

Zaostřeno na léčbu srdečního selhání dle inovace guidelines 2023

(Focused on heart failure treatment according to the updated 2023 guidelines)

Jaroslav Brotánek

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 17. 3. 2024

Přijat: 17. 3. 2024

Dostupný online: 25. 3. 2024

Klíčová slova:

Akutní a chronické srdeční selhání

Derizomaltóza železa

Diuretika

Finerenon

Glifloziny

Sacubitril/valsartan

Keywords:

Acute and chronic heart failure

Diuretics

Ferric derisomaltose

Finerenone

Gliflozins

Sacubitril/valsartan

SOUHRN

Akutní a chronické srdeční selhání stále představují velmi závažný a prioritní problém současné kardiologie. V současné době se v léčbě srdečního selhání objevují nové, moderní léky a zároveň se u této diagnózy rozšiřují možnosti jejich dalšího použití. Tyto poznatky byly shrnuty v aktualizaci guidelines pro srdeční selhání Evropské kardiologické společnosti v roce 2023. Článek přináší stručné shrnutí novinek ve farmakoterapii dle těchto doporučení.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Acute and chronic heart failure remains a very serious and high priority problem in contemporary cardiology. New, modern drugs are currently emerging in the treatment of heart failure while the possibilities of their further use for this diagnosis are being expanded. These findings have been summarized in the 2023 update of the European Society of Cardiology Guidelines for heart failure. This article provides a brief summary of the new developments in pharmacotherapy based on the above recommendations.

Úvod

Srdeční selhání stále představuje výrazný celosvětový zdravotní problém. Odhadem srdeční selhání postihuje asi 1–2 % populace na celém světě, což v absolutním čísle činí více než šedesát milionů lidí.¹ Vztáhneme-li tato data pouze na Evropskou unii, tak v ní srdečním selháním trpí asi devět milionů osob. V České republice jsou srdečním selháním postižena asi 3 % populace a každoročně nově přibude asi 40 000 osob s tímto onemocněním. Prevalence srdečního selhání výrazně narůstá s věkem. Ve věku nad 70 let je jeho výskyt více než 10 %.² Odhaduje se, že ve věku nad 80 let je jeho četnost až 20 %. To, že výskyt srdečního selhání narůstá s věkem, je dáno několika

faktory. Prvním z nich je jistě obecné stárnutí populace ve vyspělém světě. Druhým faktorem je snížení mortality pacientů s akutními kardiovaskulárními příhodami, především s akutním infarktem myokardu. U těchto pacientů je v budoucnu větší riziko rozvoje srdeční insuficience.³ Z dalších rizikových faktorů, které se mohou podílet na vzniku srdečního selhání, nelze opomenout kouření, diabetes mellitus, hypertenzi a obezitu. Zvláště je nutno v tomto směru upozornit na diabetes mellitus, jehož souběžný výskyt u nemocných se srdečním selháním je až 30 %, v případě hospitalizace pacienta až 40 %.⁴ Nepochybný nepřímý vliv na počet případů srdečního selhání mohla mít i proběhlá pandemie covidu-19, která jistě zapříčinila omezení preventivních prohlídek. Zároveň vedla

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, Česká republika, e-mail: jaroslav.brotanek@ftn.cz

DOI: 10.33678/cor.2024.025

i ke zhoršení obezity v populaci a ke zvýšené konzumaci alkoholu ve společnosti.

Ačkoliv se prognóza srdečního selhání značně zlepšila, není stále optimální a nadále přetrvává zhoršená kvalita života. Jak vyplývá z dat souboru pacientů z Olmsted County v Minnesotě v letech 2000 až 2010, mortalita srdečního selhání dosahovala rok po stanovení diagnózy 20 % a pět let po stanovení diagnózy 53 %.⁵

Srdeční selhání je onemocnění, které je provázáno větším počtem hospitalizací pacientů, čímž výrazněji finančně zatěžuje státní zdravotní systémy. Odhaduje se, že ve vyspělém světě dojde v následujících 25 letech k 50 % nárůstu hospitalizací pro srdeční selhání.⁶ Pacienti po stanovení diagnózy srdečního selhání bývají hospitalizováni v průměru jedenkrát ročně.⁷ Riziko hospitalizace je rovněž 1,5krát zvýšeno u pacientů s diabetes mellitus.¹ Mezi další predisponující faktory pro hospitalizaci u pacientů se srdečním selháním patří fibrilace síní, vyšší index tělesné hmotnosti, vyšší hodnota glykovaného hemoglobinu a snížená glomerulární filtrace.⁸

Aktualizace guidelines pro léčbu srdečního selhání

I když jsem v předchozím odstavci vyjmenoval značně chmurné vyhlídky pacientů se srdečním selháním, v posledních letech však pro pacienty s touto diagnózou přece jen nastávají rozhodně příznivější časy.

