

# Nagłe krwawienie po nowych lekach przeciwzakrzepowych

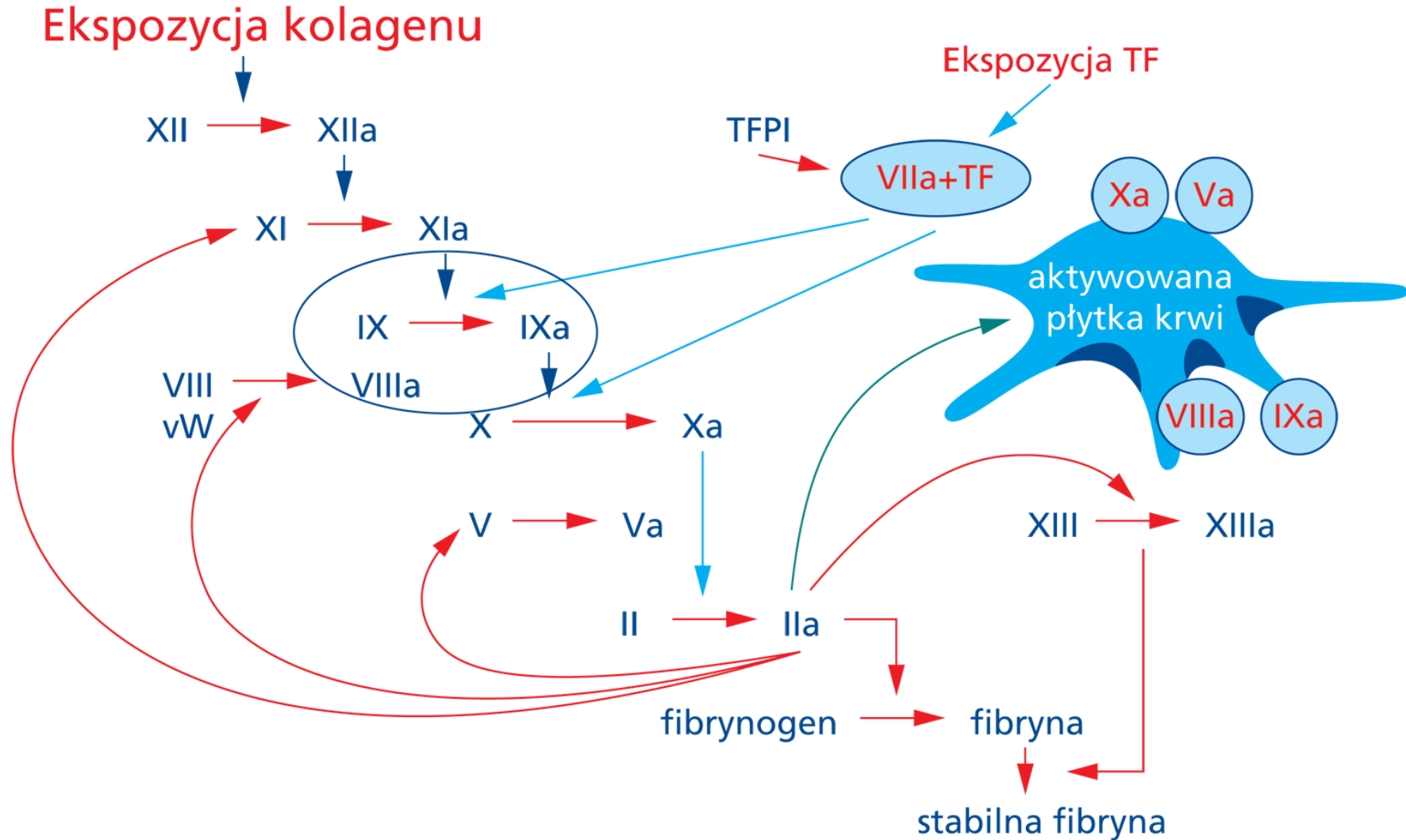
Jacek Trelński

Zakład Zaburzeń Hemostazy UM w Łodzi

Konferencja - SKUTECZNA i BEZPIECZNA  
POLIFARMAKOTERAPIA

Łódź 24.11.2017

# Kaskada krzepnięcia



# DOACs

Tabela I. Porównanie działania bezpośrednich inhibitorów czynnika X i trombiny – rywaroksabanu, apiksabanu i dabigatranu i (zmodyfikowane wg. 6).

	<b>Rywaroksaban</b>	<b>Apiksaban</b>	<b>Dabigatran</b>
Działanie antykoagulacyjne	Bezpośrednie, kompetycyjne i odwracalne na Xa	Bezpośrednie, kompetycyjne i odwracalne na Xa	Bezpośrednie, kompetycyjne i odwracalne na IIa
Biodostępność	80%	60-70%	6 -7%
Początek działania	po 30 minutach (T <sub>max</sub> 2-4 godz.)	po 30 min (T <sub>max</sub> 3-4 godz.)	po 30 minutach (T <sub>max</sub> 0,5-3 godz.)
Czas działania	24 godz.	24 godz.	24-36 godz.
Czas połowicznej eliminacji (T1/2)	5-9 godz. młodzi dorośli 11-13 godz. osoby starsze	ok. 8-15 godz.	7-9 godz. młodzi dorośli 12-17 godz. osoby starsze
Droga eliminacji	Nerkowa (mocz) 33% + 33% – formy zmienione/niezmienione Wątrobowa (żółć, kał) 34%	Nerkowa (mocz) 25%, Wątrobowa (kał) 75%	Nerkowa (mocz) 80%, wątrobowa (żółć, kał) 20%
Metabolizm z udziałem cytochromu C	Tak	Tak	Nie
Interakcja z lekami:	Tak: inhibitory/ induktory CYP3A4, glikoproteiny-P	Tak: inhibitory/ induktory CYP3A4, glikoproteiny-P	Tak: inhibitory/ induktory glikoproteiny-P
Interakcja z dietą i alkoholem		Niewielka lub nie występuje	
Dawkowanie		Stałe	
Monitorowanie leczenia		Nie wymaga monitorowania w warunkach standardowych*	
Zastosowanie w ciąży i laktacji		Przeciwwskazane	
Zastosowanie w ciężkich chorobach nerek lub wątroby		Ostrożne lub przeciwwskazane*	
Powrót do normy po odstawieniu leku (zależnie od stężenia w osoczu i czasu połowicznej eliminacji)	ok. 24 godz.	ok. 24 godz.	ok. 24 -36 godz.
Antidotum		W trakcie prób klinicznych*	

# Rejestracja DOACs

Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban

- Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej w AF
- Profilaktyka ŻChZZ u pacjentów poddawanych dużym zabiegom ortopedycznym
- Leczenie i zapobieganie nawrotom ŻChZZ

Dodatkowo Rivaroxaban (USA)

- Zapobieganie śmierci sercowo-naczyniowej po ostrym incydencie wieńcowym



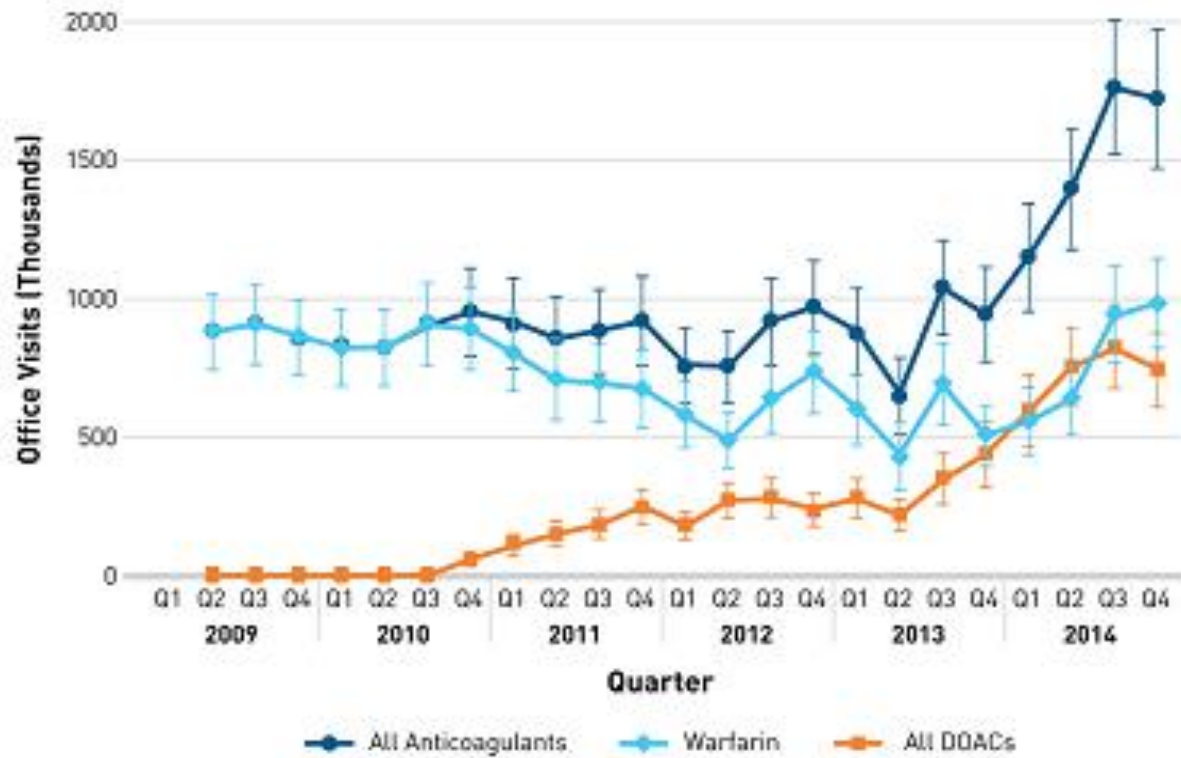
# DOACs w porównaniu do antagonistów vit K

## Zalety

- Przewidywalna farmakokinetyka i farmakodynamika
- Stała dawka leku
- Brak konieczności monitorowania
- Niewielkie interakcje z innymi lekami, brak interakcji z pokarmami
- Krótszy czas półtrwania i szybki początek działania

## Wady

- Brak antidotum dla inhibitorów cz. Xa – ryzyko szczególnie dla chorych z wyższym wynikiem w skali HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly, drugs/alkohol concomitantly)
- Brak możliwości kontroli laboratoryjnej
- Wysoka cena



*Milling et all AM J Manag Care 2017;23: S67-80*

**TABLE 2**

Summary of Randomized Controlled Trials of Direct Oral Anticoagulants and Risk of Hemorrhage<sup>8,18,19,27,44,63–70,73,74</sup>

Trial	Study Design	Patient Population	N	Primary Outcome, % Per Year <sup>d</sup>	Major Hemorrhage, % Per Year <sup>d</sup>	Intracranial Hemorrhage, % Per Year <sup>d</sup>
RE-LY <sup>19</sup>	RCT; dabigatran 110 or 150 mg twice daily vs warfarin <sup>b</sup>	Atrial fibrillation; mean CHADS <sub>2</sub> score, 2.1; aspirin use at baseline: warfarin 40.6%; dabigatran 110 mg, 40.0%; dabigatran 150 mg, 38.7%	18,113	All stroke and systemic embolism: <ul style="list-style-type: none"> <li>Warfarin, 1.69%</li> <li>Dabigatran 110 mg, 1.53%<sup>c</sup></li> <li>Dabigatran 150 mg, 1.11%<sup>d</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Warfarin, 3.36%</li> <li>Dabigatran 110 mg, 2.71%</li> <li>Dabigatran 150 mg, 3.11%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Warfarin, 0.74%</li> <li>Dabigatran 110 mg, 0.23%</li> <li>Dabigatran 150 mg, 0.30%</li> </ul>
ROCKET-AF <sup>18</sup>	RCT; rivaroxaban 20 mg daily vs warfarin <sup>b</sup>	Atrial fibrillation; mean CHADS <sub>2</sub> score, 3.5; previous aspirin use, 40%	14,264	All stroke and systemic embolism: <ul style="list-style-type: none"> <li>Warfarin, 2.2%</li> <li>Rivaroxaban, 1.70%<sup>c</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Warfarin, 3.40%</li> <li>Rivaroxaban, 3.60%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Warfarin, 0.70%</li> <li>Rivaroxaban, 0.50%</li> </ul>
ARISTOTLE <sup>8</sup>	RCT; apixaban 5 mg twice daily vs warfarin <sup>b</sup>	Atrial fibrillation; mean CHADS <sub>2</sub> score, 2.1; aspirin use at randomization: warfarin 30.5%, apixaban 31.3%	18,201	All stroke and systemic embolism: <ul style="list-style-type: none"> <li>Warfarin, 1.60%</li> <li>Apixaban, 1.27%<sup>d</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Warfarin, 3.09%</li> <li>Apixaban, 2.13%<sup>d</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Warfarin, 0.80%</li> <li>Apixaban, 0.33%</li> </ul>
ENGAGE AF TIMI 48 <sup>27</sup>	RCT; edoxaban 60 or 30 mg daily vs warfarin <sup>b</sup>	Atrial fibrillation; mean CHADS <sub>2</sub> score, 2.8; concomitant aspirin, 29%	21,105	All stroke and systemic embolism: <ul style="list-style-type: none"> <li>Warfarin, 1.5%</li> <li>Edoxaban 60 mg, 1.18%<sup>c</sup></li> <li>Edoxaban 30 mg, 1.61%<sup>c</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Warfarin, 3.43%</li> <li>Edoxaban 60 mg, 2.75%<sup>c</sup></li> <li>Edoxaban 30 mg, 1.61%<sup>c</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Warfarin, 0.47%</li> <li>Edoxaban 60 mg, 0.26%<sup>c</sup></li> <li>Edoxaban 30 mg, 0.16%<sup>c</sup></li> </ul>
AVERROES <sup>23</sup>	RCT; apixaban 5 mg twice daily vs aspirin 81–324 mg daily	Atrial fibrillation in whom VKA unsuitable (most common: patient refusal to take VKA, noncompliance with INR testing, CHADS <sub>2</sub> score of 1, serious bleeding event on VKA in 3%); mean CHADS <sub>2</sub> score of 2.0; 64% of aspirin group received 81 mg	5599	All stroke and systemic embolism: <ul style="list-style-type: none"> <li>Aspirin, 3.7%</li> <li>Apixaban, 1.6%<sup>d</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aspirin, 1.2%</li> <li>Apixaban, 1.4%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aspirin, 0.4%</li> <li>Apixaban, 0.4%</li> </ul>
RE-ALIGN <sup>74</sup>	RCT; phase 2; dabigatran 150, 220, or 300 mg twice daily vs warfarin (INR, 2.0–3.0 or 2.5–3.5) for 12 weeks	Aortic or mitral valve replacement; primary outcome: trough dabigatran level; study terminated early for risk	252	Ischemic or unspecified stroke at 12 weeks: <ul style="list-style-type: none"> <li>Warfarin, 0%</li> <li>Dabigatran, 5%</li> </ul>	At 12 weeks: <ul style="list-style-type: none"> <li>Warfarin, 2%</li> <li>Dabigatran, 4%</li> </ul>	At 12 weeks: <ul style="list-style-type: none"> <li>Warfarin, 0%</li> <li>Dabigatran, 0%</li> </ul>

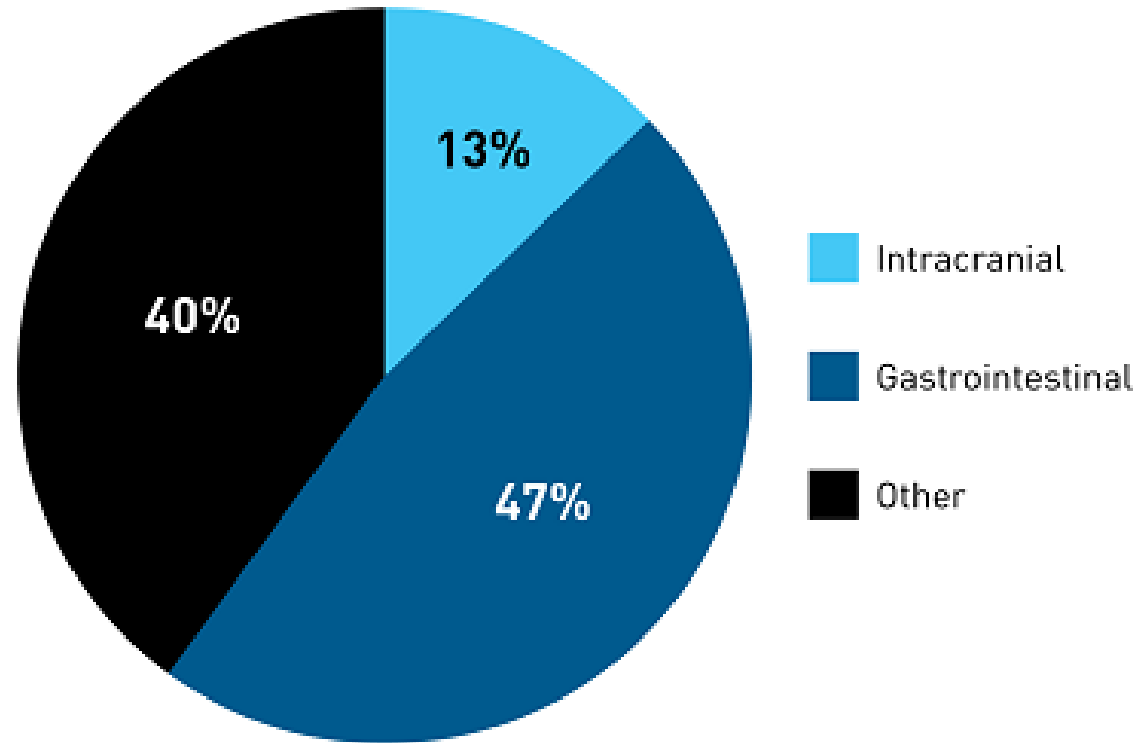
Trial	Study Design	Patient Population	N	Primary Outcome, % Per Year <sup>a</sup>	Major Hemorrhage, % Per Year <sup>a</sup>	Intracranial Hemorrhage, % Per Year <sup>a</sup>
EINSTEIN-DVT <sup>44</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT</li> <li>Part 1: rivaroxaban 15 mg twice daily for 3 weeks then 20 mg daily vs enoxaparin SQ followed by VKA</li> <li>Part 2: rivaroxaban 20 mg daily vs placebo for 6–12 months after completion of initial 6–12 months of treatment</li> </ul>	Acute, symptomatic DVT; part 1, acute DVT; part 2, continued treatment	<ul style="list-style-type: none"> <li>Part 1, 3449</li> <li>Part 2, 1196</li> </ul>	Recurrent VTE: <ul style="list-style-type: none"> <li>Part 1:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Enoxaparin/VKA, 3.0%</li> <li>Rivaroxaban, 2.1%<sup>c</sup></li> </ul> </li> <li>Part 2:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo, 7.1%</li> <li>Rivaroxaban, 1.3%<sup>d</sup></li> </ul> </li> </ul>	Nonmajor bleeding: <ul style="list-style-type: none"> <li>Part 1:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Enoxaparin/VKA, 8.1%</li> <li>Rivaroxaban, 8.1%</li> </ul> </li> <li>Part 2:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo, 0%</li> <li>Rivaroxaban, 0.7%</li> </ul> </li> </ul>	–
EINSTEIN-PE <sup>63</sup>	RCT; rivaroxaban 15 mg twice daily for 3 weeks followed by 20 mg daily vs VKA	Acute symptomatic PE with or without DVT	4832	Recurrent symptomatic VTE: <ul style="list-style-type: none"> <li>VKA, 1.8%</li> <li>Rivaroxaban, 2.1%<sup>c</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>VKA, 2.2%</li> <li>Rivaroxaban, 1.1%<sup>c</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>VKA, 0.4%</li> <li>Rivaroxaban, 0.1%</li> </ul>
AMPLIFY <sup>64</sup>	RCT; apixaban 10 mg twice daily for 7 days followed by 5 mg twice daily for 6 months vs enoxaparin followed by warfarin <sup>b</sup>	Acute VTE	5395	Recurrent symptomatic VTE or death related to VTE at 6 months: <ul style="list-style-type: none"> <li>Enoxaparin/warfarin, 2.7%</li> <li>Apixaban, 2.3%<sup>c</sup></li> </ul>	At 6 months: <ul style="list-style-type: none"> <li>Enoxaparin/warfarin, 1.8%</li> <li>Apixaban, 0.6%<sup>d</sup></li> </ul>	At 6 months: <ul style="list-style-type: none"> <li>Enoxaparin/warfarin, 0.2%</li> <li>Apixaban, 0.1%</li> </ul>
RE-COVER I <sup>65</sup>	RCT; dabigatran 150 mg twice daily vs warfarin <sup>b</sup>	Acute VTE who initially received parenteral anticoagulation	2539	Recurrent, symptomatic, objectively confirmed VTE and related deaths at 6 months: <ul style="list-style-type: none"> <li>Warfarin, 2.1%</li> <li>Dabigatran, 2.4%<sup>c</sup></li> </ul>	At 6 months: <ul style="list-style-type: none"> <li>Warfarin, 1.9%</li> <li>Dabigatran, 1.6%</li> </ul>	At 6 months: <ul style="list-style-type: none"> <li>Warfarin, 0.2%</li> <li>Dabigatran, 0%</li> </ul>
RE-COVER II <sup>66</sup>	RCT; dabigatran 150 mg twice daily vs warfarin <sup>b</sup>	Acute VTE who initially received heparin or enoxaparin	2589	Recurrent, symptomatic, objectively confirmed VTE and related deaths at 6 months: <ul style="list-style-type: none"> <li>Warfarin, 2.2%</li> <li>Dabigatran, 2.3%<sup>c</sup></li> </ul>	At 6 months: <ul style="list-style-type: none"> <li>Warfarin, 1.7%</li> <li>Dabigatran, 1.2%</li> </ul>	At 6 months: <ul style="list-style-type: none"> <li>Warfarin, 0.2%</li> <li>Dabigatran, 0.2%</li> </ul>
Hokusai-VTE <sup>67</sup>	RCT; edoxaban 60 mg daily (30 mg daily in patients with renal insufficiency) vs warfarin <sup>b</sup>	Acute VTE who initially received heparin	8240	Recurrent symptomatic VTE: <ul style="list-style-type: none"> <li>Warfarin, 3.5%</li> <li>Edoxaban, 3.2%<sup>c</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Warfarin, 1.6%</li> <li>Edoxaban, 1.4%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Warfarin, 0.4%</li> <li>Edoxaban, 0.1%</li> </ul>

## Czego dowiedzieliśmy się z prób klinicznych? Efekty NLP w porównaniu z warfaryną

Wspólne dla NLP	Odmienne
<p>Skuteczność nie mniejsza niż warfaryny</p> <p>Mniej krwawień śródczaszkowych niż warfaryna</p> <p>Trend do zmniejszenia śmiertelności</p>	<p>Niewielkie zwiększenie ryzyka zawału serca – dabigatran</p> <p>Częściej krwawienia z przewodu pokarmowego – dabigatran, rywaroksaban</p>

## Czynniki zwiększające ryzyko krwawień u chorych otrzymujących DOACs

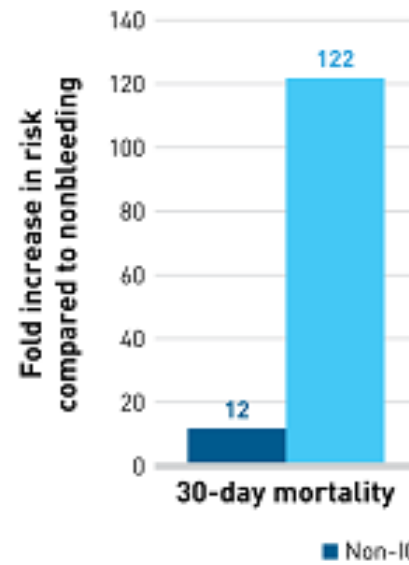
- dawka leku
- wiek chorego (np. ryzyko krwawienia do OUN 2.5 x wyższe u pacjentów > 85 lat vs 70-74 lat)
- choroby towarzyszące (niewydolność nerek, dysfunkcja wątroby, cukrzyca)  $\uparrow$  RR x 2.5 x
- skojarzenie z lekami p-płytkowymi  $\uparrow$  RR x 2.5 x
- skojarzenie z NSAIDs  $\uparrow$  RR x > 11 x



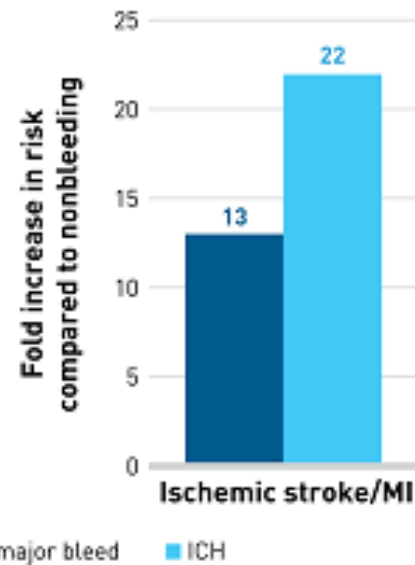
**FIGURE 3.**  
Types of DOAC-Associated Major Bleeds<sup>8,18,19,27,44,62-67,71</sup>  
DOAC indicates direct oral anticoagulant.

