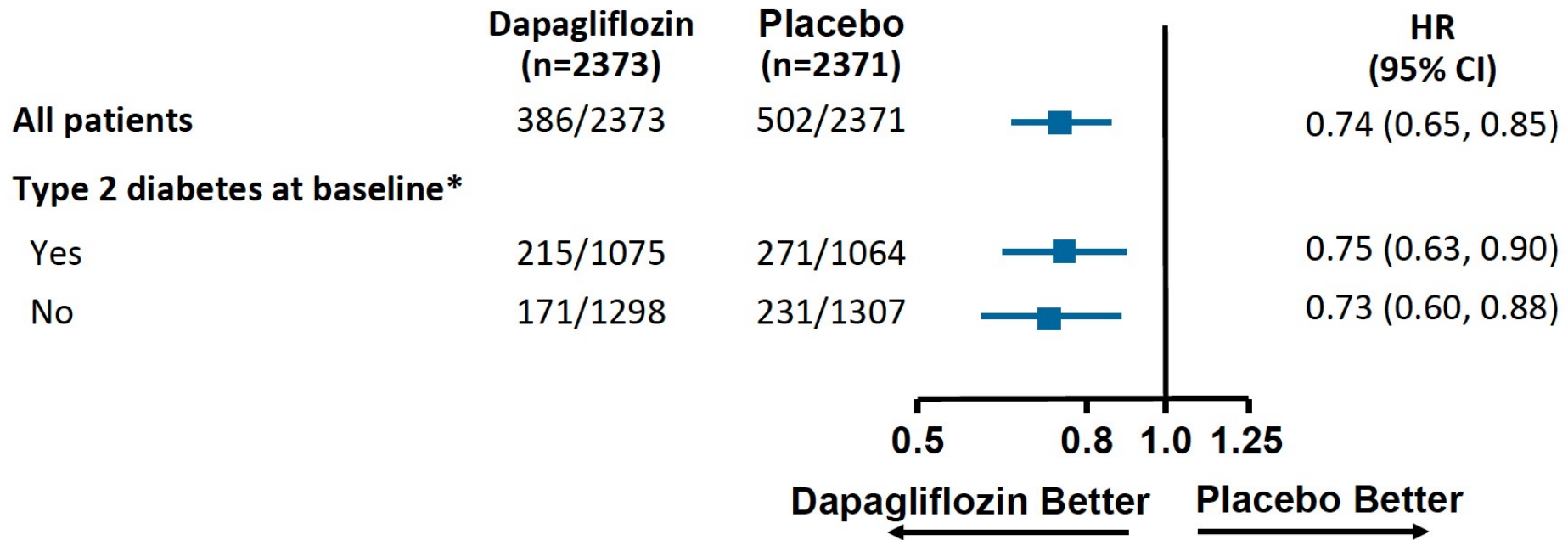
Cardiovascular death

HR 0.82 (0.69, 0.98); p=0.029



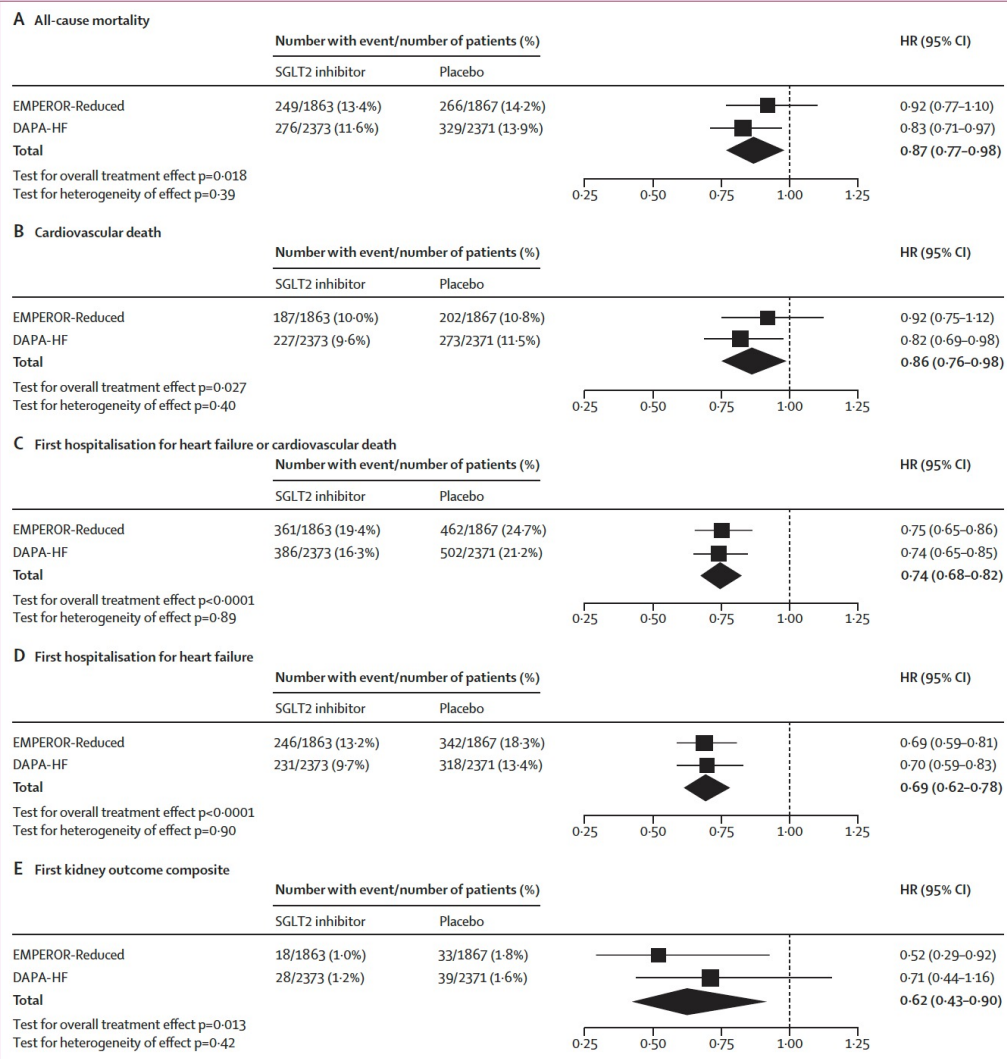
2373	2339	2293	2248	2127	1664	1242	671	232
2371	2330	2279	2230	2091	1636	1219	664	234

No diabetes/diabetes subgroup: Primary endpoint



*Defined as history of type 2 diabetes or HbA1c $\geq 6.5\%$ at both enrollment and randomization visits.

Meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials



A testedzésre, a multidiszciplináris gondozásra és a beteg monitorozására vonatkozó ajánlások szívelégtelenségben

Ajánlások

Osztály^a

Szint^b

Szívelégtelenségben ajánlott a rendszeres aerob tréning a funkcionális kapacitás és a tünetek javítása céljából.

I

A

Ajánlott a rendszeres aerob tréning stabil HFrEF betegek részére a hospitalizáció rizikójának csökkentése céljából.

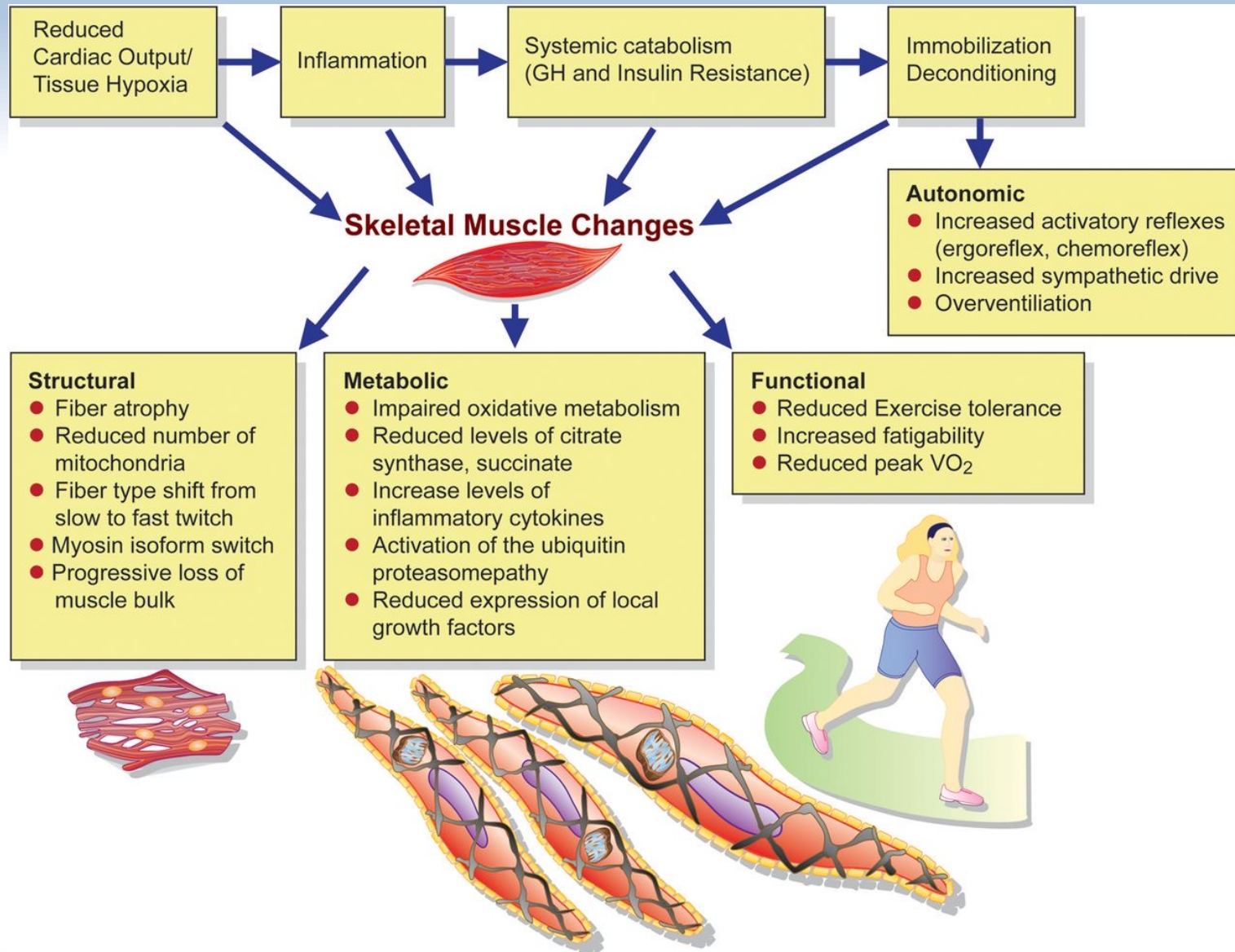
I

A

Szívelégtelenségben ajánlott a betegek multidiszciplináris gondozási programban való részvétele a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és halálozás rizikójának csökkentése céljából.

I

A



MINDEN HFrEF BETEG SZÁMÁRA JAVASOLT GYÓGYSZERES KEZELÉSEK

**ACE-
Inhibítor**

**Béta-
Blokkoló**

**MR-
antagonista**

Minden panaszos (NYHA II-IV) HFrEF betegnek ajánlott gyógyszeres kezelés

Ajánlások

Osztály^a

Szint^b

ACE-I^c javasolt, béta-blokkoló mellett, minden panaszos HFrEF betegnek a SzE miatti hospitalizáció és a halálozás rizikójának csökkentése céljából.

I

A

Béta-blokkoló javasolt, ACE-I^c mellett, minden stabil, panaszos HFrEF betegnek a SzE miatti hospitalizáció és a halálozás rizikójának csökkentése céljából.

I

A

MRA javasolt minden HFrEF betegnek ACE-I^c és béta- blokkoló kezelés ellenére is perzisztáló tünetek esetén a SZE miatti hospitalizáció és a halálozás rizikójának csökkentése céljából.

I

A

ACE-I=angiotenzinkonvertáló enzim inhibitor; SzE=szívelégtelenség; HFrEF=csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség MRA=mineralokortikoid receptor antagonist.

^aAjánlási osztály. ^bEvidenciaszint. ^cACE-I intolerancia vagy kontraindikáció esetén ARB.

patiromer és nátrium-cirkónium-cikloszilikát - ZS-9

**SZELEKTÁLT HFrEF BETEGEK SZÁMÁRA JAVASOLT
GYÓGYSZERES KEZELÉSEK, MELYEK KEDVEZŐ HATÁSA
MEGGYŐZŐEN BIZONYÍTOTT**

ARNI

Ivabradin

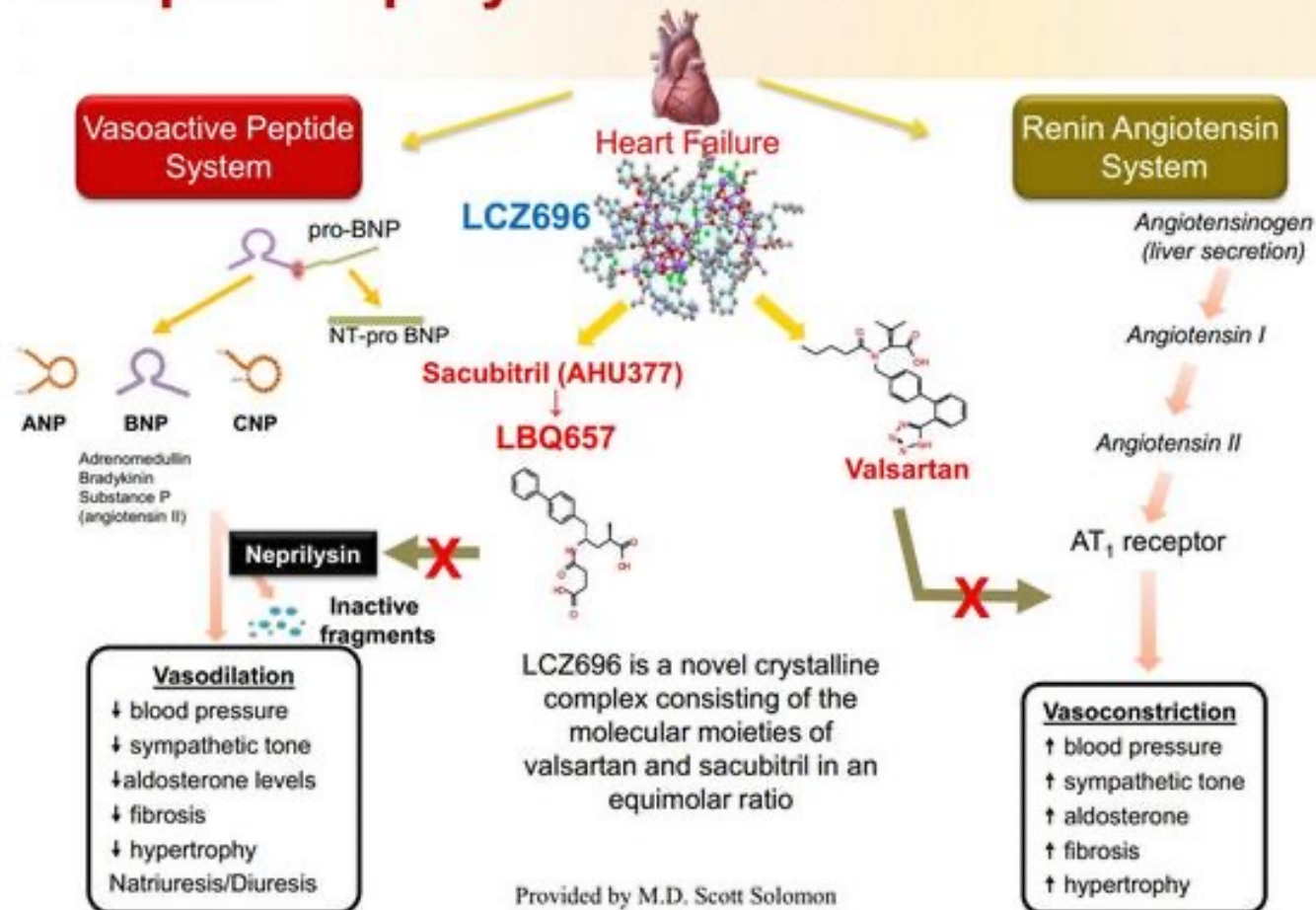
ARB

**Direkt
vazodilatátorok**

Diuretikum

Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor

LCZ696 – A first-in-class Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor

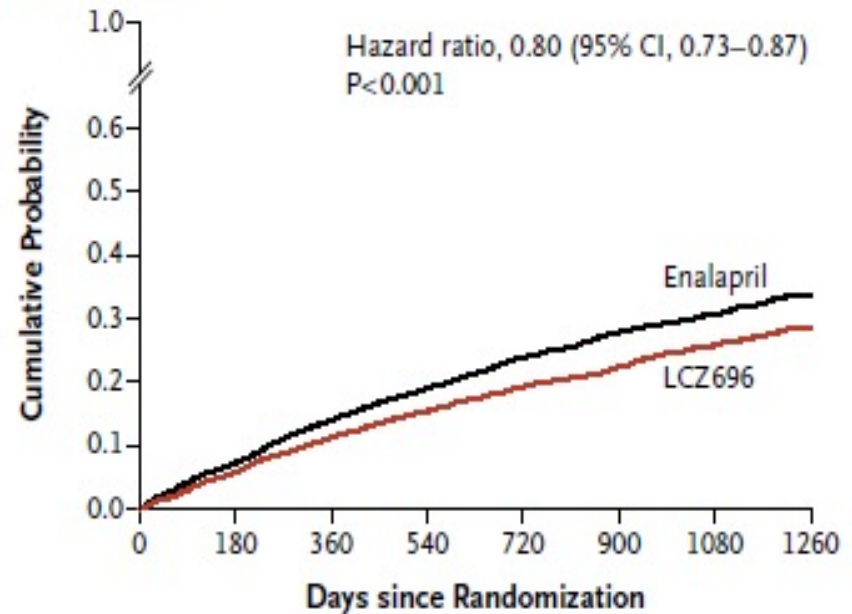


ARNI

PARADIGM-HF vizsgálat

- LCZ696 2x200 mg vs Enalapril 2x10 mg
- Betegszám: 8399
 - LCZ696 – 4187; enalapril - 4212
- Besorolási kritériumok:
 - $EF \leq 40\%$ (35%)
 - NYHA II-IV
 - $BNP \geq 150$ pg/ml vagy NT-proBNP ≥ 600 pg/ml ill. ha a beteg egy éven belül HF miatt hospitalizálva volt –
 $BNP \geq 100$ pg/ml vagy NT-proBNP ≥ 400 pg/ml