Na výročním kongresu Evropské kardiologické společnosti v Amsterdamu v srpnu 2023 byla prezentována aktualizace doporučení pro léčbu srdečního selhání z roku 2021.⁹ Od vydání posledních guidelines v roce 2021 bylo publikováno více než deset randomizovaných klinických studií, které vedly k přehodnocení některých přístupů v léčbě srdečního selhání. Týkají se tří hlavních oblastí v léčbě srdeční insuficience:

- léčba chronické srdeční insuficience u pacientů s mírně sníženou ejekční frakcí (HFmrEF) a zachovanou ejekční frakcí (HFpEF),
- léčba akutního srdečního selhání,
- léčba pacientů s komorbiditami.

Léčba chronického srdečního selhání

Co se týká prvního bodu, v předchozích guidelines nebyla obsažena žádná doporučení pro použití inhibitorů sodíko-glukózoového kotransportéru 2 (SGLT2 neboli gli-flozinů) u symptomatických pacientů s mírně sníženou (HFmrEF) či zachovanou (HFpEF) ejekční frakcí levé komory. V době jejich publikace totiž neexistovala žádná data, která by vycházela z nějaké provedené randomizované studie. V tomto směru však přinesly průlom dvě studie – EMPEROR-Preserved a DELIVER. Do studie EMPEROR-Preserved bylo zařazeno celkem 5 988 pacientů se srdečním selháním, kteří měli ejekční frakci > 40 % a zároveň elevaci N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) > 300 pg/ml u sinusového rytmu a > 900 pg/ml v přítomnosti fibrilace síní. Nemocní byli dobře léčeni, 80 % z nich dostávalo inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), sartan nebo sacubitril/val-

sartan, 86 % užívalo betablokátory a 37 % antagonisty mineralokortikoidních receptorů. Pacienti byli randomizováni do dvou větví, v první bylo podáváno placebo, ve druhé empagliflozin 10 mg denně. Průměrná délka studie byla 26,2 měsíce. Podávání empagliflozinu vedlo ke snížení kombinovaného cílového ukazatele, který byl složen z úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání, o 21 %. Léčba empagliflozinem rovněž snížila počet prvních hospitalizací pro srdeční selhání. Velmi důležitý je i fakt, že výsledný léčebný efekt u pacientů nebyl závislý na velikosti ejekční frakce levé komory a rovněž na přítomnosti diabetes mellitus.¹⁰ Výsledky studie EMPEROR-Preserved jsou velmi podobné výsledkům, které přinesla její předchůdkyně, studie EMPEROR-Reduced, která však byla provedena s empagliflozinem u pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí (HFrEF).¹¹

Druhou průlomovou studií byla o rok později prezentovaná studie DELIVER s dapagliflozinem. Podobně jako ve studii EMPEROR-Preserved byli zařazeni pacienti s ejekční frakcí levé komory > 40 %. Do sledování byli však zařazeni i pacienti, kteří měli dokumentovanou nižší ejekční frakci nežli 40 %, ale v okamžiku studie byla již funkce levé komory vylepšena na více než 40 %. I v této studii bylo požadováno zvýšení natriuretických peptidů (≥ 300 pg/ml u sinusového rytmu a ≥ 600 pg/ml u fibrilace síní). V léčebné větvi studie bylo podáváno 10 mg dapagliflozinu denně. Průměrná délka sledování činila 2,3 roku. Při hodnocení výsledků došlo k téměř 20% snížení kombinovaného cílového ukazatele složeného z úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání.¹²

Na základě výsledků těchto studií byly podle aktualizovaných doporučení pro léčbu srdečního selhání do léčby srdečního selhání s mírně sníženou ejekční frakcí a zachovanou ejekční frakcí zařazeny dapagliflozin a empagliflozin, a to s nejvyšší silou důkazů I A. Dapagliflozin a empagliflozin tak můžeme použít k léčbě srdečního selhání s jakoukoliv ejekční frakcí LK.

Podle Evropské kardiologické společnosti u pacientů s HFmrEF lze k léčbě dále užít diuretika, betablokátory, antagonisty mineralokortikoidních receptorů a ACEI, sartany a sacubitril-valsartan (inhibitory angiotenzinových receptorů a neprilysinu, ARNI). Nasazení posledně jmenovaného můžeme zvažovat na základě studie PARAGON-HF. Více než 4 800 osob bylo randomizováno do větví léčených ARNI oproti valsartanu. Jako primární cílové ukazatele byly stanoveny hospitalizace pro srdeční selhání a mortalita z kardiovaskulárních příčin. Ve větvi léčené ARNI bylo sice zaznamenáno snížení primárního cílového ukazatele o 13 %, ale tato hodnota nedosáhla statistické významnosti.¹³ Při subanalýzách jednotlivých skupin pacientů se však ukázalo, že některé z nich z léčby ARNI profitovaly více a data dosahovala i statistické významnosti. Jednalo se zvláště o nemocné s ejekční frakcí 57 % a nižší (v rozmezí 40–57 %). Post-hoc analýza ukázala, že z léčby ARNI více profitovali lidé, kteří nedávno prodělali hospitalizaci pro srdeční selhání.¹⁴ Další studií je PARAGLIDE-HF. Studie probíhala ve Spojených státech amerických a v Kanadě a randomizovala 466 pacientů k podávání buď ARNI, nebo samotného valsartanu. ARNI výrazněji snížilo hodnoty NT-proBNP po čtyřech a osmi týdnech léčby, výsledek ale nebyl signifikantní. Rovněž došlo k nesignifikantnímu snížení sekundárních cílových ukazatelů, kam

