

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a new pharmacological treatment for chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction

Agonisty receptora glucagon like peptide 1: nová farmakologická liečba chronického srdcového zlyhávania so zachovanou ejekčnou frakciou ľavej komory

Norbert Nagy¹, Martin Jozef Péc¹, Jakub Jurica¹, Zuzana Miertová¹, Boris Focko¹, Tomáš Bolek¹, Matej Samoší^{1,2}, Marián Mokáň¹

¹I. interná klinika JLF UK a UNM, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin, Slovenská republika

Nagy N, Pec MJ, Jurica J, Miertova Z, Focko B, Bolek T, Samos M, Mogan M. **Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a new pharmacological treatment for chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction.** Cardiology Lett. 2024;33(6):371–377

Abstract. *Introduction:* Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a clinical subset defined by challenging diagnostics, diverse phenotypes, and complex treatment. It accounts for more than half of all hospitalizations due to decompensated heart failure. Current guidelines for HFpEF treatment recommend the use of SGLT2 (sodium glucose co-transporter 2) inhibitors. However, HFpEF is often associated with obesity, and the arrival of new medications in the field of obesity management opens up additional treatment options.

Methods: We searched PubMed, Web of Science, Scopus and Google Scholar databases to identify topic-relevant literature on patients with HFpEF, its therapy. The analysis was focused on new medications, its limitations and benefits.

Results and Conclusions: Current data show a significant effect of GLP-1 RA in patients with HFpEF and obesity. Our conclusion suggests that the use of GLP-1 RA in patients with HFpEF and obesity has an impact on physical performance, weight reduction, and decreases in CRP (C reactive protein) and NT-proBNP levels (N-Terminal pro B type Natriuretic Peptide). However, despite these findings, randomized clinical trials are still needed to confirm this effect and to determine whether the positive impact of GLP-1 RA treatment is primarily due to weight loss.

Tab. 1, Ref. 31, on-line full text (Free, PDDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: GLP-1 RA – HFpEF – obesity

Z ¹I. internej kliniky JLF UK a UNM, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin a ²Oddelenia akútnej a intervenčnej kardiológie, II. klinika kardiológie a angiológie, Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Banská Bystrica, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 15. októbra 2024; prijaté 11. decembra 2024

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Norbert Nagy, I. interná klinika JLF UK a UNM, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica Martin, Slovenská republika, e-mail: norbi.nagy.nn@gmail.com

Nagy N, Péc MJ, Jurica J, Miertová Z, Focko B, Bolek T, Samoš M, Mokán M. **Agonisty receptora glucagon like peptide 1: nová farmakologická liečba chronického srdcového zlyhávania so zachovanou ejekčnou frakciou ľavej komory.** Cardiology Lett. 2024;33(6):371–377

Abstrakt. Úvod: Srdcové zlyhanie so zachovanou ejekčnou frakciou (HFpEF) je klinická podskupina definovaná náročnou diagnostikou, rôznorodými fenotypmi a komplexnou liečbou. HFpEF tvorí viac ako polovicu všetkých hospitalizácií v dôsledku dekompenzovaného srdcového zlyhania. Súčasné odporúčania na liečbu HFpEF odporúčajú použitie inhibítorov SGLT2 (sodíkového glukózového kotransportéra 2). HFpEF sa však často spája s obezitou a príchod nových liekov na liečbu obezity otvára ďalšie možnosti liečby.

