

Drug therapy in chronic heart failure

Medikamentózna liečba chronického srdcového zlyhávania

Lesný P, Luknár M, Gonçalvesová E

Kardiologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, Slovenská republika

Lesny P, Luknar M, Goncalvesova E. Drug therapy in chronic heart failure. Cardiology Lett. 2023;32(1):22–31

Abstract. Pharmacological therapy for heart failure (HF) shows the strongest evidence in patients with reduced ejection fraction (HFrEF). The four drug pillars with proven mortality benefit in patients with HFrEF are as follows: a renin-angiotensin-aldosterone blocker (angiotensin receptor – neprilysin inhibitor should be preferred), a beta-blocker, a mineralocorticoid receptor antagonist, and a sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT2i). Furthermore, their early prescription reduces mortality more markedly. Optimally, they should be prescribed during hospitalization, after hemodynamic stabilization. The goal is to initialize all four drugs but strategy of drug selection, sequence of application and dosage adjustment should follow the individual patient profile. For the treatment of patients with HF with mildly reduced ejection fraction (EF) the same drugs as for HFrEF can be used, in spite of a weaker evidence of benefit. It has been confirmed recently that SGLT2i reduce mortality and hospitalization for HF in patients with HF with preserved ejection fraction. SGLT2i (dapagliflozin and empagliflozin) are drugs with prognostic benefit in patients with HF regardless of the left ventricular EF.

Renin-angiotensin-aldosterone blockers, beta-blockers, and mineralocorticoid antagonists show weak evidence of benefit in patients with HF with preserved EF. Diuretics are indicated in all patients with HF and congestion to alleviate symptoms and to maintain euvolemic state. In patients with improved EF, including asymptomatic patients, as well as patients with normalized EF and chamber geometry, continuation of disease-modifying therapy is recommended to avoid relapse of the disease. Fig. 3, Ref. 36, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: heart failure – treatment – mortality – hospitalization

Lesný P, Luknár M, Gonçalvesová E. Medikamentózna liečba chronického srdcového zlyhávania. Cardiology Lett. 2023;32(1):22–31

Abstrakt. Medikamentózna liečba srdcového zlyhávania (SZ) má najsilnejšiu medicínu dôkazov u pacientov s redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory (HFrEF). Základom liečby s mortalitným benefitom pre pacientov s HFrEF sú štyri základné lieky: blokátor renínovo-angiotenzínovo-aldosterónového systému (preferenčne kombinovaný antagonist receptorov pre angiotenzín

a inhibítor neprilyzínu), betablokátor, antagonist mineralokortikoidných receptorov, a inhibítor sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i). Mortalitu ďalej redukuje ich včasné zaradenie do liečby, optimálne ešte počas hospitalizácie pre SZ, a titrácia dávok. Lieky podávame simultánne, s preferenciou podľa profilu pacienta s HFrEF. U pacientov so SZ s mierne redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory (EF LK) môžeme použiť rovnaké základné lieky ako u pacientov s HFrEF, hoci medicína dôkazov o ich benefite je slabšia. SGLT2i ukázali prognostický prínos aj v skupine pacientov so SZ so zachovanou EF LK. SGLT2i (dapagliflozín a empagliflozín) sú v súčasnosti jedinou skupinou liekov, ktoré redukujú kardiovaskulárnu mortalitu a hospitalizácie pre SZ u pacientov v celom spektre EF LK. Blokátory renínovo-angiotenzínovo-aldosterónového systému (samostatné alebo v kombinácii s inhibítorom neprilyzínu), betablokátory a antagonisty mineralokortikoidných receptov majú slabú medicínu dôkazov u pacientov so SZ so zachovanou EF LK. U všetkých pacientov so SZ s kongesciou sú indikované diuretiká s cieľom zmiernenia symptómov, redukcie hospitalizácií pre SZ a udržania euvolemického stavu. U pacientov so SZ so zlepšenou EF LK je potrebné pokračovať v podávaní liekov s mortalitným benefitom aj v prípade, ak je pacient asymptomatický a prišlo k normalizácii EF LK a geometrie dutín, vzhľadom na prevenciu recidívy SZ. Obr. 3, Lit. 36, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: srdcové zlyhávanie – liečba – mortalita – hospitalizácia

Srdcové zlyhávanie (SZ) postihuje 1 – 3 % dospeléj populácie v ekonomicky vyspelých krajinách (1 – 3). Prevalencia rastie s vekom a vo vekovej skupine nad 70 rokov dosahuje až 10 % (4, 5). O pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním sa dlhodobo starajú nielen kardiológovia, ale aj internisti a geriatri. V starostlivosti „nekardiológov“ sú častejšie pacienti so srdcovým zlyhávaním so zachovanou ejekčnou frakciou ľavej komory (HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction), ktorí majú väčšinou vyšší vek a početné komorbidity. V roku 2021 boli publikované posledné Odporúčania ESC (Európskej kardiologickej spoločnosti) pre diagnostiku a liečbu akútneho a chronického SZ (6). Na klinicky relevantné zmeny v porovnaní s predchádzajúcimi Odporúčaniami z roku 2016, ako aj na národné špecifiká klinickej praxe na Slovensku sme upozornili v Komentári k odporúčaniam (7).

V tomto prehľade sa venujeme medikamentóznej liečbe chronického SZ. Nemedikamentózna liečba (napríklad elektroimpulzoterapia, operačné alebo perkutánne riešenie valvulopatií, náhrady srdca), ako aj liečba akútneho SZ nie sú predmetom tohto článku.

