Novinky v léčbě srdečního selhání

Filip Souček[1], Jan Novák[2]

[1]I. interní kardio-angiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
[2]II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn
Srdeční selhání (SS) je komplexní klinický syndrom, který se manifestuje typickými příznaky a objektivními známkami srdeční nedostatečnosti. Výskyt SS, zejména v chronické podobě, je odhadován ve státech střední a západní Evropy na 0,4–2 % s nárůstem ve vyšších věkových skupinách, ve věku > 80 let postihuje 10–20 % populace. S ohledem na jeho narůstající incidenci i prevalenci jsou stále vyvíjeny nové postupy farmakologické i nefarmakologické léčby s cílem zlepšit kvalitu života a přežití postižených pacientů. V rámci tohoto souhrnného článku nejprve stručně, vycházejíce ze současných guidelines, popíšeme možnosti diagnostiky srdečního selhání, včetně novinek ze současných klinických a preklinických studií (např. solubilní ST2, FSTL1 apod) a poté se zaměříme na novinky ve farmakologické terapii chronického (ivabradin, ARNI, gliflozíny) i akutního (ularitid, serelaxin, nesiritid) srdečního selhání. V poslední části poté podáme přehled možné nefarmakologické terapie (modulace srdeční kontrakce, ovlivnění aktivity sympatiku a parasympatiku a základní možnosti trvalé i dočasné přístrojové podpory).

Klíčová slova: ARNI – ECMO – gliflozíny – modulace sympatiku a parasympatiku – sakubitril-valsartan – srdeční selhání – terapie

Novelties in the treatment of heart failure

Summary
Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome which is manifested by characteristic symptoms and objective signs of cardiac insufficiency. The incidence of HF, particularly its chronic form, is estimated 0.4–2 % in the central and western Europe, with an increase in higher age groups, affecting 10–20 % of the population aged over 80. With respect to its growing incidence and prevalence, novel modalities of pharmacological and non-pharmacological treatment are being developed in order to improve quality of life and survival of the affected patients. This review based on up-to-date guidelines focuses in the first part on brief description of the possibilities of diagnosing heart failure, including the novelties arising out from the latest clinical and preclinical studies (such as soluble ST2, FSTL1, etc), further it concentrates on innovations in pharmacological treatment of chronic (ivabradine, ARNI, gliflozins) and acute (ularitide, serelaxin, nesiritide) HF. The last part provides an overview of available non-pharmacological HF therapeutics options (modulation of cardiac contraction, influencing the activity of sympathetic and parasympathetic nervous systems and permanent and temporary device support).

Key words: ARNI – ECMO – gliflozins – heart failure – modulation of sympathetic and parasympathetic nervous systems – sacubitril-valsartan – therapy

Úvod

Srdeční selhání (SS) je komplexní klinický syndrom, který se manifestuje typickými příznaky a objektivními známkami srdeční nedostatečnosti. Příčinou SS je strukturální či funkční srdeční abnormita, která vede k sníženému srdečnímu výdeji nebo nepřiměřenému vzestupu plnícího tlaku v komorách. Výskyt SS, zejména v chronické podobě, je odhadován ve státech střední a západní Evropy na 0,4–2 % s nárůstem ve vyšších věkových skupinách, ve věku nad 80 let postihuje 10–20 % populace [1–4]. Incidence SS se odhaduje na 0,4 % ročně, což znamená, že v České republice se každý rok nově diagnostikuje zhruba 40 000 pacientů s tímto onemocněním [5,6]. Etiologicky nejčastější příčinou SS je ischemická choroba srdeční (ICHS), zejména u starších pacientů navíc v kombinaci s hypertenzí. Druhou nejčastější příčinou je dilatační kardiomyopatie, mezi méně časté příčiny patří vady srdečních chlopní.

Podle délky trvání příznaků můžeme SS dělit na **akutní** a **chronické**; akutní dále na nově vzniklé (de novo) u pacientů bez anamnézy kardiovaskulárního onemocnění a na akutní dekompenzaci chronického SS. Podle funkce levé komory můžeme SS dělit na 3 skupiny:

- SS se zachovalou ejekční frakcí levé komory (EF LK; HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction, definované jako EF LK > 50 %)
- SS se sníženou EF LK (HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction, definované jako EF LK < 40 %)
- SS s EF LK ve středním pásmu (HFmrEF – heart failure with mid-range ejection fraction), do něhož se nově řadí pacienti s EF LK mezi 40–49 %

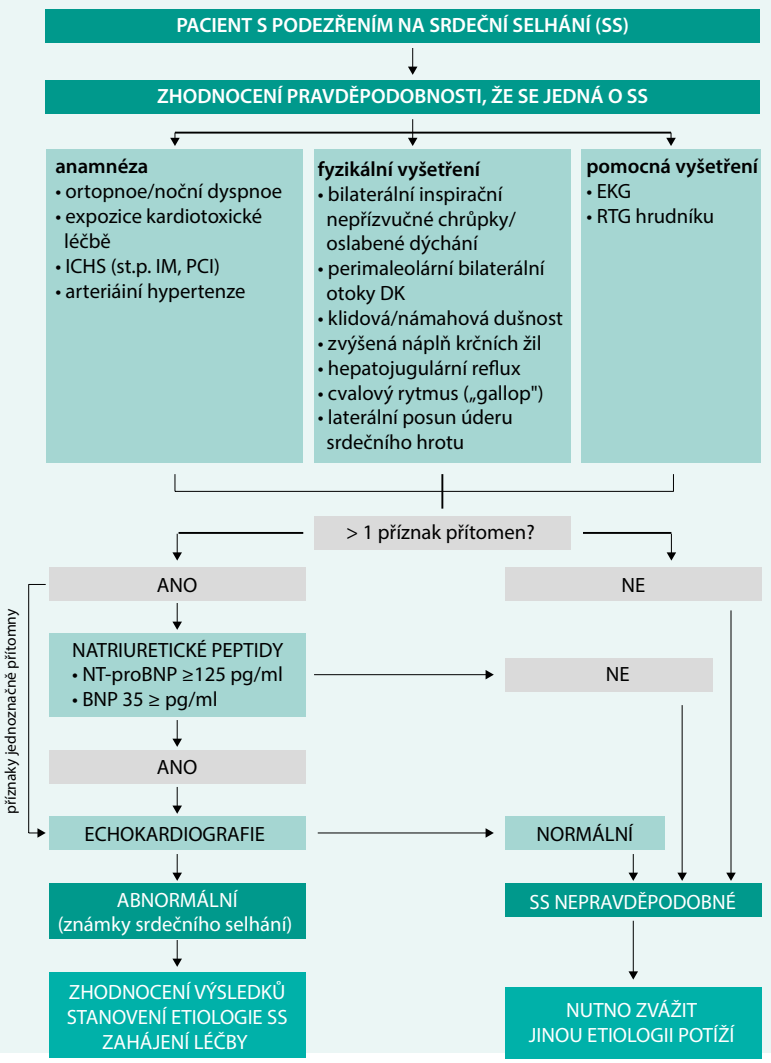
Podíl pacientů s HFpEF se pohybuje mezi 22–73 % [4,7].