Metódy: V databázach PubMed, Web of Science, Scopus a Google Scholar sme vyhľadávali literatúru o pacientoch s HFpEF a jeho terapii. Analýza sa zamerala na nové lieky, ich obmedzenia a výhody. **Výsledky a závery:** Súčasné údaje ukazujú významný efekt GLP-1 RA u pacientov s HFpEF a obezitou. Naše závery naznačujú, že použitie GLP-1 RA u pacientov s HFpEF a obezitou má vplyv na fyzickú výkonnosť, redukcii hmotnosti a pokles hladín CRP (C-reaktívny proteín) a NT-proBNP (N-terminálny pro B typ nátriuretického peptidu). Napriek týmto zisteniam sú však stále potrebné randomizované klinické štúdie na potvrdenie tohto účinku a na zistenie, či je pozitívny vplyv liečby GLP-1 RA primárne spôsobený úbytkom hmotnosti. Tab. 1, Lit. 31, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: GLP-1 RA – HFpEF – obezita

Srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou (HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction) sa definuje ako klinický syndróm, pri ktorom srdce nedokáže dostatočne pumpovať krv bez zvýšenia plniacich tlakov v srdci (1). Napriek pokrokom v diagnostike a liečbe kardiovaskulárnych ochorení sa očakáva, že prevalencia HFpEF bude naďalej narastať (2). V súčasnosti predstavuje hospitalizácia pacientov s HFpEF viac než polovicu všetkých hospitalizácií spôsobených dekompenzovaným srdcovým zlyhaním (3). Diagnostika HFpEF je náročná, pretože etiológia ako aj fenotypické prejavy sú heterogénne. HFpEF sa častejšie vyskytuje u žien, starších pacientov s rizikovými faktormi a komorbiditami, ako sú obezita, hypertenzia, diabetes mellitus, CHOO (chronické ochorenie obličiek) a CHOCHP (chronická obštrukčná choroba pľúc) (4, 5). Bolo preukázané, že patofyziológia HFpEF nesúvisí len s diastolickou dysfunkciou, ale aj so zvýšením plniacieho tlaku ľavej komory (6). V súčasnosti je liečba HFpEF limitovaná a nejasná, avšak s príchodom nových liečiv ako GLP-1 agonisty získavame nové možnosti liečby.

Metodika

Vytvorili sme klasický vedecký (nesystematický) prehľadový článok týkajúci sa liečby HFpEF a GLP-1 RA.

Analyzovali sme dáta z klinických štúdií, ktoré boli spracované do prehľadového článku s poukázaním na efektivitu a bezpečnosť liečby GLP-1 RA. Štúdia bola zameraná na efekt GLP-1 RA na HFpEF. Na identifikáciu relevantných dát sme použili elektronické vyhľadávanie. Relevantné dáta sme získali nesystematickým vyhľadávaním literatúry s použitím databáz PubMed, Web of Science, Scopus a Google Scholar. Pri vyhľadávaní sme využili kľúčové slová: heart failure with preserved function, semaglutide, tirzepatide. Štúdie zahŕňali pacientov s BMI nad 30 kg/m² s HFpEF, ktorí užívali GLP-1 RA. Spracovávali sme aj články, ktoré sa nachádzali v bibliografických odkazoch preštudovaných štúdií. Medzi kritériá vyhľadávanej literatúry patrili klinické štúdie, metaanalýzy a kontrolované štúdie, pri ktorých sa GLP-1 RA sledoval ako možná liečba HFpEF.

Diagnostika HFpEF

Ako sme už spomenuli v úvode, diagnostika HFpEF je náročná. Aby sa diagnostika tohto ochorenia uľahčila, boli vyvinuté skórovacie systémy, ako H₂FPEF (skórovací systém na hodnotenie rizika HFpEF) a HFA-PEFF (The heart failure association score for HFpEF), i keď ich spoľahlivosť je naprieč štúdiami nekonštantná (7, 8, 9). Limitáciou týchto

systémov je, že priradujú značnú časť pacientov s HFpEF do kategórie so strednou pravdepodobnosťou, kde sa požadujú ďalšie vyšetrenia. Problémom je, že väčšina kliník nemá prístup k požadovaným vyšetreniam. Preto je využívanie týchto systémov do značnej miery sťažené (10).

