

Farmakoterapie chronického srdečního selhání z pohledu nových guidelines ESC 2021

(Pharmacotherapy of chronic heart failure from the viewpoint of the new ESC 2021 guidelines)

Jaroslav Brotánek

Interní klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerova nemocnice, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:
Vložen do systému: 13. 12. 2021
Přijat: 15. 12. 2021
Dostupný online: 17. 1. 2022

Klíčová slova:
Beta-blokátory
Digoxin
Diuretika
Farmakoterapie
Glifloziny
Chronické srdeční selhání
Inhibitory ACE
Ivabradin
Sacubitril/valsartan
Sartany

Keywords:
ACE inhibitors
Beta-blockers
Chronic heart failure
Digoxin
Diuretics
Gliflozins
Ivabradine
Pharmacotherapy
Sacubitril/valsartan
Sartans

SOUHRN

Chronické srdeční selhání je onemocnění s vysokou úmrtností, nemocností a zároveň vedoucí k výraznému zhoršení kvality života nemocných. Naším cílem v léčbě pacientů s tímto onemocněním je zlepšit jejich klinický stav a zároveň snížit jejich mortalitu a četnost hospitalizací pro srdeční selhání. V léčbě chronického srdečního selhání došlo v posledních letech k významnému pokroku, který právě vede ke zlepšení výše uvedených faktorů. V článku předkládám stručné shrnutí farmakoterapie chronického srdečního selhání, která byla uveřejněna v nových guidelines Evropské kardiologické společnosti z roku 2021.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Chronic heart failure is a disease exhibiting high mortality and morbidity and leading to a significant deterioration in the patients' quality of life. Our treatment of patients suffering from this disease aims to improve their clinical condition while reducing their mortality and frequency of hospitalizations for heart failure. In recent years a considerable progress has been made in the treatment of patients with chronic heart failure, which has led to improvements in the above factors. This article offers a brief summary of the pharmacotherapy of chronic heart failure as it was published in the new 2021 guidelines of the European Society of Cardiology.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Jaroslav Brotánek, Interní klinika, 1. a 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerova nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4, e-mail: jaroslav.brotanek@ftn.cz
DOI: 10.33678/cor.2021.141

Tento článek prosím citujte takto: Brotánek J. Farmakoterapie chronického srdečního selhání z pohledu nových guidelines ESC 2021. Cor Vasa 2022;64:61–65.

Úvod

Srdeční selhání je definováno jako klinický syndrom s charakteristickými symptomy (dušnost, otoky dolních končetin, únava) a klinickými známkami městnatosti (zvýšená náplň krčních žil, chrůpky na plicích a otoky). Ve vyspělém světě činí prevalence srdečního selhání v dospělé populaci 1–2 %, ale výrazně narůstá se stoupajícím věkem.^{1,2} U sedmdesátiletých a starších osob již činí > 10 %.³ V Evropě je incidence srdečního selhání okolo 5/1 000 dospělých osob. Mezi hlavní příčiny vzniku srdečního selhání v rozvinutých zemích patří mimo jiné ischemická choroba srdeční a hypertenze.²

I přes význačné pokroky v léčbě srdečního selhání je ale jeho prognóza stále špatná. Dle souboru pacientů z Olmsted County v Minnesotě byla v letech 2000 až 2010 mortalita rok po stanovení diagnózy 20 % a pět let po stanovení diagnózy 53 %.⁴ Studie kombinující výsledky z Framingham Heart Study (FHS) a Cardiovascular Health Study (CHS) uvádí mortalitu pět let po stanovení diagnózy srdečního selhání až 67 %.⁵ Více než 50 % osob se srdečním selháním jsou ženy, na druhé straně ale mají delší dobu přežívání než muži.^{1,6,7} Po stanovení diagnózy srdečního selhání bývají pacienti hospitalizováni v průměru jedenkrát ročně.⁸ Zajímavé je, že velké procento hospitalizací, dle různých studií až 42–63 %, je způsobeno jinými příčinami nežli kardiovaskulárními.⁹ Riziko hospitalizace narůstá až 1,5krát u pacientů, kteří mají zároveň diabetes mellitus.⁹ Tento údaj je velmi závažný, když si uvědomíme, že diabetes mellitus se zároveň vyskytuje u pacientů se srdečním selháním až ve 20–40 % případů.¹⁰ Vyšší riziko přijetí do nemocnice mají rovněž pacienti s fibrilací síní, se zvýšeným body mass indexem, zvýšenou hodnotou glykovaného hemoglobinu a sníženou glomerulární filtrací.¹¹

Nová doporučení

Na kongresu Evropské kardiologické společnosti (ESC) v roce 2021, který kvůli celosvětové pandemii COVID-19 proběhl virtuálně, byla prezentována nová guidelines pro léčbu srdečního selhání. V následujícím přehledu bych se chtěl krátce zmínit o farmakoterapii srdečního selhání a o změnách, které nám přinášejí nová doporučení.