Prognóza SS není příznivá – celková mortalita je obecně vyšší u pacientů s HFrEF oproti pacientům s HFpEF [8]. Polovina nemocných s chronickým SS umírá do 8 let od stanovení diagnózy. Polovina nemocných s chronickým SS, kteří jsou trvale ve funkční skupině NYHA IV, umírá do 2 let od chvíle, kdy tohoto stupně dosáhli [9].

Diagnostika a novinky v diagnostice SS

Při diagnostice SS (schéma 1) vycházíme ze základního klinického (včetně odběru anamnézy) a laboratorního vyšetření doplněného o další pomocné vyšetřovací metody [10]. Klinické známky srdečního selhání jsou poměrně málo specifické a řadíme mezi ně např. perimaleolární bilaterální otoky dolních končetin, sníženou toleranci zátěže, či (klidovou) dušnost; pro srdeční selhání specifičtější příznaky jsou pak např. zvýšený tlak v jugulárních vénách, přítomnost hepatojugulárního refluxu nebo cvalového rytmu (tzv. gallop), a celá řada dalších příznaků. Všechny tyto příznaky sice mohou „napovědět", že se jedná o srdeční selhání, ale pro definitivní diagnózu nejsou dostačující. Jejich přítomnost a tíže by však měla být pravidelně vyhodnocována během klinických kontrol jako monitorace odpovědi na

Schéma 1. Diagnostický algoritmus při podezření na srdeční selhání



BNP – natriuretický peptid typu B **EKG** – elektrokardiografie **ICHS** – ischemická choroba srdeční **st.p. IM** – stav po infarktu myokardu **NT-proBNP** – N-terminální fragment natriuretického peptidu B **PCI** – primární koronární intervence **RTG** – RTG hrudníku

terapii, a nelepšení se klinických příznaků by mělo rezultovat do změny terapie.

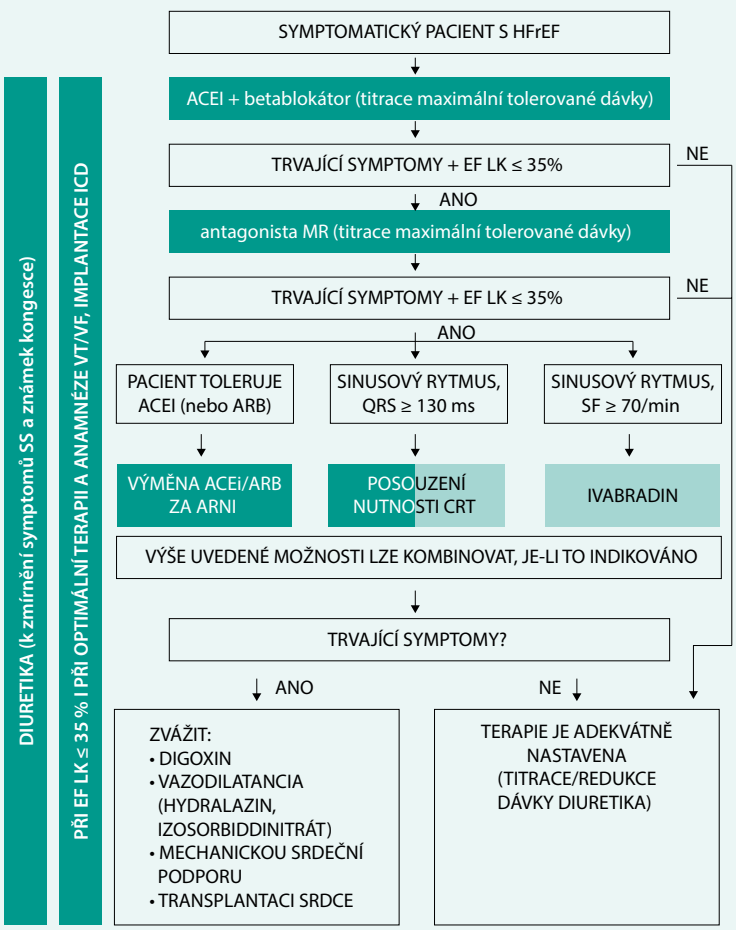
Při podezření na SS a po zhodnocení základních anamnestických a klinických ukazatelů bychom měli provést EKG vyšetření – fyziologický nález u pacientů s vysokou pravděpodobností vylučuje možnost SS. Jakákoliv abnormita na EKG je poté indikací k dalšímu došetření (odběr natriuretických peptidů, echokardiografie); jiné změny na EKG předurčují nutnost další terapie (např. nutnost antikoagulace při fibrilaci síní, možnost srdeční resynchronizační terapie při splnění odpovídajících kritérií), či poukazují na případnou etiologii srdečního selhání (např. na akutní infarkt myokardu v případě ST elevací, na hypertrofii komor při splnění odpovídajících kritérií) [10].

Pokud jsou přítomny anamnestické/klinické známky srdečního selhání nebo abnormita na EKG, je vhodné stanovení hladin natriuretických peptidů. Běžně se v laboratořích v ČR stanovují hladiny natriuretického peptidu typu B (BNP) nebo jeho N-terminálního fragmentu (NT–proBNP). Jejich normální hladiny s vysokou negativní prediktivní hodnotou vylučují diagnózu srdečního selhání. Samotná zvýšená hladina natriuretických peptidů však k diagnóze srdečního selhání nestačí, neboť falešně vyšší může být u pacientů s fibrilací síní, renálním selháním nebo u starších jedinců; naopak disproporcionálně nižší hodnoty nalézáme u jedinců obézních [10].

U každého jedince, u něhož jsou natriuretické peptidy zvýšeny nad horní mez normy, by mělo být provedeno echokardiografické vyšetření. To poskytuje informace o srdeční morfologii i funkci, počínaje rozměry srdečních oddílů, přes stanovení plnících objemů a tlaků, až po zhodnocení ejekční frakce levé komory. Podle funkce levé komory poté rozlišujeme SS, jak uvedeno výše, na HFpEF, HFmrEF a HFrEF, přičemž toto rozdělení je důležité pro odhad další prognózy pacienta a zahájení vhodné terapie.

V dalších krocích lze poté využít celou řadu dalších pomocných vyšetření, která jsou indikována v rámci došet-

Schéma 2. Terapeutický postup u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí
tmavé podbarvení – třída důkazů I, světlé podbarvení – třída důkazů II a



HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí **ACEi** – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu **ARB** – blokátor receptorů pro angiotenzin **MR** – mineralokortikoidní receptory **EF LK** – ejekční frakce levé komory **SF** – srdeční frekvence **ICD** – implantabilní kardioverter defibrilátor

ření etiologie srdečního selhání nebo v rámci rizikové stratifikace pacientů. V rámci diferenciální diagnostiky plicních příčin dušnosti stále může posloužit standardní RTG snímek hrudníku nebo citlivější CT/HRCT hrudníku/plic. Transezofageální echokardiografie může poukázat na chlopenní vady či infekční endokarditidu. Pro detailnější zobrazení srdce a měření objemů/funkce, či pro identifikaci myokardiální fibrózy lze užít magnetickou rezonanci srdce (CMR – cardiac magnetic resonance), pro zhodnocení viability myokardu zase srdeční SPECT (single photon emission CT) nebo PET (positron emission tomography). Při podezření na ischemickou etiologii srdečního selhání lze doplnit zátěžovou echokardiografii či srdeční CT (resp. CT angiografii/CT koronarografii), nebo přímo selektivní koronarografii [10].