patřilo úmrtí z kardiovaskulárních příčin, hospitalizace pro srdeční selhání a akutní návštěva zdravotnického zařízení pro srdeční selhání. U ARNI bylo zároveň pozorováno snížení rizika zhoršování funkce ledvin.¹⁵

Léčba akutního srdečního selhání

V léčbě akutního srdečního selhání nová doporučení zdůrazňují velký význam časně zahájené a dostatečně intenzivní léčby srdeční insuficience ještě během hospitalizace pro toto onemocnění. Opírají se o výsledky studie STRONG-HF. Hospitalizace pacienta pro srdeční selhání je velmi vhodným obdobím pro optimalizaci a intenzifikaci léčby. Optimalizace léčby vede ke snížení rizika dalších hospitalizací a úmrtí a vede ke zlepšení kvality života nemocných. Mortalita během hospitalizace činí zhruba 4–6 %, riziko další hospitalizace nebo úmrtí během následujícího roku dosahuje 10–30 %.¹⁶ Dr. Antonio Bayes Genis z University Hospital Germans Trias and Pujol de Badalona ve Španělsku na kongresu Evropské kardiologické společnosti (ESC) v Amsterdamu zdůraznil, že srdeční selhání je hlavní příčinou hospitalizací osob starších 65 let. K rehospitalizaci dochází až ve 30 % do 90 dnů od propuštění a více než třetina pacientů je opakovaně hospitalizována v prvním půlroce od propuštění. Každá rehospitalizace výrazně zvyšuje riziko dalších hospitalizací, riziko dalších akutních ošetření a mortality.¹⁷

Studie STRONG-HF zařadila 1 078 pacientů hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání se sníženou i zachovanou ejekční frakcí levé komory. Byli rozděleni do větve s vysokou intenzitou léčby a do kontrolní větve, kde byla podávána léčba dle standardů dané země. Cílem první kontroly v intenzivně léčené skupině bylo dosáhnout minimálně polovičních dávek doporučené medikace, která zahrnovala ACEI, sartan či ARNI a betablokátor a antagonistu mineralokortikoidních receptorů. Titrace na maximální dávku byla prováděna v následujících čtrnácti dnech. V následujících 12 týdnech od randomizace byly prováděny kontrolní vizity, které sledovaly snášenlivost a bezpečnost podávané medikace, dále byly prováděny laboratorní kontroly včetně stanovení NT-proBNP. Studie byla ukončena po 180 dnech. Ve skupině aktivně léčené, kde bylo dosahováno vyšších nebo maximálních dávek léků, bylo prokázáno významné snížení kombinovaného cílového ukazatele – rizika rehospitalizace pro srdeční selhání a celkové mortality o 34 %. Stran nežádoucích účinků léčby byl zaznamenán větší výskyt hyperkalemie, zhoršení renálních funkcí nebo hypotenze v intervenované skupině. Četnost výskytu závažných a fatálních komplikací byla ale v obou větvích studie stejná.¹⁸

Aktualizované guidelines rovněž připomínají studii EMPULSE. Jako jedna z prvních tato studie hodnotila vliv gliflozinů, zde jmenovitě empagliflozinu, u pacientů s dekompenzací srdečního selhání. Do studie byli zařazeni pacienti s akutním srdečním selháním bez ohledu na ejekční frakci levé komory a přítomnost diabetes mellitus. Pacienti byli randomizováni do pěti dnů od přijetí do nemocnice a nemohli být v okamžiku vstupu do studie hemodynamicky nestabilní. Rovněž byli vyloučeni nemocní, kteří v posledních šesti hodinách dostávali intravenózní vazodilatátory, včetně nitrátů či pozitivně inotropní látky

v posledních 24 hodinách. Požadována byla rovněž koncentrace NT-proBNP > 1 600 pg/ml, u pacientů s přítomnou fibrilací síní musela být hodnota ještě o 50 % vyšší. V jedné větvi studie byl podáván empagliflozin 10 mg denně, ve druhé bylo podáváno placebo. Primární cílový ukazatel byl složen ze čtyř složek: úmrtí, počet událostí srdečního selhání (hospitalizace pro srdeční selhání, urgentní návštěva pro srdeční selhání nebo neplánovaná ambulantní kontrola), doba do první události srdečního selhání a změna hodnoty v Kansaském dotazníku kvality života mezi vstupem a 90. dnem. Empagliflozin prokázal svoji výbornou účinnost, protože kombinovaný cílový ukazatel poklesl o 36 %. Rovněž se ukázal být lékem bezpečným, protože nežádoucí účinky byly shodné v obou studijních větvích, a dokonce počet nežádoucích účinků, které vyžadovaly přerušení léčby, byl vyšší v placebové větvi.¹⁹