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

ARNI INDIKÁCIÓ ESC 2016-OS AJÁNLÁSÁBAN

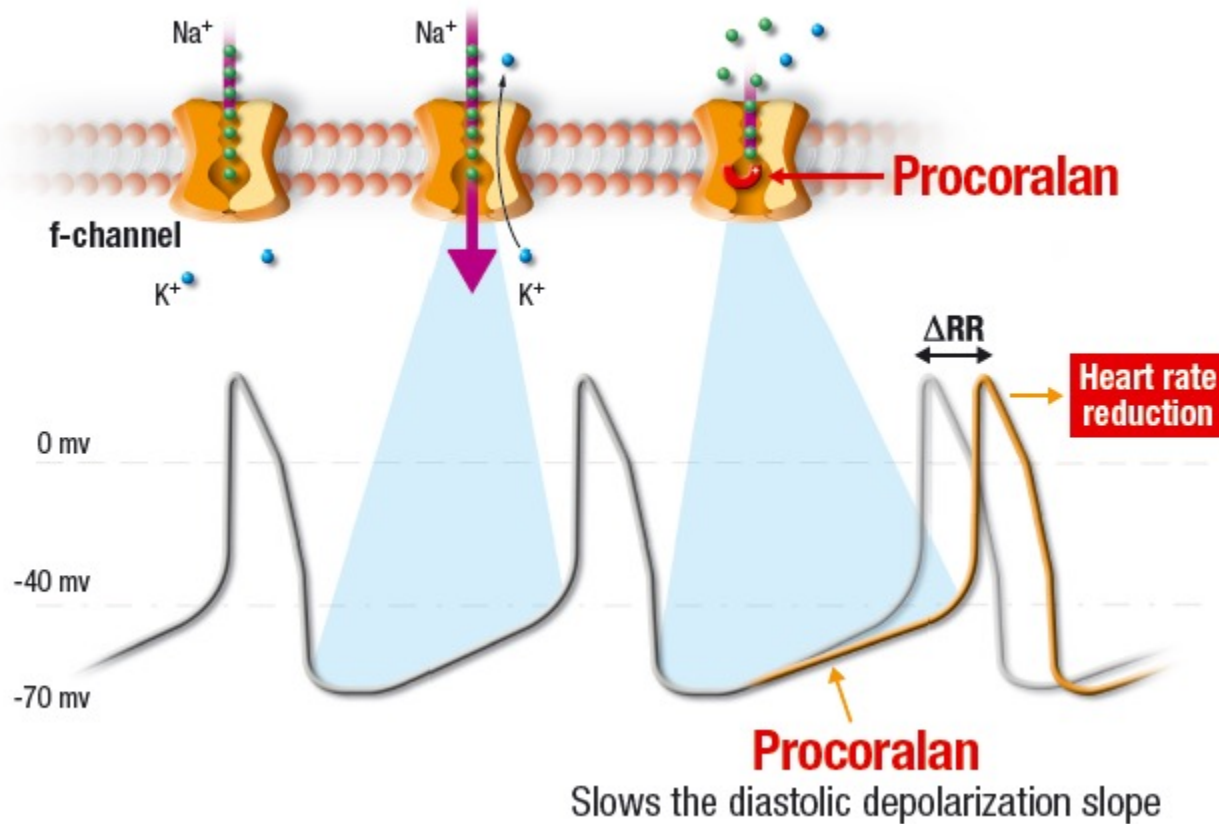
Sacubitril/valsartan alkalmazása javasolt ACE-I helyett a SzE miatti hospitalizáció és halálozás csökkentése céljából azon ambuláns HFrEF betegek esetén, akik az optimális ACE-I, béta-blokkoló és MRA-kezelés ellenére panaszosak maradnak^c.

I

B

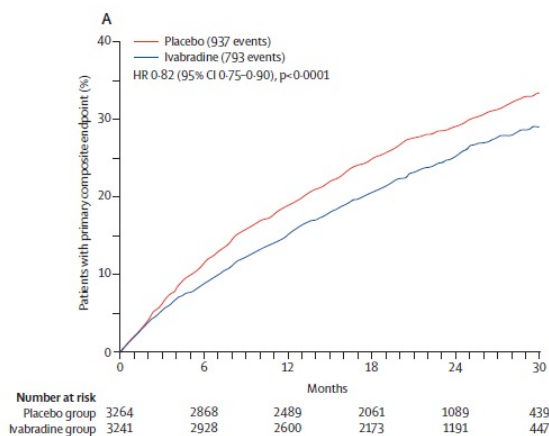
^c A beteg natriuretikus peptidszintje legyen emelkedett (BNP 150 pg/ml vagy NT- proBNP 600 pg/ml, vagy 12 hónapon belüli SzE miatti hospitalizáció esetén BNP 100 pg/ml vagy NT-proBNP 400 pg/ml) és toleráljon napi 2×10 mg enalapril.

Az ivabradin hatásmechanizmusa

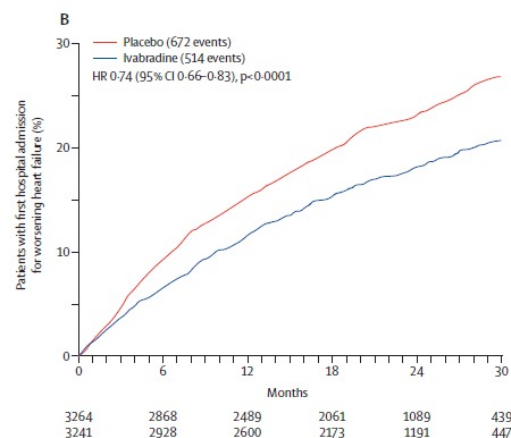


SHIFT study

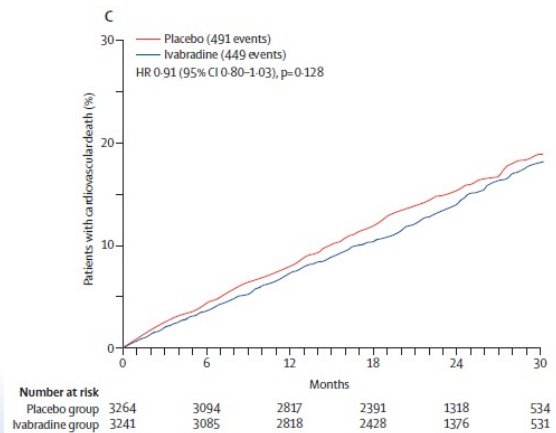
CV mortalitás és HF hospitalizáció



HF hospitalizáció



CV mortalitás



I_f-csatorna gátló		
Ivabradin alkalmazását meg kell fontolni a SzE miatti hospitalizáció vagy kardiovaszkuláris halálozás csökkentése céljából azon sinusritmusban lévő betegek esetében, akik a javasolt maximális (vagy maximálisan tolerált) dózisú béta-blokkoló, ACE-I (vagy ARB) és MRA (vagy ARB) kezelés ellenére panaszosak maradnak, BKEF ≤ 35% és nyugalmi frekvenciájuk ≥ 70/perc.	IIa	B
Szelektált, panaszos HFrEF betegek (NYHA II-IV) számára javasolt egyéb gyógyszeres kezelési lehetőségek (folytatás)		
Ajánlások	Osztály^a	Szint^b
I_f-csatorna gátló (folytatás)		
Ivabradin alkalmazását meg kell fontolni a SzE miatti hospitalizáció vagy a kardiovaszkuláris halálozás csökkentése céljából sinusritmusban lévő, tünetes, 35% vagy az alatti bal kamrai ejekciós frakciójú betegek esetében béta-blokkoló intolerancia vagy kontraindikáció esetén. A betegeknek egyidejűleg ACE-I (vagy ARB) és MRA (vagy ARB) terápiában is részesülniük kell.	IIa	C

Angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB)

ARB alkalmazása javasolt a SzE miatti hospitalizáció és a kardio-vaszkularis halálozás csökkentése céljából panaszos betegeknél ACE-gátló intolerancia esetén (a betegeknek egyidejűleg béta-blokkoló és MRA terápiában is részesülniük kell).

I

B

Meg lehet fontolni az ARB alkalmazását a SzE miatti hospitalizáció és halálozás csökkentése céljából azon MRA intoleráns betegek esetében, akiknek béta-blokkoló kezelés ellenére perzisztáló panaszaik vannak.

IIb

C

Hidralazin és izosorbid-dinitrát

Meg kell fontolni a hidralazin és izosorbid-dinitrát alkalmazását a SzE miatti hospitalizáció és halálozás csökkentése céljából 35% alatti BKEF-fel vagy 45% alatti BKEF-fel és dilatált bal kamrával rendelkező, önmagukat fekete bőrűnek meghatározó betegek esetén, amennyiben béta-blokkoló, ACE-I és MRA ellenére súlyos, perzisztáló panaszaik vannak (NYHA III-IV).

IIa

B

Meg lehet fontolni a hidralazin és az izosorbid-dinitrát alkalmazását a halálozás csökkentése céljából olyan panaszos HFrEF betegek esetén, akik sem az ACE-I-t, sem az ARB-t nem tolerálják (vagy esetükben ezek a gyógyszerek kontraindikáltak).

IIb

B

SZELEKTÁLT HFrEF BETEGEK SZÁMÁRA JAVASOLT GYÓGYSZERES KEZELÉSEK, MELYEK KEDVEZŐ HATÁSA KEVÉSBÉ BIZONYÍTOTT

Digoxin

Meg lehet fontolni a digoxin alkalmazását a (bármilyen okból vagy SZE-ből fakadó) hospitalizáció csökkentése céljából sinusritmusban lévő, ACE-I (vagy ARB), béta-blokkoló és MRA-kezelés ellenére panaszos betegek esetében.

IIb

B

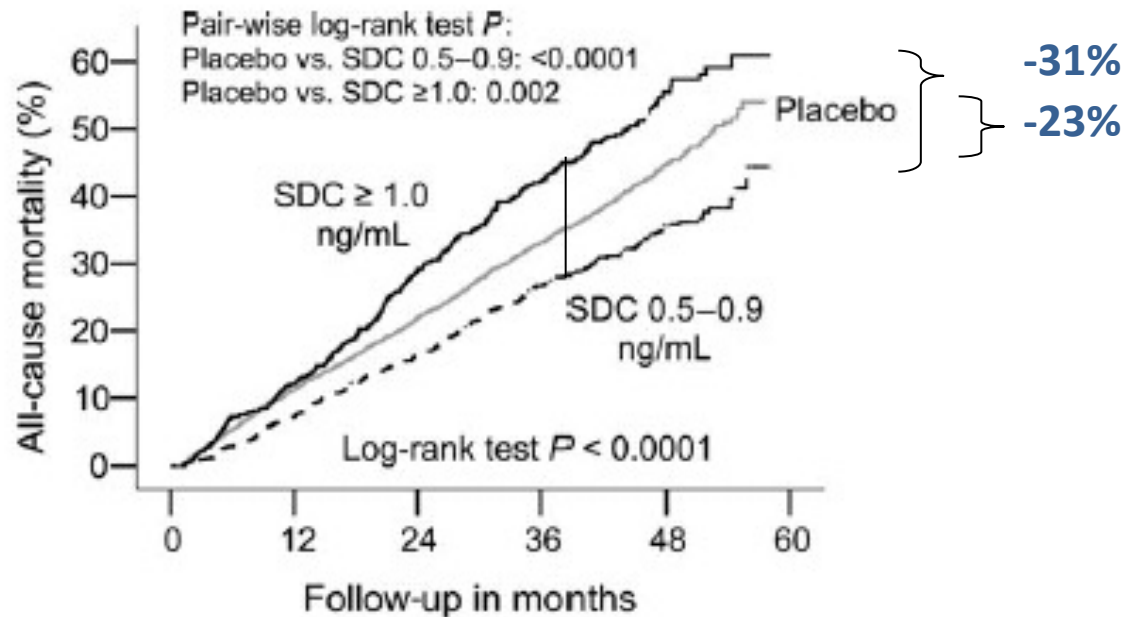
Meg kell fontolni a digoxin alkalmazását NYHA I-III funkcionális osztályban lévő betegek esetén, amennyiben a magas kamrafrekvencia^c béta-blokkoló alkalmazása ellenére perzisztál vagy a béta-blokkolókkal szemben kontraindikáció/intolerancia áll fenn.

IIa

B

DIG post-hoc analízis

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



No. at risk	0 month	12 months	24 months	36 months	48 months
Placebo	3861	3439	3080	2166	835
SDC 0.5–0.9	982	909	826	740	375
SDC ≥ 1.0	705	623	524	455	219

Figure 1 Kaplan-Meier plots for cumulative risk of death due to all causes by SDC.

Diagnosztikus vizsgálatokra vonatkozó ajánlások szívelégtelenségben

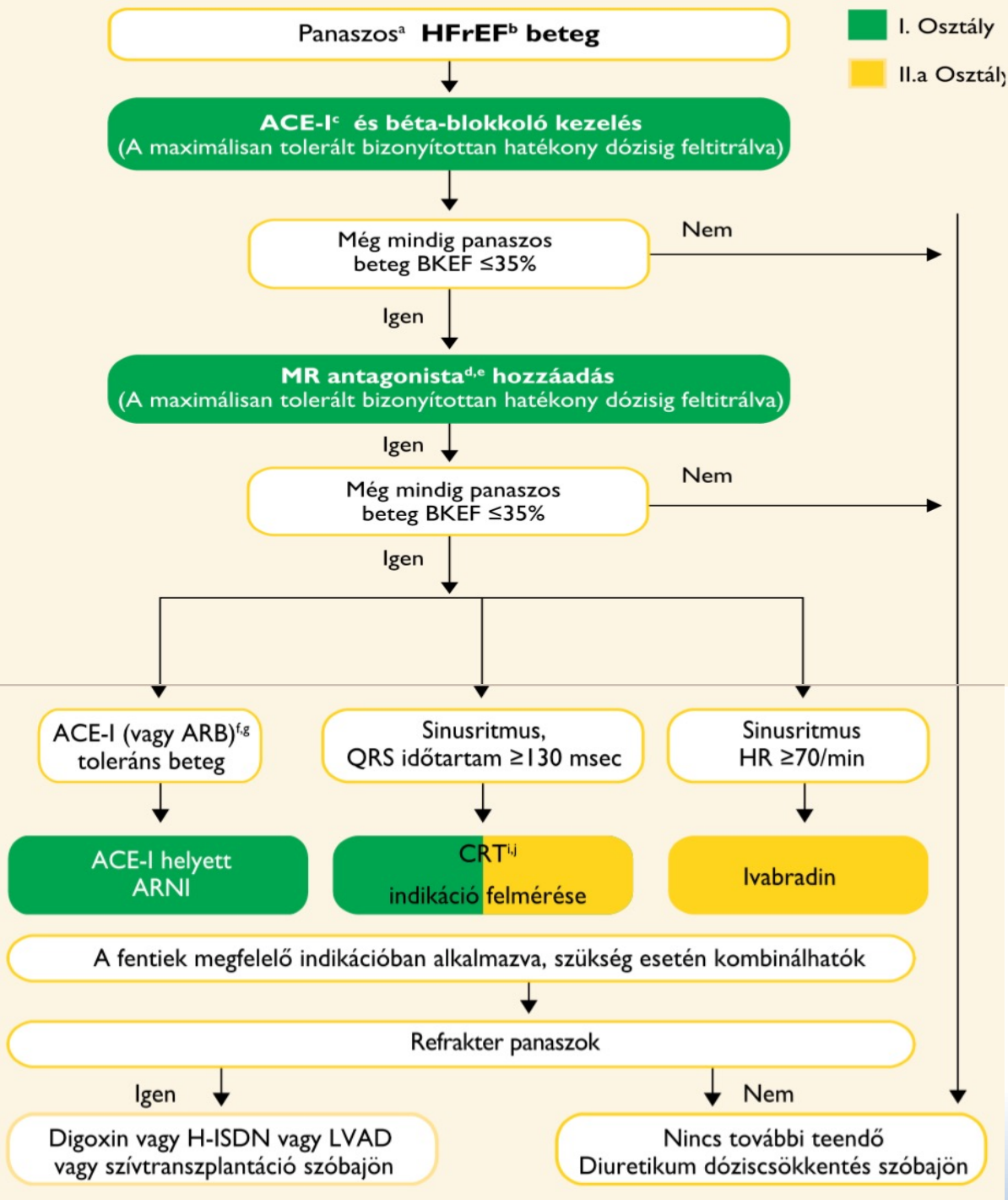
Ajánlások	Osztály ^a	Szint ^b
Újonnan diagnosztizált SzE esetén elsőként az alábbi diagnosztikus tesztek javasoltak/megfontolandók annak céljából, hogy a beteg megfelelő terápiára való alkalmasságát megítélhessük, a betegség hátterében álló esetleges reverzibilis/kezelhető okokat, továbbá a társbetegségeket azonosíthassuk:		
<ul style="list-style-type: none">– hemoglobin és fehérvérsejtszám-meghatározás– szérum Na, K, karbamid, kreatinin (becsült GFR) meghatározás– májfunkció (bilirubin, AST (SGOT), ALT (SGPT), GGTP) meghatározás– glükóz, HgbA_{1c} meghatározás– lipid panel– TSH– ferritin, TSAT = (vas/TIBC)×100%	I	C
<ul style="list-style-type: none">– natriuretikus peptidek mérése	Ila	C

Ajánlások az egyéb társbetegségek kezelésére szívelégtelenségben

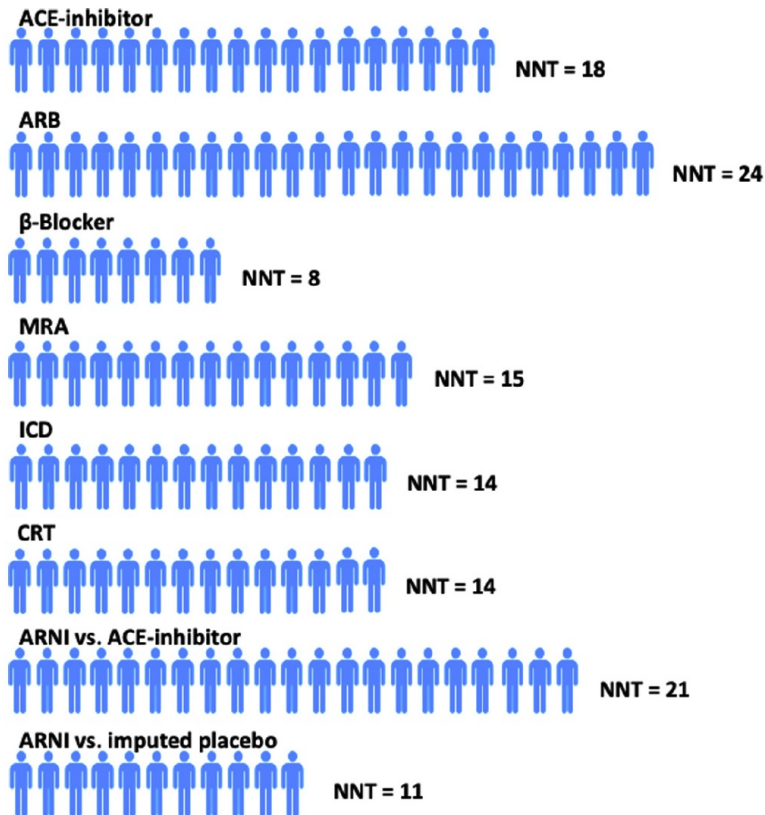
Ajánlások	Osztály ^a	Szint ^b
Vashiány		
Meg kell fontolni intravénás FCM alkalmazását vashiányban szenvedő (szérum ferritin <100 µg/l, vagy ferritin 100-299 µg/l között és transferrin szaturáció <20%) panaszos HFrEF betegek esetén a panaszok enyhítése, a terhelési kapacitás és az életminőség javítása céljából.	Ila	A