Európska kardiologická spoločnosť (EKS) z roku 2021 (11) odporúča používať na diagnostiku zjednodušený diagnostický prístup, ktorý zdôrazňuje najčastejšie premenné v diagnostike tohto ochorenia. Niektoré z týchto premenných, najmä veľkosť ľavej predsene (index objemu ľavej predsene $> 32 \text{ ml/m}^2$), rýchlosť mitrálneho prúdenia $E > 90 \text{ cm/s}$, septálna rýchlosť $e' < 9 \text{ cm/s}$ a pomer $E/e' > 9$, sa ukázali ako kritické body, po ktorých je zvýšené riziko kardiovaskulárnej úmrtnosti, čo zdôrazňuje ich význam (12). Tento zjednodušený prístup je s konsenzom s doterajšími postupmi HFA (Heart failure association), a nepredstavuje nový prístup, skôr jeho zjednodušenú verziu.

Diagnostické kritériá podľa EKS z roku 2021

1. Symptómy HF
2. EF LK nad 50 %
3. Objektívny dôkaz o štrukturálnych a/alebo funkčných abnormalitách srdca, ktorý je v súlade s prítomnosťou diastolickej dysfunkcie ľavej komory/zvýšeného plniaceho tlaku v ľavej komore, vrátane zvýšených hodnôt nátriuretických peptidov (NP) (tabuľka 1)

V prípade diagnostickej nejasnosti je potrebné realizovať ďalšie testy: kardiopulmonálny záťažový test, záťažový test alebo invazívne hemodynamické vyšetrenie (13).

Liečba

Liečba používaná pri HFmrEF (heart failure with mid-range ejection fraction) a HFrEF (heart failure with reduced ejection fraction) nedokázala signifikantne znížiť mortalitu a morbiditu u pacientov s HFpEF, avšak pri niektorých fenotypoch HFpEF boli viditeľné zlepšenia. Žiadna z veľkých randomizovaných štúdií nedosiahla svoj cieľ, sem patrí PEP-CHF (The perindopril in elderly people with chronic heart failure study) perindopril, CHARM-Preserved (Candesartan in Heart Failure–Preserved), I-PRESERVE (Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction), TOPCAT (Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction), DIG-Preserved (Effects of Digoxin on Morbidity and Mortality in Diastolic Heart Failure), a PARAGON-HF (Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) (14–19). Hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie boli znížené pri liečbe kandesartanom a spironolaktómom, pričom bol zaznamenaný trend zníženia aj pri sacubitril/valsartane.

Prínosom v liečbe HFpEF bola štúdia EMPEROR-Preserved trial (Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction), ktorá skúmala efekt empagliflozínu v porovnaní s placebom u 5 988 pacientov so srdcovým zlyhávaním v štádiách NYHA II–IV, s EF $\geq 40 \%$, a so zvýšenou hladinou NT-pro-BNP ($\geq 300 \text{ pg/ml}$ u pacientov so sínusovým rytmom a $\geq 900 \text{ pg/ml}$ u pacientov s fibriláciou predsiení). Predmetom skúmania bola incidencia KV úmrtia a incidencia hospitalizácie pre srdcové

Tabuľka 1 Prevzaté z ESC guidelines 2021 (11)

Parameter	Prahová hodnota	Poznámky
Index hmotnosti LK	95 g/m ² (ženy) 115 g/m ² (muži)	Hoci prítomnosť koncentrickej prestavby alebo hypertrofie LK podporuje diagnózu, absencia hypertrofie LK nevylučuje diagnózu HFpEF.
Relatívna hrúbka steny LK	$> 0,42$	
Index objemu LP	$> 34 \text{ mL/m}^2$ (SR)	V neprítomnosti fibrilácie predsiení (AF) alebo ochorenia chlopní, zväčšenie LP odráža chronicky zvýšený plniaci tlak LK (pri prítomnosti AF je prahová hodnota $> 40 \text{ mL/m}^2$).
Pomer E/e' v pokoji	> 9	Citlivosť 78 %, špecifická 59 % pre prítomnosť HFpEF pri invazívnom záťažovom teste, hoci hlásená presnosť sa odlišovala. Vyšší limit 13 mal nižšiu citlivosť (46 %), ale vyššiu špecifickosť (86 %)
NT-proBNP	> 125 (SR) alebo > 365 (AF) pg/mL	Až 20 % pacientov s invazívne potvrdeným HFpEF má NP pod diagnostickými prahmi, najmä v prípade obezity.
Systolický tlak PA	$> 35 \text{ mmHg}$	Citlivosť 54 %, špecifická 85 % pre prítomnosť HFpEF pri invazívnom záťažovom teste.
Rýchlosť TR v pokoji	$> 2,8 \text{ m/s}$	

