

# Is left ventricular ejection fraction still a limiting factor in the treatment of heart failure?

## Je ešte ejekčná frakcia ľavej komory limitujúcim faktorom pre liečbu 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, Gonçalvesova E. **Is left ventricular ejection fraction still a limiting factor in the treatment of heart failure?** Cardiology Lett. 2023;32(3):185–191

**Abstract.** Left ventricular ejection fraction (LVEF) is a key parameter in the decision about drug treatment of chronic heart failure (HF). In the case of adequate echocardiography image quality, it is recommended to prefer quantitative measurement of LVEF to visual estimation. Four drugs with a documented mortality benefit in patients with HF with reduced LVEF 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). The first three drugs show a reduction in benefit with increasing LVEF and the benefit disappears at normal LVEF. Studies with empagliflozin and dapagliflozin showed a mortality and morbidity profit in patients with an LVEF over 40%. A prespecified meta-analysis of EMPEROR-Preserved and DELIVER trials (patients with LVEF > 40%) was performed to clear the uncertainty around the consistency of clinical benefits across the preserved and normal LVEF, impact on cardiovascular mortality, and their effect in different subgroups of patients. Three other trials (DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, and SOLOIST-WHF) were added post hoc into the comprehensive five-trial meta-analysis. The prespecified meta-analysis showed a significant 20% reduction of cardiovascular mortality or first hospitalization for HF in patients with LVEF  $\geq$  60%. A comprehensive meta-analysis of five studies showed that dapagliflozin and empagliflozin reduce cardiovascular mortality and morbidity in patients with HF across the whole spectrum of LVEF. However, heart imaging, most often echocardiography, remains vital in patients with a suspicion of HF. It brings key information necessary for further diagnostic and therapeutic management. Fig. 1, Tab. 1, Ref. 17, on-line full text (Free, PDF) [www.cardiologyletters.sk](http://www.cardiologyletters.sk)

**Key words:** heart failure – ejection fraction – SGLT2 inhibitors – meta-analysis

Lesný P, Luknár M, Gonçalvesová E. Je ešte ejekčná frakcia ľavej komory limitujúcim faktorom pre liečbu srdcového zlyhávania? Cardiology Lett. 2023;32(3):185–191

**Abstrakt.** Ejekčná frakcia ľavej komory (EF LK) je kľúčovým parametrom pri rozhodovaní o medikamentóznej liečbe chronického srdcového zlyhávania (SZ). Pri dobrej kvalite zobrazenia sa pri echokardiografickom vyšetrení odporúča uprednostniť kvantitatívne meranie EF LK pred jej odhadom. V liečbe pacientov so SZ s redukovanou EF LK máme k dispozícii presvedčivé dôkazy pre podávanie štyroch liekov s mortalitným benefitom: blokátor renínovo-angiotenzínovo-aldosterónového systému (preferenčne kombinovaný antagonist receptorov pre angiotenzín a inhibítor neprilyzínu), betablokátor, antagonist mineralokortikoidných receptorov, inhibítor sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i). Pri prvých troch z nich s rastúcou EF LK klesá ich benefit a pri hodnotách EF LK blížiacim sa k normálu, sa prínos stráca. Štúdie s empagliflozínom a dapagliflozínom ukázali mortalitno-morbiditný benefit aj u pacientov so SZ s EF LK nad 40 %. S cieľom objasniť konzistenciu benefitu týchto liekov v celom spektre EF LK a ich vplyv na kardiovaskulárnu mortalitu, ako aj efekt v rôznych podskupinách pacientov sa vykonala vopred špecifikovaná metaanalýza štúdií EMPEROR-Preserved a DELIVER (pacienti s EF LK > 40 %), ktorá bola neskôr rozšírená o štúdie DAPA-HF, EMPEROR-Reduced a SOLOIST-WHF. Metaanalýza štúdií s SGLT2i v skupine pacientov s EF LK  $\geq 60$  % ukázala signifikantnú 20 % redukciu kardiovaskulárnej mortality alebo prvej hospitalizácie pre SZ. Metaanalýza všetkých piatich štúdií ukázala, že dapagliflozín a empagliflozín redukujú kardiovaskulárnu mortalitu a hospitalizácie pre SZ u pacientov so SZ v celom spektre EF LK. Zobrazovacie vyšetrenie srdca, najčastejšie echokardiografia, ostáva nevyhnutným vyšetrením u pacienta s podozrením na SZ, lebo okrem EF LK poskytuje cenné informácie potrebné pre ďalšiu diagnostiku a liečbu. Obr. 1, Tab. 1, Lit. 17, on-line full text (Free, PDF) [www.cardiologyletters.sk](http://www.cardiologyletters.sk)