Kromě výše uvedených postupů, jejichž použití u jednotlivých případů je široce diskutováno v guidelines ČKS/ESC, existuje i celá řada nových molekul, které jsou v klinických/preklinických studiích studovány jako potencionální diagnostické či prognostické biomarkery. Podle recentních metaanalýz věnujících se prognostickému významu solubilního ST2 receptoru [11] či galektinu 3 [12] představují zvýšené hladiny těchto molekul prediktory negativní prognózy u pacientů se SS. Další menší či větší studie ukazují na význam různých cirkulujících mikroRNA [13,14], kopeptinu (tj. C terminálního fragmentu vznikajícímu při syntéze antidiuretického hormonu) [15], adrenomedulinu [16] či folistatin-like proteinu 1 (FSTL1) [17,18]. Posledně zmiňovaný protein je navíc studován i proto, že jedním z jeho biologických efektů je aktivace regenerace kardiomyocytů, a mohl by tak nejen sloužit v oblasti diagnostiky, ale i terapie zejména akutního srdečního selhání po infarktu myokardu [19].

Zda se tyto nové biomarkery uplatní v každodenní klinické praxi, ukážou až další rozsáhlejší klinické studie.

Novinky v terapii chronického srdečního selhání

Farmakoterapie HFrEF

Cíle léčby

Cílem léčby pacientů se srdečním selháním je zlepšení kvality života, klinického stavu, funkční kapacity, snížení počtu hospitalizací a mortality [10]. Léčba SS se sníženou ejekční frakcí levé komory (HFrEF) vychází z patofyziologických poznatků o zvýšené neurohumorální aktivaci, která toto onemocnění provází (schéma 2). Aktivace neurohumorálních systémů má sice za úkol kompenzovat nepříznivé změny při poškození srdečního svalu, nicméně jejich nadměrná činnost může naopak vést k progresi srdeční dysfunkce a srdeční remodelaci [20]. Mezi tyto aktivované systémy patří systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), systém natriuretických peptidů a systém sympatoadrenální. Základem farmakologické léčby srdečního selhání je snaha o blokádu výše uvedených systémů, což je spojeno se snížením rizika úmrtí a snížením rizika hospitalizace pro srdeční selhání [10].

Ovlivnění tepové frekvence – betablokátory a ivabradin

Pokud jde o systém sympatoadrenální, jeho zvýšená aktivace se projevuje především zvýšením klidové tepové frekvence. Epidemiologické a observační studie prokázaly, že zvýšená klidová tepová frekvence je rizikovým faktorem úmrtí a kardiovaskulárních příhod [9,21]. Lékem první volby ke kontrole srdeční frekvence u pacientů s chronickým SS jsou betablokátory (BB), nicméně je známo, že u řady pacientů se SS přetrvává zvýšení tepové frekvence navzdory optimalizované terapii touto skupinou léčiv [10]. Mezi novinky v léčbě srdečního selhání stále můžeme řadit molekulu ivabradin, který snižuje tepovou frekvenci nezávisle na betablokádě zpomalením aktivity sinusového uzlu. Mechanizmus účinku ivabradinu spočívá v inhibici spontánní depolarizace buněk sinusového uzlu blokádou specifického sodného kanálu I_f, čímž je dosaženo zpomalení tepové frekvence (TF) u nemocných se sinusovým rytmem [22].

Poznatky o příznivém účinku ivabradinu u pacientů se SS pocházejí především z výsledků studie SHIFT, které byly publikovány v roce 2010 [23]. Jednalo se o randomizovanou placebem kontrolovanou studii, která prokázala příznivý vliv ivabradinu na přežívání a morbiditu pacientů s chronickým SS. Do studie bylo zařazeno 6 558 pacientů (3 268 na ivabradinu, 3 290 na placebu) s EF LK ≤ 35 %, sinusovým rytmem s TF ≥ 70/min a alespoň jednou hospitalizací pro SS v posledním roce. Podávání ivabradinu vedlo ke snížení rizika kombinovaného výsledného ukazatele úmrtí z kardiovaskulárních příčin a rizika hospitalizace pro SS o 18 % ($p < 0{,}0001$). Největší dopad měl ivabradin na snížení rizika hospitalizace pro zhoršení SS: byl pozorován pokles o 26 % ($p < 0{,}0001$) [23].

Na základě výsledků studie SHIFT byl ivabradin registrován Evropskou lékovou agenturou (European Medicine Agency – EMA) pro léčbu nemocných se HFrEF, kteří jsou adekvátně léčeni dle aktuálních guidelines včetně podávání betablokátorů nebo při jejich kontraindikaci, a přitom mají stále klidovou TF ≥ 75/min. Vzhledem k nedostatku klinických dat pro tuto skupinu byla v roce 2012 provedena dodatečná analýza klinického účinku ivabradinu u nemocných se vstupní TF ≥ 75/min oproti pacientům s TF < 75/min, v níž se ukázalo, že u nemocných se vstupní TF ≥ 75/min ivabradin významně snížil nejen výskyt primárního kombinovaného klinického endpointu (úmrtí z kardiovaskulárních příčin a rizika hospitalizace pro SS; HR = 0,76; 95% CI: 0,68–0,85; $p < 0{,}0001$), ale i počet hospitalizací pro SS (HR = 0,70; CI: 0,61–0,80; $p < 0{,}0001$), počet úmrtí na SS (HR = 0,61; CI: 0,46–0,81; $p < 0{,}0006$), kardiovaskulární mortalitu (HR = 0,83; CI: 0,71–0,97; $p = 0{,}0166$) a celkovou mortalitu (HR = 0,83; CI: 0,72–0,96; $p = 0{,}0109$) [24].

Kombinační léčba BB s ivabradinem je výhodná zejména u nemocných, u kterých nelze dosáhnout cílové dávky BB z důvodu nežádoucích účinků, a to zejména symptomatické hypotenze. V dodatečných analýzách studie SHIFT byly porovnávány účinky ivabradinu v 5 kategoriích v zá-

vislosti na denní dávce BB (bez BB, < 25 % cílové dávky BB, 25–50 % cílové dávky BB, 50–100 % cílové dávky BB, > 100 % cílové dávky BB) dle doporučení Evropské kardiologické společnosti [25]. Výskyt primárního ukazatele (úmrtí z kardiovaskulární příčiny a hospitalizací pro SS) byl ivabradinem významně snížen ve všech podskupinách s dávkou betablokátoru nižší než 50 % cílové dávky včetně podskupiny nemocných, kteří betablokátor vůbec neužívali. Další statistické analýzy prokázaly, že léčebný efekt u nemocných s chronickým SS je dán spíše mírou snížení TF, ať již navozené kombinací BB a ivabradinu nebo ivabradinem samotným než denní dávkou užívaného BB [25].