DOACS - ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego > niż dla warfaryny **RR 1.25**

**A. Increased Risk of Death at 30 Days<sup>75</sup>**



**B. Increased Risk of Thromboembolic Events at 30 Days<sup>75</sup>**



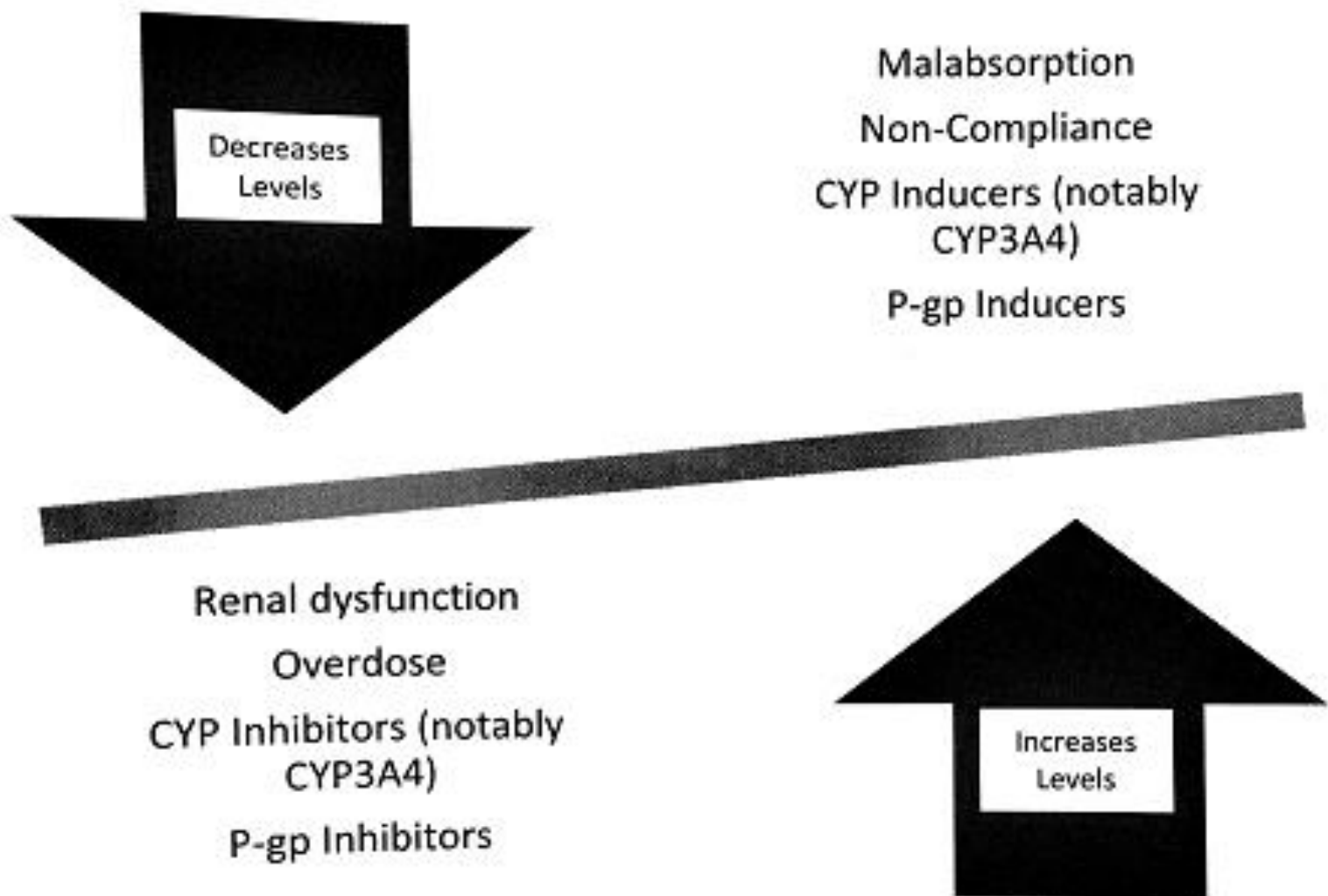
**C. Rates of Thromboembolic Events After Major Bleeding<sup>60,71,81</sup>**

Trial or Registry	Rate of Thromboembolic Events
ROCKET-AF [rivaroxaban] <sup>a</sup>	7.2% <sup>b</sup>
ARES registry (dabigatran, rivaroxaban, or apixaban-treated patients)	12.9% (30 days)
Dresden registry (rivaroxaban)	7.6% (35 days)



# Monitorowanie efektu przeciwwkrzepliwego NDA

- Przedawkowanie
- Pilny zabieg operacyjny
- Krwawienie



**Figure 2.** Factors contributing to changes in DOAC drug levels.

Table 1. Effects of DOACs on coagulation testing and recommended testing

Drug Class	DOAC	Conventional Coagulation Testing			Specialized Coagulation Testing		
		PT	APTT	TT	dTT	ECT/EC A	Anti-Xa Activity
Direct Thrombin Inhibitor	Dabigatran	↑/↔	↑	↑	↑	↑	N/A
Factor Xa Inhibitor	Rivaroxaban	↑/↔	↑/↔	N/A	N/A	N/A	↑
	Apixaban	↑/↔	↑/↔	N/A	N/A	N/A	↑
	Edoxaban	↑/↔	↑/↔	N/A	N/A	N/A	↑

Color key: red, inappropriate testing; yellow, may be useful for excluding clinically relevant drug levels and may approximate drug levels; green, best test available. Adapted from Siegal et al<sup>35</sup> with permission.

↑, increase; ↓, decrease; ↔, no change; N/A, not advised.

# DOACs



Figure 1. General approach to treating the bleeding patient. A, apixaban; E, edoxaban; fVIIa, [recombinant] factor VIIa; R, rivaroxaban.

**Table 3. Characteristics of DOAC-specific reversal agents**

	<b>Ciraparantag</b>	<b>Idarucizumab</b>	<b>Andexanet alfa</b>
Anticoagulants indicated for reversal	Direct thrombin inhibitors, factor Xa inhibitors, heparins	Dabigatran	Factor Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, enoxaparin)
Mechanism of action	Reported to bind anticoagulants via noncovalent hydrogen bonds and charge-charge interactions	Monoclonal antibody fragment to bind dabigatran	Inactive form of factor Xa to bind inhibitors
Suggested administration	Phase 2 study used 100-300 mg single intravenous dose	Total of 5 g given as two 2.5-g 50 mL boluses within 15 minutes of each other	800 mg bolus and 960 mg infusion over 2 h; patients who take apixaban or rivaroxaban more than 7 hours before andexanet administration: 400 mg bolus and 480 mg infusion over 2 hours
Time to onset	Within 10-30 minutes	Within minutes (between vials in REVERSE-AD <sup>31</sup> )	Within 2-5 minutes

Praxbind 2 x 2.5 g - 13 tyś PLN !!!

**Table 1** Pharmacological options for reversing the effect of the direct-acting oral anticoagulants

Inhibitor	Conventional dose
Nonspecific reversal (prohemostatic interventions)	
Prothrombin complex concentrates	50 U/kg
Activated prothrombin complex concentrates	50 U/kg
Recombinant factor VIIa	90 µg/kg
Specific reversal	
Directed at dabigatran	
Idarucizumab	5 g
Directed at rivaroxaban, apixaban, and edoxaban	
Andexanet-alfa	600–800 mg
Ciraparantag	100 mg

## DOACs a krwawienie z przewodu pokarmowego -1

- Dabigatran jest przekształcany w aktywną substancję w jelitach i wątrobie – kontakt z śluzówką żołądka i jelit
- Ryzyko krwawienia większe: u osób > 75 rż, niewydolnością nerek i wątroby, niską masą ciała (< 60 kg), wcześniejszym krwawieniem z przewodu pokarmowego, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, leczonych silnymi inhibitorami CYP3A4
- U starszych ryzyko większe z powodu: chorób towarzyszących, przyjmowania innych leków (aspiryna, NSAIDs)
- DOACs przeciwwskazania : aktywne krwawienie, czynny wrzód , angiodysplazja, nawracające krwawienia z przewodu pokarmowego
- Nie ma interakcji pomiędzy DOACs a blokerami pompy wodorowej , u osób ze zwiększonym ryzykiem krwawienia profilaktyka
- Nie ma p-wskazań do eradykacji *Helicobacter pylori*

# DOACs a krwawienie z przewodu pokarmowego -2

## Postępowanie w przypadku krwawienia

- Przetoczenie KKCz w przypadku spadku Hb < 7 g/dl, < 9 g/dl u osób z poważnymi chorobami towarzyszącymi
- Endoskopia w czasie 24h od momentu rozpoczęcia krwawienia
- W przypadku krwawienia zagrażającego życiu – zastosowanie antidotum



# DOACs a procedury endoskopowe

**Table 4.** Risk stratification of endoscopic procedures based on the risk of hemorrhage (European Society of Gastrointestinal Endoscopy guidelines 2016).

Risk stratification	Endoscopic procedure
Low risk	Diagnostic procedures with or without biopsy Biliary or pancreatic stenting Device-assisted enteroscopy without polypectomy
High risk	Endoscopic polypectomy ERCP with sphincterotomy Sphincterotomy plus large balloon papillary dilatation Ampullectomy Endoscopic mucosal resection or endoscopic submucosal dissection Endoscopic dilatation of strictures in the upper or lower gastrointestinal tract Endoscopic therapy of varices Percutaneous endoscopic gastrostomy Endoscopic ultrasound with fine needle aspiration Esophageal, enteral or colonic stenting

ERCP, Endoscopic Retrograde CholangioPancreatography.

Ominąć dawkę  
ranną leku

48 h lub 72h dla  
chorych z GFR 30-  
50 ml/min

Po procedurze endoskopowej DOACs mogą być ponownie podane zwykle po 12-24h (np. polipektomia), 24-48h (np. głęboki wrzód)

**Tabela 4.** Czas odstawienia nowych doustnych antykoagulantów przed planowym zabiegiem chirurgicznym

CCr	DABIGATRAN		RYWAROKSABAN		APIKSABAN		EDOKSABAN	
	Niskie ryzyko krwawienia	Wysokie ryzyko krwawienia	Niskie ryzyko krwawienia	Wysokie ryzyko krwawienia	Niskie ryzyko krwawienia	Wysokie ryzyko krwawienia	Niskie ryzyko krwawienia	Wysokie ryzyko krwawienia
>80 ml/min	>24h	>48h	>24h	>48h	>24h	>48h	>24h	>24h
50-80 ml/min	>36h	>72h	>24h	>48h	>24h	>48h	>24h	>24h
30-50 ml/min	>48h	>96h	>24h	>48h	>24h	>48h	>24h	>24h
15-30 ml/min	b.d.	b.d.	>36h	>48h	>36h	>48h	>24h	>24h
CCr <15 ml/min przeciwwskazane do stosowania								

# Powrót do leczenia p/zakrzepowego po zabiegu

Connolly J Thromb Thrombolysis 2013, 27 March online

Lek	Zabieg niskiego ryzyka krwawień	Zabieg wysokiego ryzyka
Dabigatran	Dzień po zabiegu	Dzień +2 lub +3
Rywaroksaban	Dzień po zabiegu	Dzień +2 lub +3
Apiksaban	Dzień po zabiegu	Dzień +2 lub +3

Dziękuję za uwagę

E-mail: [jacek.trelinski@umed.lodz.pl](mailto:jacek.trelinski@umed.lodz.pl)

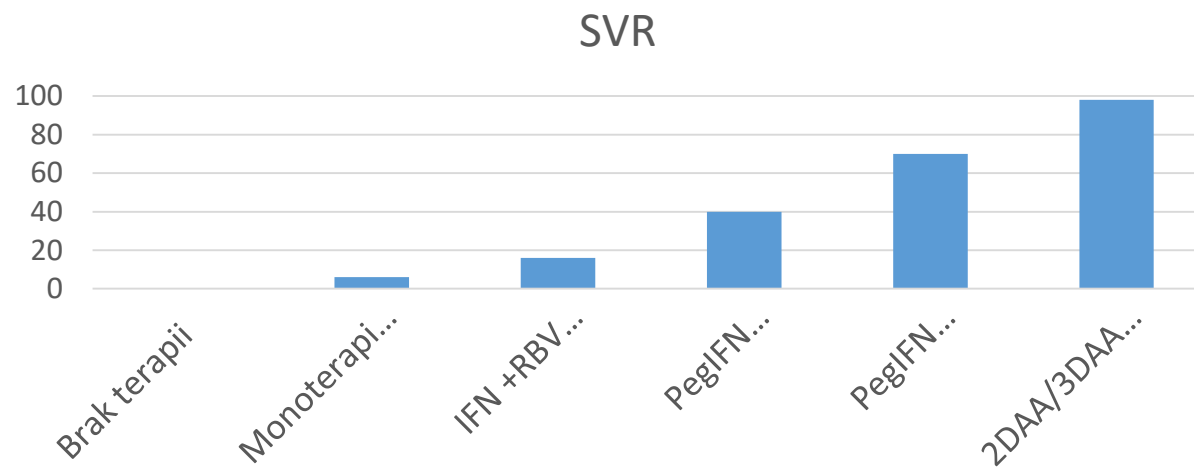
# Ryzyko niekorzystnych interakcji lekowych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia HCV

Anna Piekarska

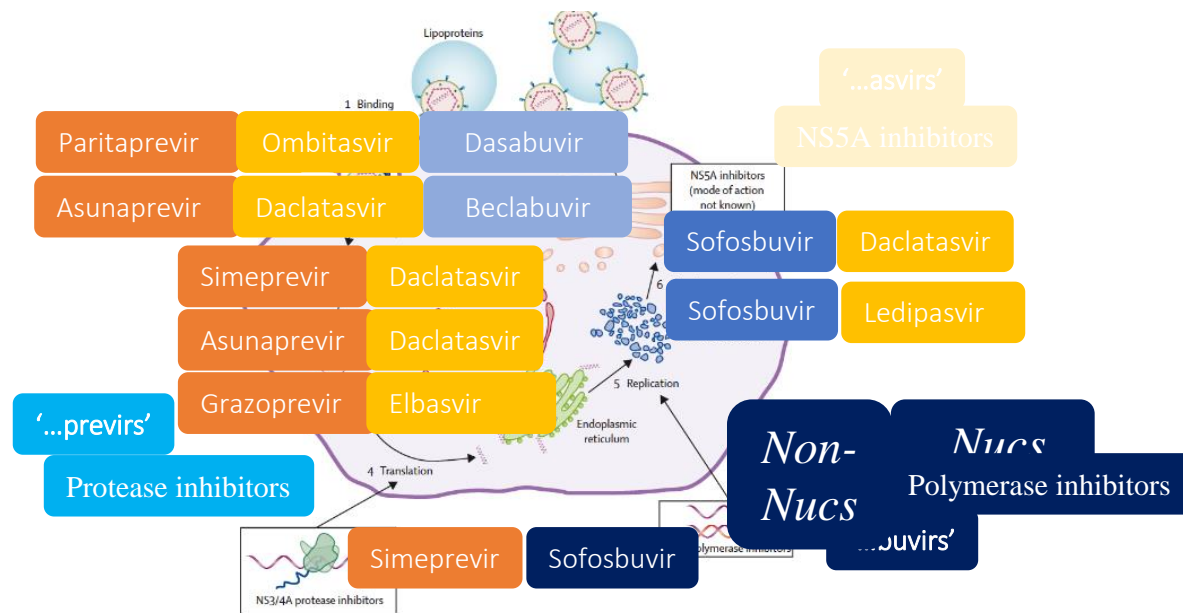
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM w Łodzi

WSSz im. Biegańskiego w Łodzi

# Historia skutecznego leczenia zakażeń HCV



# Doustne DAA stosowane w leczeniu PZW C



IFN, interferon; non-Nuc, non-nucleoside; Nuc, nucleoside; NS3/4A, non-structural protein 3/4A; NS5A, non-structural protein 5A; NS5B, non-structural protein 5B.

# Cel terapii zakażeń HCV

## Wyleczenie SVR

HCV RNA ujemny  
w 3-6 m-cy  
po zakończeniu leczenia

Regresja  
zmian

w wątrobie

Brak następstw: niewydolności  
wątroby i HCC

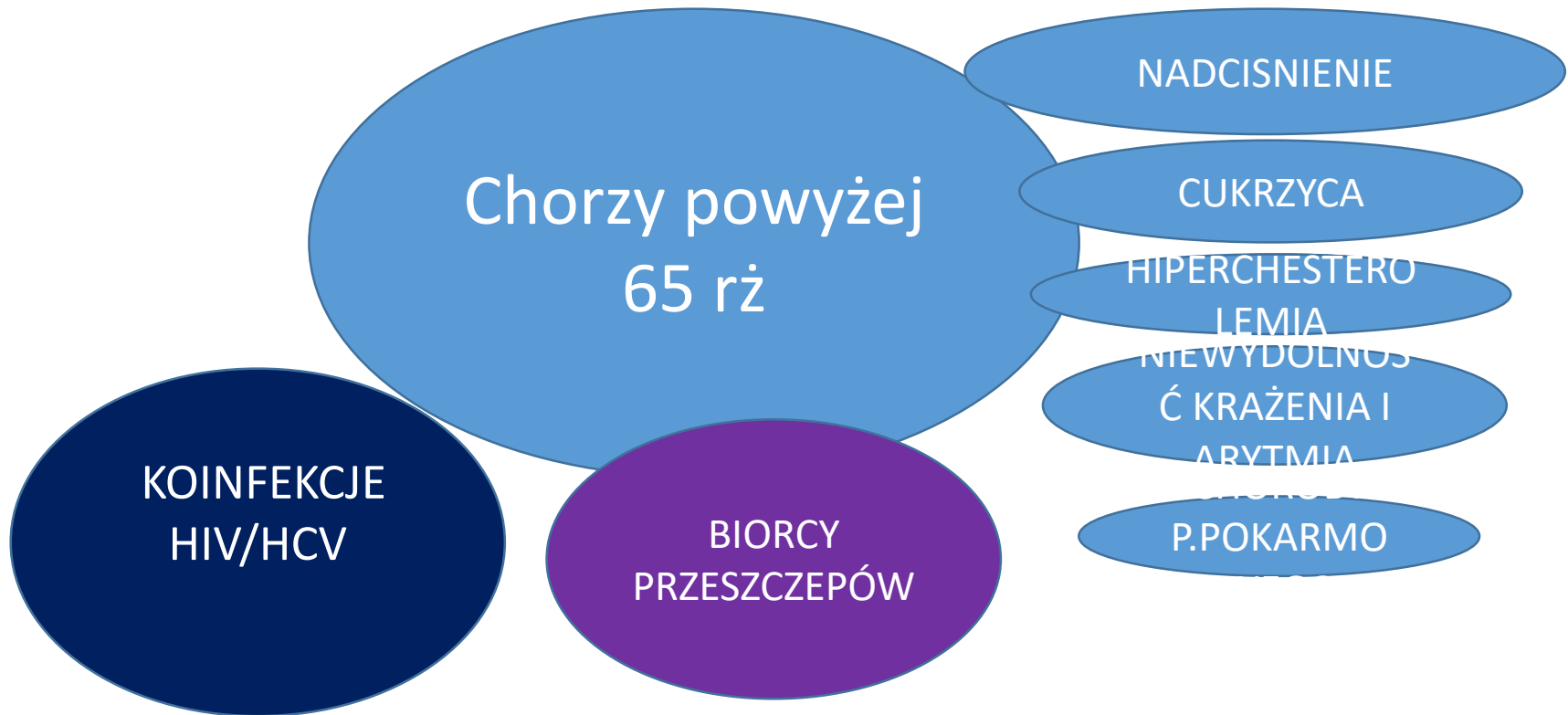
Zmniejszenie liczby przeszczepów

Zmniejszenie rezerwuaru  
HCV w populacji





# HEPATITIS C i CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE



# CHOROBY WSPÓŁISTNIEJĄCE U ZAKAŻONYCH HCV W POPULACJI RZECZYWISTEJ

## High prevalence of co-morbidities and complex polypharmacy with drug-drug interaction (DDI) potential in patients with chronic Hepatitis C

Consistent findings from large primary care databases in the United Kingdom, Germany, and France



Fiona Marra<sup>1,2</sup>, Werner Leber<sup>3</sup>, Stephen T. Barclay<sup>4</sup>, Stefan Christensen<sup>5</sup>, Denis Ouzan<sup>6</sup>, Valerie Oules<sup>7</sup>, Peter McMahon<sup>8</sup>, Karel Kostev<sup>9</sup>, Xavier Ansolabehere<sup>10</sup>

<sup>1</sup>IMB Greater Glasgow and Clyde, Glasgow, United Kingdom; <sup>2</sup>University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom; <sup>3</sup>Centre for Primary Care and Public Health, Queen Mary University of London, United Kingdom; <sup>4</sup>Walter Luder Clinic, Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, United Kingdom; <sup>5</sup>Centre for Interdisciplinary Medicine (CIM) Infectious Diseases, Münster, Germany; <sup>6</sup>Hospita Amalut Toulon, Saint-Laurent-du-Var, France; <sup>7</sup>Hôpital Saint-Joseph, Marseille, France; <sup>8</sup>IMB Health UK, London, United Kingdom; <sup>9</sup>IMB Health Germany, Frankfurt, Germany; <sup>10</sup>IMB Health France, Paris, France

### Patient Comorbidities

Table II – Most frequent comorbidities, by country

	UK (n= 4,644)		Germany (n=2,735)		France (n=567)	
	Comorbidity - Read*	Prevalence	Comorbidity - ICD10	Prevalence	Comorbidity - ICD10	Prevalence
1	Depression	23.2%	Chronic pain syndromes (R52.1, R52.2, M54 (back pain))	22.7%	Chronic pain syndromes (R52.1, R52.2, M54 (back pain))	15.7%
2	CVD	21.0%	Hypertension (I10)	22.1%	Hypertension (I10)	15.7%
3	COPD/Asthma	14.4%	Depression (F32, F33)	14.7%	Diabetes Type 2 (E11.E14)	8.6%
4	Pain	7.7%	Chronic Gastritis (K29)	10.7%	Anxiety/Panic Disorder (F41)	8.1%
5	Substance use	4.1%	GORD (K20-23)	10.2%	Depression (F32, F33)	6.5%
6	GORD	3.4%	Polytoxicomania (F19)	9.2%	Polytoxicomania (F19)	5.1%
7	Diabetes	3.1%	Diabetes Type 2 (E11)	8.3%	GORD (K20-23)	4.2%
8	Psychosis/Schizophrenia	3.0%	Dyslipidemia (E78)	6.6%	Asthma bronchiale (J56, J46)	3.3%
9	Epilepsy	2.3%	COPD (J44)	6.2%	Chronic Gastritis (K29)	2.8%
10	Chronic Gastric	2.2%	Alcohol abuse (F10.2)	5.5%	COPD (J44)	2.6%

Legend: CVD – Cardiovascular Disease; COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease; GORD – Gastro-oesophageal Reflux Disease

\* As UK Read and ICD 10 code classification are incongruent, UK comorbidities cannot be directly compared with Germany and France comorbidities.

# INTERAKCJE LEKOWE U „NASZYCH” CHORYCH

Drug-drug interactions with novel all oral interferon free antiviral agents – all issues solved?

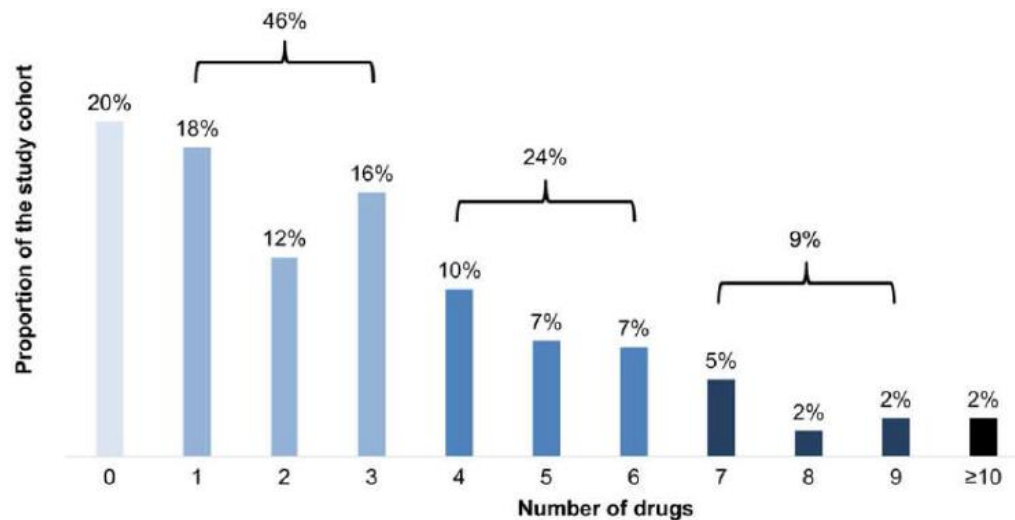


Figure 1. Distribution of the number of drugs in the regular outpatient medications at baseline.