**Kľúčové slová:** srdcové zlyhávania – ejekčná frakcia – SGLT2 inhibitory – metaanalýza

Liečba srdcového zlyhávania (SZ) sa odvíja od symptómov a ejekčnej frakcie ľavej komory (EF LK). Symptómy sú väčšinou spôsobené kongesciou, menej často hypoperfúziou. Liekom voľby pri kongescii je slučkové diuretikum. Hypoperfúzia sprevádza častejšie pacientov so závažnými formami akútneho SZ a vyžaduje neodkladnú liečbu spúšťačov (napríklad koronárna choroba, porucha srdcového rytmu a podobne) v spojení s inotropnou liečbou alebo mechanickou podporou srdca.

U pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním je EF LK už desaťročia základným parametrom, od ktorého sa odvíja liečba. Veľké randomizované štúdie, ktoré sú zdrojom medicíny dôkazov, majú EF LK medzi hlavnými inklúznymi, respektíve exklúznymi kritériami. EF LK sa mení v čase a okrem toho môže podliehať nemalej interindividuálnej variabilite, ktorá závisí od skúsenosti vyšetrujúceho a kvality zobrazenia. Pri echokardiografickom vyšetrení je najpoužívanejšou metódou merania EF LK metóda podľa Simpsona v dvojduťinovej a štvorduťinovej apikálnej projekcii. Štúdie ukázali, že interindividuálna variabilita v hodnotení EF LK je nižšia

v populácii pacientov so zachovanou EF LK a vyššia u pacientov s redukovanou EF LK (1, 2). Pokiaľ je kvalita zobrazenia dostatočná, meranie EF LK by sa malo uprednostniť pred vizuálnym odhadom.

Pre pacientov so SZ s redukovanou EF LK (HFrEF) tvoria základnú liečbu pre všetkých pacientov štyri lieky: inhibítor renínovo-angiotenzínovo-aldosterónového systému (RAAS), betablokátor, antagonist mineralokortikoidných receptorov (MRA) a inhibítor sodíkovoglukózového kotransportéra-2 (SGLT2i) (3, 4). Z inhibítorov RAAS sa odporúča preferovať kombinovaný inhibítor receptorov pre angiotenzín II a neprilyzínu (ARNI). Na dosiahnutie optimálneho priaznivého účinku je dôležitá nielen preskripcia liekov s mortalitným benefitom, ale aj ich včasná implementácia do liečby po stanovení diagnózy s následnou optimalizáciou dávky. V štúdií STRONG-HF sa testoval optimálny prístup k liečbe pacientov bezprostredne po hospitalizácii pre SZ. Rýchla optimalizácia medikamentóznej liečby v porovnaní so štandardnou priniesla redukciu hospitalizácií pre SZ a celkovej mortality v sledovanom období 6 mesiacov

(15,2 % vs. 23,3 %; ( $p = 0,0021$ )) (5). Rýchla titrácia bola bezpečná, redukovala symptómy a zlepšila kvalitu života. Výskyt závažných nežiaducich účinkov v oboch ramenách bol podobný. Pacienti s rýchlou uptitráciou liečby boli dôsledne kontrolovaní, absolvovali štyri ambulantné návštevy v priebehu dvoch mesiacov. Štúdia sa iniciovala ešte pred schválením SGLT2i pre liečbu SZ, preto titrovanou liečbou boli blokátory RAAS, betablokátory a MRA. Výsledky štúdie pravdepodobne môžeme aplikovať aj na SGLT2i, ktoré u pacientov s HFrEF redukujú hospitalizácie pre SZ a kardiovaskulárnu mortalitu už v prvom mesiaci preskripcie (6, 7).

Menej zrejme je využitie vyššie menovaných liekových skupín u pacientov so SZ s EF LK > 40 %. Štúdie s dlhšie etablovanými liekmi v liečbe pacientov so SZ (ACEI/ARNI, betablokátory, MRA) nedokázali presvedčivo ich prínos u pacientov s HFpEF. Kandesartan, spironolaktón a sakubitril-valsartan ukázali miernu redukciiu hospitalizácií pre SZ a kardiovaskulárnej mortality, ktorá nedosiahla štatistickú významnosť (8, 9, 10). Analýzy podskupín ukázali, že benefit môže byť prítomný u pacientov s EF LK 41 – 49 %, ktorých klinické charakteristiky majú bližšie k pacientom s redukovanou ako k pacientom so zachovanou EF LK.