Chtěl bych zde zmínit ještě sice malou, ale randomizovanou studii německých autorů EMPAG-HF. Studie hodnotila diuretický efekt empagliflozinu u pacientů s akutním srdečním selháním podávaného spolu s kličkovým diuretikem. Limitací je, že pro posílení diuretického efektu byla zvolena dávka 25 mg empagliflozinu denně. Studie prokázala vyšší celkovou diurézu ve větvi s empagliflozinem a také vyšší účinnost furosemidu při přidání empagliflozinu. Studie potvrdila vliv empagliflozinu jako mírného diuretika, které ale může vést ke snížení dávky kličkového diuretika.²⁰ Podobné výsledky, které potvrzují, že podávání gliflozinů může vést k redukci diuretické léčby, přinesla studie CHAMPION.²¹ Do studie bylo zařazeno 1 189 pacientů, kteří užívali empagliflozin. Jedna třetina navíc užívala diuretika, zbylé dvě třetiny byly bez diuretik, proto byly považovány za skupinu kontrolní. V první sledované třetině pacientů (439 osob) došlo u 122 pacientů k vysazení diuretik či snížení jejich dávky.

Diuretikům se věnovaly i dvě studie ADVOR a CLOROTIC. První z nich zkoumala přidání acetazolamidu 500 mg i.v. ke kličkovému diuretiku u akutního srdečního selhání se známkami městnání. Přidání acetazolamidu vede k lepší dekongesci po třech dnech, zvyšuje diurézu a natriurézu a zkracuje délku hospitalizace. Ve studii nedošlo k ovlivnění mortality a počtu rehospitalizací, ale to mohlo být ovlivněno velikostí souboru. Ačkoliv výsledky studie ADVOR podporují přidání acetazolamidu ke standardní diuretické terapii, je jistě vhodný další výzkum zvláště v otázkách bezpečnosti léčby.²² Bohužel v České republice acetazolamid v intravenózní formě není zatím registrován. Druhá se zabývala otázkou, zda přidání hydrochlorothiazidu k intravenózní léčbě furosemidem je účinné a bezpečné. Pacienti s akutním srdečním selháním byli randomizováni do dvou větví, kdy v jedné byl podáván spolu s furosemidem hydrochlorothiazid, ve druhé placebo. Kombinovaným cílovým ukazatelem studie bylo snížení tělesné hmotnosti a zlepšení dušnosti. Po 72 hodinách terapie byla v kombinované větvi prokázána výrazná redukce hmotnosti a zvýšená diuréza. Změny v dušnosti však byly podobné v obou větvích studie. Při kombinované terapii docházelo k častějšímu zhoršení renálních funkcí. Progrese renální insuficience je obecně negativním prognostickým znakem u pacientů s akutním srdečním selháním. V této studii ale v kombinované větvi mortalita a rehospitalizace zvýšeny nebyly. Dosažení výraznější dekongescce by tak mohlo působit protektivně i přes zhoršení renální funkce.²³

Léčba pacientů s komorbiditami

Aktualizovaná guidelines se rovněž zabývají pacienty s komorbiditami. Jedná se o prevenci vzniku srdečního selhání u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a s chronickým onemocněním ledvin. Vycházejí z poznatků, které přinesly hlavně studie DAPA-CKD a EMPA-KIDNEY a metaanalýzy čtyř studií. Do studie DAPA-CKD bylo zařazeno 4 304 pacientů s chronickým onemocněním ledvin s odhadovanou glomerulární filtrací 25–75 ml/min/1,73 m², poměrem albumin/kreatinin 200–5 000 mg/g (22,6–565 mg/mol) a s diabetes mellitus 2. typu nebo bez něj. Anamnézu srdečního selhání mělo 11 % zařazených pacientů. Studie byla předčasně ukončena, protože dapagliflozin snížil ve srovnání s placebem u pacientů primární kompozitní cílový ukazatel (trvalý pokles odhadované glomerulární filtrace o nejméně 50 %, terminální selhání ledvin vyžadující náhradu funkce ledvin nebo úmrtí z renálních či kardiovaskulárních příčin) o 39 % bez rozdílu mezi diabetiky a nediabetiky. Dapagliflozin současně snížil celkovou mortalitu i mortalitu z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání.²⁴ Do studie EMPA-KIDNEY byli zařazeni dospělí pacienti s chronickým onemocněním ledvin s odhadovanou glomerulární filtrací 20–45 ml/min/1,73 m², zde bez ohledu na albuminurii, a dále nemocní s glomerulární filtrací 45–90 ml/min/1,73 m² s poměrem albumin/kreatinin v moči > 200 mg/g. Jako v předchozí studii se opět jednalo jak o diabetiky, tak i jedince bez diabetes mellitus. Pacienti museli užívat inhibitor renin-angiotenzinového systému, pokud u nich byl indikovaný a tolerovaný. I v této studii mělo 10 % pacientů v anamnéze srdeční insuficienci. Studie prokázala snížení kombinovaného cílového ukazatele, což byla progresse chronického onemocnění ledvin a úmrtí z kardiovaskulárních příčin.²⁵