LK – ľavá komora, LP – ľavá predsieň, HFpEF – srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou, SR – sínusový rytmus, AF – fibrilácia predsiení, NT-proBNP – nátriuretický peptid typu B, PA – pľúcna artéria, TR – trikuspidálna regurgitácia

zlyhávanie. Výsledkom použitia empagliflozínu v dávke 10 mg/d bolo zníženie incidencie hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, ako aj bez neho (20).

Ďalšou štúdiou skúmajúcou liečebný účinok SGLT2 inhibítora na HFpEF bola štúdia DELIVER (Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction). V tejto štúdii boli publikované efekty dapagliflozínu v porovnaní s placebom u 6 263 pacientov s HF (NYHA II-IV), EF ≥ 40 %, a tak ako pri štúdii EMPEROR, vstupným kritériom bola zvýšená hladina NT-pro-BNP (≥ 300 pg/ml u pacientov so sínusovým rytmom a ≥ 900 pg/ml u pacientov s fibriláciou predstiení). Dapagliflozín znížil primárny ukazovateľ, ktorým bola kardiovaskulárna smrť alebo zhoršenie srdcového zlyhávania (hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie alebo urgentná návšteva pre srdcové zlyhávanie). Hlavný účinok bol opäť spôsobený znížením zhoršenia srdcového zlyhávania a nedošlo k zníženiu kardiovaskulárnej úmrtnosti. Použitie dapagliflozínu tiež zlepšilo symptómy. Účinky boli nezávislé od prítomnosti diabetes mellitus 2. typu (21).

Následná metaanalýza vyššie uvedených štúdií dokázala zníženie kardiovaskulárnej smrti a prvej hospitalizácie pre HF o 20 %. Kardiovaskulárna smrť nebola znížená signifikantne, naopak hospitalizácia pre HF áno. SGLT2 inhibítory znížili incidencia HF o 26 %. Pričom efekt sa neodlišoval naprieč spektrom EF LK (22).

Liečba GLP-1 RA

Obezita je veľkým rizikovým faktorom pre vznik HFpEF. Pacienti s morbidnou obezitou (BMI nad 40 kg/m^2), alebo obézni pacienti s nedostatočne zvýšeným NT-proBNP (časté u pacientov s obezitou) podliehajú vylučovacím kritériám mnohých štúdií (23, 24). DM2 je takisto častý u pacientov s HFpEF (prevalencia približne 45 %) (25). Obidve vyššie uvedené ochorenia sú prozápalové stavy, ktoré môžu zhoršovať endoteliálnu, ako aj koronárnu mikrovaskulárnu dysfunkciu u pacientov s HFpEF. Obezita navyše zvyšuje množstvo epikardiálneho tuku, ako aj tuku hrudnej steny. U pacientov s obezitou je HF zhoršené zvýšeným objemom plazmy, cirkulujúceho objemu a nadmernou vazokonstrikciou (23, 26, 27).

Štúdia STEP-HFpEF (Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity) sa zamerala na dosiahnutie efektu agonistu GLP-1 RA (semaglutid) u pacientov s HFpEF a BMI (body mass index) nad 30 kg/m^2 . Druhou štúdiou skúmajúcou túto problematiku bola STEP-HFpEF DM, ktorá skúmala efekt semaglutidu u pacientov s HFpEF, BMI nad 30 kg/m^2 a DM2 (28).