Pre pacientov so SZ s mierne redukovanou EF LK 41 – 49 % (HFmrEF) a zachovanou EF LK  $\geq$  50 % (HFpEF) majú v súčasnosti najsilnejšiu medicínu dôkazov SGLT2i (4). Ako je známe, Odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) pre diagnostiku a liečbu SZ boli publikované pred zverejnením výsledkov štúdií s SGLT2i u pacientov so SZ s EF LK > 40 %. V blízkej budúcnosti bude pravdepodobne publikovaný tzv. „position paper“ ESC, v ktorom by sa potvrdilo miesto a trieda odporúčania SGLT2i u pacientov s EF LK > 40 %. Americká kardiologická spoločnosť odporúča použitie SGLT2i (dapagliflozínu a empagliflozínu) u pacientov s HFmrEF a HFpEF v triede IIa. „Americké“ odporúčania boli publikované po zverejnení výsledkov štúdie EMPEROR-Preserved s empagliflozínom, ale pred poznaním výsledkov štúdie DELIVER s dapagliflozínom, ktorá potvrdila redukciiu zloženého primárne sledovaného ukazovateľa (kardiovaskulárna mortalita alebo hospitalizácia pre SZ) u pacientov so SZ s EF LK > 40 %. EMPEROR-Preserved bola prvou pozitívnou štúdiou u pacientov s HFpEF (11). Empagliflozín redukoval relatívne riziko zloženého primárne sledovaného ukazovateľa (kardiovaskulárna

mortalita alebo hospitalizácia pre SZ) o 21 %. To sa dosiahlo dominantne redukciiou hospitalizácií pre SZ o 29 %, pokles rizika kardiovaskulárnej mortality nebol signifikantný (pokles o 9 %). V štúdii DELIVER sa dosiahli veľmi podobné výsledky (12). Dapagliflozín redukoval relatívne riziko zloženého primárne sledovaného ukazovateľa o 18 %, dominantne redukciiou hospitalizácií pre SZ. Pokles kardiovaskulárnej mortality nebol štatisticky významný (pokles o 12 %).

V oboch štúdiách nedošlo k signifikantnému poklesu kardiovaskulárnej mortality. Vysvetlenia sa ponúkali viaceré. Pacienti s HFpEF častejšie zomierajú na nekardiálne príčiny ako pacienti s HFrEF, a preto dokázať redukciiu kardiovaskulárnej mortality u pacientov s HFpEF je ťažšie. Redukcia mortality v populácii starších polymorbidných pacientov, kde väčšina úmrtí je z nekardiálnych príčin, môže byť nereálnym cieľom. Druhým možným vysvetlením je súvislosť medzi hospitalizáciou a úmrtím. Hospitalizácia pre SZ znamená zhoršenie SZ a vyššie riziko úmrtia. Zhruba dvojročné sledovanie v oboch štúdiách nemuselo byť dostatočne dlhé na dokázanie signifikantnej redukcie mortality.

Obe štúdie dokázali benefit SGLT2i u pacientov s HFpEF. Ostali však nezodpovedané otázky vzhľadom na konzistentnosť benefitu SGLT2i v celom spektre EF LK > 40 %, ako aj jeho vplyvu na kardiovaskulárnu mortalitu. S cieľom zodpovedať uvedené otázky sa realizovali dve metaanalýzy. Prvou bola vopred špecifikovaná metaanalýza štúdií EMPEROR-Preserved a DELIVER. Druhou bola post-hoc metaanalýza, ktorá bola rozšírená o štúdie s SGLT2i, ktoré analyzovali aspoň 1 000 pacientov. Tak sa do rozšírenej metaanalýzy dostali štúdie u pacientov s HFrEF (DAPA-HF a EMPEROR-Reduced) a štúdia SOLOIST-WHF, ktorá zahrnula pacientov hospitalizovaných pre zhoršené SZ bez zreteľa na EF LK (13). Obe metaanalýzy boli zverejnené v jednej publikácii (14).