Guidelines se v této oblasti dále rovněž opírají o metaanalýzy čtyř studií, již zmiňované DAPA-CKD a EMPA-KIDNEY, dále o studie CREDENCE s canagliflozinem²⁶ a SCORED se sotagliflozinem.²⁷ Na základě výsledků, které vzešly z těchto studií, jsou glifloziny indikovány k podávání u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a diabetes mellitus 2. typu ke snížení rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání.⁹

V této kapitole se doporučení také věnují finerenonu. Na rozdíl od spironolactonu a eplerenonu je finerenon nesteroidní selektivní antagonist mineralokortikoidních receptorů.²⁸ Finerenon se na mineralokortikoidní receptor váže jiným způsobem než steroidní látky. Inhibuje tak aktivaci určitých kofaktorů, které vedou k expresi genů, jež jsou odpovědné za patofyziologii zánětu, fibrotizaci a hypertrofii tkání.²⁹ Při chronickém onemocnění ledvin a kardiorenálních syndromech dochází k výrazné aktivaci mineralokortikoidního receptoru. Toto vede k zánětu a výrazné fibrotizaci ve tkáni ledvin a v kardiovaskulárním aparátu.³⁰ Na rozdíl od léků, které ovlivňují hemodynamické parametry v ledvině, a léků, které ovlivňují metabolické parametry, zvláště glykemii u diabetes mellitus, působí finerenon pozitivně právě na zánět a fibrotizaci tkání.³¹

S finerenonem byly provedeny dvě studie, které měly krásné, z oper odvozené názvy – FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD. Ve studii FIDELIO-DKD bylo randomizováno 5 734 pa-

cientů s renální insuficiencí a diabetes mellitus 2. typu, s prokázanou perzistentní albuminurií (> 30 mg/g až 5 000 mg/g), glomerulární filtrací 25 až 75 ml/min/1,73 m² a koncentrací draslíku v séru ≤ 4,8 mmol/l. Pacienti byli randomizováni 1 : 1 do skupiny léčené finerenonem a placebem. U pacientů v léčené skupině se projevilo nižší riziko primární cílové příhody (definované jako selhání ledvin nebo trvalý pokles odhadované glomerulární filtrace o ≥ 40 % oproti výchozí hodnotě nebo úmrtí z renálních příčin) než u pacientů ve srovnávací větvi s placebem (17,8 vs. 21,1 %). Sekundární kompozitní cílový ukazatel sestával z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody a hospitalizace pro srdeční selhání. Zde byl výsledek 13,0 a 14,8 %. Hyperkalemie, která by vyžadovala přerušení léčby, se vyskytla u 2,3 % pacientů léčených finerenonem oproti 0,9 % v placebové skupině.³² Studie FIGARO-DKD podobně randomizovala 7 352 pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickou renální insuficiencí a přetrvávající albuminurií. Hlavní cíle ale byly opačné než v předchozí studii. Primárním cílovým ukazatelem zde byl kompozit sestávající z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody a hospitalizace pro srdeční selhání. Sekundární cílový ukazatel byl složen z renálního selhání, setrvalého poklesu odhadované glomerulární filtrace o 40 % a více a úmrtí z renálních příčin. V léčené skupině byl primární cílový ukazatel nalezen ve 12,4 % případů oproti 14,2 % u placeba. Na jeho pozitivním výsledku se výrazně podílel fakt, že ve skupině pacientů léčených finerenonem došlo ke statisticky významnému poklesu počtu hospitalizací pro srdeční selhání oproti placebu (3,2 % vs. 4,4 %). Úmrtí na kardiovaskulární onemocnění ovlivněno nebylo. Sekundární cílový ukazatel se vyskytl ve finerenonem léčené skupině u 9,5 % pacientů versus 10,8 % ve skupině placebové.³³ Metaanalýza ze studií FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD, studie FIDELITY potvrdila, že finerenon vedl ke snížení rizika morbiditu a mortality z kardiovaskulárních příčin o 14 % a zároveň významně redukoval riziko progresse chronické renální insuficience o 23 % proti placebu.³⁴ Na základě těchto údajů Evropská kardiologická společnost doporučuje podávání finerenonu v prevenci hospitalizace pro srdeční selhání u pacientů s chronickým selháním ledvin a diabetes mellitus 2. typu.⁹