V úvodu musím ještě uvést nový terminologický koncept. Srdeční selhání s ejekční frakcí ve středním pásmu v rozmezí 40–49 % (mid-range ejection fraction, HFmrEF) bylo přejmenováno na heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) a ejekční frakce byla změněna na 41–49 %. Ostatní terminologie – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) a srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF) – zůstala zachována.⁹

V léčbě pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí máme tři hlavní cíle. Prvním z nich je snížení mortality. Druhým cílem je zabránění hospitalizací kvůli zhoršenému srdečnímu selhání. Třetí cíl obnáší zlepšení klinického stavu, funkční kapacity a kvality života pacientů.⁹

Farmakoterapie

Mezi hlavní přístupy v léčbě chronického srdečního selhání patří ovlivnění systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a sympatického nervového systému. K ovlivnění systému RAAS máme v současné době k dispozici tři lékové skupiny. Jedná se o inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), inhibitor angiotenzinových receptorů a neprilysinu (ARNI) a antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA). Sartany jsou doporučovány pouze v případě, že pacient netoleruje ACEI nebo ARNI.⁹ Co se týká zásahu do sympatického nervového systému, tak v tomto případě máme k dispozici beta-blokátory (BB). Avšak BB zasahují rovněž do systému renin-angiotenzin-aldosteron potlačením sekrece reninu. Kombinace ACEI/ARNI, beta-blokátorů a MRA je v současné době považována za jednoznačný základní stavební kámen v léčbě pacientů se srdečním selháním, kteří tuto léčbu tolerují a nemají k ní kontraindikace.¹²

ACEI byly první lékovou skupinou, u které bylo prokázáno snížení mortality a morbidity u pacientů se srdečním selháním. Jednou z prvních studií s ACEI byla studie CONSENSUS, ve které byl pacientům s těžkým symptomatickým srdečním selháním podáván enalapril. Mortalita po jednom roce v léčené větvi poklesla o 31 %.¹³ Později následovaly další studie, jako byly například SAVE a SOLVD. Bylo zjištěno, že je prospěšné titrovat ACEI na maximální tolerovatelnou dávku, protože, jak ukázala studie ATLAS, maximální dávka více snižuje mortalitu a riziko hospitalizace.¹⁴

Sartany jsou v dnešní době doporučovány u pacientů, kteří netolerují ACEI nebo sacubitril/valsartan. Sartany redukuje riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin a snižují riziko hospitalizace pro srdeční selhání u symptomatických pacientů. Avšak žádný ze sartanů určených k léčbě srdečního selhání (losartan, valsartan, candesartan) v provedených studiích neredukoval všechny příčiny mortality.⁹

Beta-blokátory patří mezi jedny z nejdůležitějších léků v terapii srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí. Je u nich podle výsledků četných studií prokázáno, že snižují morbiditu a mortalitu těchto pacientů a zároveň u nich zlepšují symptomy.

K léčbě srdečního selhání jsou indikovány čtyři beta-blokátory – bisoprolol, carvedilol, metoprolol a nebivolol. Při výběru daného BB musíme ale zvažovat i různé odlišnosti jednotlivých látek. Nikdy nebyla (a zřejmě ani nebude) provedena žádná velká studie, která by porovnávala jednotlivé BB proti sobě. Proběhla pouze studie COMET, která srovnávala carvedilol s metoprololem. Prvně jmenovaný se ukázal jako superiorní. Mortalita ze všech příčin byla 34 % u carvedilolu a 40 % u metoprololu. Ne všechny beta-blokátory mají provedeno vícero studií u srdečního selhání. U bisoprololu to jsou studie rovnou tři. Jedná se o studie CIBIS I–III. První z nich – CIBIS I probíhala ještě v období, kdy BB byly kontraindikovány u pacientů s funkční klasifikací NYHA III a vyšší. Tato studie jednoznačně prokázala, že nasazení bisoprololu k léčbě ACEI vedlo k výraznému snížení primárního cílového ukazatele – mortalita poklesla o 25 % a snížil se i počet hospitalizací pro srdeční insuficienci.¹⁶ Studie odhalila i fakt, že bisoprolol pozitivně fungoval i u nemocných s dilatační kardiomyopatií, takže jeho efekt není omezen