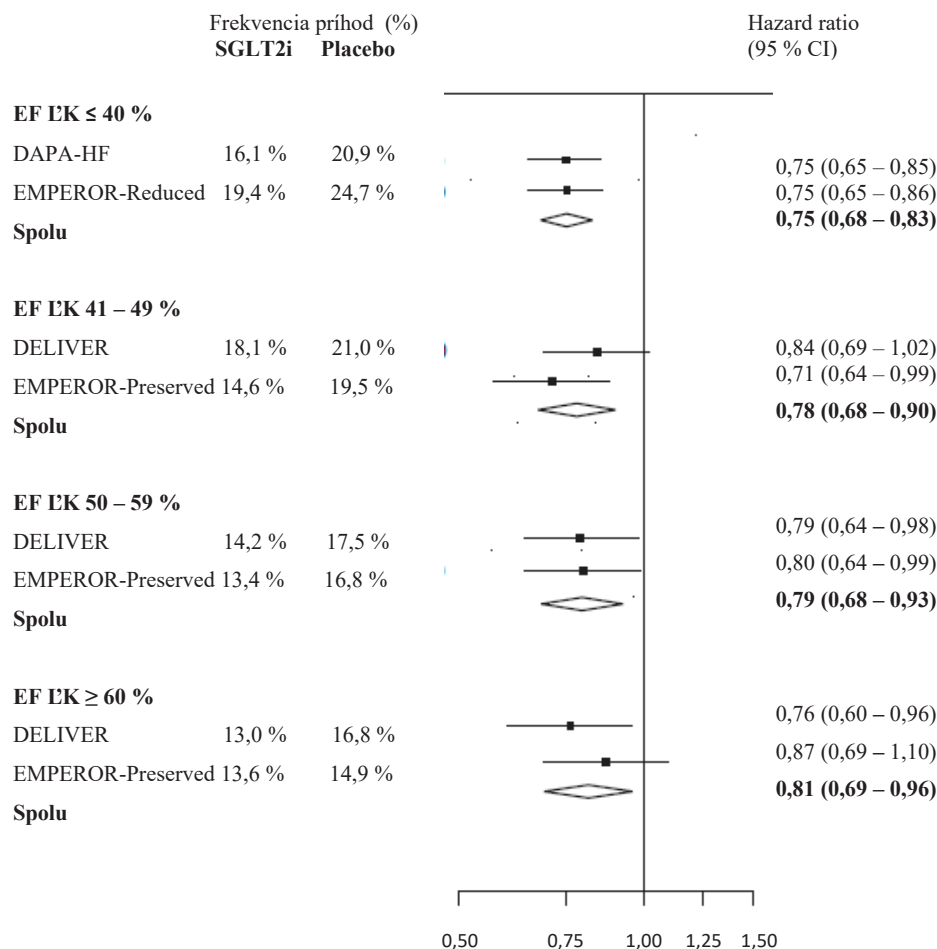
### Metaanalýza štúdií s SGLT2i u pacientov s EF LK > 40 %

Vopred špecifikovaná metaanalýza EMPEROR-Preserved a DELIVER hodnotila u 12 251 pacientov vplyv SGLT2i na združený primárne sledovaný ukazovateľ (úmrtie z kardiovaskulárnych príčin alebo prvá hospita-

lizácia pre SZ). Sekundárne sledované parametre tvorili kardiovaskulárne úmrtie, prvá hospitalizácia pre SZ, kardiovaskulárne úmrtie alebo zhoršenie SZ a úmrtie z akejkoľvek príčiny. Efekt SGLT2i na primárny ukazovateľ sa skúmal v 14 podskupinách.

SGLT2i významne redukovali zložený ukazovateľ kardiovaskulárnej smrti alebo prvej hospitalizácie pre SZ (HR 0,80; 95 % CI 0,73 – 0,87,  $p < 0,001$ ). Redukované boli obe zložky primárne sledovaného ukazovateľa, významne prvá hospitalizácia pre SZ (HR 0,74; 95 % CI 0,67 – 0,83,  $p < 0,001$ ) a tesne nevýznamne kardiovaskulárna smrť (HR 0,88; 95 % CI 0,77 – 1,00,  $p = 0,052$ ). SGLT2i redukovali kardiovaskulárnu mortalitu alebo hospitalizáciu pre SZ konzistentne vo všetkých skúmaných