Již v minulých guidelines pro srdeční selhání z roku 2021 ESC doporučovala užívání železa při jeho deficitu v organismu u pacientů se srdečním selháním. Aktualizace guidelines z roku 2023 poukazuje na nově publikovanou studii IRONMAN. Do ní byli zařazeni pacienti se srdečním selháním, ejekční frakcí levé komory ≤ 45 % a sérovou koncentrací feritinu < 100 µg/l nebo saturací transferinu < 20 %. Tyto osoby byly randomizovány k podávání derizomaltózy železa nebo zvyklé péči. Léčba derizomaltózou železa vedla ke snížení primárního cílového ukazatele – hospitalizací pro srdeční selhání a úmrtí z kardiovaskulárních příčin.³⁵ Na základě těchto údajů a dat z metaanalýz z dalších studií aktualizovaná guidelines doporučují intravenózní podávání železa u symptomatických pacientů s HFrEF, HFmrEF a s nedostatkem železa ke zmírnění příznaků srdečního selhání, zlepšení kvality života a snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání.⁹

Nemohu si nyní odpustit několik slov o vztahu HFpEF a betablokátorů. Nyní dle inovovaných guidelines ESC pro srdeční selhání máme jako jediný lék na srdeční selhání se

zachovanou ejekční frakcí glifloziny. U HFpEF je pozitivní úloha v léčbě pacientů betablokátory jednoznačná. Ale u HFpEF se o efektu betablokátorů vedou stále rozporuplné diskuse. První kontrolovanou studií, ve které byly hodnoceny betablokátory (BB) u diastolického srdečního selhání, byla švédská studie s carvedilolem. Zařazeno bylo celkem 113 pacientů, kteří byli randomizováni k podávání carvedilolu 2× 25–50 mg a k placebu. Hodnoceny byly dopplerovské parametry diastolické funkce LK (poměr E : A průtoku na mitrální chlopni, decelerační čas, izovolumický relaxační čas a poměr systolicko-diastolické rychlosti plicního žilního průtoku). Studie prokázala, že léčba carvedilolem přinesla jisté důkazy o zlepšení diastolické dysfunkce. Poměr E : A se ukázal nejlepší proměnnou pro identifikaci zlepšení diastolické dysfunkce. Zlepšení diastolické funkce bylo patrné zvláště u pacientů s vyšší tepovou frekvencí při vstupu do studie.³⁶ Ve Švédsku bylo provedeno i další sledování, kdy autoři vzali ze švédského registru srdečního selhání data 41 976 pacientů. U 19 083 z nich bylo přítomno HFpEF. Z nich 8 244 bylo spárováno dle propensity score v poměru 2 : 1, kdy léčbu BB mělo 5 496 a BB neužívalo 2 748 osob. Ze studie vyplynulo, že pacienti, kteří užívali BB, měli nižší celkovou úmrtnost, ale kombinovaný cílový ukazatel – mortalita a hospitalizace pro srdeční selhání se nelišily proti kontrolám bez BB. Autoři sledování doporučují provedení další velké randomizované studie k ověření těchto poznatků.³⁷ Japonští autoři prezentovali studii, do které zařadili 245 pacientů se srdečním selháním a ejekční frakcí > 40 %. Sledované osoby byly randomizovány do léčené větve s podáváním carvedilolu, druhá skupina jej nedostávala. Primárním cílovým ukazatelem bylo úmrtí z kardiovaskulárních příčin a neplánovaná hospitalizace pro srdeční selhání. Po 3,2 roku sledování carvedilol nezlepšil prognózu pacientů s HFpEF. Nicméně standardní podávaná dávka carvedilolu měla pozitivní trend ke snížení úmrtí a hospitalizací z kardiovaskulárních příčin. Za maximální dávku carvedilolu ve studii bylo považováno 20 mg/den, standardní dávka byla 7,5 mg/den.³⁸ Další nedávná studie se zabývala zlepšením kvality života při podávání BB u pacientů s HFpEF. Jednalo se o retrospektivní studii posuzující pacienty, kteří v kombináční léčbě užívali či neužívali bisoprolol. Studie prokázala, že bisoprolol zlepšuje kvalitu života.³⁹ Jiná retrospektivní observační studie hodnotila 8 462 pacientů se srdečním selháním a ejekční frakcí ≥ 50 %. Z nich 5 422 mělo při propuštění z nemocnice tepovou frekvenci ≥ 70 pulsů/minutu. Počtu 2 797 byl předepsán BB. U 730 byl BB předepsán ve vysoké dávce (např. bisoprolol ≥ 10 mg/den, carvedilol ≥ 50 mg/den, metoprolol ≥ 200 mg/den). Pacienti byli rozděleni metodou propensity score, která má za cíl eliminovat zkreslení výsledků či nadhodnocení nebo podhodnocení dané léčby. Studie prokázala, že u pacientů s HFpEF a srdeční frekvencí ≥ 70 pulsů/minutu bylo podávání BB spojeno s významně nižším rizikem úmrtí.⁴⁰ K definitivnímu posouzení prospěšnosti BB u HFpEF by bylo ale nutné provést velkou randomizovanou studii. Podle současných guidelines jsou BB indikovány k léčbě srdečního selhání u pacientů se sníženou ejekční frakcí a s mírně sníženou ejekční frakcí. Zde jsou v současnosti jedním ze čtyř základních pilířů léčby srdečního selhání, do kterých dále patří ARNI, glifloziny a antagonisté mineralokortikoidních receptorů. ARNI v poslední