Ide o randomizované, medzinárodné, multicentrické, dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie. V oboch týchto štúdiách sú pacienti rozdelení do dvoch skupín v pomere 1 : 1, pričom jedna skupina dostala placebo a druhá semaglutid 2,4 mg týždenne. Dávka semaglutidu bola eskalovaná v priebehu 16 týždňov, so zvyšovaním dávky každé štyri týždne tak, aby sa znížil počet nežiaducich gastrointestinálnych účinkov. Pacienti boli kontrolovaní každých osem týždňov, až do konca liečby (52 týždňov), s päťtýždňovým sledovaním po ukončení terapie. Vstupnými kritériami pre STEP-HFpEF boli EF LK ≥ 45 %, KCCQ-CCS (The Clinical Summary Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) menej ako 90, a jedno alebo viac z nasledujúcich: zvýšené plniace tlaky, elevované NT-proBNP a abnormality na echokardiograme, hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie v predchádzajúcich 12 mesiacoch a nevyhnutnosť užívania diuretickej terapie. Kľúčové vylučovacie kritériá boli: predchádzajúca alebo plánovaná bariatrická operácia, zmena hmotnosti o viac ako 5 kg 90 dní pred randomizáciou, recentná hospitalizácia alebo iná kardiovaskulárna príhoda, alebo hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie alebo systolický tlak krvi $> 160 \text{ mmHg}$ počas skríningu. Pacienti boli vyradení zo STEP-HFpEF, ak ich glykovaný hemoglobín bol $\geq 6,5$ % a zo STEP-HFpEF DM, ak ich glykovaný hemoglobín bol > 10 %.

Autori si ako primárne cieľové ukazovatele zvolili efekt semaglutidu na fyzickú aktivitu, symptómy a telesnú hmotnosť v porovnaní s placebom u pacientov s obéznym fenotypom HFpEF. Vyhodnocujú ich na základe zmeny v KCCQ-CCS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) dotazníku od začiatku liečby v porovnaní s koncom, a percentuálnej zmene telesnej hmotnosti. Potvrdzujúce sekundárne ciele programu sú: skúmať účinky semaglutidu 2,4 mg podávaného raz týždenne na celkový klinický prínos, 6MWD (6 minute walking distance) a zápal, ktorý je hodnotený prostredníctvom hladiny C-reaktívneho proteínu (CRP) (29).

Priemerná zmena skóre KCCQ-CSS bola 16,6 bodu pri semaglutide a 8,7 bodu pri placebe (odhadovaný rozdiel: 7,8 bodu; 95 % interval spoľahlivosti [CI]: 4,8 až 10,9; $P < 0,001$). Priemerná percentuálna zmena telesnej hmotnosti bola $-13,3$ % pri semaglutide a $-2,6$ % pri placebe (odhadovaný rozdiel: $-10,7$ percentuálnych bodov; 95 % CI: $-11,9$ až $-9,4$; $P < 0,001$). Priemerná zmena v 6MWD bola 21,5 m pri semaglutide a 1,2 m pri placebe (odhadovaný rozdiel: 20,3 m; 95 % CI: 8,6 až 32,1; $P < 0,001$). Priemerná percentuálna zmena hladiny CRP bola $-43,5$ % pri semaglutide a $-7,3$ % pri placebe (odhadovaný pomer liečby: 0,61; 95 % CI: 0,51 až 0,72; $P < 0,001$). Závažné nežiaduce udalosti boli hlásené u 35 účastníkov (13,3 %) v skupine so semaglutidom a u 71 účastníkov (26,7 %) v skupine s placebom (29).

Autori teda prezentovali výsledky štúdie nasledovne: Došlo k signifikantnej strate hmotnosti, zvýšeniu bodov v KCCQ-CSS dotazníku, signifikantnému zlepšeniu 6MWD a k signifikantnej redukcii CRP.