Diuretikum a folyadékretencióra jellemző tünetek megszüntetése céljából

Ha OMT ellenére a BKEF $\leq 35\%$ vagy tünetekkel járó VT/VF szerepel az anamnézisen, ICD beültetés

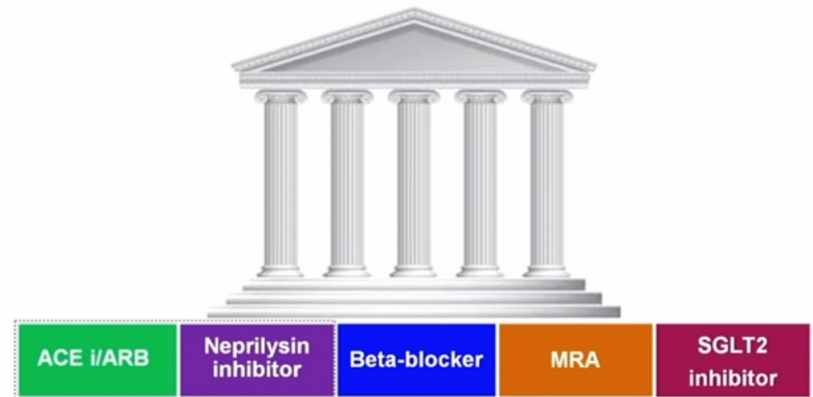


A szívelégtelenség kezelésnek hatékonysága



The five pillars of HFrEF therapy 2020

The 'five alive'



Összmortalitás
5 éves NNT értékek

SGLT2 NNT: 18

The five pillars of HFrEF therapy 2020

The 'five alive'

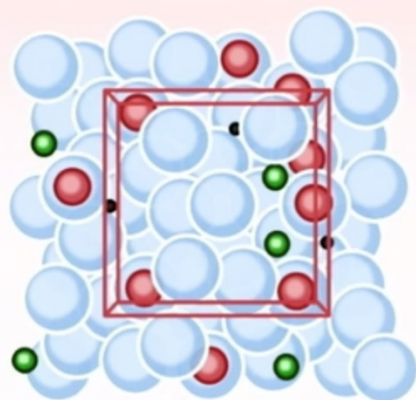


patiomer és nátrium-cirkónium-cikloszilikát - ZS-9

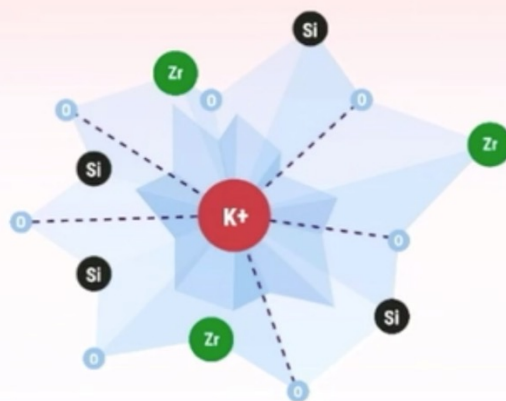
Új kálium-kötő gyógyszerek

Novel K⁺ binders for treating hyperkalaemia in adults

Sodium zirconium cyclosilicate crystal structure^{1,2}



Chemical formula:
 $\text{H}_6\text{Na}_2\text{O}_9\text{Si}_3\text{Zr}^{+2}$

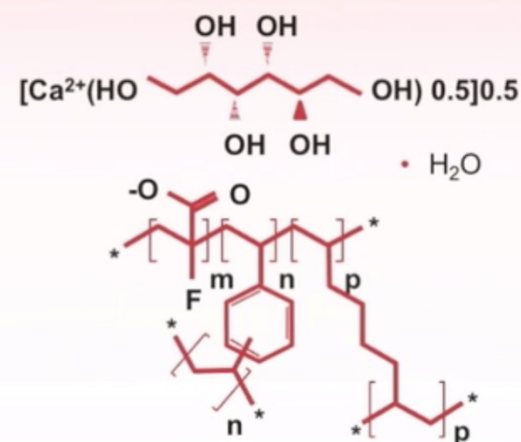


Average binding-site width: 3 Å

Onset of action:

1 hour

Patiromer molecular structure³



m = number of 2-fluoro-2-propenoate groups

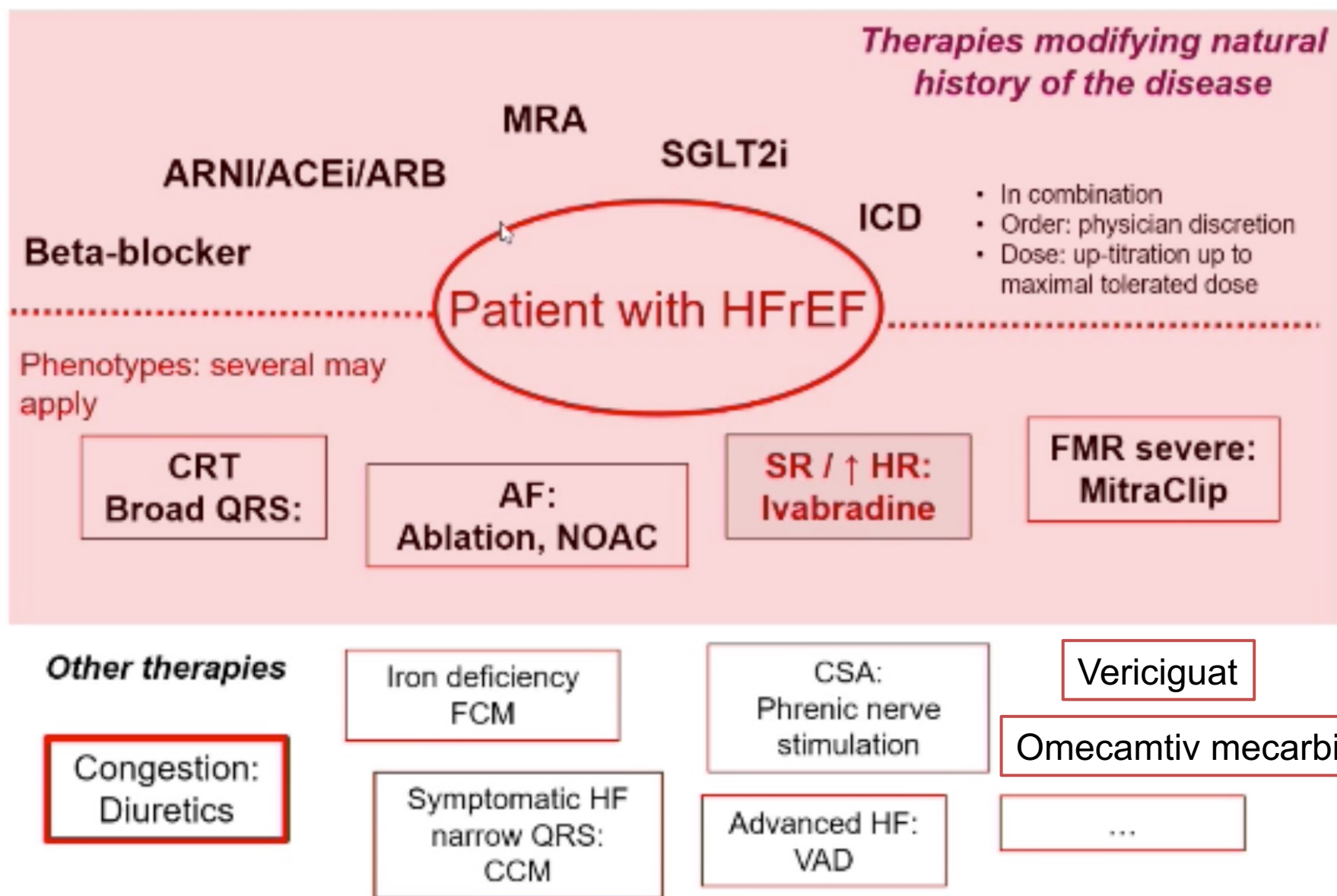
n, p = number of crosslinking groups

H₂O = associated water

*Indicates an extended polymeric network

4–7 hours

Are we ready for new algorithm in patients with HFrEF ?



Myosin modulation in HF: a personalized approach?

GALACTIC-HF
Results expected at AHA 2020

HCM

HFpEF

HFrEF

← Myosin inactivation
(Mavacamten)

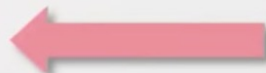
Hypertrophic
Cardiomyopathy

Myosin activation →
(Omecamtiv mecarbil)