Most patients treated for HCV infection take one or more drugs on a regular basis.

# NAJCZĘŚCIEJ STOSOWANE GRUPY LEKÓW WŚRÓD ZAKAŻONYCH HCV

**Table 2. Drug classes used as comedication when beginning DAA therapy, by severity of liver disease, among HCV-infected patients.**

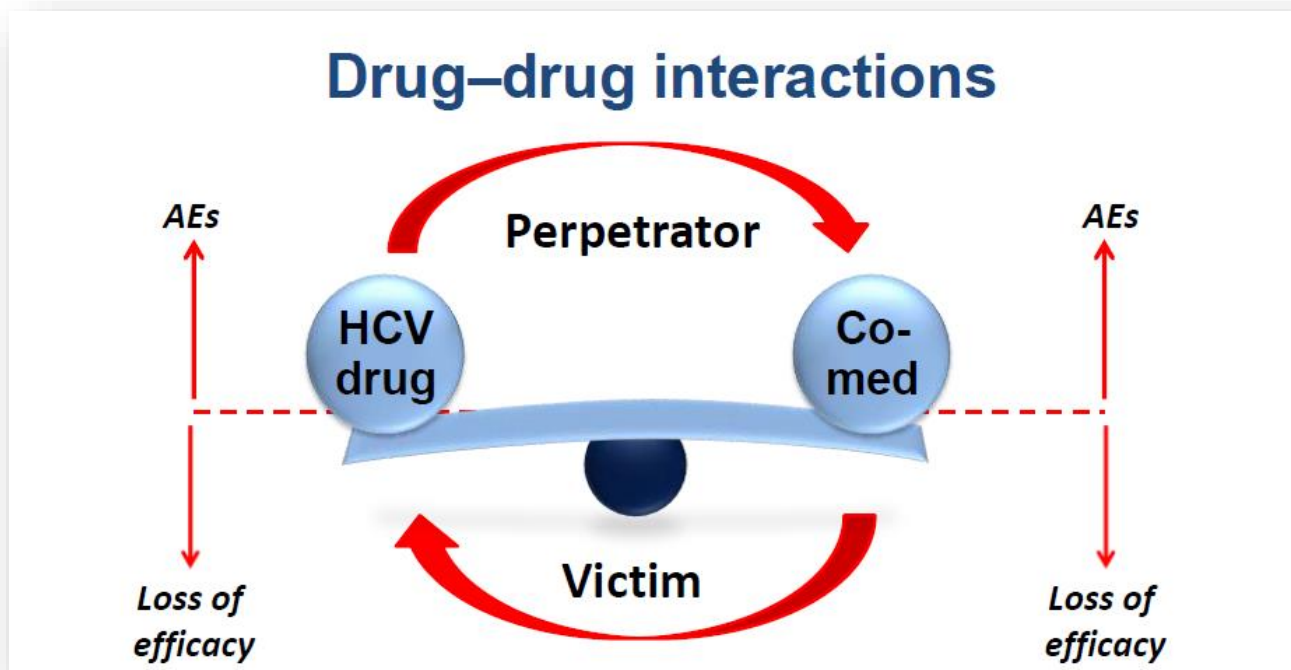
Drug Class*	Severity of Liver Disease		p-value
	Mild	Moderate-to-Severe	
	N. Patients: 86 (%)	N. Patients: 363 (%)	
Ace Inhibitors	11 (13)	65 (18)	0.2
Antipsychotic/Antidepressives	12 (14)	40 (11)	0.4
Antiaggregant/Anticoagulant	15 (17)	48 (13)	0.3
Antibacterials/antiprotozoal	7 (8)	19 (5)	0.3
Antidiabetics	15 (17)	71 (20)	0.6
Anxolytic/Hypnotic/Sedatives/	19 (22)	43 (12)	0.01
Beta blockers	17 (20)	126 (35)	<0.01
Ca antagonists	9 (11)	27 (7)	0.3
Diuretic (component of antihypertensive therapy)	15 (18)	155 (43)	<0.001
Gastrointestinal other than PPI	10 (12)	60 (17)	0.2
PPI	16 (19)	124 (34)	<0.01
Sartanic	15 (17)	52 (14)	0.4
Substitute Hormonal therapy	11 (13)	30 (8)	0.2

\*Reported drug classes used in more than 5% of each group.

doi:10.1371/journal.pone.0172159.t002

# Mechanizmy interakcji w leczeniu zakażenia HCV

# KTO JEST SPRAWCĄ A KTO OFIARĄ?



## Cytochrom P450

	e.g. Substrat	e.g. <b>Inhibitor</b>	e.g. <b>Induktor</b>
e.g. 3A	Amlodipin Atazanavir Cyclospirin Diazepan Simvastatin	Amiodaron  Ritonavir  Sok grejfrutowy	Ritonavir  Rifampicin
TKANKI:  Hepatocyty Enterocyty	3D Simeprevir Daclatasvir	<i>Efekt:</i> <b>Wzrost stężenia substratu w osoczu</b>	<i>Efekt:</i> <b>Spadek stężenia substratu w osoczu</b>



**Działania  
niepożądane**

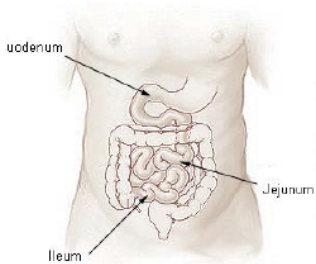
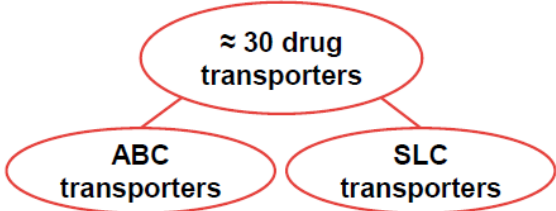


**Skuteczność**

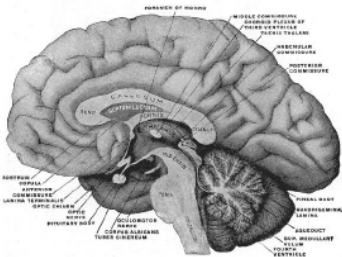


# Drug transport proteins: gatekeepers of the body

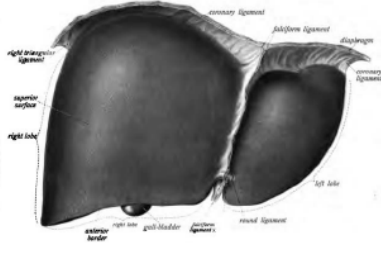
> 400 membrane transport proteins in human genome



Absorption



Disposition



Uptake for metabolism and excretion



Excretion

**Drug-drug interaction potential !**

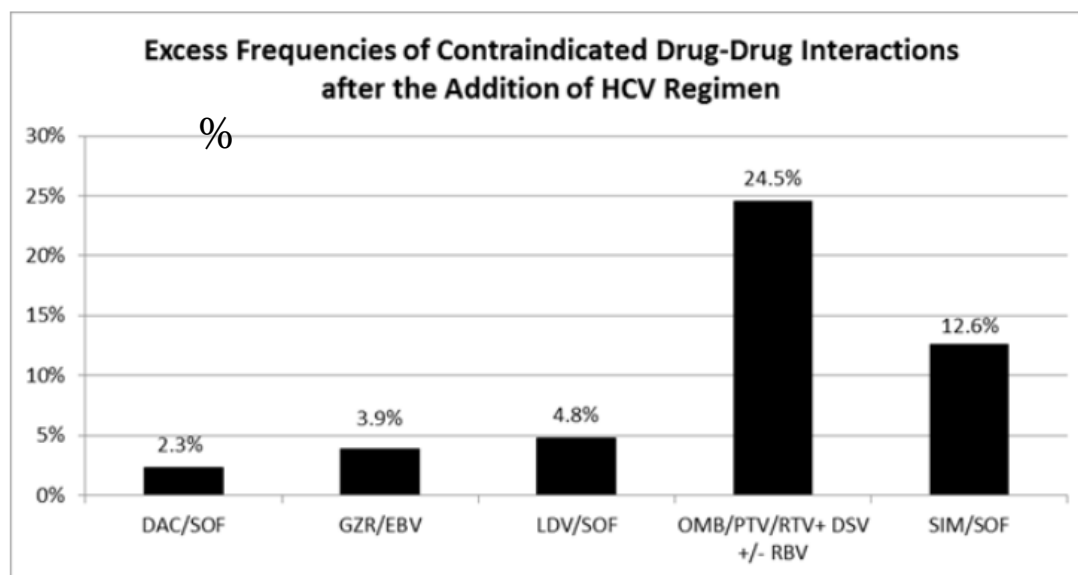
Zhana L et al. Clin Pharmacol Ther 2011;89:481-4



DAA	Victim of DDI	Perpetrator of DDI	DDI Potential
<b>Telaprevir</b>	Substrate for CYP3A4, P-gp	Inhibits CYP3A4, P-gp & OATP1B1/2	High
<b>Boceprevir</b>	Substrate for AKR, CYP3A4, P-gp, BCRP	Inhibits CYP3A4, P-gp	High
<b>Ombitasvir/paritaprevir/r + dasabuvir (3D)</b>	Substrate for CYP3A4, CYP2C8, OATP1B1/3, P-gp, BCRP	Inhibits CYP3A4, OATP1B1/3, OCT1, BCRP, P-gp, UGT1A1, CYP2C8, CYP2C19.	High
<b>Simeprevir</b>	Substrate for CYP3A4, P-gp & OATP1B1	Inhibits gut CYP3A4, CYP1A2, OATP1B1 & P-gp	Moderate
<b>Daclatasvir</b>	Substrate for CYP3A4, P-gp	Inhibits OATP1B1, P-gp & BCRP.	Moderate
<b>Ledipasvir/sofosbuvir</b>	Substrate for P-gp & BCRP Gut pH	Inhibits P-gp & BCRP	Moderate/ Low
<b>Sofosbuvir</b>	Substrate for P-gp & BCRP		Low

Available at [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) and relevant SmPCs ie Incivo (telaprevir), updated 27<sup>th</sup> July 2015; Victrelis (boceprevir), updated 5<sup>th</sup> March 2015; Viekirax (2D), updated 2<sup>nd</sup> Oct 2015; Exviera (dasabuvir) updated 2<sup>nd</sup> Oct 2015; Olysio (Simeprevir), updated 25<sup>th</sup> Aug 2015; Daklinza (daclatasvir), updated 30<sup>th</sup> Sept 2015; Sovaldi (sofosbuvir), updated 27<sup>th</sup> Aug 2015; Harvoni (LDV/SOF), updated 27<sup>th</sup> Nov 2015

# RYZKO WYSTĄPIENIA KLINICZNIE ISTOTNYCH INTERAKCJI DLA POSZCZEGÓLNYCH ZESTAWÓW DAA



## Sofosbuvir (SOF)- inhibitor NS-5B HCV

- Nie jest metabolizowany w układzie **cytochromu p-450** ale **transportowany przez P-gp**
- Brak znamiennych interakcji z DAA
- Wyjątek:

**AMIODARON- bez względne przeciwwskazany z SOF**

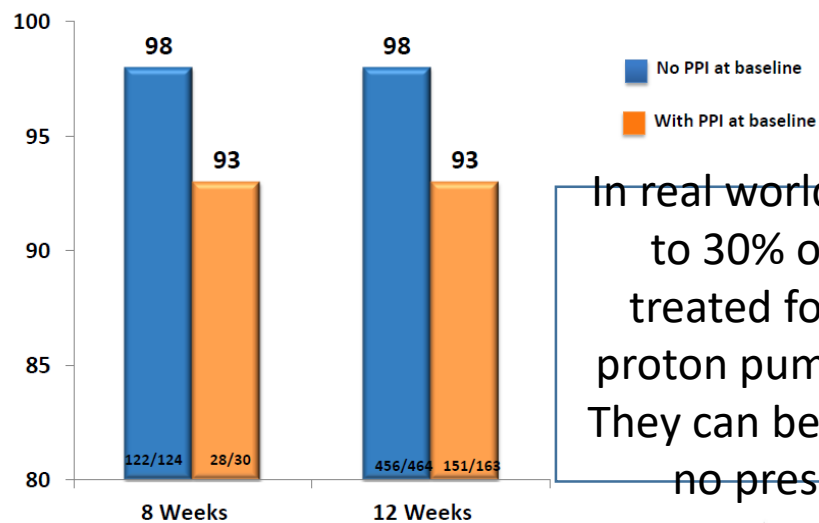
U chorych bez rozrusznika rekomenduje się włączenie SOF po 3 miesiącach od odstawienia amiodaronu

## Sofosbuvir + ledipasvir (SOF/LDV)

- Z powodu hamowania f P-gp i BCRP **ledipasvir może zwiększać jelitową absorbcję niektórych leków** (digoxin, amlodipine, buprenorphine, carvedilol, cyclosporine)
- Ledipasvir przez hamowanie OATP (organic anion-transporting protein) może **zwiększać stężenie statyn !**
- Leki, które podwyższają **pH żołądkowe** (antiacids, H2 antagonists, PPI) mogą **zmniejszać rozpuszczalność (biodostępność) ledipasviru**

# JAKI TO MA WPŁYW NA SKUTECZNOŚĆ LECZENIA?

## HCV-TARGET: SVR12 by Use of PPI at Baseline with LDV/SOF



In real world practice up to 30% of patients treated for HCV take proton pump inhibitors. They can be bought with no prescription!

Completed treatment as of 7/1/2015 and have available virological outcomes.  
Patients who discontinued due to AE or were lost to follow-up are excluded.



## Ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir (3D)

- Paritaprevir jest metabolizowany przez CYP3A4 podczas gdy dasabuvir jest pierwotnie metabolizowany przez CYP2C8 a ombitasvir podlega hydrolizie , ale oba ombitasvir i dasabuvir mogą być metabolizowane przez CYP3A4
- Paritaprevir hamuje OATP1B/B3, P-gp and BCRP
- Dasabuvir i ritonavir mogą także hamować P-gp i BCRP
- **Powyższe zależności oraz dodatek ritonaviru stwarzają potencjalne ryzyko bardzo wielu interakcji**

# Pacjent 65+



**70-letni mężczyzna zakażony HCV**

**BMI- 28-30**

**Choroby współistniejące:**

**nadciśnienie tętnicze: amlodipin**

**arytmia:**

**amiodaron**

**hypercholesterolemia: simvastatin**

**cukrzyca t.2: metformin**



# Interakcje HCV DAAs i „leków kardiologicznych”

\*

		SOF	LDV/ SOF	SOF/ VEL	OBV/PTV/R TV+ DSV	GZR/ EBR	DCV	SMV
Calcium channel blockers	Amlodipine	◆	■	■	■	■	■	■
	Diltiazem	◆	■	■	■	◆	■	■
	Nifedipine	◆	◆	◆	■	◆	■	■
Hypertension and heart failure agents	Aliskiren	◆	■	■	●	◆	■	■
	Candesartan	◆	◆	◆	■	■	◆	◆
	Doxazosin	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Enalapril	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆

- ◆ No clinically significant interaction expected
- Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring
- These drugs should not be co-administered.

Istotny wzrost stężenia amlodypiny w surowicy

Konieczność redukcji dawki amlodypiny nawet o 50%



# Interakcje HCV DAAs i „leków kardiologicznych”

		SOF	LDV/ SOF	SOF/ VEL	OBV/PT V/RTV+ DSV	GZR/ EBR	DCV	SMV
Antiarrhythmics	Amiodarone	●	●	●	●	■	●	■
	Digoxin	◆	■	■	■	◆	■	■
Antiplatelet and anticoagulants	Flecainide	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Vernakalant	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Clopidogrel	◆	◆	◆	■	◆	■	■
	Dabigatran	◆	■	■	■	■	■	■
Beta blockers	Ticagrelor	◆	■	■	●	■	◆	■
	Warfarin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Atenolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Bisoprolol	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Carvedilol	■	■	■	■	◆	■	■
	Propranolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

SOF: sofosbuvir; LDV: ledipasvir; VEL: velpatasvir; OBV: ombitasvir; PTV: paritaprevir; DSV: dasabuvir; GZR: grazoprevir; EBR: elbasvir; DCV: daclatasvir; SMV: simeprevir

- ◆ No clinically significant interaction expected
- Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring
- These drugs should not be co-administered.



# Interakcje HCV DAAs i leków „hipolipemizujących”.

	SOF	LDV/ SOF	SOF/ VEL	OBV/PT V/RTV+ DSV	GZR/ EBR	DCV	SMV
Atorvastatin	◆	■	■	●	■	■	■
Bezafibrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ezetimibe	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Fenofibrate	◆	■	■	◆	■	◆	◆
Fluvastatin	◆	■	■	■	■	■	◆
Gemfibrozil	◆	◆	◆	●	■	◆	◆
Lovastatin	◆	■	■	●	■	■	■
Pitavastatin	◆	■	■	■	◆	■	■
Pravastatin	◆	■	◆	■	◆	■	■
Rosuvastatin	◆	●	■	■	■	■	■
<b>Simvastatin</b>	◆	■	■	●	■	■	■

Statin serum concentration can increase significantly, mainly for LDV/SOF co-administration

SOF: sofosbuvir; LDV: ledipasvir; VEL: velpatasvir; OBV: ombitasvir; PTV: paritaprevir; DSV: dasabuvir; GZR: grazoprevir; EBR: elbasvir; DCV: daclatasvir; SMV: simeprevir

- ◆ No clinically significant interaction expected
- Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring
- These drugs should not be co-administered.

•EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016; Journal of Hepatology 2016  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001> (Accessed September 2016)



# Interakcje DAA HCV z lekami p. cukrzycowymi

[www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)



## Interaction Report

### Hepatitis Treatment

Elbasvir/Grazoprevir  
Ledipasvir/Sofosbuvir  
OBV/PTV/r + DSV  
Velpatasvir/Sofosbuvir

### Co-medications

Metformin

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Ledipasvir/Sofosbuvir + Metformin

OBV/PTV/r + DSV + Metformin

Elbasvir/Grazoprevir + Metformin

Velpatasvir/Sofosbuvir + Metformin

[www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)



## Interaction Report

## Pacjentka 2:

**56 –letnia kobieta**

**BMI- 23**

**Liver fibrosis – F4 ( 15,5 kPa)**

**Concomitant diseases:**

**biorca nerki w 1996:**

**mycofenolan mofetil**

**Kreatynina: 1,9 mg/dl, GFR- 34 ml/min**

**nadciśnienie tętnicze:**

**carvedilol**

**zapalenie błony śluzowej dwunastnicy:**

**omeprazol**



# Interakcje HCV DAA z lekami immunosupresyjnymi

	SOF	LDV/ SOF	SOF/ VEL	OBV/PTV/ RTV+ DSV	GZR/ EBR	DCV	SMV
Azathioprine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cyclosporine	◆	◆	◆	■	●	◆	●
Etanercept	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆
Everolimus	◆	■	■	●	■	■	■
<b>Mycophenolate</b>	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Sirolimus	◆	◆	◆	■	■	◆	■
Tacrolimus	◆	◆	◆	■	■	◆	■

SOF: sofosbuvir; LDV: ledipasvir; VEL: velpatasvir; OBV: ombitasvir; PTV: paritaprevir; DSV: dasabuvir; GZR: grazoprevir; EBR: elbasvir; DCV: daclatasvir; SMV: simeprevir

- ◆ No clinically significant interaction expected
- Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring
- These drugs should not be co-administered.



# Interakcje HCV DAAs z lekami „kardiologicznymi”

		SOF	LDV/ SOF	SOF/ VEL	OBV/PT V/RTV+ DSV	GZR/ EBR	DCV	SMV
Antiarrhythmics	Amiodarone	●	●	●	●	■	●	■
	Digoxin	◆	■	■	■	◆	■	■
	Flecainide	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Vernakalant	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Antiplatelet and anticoagulants	Clopidogrel	◆	◆	◆	■	◆	■	■
	Dabigatran	◆	■	■	■	■	■	■
	Ticagrelor	◆	■	■	●	■	◆	■
	Warfarin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Beta blockers	Atenolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Bisoprolol	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	<b>Carvedilol</b>	■	■	■	■	◆	■	■
	Propranolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

SOF: sofosbuvir; LDV: ledipasvir; VEL: velpatasvir; OBV: ombitasvir; PTV: paritaprevir; DSV: dasabuvir; GZR: grazoprevir; EBR: elbasvir; DCV: daclatasvir; SMV: simeprevir

- ◆ No clinically significant interaction expected
- Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring
- These drugs should not be co-administered.

Increased concentrations of carvedilol may cause toxicities including dizziness, bradycardia and GI upset

\*EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016; Journal of Hepatology 2016  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001> (Accessed September 2016)





## Hepatitis Treatment

## Co-medications

Potential clinically significant interaction - likely to require additional monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration (AMBER)

### Ledipasvir/Sofosbuvir + Omeprazole

Coadministration of omeprazole (20 mg once daily) simultaneously with ledipasvir/sofosbuvir (90/400 mg single dose) decreased ledipasvir C<sub>max</sub> and AUC by 11% and 4%, increased sofosbuvir C<sub>max</sub> by 12% and no effect on sofosbuvir AUC. Omeprazole 20 mg or lower can be administered simultaneously with ledipasvir/sofosbuvir under fasted conditions. Proton pump inhibitors should not be taken before ledipasvir/sofosbuvir.

No clinically significant interaction expected (GREEN)

### Elbasvir/Grazoprevir + Omeprazole

# Pacjent 3:



- **25-letni mężczyzna**
- **BMI- 22-25**
- **MsM**
- **Concomitant diseases**
  - **HIV infection: Truvada+ Selzentry**
  - **Hepatitis B ( HBsAg+, HBeAg-)**
  - **Epileptic seizure: valproic acid**
  - **Depression: sertaline**

# Interakcije HCV DAA i HIV ARVs

		SOF	LDV/ SOF	SOF/ VEL	OBV/PTV/ RTV+ DSV	GZR/ EBR	DCV	SMV
NRTIs	Abacavir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Emtricitabine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Lamivudine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
NNRTIs	Tenofovir	◆	■	■	◆	◆	◆	◆
	Efavirenz	◆	■	●	●	●	■	●
	Etravirine	◆	◆	●	●	●	■	●
	Nevirapine	◆	◆	●	●	●	■	●
	Rilpivirine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆

- ◆ No clinically significant interaction expected
- Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring
- These drugs should not be co-administered.



## Hepatitis Treatment

## Co-medications

Elbasvir/Grazoprevir  
OBV/PTV/r

Valproate

Potential clinically significant interaction - likely to require additional monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration (AMBER)

### OBV/PTV/r + Valproate

Coadministration has not been studied. Valproic acid is metabolised by multiple UGTs with minor involvement of CYP enzymes. No a priori dose adjustment is required with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Perform therapeutic drug monitoring and adjust if required.

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Elbasvir/Grazoprevir + Valproate

# Interakcje HCV DAA z lekami oddziałującymi na OUN

	SOF	LDV/ SOF	SOF/ VEL	OBV/PTV/ RTV+ DSV	GZR/ EBR	DCV	SMV
Anti-depressants	Amitriptyline	◆	◆	◆	■	◆	◆
	Citalopram	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Duloxetine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Escitalopram	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Fluoxetine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Paroxetine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	<b>Setraline</b>	◆	◆	◆	■	◆	◆
	Trazodone	◆	◆	◆	■	◆	■
	Trimipramine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Venlafaxine	◆	◆	◆	■	◆	◆

◆ No clinically significant interaction expected

■ Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring

● These drugs should not be co-administered.

SOF: sofosbuvir; LDV: ledipasvir; VEL: velpatasvir; OBV: ombitasvir; PTV: paritaprevir; DSV: dasabuvir; GZR: grazoprevir; EBR: elbasvir; DCV: daclatasvir; SMV: simeprevir



# Podsumowanie



- Interakcje lekowe są integralną częścią terapii HCV lekami DAA
- Większości interakcji można uniknąć stosując właściwe połączenia DAA z lekami dodatkowymi
- Nowo-rejestrowane leki DAA obarczone są niskim ryzykiem interakcji lekowych
- Dokładne monitorowanie działań niepożądanych leków „dodatkowych” a także skuteczności DAA jest konieczne do uzyskania sukcesu terapeutycznego.