pouze na srdeční selhání na podkladě ischemie myokardu. Studie CIBIS II zahrnuje 2 647 nemocných. Osmdesát procent z nich bylo ve třídě NYHA III, ostatní byli v NYHA IV. Jednalo se vesměs o mladší pacienty s průměrným věkem 60 let. Ejekční frakce levé komory byla u pacientů pod 35 %. Pacienti byli standardně léčeni ACEI a diuretiky. V léčené větvi byl pacientům podáván bisoprolol v dávce maximálně 10 mg denně, v kontrolní skupině bylo podáváno placebo. Ačkoliv cílové dávky bisoprololu v průběhu studie dosáhla zhruba polovina pacientů, přesto mortalita poklesla o 34 % oproti placebové skupině. I další výsledky byly výrazně pozitivní. Riziko náhlé smrti v léčené skupině pokleslo o 44 %, počet hospitalizací ze všech příčin se snížil o 20 % a hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání poklesly o 36 %. Všechny tyto výsledky byly hodnoceny jako statisticky významné.¹⁷ V poslední studii CIBIS III bylo porovnáváno, zda je při léčbě srdečního selhání lepší zahájit terapii podáváním ACEI nebo BB. Jedna skupina pacientů dostávala enalapril, po šesti měsících jim byl přidán bisoprolol, druhá skupina měla pořadí medikace přesně obrácené. Výsledky studie ukázaly, že v obou skupinách není rozdíl, proto je prakticky jedno, kterým lékem terapii zahájíme.¹⁸ Možná to, že lékaři u srdečního selhání nasazují ACEI dříve než BB, vychází z historického hlediska, protože studie s ACEI byly prováděny dříve než ty s BB. Když se ale nad situací zamyslíme více, uvědomíme si, že hodně pacientů zvláště v počátku léčby srdečního selhání umírá na náhlou smrt. A když se podíváme na výše uvedený údaj o poklesu rizika náhlé smrti při terapii BB, je samozřejmě na zvážení, kterým lékem terapii zahájíme. V post-hoc analýze studie CIBIS II byli pacienti rozděleni do podskupin podle věku, renálních funkcí, přítomnosti diabetes mellitus a závažnosti srdečního selhání. V tomto projektu bylo prokázáno, že pacienti profitují z podávání bisoprololu napříč všemi rizikovými podskupinami.¹⁹ Ne u všech studií s dalšími BB toto bylo prokázáno. V roce 2010 byla publikována další subanalýza studie CIBIS II, která se zaměřila na sledování vlivu BB podle hodnot renálních funkcí. Pacienti byli rozděleni do podskupin podle hodnot glomerulární filtrace. Bisoprolol při srovnání s placebem snížil riziko úmrtí a riziko hospitalizace ve všech skupinách. Lepší profit měli pacienti se sníženou funkcí ledvin nežli nemocní se zachovanou ledvinovou funkcí.²⁰ I když v úvodu tohoto odstavce jsem uvedl jako jedinou srovnávací studii dvou beta-blokátorů studii COMET, v literatuře je popsána i další studie srovnávající bisoprolol s carvedilolem. Pacientům randomizovaným do dvou skupin k užívání jednotlivého BB v ní byla dále podávána standardní léčba srdečního selhání. Na konci studie bylo echokardiograficky prokázáno, že bisoprolol oproti carvedilolu významněji zlepšoval klidovou ejekční frakci levé komory. Rovněž bisoprolol významně snížil systolický rozměr levé komory a konečný systolický objem levé komory.²¹

Často uváděné nežádoucí účinky BB na lipidový a glycidový metabolismus se ale hlavně pojí s neselektivními beta-blokátory. V současnosti, kdy hlavně užíváme BB s dlouhodobým účinkem a vysokou β_1 -kardioselektivitou, je můžeme pozorovat velmi zřídka nebo vůbec. Například ve studii se srdečním selháním a diabetes mellitus, ve které byl pacientům podáván bisoprolol, došlo spíše ke zlepšení v hodnotách glykovaného hemoglobinu (ze 7,0 na

6,9 %) a nedošlo ke zhoršení plazmatických koncentrací triglyceridů, cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL-cholesterolu) i cholesterolu v lipoproteinech o vysoké hustotě (HDL-cholesterolu).²² Vysoká β_1 -selektivita rovněž umožňuje podávání BB i pacientům s chronickou obstrukční plicní nemocí. U těchto nemocných se velmi často zároveň manifestuje ischemická choroba srdeční a srdeční selhání, na které mnohdy i umírají, a proto podání BB pro ně představuje výrazný benefit.