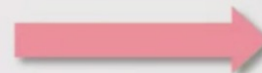
Dilated
Cardiomyopathy



Concentric
Hypertrophy



LV dilation

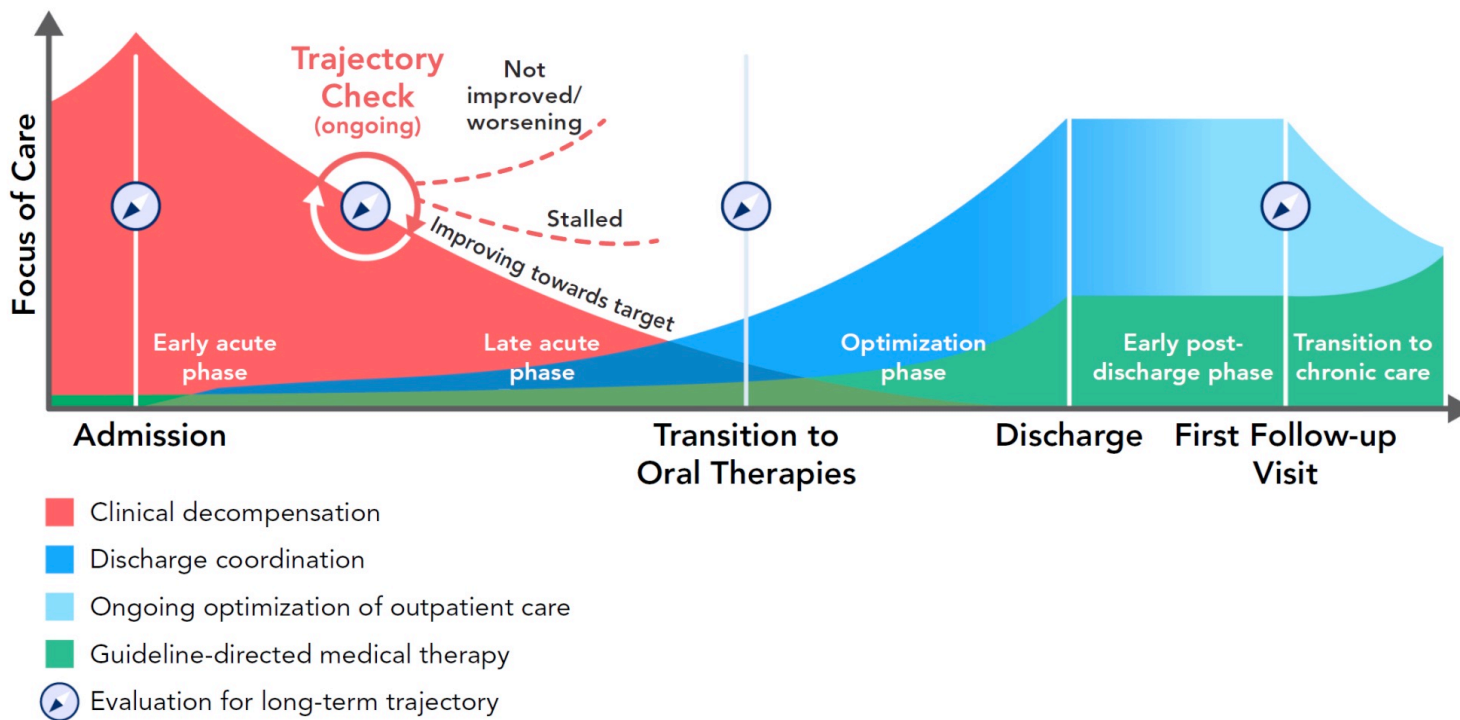


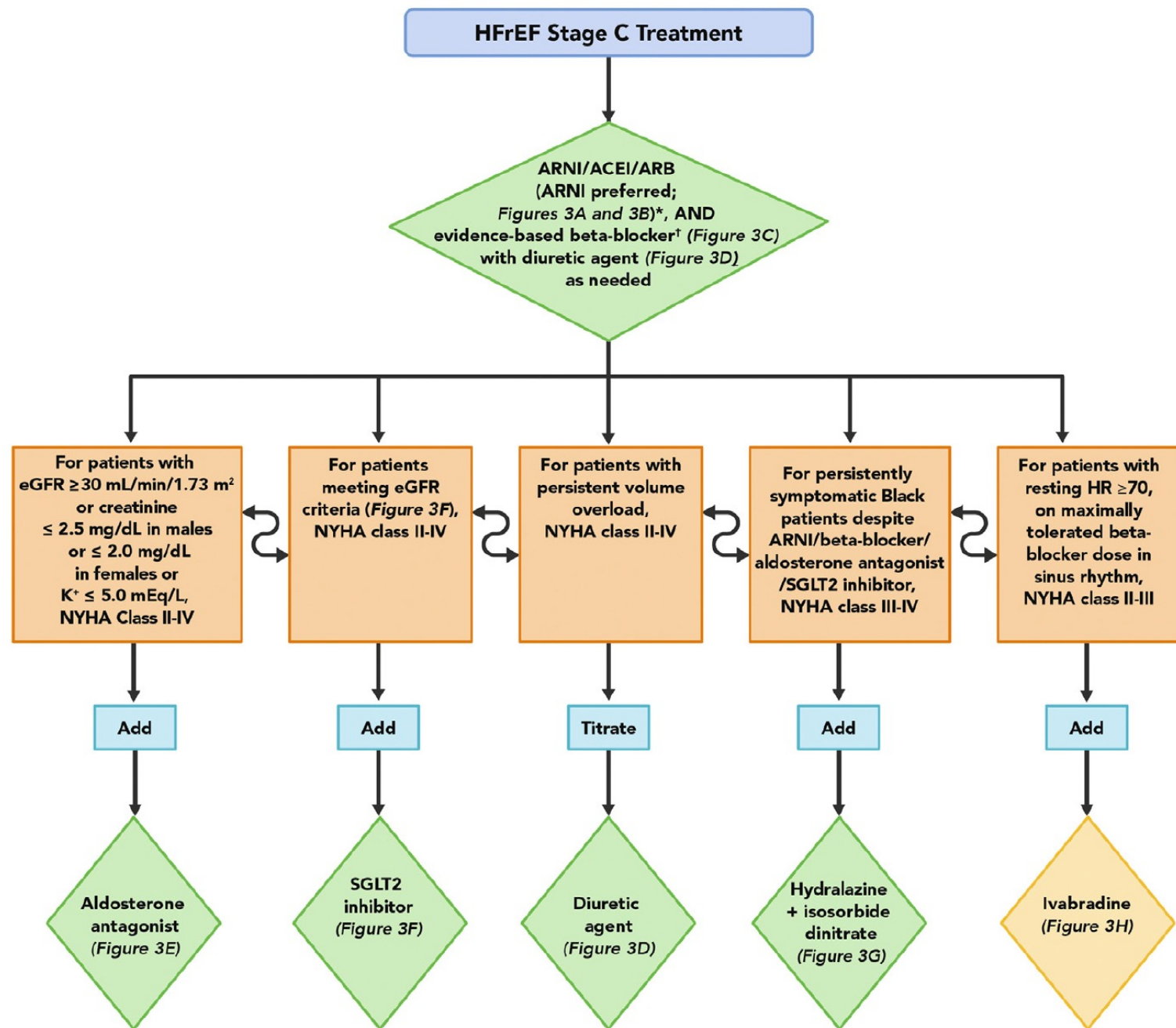
EXPERT CONSENSUS DECISION PATHWAY

2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure



FIGURE 1 Clinical Course of Heart Failure





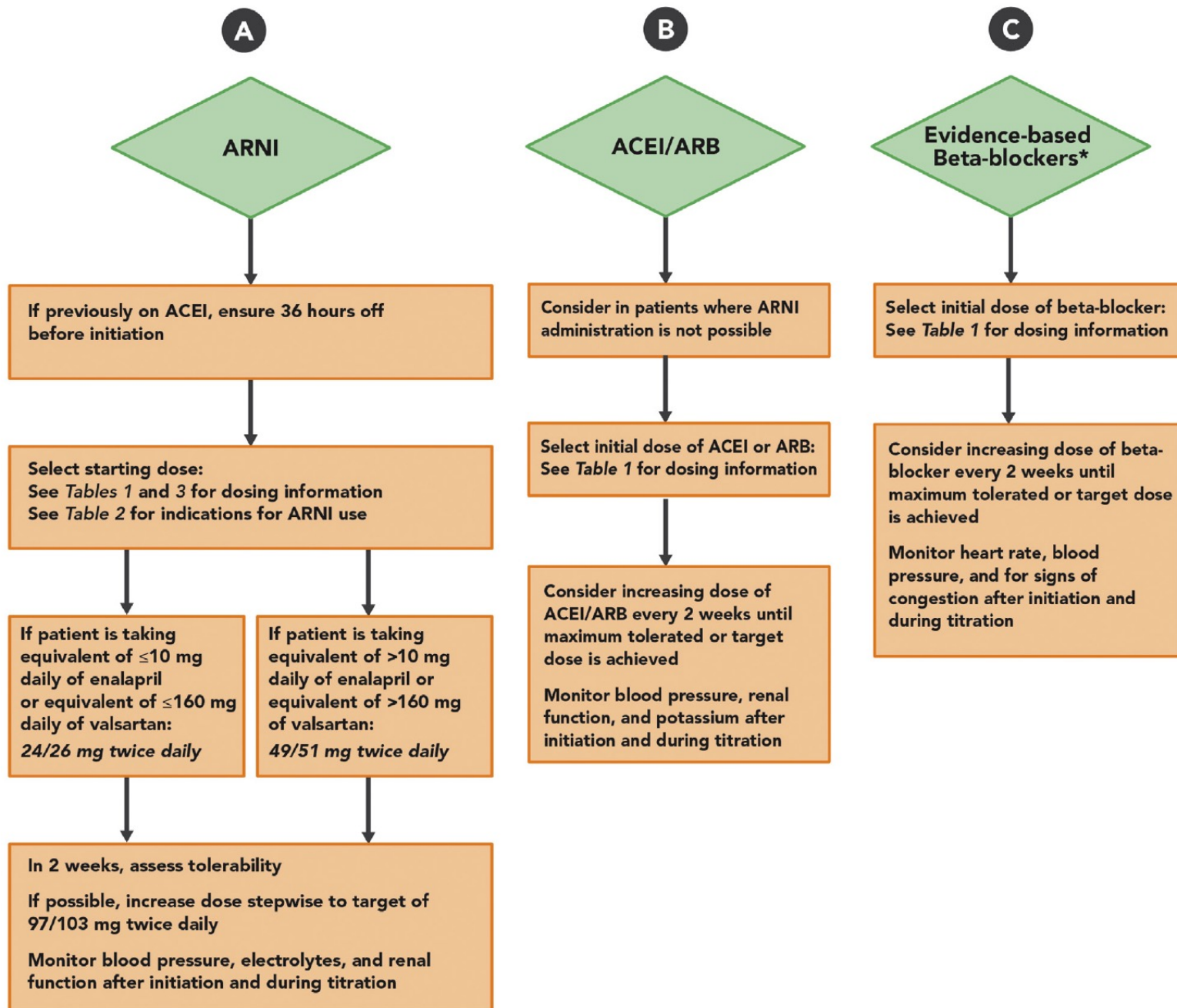
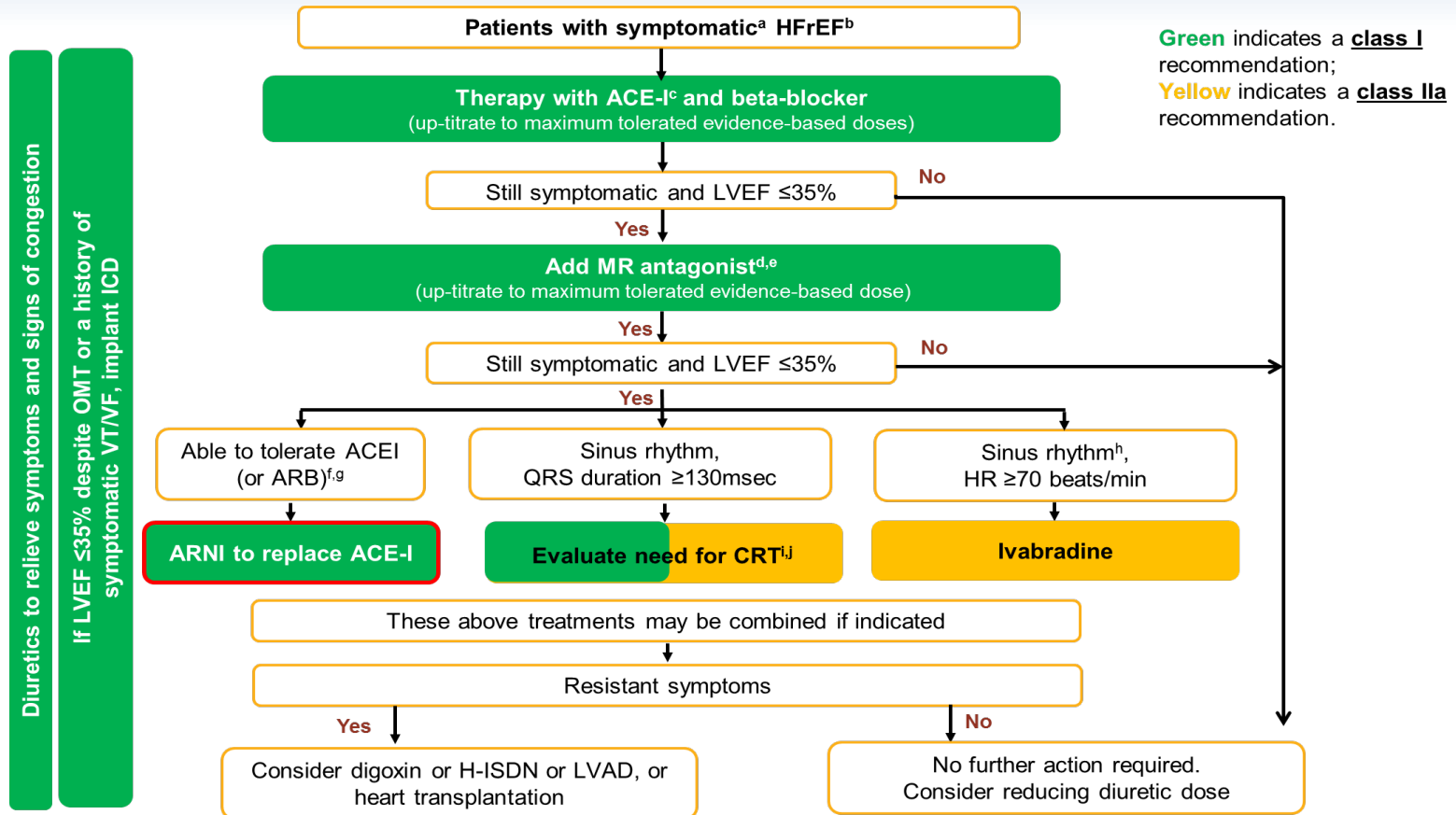


TABLE 3**Dose Adjustments of Sacubitril/Valsartan for Specific Patient Populations**

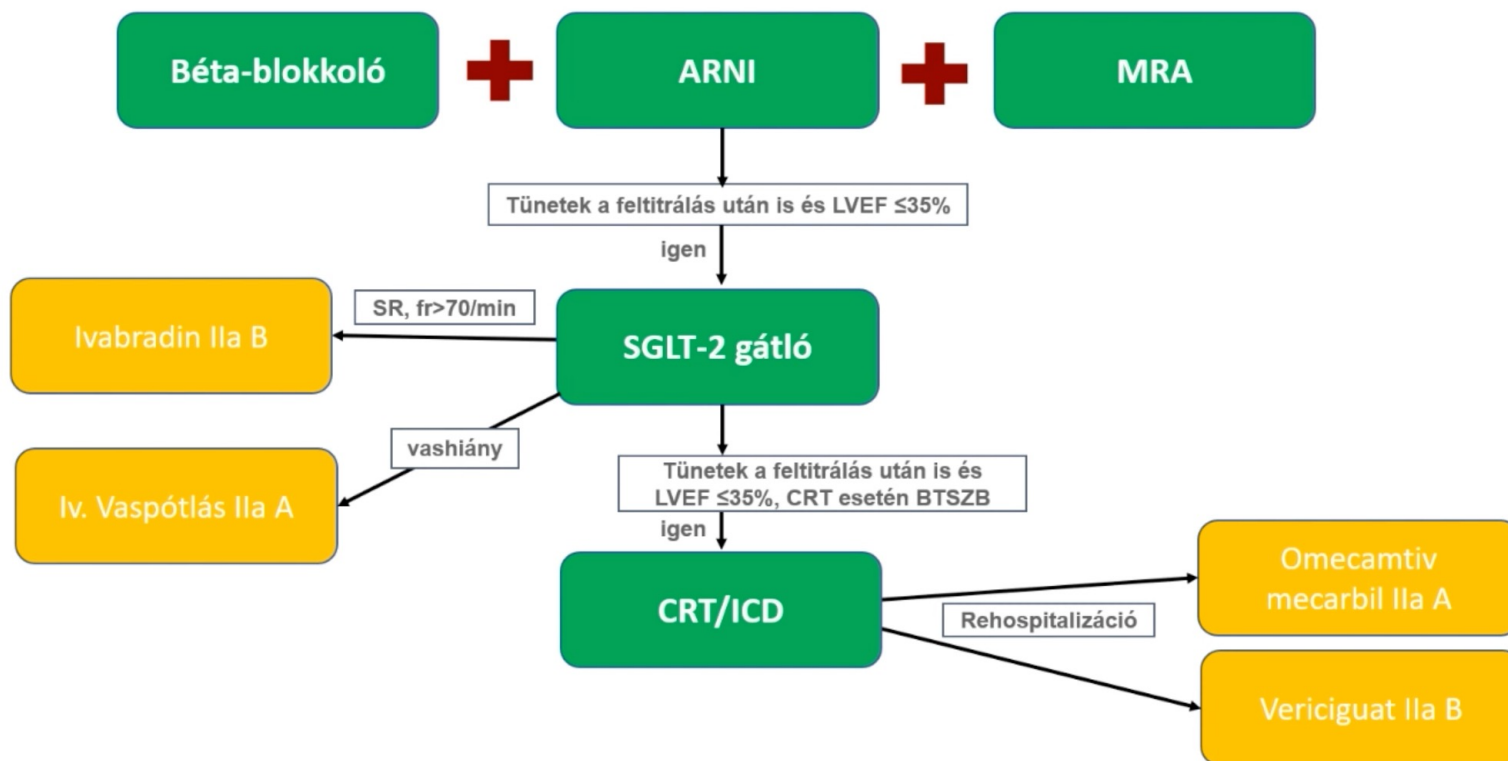
Population	Initial Dose
<i>High-dose ACEI</i> > Enalapril 10-mg total daily dose or therapeutically equivalent dose of another ACEI	49/51 mg twice daily
<i>High-dose ARB</i> > Valsartan 160-mg total daily dose or therapeutically equivalent dose of another ARB	
<i>De novo initiation of ARNI</i> Low- or medium-dose ACEI ≤ Enalapril 10-mg total daily dose or therapeutically equivalent dose of another ACEI	24/26 mg twice daily
<i>Low- or medium-dose ARB</i> ≤ Valsartan 160-mg total daily dose or therapeutically equivalent dose of another ARB	
<i>ACEI/ARB naïve</i>	
<i>Severe renal impairment*</i> (eGFR <30 mL/min/1.73 m ²)	
<i>Moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B)</i>	
<i>Elderly (age ≥75 years)</i>	

2016 ESC Guideline Treatment Algorithm

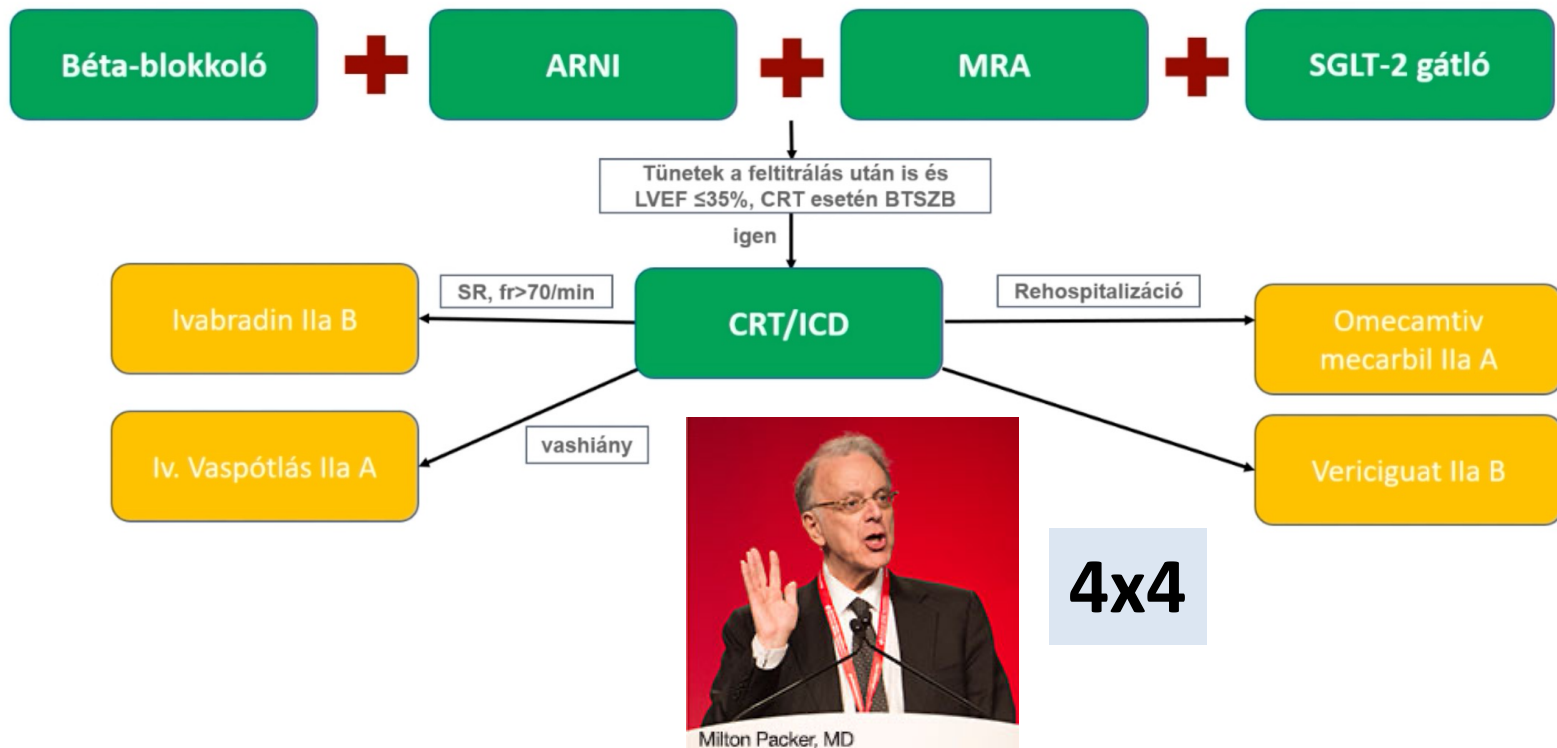


^aSymptomatic=NYHA Class II-IV; ^bHFrEF=LVEF $<40\%$; ^cIf ACEI not tolerated/contra-indicated, use ARB; ^dIf MR antagonist not tolerated/contra-indicated, use ARB; ^eWith a hospital admission for HF within the last 6 months or with elevated natriuretic peptides (BNP >250 pg/ml or NT-proBNP >500 pg/ml in men and 750 pg/ml in women); ^fWith an elevated plasma NP level (BNP ≥ 150 pg/mL or plasma NT-proBNP ≥ 600 pg/mL, or if HF hospitalization within recent 12 months plasma BNP ≥ 100 pg/mL or plasma NT-proBNP ≥ 400 pg/mL); ^gIn doses equivalent to enalapril 10 mg b.i.d.; ^hWith a hospital admission for HF within the previous year; ⁱCRT is recommended if QRS ≥ 130 msec and LBBB (in sinus rhythm); ^jCRT should/may be considered if QRS ≥ 130 msec with non-LBBB (in a sinus rhythm) or for patients in AF provided a strategy to ensure bi-ventricular capture in place (individualized decision)

A kezdő HFrEF kezelés bővítése: ACEi/BB/MRA együttes indítása, titrálása



A kezdő HFrEF kezelés bővítése: ACEi/BB/MRA együttes indítása, titrálása



Teljes körű, modern, evidenciákon alapuló kombinált gyógyszeres kezelés hatása az életkilátásokra

EMPHASIS-HF (n=2737), PARADIGM-HF (n=8399), and DAPA-HF (n=4744)

ARNI, β blokkoló, MRA, és SGLT2 gátló



ACE inhibitor és β blokkoló

Class I guideline ajánlás ellenére az MRA (33,7–35,7%) és az ARNI (13,6–19,8%) alkalmazása szuboptimális még indikált esetekben is!

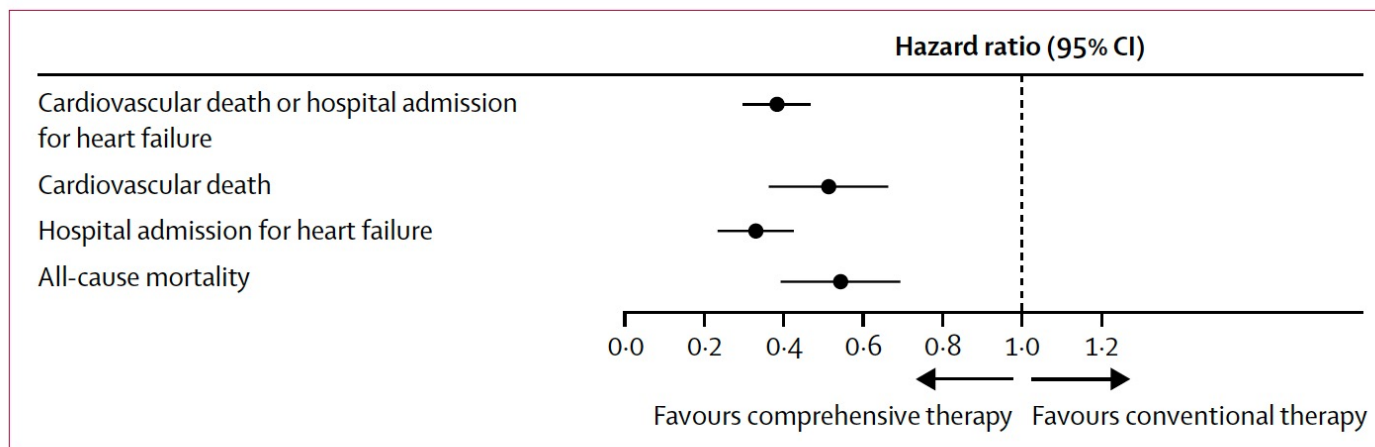
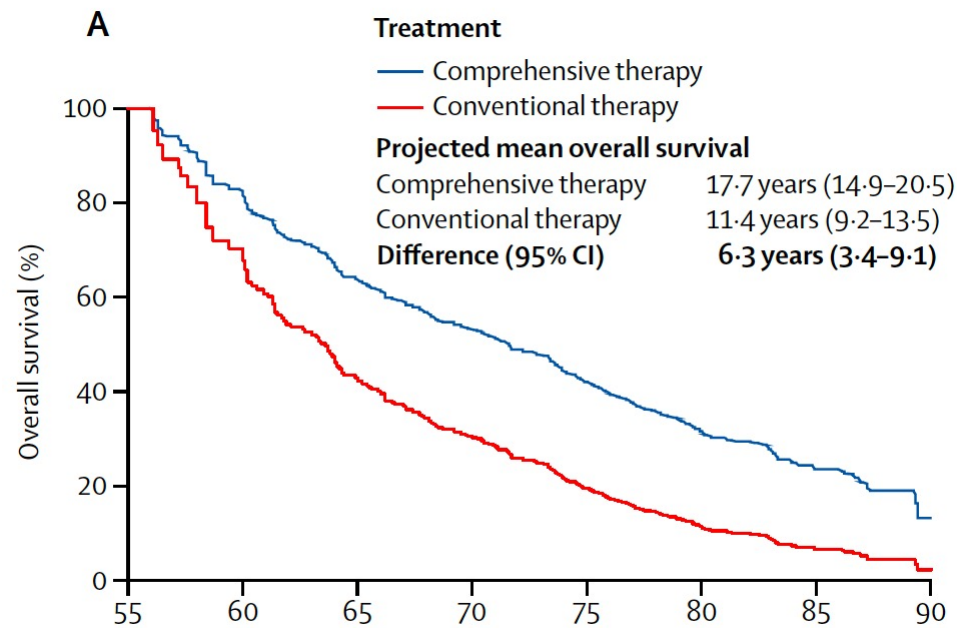