Real-life data on potential drug-drug interactions in patients with chronic hepatitis C viral infection undergoing antiviral therapy with interferon-free DAAs in the PITER Cohort Study

Loreta A. Kondili<sup>1\*</sup>, Giovanni Battista Gaeta<sup>2</sup>, Donatella Ieluzzi<sup>3</sup>, Anna Linda Zignego<sup>4</sup>

## Patients on DAA treatments take concurrent medications

**Table 1. Sociodemographic and virological characteristics and comedications used, by severity of liver disease, among HCV-infected patients undergoing DAA therapy.**

Patient Characteristics	Severity of Liver Disease		p-value
	Mild N. Patients: 86 (%)	Moderate-to-Severe N. Patients: 363 (%)	
Median age	64 years (range: 29–82)	65 years (range: 45–82)	0.7
Gender: male/female	38/48 (44/54)	217/145 (60/40)	<0.01
<b>Genotype Distribution</b>			
1a	9 (11)	48 (13)	0.6
1b	46 (53)	186 (51)	0.7
2	17 (20)	52 (14)	0.2
3	7 (8)	55 (15)	0.1
4	7 (8)	22 (6)	0.5
<b>Comedications</b>			
1 drug	34 (40)	100 (28)	0.03
2 drugs	18 (21)	81 (22)	0.9
3 drugs	15 (17)	65 (18)	1
4 drugs	10 (12)	55 (15)	0.4
5 drugs	5 (6)	32 (9)	0.5
>5 drugs (range 6–12)	4 (5)	33 (9)	0.2

# Enzyme and transporter based drug-drug interactions- 3D example

perpetrators

victims

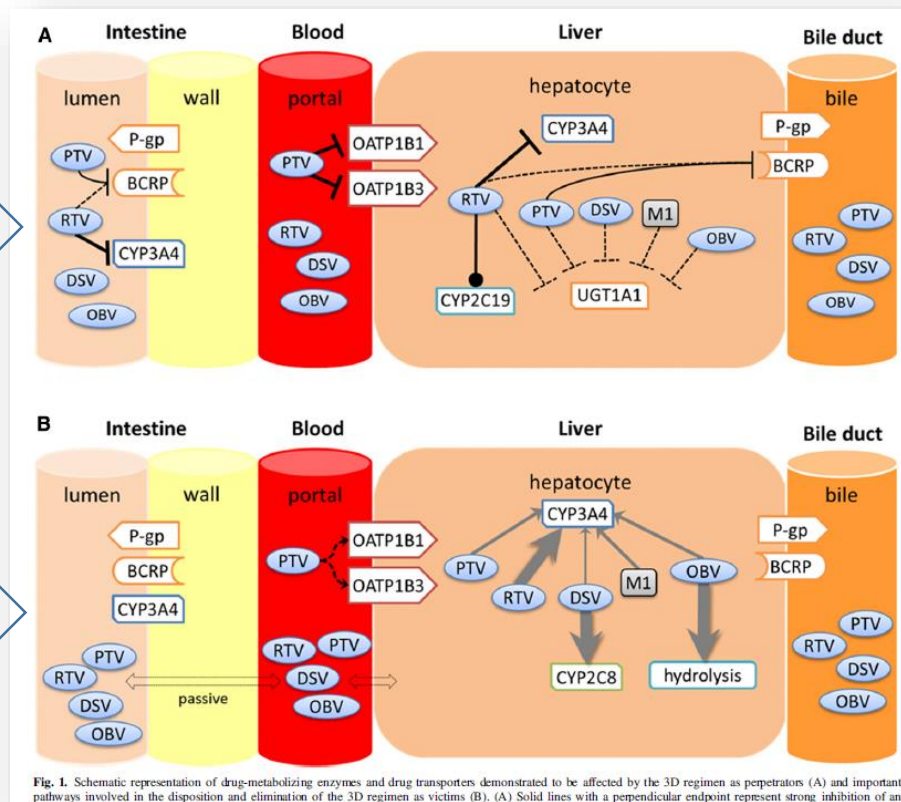


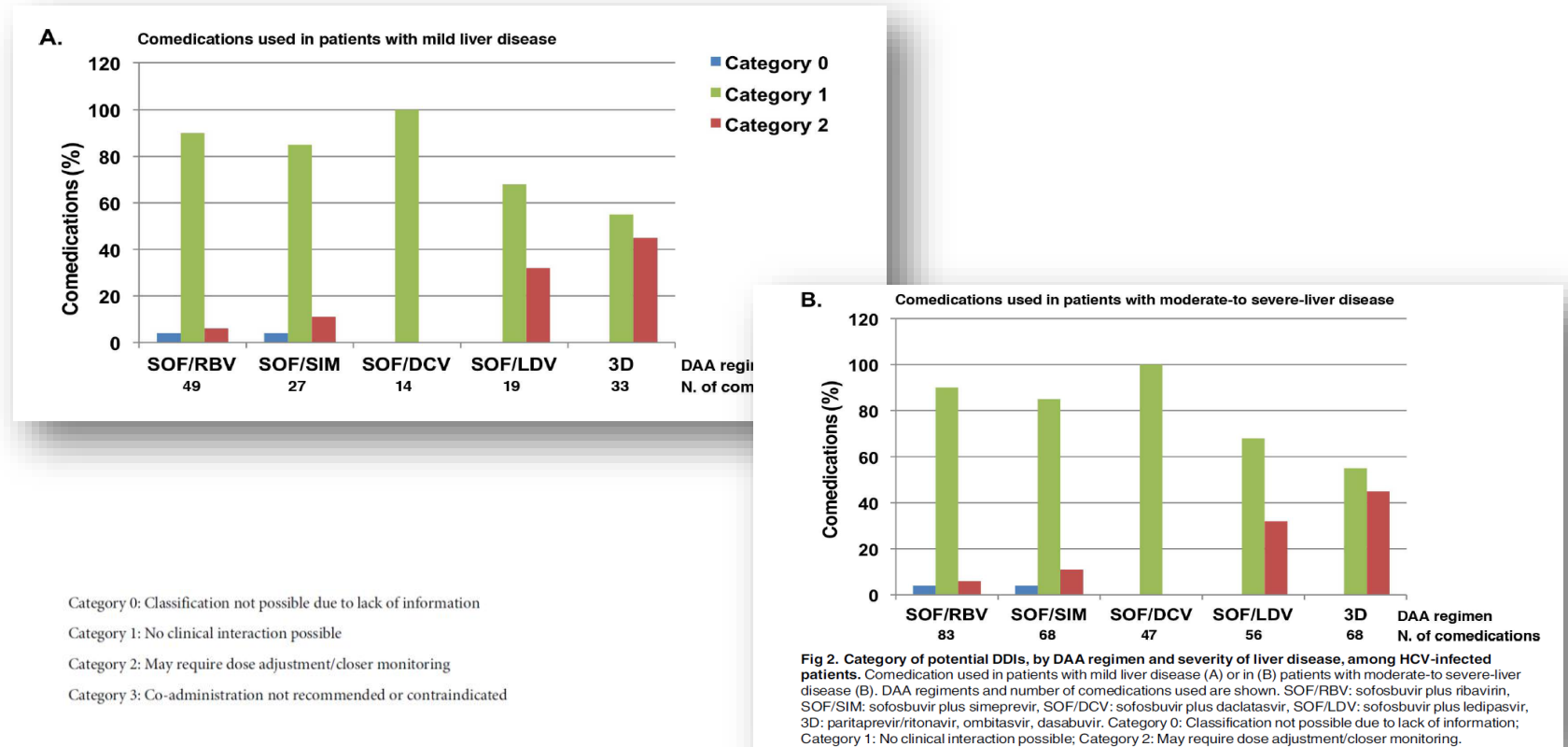
Fig. 1. Schematic representation of drug-metabolizing enzymes and drug transporters demonstrated to be affected by the 3D regimen as perpetrators (A) and important pathways involved in the disposition and elimination of the 3D regimen as victims (B). (A) Solid lines with a perpendicular endpoint represent strong inhibition of an

## Clinically important interactions

### Sofosbuvir + velpatasvir

- Drugs that are **potent P-gp or CYP inducers** (rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, St John's wort) **are contraindicated** as they decrease the exposure both for sofosbuvir and velpatasvir
- It can be co-administered with P-gp, BCRP, OATP and CYP-inhibitors with **caution if co-medications have narrow therapeutic window** and in which increase in drug exposure could have clinical consequences (digoxin, dabigatran, carvedilol, amlodipine, diltiazem, aliskiren)
- **Solubility of velpatasvir decreases as gastric pH increases** – PPI should be avoided
- **They can be given with most antiretrovirals**, with exception of efavirenz causing a 50% decrease in velpatasvir exposure
- They **increase tenofovir exposure** – need for renal adverse events monitoring

# Potential DDI by different HCV treatments



# Niewydolność serca i choroby współistniejące – jak zindywidualizować leczenie

Prof. dr hab. med. Małgorzata Lelonek FESC

***Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi***



## 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

**Authors/Task Force Members:** Piotr Ponikowski\* (Chairperson) (Poland), Adriaan A. Voors\* (Co-Chairperson) (The Netherlands), Stefan D. Anker (Germany), Héctor Bueno (Spain), John G. F. Cleland (UK), Andrew J. S. Coats (UK), Volkmar Falk (Germany), José Ramón González-Juanatey (Spain), Veli-Pekka Harjola (Finland), Ewa A. Jankowska (Poland), Mariell Jessup (USA), Cecilia Linde (Sweden), Petros Nihoyannopoulos (UK), John T. Parisis (Greece), Burkert Pieske (Germany), William D. White (UK), Giuseppe M. De Rosa (UK/Ireland), Louis M. R. De Simone (France)



# Znaczenie chorób współistniejących w NS

- *Wpływ na postępowanie diagnostyczne* np. POChP
- *Nasilenie objawów* niewydolności serca i *pogorszenie jakości życia*
- *Obciążenie rokownicze* (hospitalizacje i śmiertelność) oraz *główna przyczyna ponownych hospitalizacji w pierwszym i trzecim miesiącu*
- *Wpływ na leczenie NS* np. inhibitory RAA są przeciwwskazane w zaawansowanej chorobie nerek, beta-adrenolityki względnie przeciwwskazane w astmie

# Znaczenie chorób współistniejących w NS

- *Leczenie NS mniej oparte na dowodach* wobec częstego wykluczania w badaniach populacji z chorobami towarzyszącymi; skuteczność i bezpieczeństwo terapii nieokreślone
- 
- Leki stosowane w leczeniu chorób towarzyszących mogą przyczyniać się do *zaostrzenia NS* np. NLPZ, chemioterapia
- *Interakcje pomiędzy lekami* stosowanymi w terapii NS i chorób towarzyszących, co zmniejsza skuteczność i bezpieczeństwo terapii oraz sprzyja wystąpieniu objawów niepożądanych np. beta-adrenolityki w NS z beta-adrenomimetykami w leczeniu POChP



# Nadciśnienie tętnicze w HFrEF



# Podstawowe grupy leków w terapii NT wg wytycznych PTNT 2015

- Diuretyki tiazydowe (pref. tiazydopodobne)
- Beta-adrenolityki (pref. wazodilatacyjne)
- Antagoniści wapnia (pref. dihydropirydynowe)
- Inhibitory konwertazy angiotensyny
- Leki blokujące receptor  $AT_1$  (sartany)

Leki złożone – zalecane

# Nadciśnienie tętnicze w objawowej HFrEF

## Zalecenia – krok 1

**ACEI** (lub ARB), **beta-adrenolityk** i/lub **MRA** (lub połączenia) są zalecane do redukcji ciśnienia odpowiednio jako pierwsza, druga i trzecia linia terapii z uwagi na korzyści

Klasa

Poziom

I

A

vv **Jednoczesowe rozpoczęcie terapii: ACEI i beta-adrenolityk**  
hospitalizacji z powodu HF)

Nowy lek złożony ACEI / BB

**PRESTIOL®**

**bisoprolol + perindopril**

**Pierwsze i jedyne połączenie  
β- bloкера i inhibitora konwertazy,**

Trzy

wskazania  
**choroba  
wieńcowa**

**nadciśnienie  
tętnicze**

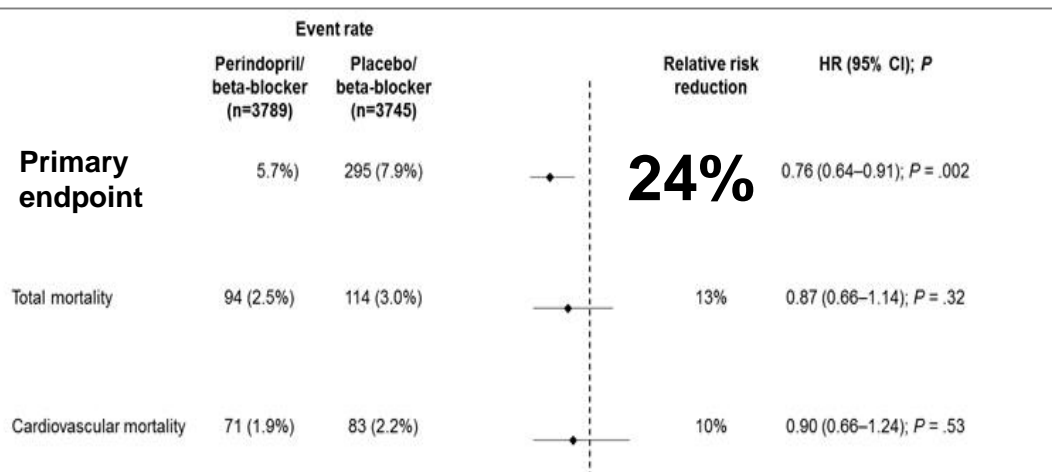
**niewydolność  
serca**

# Kardioprotekcja potwierdzona faktami



## $\beta$ -blockers - Sub-analysis

(n=7534; 62%)



## Fatal or nonfatal MI

230 (6.1%)

**28% P=0.001**

0 0.5 1.0 1.5

Perindopril/ $\beta$ -blocker better

Placebo/ $\beta$ -blocker better

# Nadciśnienie tętnicze w objawowej HFrEF

## Zalecenia – krok 2

Dołączenie **diuretyku tiazydowego** (lub jeśli pacjent jest leczony tiazydem, zastąpienie go diuretykiem pętlowym) jest zalecane do redukcji ciśnienia jeśli nadciśnienie utrzymuje się pomimo leczenia połączeniami ACEI (lub ARB ale NIE łącznie z ACEI), beta-adrenolityk i MRA.

Klasa

Poziom

I

C

# Nadciśnienie tętnicze w objawowej HFrEF

## Zalecenia – krok 3

Dołączenie **amlodypiny** lub **hydralazyny** jest zalecane do redukcji ciśnienia jeśli nadciśnienie utrzymuje się pomimo leczenia połączeniami ACEI (lub ARB ale NIE łącznie z ACEI), beta-adrenolityk, MRA i diuretyk.

Klasa

Poziom

I

A

# Nadciśnienie tętnicze w objawowej HFrEF

## Zalecenia – krok 3

Dołączenie **felodypiny** należy rozważyć do redukcji ciśnienia jeśli nadciśnienie utrzymuje się pomimo leczenia połączeniami ACEI (lub ARB ale NIE łącznie z ACEI), beta-adrenolityk, MRA i diuretyk.

Klasa

Poziom

IIa

B



# Nadciśnienie tętnicze w objawowej HFrEF

## Przeciwwskazane

**Moksonidyna** – wzrost śmiertelności w HFrEF

**Antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych** – aktywacja neurohormonalna, retencja płynów, zaostrzenie HF

**Diltiazem i Verapamil** – działanie ujemne inotropowe i ryzyko

Przeciwwskazane		Klasa	Poziom
		III	B
			A
			C

# Stabilna choroba wieńcowa w HFrEF



# Stabilna CAD w objawowej HFrEF

## Zalecenia – krok 1

**Beta-adrenolityki** (w dawkach zalecanych na podstawie dowodów lub maksymalnych tolerowanych) są zalecane jako pierwsza linia terapii przeciwdławicowej (redukcja ryzyka przedwczesnego zgonu i hospitalizacji z powodu HF).

Klasa

Poziom

I

A

## Zalecenia – krok 2

**Iwabradynę** należy rozważyć jako lek przeciwdławicowy u chorych w rytmie zatokowym i  $HR \geq 70/\text{min}$  w połączeniu z beta-adrenolitykiem lub gdy beta-adrenolityk nie jest tolerowany

Klasa

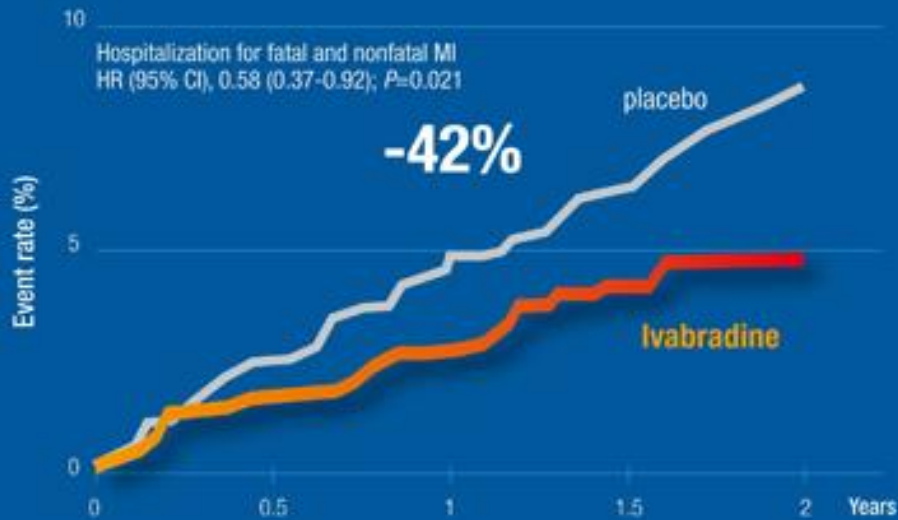
Poziom

Ila

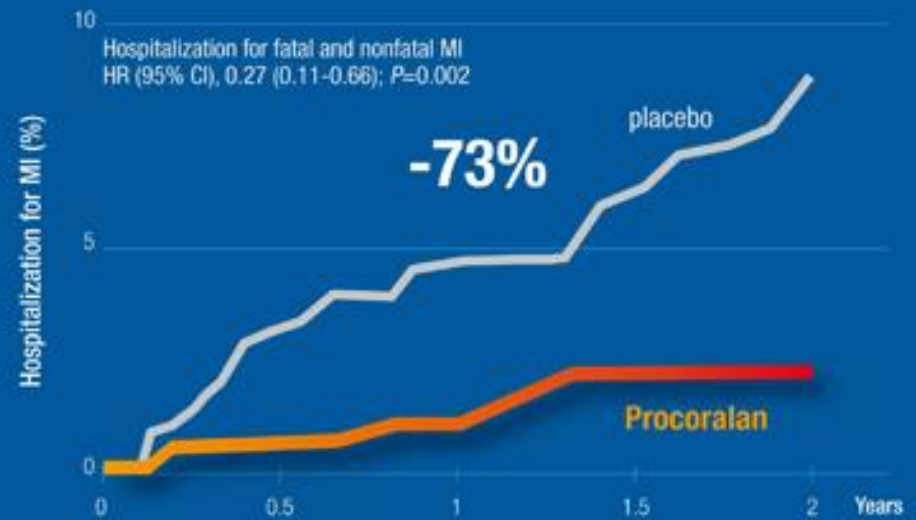
B



### All patients with angina



### Patients with angina heart rate $\geq 70$ bpm



## Krok 3 – jeśli utrzymują się bóle dołączenie drugiego leku

Należy rozważyć:

**Azotan krótkodziałający lub w postaci przezskórnej**  
(efektywny przeciwdławicowo, bezpieczny w HF)

**Azotan długodziałający lub w postaci przezskórnej**  
(efektywny przeciwdławicowo, bezpieczeństwo niepewne w HF)

Można rozważyć:

**Trimetazydyna** jeśli utrzymuje się dławica pomimo stosowania beta-adrenolityku (lub alternatywnie) w celu redukcji objawów

**Amlodypina (bezpieczna w HF) i nikorandyl, ranolazyna** przy nietolerancji beta-adrenolityku (bezpieczeństwo niepewne w HF) w celu redukcji objawów

Klasa	Poziom
-------	--------

IIa	A
-----	---

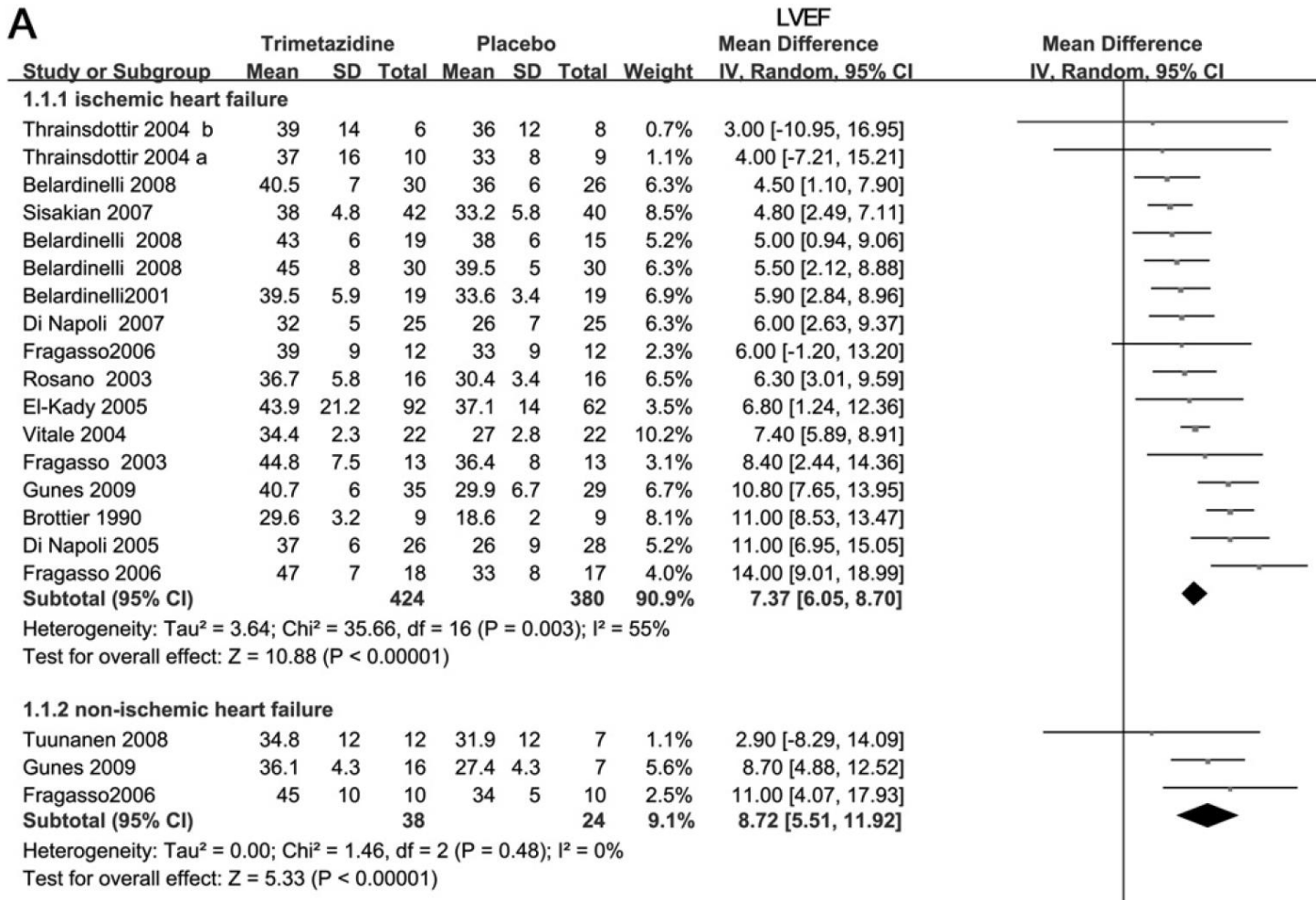
IIa	B
-----	---

IIb	A
-----	---

IIb	B/ C
-----	------

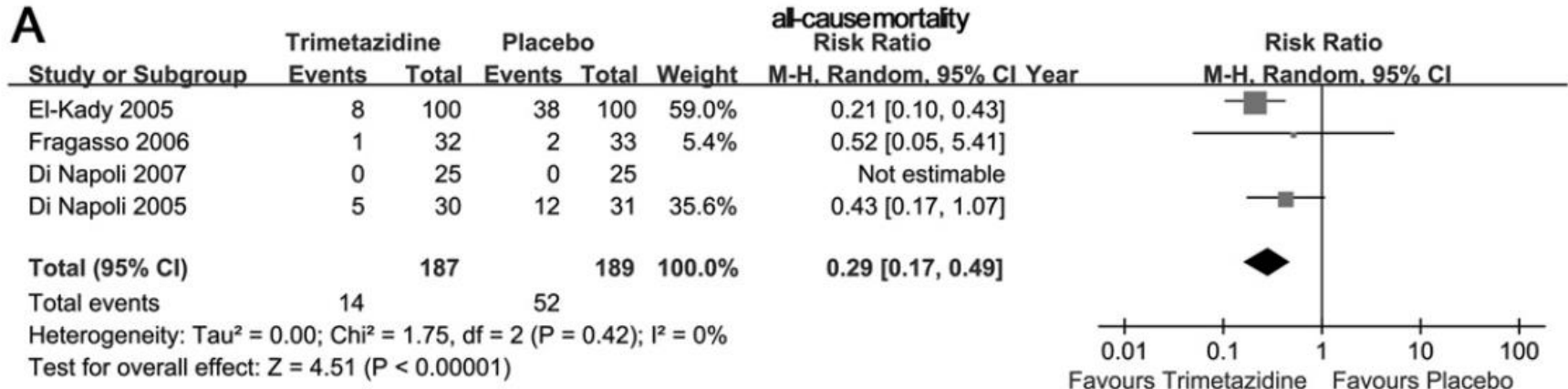
# poprawa frakcji wyrzutowej LK

**A**

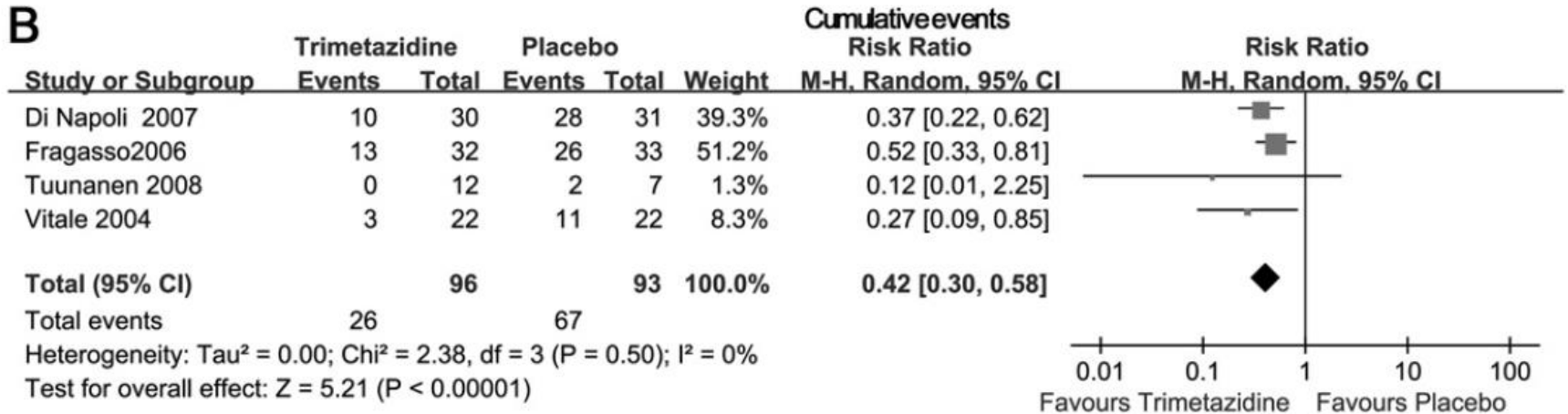


# spadek ryzyka zgonu / częstości incydentów

**A**



**B**





## Krok 4 - rewaskularyzacja

**Rewaskularyzacja wieńcowa** jest zalecana jeśli dławica utrzymuje się pomimo stosowania 1 leku.

Alternatywa do rewaskularyzacji: można rozważyć zastosowanie  $\geq 3$  leków przeciwdławicowych jeśli dławica utrzymuje się pomimo leczenia beta-adrenolitykiem, iwabradyną i dodatkowym lekiem o działaniu przeciwdławicowym