Liečba SZ sa riadi podľa symptómov a ejekčnej frakcie ľavej komory (EF LK). Najkomplexnejšiu liečbu s najsilnejšími dôkazmi pre redukciu mortality a morbiditu máme k dispozícii pre pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním s redukovanou EF LK (HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction).

Srdcové zlyhávanie s redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory

Všetci pacienti s HFrEF majú byť liečení štyrmi základnými liekmi, pokiaľ nie sú kontraindikácie k ich použitiu a sú tolerované. Takzvanú „veľkú štvorku“ tvoria **inhibítor renínovo-angiotenzínovo-aldosterónového-systému** [inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI), blokátor receptora pre angiotenzín II (ARB), alebo inhibítor angiotenzínových receptorov a neprilyzínu, ARNI], **betablokátor**, **antagonista mineralokortikoidných receptorov** (MRA), a **inhibítor sodíkovo-glukózového kotransportéra 2** (SGLT2i). **ARNI** (sakubitril/valsartan) v porovnaní s ACEI významnejšie redukuje hospitalizácie pre SZ a kardiovaskulárnu mortalitu (8). Navyše sakubitril/valsartan redukuje pokles glomerulárnej filtrácie (9) a incidenciu diabetes mellitus s nevyhnutnosťou inzulinoterapie (10). Mierny diuretický a nátriuretický účinok sakubitril/valsartanu môže umožniť redukciu dávky slučkového diuretika (11). Na druhej strane výskyt hypotenzie je častejší ako pri ACEI, to však neznižuje benefit sakubitril/valsartanu v porovnaní s ACEI. Všeobecne by sa mal u pacientov s HFrEF uprednostniť ARNI pred ACEI.

Pridanie **SGLT2i**, dapagliflozínu a empagliflozínu, k optimálnej liečbe SZ ukázalo jasný mortalitný a morbiditný benefit oproti placebo (12, 13). Podávanie

SGLT2i (dapagliflozínu a empagliflozínu) je indikované u všetkých pacientov s HFrEF bez zreteľa na prítomnosť diabetes mellitus. Medzi výhody SGLT2i patrí jednoduché podávanie, jedenkrát denne, bez nevyhnutnosti titrovania dávky a zriedkavé nežiaduce účinky.

Benefit podávania všetkých štyroch liekov na redukcii mortality je veľký. Ak budeme liečiť 55-ročného pacienta všetkými štyrmi liekmi (ARNI, betablokátor, MRA, SGLT2i), predĺžime mu život o viac ako šesť rokov v porovnaní s podávaním iba ACEI a betablokátora (14). Stratégia liečby HFrEF zahŕňa včasnú preskripciu štyroch základných liekov. Nie je rozhodujúce v akom poradí pridávame jednotlivé farmaká do liečby. Rozhodnutie je individuálne podľa profilu pacienta a skúsenosti lekára. Cieľom má byť včasné podávanie všetkých štyroch farmák s mortalitným benefitom. Vodidlom pre sled nasadzovania farmák môže byť zhodnotenie profilu pacienta, podľa krvného tlaku, renálnych funkcií, srdcovej frekvencie, kaliémie a komorbidít (15). Cieľom je dosiahnuť optimálnu základnú liečbu HFrEF aj u málo symptomatických, takzvaných „stabilných“ pacientov. Ako **optimálna medikamentózna liečba** sa označuje preskripcia všetkých liekov s mortalitným benefitom (**lieky modifikujúce ochorenie**), ktoré pacient toleruje a ktoré sa podávajú v cieľových alebo maximálne tolerovaných dávkach. U pacientov hospitalizovaných pre SZ sa má iniciácia a titrácia liečby HFrEF začať čo najskôr po hemodynamickej stabilizácii, ešte pred prepustením pacienta z nemocnice. Začatie odporúčanej liečby ešte v nemocnici pred prepustením dáva príležitosť odsledovať prípadné nežiaduce účinky, ktoré limitujú jej použitie (napríklad hypotenziu, bradykardiu, zhoršenie renálnych funkcií a podobne), lepšie ako pri iniciácii ambulantne. Preferujú sa nižšie dávky rôznych liekov s mortalitným benefitom pred podávaním cieľových dávok jedného alebo dvoch liekov. Podávanie všetkých štyroch liekov, respektíve všetkých tolerovaných liekov aspoň v úvodných dávkach, možno dosiahnuť v priebehu niekoľkých dní.

Štúdia STRONG, ktorá sa zamerala na testovanie optimálneho prístupu k liečbe pacientov po prepustení z nemocnice ukázala, že rýchla optimalizácia liečby po epizóde SZ je bezpečná a prináša mortalitný benefit (16). U pacientov hospitalizovaných pre SZ sa po hemodynamickej stabilizácii porovnávala rýchla optimalizácia medikamentózne liečby do odporúčaných dávok (do dvoch týždňov po prepustení) oproti štandardnej

optimalizácii. Upravovala sa tripletná liečba, ACEI/ARB alebo ARNI, betablokátor a MRA. Skupina pacientov s rýchlou optimalizáciou liečby mala signifikantne nižší výskyt primárne sledovaného kompozitného ukazovateľa (úmrtie zo všetkých príčin alebo hospitalizácia pre SZ v priebehu 180 dní) v porovnaní so štandardnou pomalšou optimalizáciou liečby (15,2 % vs. 23,3 %; ($p = 0,0021$). Benefit z rýchlej optimalizácie liečby prevýšil predpoklady a štúdia bola z týchto dôvodov predčasne ukončená. Treba však zdôrazniť, že rýchla titrácia liečby si vyžaduje častejšie ambulantné kontroly pacientov (v štúdiu pacienti absolvovali štyri vizity v priebehu dvoch mesiacov).