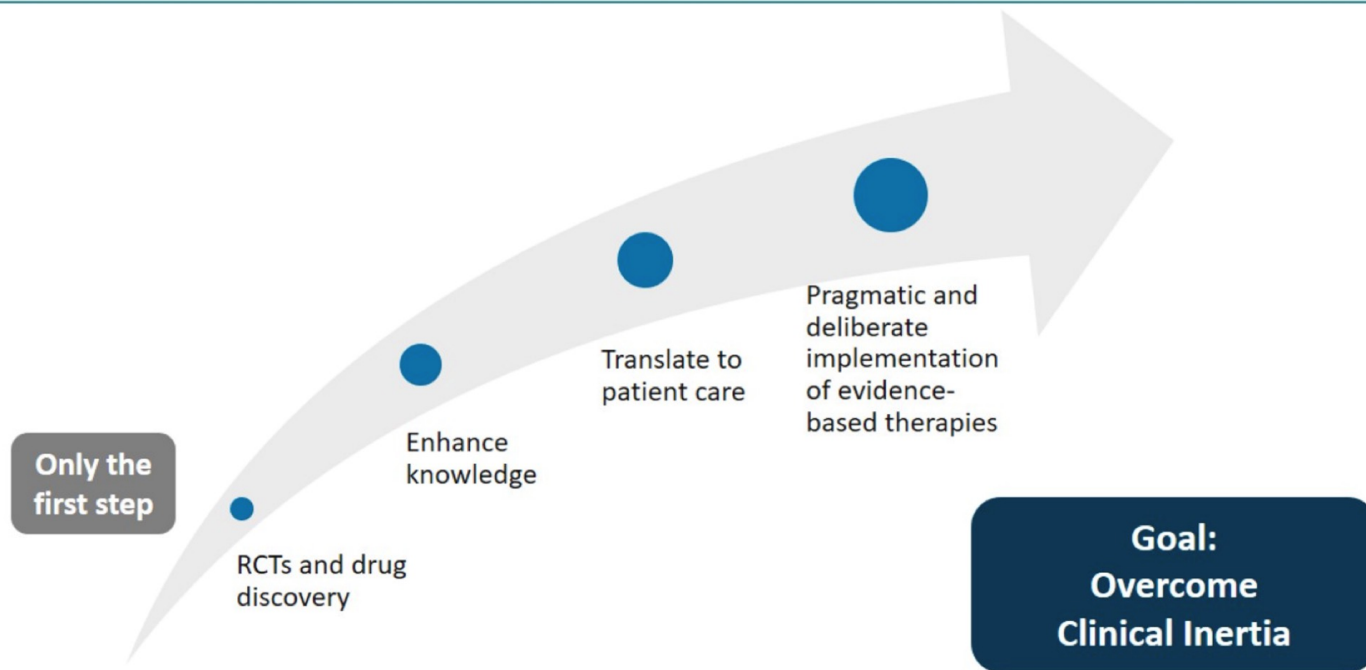
Figure 1: Estimation of relative treatment effects of comprehensive disease-modifying pharmacological therapy on key cardiovascular events

Comprehensive therapy consisted of an ARNI, β blocker, MRA, and SGLT2 inhibitor; conventional therapy consisted of an ACE inhibitor or ARB and β blocker. ACE inhibitor=angiotensin-converting enzyme inhibitor. ARB=angiotensin receptor blocker. ARNI=angiotensin receptor-neprilysin inhibitor. MRA=mineralocorticoid receptor antagonist. SGLT2 inhibitor=sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor.

A túlélés 6,3 évvel meghosszabbodik

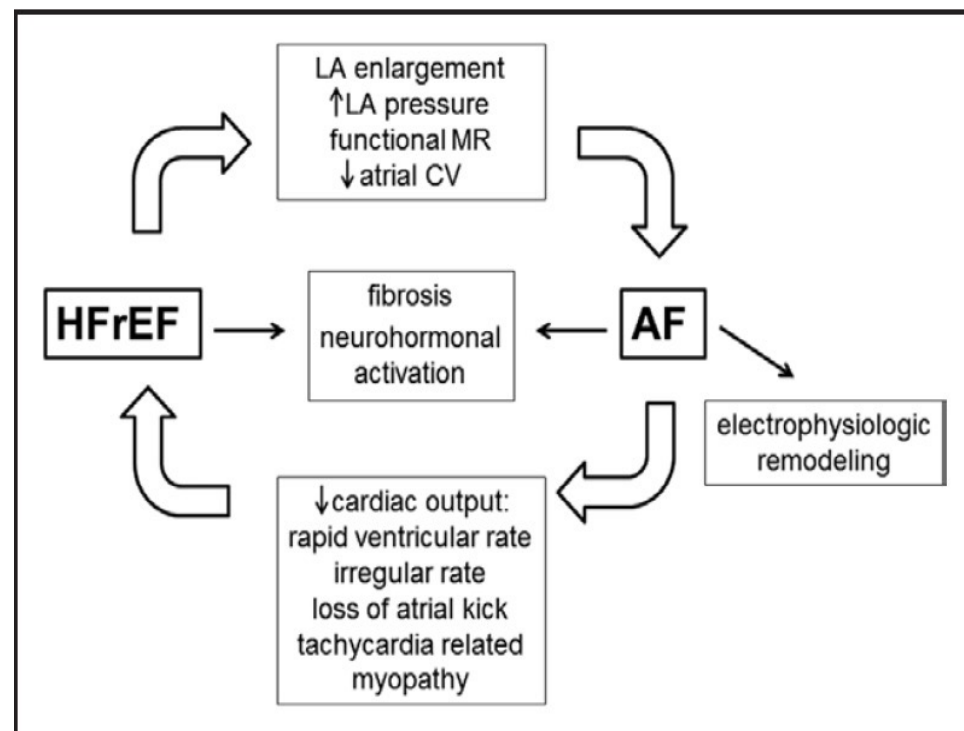
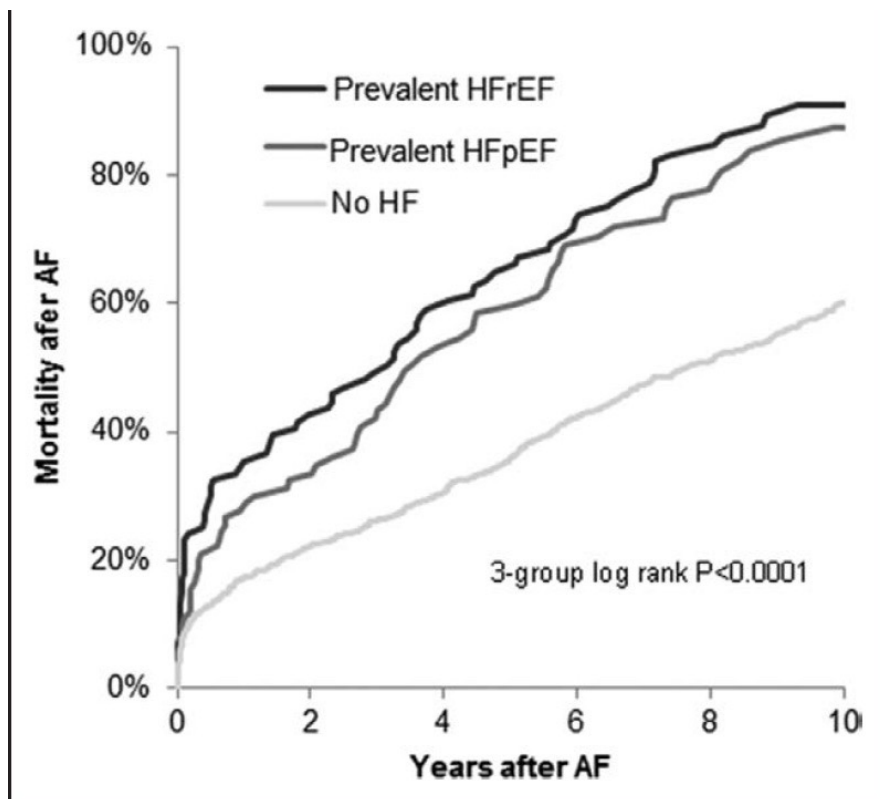


A HFrEF betegek életkilátásainak javítására tett lépések



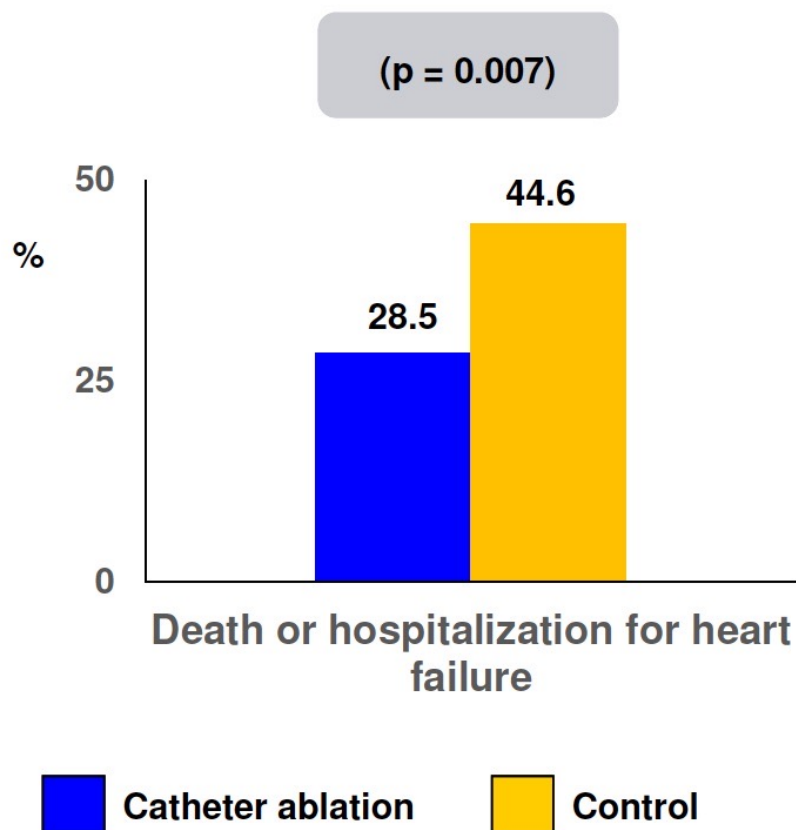
Bhatt DL, et al. *Cell Metab.* 2019;30:847-849.

Pitvarfibrilláció és szívelégtelenség



CASTLE-AF

Trial design: Patients with left ventricular dysfunction and atrial fibrillation were randomized to catheter ablation (n = 179) vs. conventional treatment (n = 184).



Results

- Death or hospitalization for heart failure: 28.5% of the catheter ablation group vs. 44.6% of the control group (p = 0.007)

Conclusions

- Among patients with left ventricular dysfunction and atrial fibrillation, catheter ablation was associated with a reduction in deaths or hospitalizations for heart failure

A HFpEF és a HFmrEF kezelése

Ajánlások a megtartott és közepes ejekciós frakciójú szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelésére

Ajánlások	Osztály ^a	Szint ^b
Javasolt a HFpEF és HFmrEF betegek szűrése kardiovaszkuláris és nem kardiovaszkuláris társbetegségek irányában. Amennyiben komorbiditás igazolódik, annak kezelése hatékony és biztonságos formában történjen a tünetek csökkentése, az életminőség és/vagy a prognózis javítása céljából.	I	C
Diuretikumok alkalmazása javasolt a panaszok enyhítése céljából folyadékretenciával rendelkező HFpEF vagy HFmrEF betegek esetén.	I	B

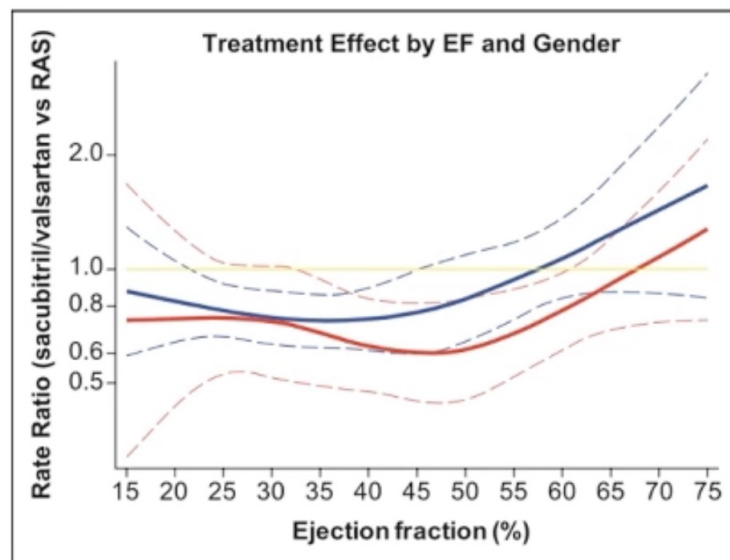
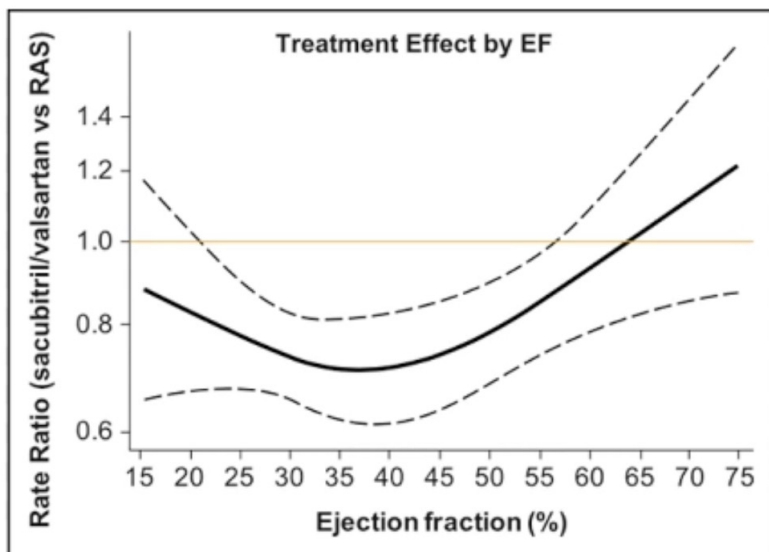
HFmrEF=közepes ejekciós frakciójú szívelégtelenség; HFpEF=megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség.

^aAjánlási osztály. ^bEvidenciaszint.

ACE-I, ARB, MRA, Béta-blokkolók

Ponikowski P et al Eur Heart J 2016; 37: 2129-2200.

Az ARNI kezelés hatása az EF teljes spektruma alapján



Az ARNI aktív komparátorral szemben (ACEi vagy ARB) szignifikánsan csökkenti a CV mortalitás és szívelégtelenség események előfordulását csökkent LVEF esetén.



ESC

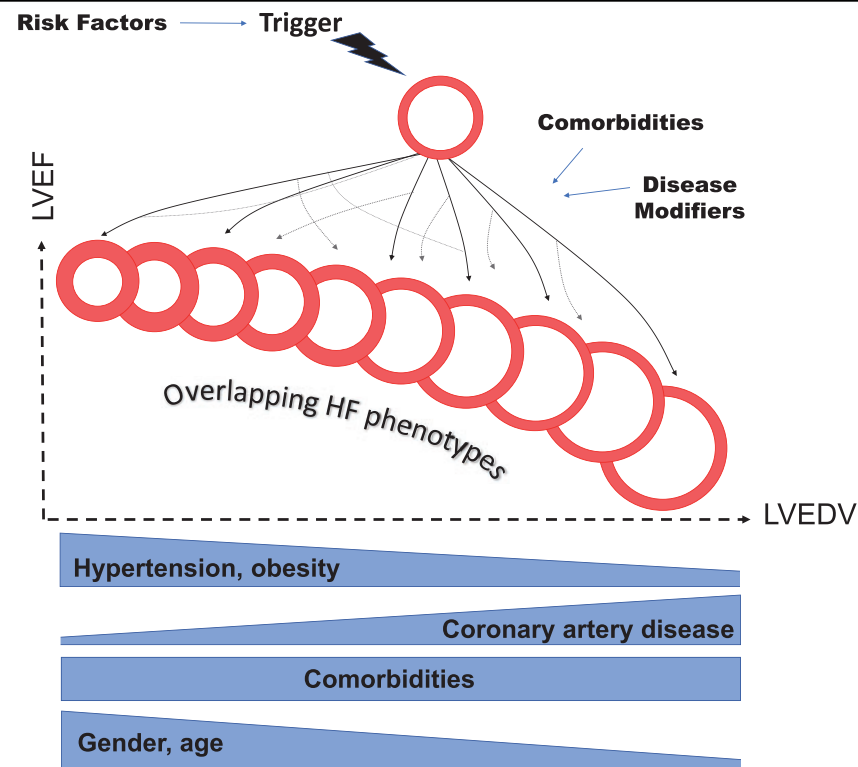
European Heart Journal (2019) 00, 1–11
European Society of Cardiology doi:10.1093/eurheartj/ehz158

CLINICAL REVIEW

Controversies in cardiovascular medicine

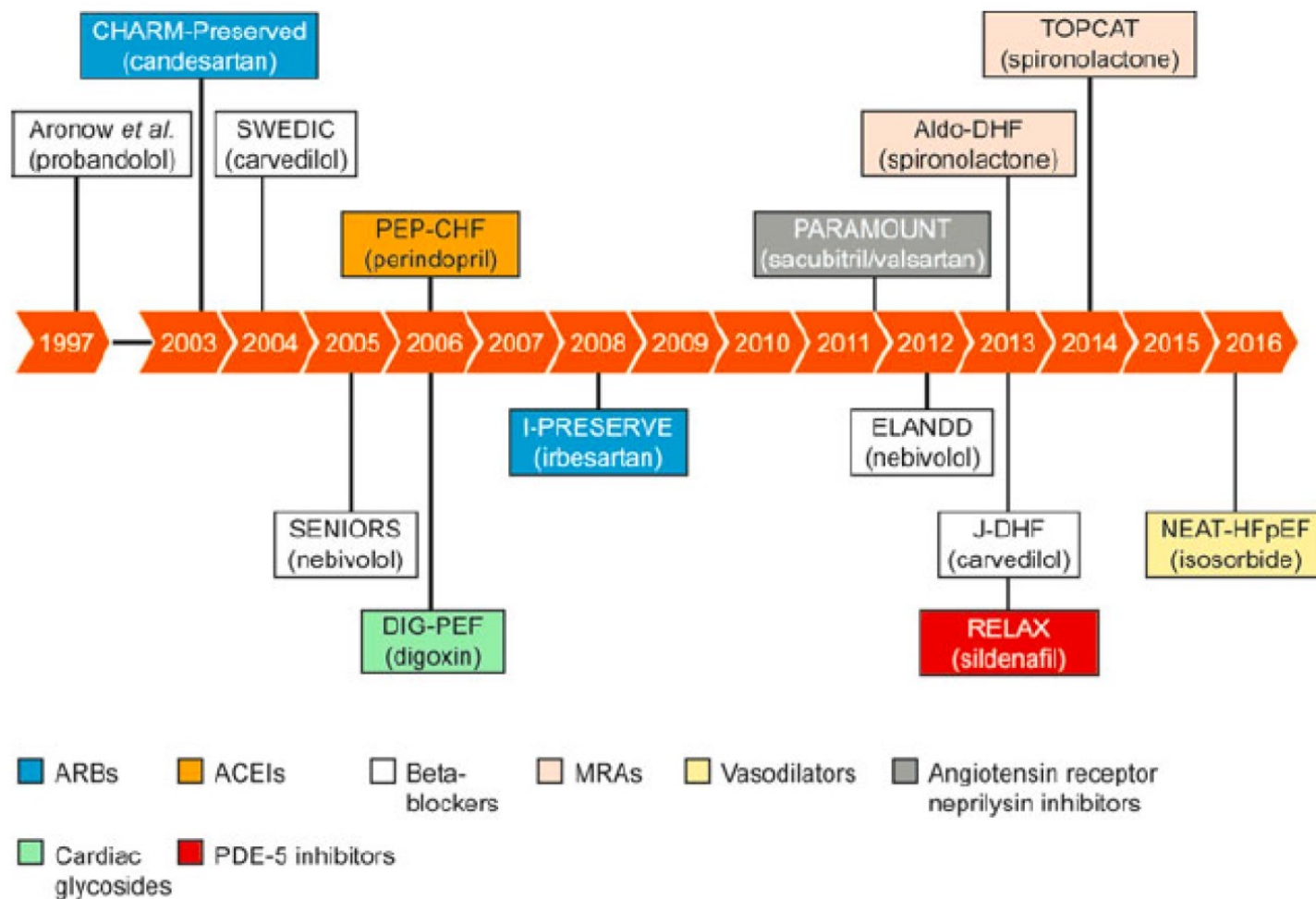
The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification

Filippos Triposkiadis¹, Javed Butler², Francois M. Abboud³, Paul W. Armstrong⁴, Stamatis Adamopoulos⁵, John J. Atherton⁶, Johannes Backs⁷, Johann Bauersachs⁸, Daniel Burkhardt⁹, Robert O. Bonow¹⁰, Vijay K. Chopra¹¹, Rudolf A. de Boer¹², Leon de Windt¹³, Nazha Hamdani¹⁴, Gerd Hasenfuss¹⁵, Stephane Heymans¹⁶, Jean-Sébastien Hulot^{17,18,19}, Marvin Konstam²⁰, Richard T. Lee²¹, Wolfgang A. Linke²², Ida G. Lunde²³, Alexander R. Lyon^{24,25}, Christoph Maack²⁶, Douglas L. Mann²⁷, Alexandre Mebazaa²⁸, Robert J. Mentz²⁹, Petros Nihoyannopoulos³⁰, Zoltan Papp³¹, John Parissis³², Thierry Pedrazzini³³, Giuseppe Rosano³⁴, Jean Rouleau³⁵, Petar M. Seferovic³⁶, Ajay M. Shah³⁷, Randall C. Starling³⁸, Carlo G. Tocchetti³⁹, Jean-Noel Trochu⁴⁰, Thomas Thum⁴¹, Faiez Zannad⁴², Dirk L. Brutsaert⁴³, Vincent F. Segers^{44,45}, and Gilles W. De Keulenaer^{44,46*}

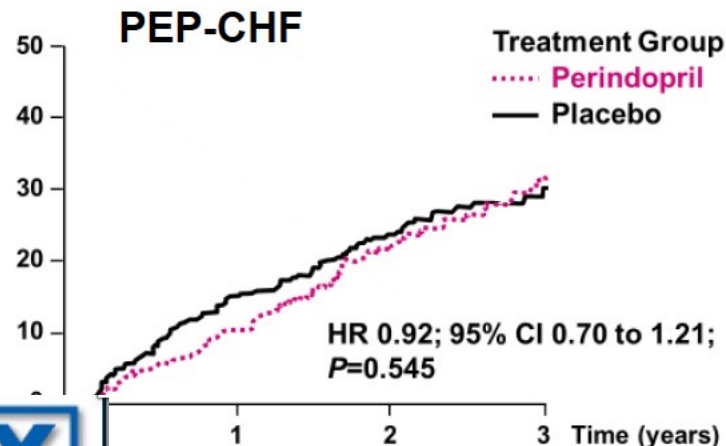
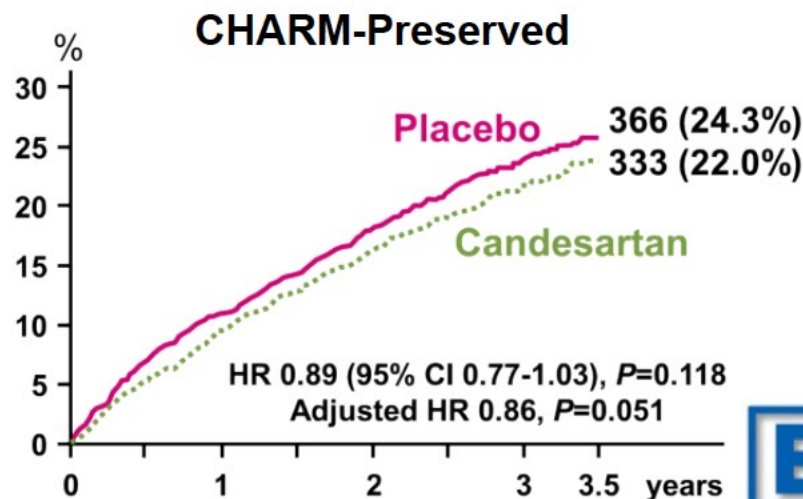


Triposkiadis F et al. Eur Heart J 2019; 40: 2155-63.

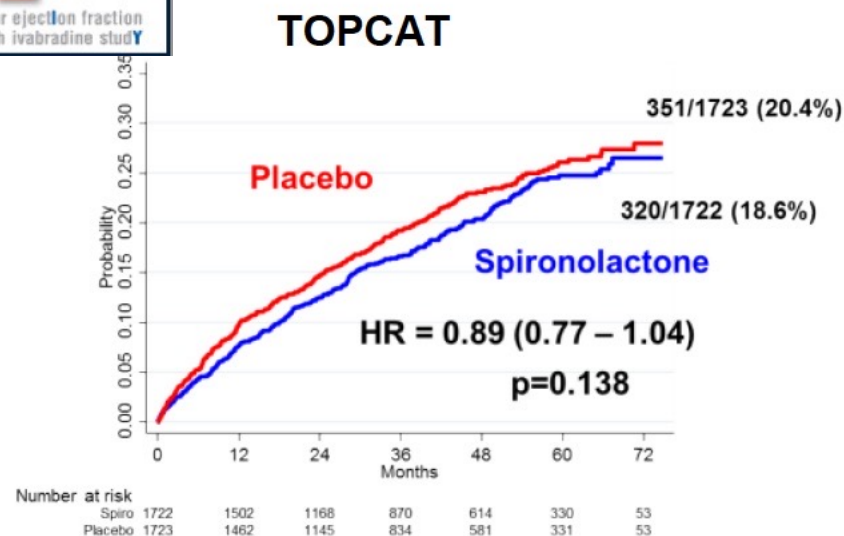
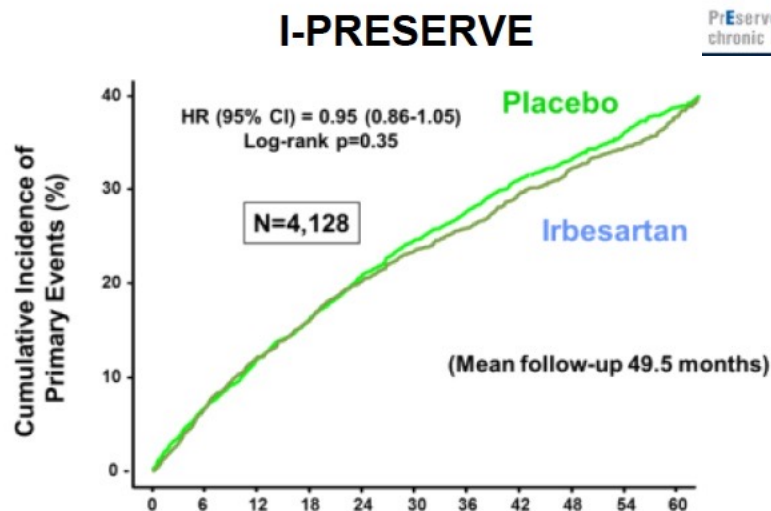
Drug treatment trials in HFpEF



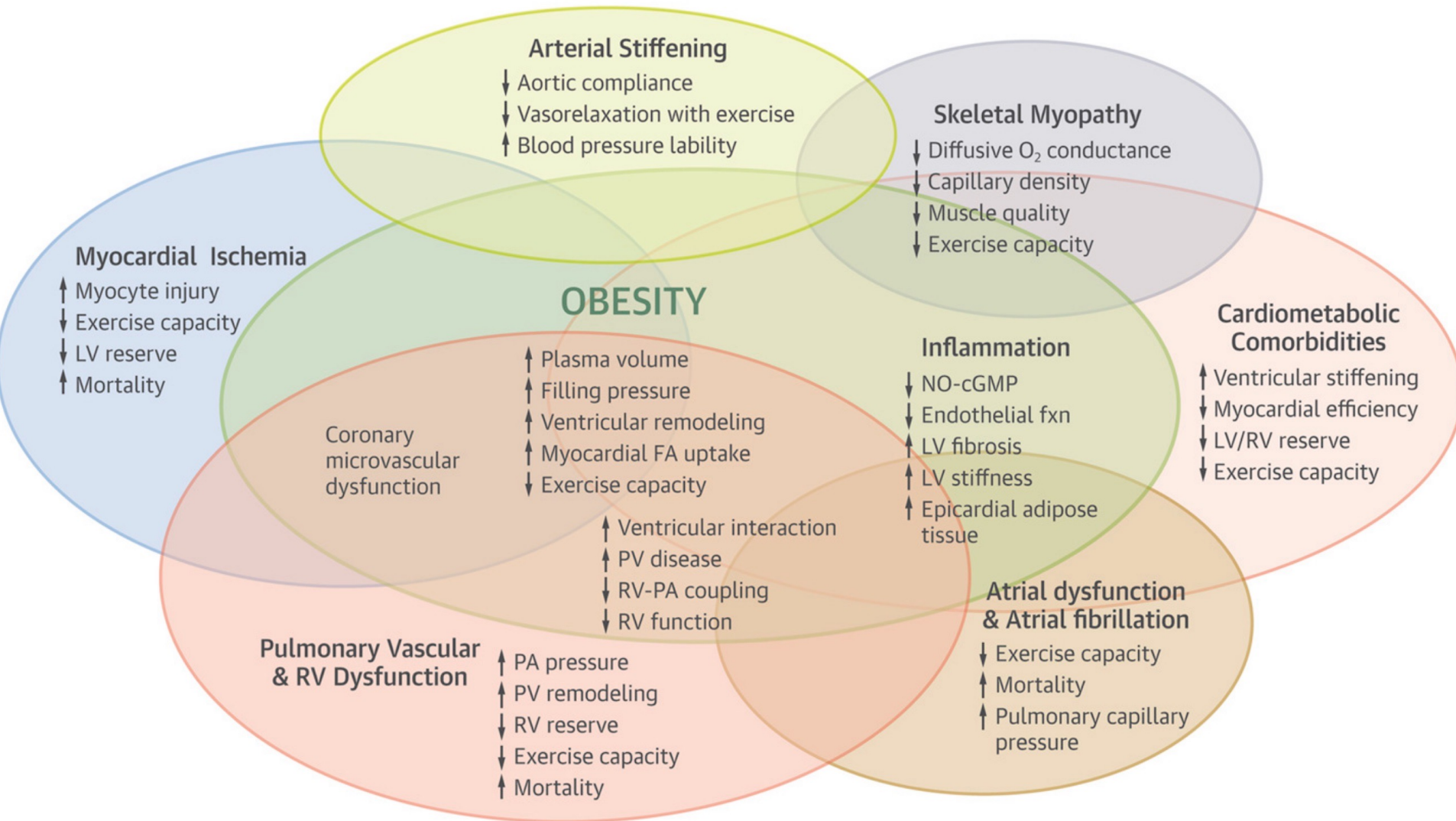
Outcomes Trials in HFpEF



PrEserveD left ventricular ejection fraction chronic heart Failure with ivabradine study



PATHOPHYSIOLOGIC PHENOTYPES IN HFpEF

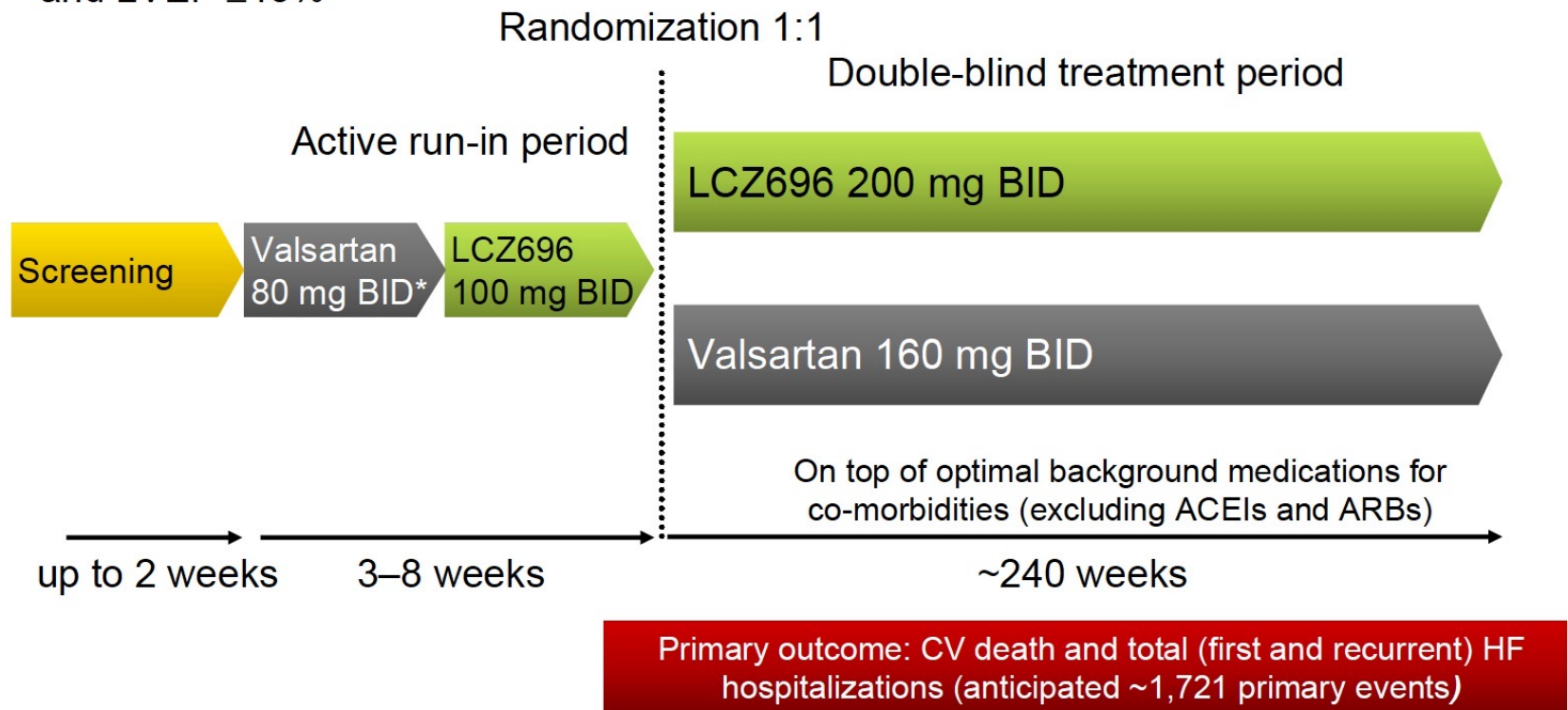


HF-PEFF Algorithm

P	Initial Workup (Step 1 (P) : Pretest Assessment)	<ul style="list-style-type: none">• Symptoms and/or Signs of HF• Comorbidities / Risk factors• ECG• Standard Echocardiography• Natriuretic Peptides• Ergometry / 6 min walking test or Cardiopulmonary Exercise Testing
E	Diagnostic Workup (Step 2 (E) : Echocardiographic and Natriuretic Peptide Score)	<ul style="list-style-type: none">• Comprehensive Echocardiography• Natriuretic Peptides, if not measured in Step 1
F1	Advanced Workup (Step 3 (F1) : Functional testing in Case of Uncertainty)	<ul style="list-style-type: none">• Diastolic Stress Test: Exercise Stress Echocardiography• Invasive Haemodynamic Measurements
F2	Aetiological Workup (Step 4 (F2) : Final Aetiology)	<ul style="list-style-type: none">• Cardiovascular Magnetic Resonance• Cardiac or Non-Cardiac Biopsies• Scintigraphy / CT / PET• Genetic testing• Specific Laboratory Tests



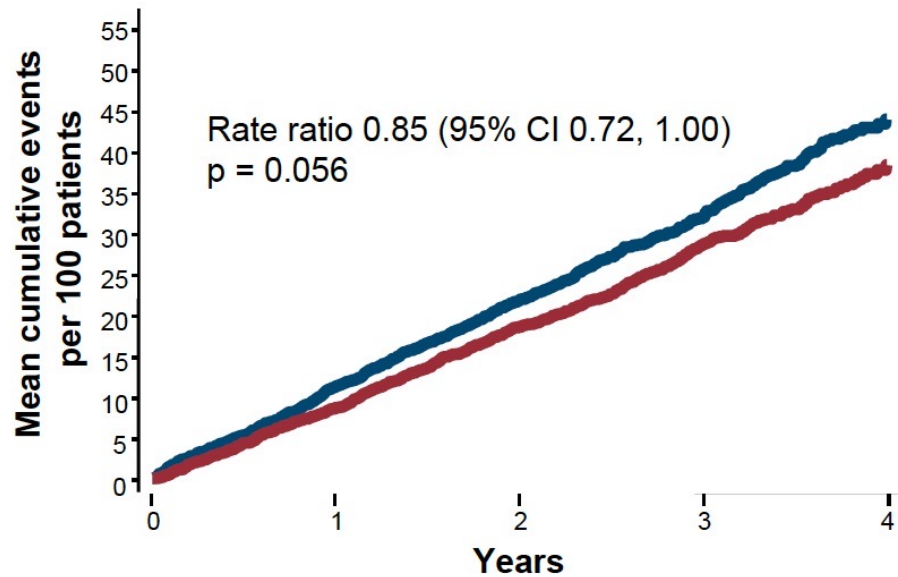
Target patient population: ~4,800 patients with symptomatic HF (NYHA Class II–IV) and LVEF $\geq 45\%$