době dostávají přednost před ACEI a sartany. Nyní se ale již upouští od postupného přidávání léků do medikace, naopak se preferuje nasazení všech skupin s následnou rychlou titrací.⁹ Bohužel v každodenní praxi někdy není mnoho prostoru na časté a precizní sledování pacientů a kontrolu navyšování doporučené medikace. Up-titrace nově nasazených léků někdy probíhá pozvolna a často není dosaženo maximálních doporučených cílových dávek jednotlivých léčiv. A to i s vědomím, že výše uvedená čtyřkombinace léků přináší redukci mortality až o 73 %.¹ Aktualizace guidelines z roku 2023 doporučuje nasazení všech těchto čtyř lékových skupin ještě za hospitalizace pro akutní dekompenzaci a jejich maximální titraci během šesti týdnů po propuštění, a to se silou důkazů IB.⁹ Při podávání BB bychom měli při up-titraci zohledňovat některé pozitivní vlastnosti jednotlivých přípravků. Například u bisoprololu je nutno vyzdvihnout jeho β_1 -selektivitu, která je jedna z nejvyšších v této lékové skupině. Jeho dlouhý biologický poločas umožňuje podávání jedenkrát denně a užívání není vázáno na příjem stravy. Je jistě výhodou, že titraci můžeme zahájit již od dávky 1,25 mg, což většinou nevede k poklesu krevního tlaku u hemodynamicky labilnějších pacientů. Titrace pak obvykle probíhá od 1,25 mg denně po dobu jednoho týdne, přes 2,5 mg – 3,75 mg – 5 mg – 7,5 mg až na 10 mg denně jako udržovací dávku. Cílových dávek ale dle dat ze studií s BB bylo dosahováno pouze u 43–68 % pacientů, takže zde jsou v podávání BB jisté rezervy.⁴¹ Na druhou stranu je ale jistě lepší podat alespoň menší tolerovanou dávku BB nežli žádnou.⁴² I eliminace je u bisoprololu výhodná, protože probíhá jak cestou renální, tak i hepatální. U pacientů se srdeční insuficiencí často dochází ke zhoršení renálních funkcí, ale v případě duálního vylučování z organismu nás u bisoprololu nenutí k redukci dávek. Nežádoucí účinky bisoprololu jsou vzácné a dle výsledků studií jsou srovnatelné s placebem.⁴³

Závěr

Léčba srdečního selhání je v současné době nesmírně dynamicky a rychle se rozvíjející oblastí kardiologie. Jsme svědky výrazného pokroku, jenž dává výraznou naději našim pacientům, kteří trpí tímto nesmírně závažným onemocněním. Ještě donedávna byla jejich prognóza mnohdy značně nepříznivá a temná, ale díky nové a rozvíjející se farmakoterapii, pokrokům v užívání přístrojů a transplantačním programům se výrazně zlepšila. Dá se říci, že ještě zcela nedávno jsme byli nadšeni z pozitivních výsledků v užívání ACEI a následně betablokátorů. Jak ohromující byla procenta, která u těchto léků hodnotila snížení mortality a morbiditu u srdečního selhání v provedených studiích! Ale vývoj je nezastavitelný. Když v roce 2014 byly uvedeny výsledky studie PARADIGM-HF se sacubitril-valsartanem, pronesl na kongresu Evropské kardiologické společnosti profesor Milton Packer historickou větu: „Užívání inhibitorů ACE po více než 25 let s efektem na snížení kardiovaskulární mortality o 18 % jim dalo mandát být na prvním místě v léčbě chronického srdečního selhání. Sacubitril-valsartan měl efekt na mortalitu z kardiovaskulárních příčin o 20 % lepší oproti inhibitorům ACE, není tedy čas uvažovat o náhradě