Klasa		Poziom
I	A	
IIb	C	

## Przeciwwskazane

Klasa

Poziom

**Połączenia jakiegokolwiek iwabradyny, ranolazyny i nikorandyłu** – bezpieczeństwo niepewne

**Połączenia nikorandyłu i azotanów** – brak doświadczeń

**Diltiazem i Verapamil** – działanie ujemne inotropowe i ryzyko pogorszenia HF

III

C

# Zaburzenia lipidowe w HFrEF



# Hiperlipidemia w objawowej HFrEF

- Podwyższone stężenie frakcji LDL-cholesterolu nie jest powszechne w HFrEF, często LDL ma niskie stężenie, co wiąże się z niekorzystnym rokowaniem
- Rosuwastatyna nie poprawia rokowania (pierwszorzędowe złożone punkty końcowe śmiertelność/zachorowalność) w 2 dużych RCT w HF o etiologii niedokrwiennej i nie-niedokrwiennej
- Nie ma dowodów na korzyści z rozpoczęcia leczenia statyną w HF
- U chorych, którzy otrzymują statyny z powodu CAD, można rozważyć utrzymanie tej terapii

# Cukrzyca w HFrEF

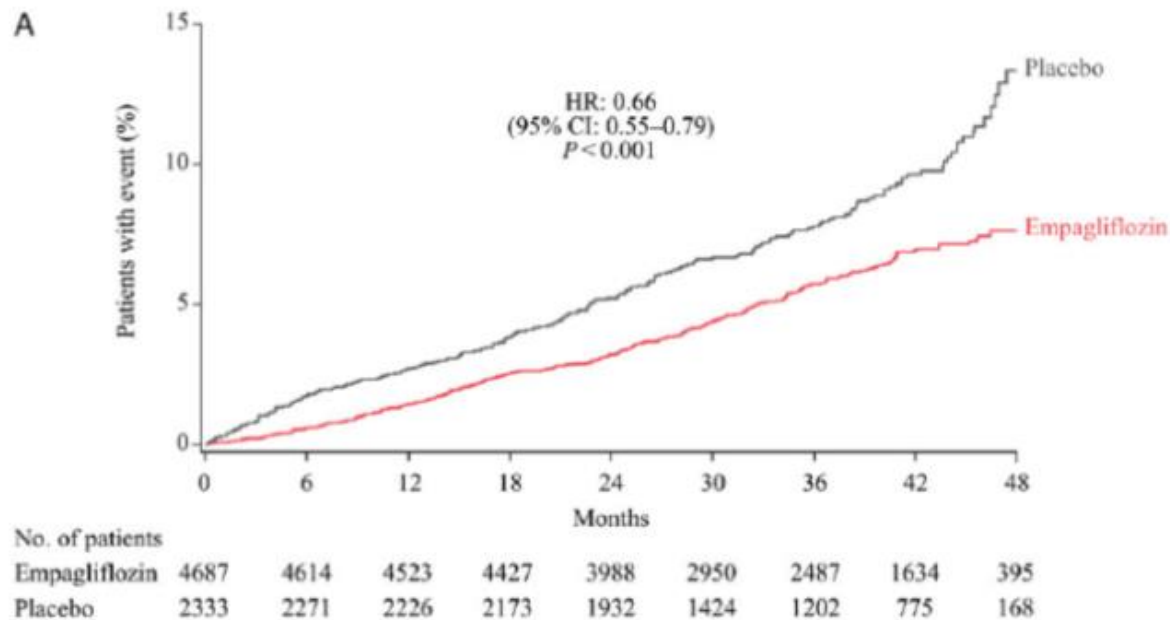


# Zapobieganie/hamowanie progresji HF

Zalecenia	Klasa	poziom
Leczenie nadciśnienie tętniczego jest zalecane w celu zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia HF i przedłużania życia	I	A
Leczenie <b>statynami</b> jest zalecane u pacjentów z obecną CAD lub wysokiego ryzyka CAD niezależnie od występowania dysfunkcji skurczowej LV w celu zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia HF i przedłużania życia	I	A
Doradztwo i leczenie w celu rzucenia palenia oraz zmniejszenie spożywania alkoholu jest zalecane u osób palących tytoń i u spożywających nadmierne ilości alkoholu w celu zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia HF	I	C
Zwalczanie innych czynników ryzyka HF (np. otyłości, zaburzeń gospodarki węglowodanowej) należy rozważyć w celu zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia HF	Ila	C
Należy rozważyć leczenie <b>empagliflozyną</b> pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia HF i przedłużania życia	Ila	B
<b>ACEI</b> są zalecane u pacjentów z bezobjawową dysfunkcją skurczową LV oraz wywiadem przebytego MI/bez wywiadu MI w celu zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia HF i przedłużania życia oraz	I	A/B
<b>ACEI</b> należy rozważyć u chorych ze stabilną CAD nawet jeśli nie ma dysfunkcji LV w celu zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia HF i przedłużania życia	Ila	A
<b>Leki <math>\beta</math>-adrenolityczne</b> są zalecane u pacjentów z bezobjawową dysfunkcją skurczową LV oraz wywiadem przebytego MI w celu zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia HF i przedłużania życia	I	A

# Empagliflozyna w cukrzycy

## EMPA-REG OUTCOME – Time to first hospitalisation or CV Death



# Cukrzyca w objawowej HFrEF

Diabetes		
<b>Metforminę</b> należy rozważyć jako pierwszą linię leczenia u pacjentów z cukrzycą i HF, jeśli nie ma p/wskazań	Ila	C

**Metformina** jest bezpieczna w HFrEF, powinna być lekiem z wyboru w tej grupie chorych.

Jest p/wskazana w ciężkiej niewydolności nerek i wątroby.



# Anemia i niedobór żelaza w HFrEF



# Anemia i niedobór żelaza w objawowej HFrEF

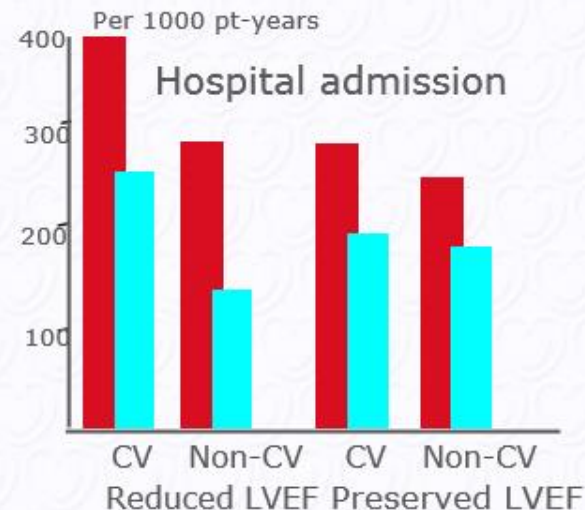
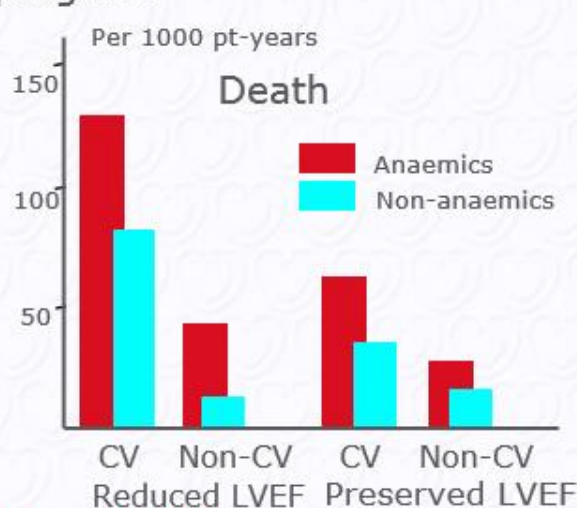
## Anaemia in HF adversely affects outcomes

*Groenveld HF et al. JACC 2008*

*O'Meara E et al. Circulation 2006*

- Meta-analysis, 34 studies, N=153180 HF patients; anaemics – 37%
- Mortality: anaemics – 46.8% vs non-anaemics – 29.5%; OR=1.96 (1.74-2.21)
- Anaemia: independent risk of mortality; adjusted HR – 1.46 (1.26-1.69)

### CHARM program

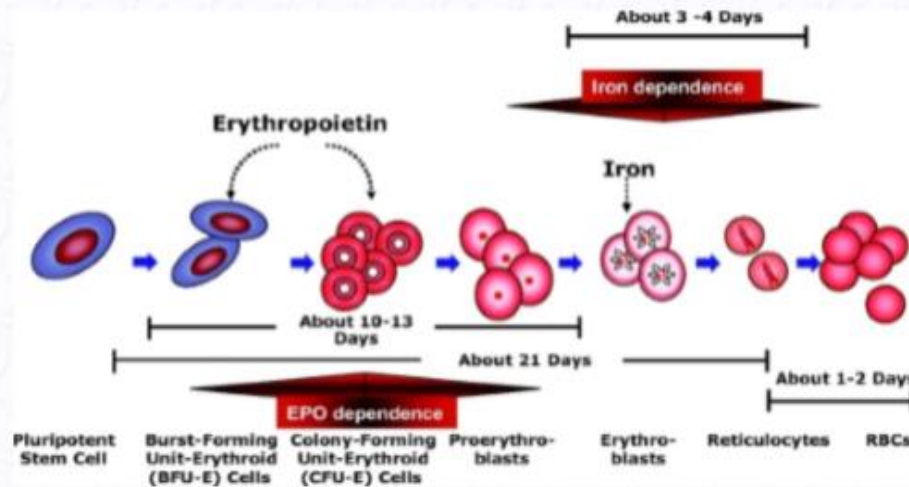


# Anemia i niedobór żelaza w objawowej HFrEF

## Iron deficiency considered as the potential major cause of anaemia in HF

*Besarab A et al. Oncologist 2009*

IRON: micronutrient critical for erythropoiesis



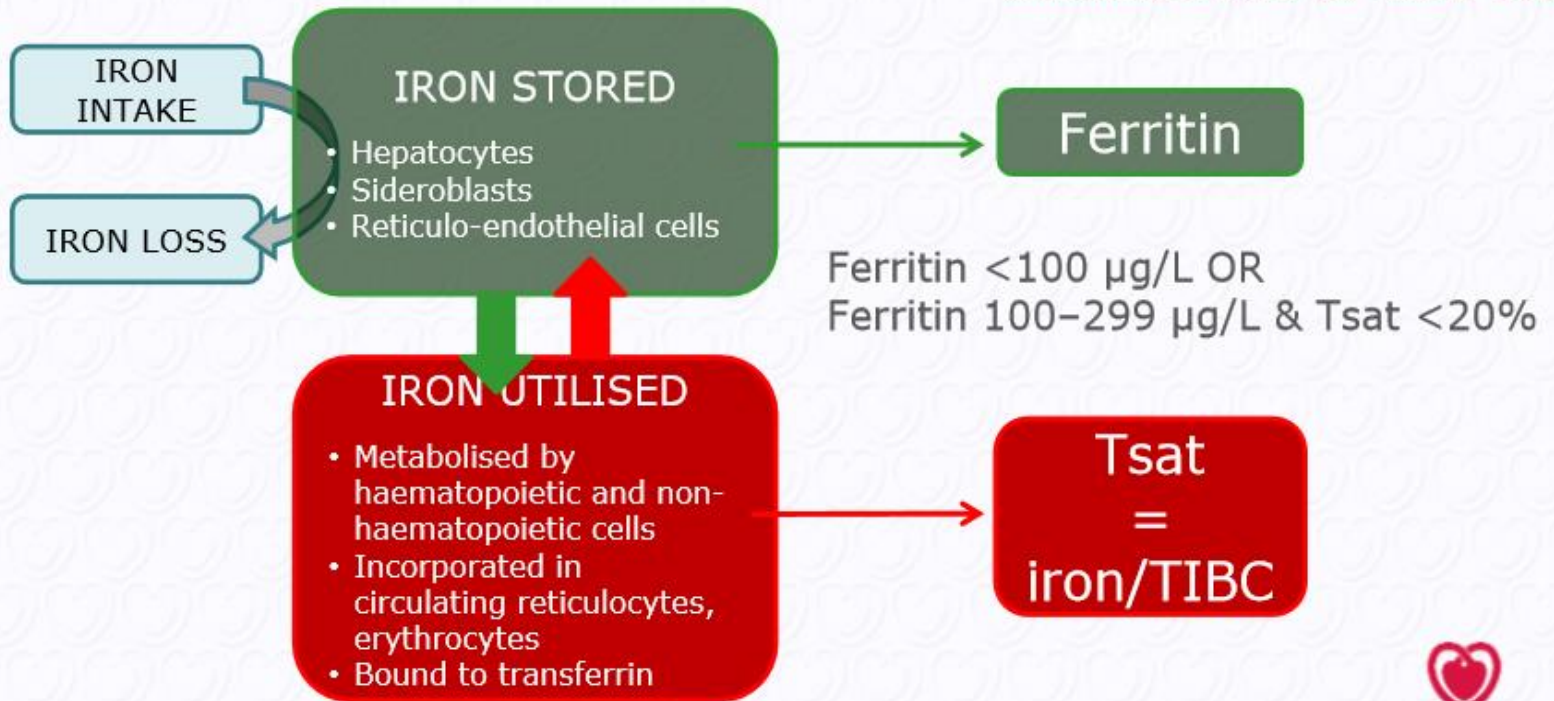
Traditional diagnostic approach:  
iron-deficiency related anaemia (IDA)



# Niedobór żelaza w objawowej HFrEF

## Definition of iron deficiency in HF: biomarkers of iron storage and utilization

Jankowska EA et al. *Eur Heart J* 2013

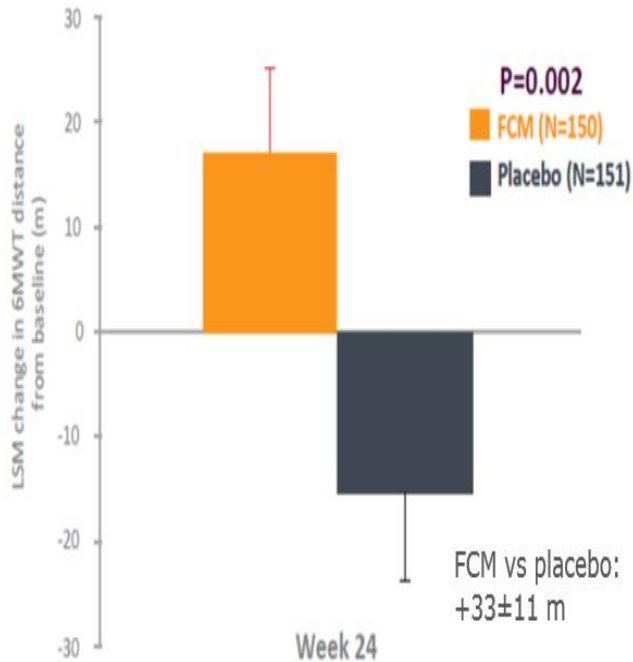


# Niedobór żelaza w objawowej HFrEF

## CONFIRM-HF trial: major results



Ponikowski P et al. Eur Heart J 2014

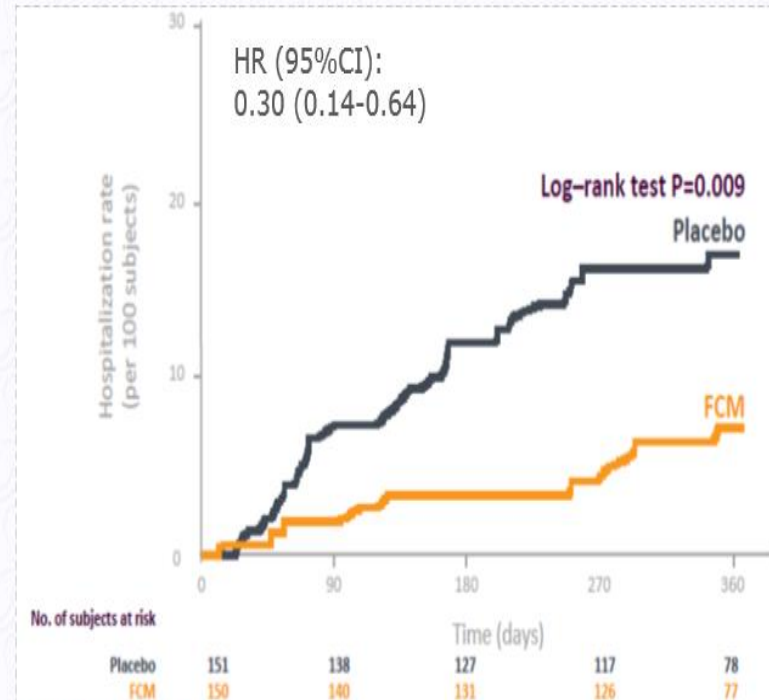


[www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

## CONFIRM-HF trial: secondary endpoint



Ponikowski P et al. Eur Heart J 2014



[www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)



EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY

# Niedobór żelaza w objawowej HFrEF

FAIR-HF - Anker SD et al. NEJM 2009  
CONFIRM-HF - Ponikowski P et al. Eur Heart J 2014

## NIEDOBÓR ŻELAZA

**Dożylny FCM** należy rozważyć u objawowych pacjentów z HFrEF i niedoborem żelaza (*ferrytyna <100ug/L lub ferrytyna 100-299 ug/L i saturacja transferryny TSAT<20%*) w celu zmniejszenia objawów, poprawy wydolności fizycznej i jakości życia

Class<sup>a</sup>

Level<sup>b</sup>

IIa

A

[www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)



FCM – kompleks jonów żelaza (III) z karboksymaltozą

# Choroby płuc w HFrEF



# Choroby płuc w objawowej HFrEF

## **Astma i POChP**

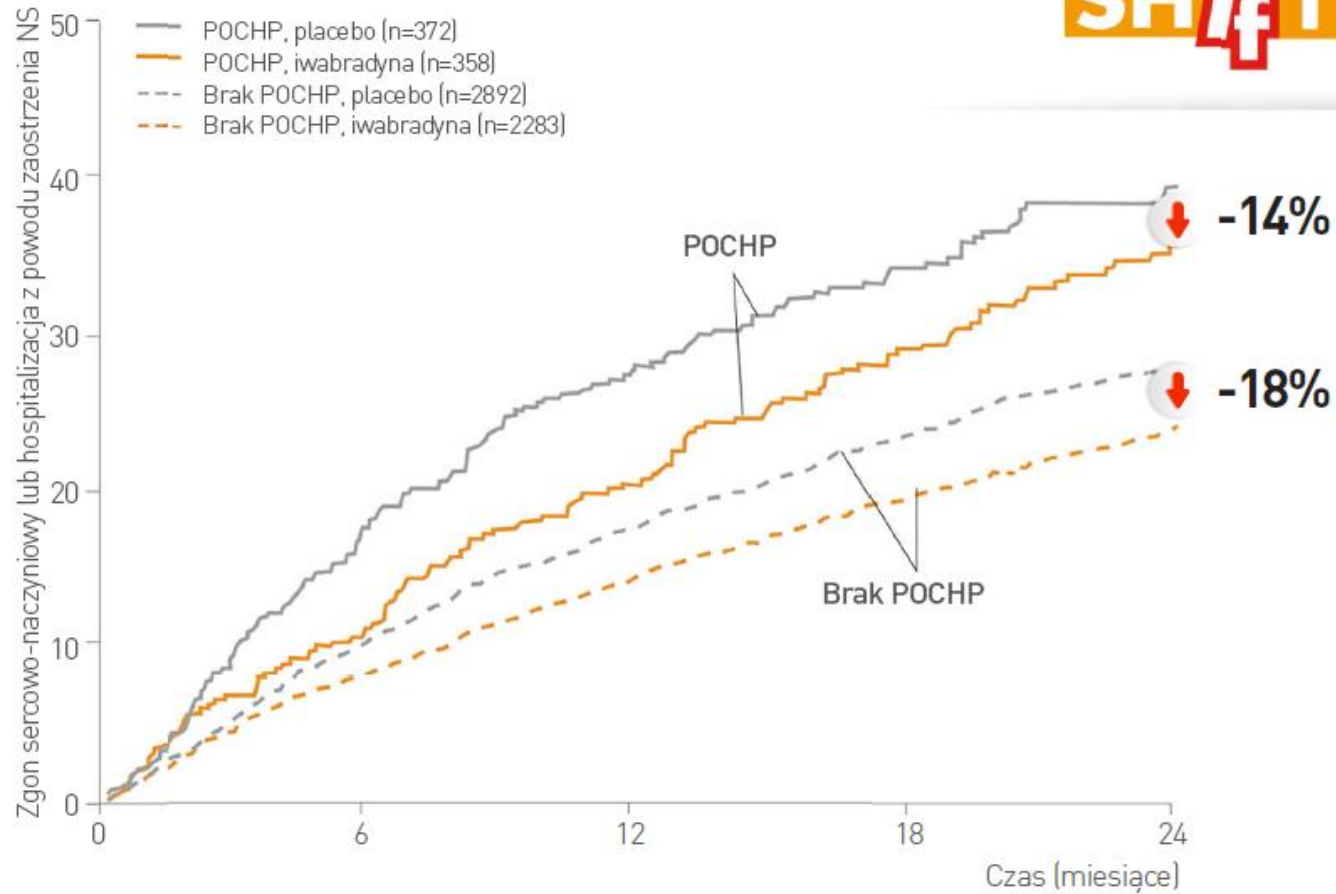
- Diagnostyka astmy i POChP może być utrudniona u chorych z HF z powodu nakładania się objawów klinicznych, trudności interpretacyjnych wyników spirometrii.
- POChP i astma w populacji HF mogą być nadrozpoznowalne.



# Choroby płuc w objawowej HFrEF

- Astma nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do stosowania beta-adrenolityków.
- Bezpieczeństwo długoterminowego stosowania leków wziewnych jest niepewne w HF.
- Zaawansowane choroby płuc mogą prowadzić do nadciśnienia płucnego z niewydolnością prawokomorową serca.

