

Srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí levé komory – novinky ve farmakoterapii

Alžběta Trčková, Lenka Špinarová

I. interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Přehledový článek je zaměřen na pacienty se srdečním selháním s mírně sníženou ejekční frakcí levé komory (HFmrEF). Je stručně zmíněna diagnostika, ale především rozvedena farmakoterapie, kde došlo k zásadní změně v doporučeních. Do léčby jsou nově doporučeny glifloziny, které mají doporučení IA. Jsou rozebrány další klasické skupiny: léky blokující renin angiotenzinový systém, beta blokátory, blokátory minerálkortikoidních receptorů a diuretika. Je zmíněna i recentní léčba vericigvátém či preparáty železa.

Klíčová slova: HFmrEF, echokardiografie, farmakoterapie, glifloziny.

Heart failure with mildly reduced ejection fraction – updates in pharmacotherapy

This review targets at patients suffering from heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF). Diagnostic is briefly mentioned whereas pharmacotherapy is discussed more due to significant changes in guidelines. New to therapy are gliflosins with IA recommendation. Also other therapy, such as angiotensin receptor blockers, beta blockers, mineralocorticoid blockers and diuretics are discussed below. Vericiguat and iron supplement therapy is described to complete the pharmacotherapeutic portfolio.

Key words: echocardiography, pharmacotherapy, gliflozins, heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF).

Definice

Srdeční selhání (HF) je klinický syndrom, kdy je primární příčinou strukturální nebo funkční abnormalita srdce. Specifická patologie může určit následnou léčbu. Nejčastěji je HF způsobeno dysfunkcí systolickou, diastolickou, nebo je přítomno obojí. Nicméně rovněž patologie chlopní, perikardu, endokardu, ale i abnormality srdečního rytmu mohou způsobit nebo alespoň přispět k rozvoji srdečního selhání. Tato definice platí bez ohledu na ejekční frakci levé komory (EFLK). HF je zároveň stav doprovázený zvýšením hladin natriuretických peptidů nebo přítomností kongesce v malém oběhu či systémově. Echokardiografie je důležitá k určení etiologie srdečního selhání a zařadí pacienta dle EFLK do jednoho ze tří fenotypů (1, 2) (Tab. 1).

Pacienti s EFLK pod 40 % se řadí do podskupiny srdečního selhání se sníženou systolickou funkcí LK (HFrEF), pacienti s EFLK nad 50 % do skupiny se zachovalou systolickou funkcí LK (HFpEF). V roce 2016 vzniká dle Guidelines European Society of Cardiology (ESC) třetí podskupina,

a tou je srdeční selhání ve středním pásmu (3, 4). V roce 2021 dostává podskupina nový název mírně snížená EF, což lépe odráží jisté podobnosti s podskupinou HFrEF a ohraničení EF je od 41 do 49 % (3, 4). Velká část pacientů s HFmrEF byla původně ve skupině HFrEF, ale došlo ke zlepšení EFLK díky správně nastavené terapii (1).

Epidemiologie

Prevalence srdečního selhání (HF) se za posledních 25 let stále zvyšuje, a to i přes značné pokroky v terapii. Situace je podmíněna stárnutím populace a zvýšením přežívání pacientů s HF. V rozvinutých zemích se prevalence HF pohybuje 1,2 % až 4,2 % dospělé populace. Ve věkové skupině nad 70 let dosahuje prevalence $\geq 10\%$ (1).

Co se týče situace v České republice, dle retrospektivní celostátní observační studie, prevalence pacientů se srdečním selháním vzrostla (v letech 2012–2018), a to ze 176 496 (1 679,4 na 100 000 obyvatel) v roce 2012 na 285 745 (2 689,0 na 100 000 obyvatel) pacientů v roce 2018,

přičemž průměrný věk pacientů byl $74,4 \pm 12,8$ let. Úmrtnost se snížila z 20,55 % v roce 2012 na 15,89 % v roce 2018. Počet hospitalizovaných pacientů však zůstal podobný (318,2 na 100 000 obyvatel v roce 2012 vs. 311,8 na 100 000 obyvatel v roce 2018; $p = 0,477$) (5).