Na základě výše uvedených důkazů bylo použití ivabradinu zahrnuto do Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání roku 2012 a dle nových doporučení Evropské kardiologické společnosti vydaných v roce 2016 je nutno zvážit podávání ivabradinu ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání a úmrtí z kardiovaskulárních příčin u symptomatických pacientů s EF LK ≤ 35 %, sinusovým rytmem s klidovou TF ≥ 70 tepů/min, kteří jsou léčeni maximální tolerovanou dávkou BB nebo je u nich užívání BB kontraindikováno [10].

Blokáda RAAS a systému natriuretických peptidů

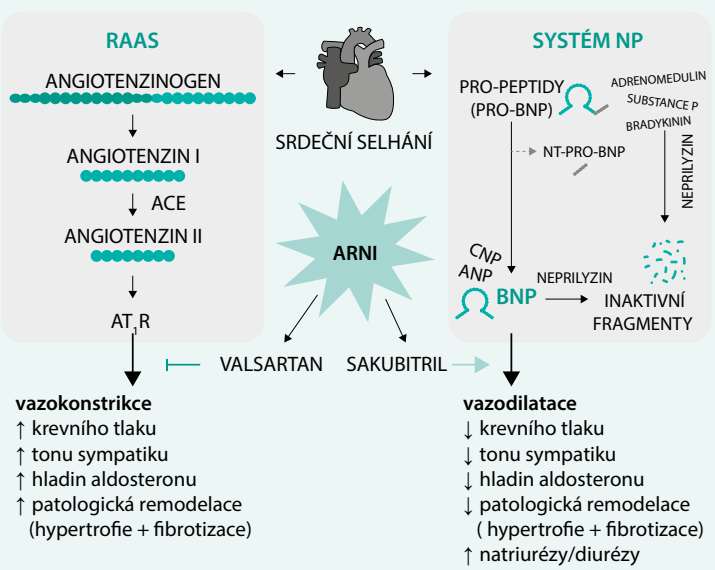
Při ovlivnění systému RAAS se tradičně používají inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEi), blokátory receptorů typu 1 pro angiotenzin II (AT_1R, tzv. angiotensin receptor blockers – ARB) a blokátory mineralokortikoidních receptorů (mineralocorticoid receptor antagonists – MRA), které příznivě ovlivňují morbiditu a mortalitu pacientů s chronickým SS [10,26–29].

Pokud jde o novinky v ovlivnění systému RAAS a systému natriuretických peptidů, byla vyvinuta nová léková skupina ovlivňující oba tyto systémy najednou (tj. jak systém RAAS, tak neutrální endopeptidázu zodpovědnou za štěpení natriuretických peptidů), kterou nazýváme inhibitory angiotenzinového receptoru a neprilysinu (ARNI – angiotenzin receptor/neprilyzin inhibitor) [30].

Neprilyzin je neutrální endopeptidáza, která degraduje celé spektrum vazoaktivních peptidů, např. natriuretické peptidy (NP), ale i angiotenzin II, bradykinin, adrenomedulin a další. Rodina NP zahrnuje 3 hlavní zástupce: atriální natriuretický peptid (ANP), který je produkován zejména myokardem síní, natriuretický peptid typu B (BNP), který je tvořen hlavně v myocytech srdečních komor, a natriuretický peptid typu C (CNP), jenž je převážně exprimován v centrálním nervovém systému, kostech a endotelu [31]. Syntéza a uvolňováni ANP a BNP je aktivována zvýšeným napětím stěn srdečních oddílů, tj. volumovým zatížením srdce. Fyziologické účinky ANP a BNP (schéma 3) zahrnují přímou vazodilataci, zvýšení glomerulární filtrace, zvýšení natriurézy, snížení sekrece reninu (ledviny) a antiproliferativní účinky na myokard [31]. S ohledem na jejich biologické účinky a zvýšenou koncentraci u pacientů se SS (která je již delší dobu jedním ze základních kroků jeho diagnostiky [10]), byla v posledních letech věnována značná pozornost možnému terapeutickému potenciálu NP. NP jsou degradovány dvěma způsoby, a to buď vazbou na NPR-C (tzv. clearancový receptor) nebo hydrolýzou na neaktivní peptidy enzymem neutrální endopeptidázou, označovanou jako neprilyzin.

Inhibicí neprilyzinu tedy dosáhneme zvýšení hladin NP, což vede ke stimulaci pozitivních účinku NP, avšak

Schéma 3. Mechanizmus působení ARNI



ACE – angiotenzin konvertující enzym **AT_1R** – receptor pro angiotenzin II typu 1 **ARNI** – blokátory receptoru pro angiotenzin II typu 1 a inhibitory neprilyzinu **NP** – natriuretické peptidy **RAAS** – renin angiotenzin aldosteronový systém

kromě zvýšení hladin cirkulujících NP vede inhibice neprilyzinu také k nechtěnému zvýšení hladiny angiotenzinu II, jehož nadměrná koncentrace přispívá naopak k vazokonstrikci, retenci sodíku a progresi srdeční fibrózy [32]. Z toho vyplývá, že je nutné ovlivnit oba systémy současně, a to potenciací účinku NP a zároveň blokací systému RAAS.

V minulosti bylo vyvinuto několik duálních inhibitorů – hlavním zástupcem byl omalaprilát, tedy přípravek blokující jak neprilyzin, tak ACE, nicméně vysoký výskyt nežádoucích účinků, zejména angiodému, a také jeho non-superiorita ve srovnání s enalaprilem u nemocných s HFrEF vedly k ukončení výzkumu této látky [33,34].

ARNI dosahují blokády systému RAAS v jiném místě kaskády než při použití omaprilátu, a to blokádou AT_1R – proto se předpokládalo, že riziko zvýšeného výskytu angiodému nebude při léčbě ARNI pozorováno. První látka, která byla klinicky testována, nesla kódové označení LCZ696 a skládá se ze sakubitrilu (AHU377), což je inhibitor neprilyzinu, a dále z ARB valsartanu [35].

V roce 2014 byly publikovány výsledky studie PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial), což byla randomizovaná, dvojitě zaslepená studie, která sledovala účinek sakubitril-valsartanu (200 mg, 2krát denně) ve srovnání se zlatým standardem léčby enalaprilem (10 mg, 2krát denně) u pacientů s chronickým, symptomatickým SS. Zařazení byli pacienti se systolickým srdečním selháním (NYHA funkční třída II–IV), ejekční frakci levé komory ≤ 40 % a zvýšenou hladinou BNP (≥ 150 pg/ml) nebo NT-proBNP (≥ 600 pg/ml) [35].

Studie byla ukončena předčasně po průměrné době sledování 27 měsíců pro jasný prospěch z léčby LCZ696 ve srovnání s enalaprilem. Studie vyšla pozitivně ve prospěch LCZ696 jak pro kompozitní cíl kardiovaskulární úmrtí a první hospitalizace pro SS (hazard ratio HR 0,80, $p < 0{,}001$), tak pro oba jednotlivé podcíle samostatně, tj. pro kardiovaskulární mortalitu (HR 0,80, $p < 0{,}001$) i pro první hospitalizaci pro srdeční selhání (HR 0,79, $p < 0{,}001$). Významně snížena byla i celková mortalita (HR 0,74, $p < 0{,}001$) [35].