Výsledky studií s beta-blokátory u srdečního selhání jsou tak jednoznačně přesvědčivé a statisticky významné, že beta-blokátory v současných guidelines mají nejvyšší sílu doporučení IA.⁹

BB samozřejmě musíme nasazovat u klinicky stabilních pacientů a léčbu zahájit nízkou dávkou, kterou postupně titrujeme do maximálně tolerované. Pokud to stav pacienta dovolí, je stejně jako u ACEI vhodné dosáhnout maximální doporučené dávky. Bohužel je poměrně překvapivé, že dle různých průzkumů dosahuje cílových dávek BB jen poměrně malé procento pacientů. Tento fakt prokázal například český multicentrický prospektivní registr FAR NHL (FARmakologie a NeuroHumorální aktivace), který sledoval pacienty s chronickým srdečním selháním. V tomto registru vysoké dávky BB dosáhlo pouze 17 % pacientů. Pacienti byli v registru rozděleni do tří skupin podle dávky BB. V první skupině dostávali nízkou dávku BB, která byla nižší než dvojnásobná zahajovací dávka podle guidelines ESC. Vysoká dávka se blížila cílové. Mezi oběma póly byla stanovena dávka střední. Nízkou dávku dostávalo 20 % pacientů a střední 57 % nemocných. Na druhou stranu je nutné podotknout, že BB v tomto registru byly nejčastěji podávány léky, dostávalo je 93,8 % pacientů, pomyslnou druhou příčku obsadily ACEI a sartany s 88,4 %. Z výsledků sledování v registru vyplynulo, že nižší dávky BB byly podávány pacientům s hypotenzí, dále pacientům, kteří byli více nemocní – měli například nižší glomerulární filtraci, nižší ejekční frakci levé komory a vyšší hodnotu N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP). Medián tepové frekvence ve FAR NHL registru byl 72 tepů/minutu a krevního tlaku 120/80 mm Hg, takže je vidět, že rezerva pro podávání BB jistě existuje.²³ Ale i v klinických studiích s BB bylo dosahováno cílových dávek pouze u 43–68 % pacientů.²⁴ Nad touto situací bychom se bezesporu měli zamyslet, a je-li to možné, případně modifikovat další souběžnou medikaci, abychom se alespoň přiblížili cílové dávce BB. Jak prokázala metaanalýza, kterou provedl McAlister se svými spolupracovníky, každé snížení tepové frekvence o pět tepů/minutu vede k poklesu mortality o 18 %.²⁵ Na druhou stranu je ale lepší podat alespoň menší tolerovanou dávku BB nežli žádnou.²³

Veškeré studie s beta-blokátory a ACEI jednoznačně prokázaly, že obě lékové skupiny, podáváme-li je samostatně, významně snižují mortalitu pacientů s chronickým srdečním selháním. V okamžiku, kdy ale v léčbě využijeme kombinace obou lékových skupin, pak dosáhneme snížení mortality až o 46 %!²⁶

Antagonisty mineralokortikoidních receptorů (spironolacton a eplerenon) je doporučeno podávat všem pacientům s HFrEF, kteří zároveň užívají ACEI a BB. Jejich podání vede ke snížení mortality a četnosti hospitalizací pro srdeční selhání. Nesmíme opomenout ani to, že MRA

zlepšují symptomy pacientů.^{27,28} Eplerenon vyvolává méně nežádoucích účinků nežli spironolacton, zvláště méně způsobuje gynekomastii.