Všetci pacienti so SZ a kongesciou majú dostávať slučkové diuretikum (furosemid). Po odstránení kongescie má pacient užívať najnižšiu dávku furosemidu, ktorá udrží eurolémiu. Odporúča sa upravovať dávku slučkového diuretika podľa symptómov a kongescie, prípadne kontroly hmotnosti pacienta, čo mnohí poučení a spolupracujúci pacienti zvládajú aj sami. Neprimerane vysoké dávky slučkových diuretik môžu limitovať titráciu liekov s mortalitným benefitom, najmä SGLT2i a ARNI, ktoré samotné majú mierne diuretický a nátriuretický účinok. Pacient hospitalizovaný pre SZ by mal byť pred prepustením bez prejavov kongescie a mala by sa začať alebo optimalizovať liečba s mortalitným benefitom. Po prepustení by pacienta mal vidieť do dvoch týždňov lekár, zhodnotiť klinický stav a ďalej optimalizovať liečbu. U pacientov s rezistenciou na vysoké dávky furosemidu môže pomôcť pridanie tiazidového diuretika (napríklad hydrochlorotiazid v dávke 12,5 – 25 mg) pred podaním ranného furosemidu (tzv. sekvenčná blokáda nefrónu). Treba však upozorniť na vyššie riziko nežiaducich účinkov, najmä hyponatriémie, hypokaliémie, hypotenzie, a zhoršenia renálnych funkcií. Potrebné sú frekventnejšie klinické a laboratórne kontroly. U vybraných fenotypov pacientov s HFrEF môže byť indikovaná doplnková farmakoterapia.

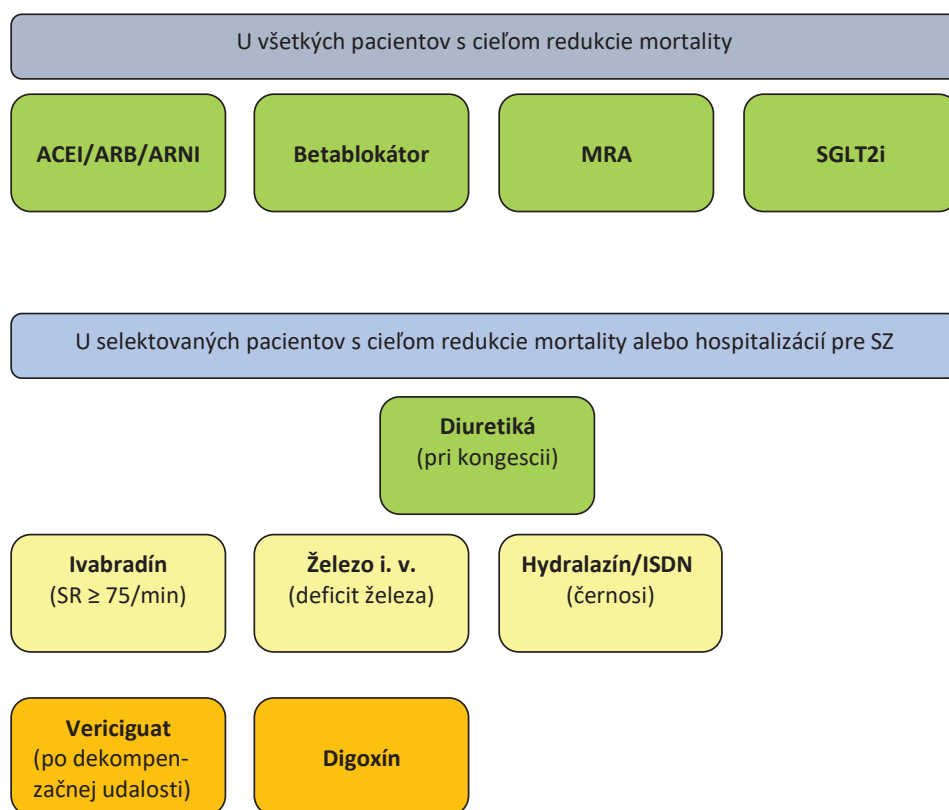
Klinické využitie **digoxínu** pri HFrEF je dominantné u pacientov s fibriláciou predsiení (FP), s rýchlou frekvenciou komôr, ak sa betablokátorom nedarí znížiť srdcovú frekvenciu, alebo liečba betablokátorom je netolerovaná alebo kontraindikovaná. U pacientov v sínusovom rytme možno zvážiť podávanie digoxínu pacientom na optimálnej liečbe s cieľom redukovať hospitalizácie pre SZ (6).

Ivabradín sa odporúča pri HFrEF u pacientov s EF $\leq 35\%$ v sínusovom rytme, pri srdcovej frekvencii ≥ 75 /minútu, ak sa ju nedarí znížiť betablokátorom alebo je betablokátor kontraindikovaný.