Na základě výsledků studie PARADIGM-HF byl sakubitril/valsartan registrován EMA pro použití u pacientů s HFrEF a v guidelines ESC z roku 2016 je doporučen jako náhrada ACEI k dalšímu snížení rizika hospitalizace pro SS a následného úmrtí ambulantních pacientů s HFrEF, u nichž přetrvávají symptomy přes optimální léčbu ACEI, BB a MRA [10].

Glifloziny v léčbě srdečního selhání

Novou skupinou perorálních antidiabetik užívaných v klinické praxi jsou glifloziny, které mají potenciál k budoucímu vyžití v léčbě pacientů se SS. Jejich mechanizmem účinku je navození terapeutické glykosurie. Studie EMPA-REG OUTCOME u pacientů s diabetes mellitus 2. typu s vysokým kardiovaskulárním rizikem (tj. i u diabetiků se SS) hodnotila vliv empagliflozinu na kardiovaskulární bezpečnost [36]. Výsledky studie ukázaly snížení rizika úmrtí z kardiovaskulární příčiny (o 38 %), snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhávání (o 35 %) a snížení rizika úmrtí z jakékoliv příčiny (o 32 %) ve prospěch pacientů randomizovaných do skupiny s účinnou látkou. Výsledky studie EMPA-REG OUTCOME byly natolik překvapivé, že vyvolaly u odborné veřejnosti širokou diskusi o užití gliflozinů i jako nových léčiv v terapii SS, nicméně uspokojivé vysvětlení není doposud zřejmé [37]. Nejvýznamnější úloha v redukci kardiovaskulárního rizika je přisuzována diuretickému efektu empagliflozinu, pravděpodobněji se ale bude jednat o multifaktoriální nebo dosud neznámý mechanizmus. Další otázkou související s glifloziny je i problematika tzv. class efektu – tedy zda se jedná o izolovaný terapeutický efekt empagliflozinu, nebo zda půjde o efekt společný pro všechny glifloziny. Více světla by mohly přinést výsledky v současnosti probíhajících studií CANVAS (kanagliflozin/placebo) a DECLARE TIMI58 (dapagliflozin/placebo) s předpokládaným ukončením v roce 2017, resp. v letech 2018–2019 [38]. Další výzkum ozřejmující působení gliflozinů je však nezbytný k zodpovězení všech otázek, které výsledky současných klinických studií přinesly.

Farmakoterapie HFpEF

U nemocných se SS se zachovanou ejekční frakcí levé komory (HFpEF) bylo zatím provedeno jen několik studií II. a III. fáze, žádná z nich však neprokázala snížení morbidity ani mortality ve prospěch testovaného léčiva.

První ze zmiňovaných studií byla studie CHARM Preserved, která sledovala vliv léčby kandesartanem na výskyt kardiovaskulární mortality a hospitalizaci pro SS u pacientů s HFpEF [39]. Tato studie však neprokázala významný vliv kandesartanu na úmrtí z kardiovaskulárních příčin, ani na počet hospitalizací pro SS u léčených pacientů. Studie I-PRESERVE byla doposud největší studie u pacientů HFpEF, do které byla zařazeno celkem 4 128 pacientů randomizovaných do skupin irbesartan vs placebo, avšak ani tato studie neprokázala pozitivní vliv podávání irbesartanu na četnost úmrtí, či hospitalizace z kardiovaskulárních příčin [40].

Neuspokojivé byly i výsledky očekávané studie TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with Aldosteron Antagonist), která testovala účinky spironolaktonu ve srovnání s placebem u 3 445 nemocných se HFpEF (s EF LK ≥ 45 %) [41]. Pacienti dostávali spironolakton v dávce 15–45 mg denně nebo placebo. Primárním cílem studie bylo úmrtí z kardiovaskulárních příčin, srdeční zástava nebo hospitalizace pro srdeční selhání. Rozdíly mezi skupinami spironolakton vs placebo nebyly v primárním výsledku statisticky významné (HR 0,89; $p = 0{,}14$). Léčba MRA byla spojena pouze se snížením rizika hospitalizace pro srdeční selhání (HR 0,83; $p = 0{,}04$) [41].

Současné doporučení Evropské kardiologické společnosti se u pacientů s HFpEF zaměřuje na léčbu komorbidit – účinnou léčbu arteriální hypertenze, léčbu diabetu, kontrolu rytmu nebo TF u nemocných s fibrilací síní [10,42].

Novinky ve farmakoterapii akutního srdečního selhání

Krátkodobá i dlouhodobá morbidita a mortalita u pacientů s akutním SS je stále nepřijatelně vysoká. Farmakoterapie akutního srdečního selhání je bohatá na nové lékové skupiny, u kterých klinické studie prokázaly pozitivní vliv na symptomatologii či hemodynamiku, nicméně z hlediska dlouhodobé prognózy však u většiny těchto lékových skupin pozitivní vliv prokázán nebyl. Jedná se např. o rekombinačně připravený B-natriuretický peptid nesiritid, u kterého bylo prokázáno u pacientů s akutním SS subjektivní zlepšení dušnosti po 6 a 24 hod oproti placebu (p = 0,03, resp. p = 0,0007), nicméně jeho vliv na 30denní mortalitu a rehospitalizace pro SS prokázán nebyl (p = 0,313) [43]. U další z testovaných látek, serelaxinu, tj. rekombinantní formy lidského relaxinu 2, bylo u pacientů s akutním SS prokázáno zmírnění dušnosti podle vizuální analogové škály (p < 0,007), nicméně vliv serelaxinu na mortalitu a délku hospitalizace k 60. dni od počátku studie (p = 0,96) či na kardiovaskulární úmrtí nebo rehospitalizaci pro SS nebo renální selhání do 60. dne od zahájení léčby (p = 0,726) prokázán nebyl [44]. Na druhou stranu bylo prokázáno zlepšení dlouhodobější prognózy pacientů do 180. dne od zahájení léčby.

Jednou z dalších v současnosti testovaných látek je ularitid, což je chemicky jinak upravená forma lidského pro-ANP (urodilatin), která vzniká v distálním tubulu ledvin [45]. Ularitid má velmi potentní vazodilatační a natriuretické účinky s malým rizikem hypotenze a zhoršení ledvinných funkcí. V minulosti byly publikovány výsledky studií SIRIUS I a II: jednalo se randomizované, placebem kontrolované studie hodnotící hemodynamické a klinické účinky ularitidu podaného pacientům s dekompenzací SS. Léčivá látka byla podávána ve 24hodinové kontinuální infuzi. Ve větvi pacientů léčených ularitidem došlo ke statisticky významnému poklesu tlaku v zaklínění a zmírnění dušnosti oproti placebu, zatímco tepová frekvence či koncentrace sérového kreatininu zůstaly nezměněny [45]. Velkým zklamáním pak byly nedávno uveřejněné výsledky studie TRUE-AHF, což byla randomizovaná studie, která zařadila 2 157 pacientů hospitalizovaných pro akutní dekompenzované SS, přičemž randomizovaným pacientům byla podána 48hodinová kontinuální infuze s ularitidem nebo placebo. Během sledování, které trvalo 15 měsíců, nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v primárním endpointu, tedy v úmrtí z kardiovaskulárních příčin (236 vs 225, HR = 1,03, p = 0,75). Rozdíl mezi studovanými skupinami nebyl prokázán ani v sekundárním složeném enpointu, tj. četnosti úmrtí či hospitalizace z kardiovaskulárních příčin (40,7 % vs 37,2 %, p = 0,1) nebo v počtu rehospitalizaci pro SS během 30 dní od propuštění (7,1 % vs 7,0 %, p = 1,0) [46].