# Iwabradyna u chorych z NS i POCHP



# Choroby nerek w HFrEF



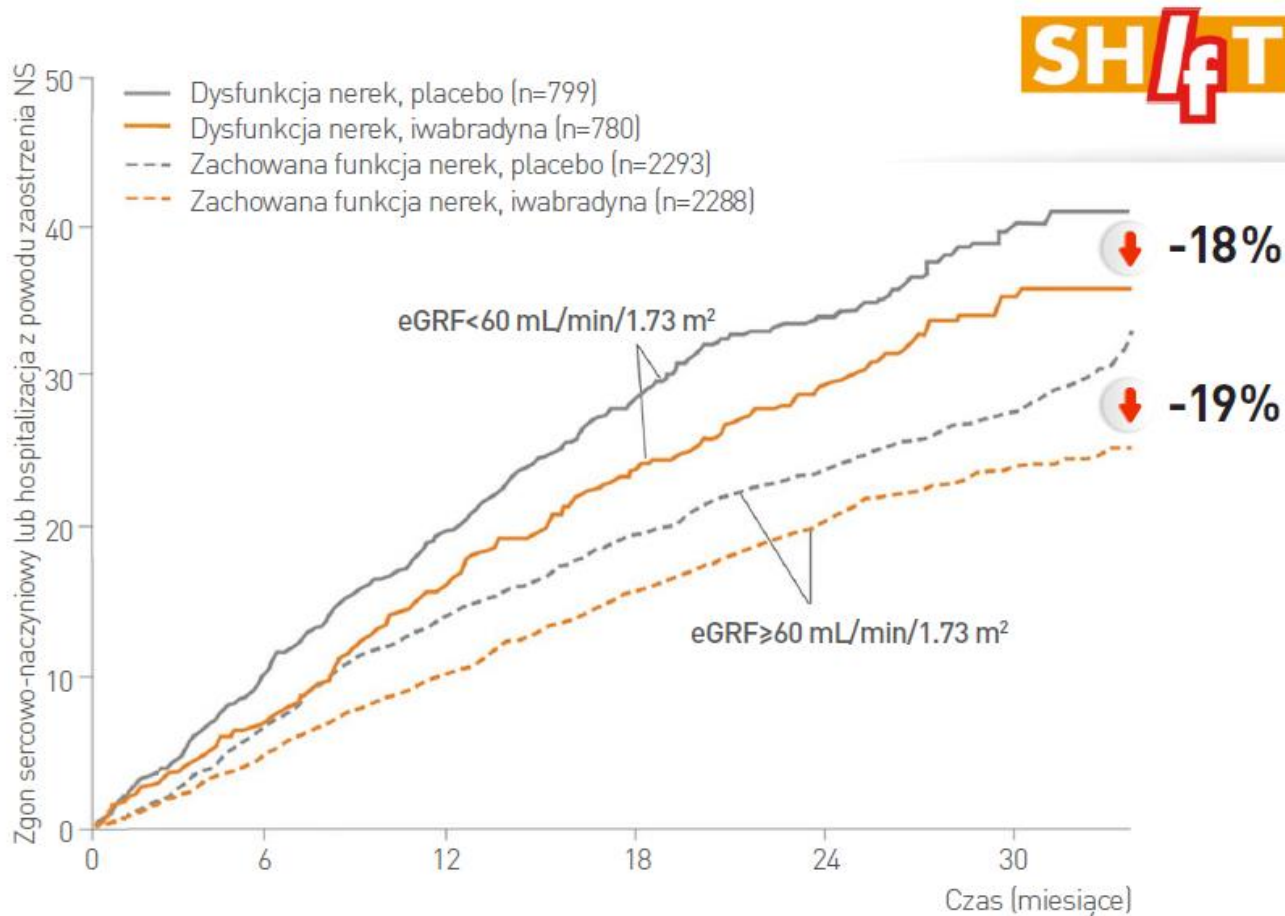
# Choroby nerek w HFrEF

- **Dysfunkcja nerek:** przewlekła choroba nerek, ostre uszkodzenie nerek, zespół sercowo-nerkowy i upośledzenie odpływu moczu przez powiększony gruczoł krokowy
- **Przewlekłą choroba nerek:** eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> i /lub albuminuria (>30 mg albumin/1g kreatyniny w moczu)
- **Pogorszenie funkcji nerek (WRF):** wzrost stężenia w surowicy kreatyniny o >26.5 mmol/L (0.3 mg/dL) i/lub o 25%, lub spadek GFR o 20%

# Choroby nerek w HFrEF

- *Przewlekła choroba nerek*: pogarsza rokowanie w HF
- *Pogorszenie funkcji nerek*: nie jest zawsze poważnym objawem
- *Diuretyki a funkcja nerek*: nie zawsze szkodliwe
- *Funkcja nerek a inhibitory układu RAA*: warto podjąć próbę leczenia
- *Sakubitryl/walsartan (Entresto)*: korzystniejszy dla funkcji nerek niż inhibitory układu RAA
- Upośledzenie odpływu moczu przez *gruczoł krokowy* jako przyczyna dysfunkcji nerek
- *Beta-adrenolityki i hamowanie węzła zatokowego*: neutralny efekt na funkcję nerek

# Iwabradyna u chorych z NS i PCHN



# Przeciwwskazane w HFrEF

	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
<b>Bezdech nocny</b>		
Serwowentylacja adaptacyjna nie jest zalecana w HFrEF i dominującym centralnym bezdechu nocnym (wzrost śmiertelności )	III	B
<b>Cukrzyca</b>		
Glitazony nie są zalecane w HF (wzrost ryzyka pogorszenia HF i hospitalizacji z powodu HF)	III	A
<b>Zapalenie/bóle stawów</b>		
NLPZ i inhibitory COX-2 nie są zalecane w HF (wzrost ryzyka pogorszenia HF i hospitalizacji z powodu HF)	III	B

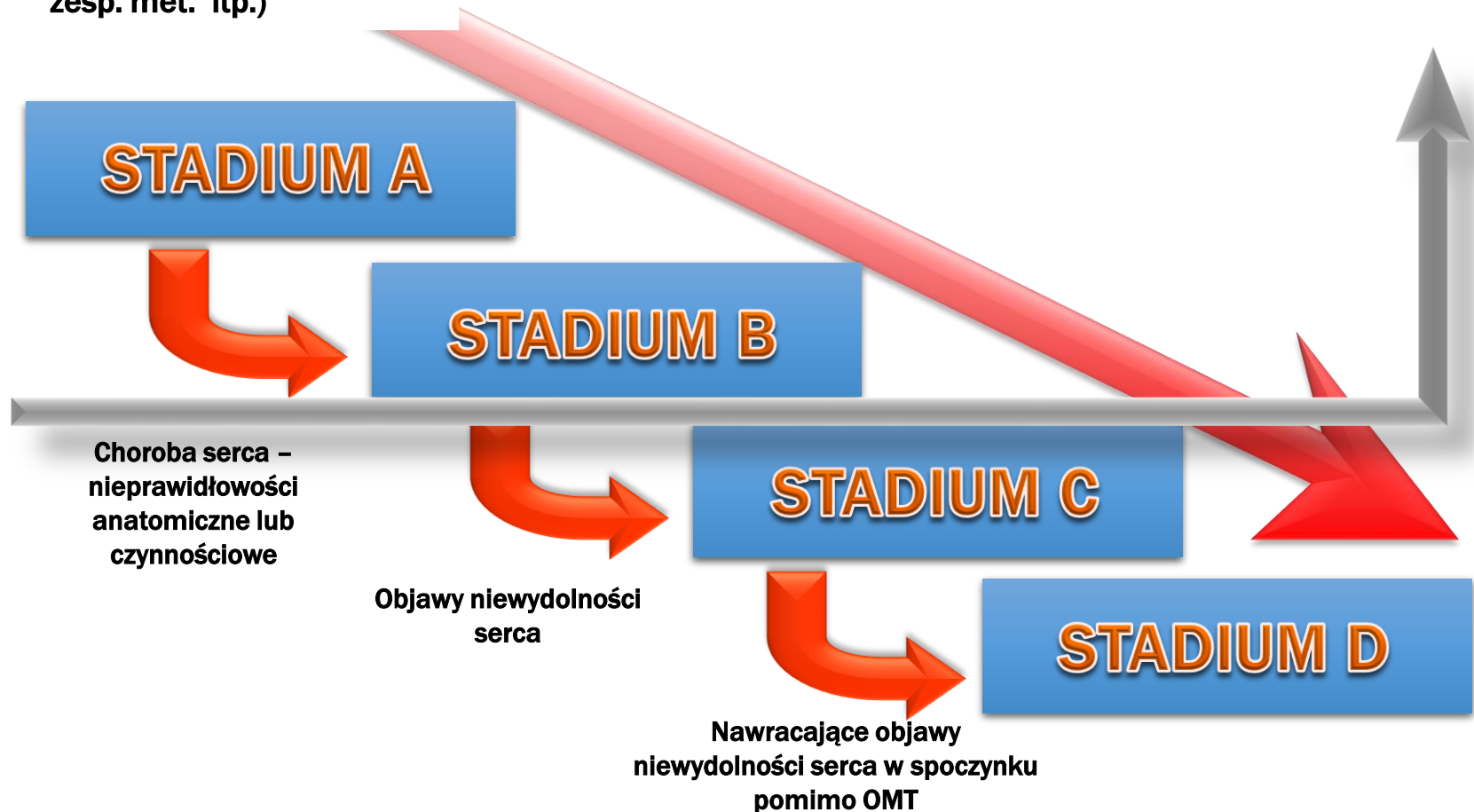
# Leczenie zalecane u chorych z HFmrEF i HFpEF

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
U pacjentów z HFpEF i HFmrEF zalecana jest ocena pod względem chorób współistniejących zarówno sercowo-naczyniowych, jak i nie sercowo-naczyniowych, które jeśli są obecne, powinny być leczone z zastosowaniem istniejących bezpiecznych i skutecznych metod w celu zmniejszenia objawów, poprawy samopoczucia i/lub rokowania	I	C
Leki moczopędne są zalecane u przewodnionych pacjentów z HFpEF lub HFmrEF w celu zmniejszenia stopnia nasilenia objawów	I	B



# 2016 - postrzeganie niewydolności serca

Duże ryzyko niewydolności serca, ale bez organicznej choroby (NT, DM, CHW, zesp. met. itp.)





slabe  
SERCE.PL

Z niewydolnością  
serca **da się żyć!**

slabe  
SERCE.PL

01.

Co to jest  
niewydolność  
serca?

02.

Objawy i  
powikłania

03.

Jak żyć z  
niewydolnością  
serca?

04.

Historie  
pacjentów

05.

Masz pytanie?

**Co to jest  
niewydolność  
serca?**

Jak pracuje zdrowe  
serce

Jak pracuje niewydolne  
serce

Jak układ krwionośny  
dostosowuje się do  
niewydolności serca

Rola nerek w  
niewydolności serca

Migotanie  
przedsionków i inne  
arytmie

**Objawy i  
powikłania**

Duszność

Oslabienie i łatwe  
męczenie się

Obrzęki

Wypełnione żyły szyjne

Przyrost masy ciała

Utrata apetytu

Zaburzenia rytmu serca

Obniżenie nastroju,  
niepokój

Ostra niewydolność  
serca

Zatrzymanie krążenia

**Jak żyć z  
niewydolnością  
serca?**

Diagnostyka

Leczenie

Dieta, wysiłek fizyczny i  
seks

Samokontrola

**Rada  
programowa  
serwisu**

**Historie  
pacjentów**

Historia Pana Jacka

**Nota prawna**

**Masz pytanie?**

slabeserce.pl to nowy portal  
edukacyjny dla pacjentów z  
niewydolnością serca

# Podsumowanie

- Współwystępowanie HF i chorób towarzyszących:
  - ma znaczenie diagnostyczne, terapeutyczne oraz rokownicze
  - wymaga postępowania interdyscyplinarnego
  - wymaga znajomości interakcji lekowych
  - ch. towarzyszące pogorszą jakość życia w HF.

# Leki, które mogą wywołać lub zaostrzyć niewydolność serca



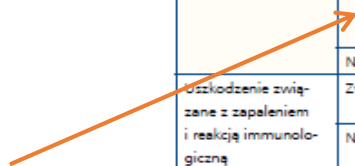
dr hab. Agata Bielecka-Dąbrowa  
Pracownia Diagnostyki Kardiologicznej,  
Zakład Nadciśnienia Tętniczego,  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

# Niewydolność serca

Niewydolność serca (heart failure HF) to zespół typowych objawów podmiotowych (tj. duszność, obrzęki kończyn dolnych, obniżenie tolerancji wysiłku), którym mogą towarzyszyć odchylenia w badaniu przedmiotowym (takie jak poszerzenie żył szyjnych, trzeszczenia nad płucami, obrzęki obwodowe), spowodowane zaburzeniami w budowie i/lub czynności serca, które powodują zmniejszony rzut serca i/lub zwiększone ciśnienia wewnątrzsercowe w spoczynku lub w trakcie wysiłku.

# Przyczyny niewydolności serca

CHOROBY MIĘŚNIA SERCOWEGO		
Choroba niedokrwienne serca	Blizna	
	Mięsień ogłuszony/hibernowany	
	Choroba dużych naczyń	
	Zaburzenia mikrokrążenia wieńcowego	
	Dysfunkcja śródbranka	
Uszkodzenie toksyczne	Nadużywanie substancji psychoaktywnych	Alkohol, kokaina, amfetamina, steroidy anaboliczne
	Metale ciężkie	Miedź, żelazo, ołów, kobalt
	Leki	Cytostatyki (np. antycykliny), substancje immunomodulujące (np. przeciwciała monoklonalne, takie jak trastuzumab, cetuximab), leki przeciwdepresyjne, antyarytmiczne, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki znieczulające
	Napromienianie	
Uszkodzenie związane z zapaleniem i reakcją immunologiczną	Związane z infekcją	Bakterie, krętki, grzyby, pierwotniaki, pasożyty (choroba Chagasa), riketsje, wirusy (HIV/AIDS)
	Niezwiązane z infekcją	Olbryziokomórkowe/limfocytowe zapalenie mięśnia sercowego, choroby autoimmunologiczne (np. choroba Gravesa, reumatoidalne zapalenie stawów, choroby tkanki łącznej, głównie toczeń rumieniowaty układowy), zapalenie mięśnia sercowego w przebiegu eozynofilii (Churg-Strausz) oraz nadwrażliwości
Choroby naciekowe	Związane z nowotworem złośliwym	Bezpośrednie naciekanie i zmiany przerzutowe
	Niezwiązane z nowotworem złośliwym	Amyloidozą, Sarkoidozą, hemochromatozą (żelazo), spichrzanie glikogenu (np. choroba Pompego), spichrzanie lizosomalne (np. choroba Fabry'ego)
Zaburzenia metaboliczne	Hormonalne	Choroby tarczycy, choroby przytarczyc, ekromegalia, niedobór GH, hiperkortyzolemia, choroba Conna, choroba Addisona, cukrzyca, zespół metaboliczny, pheochromocytoma, choroby związane z ciężą i połogiem
	Odżywiania	Niedobór tiaminy, L-karnityny, selenu, żelaza, fosforu, wapnia, złożone zaburzenia odżywiania (np. choroba nowotworowa, AIDS, jadłowstręt psychiczny), otyłość
Zaburzenia genetyczne	Różne formy	HCM, DCM, kardiomiopatia z niescalenia LV, ARVC, kardiomiopatia restrykcyjna (szczegóły w odpowiednich dokumentach i stanowiskach ekspertów), dystrofia mięśniowa, laminopatie
ZABURZENIA OBCIĄŻENIA WSTĘPNEGO I NASTĘPCZEGO		
Nadciśnienie tętnicze		
Choroby zastawek i strukturalne nieprawidłowości mięśnia sercowego	Nabyte	Wady zastawki mitralnej, aortalnej, trójdzielnej i płucnej
	Wrodzone	Ubytki w przegrodzie międzykomorowej i międzyprzedsionkowej (szczegóły w odpowiednich dokumentach i stanowiskach ekspertów)
Choroby osierdzia i wsierdzia	Choroby osierdzia	Zaciśnięte zapalenie osierdzia Płyn w worku osierdziowym
	Choroby wsierdzia	HES, EMF, zwłóknienie sprężyste wsierdzia
Zespoły wysokiego rzutu		Ciężka niedokrwistość, posocznica, tyreotoksykoza, choroba Pageta, przetoka tętniczo-żylna, cięża
Przewodnienie		Niewydolność nerek, jątrogenne przewodnienie
ZABURZENIA RYTMU SERCA		
Tachyarytmie		Przedsionkowe, komorowe zaburzenia rytmu serca
Bradyarytmie		Choroba węzła zatokowego, zaburzenia przewodzenia



Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewy

# Wpływ leków na wystąpienie lub progresję HF

Stosowane leki mogą przyczyniać się do wystąpienia HF lub progresji choroby poprzez bezpośredni efekt toksyczny, działając ujemnie inotropowo, poprzez efekty lusitropowe lub chronotropowe, poprzez zaostrzenie nadciśnienia tętniczego, dostarczając duży ładunek sodu czy też znosząc efekt preparatów stosowanych w HF.

Leki wywierające bezpośredni efekt toksyczny na mięsień sercowy	Leki zaostrzające niewydolność serca
Amfoterycyna B	Leki przeciwbólowe NLPZ i inhibitory COX 2
Leki przeciwparkinsonowskie: Bromokryptyna, Pergolid, Premipeksol	metformina, tiazolidinediony, inhibitory dipeptylopeptydazy 4
Leki przeciwpsychotyczne: klozapina,	Wybrane leki anestetyczne
Leki przeciwmigrenowe: ergotamina, metylsergid	Leki antyarytmiczne 1 i 3 klasy oraz dronedaron
Lit (choroba dwubiegunowa)	$\alpha$ 1- blokery i niedihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych oraz moksonidyna
Inhibitory TNF (reumatologia)	Itrakonazol
Anagrelid	Bosentan, epoprostenol (nadciśnienie płucne)
Lenalidomid	talidomid
	Leki okulistyczne: stosowane miejscowo beta-adrenolityki np. timolol
	Leki przeciwpadaczkowe: karbamazepina, pregabalina oraz przeciwdepresyjne: citalopram i TLPD
	Cilostazol?
Stosowane w leczeniu nowotworów: Antracykliny, Leki alkilujące, Antymetabolity, Przeciwciała monoklonalne, Leki antymikrotubularne	
Leki przeciwmalaryczne jak Chlorochina, Hydroksychlorochina	
Albuterol	

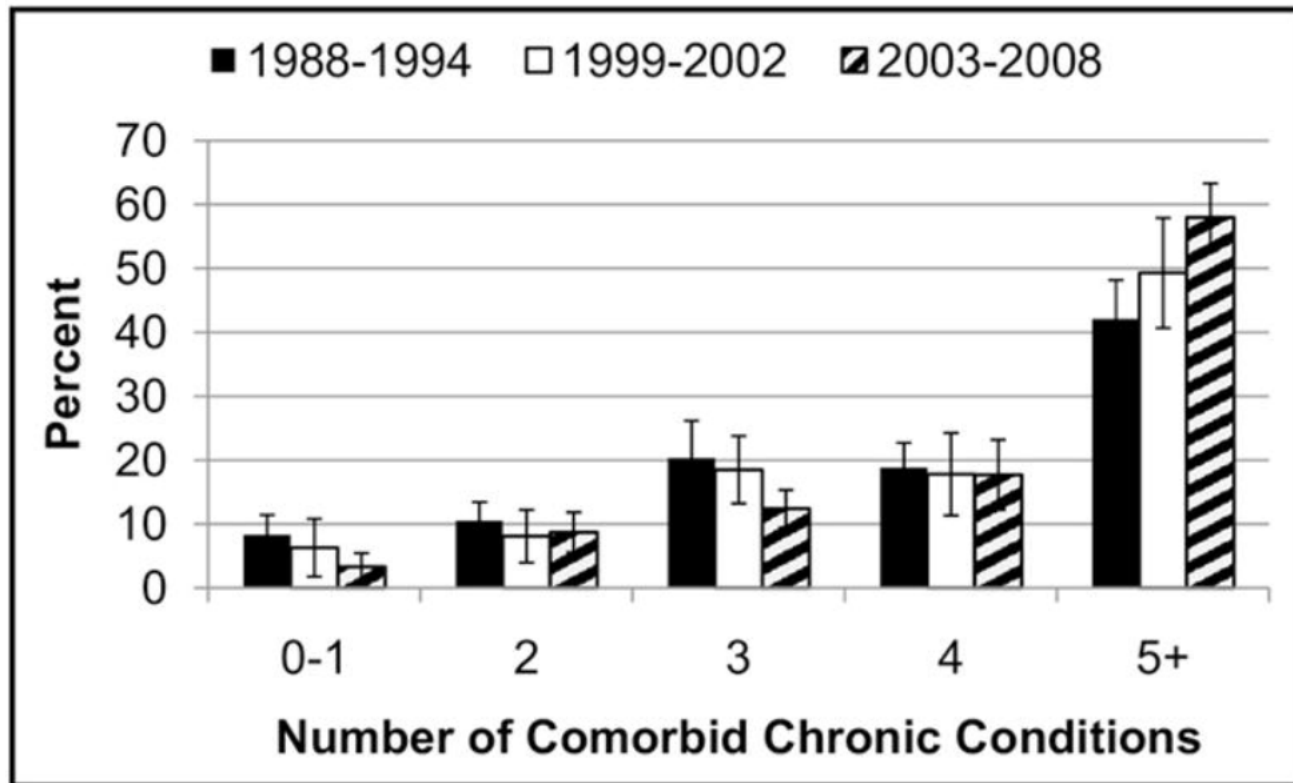


# Polifarmakoterapia u chorych z niewydolnością serca

- Ocenia się, że chory z HF przyjmuje 6,8 leku/dziennie (nie licząc preparatów OTC czy suplementów), a średnia dobową liczbą dawek to 10,1. HF często towarzyszą inne choroby i można przyjąć, że u 40% pacjentów z HF stwierdza się co najmniej 5 chorób współistniejących.



# Trendy w ilości przewlekłych chorób współistniejących u pacjentów z niewydolnością serca



## Leczenie potencjalnie szkodliwe w objawowej (II-IV klasie wg NYHA) niewydolności serca u pacjentów z HFrEF (ESC 2016)

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Tiazolidinediony (glitazony) nie są zalecane u pacjentów z HF, ponieważ zwiększają ryzyko pogorszenia HF i hospitalizacji z powodu HF	III	A
Niesteroidowe leki przeciwzapalne i inhibitory cyklooksygenazy 2 nie są zalecane u pacjentów z HF, ponieważ zwiększają ryzyko pogorszenia HF i hospitalizacji z powodu HF	III	B
Diltiazem i werapamil nie są zalecane u pacjentów z HFrEF, ponieważ zwiększają ryzyko pogorszenia HF i hospitalizacji z powodu HF	III	C
Dodanie ARB (lub inhibitora reniny) do połączenia ACEI i MRA nie jest zalecane u pacjentów z HF, ponieważ zwiększa ryzyko dysfunkcji nerek i hiperkaliemii	III	C

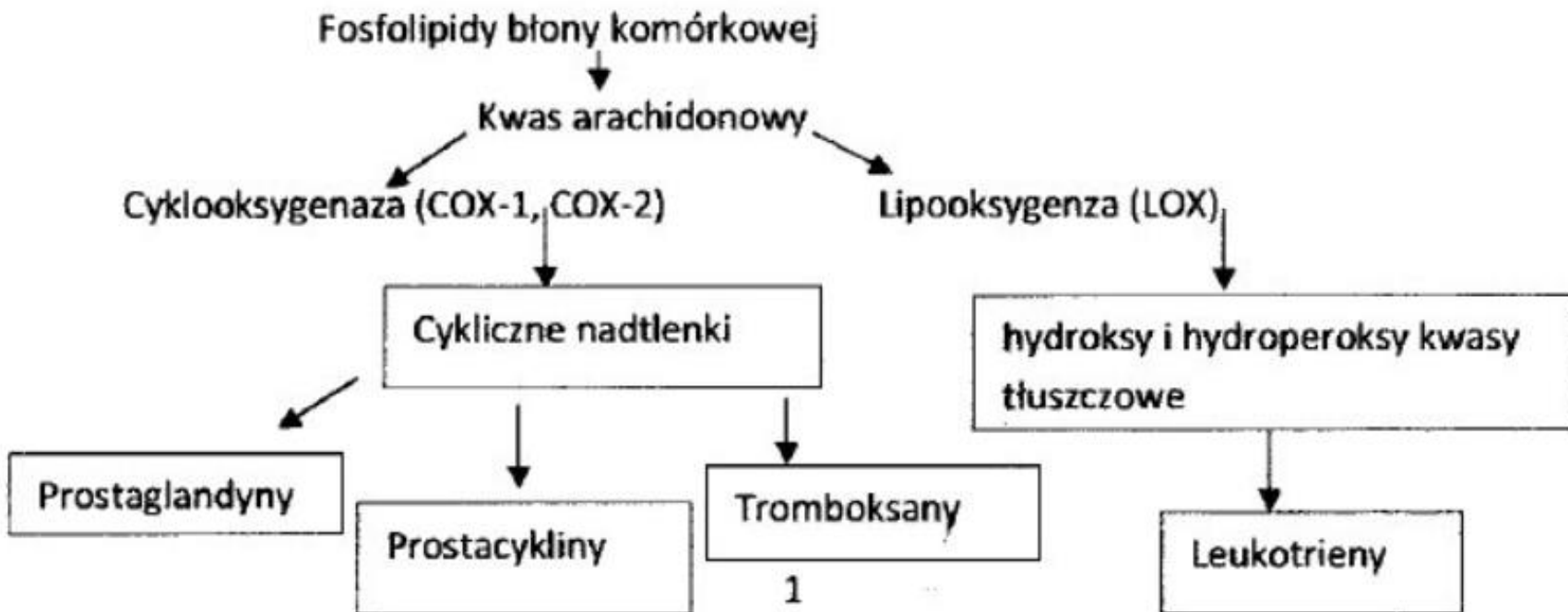
# Leki niezalecane w terapii chorób współistniejących u pacjentów z niewydolnością serca (ESC 2016)

Tiazolidinediony (glitazony) nie są zalecane u pacjentów z HF z powodu zwiększania ryzyka pogorszenia HF i hospitalizacji z powodu HF	III	A
NLPZ i inhibitory COX-2 nie są zalecane u pacjentów z HF z powodu zwiększania ryzyka pogorszenia HF i hospitalizacji z powodu HF	III	B

# Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) działanie:

- Przeciwwgorączkowe
- Przeciwbólowe
- Przeciwzapalne

# Niesteroidowe leki przeciwzapalne – mechanizm działania



# Selektywność NLPZ:

**Aspiryna**      160 x    silniej hamuje COX<sub>1</sub> niż COX<sub>2</sub>

**Indometocyna**    60 x    silniej hamuje COX<sub>1</sub> niż COX<sub>2</sub>

**Diklofenac**      0,7 x    silniej hamuje COX<sub>1</sub> niż COX<sub>2</sub>

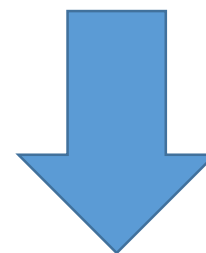
**Meloksikam**      0,2 x    silniej hamuje COX<sub>1</sub> niż COX<sub>2</sub>

**Celecoxib, Rofecoxib**

ok. 180 x    silniej hamuje COX<sub>2</sub> niż COX<sub>1</sub>

# Wpływ NLPZ na niewydolność serca

Niesterydowe leki przeciwbólowe poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn prowadzą do retencji sodu i wody, zwiększają opór obwodowy, zmniejszają reakcję na diuretyki i w ten sposób nasilają istniejącą dysfunkcję mięśnia sercowego.