podskupinách. Závažné nežiaduce príhody u pacientov liečených SGLT2i boli porovnateľné s placebovou skupinou. Združená analýza oboch štúdií u pacientov s HFmrEF a HFpEF (EMPEROR-Preserved a DELIVER) priniesla viaceré nové poznatky a spresnenie niektorých nálezov z oboch jednotlivých štúdií. Benefit SGLT2i je konzistentný od redukovanej až po normálnu EF ĽK (14) (**obrázok 1**). SGLT2i redukujú mortalitu a hospitalizácie pre SZ u pacientov so SZ od závažne redukovanej až po normálnu EF ĽK (minimálne 60 %). Tento poznatok je veľmi cenný, keďže predchádzajúce štúdie s inhibítormi RAAS, vrátane ARNI a s MRA ukázali slabú účinnosť u pacientov s HFpEF. Združená analýza oboch štúdií (EMPEROR-Preserved a DELIVER) ukázala, že SGLT2i



**Obrázok 1** Efekt SGLT2 inhibítorov na zložený sledovaný parameter kardiovaskulárne úmrtie alebo prvá hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie podľa ejekčnej frakcie ľavej komory (upravené podľa 14)

**Figure 1** Effect of SGLT2 inhibitors on the composite of cardiovascular death or first hospitalisation for heart failure according to left ventricular ejection fraction (adapted from 14)

CI – konfidenčný interval (confidence interval), EF ĽK – ejekčná frakcia ľavej komory (left ventricular ejection fraction)

v skupine pacientov s EF ĽK  $\geq 60$  % redukovali riziko primárneho zloženého ukazovateľa o 20 %. Výsledky samotnej štúdie EMPEROR-Preserved naznačovali možné oslabenie benefitu u pacientov s normálnou EF ĽK, a to najmä u tých, ktorí užívali MRA (15). Metaanalýza oboch štúdií ukázala prínos SGLT2i aj u pacientov užívajúcich MRA a ARNI.

Združená analýza štúdií s empagliflozínom a dapagliflozínom u pacientov s HFmrEF a HFpEF dokázala presvedčivú redukciu rizika kombinovaného cieľového ukazovateľa. Na jeho redukcii sa dominantne podieľal pokles hospitalizácií pre SZ.

Sila súčasných dôkazov o kardiovaskulárnom a renálnom benefite SGLT2i pri HFmrEF a HFpEF, ich priaznivý bezpečnostný profil, rýchly nástup redukcie rizika príhod podporujú ich preskripciu aj u pacientov s EF ĽK nad 40 %.

### Metaanalýza piatich štúdií s SGLT2i u pacientov s redukovanou aj zachovanou EF ĽK

Rozšírená metaanalýza piatich štúdií zahrnula 21 947 pacientov. Medián sledovania kolísal od 9 mesiacov

**Tabuľka 1** Vybrané charakteristiky zahrnutých štúdií a pacientov (upravené podľa 14)

*Table 1* Selected characteristics of included trials and patients (adapted from 14)