Nefarmakologická terapie

Přístroje využívající elektrické stimulace v terapii chronického SS

Mezi standardní přístupy nefarmakologické terapie chronického SS patří terapie s využitím implantovatelných generátorů elektrických impulzů – tedy ICD (implantabilní kardioverter defibrilátor) a CRT (srdeční resynchronizační terapie), dle typu a funkce přístroje a lokalizace elektrod. Nové přístupy pak podobné přístroje využívají k neuromodulaci (viz dále).

Implantabilní kardiovertery defibrilátory (ICD)

Implantace ICD má význam v sekundární i primární prevenci náhlé srdeční smrti u pacientů se SS a indikační kritéria umožňující jejich užití jsou přesně uvedena v českých i evropských guidelines [10]. Mezi „novinky" v této oblasti lze uvést podkožní defibrilátory, jejichž zavedení je méně rizikové než implantace klasického ICD, avšak tyto přístroje mají omezené možnosti v léčbě závažných bradyarytmií a není možné je využít k CRT ani k antitachykardiálnímu pacingu [47,48]. Přechodnou možnost pro pacienty, kteří jsou v přechodném riziku náhlé srdeční smrti, ale jinak nejsou vhodní k implantaci ICD, jsou zevní ICD vesty, které jsou schopny rozpoznat ventrikulární fibrilaci/tachyarytmii a na podkladě toho udělit pacientovi defibrilační výboj; jejich dlouhodobé užití však není doporučováno [49,50].

Srdeční resynchronizační terapie (CRT)

Srdeční resynchronizační terapie (CRT) je indikována u symptomatických pacientů se zachovalým sinusovým rytmem s EKG nálezem morfologicky odpovídajícím blokádě levého Tawarova raménka s dobou trvání QRS komplexu > 130 ms. Její zavedení zmírňuje příznaky a zlepšuje prognózu indikovaných pacientů, i když stále se ještě hledají markery, které by lépe dokázaly vyselektovat pacienty, kteří jsou k CRT terapii vhodní – někteří pacienti na zavedení CRT nereagují a např. adjustování délky QRS komplexu na délku enddiastolického objemu levé komory [51] či užití různých multimodálních zobrazovacích metod [52] by mohlo v budoucnu sloužit k lepší selekci pacientů, avšak žádná z těchto metod není doposud součástí guidelines ani všeobecných doporučení. Výsledky recentní studie Echo-CRT pak navíc ukazují, že CRT u pacientů s trváním QRS < 130 ms nejen že nepřináší benefit (tj. nesnižuje četnost úmrtí z KV příčin a počet hospitalizací), ale dokonce zhoršuje přežití – z celkového počtu 809 randomizovaných pacientů došlo k úmrtí u 45 pacientů v CRT větvi a u 26 pacientů s kontrolní skupině (HR 1,81; 95% CI 1,11–2,93; p = 0,02) [53,54].

Modulace srdeční kontrakce a ovlivnění aktivity sympatiku a parasympatiku

Kromě výše uvedených zaběhnutých postupů jsou v menších studiích zkoumány i nové nefarmakologické postupy, které by umožnily zlepšit kvalitu života a přežití i dalším skupinám pacientů.

Modulace srdeční kontrakce (cardiac contractility modulation – CCM) funguje na podobném principu jako CRT (je tedy nutné zavést generátor elektrických impulzů), avšak je určena pro pacienty s HFrEF, ve funkční třídě NYHA II–III s normálním trváním QRS komplexu, tj.

pod 120 ms. Tato metoda užívá podprahové elektrické stimulace (tj. nevyvolává excitační elektrické potenciály), které jsou cíleny do absolutní refrakterní periody, s cílem zvýšit kontraktilitu bez vyvolání extrasystol. Recentní menší studie ukazují, že tato metoda zlepšuje kvalitu života a odolnost vůči zátěži, avšak není znám její vliv na dlouhodobou mortalitu pacientů [55,56].

Moderní jsou dále přístupy cílící na modulaci aktivity sympatiku a parasympatiku – u pacientů se srdečním selháním je aktivita sympatiku vyšší a parasympatiku nižší a dále uvedené metody se snaží tuto dysbalanci ovlivnit.

Terapie aktivující baroreceptory (baroreflex activation therapy – BAT) je metoda využívající generátor impulzů implantovaný do podkožní kapsy pod klíčkem, z něhož vycházejí 2 stimulační elektrody vedoucí k větvení vnitřní a vnější karotické tepny do oblasti sinus caroticus – tato oblast je poté generátorem stimulována, čímž je dosaženo zvýšení aktivity parasympatiku a snížení aktivity sympatiku. Pilotní studie testující bezpečnost metody prokázala, že se jedná o metodu bezpečnou, jejíž zavedení vedlo ke zlepšení kvality života, tolerance zátěže a snížení hladin NT-proBNP po 6 měsících terapie [57].

Podobně jako stimulace baroreceptorů se zkoumá i možnost využití vagové stimulace (vagal nerve stimulation – VNS), doposud užívané k léčbě chronické bolesti či epilepsie [58]. Cílem VNS je rovněž zvýšení aktivity parasympatiku, a tím zmírnění příznaků SS, avšak výsledky studie NECTAR-HF ukázaly, že zavedení VNS vedlo pouze ke zlepšení parametrů popisujících kvalitu života a zmírnění symptomů SS, avšak nevedlo ke zlepšení funkčních či morfologických parametrů [59].

Míšní stimulace v oblasti Th_2–Th_4 ve studii DEFEAT–HF rovněž nevedla ke zlepšení morfologických parametrů, a navíc nevedla ani ke zlepšení parametrů kvality života nebo ke zmírnění příznaků [60], a podobné negativní výsledky přinesla studie RDT–PEF využívající renální denervaci ke snížení aktivity sympatiku – tato studie však byla předčasně ukončena kvůli obtížnému náboru pacientů, zahrnovala tedy jen 25 jedinců a nedosáhla tak statistické síly nezbytné k potvrzení tohoto negativního výsledku [61].

Nové možnosti chirurgické léčby akutního a chronického SS

Pro pacienty s těžkými formami akutního SS nebo v terminálních stadiích chronického SS je možná terapie kardiochirurgická, ať již jde o operaci chlopenních vad či o náhradu srdeční funkce pomocí moderních přístrojových náhrad (left ventricle assist devices – LVAD), až po možnost srdeční transplantace [62].