inhibitorů ACE tímto lékem?“⁴⁴ Možná, i když s jistou dávkou nostalgie, budeme muset v brzkém čase připustit, že třeba bude docházet k soumraku v léčbě ACEI u chronického srdečního selhání, kdy budou postupně nahrazeny modernější medikací. V současnosti je patrný obrovský boom v podávání a indikacích gliflozinů. Tato původně antidiabetika následně prokázala, že jsou nesmírně prospěšná a účinná i v oblasti kardiovaskulární, renální a zvláště ve sféře léčby srdečního selhání. Zde se staly vlastně prvními kauzálními léky u HFpEF. Zároveň ale přicházejí a jsou ve výzkumu další látky, které jistě přinesou další prospěch pro naše pacienty. O tom, jak rychlý vývoj léčba srdečního selhání zaznamenala, svědčí i fakt, že aktualizaci guidelines bylo nutno provést již po dvou letech! Jsem si jist, že používání nové efektivní léčby přinese prospěch našim pacientům ve zlepšení jejich klinického stavu a prognózy. A vzhledem k tomu, jaký je nyní rozmach nové farmakoterapie a výzkumu dalších přípravků k léčbě srdečního selhání, věřím, že třeba v roce 2025 budeme svědky další inovace guidelines.

Prohlášení autora o možném střetu zájmů

Autor prohlašuje, že nemá žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Literatura

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726.
- 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.
- Hradec J, Býma S. Chronické srdeční selhání. *Kap Kardiol* 2015;7:89–93.
- Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:853–872.
- 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.
- Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev* 2017;3:7–11.
- 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.
- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137–1146.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023;44:3627–3639.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451–461.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413–1424.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089–1098.
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609–1620.
- Vaduganathan M, Claggett BL, Desai AS, et al. Prior heart failure hospitalization, clinical outcomes, and response to sacubitril/valsartan compared with valsartan in HFpEF. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:245–254.
- Mentz RJ, Ward JH, Hernandez AF, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Patients with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction and Worsening Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:1–12.
- Abdin A, Anker SD, Butler J, et al. 'Time is prognosis' in heart failure: time-to-treatment initiation as a modifiable risk factor. *ESC Heart Fail* 2021;8:4444–4453.
- Čillíková K. Léčba srdečního selhání očima nových guidelines ESC. *Medical Tribune* 2023. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/archiv/lecba-srdecniho-selhani-ocima-novych-guidelines-esc/>
- Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised trial. *Lancet* 2022;400:1938–1952.
- Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 2022;28:568–574.
- Schulze PC, Bogoviku J, Westphal J, et al. Effects of early empagliflozin initiation on diuresis and kidney function in patients with acute decompensated heart failure (EMPAG-HF). *Circulation* 2022;146:289–298.
- Patil T, Halsey E, Kaur A, et al. Changes in diuretic medication prescribing and surrogate laboratory parameters after initiating empagliflozin in veterans (CHAMPION Cohort Study). *Clin Drug Invest* 2023;43:61–74.
- Mullens W, Dauw J, Martens P, et al. Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload. *N Engl J Med* 2022;387:1185–1195.
- Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J* 2023;44:411–421.
- Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1446.
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388:117–127.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306.
- Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021;384:129–139.
- Urbánek K. Finerenon: farmakologický profil. *Klin Farmakol Farm* 2023;37:29–32.
- Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J* 2021;42:152–161.
- Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:2032–2045.
- González-Juanatey JR, Górriz JL, Ortiz A, et al. Cardiorenal benefits of finerenone: protecting kidney and heart. *Ann Med* 2023;55:502–513.
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219–2229.
- Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:2252–2263.
- Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;43:474–484.
- Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective,

- randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet* 2022;400:2199–2209.
36. Bergström A, Andersson B, Edner M, et al. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail* 2004;6:453–461.
37. Lund LH, Benson L, Dahlström U, et al. Association Between Use of β -Blockers and Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JAMA* 2014;312:2008–2018.
38. Yamamoto K, Origasa H, Hori M, et al. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail* 2013;15:110–118.
39. Adityawati AAD, Rahimah AF, Rohman MS, et al. The Effect of Bisoprolol on Heart Failure Preserved Ejection Fraction / Hfpef Patient's Quality Of Life. *Heart Sci J* 2021;2:25–30.
40. Lam PH, Gupta N, Dooley DJ, et al. Role of high-dose beta-blockers in patients with heart failure with preserved ejection fraction and elevated heart rate. *Am J Med* 2018;131:1473–1481.
41. Málek F. Optimalizace léčby pacientů se srdečním selháním. *Med promoci* 2020;1:28–31.
42. Lábr K, Špinar J, Pařenica J, et al. Betablokátory v registru chronického srdečního selhání FAR NHL. *Kardiol Rev Int Med* 2017;19:68–72.
43. Doležal T. Bisoprolol v terapii srdečního selhání. *Remedia* 2002;12:219–220.
44. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Duální inhibice AT1 receptoru pro angiotensin II a neprilysinu aneb sacubitril-valsartan. *Interní Med* 2019;21:118–124.