| Štúdia                               | DAPA-HF<br>(n = 4 744)                                                 | DELIVER<br>(n = 6 263)                                                                  | EMPEROR-Reduced<br>(n = 3 730)                                  | EMPEROR-Preserved<br>(n = 5 988)                                                                                                                          | SOLOIST-WHF<br>(n = 1 222)                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Liek                                 | dapagliflozín                                                          | dapagliflozín                                                                           | empagliflozín                                                   | empagliflozín                                                                                                                                             | sotagliflozín                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Hlavné inklúzne kritériá             | EFLK $\leq 40$ %;<br>$\uparrow$ NT-proBNP; NYHA II-IV                  | EFLK $> 40$ %<br>a štrukturálne ochorenie srdca;<br>$\uparrow$ NT-proBNP;<br>NYHA II-IV | EFLK $\leq 40$ %;<br>$\uparrow$ NT-proBNP;<br>NYHA II-IV        | EFLK $> 40$ %;<br>štrukturálne ochorenie srdca;<br>alebo hospitalizácia pre SZ<br>v predchádzajúcich 12 mesiacoch;<br>$\uparrow$ NT-proBNP;<br>NYHA II-IV | DM II. typu; hospitalizácia alebo neplánovaná ambulantná kontrola pre SZ;<br>liečba slučkovými diuretikami $> 30$ dní;<br>známa dg. SZ $> 3$ mesiace;<br>$\uparrow$ NT-proBNP;<br>randomizácia pri hemodynamicky stabilnom stave pred prepustením, alebo do 3 dní po prepustení |
| Hlavné exklúzne kritériá             | eGFR $< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ;<br>systTK $< 95$ mmHg         | eGFR $< 25$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ;<br>systTK $< 95$ mmHg                          | eGFR $< 20$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ;<br>systTK $< 100$ mmHg | eGFR $< 20$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ;<br>systTK $< 100$ mmHg                                                                                           | eGFR $< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                          |
| Medián sledovania (mesiace)          | 18,2                                                                   | 28,1                                                                                    | 16                                                              | 26,2                                                                                                                                                      | 9                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Primárny sledovaný parameter         | KV úmrtie alebo hospitalizácia pre SZ alebo neodkladná návšteva pre SZ | KV úmrtie alebo hospitalizácia pre SZ alebo neodkladná návšteva pre SZ                  | KV úmrtie alebo hospitalizácia pre SZ                           | KV úmrtie alebo hospitalizácia pre SZ                                                                                                                     | Celkový počet – KV úmrtie a hospitalizácie pre SZ a neodkladná návšteva pre SZ                                                                                                                                                                                                  |
| Priemerný vek (roky)                 | 66,3                                                                   | 71,7                                                                                    | 66,5                                                            | 71,9                                                                                                                                                      | 70 (medián)                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| NYHA II (%)                          | 67,5                                                                   | 75,3                                                                                    | 75,1                                                            | 81,5                                                                                                                                                      | –                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| III (%)                              | 31,6                                                                   | 24,4                                                                                    | 24,4                                                            | 18,1                                                                                                                                                      | –                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| IV (%)                               | 0,9                                                                    | 0,3                                                                                     | 0,5                                                             | 0,3                                                                                                                                                       | –                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Priemerná EFLK (%)                   | 31,1                                                                   | 54,2                                                                                    | 27,2                                                            | 54,3                                                                                                                                                      | 35 (medián)                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Priemerná eGFR ml/min/m <sup>2</sup> | 65,8                                                                   | 61,0                                                                                    | 62,2                                                            | 60,6                                                                                                                                                      | 49,7 (medián)                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| ACEI/ARB/ARNI (%)                    | 94,4                                                                   | 77,7                                                                                    | 89,5                                                            | 80,7                                                                                                                                                      | 91,4                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Betablokátor (%)                     | 96,1                                                                   | 82,7                                                                                    | 94,7                                                            | 86,3                                                                                                                                                      | 92,1                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| MRA (%)                              | 71,0                                                                   | 42,6                                                                                    | 71,3                                                            | 37,5                                                                                                                                                      | 64,5                                                                                                                                                                                                                                                                            |

ACEI – inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (*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*), DM – diabetes mellitus, EF ĽK – ejekčná frakcia ľavej komory (*left ventricular ejection fraction*), eGFR – odhadovaná glomerulárna filtrácia (*estimated glomerular filtration rate*), KV – kardiovaskulárne (*cardiovascular*), MRA – antagonist receptorov (*mineralocorticoid receptor antagonist*), SZ – srdcové zlyhávanie (*heart failure*)

v štúdií SOLOIST-WHF po 28 mesiacov v DELIVER (**tabuľka 1**). Zahrnutí boli väčšinou chronickí ambulantní pacienti (91,5 %) s výnimkou pacientov zaradených v štúdií SOLOIST-WHF, kde boli zaradení pacienti krátko po epizóde zhoršenia SZ a malej časti pacientov zo štúdie DELIVER, ktorí boli zaradení počas hospitalizácie pre SZ alebo krátko po nej. Vo všetkých piatich štúdiách bola inklúznym kritériom zvýšená koncentrácia NT-proBNP, ktorá kolísala od 300 ng/l až do 5 000 ng/l v závislosti od konkrétnej štúdie, EF ĽK a srdcového rytmu. Medián NT-proBNP sa pohyboval od 974 ng/l v štúdií EMPE-ROR-Preserved po 1 910 ng/l v EMPEROR-Reduced. Minimálna odhadovaná glomerulárna filtrácia (eGFR) bola 20 – 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (14). Frekvencia hospitalizácií pre SZ aj úmrtí bola vyššia u pacientov s HFrEF ako u pacientov s HFpEF. Najvyššia frekvencia príhod bola v štúdií SOLOIST-WHF (pacienti včasne po epizóde zhoršenia SZ). Pacienti s HFrEF boli mladší a častejšie muži ako pacienti s HFmrEF a HFpEF. Väčšina pacientov vo všetkých štúdiách bola vo funkčnej triede NYHA II. Očakávaný bol rozdiel v konkomitantnej liečbe SZ. U pacientov s HFmrEF a HFpEF bola preskripcia ACEI/ARNI, betablokátorov a MRA nižšia ako u pacientov s HFrEF (**tabuľka 1**). Globálne najfrekventnejšie predpisovaným liekom boli betablokátory tak u pacientov s HFrEF, ako aj u pacientov s HFpEF.