Zejména v oblasti LVAD přístrojů dochází v posledních letech k signifikantnímu vývoji: z přístrojů, které byly dříve považovány pouze za jakýsi most k transplantaci, se LVAD postupně stávají vlastní cílovou terapií (destination therapy) pro vybrané pacienty [63]. Díky stále dokonalejším technologickým postupům jsou přístroje menší, odolnější, mají delší výdrž baterie, menší hlučnost, a stále více napodobují fyziologický pulzatilní tok (oproti dříve užívanému toku kontinuálnímu). Díky zmenšení velikosti je možné nejmodernější přístroje 2. a 3. generace implantovat s použitím torakotomie bez nutnosti sternotomie, je možné implantovat přístroje biventrikulárně, a díky výkonu umožňujícímu průtok až 10 l/min je možné těmito přístroji srdeční funkci zcela zastoupit (pro přehledný souhrnný článek týkající se této problematiky odkazujeme na práci Prinzinga et al [64]). Nové koncepty přinášejí i výrazně menší přístroje, které srdeční funkci zcela nezastoupí, ale dokážou ji podpořit s užitím méně invazivních přístupů – např. systém CircuLite má průtok až 3 l/min, nedokáže tedy zcela nahradit srdeční funkci, avšak jeho implantace je možná bez využití extrakorporálního oběhu z pravostranné torakotomie – přívodná kanyla se zavádí do pravé síně a odvodná kanyla končí v pravé podklíčkové tepně [64]. Detailnější popis těchto technologických novinek je však nad rámec tohoto textu.

Dočasné mechanické oběhové podpory u akutního SS

U pacientů v nejtěžších stavech kardiorespiračního selhání, tedy i u pacientů s těžkým SS v kardiogenním šoku, je možné využít dočasné mechanické oběhové podpory, např. extrakorporální membránovou oxygenaci (ECMO). Veno-arteriální ECMO využívá extrakorporálního okysličování krve – krev je do něj přiváděna z venózního systému a je opět vracena do systému arteriálního; dle zapojení mimotělního oběhu rozlišujeme přístupy periferní a centrální. Periferní přístupy zahrnují přístup femoro-femorální (přívodná kanyla je zavedena cestou v. femoralis do dolní duté žíly, odvodná kanyla je zavedena do descendentní aorty cestou a. femoralis), femoro-axilární (odvodná kanyla je zavedena do ascendentní aorty cestou a. axilaris) a femoro-jugulární (odvodná kanyla je zavedena do vnitřní jugulární vény – tento přístup má za úkol náhradu oxygenace a eliminaci CO_2); centrální veno-arteriální přístup je využíván kardiochirurgy, přičemž přívodná kanyla odvádí do přístroje krev z pravé síně a okysličená krev je vracena odvodnou kanylou do ascendentní aorty. Studie hodnotící vliv mechanických oběhových podpor na přežití pacientů s akutním SS jsou zatím limitovány a dle posledních guidelines je možné tyto dočasné přístroje využívat např. jako přemostění k rozhodnutí (bridge-to-decission), tj. k překonání kritické periody, v níž je pacient bezprostředně ohrožen úmrtím, k získání času k naplánování dalšího postupu.

Závěr

Farmakologická i nerfarmakologická terapie akutního či chronického srdečního selhání je stále pod drobnohledem výzkumníků po celém světě ve snaze zlepšit kvalitu života a přežití pacientů se SS, jehož incidence i prevalence stále narůstají. Z farmakologických přístupů do klinické praxe stále více vstupuje ivabradin, výsledky studie PARADIGM-HF poté poukázaly na

novou skupinu léčiv, ARNI, jejichž užití výhledově pravděpodobně nahradí doposud užívaný zlatý standard, tedy ACEI. Zda v terapii chronické SS budeme moci využít gliflozíny, ukážou až další studie. Farmakologické i nefarmakologické přístupy zaměřující se na terapii akutního SS zatím přinášejí spíše krátkodobé benefity (např. zlepšení hemodynamických parametrů), ale jejich vliv na dlouhodobé přežití není zatím zcela objasněn. Podobně jako u nových nefarmakologických přístupů v terapii chronického SS bude tedy nutné vytvořit jasná indikační kritéria pro použití jednotlivých látek/metod, tak aby jejich užití bylo vyhrazeno jen pro pacienty, kteří z nich budou mít největší prospěch.

Literatura

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart 2007; 93(9): 1137–1146.

2. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA 2003; 289(2): 194–202.

3. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. Eur Heart J 2004; 25(18): 1614–1619.

4. Ceia F, Fonseca C, Mota T et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. Eur J Heart Fail 2002; 4:(4) 531–539.

5. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. N Engl J Med 2002; 347(18): 1397–1402.

6. Roger VL, Weston SA, Redfield MM et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. JAMA 2004; 292(3): 344–350.

7. van Riet EES, Hoes AW, Limburg A et al. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. Eur J Heart Fail 2014; 16(7): 772–777. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.110>.

8. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail 2013; 15(7): 808–817. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hft050>.

9. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 2006; 27(1): 65–75.

10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD 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(8): 891–975. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.592>.

11. Málek F, Vondráková D, Neužil P. Význam stanovení solubilního receptoru ST2 v diagnostice a prognostické stratifikaci pacientů se srdečním selháním. Vnitř Lék 2015; 61(12): 1039–1041.

12. Chen A, Hou W, Zhang Y et al. Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: a meta-analysis. Int J Cardiol 2015; 182: 168–170. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.12.137>.

13. Vegter EL, Schmitter D, Hagemeijer Y et al. Use of biomarkers to establish potential role and function of circulating microRNAs in acute heart failure. Int J Cardiol 2016; 224: 231–239. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.010>.

14. Ovchinnikova ES, Schmitter D, Vegter EL et al. Signature of circulating microRNAs in patients with acute heart failure. Eur J Heart Fail 2016; 18(4): 414–423. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.332>.

15. Balling L, Gustafsson F. Copeptin in Heart Failure. Adv Clin Chem 2016; 73: 29–64. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.acc.2015.10.006>.

16. Yuyun MF, Narayan HK, Ng LL. Prognostic significance of adrenomedullin in patients with heart failure and with myocardial infarction. Am J Cardiol 2015; 115(7): 986–991. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.027>.

17. El-Armouche A, Ouchi N, Tanaka K et al. Follistatin-like 1 in chronic systolic heart failure: a marker of left ventricular remodeling. Circ Heart Fail 2011; 4(5): 621–627. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.960625>.

18. Tanaka K, Valero-Muñoz M, Wilson RM et al. Follistatin like 1 Regulates Hypertrophy in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. JACC Basic Transl Sci 2016; 1(4): 207–221.

19. van Rooij E. Cardiac Repair after Myocardial Infarction. N Engl J Med 2016; 374(1): 85–87.Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcibr1512011>.

20. Mazurek JA, Jessup M. Understanding Heart Failure. Heart Fail Clin 2017; 13(1): 1–19. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hfc.2016.07.001>.

21. Lechat P, Hulot JS, Escolano S et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. Circulation 2001; 103(10): 1428–1433.

22. Ragueneau I, Laveille C, Jochemsen R et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effects of ivabradine, a direct sinus node inhibitor, on heart rate in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther 1998; 64(2): 192–203.

23. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376(9744): 875–885. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(10)61198–1>.

24. Böhm M, Borer J, Ford I et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol 2013; 102(1): 11–22. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392–012–0467–8>.

25. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. J Am Coll Cardiol 2012; 59(22): 1938–1945. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.020>.

26. Zannad F, McMurray JJV, Krum H et al. [EMPHASIS-HF Study Group]. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011; 364(1): 11–21.Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>.

27. [CONSENSUS Trial Study Group]. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987; 316(23): 1429–1435.

28. [The SOLVD Investigators]. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325(5): 293–302.

29. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. JAMA 1995; 273(18): 1450–1456. Erratum in JAMA 1995; 274(6): 462.

30. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron u srdečního selhání aneb od obecného souhlasu (CONSENSUS) po vzorec myšlení (PARADIGM-HF). Vnitř Lék 2015; 61(5): 470–474.

31. Del Ry S, Cabiati M, Clerico A. Natriuretic peptide system and the heart. In: Granata R, Isgaard J (eds). Cardiovascular Issues in Endocrinology. Front Horm Res 43: 134–143. Karger; Basel 2014. ISBN: 978–3-318–02673–3. e-ISBN: 978–3-318–02674–0Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000360597>.

32. Uijl E, Roksnoer LCW, Hoorn EJ et al. From ARB to ARNI in Cardiovascular Control. Curr Hypertens Rep 2016; 18(12): 86.

33. Packer M, Califf RM, Konstam MA et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). Circulation 2002; 106(8): 920–926.

34. Kostis JB, Packer M, Black HR et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. Am J Hypertens 2004; 17(2): 103–111.

35. McMurray JJV, Packer M, Desai AS et al. [PARADIGM-HF Investigators and Committees]. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014; 371(11): 993–1004. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>.

36. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. [EMPA-REG OUTCOME Investigators]. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.

37. Murín J. Sú niektoré antidiabetiká aj liekmi na srdcové zlyhávanie? Vnitř Lék 2016; 62(4): 322–328.

38. Ghosh RK, Bandyopadhyay D, Hajra A et al. Cardiovascular outcomes of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: A comprehensive review of clinical and preclinical studies. Int J Cardiol 2016; 212: 29–36. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.134>.

39. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003; 362(9386): 777–781.

40. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ et al. [I-PRESERVE Investigators]. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med 2008; 359(23): 2456–2467. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805450>.

41. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF et al. [TOPCAT Investigators]. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2014; 370(15): 1383–1392. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1313731>.

42. Gregorová Z, Meluzín J, Špinarová L. Co je nového v srdečním selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory za posledních pět let? Vnitř Lék 2014; 60(7–8): 586–594.

43. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med 2011; 365(1): 32–43. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1100171>. Erratum in N Engl J Med 2011; 365(8): 773.

44. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2013; 381(9860): 29–39. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(12)61855–8>.

45. Anker SD, Ponikowski P, Mitrovic V et al. Ularitide for the treatment of acute decompensated heart failure: from preclinical to clinical studies. Eur Heart J 2015; 36(12): 715–723. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu484>.

46. Packer M, Holcomb R, Abraham WT et al. Rationale for and design of the TRUE-AHF trial: the effects of ularitide on the short-term clinical course and long-term mortality of patients with acute heart failure. Eur J Heart Fail 2016 (on-line). Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.698>.

47. Burke MC, Gold MR, Knight BP et al. Safety and Efficacy of the Totally Subcutaneous Implantable Defibrillator: 2-Year Results From a Pooled Analysis of the IDE Study and EFFORTLESS Registry. J Am Coll Cardiol 2015; 65(16): 1605–1615. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.047>.

48. Bardy GH, Smith WM, Hood MA et al. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. N Engl J Med 2010; 363(1): 36–44. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909545>.

49. Opreanu M, Wan C, Singh V et al. Wearable cardioverter-defibrillator as a bridge to cardiac transplantation: A national database analysis. J Heart Lung Transplant 2015; 34(10): 1305–1309. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2015.04.004>.

50. Chung MK, Szymkiewicz SJ, Shao M et al. Aggregate national experience with the wearable cardioverter-defibrillator: event rates, compliance, and survival. J Am Coll Cardiol 2010; 56(3): 194–203. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.04.016>.

51. Zweerink A, Wu L, de Roest GJ et al. Improved patient selection for cardiac resynchronization therapy by normalization of QRS duration to left ventricular dimension. Europace 2016. pii: euw265. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/euw265>.

52. Carità P, Corrado E, Pontone G et al. Non-responders to cardiac resynchronization therapy: Insights from multimodality imaging and electrocardiography. A brief review. Int J Cardiol 2016; 225: 402–407. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.037>.

53. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. N Engl J Med 2013; 369(15): 1395–1405. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1306687>.

54. Cleland JG, Abraham WT, Linde C et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. Eur Heart J 2013; 34(46): 3547–3556. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eht290>.

55. Kadish A, Nademanee K, Volosin K et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. Am Heart J 2011; 161(12): 329–337. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2010.10.025>. Erratum in Am Heart J 2011; 161(6): 1220.

56. Singh JP, Kandala J, Camm AJ. Non-pharmacological modulation of the autonomic tone to treat heart failure. Eur Heart J 2014; 35(2): 77–85.Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eht436>.

57. Abraham WT, Zile MR, Weaver FA et al. Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction. JACC Heart Fail 2015; 3(6): 487–496. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2015.02.006>.

58. Chakravarthy K, Chaudhry H, Williams K et al. Review of the Uses of Vagal Nerve Stimulation in Chronic Pain Management. Curr Pain Headache Rep 2015; 19(12): 54.Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11916–015–0528–6>.

59. Zannad F, Ferrari GMD, Tuinenburg AE et al. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. Eur Heart J 2015; 36(7): 425–433. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu345.

60. Zipes DP, Neuzil P, Theres H et al. Determining the Feasibility of Spinal Cord Neuromodulation for the Treatment of Chronic Systolic Heart Failure: The DEFEAT-HF Study. JACC Heart Fail 2016; 4(2): 129–136. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2015.10.006>.

61. Patel HC, Rosen SD, Hayward C et al. Renal denervation in heart failure with preserved ejection fraction (RDT-PEF): a randomized controlled trial. Eur J Heart Fail 2016; 18(6): 703–712. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.502>.

62. Halushka MK, Mitchell RN, Padera RF. Heart failure therapies: new strategies for old treatments and new treatments for old strategies. Cardiovasc Pathol 2016; 25(6): 503–511. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carpath.2016.08.008>.

63. Sajgalik P, Grupper A, Edwards BS et al. Current Status of Left Ventricular Assist Device Therapy. Mayo Clin Proc 2016; 91(7): 927–940. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.05.002>.

64. Prinzing A, Herold U, Berkefeld A et al. Left ventricular assist devices-current state and perspectives. J Thorac Dis 2016; 8(8): E660-E666. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2016.07.13>.

MUDr. Filip Souček
✉ **filip.soucek@fnusa.cz**

I. interní kardio-angiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 17. 2. 2017
Přijato po recenzi 4. 4. 2017