- Leki moczopędne
- Leki beta-adrenolityczne
- Inhibitory konwertazy dla angiotensyny
- Sartany



From: **Association of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs With First Occurrence of Heart Failure and With Relapsing Heart Failure**The Rotterdam Study

Arch Intern Med. 2002;162(3):265-270. doi:10.1001/archinte.162.3.265

**Table 3. Association Between Incident Heart Failure and Use of NSAIDs\***

	Crude RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)
Total study population (N = 7277)		
Incident heart failure during current use of NSAIDs†	1.5 (1.0-2.3)	1.1 (0.7-1.7)
Relapse of heart failure during current use of NSAIDs‡	1.4 (0.5-3.8)	1.4 (0.5-3.8)
Participants with ≥1 NSAIDs at any time (n = 5062)		
Incident heart failure during current use of NSAIDs†	1.4 (0.9-2.1)	1.2 (0.8-1.8)
Relapse of heart failure during current use of NSAIDs‡	<b>3.8 (1.1-12.7)</b>	<b>9.9 (1.7-57.0)</b>

\*NSAID indicates nonsteroidal anti-inflammatory drug; RR, relative risk; CI, confidence interval; and boldface type, statistically significant values.

†RR adjusted for age, sex, serum creatinine level 1.1 mg/dL (100 μmol/L) or more, hypertension, history of myocardial infarction, atrial fibrillation, and concomitant cardiovascular and pulmonary medication.

‡RR adjusted for age, sex, and concomitant cardiovascular and pulmonary medication.

Table Title:

Association Between Incident Heart Failure and Use of NSAIDs\*

From: **Increased Mortality and Cardiovascular Morbidity Associated With Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Chronic Heart Failure**

Arch Intern Med. 2009;169(2):141-149. doi:10.1001/archinternmed.2008.525

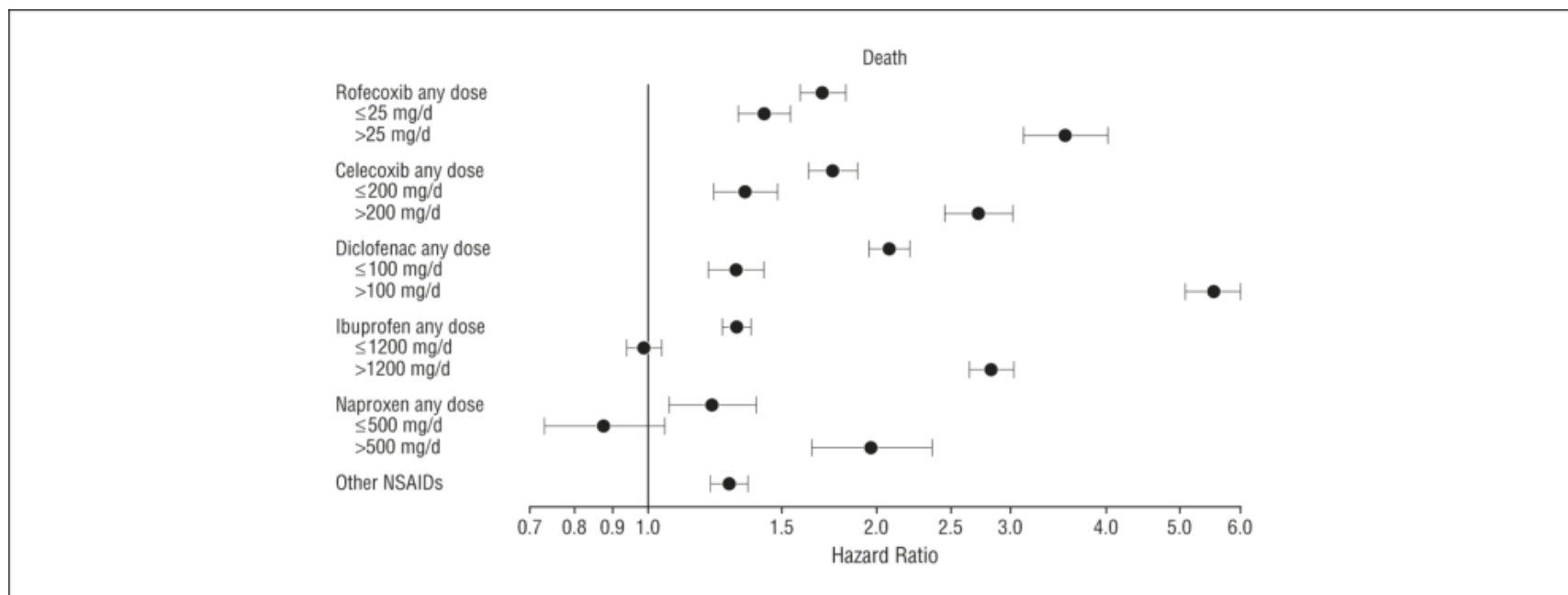


Figure Legend:

Hazard ratios for death associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with chronic heart failure. Cox proportional hazards regression analysis adjusted for age, sex, calendar year, comorbidity, concomitant pharmacotherapy, and severity of disease. Bars indicate 95% confidence intervals.

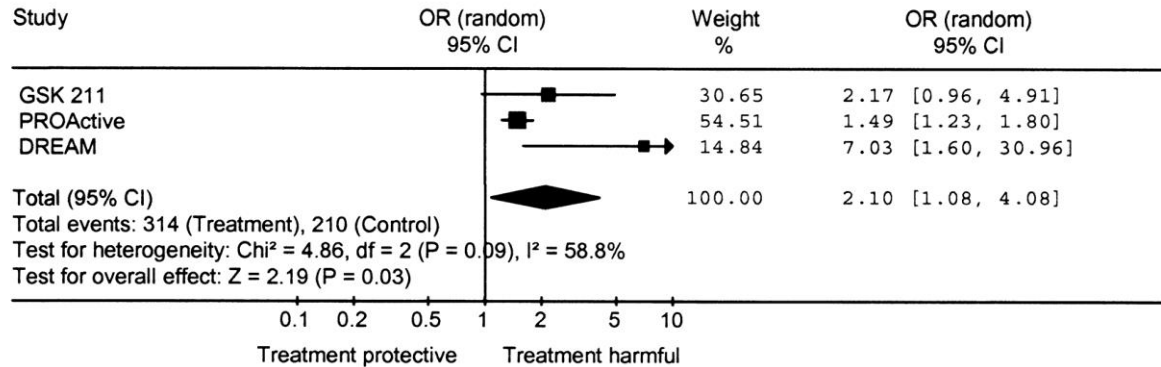
# Doustne leki przeciwcukrzycowe

Tiazolidinediony (glitazony): rozyglitazon, pioglitazon, troglitazon są wybiórczym agonistą jądrowego receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ , *peroxisome proliferator-activated recetor*), zlokalizowanego na granicy jądra komórkowego i cytoplazmy. Aktywacja receptora PPAR- $\gamma$  prowadzi do transkrypcji genów biorących udział w procesach syntezy, transportu i wykorzystania glukozy oraz regulujących metabolizm kwasów tłuszczowych. Działając na receptory PPAR- $\gamma$  rozyglitazon zmniejsza insulinooporność w adipocytach, miocytach mięśni szkieletowych i hepatocytach.

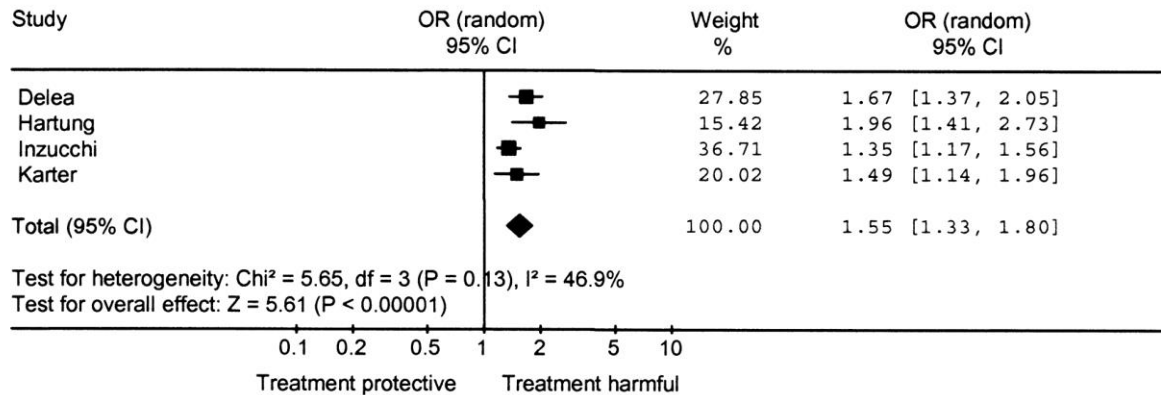
Glitazony powodują retencję sodu i wody, a także zwiększają ryzyko pogorszenia HF oraz hospitalizacji i nie są zalecane u pacjentów z HF. Zarówno Europejskie wytyczne jak i wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2016 roku zalecają unikanie tiazolidinedionów u pacjentów z niewydolnością serca.

# Wyniki meta analizy oceniającej ryzyko niewydolności serca u pacjentów leczonych tiazolidinedionami

**A** Review: Randomized controlled trials of thiazolidinediones  
 Comparison: Thiazolidinedione versus placebo  
 Outcome: All Heart Failure Adverse Events



**B** Review: Observational studies of thiazolidinediones and heart failure  
 Comparison: Thiazolidinedione exposure versus no exposure  
 Outcome: Heart Failure



Sonal Singh et al. Dia Care 2007;30:2148-2153

# Doustne leki przeciwcukrzycowe

Metformina -doustny lek hipoglikemizujący, pochodna biguanidu

- zmniejsza wytwarzania glukozy w wątrobie w wyniku hamowania glukoneogenezy i glikogenolizy
- zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę (zwiększa obwodowy wychwyt i tkankowe zużycie glukozy)
- hamuje wchłanianie wodorowęglanów z przewodu pokarmowego
- stymuluje wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu w wyniku działania na syntazę glikogenu.
- zwiększa zdolność do transportu przez błonę wszystkich typów transporterów glukozy (GLUTs).
- wykazuje też niewielki korzystny wpływ na stężenie lipidów w surowicy zmniejszając stężenie triglicerydów, cholesterolu całkowitego
- niekiedy występuje też zmniejszenie masy ciała.



# Doustne leki przeciwcukrzycowe - metformina

Tradycyjnie, metformina była przeciwwskazana przede wszystkim w stanach predysponujących do kwasicy mleczanowej, takich jak niewydolność nerek, choroba wątroby, ciężka choroba płuc i HF. Od 2006 FDA wycofała HF z przeciwwskazań dla metforminy.

## **Metformina w obecnych zaleceniach:**

- 1.ADA 2016 – metformina może być stosowana u pacjentów ze stabilną HF i prawidłową funkcją nerek, a powinna być unikana u chorych niestabilnych i hospitalizowanych
- 2.ESC 2016 - Należy rozważyć metforminę jako leczenie pierwszego rzutu w kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą i HF, o ile nie występują przeciwwskazania

Braki w dowodach: Brak prospektywnych danych oceniających metforminę w zaawansowanym stopniu niewydolności serca, której towarzyszy często uszkodzenie nerek i wątroby

## Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory dipeptylopeptydazy 4 (gliptyny)

Inhibitory dipeptylopeptydazy 4 (gliptyny: sitagliptyna, saksagliptyna, alogliptyna, and linagliptyna) to leki, które zwiększają wydzielanie inkretyny i tym samym stymulują uwalnianie insuliny i zmniejszają stężenie glukagonu.

Nowe światło na ich stosowanie u chorych z chorobami serca rzucają dwa badania- SAVOR-TIMI (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients With Diabetes Mellitus– Thrombolysis in Myocardial Infarction) (saksagliptyna) i EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome) (alogliptyna). O ile zwiększone ryzyko zgonu z przyczyn sercowo naczyniowych podczas stosowania tych leków nie zostało wykazane, to badania pokazują, że podczas ich stosowania (szczególnie saksagliptyny) istotnie zwiększa się ilość hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Przyczyna tego zjawiska jak na razie nie jest poznana, jednak rozsądnym wydaje się unikanie stosowania gliptyn u pacjentów z współistniejącą niewydolnością serca.

# Individual Endpoints

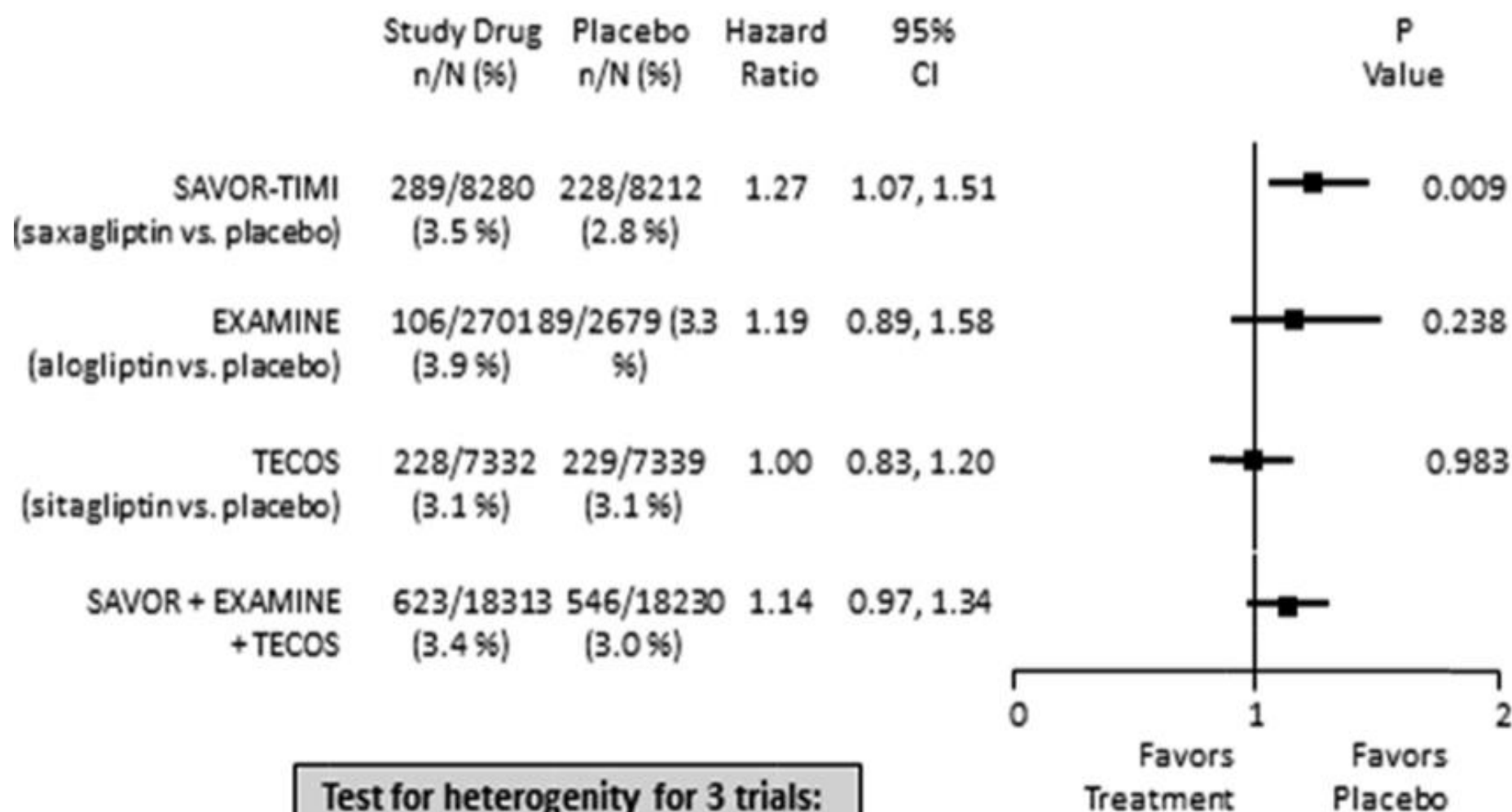
## ITT Population

### 2-year KM rate (%)

	Placebo (N=8,212)	Saxagliptin (N=8,280)	HR	<i>p</i> value for superiority
<b>CV Death</b>	<b>2.9</b>	<b>3.2</b>	<b>1.03 (0.87-1.22)</b>	<b>0.72</b>
<b>MI</b>	<b>3.4</b>	<b>3.2</b>	<b>0.95 (0.80-1.12)</b>	<b>0.52</b>
<b>Ischemic Stroke</b>	<b>1.7</b>	<b>1.9</b>	<b>1.11 (0.88-1.39)</b>	<b>0.38</b>
<b>Hosp for Cor. Revasc</b>	<b>5.6</b>	<b>5.2</b>	<b>0.91 (0.80-1.04)</b>	<b>0.18</b>
<b>Hosp for UA</b>	<b>1.0</b>	<b>1.2</b>	<b>1.19 (0.89-1.60)</b>	<b>0.24</b>
<b>Hosp for Heart Failure</b>	<b>2.8</b>	<b>3.5</b>	<b>1.27 (1.07-1.51)</b>	<b>0.007</b>
<b>All-Cause Mortality</b>	<b>4.2</b>	<b>4.9</b>	<b>1.11 (0.96-1.27)</b>	<b>0.15</b>



# SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, and TECOS: Hospitalization for Heart Failure



Test for heterogeneity for 3 trials:  
 $p=0.178$ ,  $I^2=42\%$

Zalecenia dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego u objawowych (II–IV klasa wg NYHA) pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (ESC 2016)

moksonidyna nie jest zalecana w celu obniżania ciśnienia tętniczego z powodu braku bezpieczeństwa w HFrEF (zwiększona śmiertelność)	III	B
$\alpha$ -adrenolityki nie są zalecane w celu obniżania ciśnienia tętniczego z powodu wątpliwości dotyczących braku bezpieczeństwa w HFrEF (aktywacja neurohormonalna, retencja płynów, pogorszenie HF)	III	A
diltiazem i werapamil nie są zalecane w celu obniżenia ciśnienia tętniczego ze względu na swój ujemny wpływ inotropowy i ryzyko pogorszenia HF	III	C

# Leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego a niewydolność serca

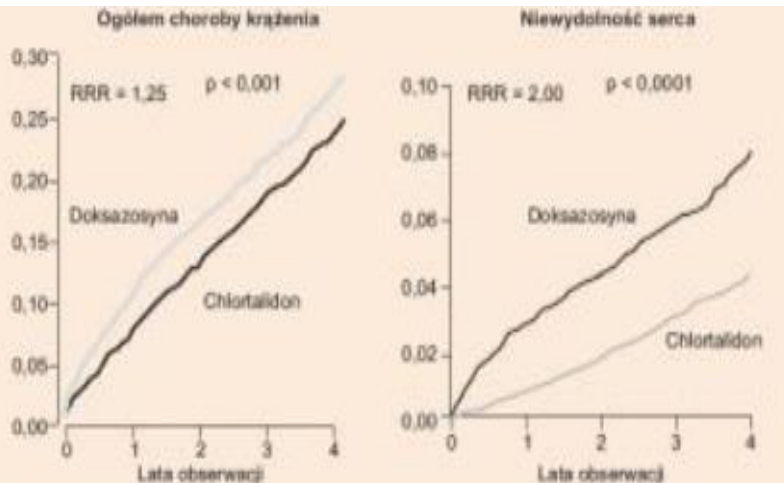
- Diltiazem i werapamil mogą pogorszyć przebieg niewydolności serca w porównaniu do dihydropirydynowych blokerów kanału wapniowego, ponieważ ich negatywne efekty inotropowe nie są kompensowane przez wazodylatację.



# Leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego a niewydolność serca

Badanie ALLHAT – wzrost ryzyka niewydolności serca po doksazosynie v.chlortalidonie. RRR - redukcja ryzyka względnego

*$\alpha$ -adrenolityki takie jak prazosyna i doksazosyna blokują postsynaptyczne receptory  $\alpha_1$ -adrenergiczne. Obniżają ciśnienie tętnicze przez zmniejszenie oporu obwodowego.*



# Leki przeciwinfekcyjne a niewydolność serca

Leki przeciwgrzybicze: Itrakonazol (azole) może wywierać negatywny efekt inotropowy w nieznanym mechanizmie.

FDA zaleca unikanie itrakonazolu u pacjentów z dysfunkcją LK lub niewydolnością serca w wywiadzie w przypadku grzybicy paznokci i zaleca uwzględnienie tego leku tylko w przypadku zagrożenia życia będącego skutkiem infekcji grzybiczej. W przeciwwskazaniach dla itrakonazolu jest również wymieniona niewydolność serca lub wywiad w kierunku tej choroby.

Amfoterycyna B działa kardiotoksycznie.





## Research Letters

## Congestive heart failure associated with itraconazole

Dr Syed R Ahmad, MD , Sarah J Singer, RPH, Brad G Leissa, MD

Published: 02 June 2001

DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04891-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04891-1)

## Article Info

[Summary](#) [Full Text](#)

## Summary

Itraconazole is a synthetic antifungal agent approved in the USA for the treatment of onychomycosis and serious systemic fungal infections. Animal and clinical pharmacology studies suggest negative inotropic effects with itraconazole. Data from the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System suggest that use of itraconazole is associated with congestive heart failure. We summarise the details of 58 cases suggestive of congestive heart failure in association with the use of itraconazole. Labelling of itraconazole has been changed to alert physicians to this new finding.

## Article Options

 PDF (248 KB) Email Article Add to My Reading List Export Citation Create Citation Alert Cited by in Scopus (127) Request Permissions

## Popular Articles

[Most Read](#)[Most Cited](#)Most read in *The Lancet* within the past 30 days.

# Leki antyarytmiczne a niewydolność serca

Dronedaron i leki antyarytmiczne klasy pierwszej (blokery kanału sodowego) nie powinny być stosowane w prewencji zaburzeń rytmu serca u pacjentów z HFrEF.

Sotalol może upośledzać kurczliwość miokardium i nasilać objawy niewydolności serca i powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z dysfunkcją lewej komory.



# Leki neurologiczne a niewydolność serca

## Padaczka:

- karbamazepina, lek przeciwdrgawkowy; w trakcie stosowania może wystąpić bradykardia, hipotensja, blok przedsionkowo-komorowy, jak również objawy niewydolności serca. Ciężką dysfunkcją LK z LVEF <35% obserwowano wyłącznie w przypadku przedawkowania.
- pregabalina, leczenie wspomagające napadów częściowych, a także bólu neuropatycznego i zaburzeń lękowych, FDA zaleca ostrożność u pacjentów w III i IV klasie wg NYHA, lek może zaostrzać niewydolność serca



# Leki przeciwpsychotyczne a niewydolność serca

Zapalenie mięśnia sercowego i kardiomiopatia to rzadkie powikłania leczenia przeciwpsychotycznego. Oba zaburzenia zostały wykazane w przypadku klozapiny.