Novším liekom, s ktorým získavame prvé skúsenosti, je stimulátor solubilnej guanylátcyklázy, **vericigat**. Koriguje relatívny nedostatok cyklického guanozínmonofosfátu, čím sa vysvetľujú jeho kardioprotektívne účinky, vazodilatačné, antiproliferačné, antifibrotické a protizápalové (17). Podrobný mechanizmus účinku, ako aj potenciál klinického využitia boli publikované v tomto časopise nedávno (18, 19). V štúdii VICTORIA vericigat pridaný k štandardnej liečbe HFrEF významne

redukoval kompozitný primárny sledovaný ukazovateľ (kardiovaskulárne úmrtie alebo prvá hospitalizácia pre SZ) v porovnaní s placebom (HR 0,90, 95 % CI 0,82 – 0,98, $p = 0,02$) (20). Tento cieľ sa dosiahol najmä v dôsledku signifikantnej redukcie hospitalizácií pre SZ. Liečba vericigatom bola dobre tolerovaná. Po epizóde kardiálnej dekompenzácie u pacienta s chronickým SZ je potrebné predovšetkým optimalizovať základnú terapiu s mortalitným benefitom. Súčasne možno zvážiť podanie vericigatu. Optimálny pacient pre takúto liečbu je vo funkčnej triede NYHA II alebo III. Pri terminálnom SZ alebo u cirkulačne nestabilných pacientov je podávanie vericigatu sporné. Na otázku, či by vericigat mohol byť

Medikamentózna liečba HFrEF (EF LK $\leq 40\%$)



Obrázok 1 Medikamentózna liečba srdcového zlyhávania s redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory (upravené podľa 6)

Figure 1 Drug therapy in heart failure with reduced ejection fraction (adapted from 6)

ACEI – inhibitor enzýmu konvertujúceho angiotenzín (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*), ARB – antagonist receptorov pre angiotenzín II (*angiotensin II receptor blocker*), ARNI – inhibitor neprilyzínu a antagonist receptorov AT1 pre angiotenzín II (*angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*), EF LK – ejekčná frakcia ľavej komory (*left ventricular ejection fraction*), HFrEF – srdcové zlyhávanie s redukovanou ejekčnou frakciou (*heart failure with reduced ejection fraction*), ISDN – izosorbid dinitrát (*isosorbide dinitrate*), i.v. – intravenózne (*intravenous*), MRA – antagonist receptorov (*mineralocorticoid receptor antagonist*), SGLT2i – inhibitor sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (*sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor*), SR – sínusový rytmus (*sinus rhythm*) Zelená – pre triedu odporúčaní I (*Green – for class of recommendation I*), Žltá – pre triedu odporúčaní IIa (*Yellow – for class of recommendation IIa*), Oranžová – pre triedu odporúčaní IIb (*Orange – for class of recommendation IIb*)

prínosný aj u pacientov s postupne progredujúcim HFrEF bez dekompenzačnej epizódy vyžadujúcej parenterálnu liečbu, nepoznáme v súčasnosti odpoveď.

Deficit železa je častý u pacientov so SZ a vyšetrovanie statusu železa sa odporúča u každého pacienta s chronickým SZ (6). Deficit železa sa definuje ako koncentrácia sérového feritínu < 100 ng/ml, alebo 100 – 299 ng/ml a saturácia transferínu < 20 %. U pacientov s HFrEF, ale aj HFmrEF s deficitom železa, sa odporúča intravenózna suplementácia železitou karboxymaltózou s cieľom redukcie symptómov a zlepšenia kvality života, a to bez ohľadu na prítomnosť anémie. U pacientov hospitalizovaných pre SZ parenterálne podanie železa redukuje riziko rehospitalizácie pre SZ. Recentne publikované údaje prospektívnej štúdie potvrdili benefit intravenózneho podávania železitej derisomaltózy (21). Podávanie perorálnych preparátov železa nie je efektívne (6). Zhrnutie medikamentózneho liečby HFrEF je na **obrázku 1**.

Nádejným liekom pre liečbu pacientov s HFrEF je priamy aktivátor srdcového myozínu, **omecamtiv mecarbil**. V štúdií GALACTIC-HF u pacientov s aktívnou liečbou došlo k redukcii primárneho zloženého sledovaného parametra (prvá hospitalizácia pre SZ alebo smrť z kardiovaskulárnych príčin) o 8 % (22). Prospech sa dosiahol redukcii hospitalizácií pre SZ, mortalita sa významne neznížila. Omecamtiv mecarbil si doposiaľ širšie uplatnenie v klinickej praxi nenašiel. Zdá sa však, že by mohol byť prínosný najmä u pacientov so závažným HFrEF, v triede NYHA III-IV, s EF LK < 30 %, po hospitalizácii pre SZ v predchádzajúcich šiestich mesiacoch (23).

Liečba srdcového zlyhávania s mierne redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory

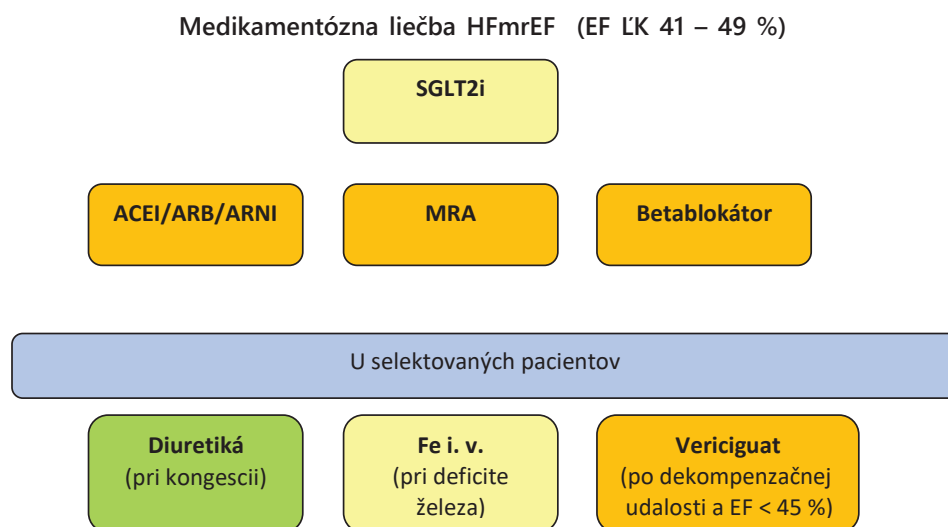
Pacienti s mierne redukovanou EF LK (HFmrEF, heart failure with mildly reduced ejection fraction) majú EF LK 41 – 49 %. Medicína dôkazov pre medikamentóznou liečbu pacientov s HFmrEF je podstatne slabšia ako pre liečbu pacientov s HFrEF. Pacientov s HFmrEF často vyradovali z veľkých mortalitných a morbiditných štúdií. Dôkazy o potenciálnej účinnosti jednotlivých farmák pochádzajú väčšinou z podanalýz alebo post-hoc analýz týchto štúdií. Pacienti s EF LK 41 – 49 % môžu byť aj pacientmi, u ktorých sa EF LK zhoršila z hodnôt

nad 50 %, alebo naopak zlepšila z hodnôt pod 40 % (liečbe pacientov so zlepšenou EF LK sa venujeme nižšie). Podobne ako u iných foriem SZ sú na kontrolu kongescie indikované diuretiká. Z liekov s mortalitným a morbiditným benefitom majú v súčasnosti najsilnejšiu indikáciu SGLT2i. V štúdií EMPEROR-Preserved empagliflozín ukázal signifikantnú redukciiu primárne sledovaného kompozitného parametra (hospitalizácia pre SZ alebo kardiovaskulárne úmrtie) o 21 % oproti placebo u pacientov s EF LK > 40 % (24). Benefit sa dosiahol najmä redukciiu hospitalizácií pre SZ, o 29 %. Empagliflozín spomalil aj pokles glomerulárnej filtrácie. Výsledky štúdie boli zverejnené až po publikovaní Odporúčaní ESC 2021. Odzrkadlili sa v Odporúčaní Americkkej kardiologickej spoločnosti, ktoré boli publikované začiatkom roku 2022 (25). Štúdia DELIVER s dapagliflozínom priniesla veľmi podobné výsledky (26). Dapagliflozín v porovnaní s placebom signifikantne o 18 % redukoval primárne sledovaný kompozitný parameter (zhoršenie SZ alebo kardiovaskulárne úmrtie). V oboch štúdiách EMPEROR-Preserved aj DELIVER tvorili pacienti s HFmrEF jednu tretinu zaradených pacientov. Následná metaanalýza oboch štúdií potvrdila významnú 22 % redukciiu relatívneho rizika kardiovaskulárneho úmrtia a zhoršenia SZ pri liečbe SGLT2i (empagliflozín alebo dapagliflozín) u pacientov so SZ s EF 41 – 49 % (27).

Mnoho pacientov s HFmrEF užíva ACEI alebo ARB z iných dôvodov, ako je samotné SZ, ako napríklad koronárna choroba alebo artériová hypertenzia. Post-hoc analýza zo štúdií programu CHARM ukázala, že pacienti s HFmrEF by mohli mať mortalitno-morbiditný benefit z liečby kandesartanom (28). V kombinovanej analýze štúdií PARADIGM-HF a PARAGON-HF sa ukázal benefit sakubitril/valsartanu v porovnaní s ACEI, respektíve ARB u pacientov s HFmrEF, najmä vďaka redukcii hospitalizácií pre SZ (29).

Betablokátory, podobne ako v prípade blokátorov renínovo-angiotenzínovo-aldosterónového systému, užívajú mnohí pacienti s HFmrEF z indikácie komorbidít, ako sú fibrilácia predsiení alebo angína pectoris. Okrem toho metaanalýza veľkých randomizovaných štúdií ukázala, že betablokátory redukovali kardiovaskulárnu mortalitu u pacientov s HFmrEF a sínusovým rytmom, ale iba málo pacientov malo EF 41 – 49 % (30).

V retrospektívnej analýze štúdie TOPCAT spironolaktón redukoval hospitalizácie pre SZ a kardiovaskulárne



Obrázok 2 Medikamentózna liečba srdcového zlyhávania s mierne redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory (upravené podľa 6 a 23)

Figure 2 Drug therapy in heart failure with mildly reduced ejection fraction (adapted from 6 and 23)

ACEI – inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*), ARB – antagonist receptorov pre angiotenzín II (*angiotensin II receptor blocker*), ARNI – inhibítor neprilyzínu a antagonist receptorov AT1 pre angiotenzín II (*angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*), EF ĽK – ejekčná frakcia ľavej komory (*left ventricular ejection fraction*), Fe – železo (*iron*), HFmrEF – srdcové zlyhávanie s mierne redukovanou ejekčnou frakciou (*heart failure with mildly reduced ejection fraction*), i. v. – intravenózne (*intravenous*), MRA – antagonist receptorov (*mineralocorticoid receptor antagonist*), SGLT2i – inhibítor sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (*sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor*)