Pri rozšírenej analýze všetkých piatich štúdií sa ukázalo, že liečba SGLT2i redukuje riziko kardiovaskulárneho úmrtia alebo hospitalizácie pre SZ (HR 0,77; 95 % CI 0,72 – 0,82). Počet pacientov, ktorých je potrebné liečiť aby sa zabránilo jednej príhode (kardiovaskulárne úmrtie alebo hospitalizácia pre SZ), je 25. SGLT2i signifikantne redukovali nielen frekvenciu prvej hospitalizácie pre SZ (HR 0,72; 95 % CI: 0,67 – 0,78), ale aj kardiovaskulárnu mortalitu (HR 0,87; 95 % CI 0,79 – 0,95). Vo všetkých analýzach liečebného efektu SGLT2i sa nezistila heterogenita medzi štúdiami. Viac pacientov liečených SGLT2i ako placebo dosiahlo významné zlepšenie kvality života. Efekt SGLT2i na kardiovaskulárnu mortalitu a hospitalizácie pre SZ bol konzistentný vo všetkých skúmaných podskupinách, napríklad podľa EF ĽK, prítomnosti diabetes mellitus, fibrilácie predsiení, NT-proBNP, glomerulárnej filtrácie, alebo súčasného užívania ARNI. Výnimkou bola NYHA trieda, kde sa ukázalo oslabenie efektu u pacientov v triede NYHA III alebo IV. Aj preto je potrebné

opätovne zdôrazňovať indikáciu optimalizácie liečby predovšetkým u pacientov v „dobrom klinickom stave“, v triede NYHA II alebo III, kedy môžeme očakávať ich najväčší klinický prínos. To sa týka nielen SGLT2i, ale aj ostatných farmák, ACEI/ARNI, betablokátorov, MRA, alebo vericiguátu.

SGLT2i, empagliflozín a dapagliflozín sú indikované na liečbu SZ bez ohľadu na EF ĽK (16, 17). Vzhľadom na indikáciu ich podania pacienti nie je nevyhnutné poznať exaktne jeho EF ĽK. Liečba pacienta so SZ však zahŕňa aj viacero iných liekových skupín, ako aj prístrojovú liečbu, pre ktorých indikáciu je poznanie exaktne zmeranej EF ĽK zásadné. Každý pacient s podozrením, alebo aj s presvedčivou diagnózou SZ má mať realizované echokardiografické vyšetrenie. Echokardiografia je neinvazívne, pre pacienta bezpečné, relatívne lacné a dostupné vyšetrenie, ktoré okrem zhodnotenia EF ĽK prináša množstvo ďalších informácií, ktoré majú vplyv na ďalší diagnostický a liečebný manažment pacienta.

## Literatúra

1. Lenell J, Lindahl B, Karlsson P, Batra G, Erlinge G, Jernberg T, et al. Reliability of estimating left ventricular ejection fraction in clinical routine: a validation study of the SWEDEHEART registry. *Clin Res Cardiol* 2023;112:68-74.
2. De Geer L, Oscarsson A, Engvall J. Variability in echocardiographic measurements of left ventricular function in septic shock patients. *Cardiovasc Ultrasound* 2015;13:19.
3. 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;42:3599-3726.
4. 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.
5. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O. 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.
6. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
7. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021;143:326-336.



8. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CHB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: the CHARM Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-781.
9. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383-1392.
10. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609-1620.
11. 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.
12. 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.
13. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CHP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 2021;384:117-128.
14. 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.
15. Butler J, Packer M, Filippatos G, Ferreira JP, Zeller C, Schnee J, et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J* 2022;43:416-426.
16. European Commission. Union Register of medicinal products for human use. Available at: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h930.htm>
17. European Commission. Union Register of medicinal products for human use. Available at: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h795.htm>