Ač byl vyvinut relativně nedávno, inhibitor angiotenzinových receptorů a neprilysinu (ARNI) si už vydobyl svoje stabilní místo v léčbě srdečního selhání. Ve studii PARADIGM-HF byl sacubitril/valsartan srovnáván s ACEI enalapilem. Primární cílové ukazatele (mortalita z kardiovaskulárních příčin, celková mortalita a snížení hospitalizací pro srdeční selhání) byly statisticky vysoce pozitivní ve prospěch ARNI.²⁸ Sacubitril/valsartan je indikován jako náhrada ACEI nebo sartanu u pacientů s ejekční frakcí $\leq 35\%$ a glomerulární filtrací > 30 ml/min/1,73 m², kteří jsou přes optimální léčbu včetně ACEI/sartanu, BB a MRA stále symptomatictí v klasifikaci NYHA II–III. Kromě výše uvedených pozitivních vlastností sacubitril/valsartan snižuje incidenci diabetes mellitus, který vyžaduje léčbu inzulinem, redukuje pokles glomerulární filtrace a zlepšuje symptomy a kvalitu života nemocných.^{29–31}

V oblasti farmakoterapie byly do současných doporučení zařazeny nové léky, kterými jsou inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) neboli glifloziny. Jedná se o léky, které byly původně vyvíjeny a určeny k léčbě diabetes mellitus. Jejich mechanismus účinku je založen na blokádě kotransportéru pro sodík a glukózu SGLT2 v ledvinách. Tento transportér je odpovědný za reabsorpci glukózy z glomerulárního filtrátu zpět do krevního oběhu. Pomocí něj se vstřebá zpět do organismu asi 90 % glukózy (což denně činí asi 180 g).^{32,33} To, že glifloziny mají i významné kardioprotektivní účinky, bylo prvně prokázáno ve studii EMPA-REG OUTCOME. Do studie bylo zařazeno více než 7 000 pacientů s diabetes mellitus 2. typu a vysokým kardiovaskulárním rizikem. Terapie empagliflozinem snížila mortalitu na kardiovaskulární onemocnění o 38 %, celkovou mortalitu o 32 % a počet hospitalizací pro srdeční selhání o 35 %.³⁴ Další významnou studií v tomto směru byla studie DAPA-HF. Byla první studií u pacientů se srdečním selháním i bez diabetes mellitus. Primárním cílovým ukazatelem ve studii bylo úmrtí na kardiovaskulární onemocnění nebo zhoršení srdečního selhání vyžadující hospitalizaci nebo urgentní vyšetření. Dapagliflozin snížil tento cílový ukazatel o 26 %. Důležitý je i fakt, že pozitivní účinky dapagliflozinu byly pozorovány jak u diabetiků, tak i u pacientů bez diabetes mellitus.³⁵ Podobně jako DAPA-HF byla uspořádána i studie EMPEROR-Reduced s empagliflozinem. V této studii kombinovaný primární cílový ukazatel (hospitalizace pro srdeční selhání a úmrtí z kardiovaskulárních příčin) byl snížen o 25 %.³⁶

Na základě všech těchto studií bylo Evropskou kardiologickou společností doporučeno podávat dapagliflozin a empagliflozin u pacientů s HFrEF, kteří jsou již optimálně léčeni kombinací ACEI/ARNI, BB a MRA bez ohledu na přítomnost diabetes mellitus.⁹

Diuretika se doporučují ke zmírnění symptomů a známek městnání u pacientů s HFrEF. Vliv na mortalitu a morbiditu nikdy nebyl hodnocen. Avšak jedna metaanalýza naznačuje, že kličková diuretika a thiazidy vedou ke snížení rizika úmrtí a zhoršení srdečního selhání ve srovnání s placebem u pacientů s HFrEF.³⁷ Kličková diuretika vyvolávají kratší a intenzivnější diuretickou odpověď nežli

thiazidy. V léčbě se dá ale využít synergický efekt obou skupin k léčbě rezistentních otoků.

Krátce se ještě zmíním o dalších lécích. Jedním z nich je ivabradin. Je indikován k podání u symptomatických pacientů se sinusovým rytmem, ejekční frakcí $\leq 35\%$ a přetrvávající tepovou frekvencí ≥ 70 /min, kteří jsou léčeni kromě ACEI/ARNI, MRA i maximální dávkou BB nebo BB netolerují či jsou u nich kontraindikováni.⁹

O podání digoxinu můžeme uvažovat u pacientů se symptomatickým srdečním selháním a sinusovým rytmem, abychom u nich snížili riziko hospitalizace. U symptomatických pacientů s HFrEF a fibrilací síní se digoxin osvědčuje ke zpomalení tepové frekvence. Na druhé straně se však objevují zjištění, která naznačují možnost vyššího rizika příhod (mortalita a hospitalizace pro srdeční selhání) u pacientů s HFrEF a fibrilací síní, kteří užívají digoxin. Výsledky metaanalýz ale nejsou jednoznačné.⁹