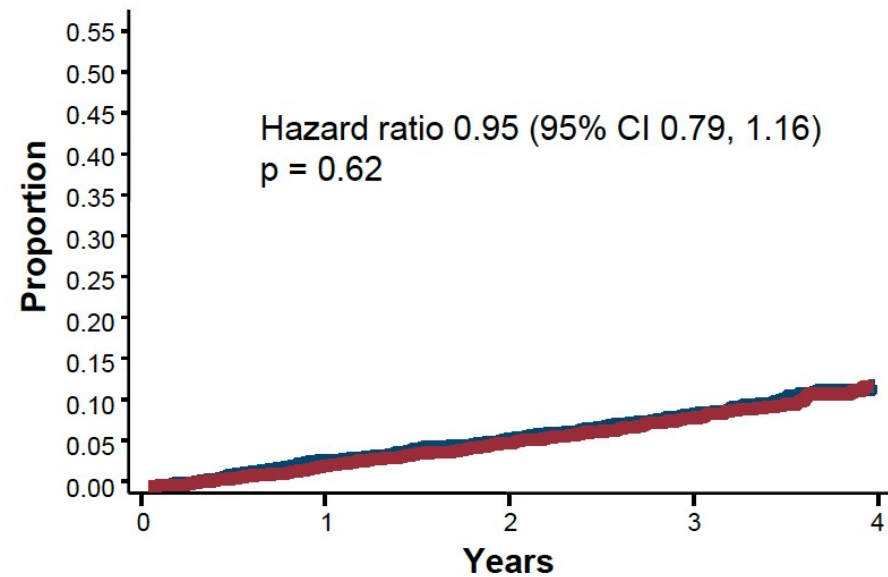
Steering Cmt: S. Solomon, co-Chair, J. McMurray, Co-Chair, I. Anand, F. Zannad, A. Maggioni, M. Packer, M. Zile, B. Pieske, J. Rouleau, M. Redfield, C. Lam, D. Van Veldhuisen, F. Martinez, J. Ge, H. Krum, M. Pfeffer

HF hospitalizations and CV death

HF hospitalizations*

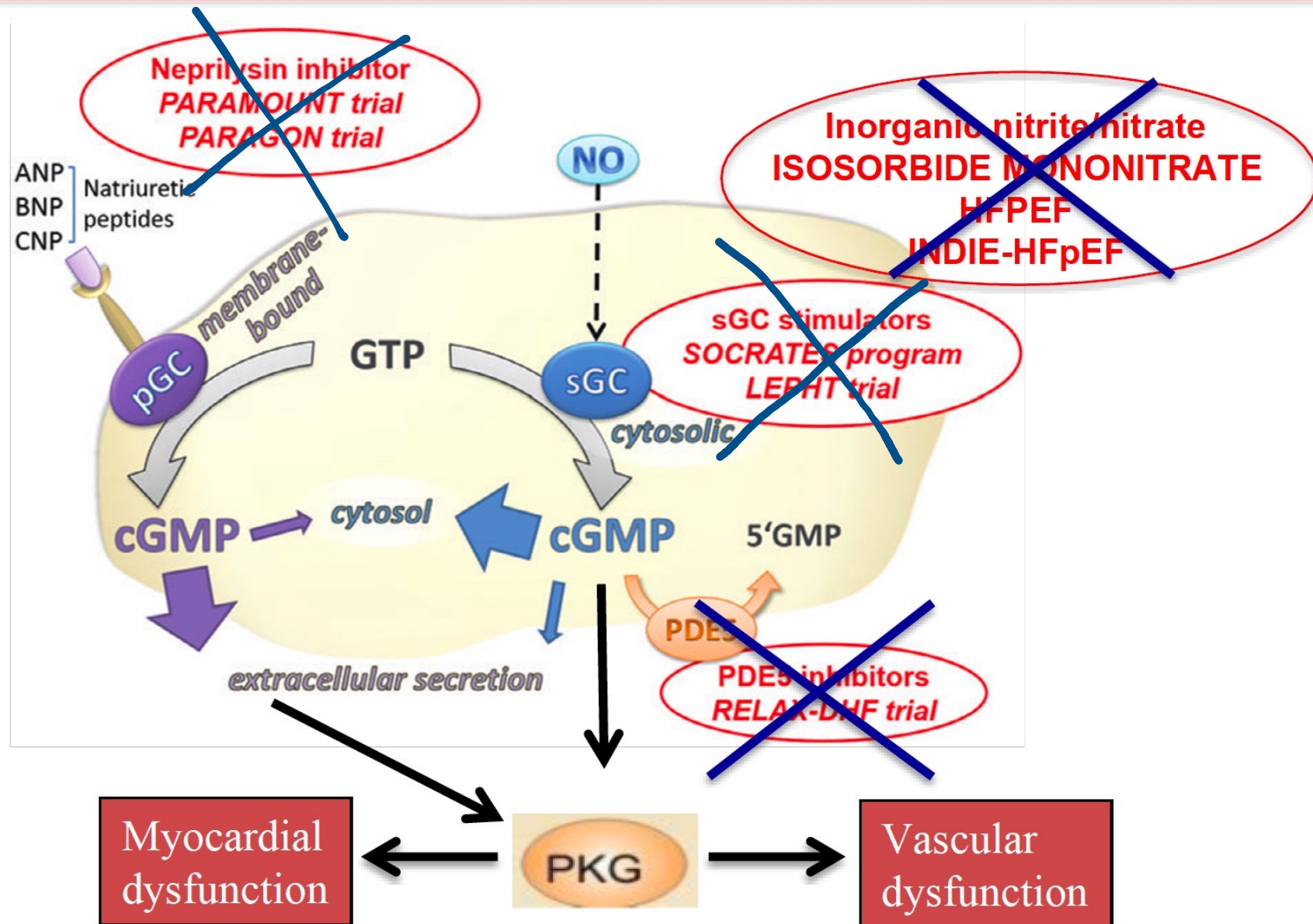


CV death*



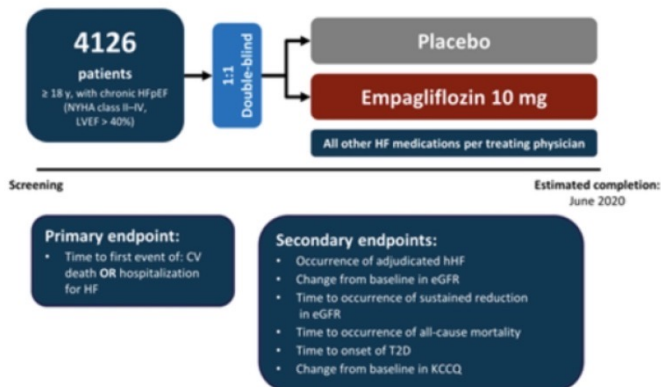
*Semiparametric LWYY method

NO/cGMP pathway



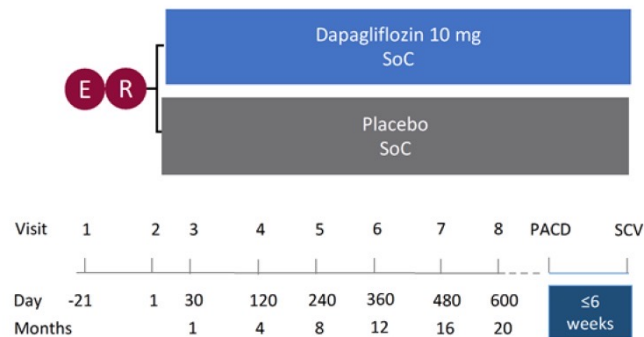
Two HFpEF Outcomes Trials with SGLT-2 Inhibitors

EMPEROR-Preserved: Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic HFpEF



ClinicalTrials.gov. NCT03057951.

DELIVER Study Design Overview



E=Enrolment; R=Randomization; SoC= Standard of Care; PACD=Primary Analysis Censoring Date;
SCV=Study Closure Visit;
35 LVH= Left Ventricular Hypertrophy; LAE= Left Atrial Enlargement

Primary endpoint
Time to first adjudicated event of either:
• CV death
• Hospitalization for HF
• urgent HF visit

4700 randomized patients

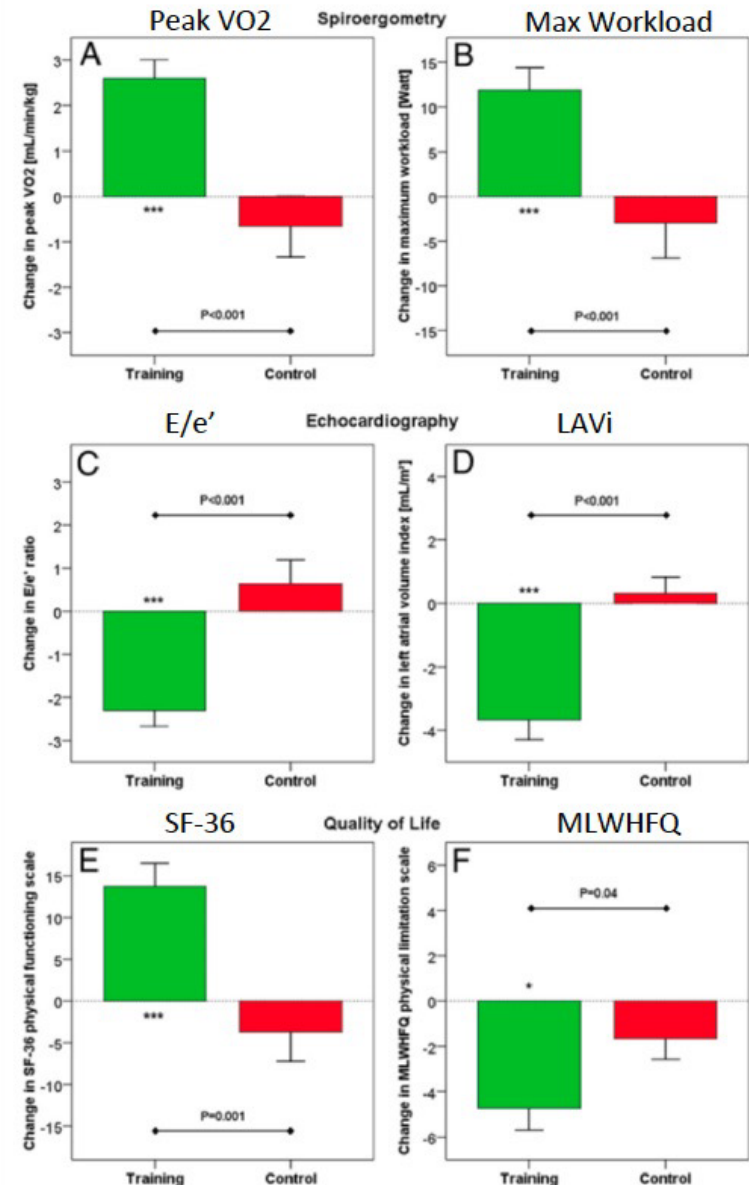
- ✓ Heart failure (NYHA class II-IV)
- ✓ Typical symptoms/signs for HF for ≥ 6 weeks
- ✓ Requiring treatment with diuretic(s) for HF
- ✓ LVEF > 40% AND evidence of structural heart disease (LVH or LAE)
- ✓ Elevated NT-pro BNP
- ✓ Ambulatory OR Hospitalized (off intravenous heart failure therapy)
- ✓ No iv diuretics within 24 hours prior to randomization

ClinicalTrials.gov NCT03619213

Exercise Training Improves Exercise Capacity and Diastolic Function in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction

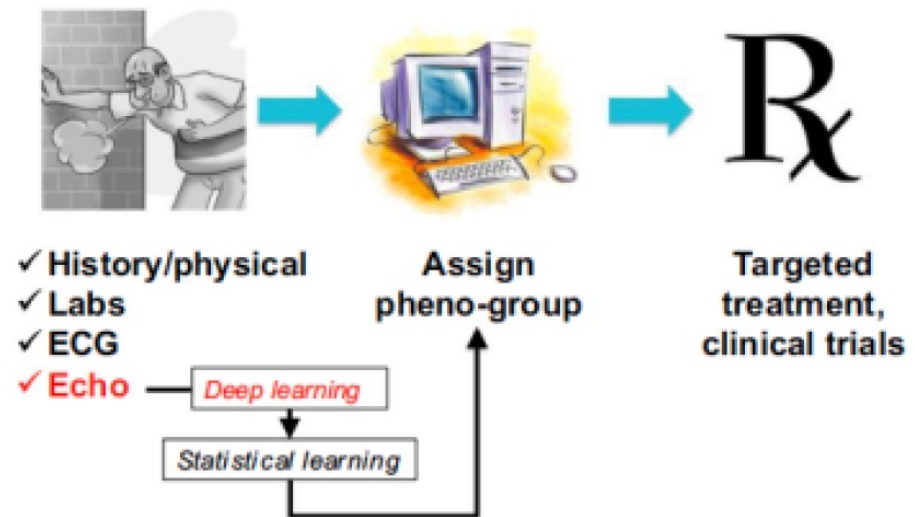
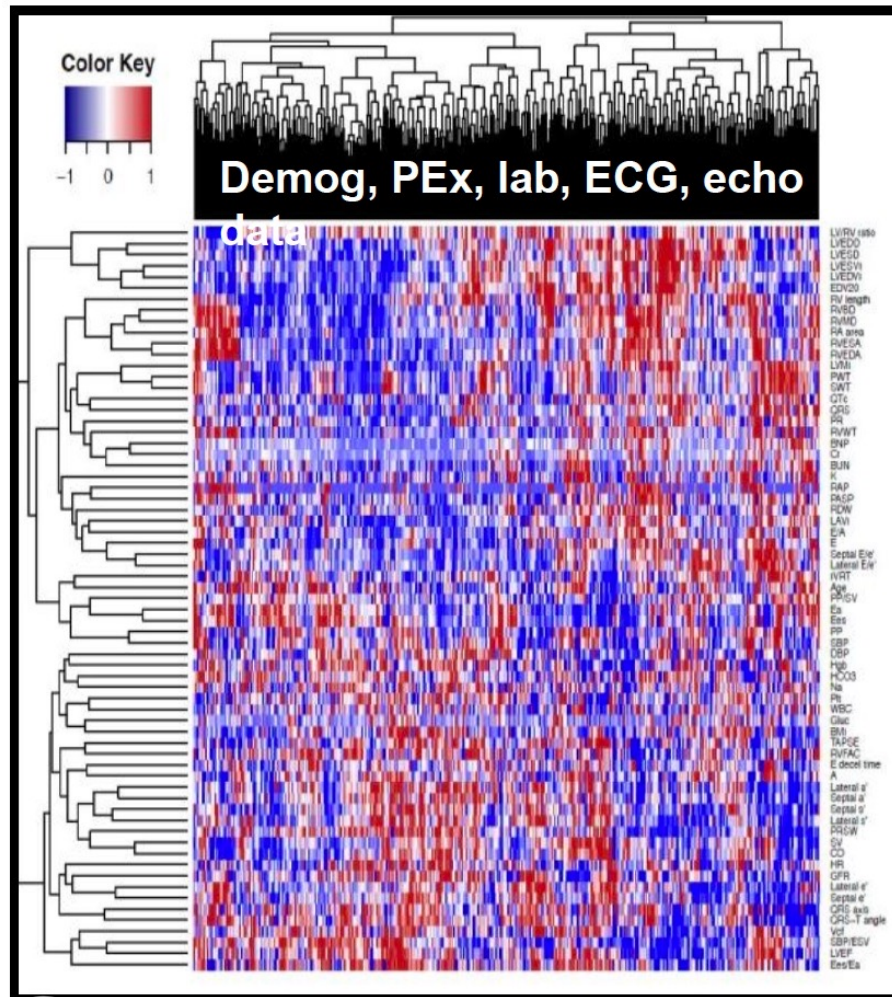
Results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) Pilot Study

- N=64 (56% Female)
- Age 65 +/- 7 years
- 2:1 Randomization
- Supervised endurance/resistance training + usual care vs. usual care alone
- Endpoints:
 - Primary: Change in peak VO2 after 3 months
 - Secondary: Effect on cardiac structure, diastolic function, QOL



PhenoMapping of HFpEF: machine learning

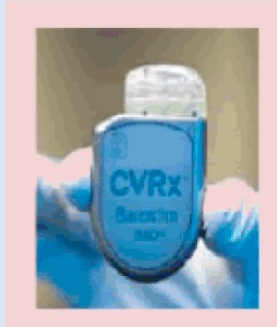
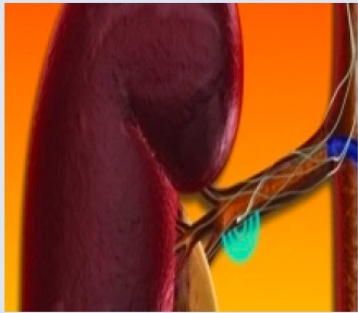
Quantitative phenotypes (67 features)
(machine learning)



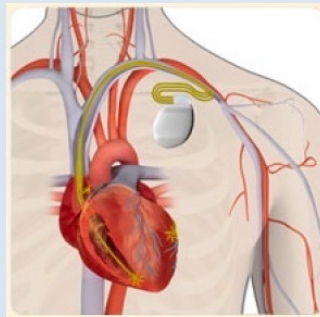
Shah SJ, et al. *Circulation* 2015
Shah SJ, *J Cardiovasc Trans Ther* 2017

Devices and HFPEF Therapy Options

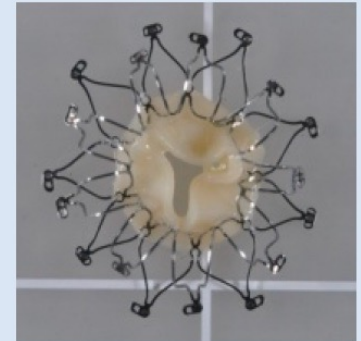
Autonomic modulation



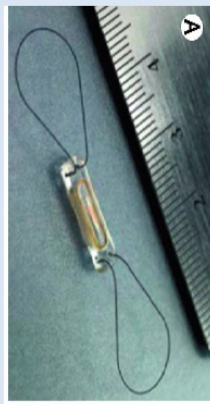
Defi/ CRT /CCM



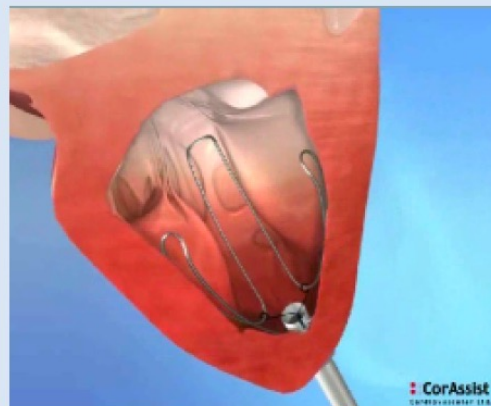
Shunts



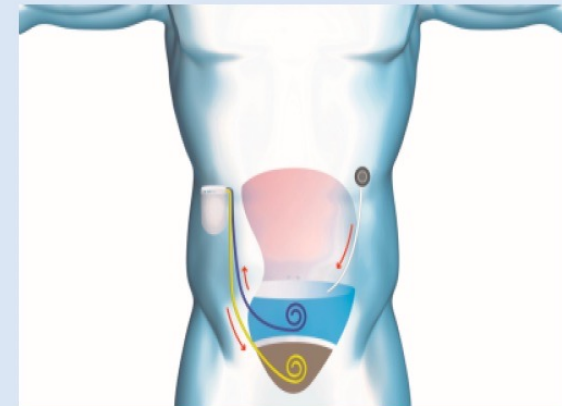
Congestion monitoring



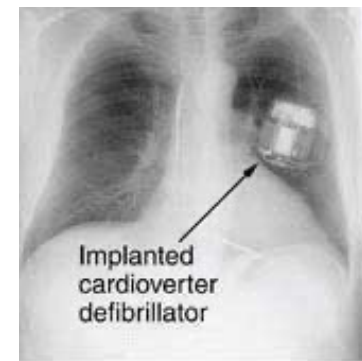
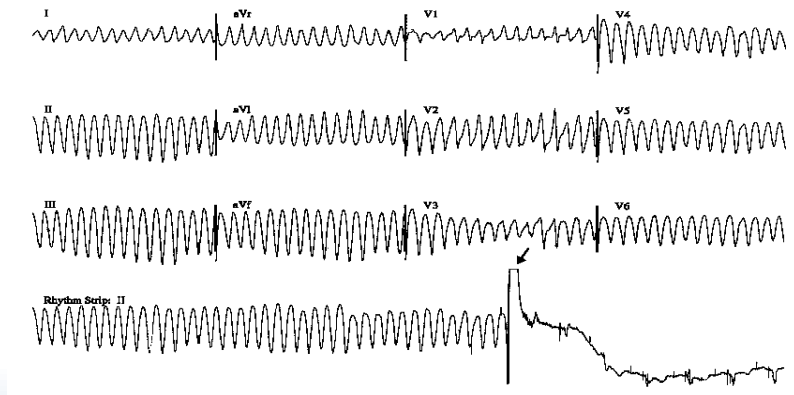
Mechanical „relaxation“