Výsledky tejto štúdie poukazujú na to, že semaglutid v dávke 2,4 mg s.c. týždenne je účinný a signifikantne zlepšil symptómy spôsobené HF, pozitívne ovplyvnil fyzické limitácie a zabezpečil signifikantnú redukcii hmotnosti u pacientov s HFpEF spojenou s obezitou, a to u pacientov bez aj s diabetes mellitus 2. typu. Tieto účinky semaglutidu boli konzistentné naprieč rozsiahlym spektrom subskupín účastníkov tejto štúdie. Navyše, semaglutid bol dobre tolerovaný (29).

Ďalšia štúdia skúmajúca efekt GLP-1 RA na srdcové zlyhávanie je štúdia SELECT (Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes) – randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická, placebom kontrolovaná štúdia. Pacienti s vekom nad 45 rokov s BMI 27 kg/m^2 a viac, so známym ochorením kardiovaskulárneho systému boli náhodne rozdelení do dvoch skupín v pomere 1 : 1. Jedna skupina dostávala 2,4 mg semaglutidu subkutánne, pričom druhá dostávala placebo. V týchto skupinách autori porovnávali efekt semaglutidu a placeba. Koncové ukazovatele zahŕňali MACE (major adverse cardiac events): A. kombinovaný ukazovateľ pozostávajúci z nefatálneho infarktu myokardu, nefatálnej mozgovej príhody a kardiovaskulárnej smrti; B. kombinovaný ukazovateľ srdcového zlyhávania, kardiovaskulárna smrť alebo hospitalizácia či urgentná návšteva centrálneho príjmu kvôli srdcovému zlyhaniu; C. kardiovaskulárna smrť; D. úmrtnosť celková. Semaglutid

zlepšil všetky hodnotené ukazovatele u pacientov so srdcovým zlyhávaním v porovnaní s tými, ktorí nemali srdcové zlyhávanie (HR 0,72; 95 % CI 0,60 – 0,87 pre MACE; 0,79; 0,64 – 0,98 pre kombinovaný ukazovateľ srdcového zlyhávania, kardiovaskulárnu smrť alebo hospitalizáciu či urgentnú návštevu centrálneho príjmu kvôli srdcovému zlyhávaniu; 0,76; 0,59 – 0,97 pre kardiovaskulárnu smrť; a 0,81; 0,66 – 1,00 pre smrť z akýchkoľvek príčin). Rozdiely v miere udalostí medzi pacientmi liečenými semaglutidom a placebom sa objavili do šiestich mesiacov a pokračovali aj počas ďalšieho sledovania – 39,8 mesiacov. Semaglutid tiež zlepšil MACE (0,84; 0,74 – 0,97) a mortalitu zo všetkých príčin (0,81; 0,67 – 0,97) u pacientov bez histórie srdcového zlyhávania pri zaradení do štúdie v podobnom rozsahu (30).

Kolektív autorov nám touto prácou ukázal protektívny účinok semaglutidu na KVS (kardiovaskulárny systém) a teda zníženie MACE, hospitalizáciu alebo urgentnú návštevu centrálneho príjmu pre srdcové zlyhanie. Pričom treba poznamenať, že tento protektívny účinok sa dostavil skoro po začatí liečby a trval počas celého sledovania pacientov (30).