Intravenózní suplementace železa (Fe) je doporučována u pacientů hospitalizovaných pro srdeční selhání s ejekční frakcí $\leq 50\%$ a deficitem Fe definovaným poklesem feritinu v séru a saturace transferinu. Suplementace má snížit riziko hospitalizací pro srdeční selhání.⁹

Kombinace hydralazinu a izosorbid dinitrátu, která byla testována u afroamerické populace ve studii A-HEFT, prokázala pozitivní vliv na mortalitu u srdečního selhání. Hydralazin ale nyní v České republice není v tabletové formě k dispozici, proto tuto léčbu nemůžeme využít.³⁸

Závěr

Srdeční selhání je na jedné straně nesmírně závažné onemocnění s vysokou mortalitou již při stanovení diagnózy, na straně druhé přináší nesmírnou ekonomickou zátěž pro zdravotní systém. Obrovský rozmach v oblasti farmakoterapie u tohoto onemocnění přináší výrazné šance pro nemocné a pro zlepšení jejich zdravotního stavu i jejich prognózy. Pokračující výzkum přinese jistě v brzké době další nové léky, které v tomto článku nezmiňuji, ale které mají již velmi slibné výsledky z provedených klinických studií.

Financování

Tento článek vznikl za finanční podpory společnosti Merck spol. s r. o.

Literatura

1. Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018;391:572–580.
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789–1858.
3. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016;18:242–252.
4. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015;175:996–1004.

5. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2018;6:678–685.
6. Shah RU, Klein L, Lloyd-Jones DM. Heart failure in women: epidemiology, biology and treatment. *Womens Health (Lond)* 2009;5:517–527.
7. Motiejunaite J, Akiyama E, Cohen-Solal A, et al. The association of long-term outcome and biological sex in patients with acute heart failure from different geographic regions. *Eur Heart J* 2020;41:1357–1364.
8. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, et al. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalisation, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J* 2014;35:25–32.
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726.
10. Packer M, Anker SD, Butler J. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413–1424.
11. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137–1146.
12. Gayat E, Arrigo M, Littnerova S, et al. Heart failure oral therapies at discharge are associated with better outcome in acute heart failure: a propensity-score matched study. *Eur J Heart Fail* 2018;20:345–354.
13. The CONSENSUS Trial Study Group. Enalapril for congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;317:1349–1351.
14. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS study group. *Circulation* 1999;100:2312–2318.
15. Wilson PP, Swedberg K, Cleland JGF, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7–13.
16. CIBIS Investigators and committees. A Randomized Trial of β -Blockade in Heart Failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994;90:1765–1773.
17. CIBIS-II Investigators and committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
18. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112:2426–2435.
19. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, et al. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:469–479.
20. Castagno D, Jhund PS, McMurray JJV, et al. Improved survival with bisoprolol in patients with heart failure and renal impairment: an analysis of the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II) trial. *Eur J Heart Fail* 2010;12:607–616.
21. Hossain MA, Ahmed K, Kabir MF, et al. A comparative study of bisoprolol with carvedilol on LV systolic function in patients with chronic heart failure. *Univ Heart J* 2018;14:3–8.
22. Wai B, Kearney LG, Hare DL, et al. Beta blocker use in subjects with type 2 diabetes mellitus and systolic heart failure does not worsen glycaemic control. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:14.
23. Lábr K, Špinar J, Pařenica J, et al. Betablokátory v registru chronického srdečního selhání FAR NHL. *Kardiolog Rev Int Med* 2017;19(1):68–72.
24. Málek F. Optimalizace léčby pacientů se srdečním selháním. *Med Prom* 2020;1:28–31.
25. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150:784–794.
26. Widimský J jr., Widimský J, et al. Hypertenze. Praha: Triton, 2014.
27. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
28. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Heart failure and inhibition of renin-angiotensin-aldosterone system. *Cor Vasa* 2018;60:e263–e273.
29. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
30. Seferovic JP, Claggett B, Seidemann SB, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:333–340.
31. Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail* 2018;6:489–498.
32. Špinar J, Vítovec J, Špinarová L. SGLT2 (glifloziny) antidiabetika, antihypertenziva nebo léky na srdeční selhání? *Kardiolog Rev Int Med* 2017;19(3):195–200.
33. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2008;14:782–790.
34. Zinman B, Wanner CH, Lachin JM, et al. The EMPA-REG OUTCOME investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.
35. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008.
36. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413–1424.
37. Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149–158.
38. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Moderní trendy ve farmakologické léčbě srdečního selhání. *Klin Farmakol Farm* 2021;35(2):54–59.