Overload management



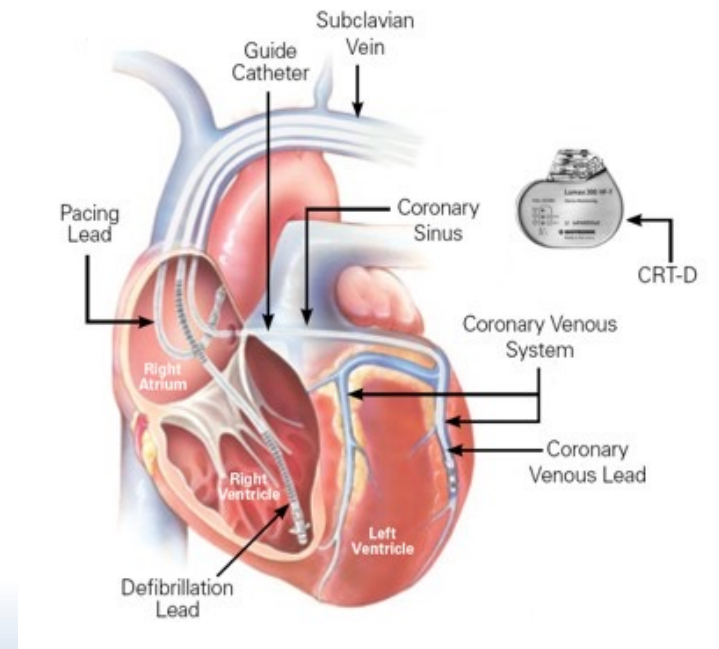
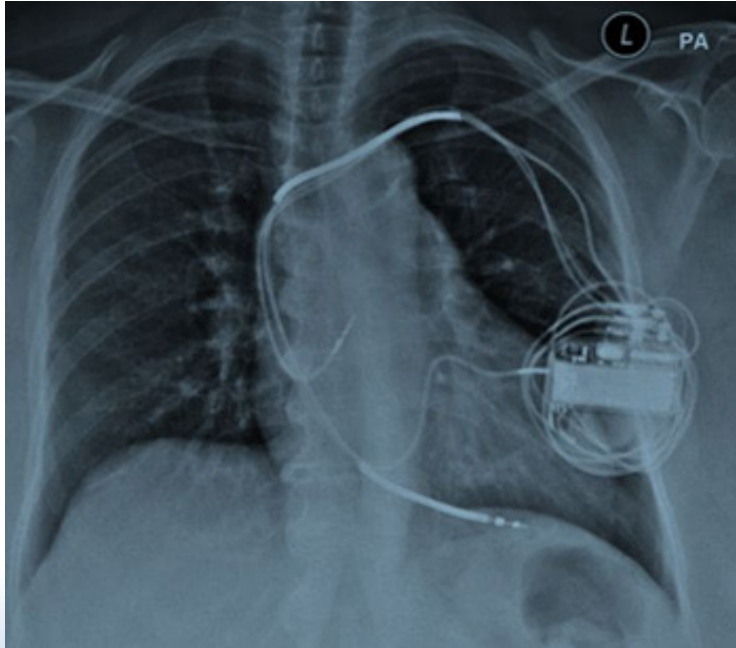
A BEÜLTETHETŐ KARDIOVERTER DEFIBRILLÁTOR ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ AJÁNLÁSOK SZÍVELÉGTELENSÉGBEN

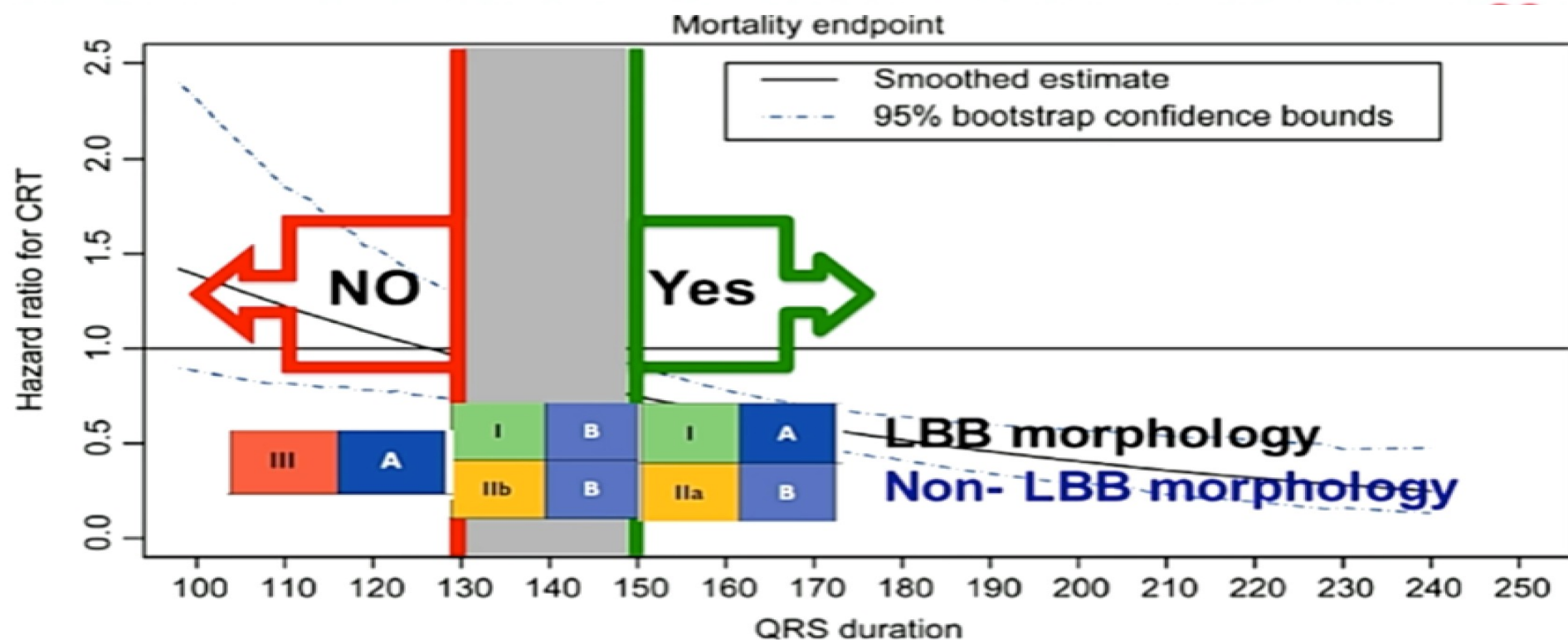
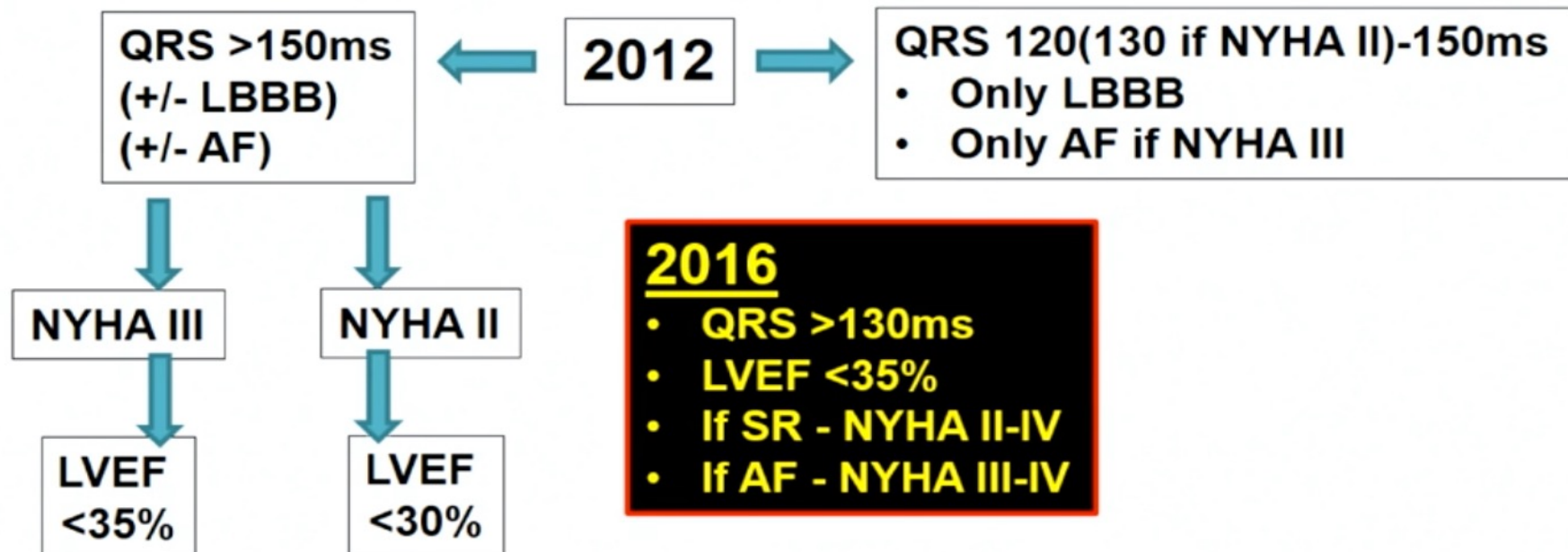


© Mayo Foundation for Medical Education and Research.
All rights reserved.

Ajánlások	Osztály ^a	Szint ^b
Szekunder prevenció ICD javasolt a hirtelen halál és az összmortalitás rizikójának csökkentésére hemodinamikai instabilitással járó kamrai aritmiát követően, ha a várható túlélés jó funkcionális állapotban >1 év.	I	A
Primer prevenció ICD javasolt a hirtelen halál és az összmortalitás rizikójának csökkentésére panaszos SzE (NYHA II-III funkcionális osztály) esetén, ha a legalább 3 hónapos OMT ellenére az BKEF ≤35% és a várható túlélés jó funkcionális állapotban meghaladja az egy évet <ul style="list-style-type: none"> • iszkémiás szívbetegségben (kivéve, ha a beteg 40 napon belül miokardiális infarktuson esett át); • DCM esetén 	I	A
	I	B
ICD beültetés nem javasolt a miokardiális infarktust követő 40 napon belül, mert az implantáció ebben az időpontban nem javítja a prognózist.	III	A
ICD beültetés nem javasolt gyógyszeres terápiára refrakter súlyos tünetekkel járó SzE (NYHA IV funkcionális osztály) esetén, hacsak a beteg nem alkalmas CRT-re, mechanikus keringéstámogatásra vagy szívtranszplantációra.	III	C
ICD telepccserét megelőzően minden beteg tapasztalt kardiológus által végzett újraértékelése javasolt, mivel a kezelés célja, a beteg igényei és klinikai állapota a beültetés óta változhattak.	IIa	B
Meg lehet fontolni külső defibrillátor viselését azon SzE betegek esetén akik hirtelen szívhalál szempontjából csak átmeneti ideig fokozott rizikójúak vagy áthidaló („bridge”) terápiaként egy implantálható eszköz beültetéséig.	IIb	C

A KARDIÁLIS RESZINKRONIZÁCIÓS KEZELÉSRE VONATKOZÓ AJÁNLÁSOK SZÍVELÉGTELENSÉGBEN





Nem gyógyszeres kezelési lehetőségek

Ultrafiltratio - UNLOAD study Ila B

Intraaortikus ballon-pumpa

Őssejt beültetés

Vagus stimulálás

Sebészi kezelés

Revascularisatio (Viabilitás) STICH

Billentyű műtét, TAVI, Mitra clip

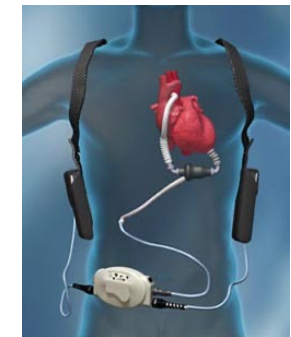
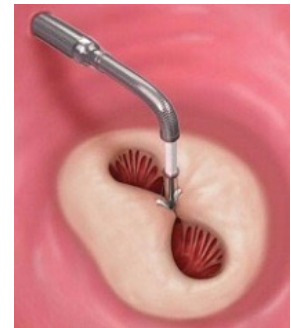
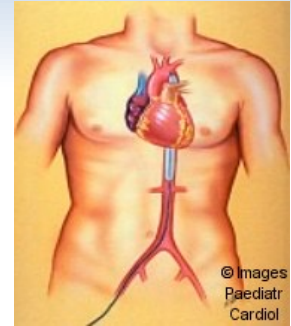
Szívtranszplantáció I C

85-90%-os egy éves túlélés

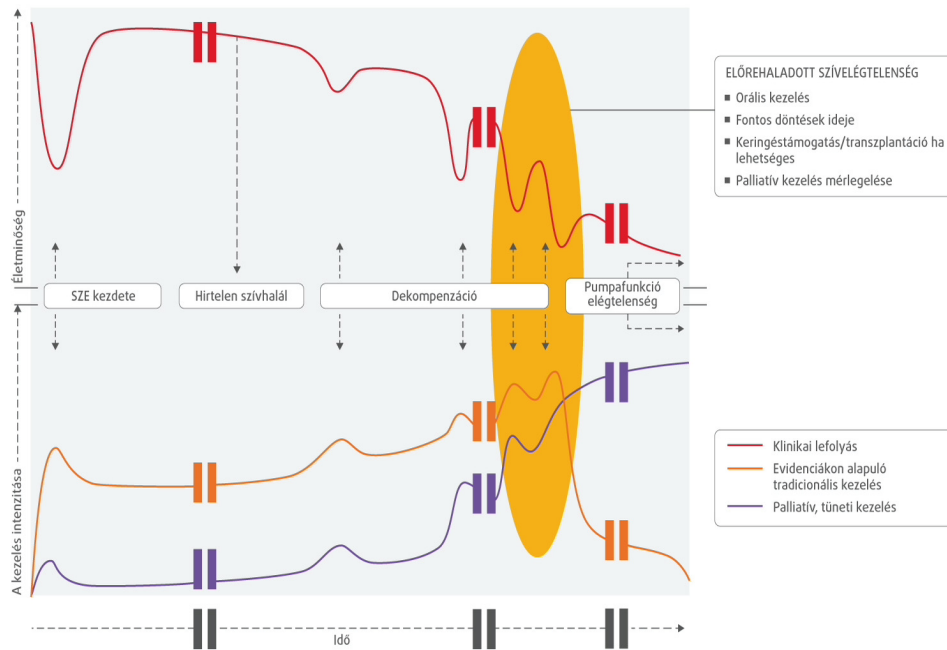
60-75%-os öt éves túlélés

Assist device – LVAD, RVAD, BiVAD

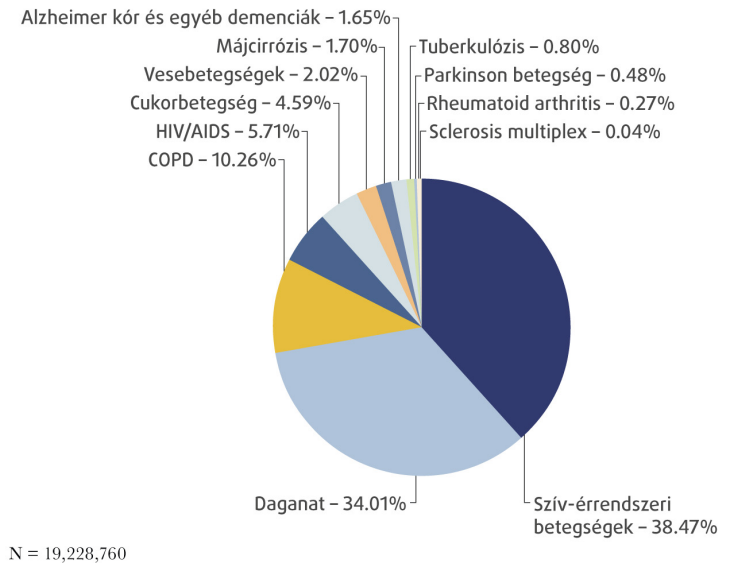
Tréningprogram, Multidiszciplináris kezelés, Palliatív kezelés



Palliatív kezelés



A szívelégtelenség kórlefolyása
(Circulation. 2012; 125(15): 1928-52.)



Az életvégi palliatív ellátás szükségessége felnőtt betegekben, betegségek szerint.

(Global Atlas of Palliative Care at the End of Life, World Health Organization)

Physicians' **guideline adherence** is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry..

Komajda M. et al. Eur J Heart Fail 2017.

A large Swedish study showed that enrolment vs. non enrolment in the non-selective but voluntary Swedish **Heart Failure Registry** was associated with a 35% lower risk of death, and that the strongest explanatory factor was greater use of HF and CV medications in patients enrolled in the registry.

Lund LH. et al. Eur J Heart Fail 2017.

ESC Heart Failure Guidelines: take-home summary



T. Chéron, peintre.
LARNÉC, A L'HOPITAL NECKER, AUSCULTÉ UN PHTISIQUE
DEVANT SES ÉLÈVES (1816)
PARIS-MUSEUM

Offert par M. Desclaux.

„The best physician for a patient with HF would be one with **excellent training, extensive experience, and superb judgment** with regard to all aspects of the disease.

He or she **would not necessarily follow guidelines slavishly.**”

J.N. Cohn, *Circ Heart Fail* 2008;1:87-88