Novinkou v liečbe obezity je kombinovaný preparát tirzepatid (GLP-1 RA + glukózovo-dependentný inzulínotropný polypeptid), ktorého efekt u pacientov s HFpEF skúmala štúdia SUMMIT (A Study of Tirzepatide in Participants With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Obesity). Tak ako aj vo vyššie uvedených štúdiách boli pacienti s HFpEF a obezitou rozdelení náhodne do dvoch skupín v pomere 1 : 1, pričom jedna dostávala tirzepatid týždenne subkutánne (po maximálne tolerovanú dávku 5, 10, 15 mg) a druhá placebo. Primárnymi cieľmi štúdie bolo znížiť riziko kombinovaného ukazovateľa času do prvého výskytu urgentnej návštevy kvôli srdcovému zlyhávaniu, hospitalizácie kvôli srdcovému zlyhávaniu, zvýšenia dávky perorálnych diuretík a kardiovaskulárnej smrti až do ukončenia štúdie, čo predstavovalo medián sledovania 104 týždňov, a zmena v skóre KCCQ-CSS od východiskovej hodnoty do 52. týždňa. Sekundárne ukazovatele zahŕňali percentuálnu zmenu telesnej hmotnosti od východiskovej hodnoty, zmenu v koncentrácii CRP, čas do úmrtia z akejkoľvek príčiny, kombinovaný ukazovateľ úmrtnosti z akejkoľvek príčiny, zmenu v 6MWD, ktoré boli hodnotené počas 52 týždňov alebo až do 120 týždňov (31).

Primárny ukazovateľ úmrtí z kardiovaskulárnych príčin alebo zhoršenia srdcového zlyhávania bol 9,9 % pacientov v skupine s tirzepatidom a 15,3 % v skupine s placebom (HR 0,62; 95 % CI 0,41 – 0,95). Tento prínos bol spôsobený znížením rizika zhoršenia srdcového zlyhávania vedúceho k hospitalizácii, intravenózne liečbe v urgentnej starostlivosti alebo k zvýšeniu dávky perorálnych diuretík: 8,0 % v skupine s tirzepatidom verzus 14,2 % v skupine s placebom (HR 0,54; 95 % CI 0,34 – 0,85). Pokiaľ ide o hospitalizácie len kvôli srdcovému zlyhávaniu, výskyt bol 3,3 % v skupine s tirzepatidom oproti 7,1 % v skupine s placebom (HR 0,44; 95 % CI 0,22 – 0,87).

Zmena v KCCQ bola taktiež významná, pričom medziskupinový rozdiel bol 6,9 bodu po 52 týždňoch, čo favorizovalo tirzepatid ($P < 0,001$).

Čo sa týka iných sekundárnych ukazovateľov, v 6MWD došlo k zlepšeniu o 18 metrov (v porovnaní s placebom), kým percentuálna zmena telesnej hmotnosti od začiatku stavu taktiež favorizovala tirzepatid (13,9 % oproti 2,2 % zníženiu; $P < 0,001$). Okrem toho došlo k významnému poklesu hladiny hs-CRP o 38,8 % u skupiny pacientov s tirzepatidom v porovnaní s 5,9 % poklesom v skupine s placebom ($P < 0,001$) (31).

Výsledky prezentované vyššie poukazujú na liečebný účinok tirzepatidu u pacientov s HFpEF. Jeho použitie viedlo nielen k zlepšeniu kvality života pacientov, ale aj laboratórnych výsledkov a redukcii zhoršenia srdcového zlyhávania.

Diskusia

Ako sme už opísali vyššie, diagnostika a liečba HFpEF je náročná. Počet pacientov s HFpEF je v značnej miere podhodnotený, i keď vieme, že tvorí zhruba polovicu hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie. Vznik tohto ochorenia je multifaktoriálny, pričom niektoré vyvolávajúce faktory vieme efektívne liečiť. Obezita je jedným z nich. Príchodom nových farmák sa nám v ostatnom čase otvárajú ďalšie možnosti liečby. V tomto článku sme rozobrali najväčšie štúdie skúmajúce efekt GLP-1 RA. Každá z nich ukázala, že použitie GLP-1 RA má významný prínos v liečbe pacientov s HFpEF. Opakovane sa preukázal efekt na redukcii hmotnosti, zlepšenie symptómov pacienta ako aj jeho výkonnosť, no v nepo-

slednom rade zníženie MACE. Hlavným prínosom liečby HFpEF naďalej zostávajú SGLT2 inhibítory, ktoré majú nesporný efekt na HF. U pacientov s obezitou a HFpEF sa naskytá otázka, či tieto lieky možno kombinovať a ak áno, či tak urobiť. Momentálne sa táto kombinácia liečiv zdá bezpečná a jej skorá iniciácia by mohla mať ďalšie protektívne účinky na KVS. Našou úlohou a otázkou aj naďalej ostáva, či je efekt GLP-1 RA spôsobený najmä redukciiu hmotnosti alebo aj jeho protektívnymi účinkami pri srdcovom zlyhávaní.