Zelená – pre triedu odporúčaní I (*Green – for class of recommendation I*), Žltá – pre triedu odporúčaní IIa (*Yellow – for class of recommendation IIa*), Oranžová – pre triedu odporúčaní IIb (*Orange – for class of recommendation IIb*)

úmrtia u pacientov s EF ĽK < 55 % (31). Zdá sa, že v liečbe pacientov s HFmrEF môžeme použiť rovnaké farmaká ako pri liečbe pacientov s HFrEF, hoci dôkazy o ich benefite sú slabšie (obrázok 2). Okrem toho ich preskripciu môžu limitovať indikačné obmedzenia. U pacientov po dekompenzačnej udalosti s EF ĽK < 45 % možno zvážiť podávanie vericiguatu. U pacientov s deficitom železa sa odporúča jeho intravenózna suplementácia, najmä u pacientov hospitalizovaných pre SZ s cieľom redukcie rizika rehospitalizácie.

Srdcové zlyhávanie so zlepšenou ejekčnou frakciou ľavej komory

U časti pacientov so SZ sa pôvodne redukovaná EF ĽK zlepši, v niektorých prípadoch dokonca normalizuje. O srdcovom zlyhávaní so zlepšenou EF ĽK (HFimpEF, heart failure with improved ejection fraction) hovoríme, ak sa pôvodne redukovaná EF ĽK ≤ 40 % zlepši aspoň o 10 % a nad hodnotu 40 %. V takýchto prípadoch nastane tzv.

reverzná remodelácia, kedy sa zlepši, niekedy až normalizuje funkcia a geometria srdcových dutín. Časový interval, v ktorom sa posudzuje dynamika funkčných a štrukturálnych zmien, má byť aspoň 3 až 6 mesiacov (32). Frekvencia HFimpEF sa uvádza v rozmedzí 9 – 52 %, v dôsledku rozdielov v metodike hodnotenia reverznej remodelácie. Metaanalýza zahrnujúca takmer 9 500 pacientov s priemerným sledovaním takmer štyri roky ukázala incidencia HFimpEF 22,6 % (33). Pacienti s HFimpEF majú podstatne nižšiu mortalitu a morbiditu ako pacienti, u ktorých k zlepšeniu EFLK nedôjde. Je predpoklad, že širokou implementáciou odporúčanej medikamentózne liečby (štyri základné lieky), nemedikamentózne liečby (kardiálna resynchronizácia), ale aj dôslednou liečbou komorbidít (fibrilácia predsiení, valvulopatie), bude počet pacientov s HFimpEF narastať. Reverznú remodeláciu môžeme očakávať u pacientov s nefamiliárnou dilatálnou kardiomyopatiou, po myokarditidach, pri peripartálnej a alkoholovej kardiomyopatii, naopak, je málo pravdepodobná pri ischemickej a chemoterapiou indukovanej kardiomyopatii.

V súčasnosti vieme, že aj v prípade podstatného zlepšenia, alebo normalizácie EF ĽK u pacienta s predchádzajúcim HFrEF je potrebné pokračovať v podávaní liekov s dokázaným mortalitným benefitom. V štúdií TRED-HF boli zahrnutí pacienti s HFimpEF s rôznymi formami dilatanej kardiomyopatie (34). V čase zaradenia všetci pacienti boli asymptomatickí, mali zlepšenú EF ĽK na 50 % a viac (z pôvodných menej ako 40 %), a NT-proBNP menej ako 250 ng/l. U polovice pacientov sa medikamentózna liečba SZ postupne ukončovala, u druhej polovice sa v liečbe pokračovalo. V nasledujúcich šiestich mesiacoch v skupine s prerušenou liečbou u 44 % pacientov prišlo k zhoršeniu SZ, v skupine bez prerušenia liečby u žiadneho pacienta. Následne u pacientov s pôvodne neprerušenu liečbou sa liečba prerušila a z nich u 36 % sa zaznamenalo zhoršenie SZ v priebehu ďalších šiestich mesiacov. V súčasnosti sa odporúča pokračovať v terapii SZ u pacientov s HFimpEF s cieľom prevencie relapsu dysfunkcie ĽK a SZ aj u asymptomatických pacientov s normálnou geometriou srdcových dutín a normálnou EF ĽK. Reverznú remodeláciu môžeme považovať za myokardiálnu remisiu, nie však za myokardiálne uzdravenie, keďže zmeny na molekulárnej a genetickej úrovni môžu pretrvávajúť. Pacienti, ktorí majú SZ a EF ĽK > 50 %, ale mali v minulosti redukovanú EF ĽK, sa nemajú označovať ako pacienti s HFpEF, ale pacienti s HFimpEF, aby bolo zrejmé, že je u nich potrebné pokračovať v liečbe modifikujúcej SZ. V štúdií DELIVER tvorili pacienti s HFimpEF 18 % všetkých zaradených pacientov (26). Aj v tejto podskupine dapagliflozín redukoval mortalitu a morbiditu v porovnaní s placebom. Do budúcnosti sa tak otvára otázka, či pacientom s HFimpEF nepridať do liečby SGLT2i, ak ho dovtedy neužívali.

Srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou ľavej komory

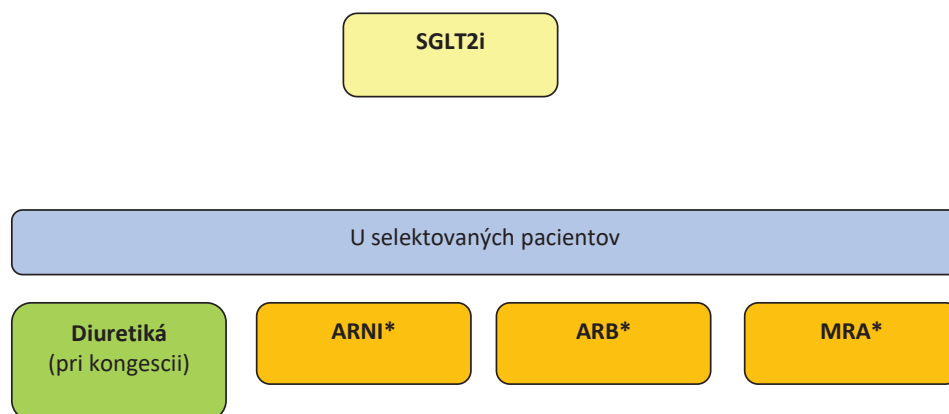
Pacienti so srdcovým zlyhávaním so zachovanou EF ĽK (HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction) majú EF ĽK > 50 %. Diagnostika HFpEF je náročnejšia ako HFrEF alebo HFmrEF, pretože chýba hlavná funkčná abnormalita myokardu, ktorou je redukovaná EF ĽK. Liečba týchto pacientov bola ešte donedávna limitovaná na podávanie diuretík pri kongescii a na liečbu

kardiálnych a parakardiálnych komorbidít. Z komorbidít sa dôraz kladie na liečbu arteriovej hypertenzie, koronárnej choroby, chlopňových chýb, fibrilácie predsiení a obezity.

Pri plánovaní liečby HFpEF, ktorá presahuje kontrolu symptómov, je potrebné vylúčiť špecifické formy HFpEF, ako sú napríklad amyloidóza alebo konstriktívna perikarditída, kde je potrebný špecifický liečebný postup

Nedávne štúdie s SGLT2i (EMPEROR-Preserved a DELIVER), ktoré dokázali benefit empagliflozínu a dapagliflozínu u pacientov s HFpEF, sú analyzované vyššie. Metaanalýza oboch štúdií, ktorá zahrnula viac ako 12 200 pacientov s EF > 40 % (dve tretiny pacientov malo EF ≥ 50 %) ukázala, že SGLT2i redukujú zložený primárny cieľový parameter (kardiovaskulárna mortalita alebo hospitalizácia pre SZ) o 20 % (HR 0,80; 95 % CI 0,73 – 0,88) (27). Ukázala sa výrazne signifikantná redukcia prvej hospitalizácie pre SZ o 26 % (HR 0,74; 95 % CI 0,67 – 0,83; $p < 0,0001$) a hraničná redukcia kardiovaskulárneho úmrta o 12 % (HR 0,88; 95 % CI 0,77 – 1,00; $p < 0,052$). Vysvetlení, prečo SGLT2i neredukovali kardiovaskulárnu mortalitu u pacientov s HFpEF podobne jednoznačne ako u pacientov s HFrEF, môže byť viacero. Ponúka sa najmä rozdielna charakteristika skúmaných populácií pacientov. Pacienti s HFpEF sú starší a zomierajú častejšie z nekardiálnych príčin ako pacienti s HFrEF. SGLT2i si zachovali benefit aj pri EF ĽK nad 60 %. Začiatkom marca 2022 Európska lieková agentúra schválila empagliflozín na liečbu pacientov s HFpEF (35). Empagliflozín sa tak stal prvým liekom schváleným na liečbu pacientov s chronickým SZ bez zreteľa na EF ĽK.

Podobne ako v prípade odporúčaní pre liečbu pacientov s HFmrEF, v odporúčaní ESC z roku 2021 SGLT2i pre liečbu HFpEF nenájdeme, keďže mortalitné štúdie s gliflozínmi boli publikované až neskôr. V čase zostavovania odporúčaní Americkej kardiologickej spoločnosti už boli známe výsledky štúdie EMPEROR-Preserved a SGLT2i dostali triedu odporúčaní IIa. Neskôr boli publikované ďalšie štúdie, DELIVER s dapagliflozínom, ako aj metaanalýza oboch vyššie uvedených štúdií (27), ktoré potvrdili benefit SGLT2i u pacientov s HFpEF. Tieto dôkazy sú dostatočné na to, aby sa SGLT2i, dapagliflozín, alebo empagliflozín, stali štandardnou súčasťou liečby pacientov s HFpEF. V súčasnosti ich širšie použitie u nás limituje chýbanie úhrady SGLT2i zo zdravotného poisťovania (empagliflozín), respektíve indikačné obmedzenie

Medikamentózna liečba HFpEF (EF LK $\geq 50\%$)

Obrázok 3 Medikamentózna liečba srdcového zlyhávania so zachovanou ejekčnou frakciou ľavej komory (upravené podľa 23)

Figure 3 Drug therapy in heart failure with preserved ejection fraction (adapted from 23)

ARB – antagonist receptorov pre angiotenzín II (*angiotensin II receptor blocker*), ARNI – inhibítor neprilyzínu a antagonist receptorov AT1 pre angiotenzín II (*angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*), EF LK – ejekčná frakcia ľavej komory (*left ventricular ejection fraction*), HFpEF – srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou (*heart failure with preserved ejection fraction*), MRA – antagonist receptorov (*mineralocorticoid receptor antagonist*), SGLT2i – inhibítor sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (*sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor*)

Zelená – pre triedu odporúčaní I (*Green – for class of recommendation I*), Žltá – pre triedu odporúčaní IIa (*Yellow – for class of recommendation IIa*), Oranžová – pre triedu odporúčaní IIb (*Orange – for class of recommendation IIb*), * väčší benefit pri ejekčnej frakcii ľavej komory bližšie k 50 % (*greater benefit in patients with left ventricular ejection fraction closer to 50%*)

(dapagliflozín). „Americké“ odporúčania, na rozdiel od „európskych“, uvádzajú aj ARNI, ARB, a MRA. Tieto lieky možno zvážiť u pacientov s HFpEF, ktorých EF LK je blízko 50 % (obrázok 3).