NT-proBNP /BNP – potencjalne biomarkery do



**TABLE 1. CARDIOMYOPATHY AND MYOCARDITIS ASSOCIATED WITH THE USE OF CLOZAPINE IN THE UNITED STATES.**

VARIABLE	CARDIOMYOPATHY	MYOCARDITIS
Total no. of cases reported	41	28
No. of confirmed cases*	22	17
Age — yr		
Range	20–59	25–66
Median	34	36
Sex — no.		
Male	32	15
Female	9	13
Duration of therapy		
Range	2 wk–7 yr	2 wk–7 yr
Median	9 mo	3 wk
Deaths — no. (%)	10 (24)	18 (64)

\*Confirmed cases of cardiomyopathy met the following criteria: signs or symptoms of heart failure plus characteristic electrocardiographic changes, positive echocardiographic findings, or both. Confirmed cases of myocarditis met the following criteria: sudden, unexpected onset of heart failure plus either definitive histologic findings at autopsy (in 13 cases) or improvement on withdrawal of the drug, with a positive re-action on rechallenge (in 4 cases).

# Leki przeciwdepresyjne a niewydolność serca

**Citalopram (SSRI)** – FDA nie zaleca u pacjentów ze zdekompensowaną niewydolnością serca

## **Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne**

TLPD mają efekty uboczne wywierane na układ sercowo naczyniowy jak: tachykardia zatokowa, niedociśnienie ortostatyczne, obwodowe działanie przeciwadrenergiczne, działanie inotropowo ujemne i działanie blokujące receptory  $\alpha$ -adrenergiczne. TLDP wydłużają czas trwania interwału zespołu QRS i odstęp QTc. Stosowanie TLPD może być związane z rozwojem kardiomiopatii w ciągu tygodni a nawet dopiero po latach od zastosowania leczenia.

**Lit** jest stabilizatorem nastroju stosowanym m.in. w chorobie afektywnej dwubiegunowej, który zmienia transport sodu w komórkach nerwowych i mięśniowych, co wpływa na wewnątrzneuronalny metabolizm katecholamin. W seriach przypadków sole litu wiązały się z ciężkimi działaniami niepożądanymi ze strony serca, w tym z zaburzeniami rytmu spowodowanymi dysfunkcją węzła zatokowego, blokiem przedsionkowo-komorowym, śródmiąższowym zapaleniem mięśnia sercowego i kardiomiopatią.



# Leki stosowane w chorobie Parkinsona a niewydolność serca

- Agoniści receptora dopaminowego: Pergolid, bromokryptyna (uszkodzenie zastawek), pramipeksol (częstsze występowanie HF)
- Postulowany mechanizm uszkodzenia zastawek to stymulacja receptorów dla 5-hydroksytryptaminy obecnych na zastawkach, co prowadzi do włóknienia, pogrubienia i sztywnienia płatków



# Leki przeciwmigrenowe

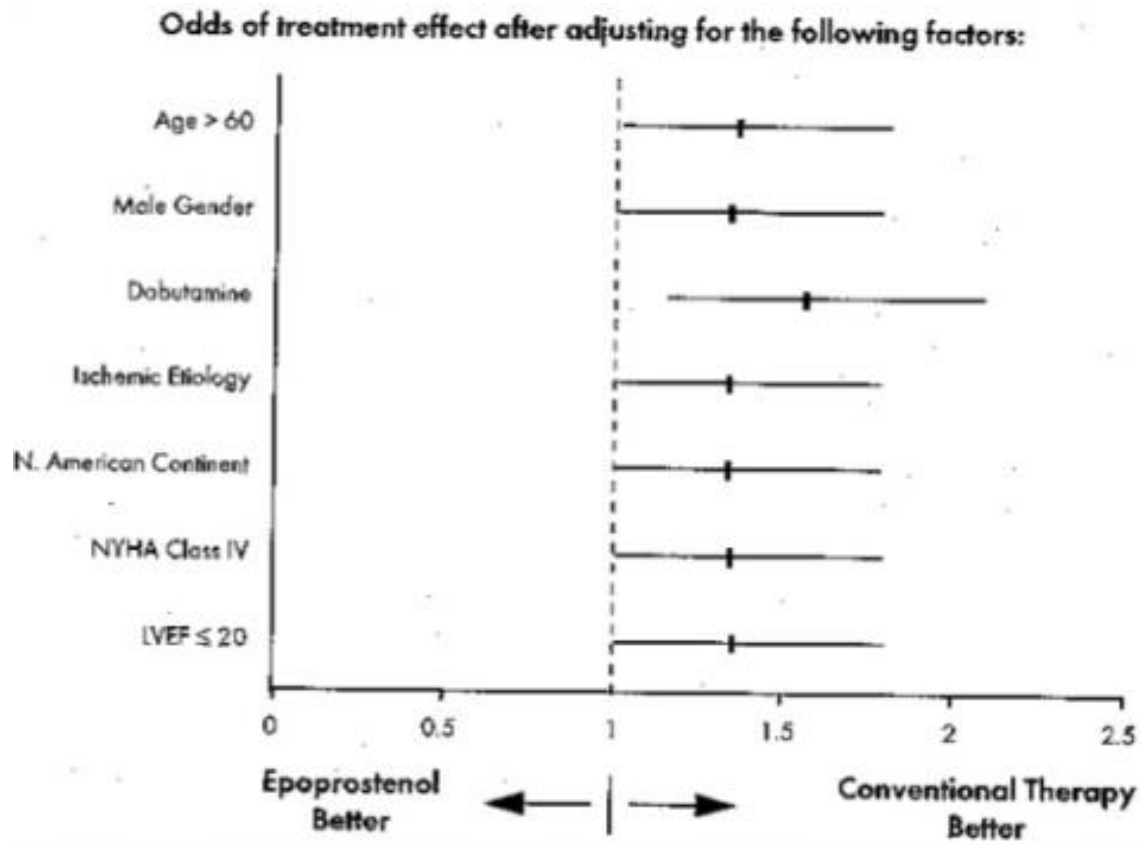
- Należy unikać ergotaminy (alkaloid sporyszu) i jej pochodnych ze względu na obserwowane włóknienie zastawek.

# Leczenie nadciśnienia płucnego a niewydolność serca

- Bozentan-nieselektywny antagonist receptorów endoteliny typu A i B, zmniejsza opór naczyniowy zarówno płucny, jak i ogólnoustrojowy, co prowadzi do zwiększenia pojemności minutowej serca, bez zwiększenia częstotliwości rytmu serca.
- Epoprostenol – dożylna prostaglandyna

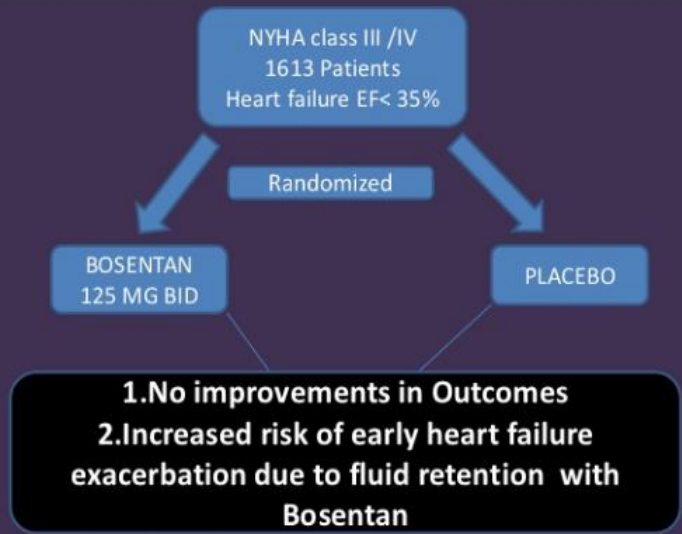


FIRST (Randomized Controlled Trial of Epoprostenol Therapy for Severe Congestive Heart Failure: The Flolan International Randomized Survival Trial)  
epoprostenol jest przeciwwskazany u pacjentów z niewydolnością serca ze obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory

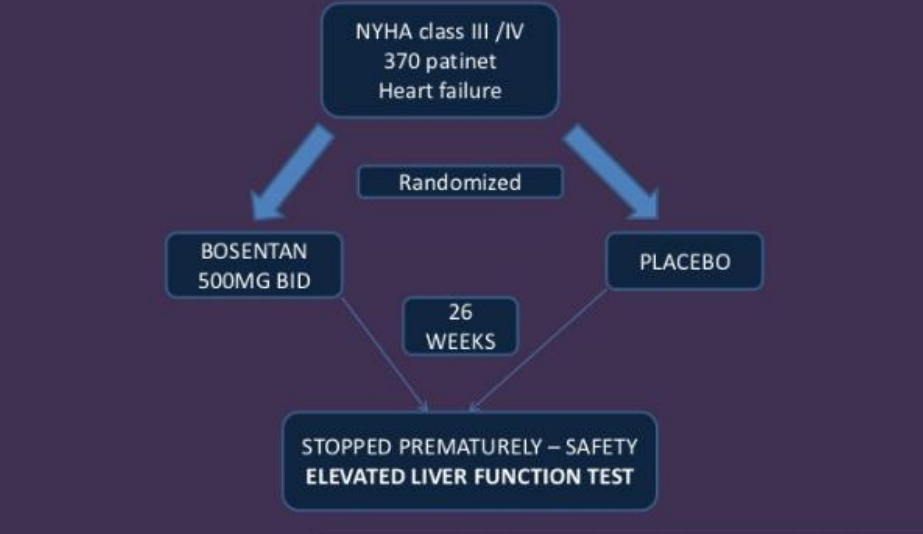


# Bozentan zaostrza niewydolność serca poprzez zwiększenie retencji płynów

## Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure (ENABLE)



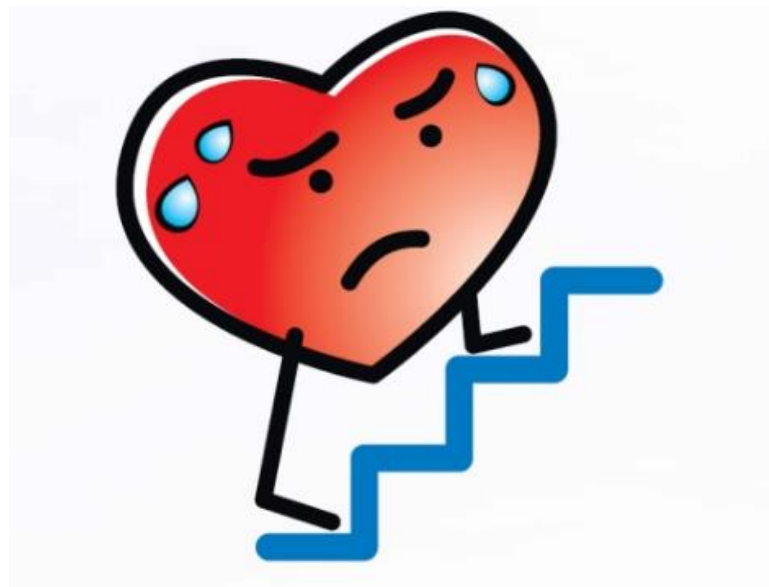
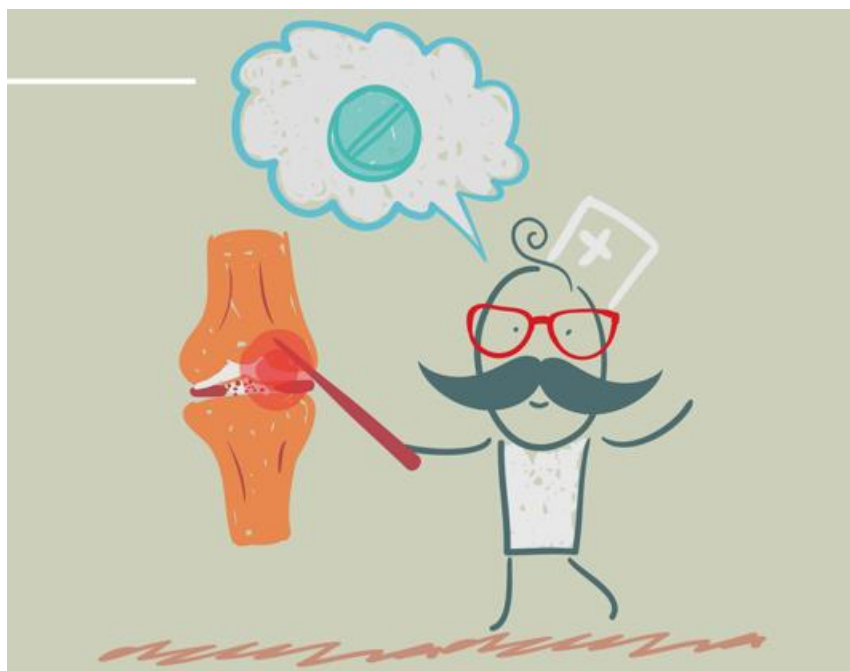
## Research on Endothelin Antagonists in Chronic Heart Failure (REACH -1)



European Journal of Heart Failure 1999;1:197-200



# Leki reumatologiczne a niewydolność serca

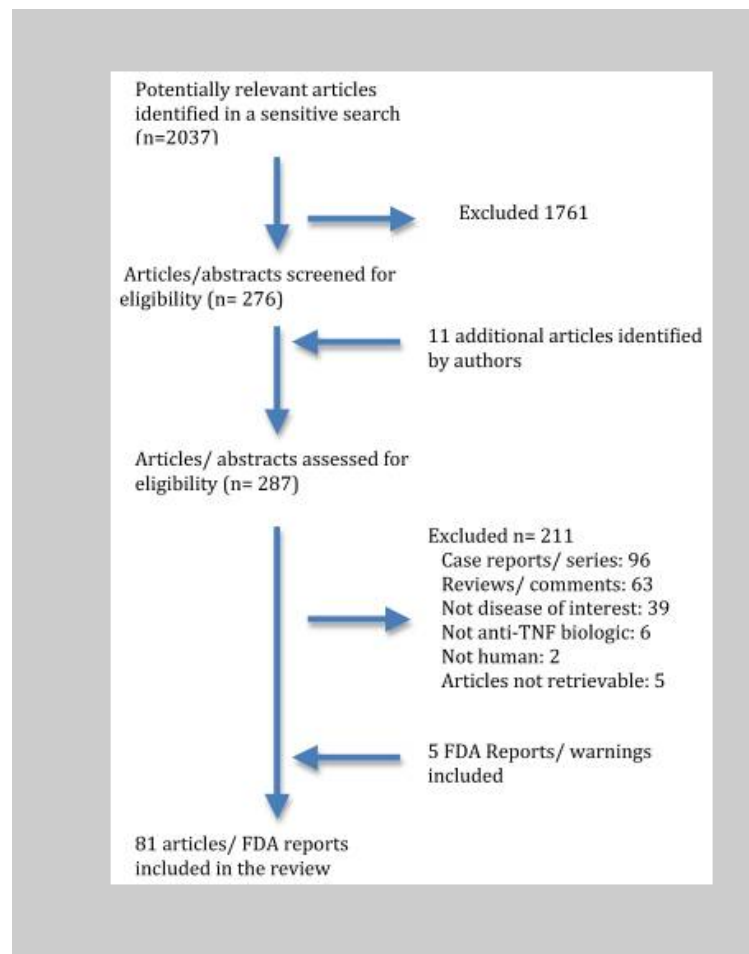




# Inhibitory czynnika martwicy nowotworów (etanercept, infliximab, adalimumab)

Ryzyko wystąpienia lub zaostrzenia niewydolności serca u pacjentów  $\geq 65$  lat, którzy mieli wyższe ryzyko hospitalizacji (HR, 1.7; 95% CI, 1.07–2.69) i zgonu (HR, 4.19; 95% CI, 1.48– 11.89)

Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne w 2015 roku zaleciło, że inhibitor TNF może być rozważony w leczeniu pacjenta z niewydolnością serca (HF) tylko, jeżeli nie ma innych opcji terapeutycznych i tylko u pacjentów ze stabilną HF



# Inne leki

- Cilostazol jest inhibitorem fosfodiesterazy typu 3, stosowanym w leczeniu chromania przestankowego, przeciwwskazany u pacjentów z niewydolnością serca
- Anagrelid powoduje zmniejszenie liczby płytek krwi w leczeniu nadpłytkowości samoistnej, należy unikać u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi w tym z niewydolnością serca

# Leczenie onkologiczne a niewydolność serca

Zaburzenia czynności lewej komory (LV) i HF są stosunkowo częstymi i poważnymi skutkami ubocznymi leczenia onkologicznego. Wśród pacjentów, którzy przebyli nowotwór w dzieciństwie, leczonych antracyklinami i/lub poddawanych radioterapii celowanej na śródpiersie, ryzyko wystąpienia HF w ciągu całego życia jest zwiększone 15-krotnie w porównaniu z odpowiednio dobrą

Kardiologia Polska 2016; 74, 11: 1193–1233; DOI: 10.5603/KP.2016.0156

ISSN 0022-9032

NOWE WYTYCZNE ESC/PTK / ESC/PCS NEW GUIDELINES

**Stanowisko ESC dotyczące toksycznego wpływu leczenia onkologicznego na układ sercowo-naczyniowy w 2016 roku, opracowane pod auspicjami Komisji ESC do spraw Wytycznych Postępowania**

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw toksycznego wpływu leczenia onkologicznego na układ sercowo-naczyniowy

# Częstość występowania dysfunkcji lewej komory związanej z lekami wykorzystywanymi w terapii przeciwnowotworowej



Najpowszechniej akceptowanym patofizjologicznym mechanizmem kardiotoxyczności wywołanej przez antracykliny jest hipoteza stresu oksydacyjnego, zgodnie z którą wytwarzanie wolnych rodników tlenowych i peroksydacja lipidów błony komórkowej powodują uszkodzenie kardiomiocytów.

Do innych konwencjonalnych środków wykorzystywanych w chemioterapii, które mogą wywoływać dysfunkcję mięśnia sercowego i HF, należą: leki alkilujące (cyklofosfamid, ifosfamid) oraz taksany (paklitaksel i docetaksel).

Leki wykorzystywane w terapii przeciwnowotworowej	Częstość występowania (%)
<b>antracykliny (zależnie od dawki)</b>	
doksorubicyna (adriamycyna)	
400 mg/m <sup>2</sup>	3–5
550 mg/m <sup>2</sup>	7–26
700 mg/m <sup>2</sup>	18–48
idarubicyna (> 90 mg/m <sup>2</sup> )	5–18
epirubicyna (> 900 mg/m <sup>2</sup> )	0,9–11,4
mitoksantron (> 120 mg/m <sup>2</sup> )	2,6
antracykliny w postaci liposomalnej (> 900 mg/m <sup>2</sup> )	2
<b>leki alkilujące</b>	
cyklofosfamid	7–28
ifosfamid	
< 10 g/m <sup>2</sup>	0,5
12,5–16 g/m <sup>2</sup>	17
<b>antymetabolity</b>	
klofarabina	27
<b>leki antymikrotubularne</b>	
docetaksel	2,3–13
paklitaksel	< 1
<b>przeciwciała monoklonalne</b>	
trastuzumab	1,7–20,1 [28]*
bewacizumab	1,6–4 [14]*
pertuzumab	0,7–1,2
<b>drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych</b>	
sunitinib	2,7–19
pezopanib	7–11
sorafenib	4–8
dasatinib	2–4
mesylan imatinibu	0,2–2,7
lapatinib	0,2–1,5
nilotinib	1
<b>inhibitory proteasomu</b>	
karfilzomib	11–25
bortezomib	2–5
<b>różne</b>	
ewerolimus	< 1
temsirolimus	< 1

# Chemioterapia a niewydolność serca

- Kardiotosyczość poantracyklinowa (np. doksorubicyna, epirubicyna) zależy od dawki i od współistniejących chorób układu krążenia, cukrzycy, wieku, płci, przebytej wcześniej radioterapii na obszar śródpiersia oraz kojarzenia z innymi kardiotosycznymi lekami zwłaszcza z preparatami z grupy leków – anty-HER 2 (human epidermal growth factor receptor 2) lub cytostatykami jak palitaksel i cyklofosfamid.

# Kardiotoksyczność poantracykinowa

- Ostra – w trakcie lub po zakończeniu wlewu – krótkotrwałe zaburzenia kurczliwości, arytmia nadkomorowa
- Wczesna - w ciągu roku leczenia antracykliną
- Późna – powyżej roku (zwykle po wielu latach) - postępująca rozstrzeń lewej komory

# Immunoterapia i leczenie ukierunkowane molekularnie

Hamowanie szlaku sygnałowego receptora typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2) za pomocą przeciwciał [trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab z emtansyną (TDM1)] lub TKI (lapatinib) poprawiło wyniki terapii u chorych na raka piersi wykazującym ekspresję receptora HER2, kiedy takie leczenie stosuje się w połączeniu z chemioterapią.

Mechanizm kardiotoxyczności wywoływanej przez leki anty-HER2 obejmuje strukturalne i czynnościowe zmiany białek kurczliwych i mitochondriów, ale rzadko prowadzi do śmierci komórek, co tłumaczy potencjał odwracalności tych zmian.

# Leki alkilujące

- np. cyklofosfamid i ifosfamid stosowane w leczeniu raka piersi, płuca, nowotworów ginekologicznych, układu chłonnego, mięsaków mogą wywoływać zapalenie mięśnia sercowego z rozwojem HF, a także zaburzenia rytmu i przewodzenia.



# Hamowanie szlaku sygnałowego czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego

Hamowanie szlaku sygnałowego czynnika wzrostu

śródbłonna naczyniowego (VEGF) (np. bewarucizumab -przeciwciało anti-VEGF) przynosi korzyści pacjentom, u których rozpoznano jeden z kilku różnych guzów litych, ale niektóre z inhibitorów VEGF mogą wywoływać odwracalne lub nieodwracalne kardiologiczne powikłania, zwłaszcza gdy stosuje się je w połączeniu z konwencjonalną chemioterapią lub po niej.

# Chemioterapia a niewydolność serca - postępowanie

- Chorzy, u których ma być zastosowane potencjalnie kardi toksyczne leczenie przeciwnowotworowe powinni mieć ocenioną LVEF przed leczeniem i powtarzane w trakcie tej terapii.
- Stwierdzenie istotnego zmniejszenia LVEF o  $>10\%$  ale nie poniżej  $50\%$  jest wskazaniem do powtórnej oceny LVEF w krótkim czasie, natomiast zmniejszenie LVEF o  $>10\%$  do wartości poniżej  $50\%$  jest wskazaniem do rozpoczęcia leczenia ACEI(lubARB) w skojarzeniu z beta-blokerem
- U chorych z objawową NS lub bezobjawową dysfunkcją serca zaleca się stosowanie ACEI (ARB) i beta-blokerów

# ...y diety, medycyna alternatywna



**lukrečia**



## CAMs i ich interakcje z lekami stosowanymi w niewydolności serca

Produkt CAM	Digoksyna	ACEI/ARBs	$\beta$ -Blokery	Blokery kanału wapniowego	Amiodaron	Warfaryna
Dziurawiec (ziele Świętego Jana)	x	x	x	x	x	x
Sok grejfrutowy		x	x	x	x	x
Żeń-szeń						x
Głóg	x					
Szałwia czerwona (Danshen)						x
Korzeń pluskwicy groniastej (Black Cohosh)		x	x		x	
Zielona herbata						x

CAM – complementary and alternative medicine

## CAMs które mogą być mechanicznie szkodliwe u pacjentów z niewydolnością serca

Produkt CAM	Potencjalnie szkodliwy efekt sercowo-naczyniowy
Tojad mocny	Zwolnienie rytmu serca lub częstoskurcz komorowy
Żeń-Szeń	Nadciśnienie tętnicze przy przewlekłym stosowaniu, zmniejszona reakcja na diuretyki, zwiększona synteza tlenu azotu mogąca powodować hipotensję
Lukrecja	Nadciśnienie tętnicze, retencja płynów
Konwalia	Bradykardia (glikozydy)
Tetrandryna (korzeń Stephanii)	hipotensja (blokuje kanały wapniowe typu L)
Johimbina	Nadciśnienie tętnicze (zwiększa stężenie norepinefryny)



# Jak zminimalizować ryzyko polifarmakoterapii i zwiększyć bezpieczeństwo leczenia

- Na każdej wizycie należy pytać pacjentów o przyjmowane leki, ich dawki i sposób przyjmowania, uwzględniając także suplementy diety i środki OTC.
- Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić potencjalne ryzyko i korzyści dla każdego leku. Leki powinny być sklasyfikowane jako niezbędne do osiągnięcia pożądaných rezultatów lub opcjonalne, z próbą zredukowania lub wyeliminowania opcjonalnych leków.
- Nie powinno się stosować nowych leków do leczenia efektów ubocznych już stosowanych preparatów. Stosowanie leków u pacjentów z niewydolnością serca powinno być ograniczone do leków absolutnie potrzebnych.



Pracownik opieki zdrowotnej powinien działać jak "kapitan" leków i instruować pacjentów, aby zgłaszali, gdy lek zostanie zmieniony lub dodany do obecnej listy.