Záver

V literatúre sú k dispozícii obmedzené dôkazy o účinnosti GLP-1 RA v liečbe HFpEF. Skúmané štúdie poukazujú na liečbu HFpEF u obéznych pacientov. Liečba GLP-1 RA teda môže byť obmedzená na fenotyp HFpEF spojený s GLP-1 RA obezitou. Liečba ďalších fenotypov HFpEF sa doposiaľ neskúmala. Vo fenotype s obezitou sa zdá byť použitie GLP-1 RA účinné a môže byť budúcnosťou. Štúdie preukázali aj krátkodobú bezpečnosť tejto liečby, no dlhodobá bezpečnosť zostáva otázná.

Literatúra

1. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:559-573.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891-975.
3. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:768-777.
4. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Liero MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC heart failure long-term registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1574-1585.
5. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoulagiris J, et al. Reframing the association and significance of comorbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:744-758.
6. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Thor E, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular

- diastolic function by echocardiography: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:1321-1360.
7. Segar MW, Patel KV, Berry JD, Grodin JL, Pandey A. Generalizability and Implications of the H₂FPEF Score in a Cohort of Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2019;139:1851-1853.
 8. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Lam CSP, Desai AS, Anand IS, et al. Application of the H₂ FPEF score to a global clinical trial of patients with heart failure with preserved ejection fraction: the TOPCAT trial. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1288-1291.
 9. Selvaraj S, Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Matsushita K, Kitzman DW, et al. Application of Diagnostic Algorithms for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction to the Community. *JACC Heart Fail*. 2020;8:640-653.
 10. Sanders-van Wijk S, Barandiarán Aizpurua A, Brunner-La Rocca HP, Henkens MTHM, Weerts J, Knackstedt C, et al. The HFA-PEFF and H₂FPEF scores largely disagree in classifying patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:838-840.
 11. 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 [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021;42:4901].
 12. Playford D, Strange G, Celermajer DS, Evans G, Scalia GM, Stewart S, et al. Diastolic dysfunction and mortality in 436 360 men and women: the National Echo Database Australia (NEDA). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22:505-515.
 13. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021;42:1274].
 14. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Gray CS, Lye M, et al. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. The PEP investigators. *Eur J Heart Fail*. 1999;1:211-217.
 15. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, 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.
 16. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359:2456-2467.
 17. 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.
 18. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*. 2006;114:397-403.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, 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.
 22. 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 [published correction appears in *Lancet*. 2023;401:104].
 23. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, McCulloch AD, Blaxall BC, Agarwal R, et al. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary. *Circulation*. 2020;141:1001-1026.
 24. Shah SJ. BNP: Biomarker Not Perfect in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2022;43:1952-1954.
 25. Lindman BR, Dávila-Román VG, Mann DL, McNulty S, Semigran MJ, Lewis GD, et al. Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or without diabetes: a RELAX trial ancillary study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:541-549.
 26. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2017;136:6-19.
 27. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2360-2372.
 28. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 2023;389:1069-1084.
 29. Butler J, Shah SJ, Petrie MC, Borlaug BA, Abildstrøm SZ, Davies MJ, et al. Semaglutide versus placebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet*. 2024;403:1635-1648.
 30. Deanfield J, Verma S, Scirica BM, Kahn SE, Emerson SS, Ryan D, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. *Lancet*. 2024;404:773-786.
 31. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. Published online November 16, 2024.