Selektívny nesteroidný MRA, finerenón, významne znižuje riziko kardiovaskulárnych udalostí a progresie chronickej choroby obličiek u diabetikov 2. typu (36). V súčasnosti sa skúma jeho potenciálny prínos u pacientov s HFpEF.

Samotné HFpEF nie je indikáciou na podávanie betablokátoru. Mnoho pacientov ho užíva z dôvodu liečby komorbidít. Najmä starší pacienti s HFpEF nezriedka majú chronotropnú inkompetenciu, kedy nedochádza k adekvátnemu zvýšeniu srdcovej frekvencie pri námahe. Betablokátor ju môže zvýrazniť a tým znížiť toleranciu fyzickej aktivity, preto treba dôsledne zvážiť jeho preskripciu aj z dôvodu liečby komorbidít u pacientov s HFpEF.

Záver

V ostatných rokoch sme zaznamenali výrazný posun v liečbe SZ v celom spektre EF LK. Do liečby sa dostali

nové farmaká, ktoré redukovávajú mortalitu a hospitalizácie pre SZ, a súčasne pribudli dôkazy o potenciálnom benefite dlhšie známych liekov u selektovaných populácií pacientov so SZ. Bazálnou liečbou pre všetkých pacientov s HFrEF je štvorica liekov: blokátor renínovo-angiotenzínovo-aldosterónového systému (preferenčne ARNI), betablokátor, antagonist mineralokortikoidných receptorov a SGLT2i. Po stanovení diagnózy HFrEF je potrebné lieky začať podávať čo najskôr a simultánne. Pribudli dôkazy o benefite SGLT2i u pacientov naprieč celým spektrom EF LK. Dúfame, že v krátkom čase sa podarí odbúrať aj preskripčné a indikačné obmedzenia, ktoré limitujú použitie odporúčanej liečby aj u pacientov s HFmrEF a HFpEF u nás.

Literatúra

1. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018;391:572-580.
2. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. American Heart Association Council on

- Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e139–e596.
3. Seferovic PM, Vardas P, Jankowska EA, Maggioni AP, Timmis A, Milinković I, et al., in collaboration with the National Heart Failure Societies of the ESC member countries. The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:906–914.
4. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH, 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.
5. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al., American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e67–e492.
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;00:1–128.
7. Lesný P, Gonçalvesová E. Komentár k ESC 2021 Odporúčaniam pre diagnostiku a liečbu akútneho a chronického srdcového zlyhávania. *Cardiology Lett*. 2022;31:89–93.
8. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
9. Seferovic JP, Claggett B, Seidemann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, 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.
10. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail* 2018;6:489–498.
11. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Desai A, Packer M, Rouleau J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2019;21:337–341.
12. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008.
13. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413–1424.
14. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Ferreira JP, Zannad F, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396:121–128.
15. Rosano GMC, Moura B, Metra M, Böhm M, Bauersachs J, Gal TB, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2021;23:872–881.
16. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, 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.
17. Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM, Haskó G, Schmidt HHHW, Stasch JP, et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:755–768.
18. Luknár M, Gonçalvesová E. Stimulácia solubilnej guanylátcyklázy – inovatívny cieľ vo farmakoterapii srdcového zlyhávania. *Cardiology Lett* 2021;30:255–259.
19. Lesný P. Vericiguat – nová molekula v liečbe srdcového zlyhávania a možnosti jej klinického využitia. *Cardiology Lett* 2022;31:29–34.
20. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883–1893.
21. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, Thomson EA, Kalra PA, Squire IB, 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;S0140-6736(22):02083-9.
22. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. GALACTIC-HF Investigators. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2021;384:105–116.
23. Felker GM, Solomon SD, Claggett D, Diaz R, McMurray JJV, Metra M, et al. Assessment of Omecamtiv Mecarbil for the Treatment of Patients With Severe Heart Failure: A Post Hoc Analysis of Data From the GALACTIC-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022;7:26–34.
24. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451–1461.
25. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Card Fail* 2022;28:810–830.
26. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett BL, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022; 387:1089–1098.
27. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022;400:757–767.
28. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1230–1239.

29. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation* 2020;141:352-361.
30. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39:26-35.
31. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2016;37:455-462.
32. Chudy M, Goncalvesova E. Prediction of Left Ventricular Reverse Remodelling: A Mini Review on Clinical Aspects. *Cardiology* 2022;147:521-528.
33. He Y, Ling Y, Guoet W, Li Q, Yu S, Huang H, et al. Prevalence and Prognosis of HFimpEF Developed From Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:757596.
34. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khaliq Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet*. 2019;393:61-73.
35. European Commission. Union Register of medicinal products for human use. Available at: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h930.htm>. Last accessed: March 2022.
36. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, 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.