Mezi vůbec první studie, kde byla vymezena podskupina s EFLK > 40 %, patří studie CHARM (6) sledující efekt kandesartanu na morbiditu a mortalitu pacientů se srdečním selháním. Dle American Society of Echocardiography a the European Association of Cardiovascular Imaging je EFLK 52 % u mužů a 54 % u žen považována za dolní hranici normální EFLK (7). Současné klinické studie mají variabilní rozmezí EFLK (> 40 % – 50 %) pro zařazení pacientů do skupiny HFpEF. Variabilní je i zastoupení podskupiny HFmrEF v současných studiích, a to 10 %–25 % všech pacientů se srdečním selháním. Ve studii CHARM bylo zastoupení pacientů s HFmrEF 17 % (rozmezí EFLK 43 % – 52 %). Rozdíly v prevalenci způsobuje i variabilita v interpretaci echokardiografického vyšetření, která se pohybuje ± 7 % EFLK (7, 8).

Diagnostika

Současná guidelines klasifikují pacienty na základě hodnoty EFLK a dle tohoto parametru je směřována terapie srdečního selhání. EFLK však není vždy dostačující parametr k přesné charakteristice srdečního selhání, a proto je třeba do diagnostiky zařadit další echokardiografická kritéria.

U velké populace pacientů s HFmrEF/HFpEF byly snížený globální longitudinální strain LK (LV GLS), abnormální E/e' a zvětšená levá síň dle indexu objemu (LAVi > 28 ml/m²) spojeny s nepříznivými výsledky bez ohledu na EFLK. Prevalence poruchy LV GLS byla 60 % u kohorty pacientů s LVEF > 40 %. Existuje velká část pacientů se zachovanou EFLK a poruchou LV GLS (tj. 40 % pacientů se zachovanou EFLK), kteří mají jedinečný klinický profil a nepříznivé výsledky (9).

Podskupina HFmrEF má podobnosti jak s HFpEF, tak HFrEF. Co se týče věku, body mass indexu (BMI), ženského pohlaví, výskytu fibrilace síní, prognózy a demografie, je HFmrEF podobné HFpEF, opačná situace nastává u výskytu ischemické choroby srdeční, kouření a mužského pohlaví, kde je větší podobnost s HFrEF (7). Pacienti s HFmrEF mají také větší pravděpodobnost hypertenze a diabetu melitu (DM) než pacienti s HFrEF (10).

Existují i specifické etiologie, které jsou častější u HFmrEF/HFpEF, a to amyloidóza, hypertrofická kardiomyopatie, ale také toxické postižení srdce, hemochromatóza, morbus Fabry a jiné. U těchto onemocnění však k přesné diagnóze nepostačí echokardiografie a je nutná celá škála vyšetření, mimo jiné nukleární magnetická rezonance nebo srdeční biopsie (11).

Terapie

Blokátory receptoru pro angiotenzin (ARB) / inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI)

Studie CHARM sledovala vliv ARB a kandesartanu oproti placebu u 3 023 pacientů se srdečním selháním s EFLK > 40 %, NYHA II–IV, průměrná doba sledování činila 36,6 měsíců. Kardiovaskulární úmrtí se mezi skupinami nelišilo (170 vs. 170), ale méně hospitalizací pro srdeční

selhání bylo zaznamenáno ve skupině užívající kandesartan (230 vs. 279, $p = 0,017$). Skupina 1322 pacientů v rozmezí EFLK 41 % – 49 % užívající kandesartan ukázala snížení hospitalizace i mortality na kardiovaskulární onemocnění. Co se týče celkového počtu hospitalizací a úmrtí ze všech příčin, nebyl mezi skupinami rozdíl (6).

Stejně tak studie PEP–CHF prokázala významný trend ke snížení hospitalizace a mortality z kardiovaskulárních příčin u pacientů s EFLK 40 % – 50 % užívajících perindopril. Jednalo se o randomizovanou dvojité zaslepenou placebem kontrolovanou studii 850 pacientů s průměrným věkem 76 let (55 % pacientů byly ženy). Sledování trvalo v průměru 2,1 roku a všichni pacienti měli vstupně v medikaci diuretika. Primárním endpointem bylo úmrtí z jakékoliv příčiny a hospitalizace pro dekompenzaci srdečního selhání. Do 1 roku bylo pozorováno snížení primárního endpointu (hazard ratio HR 0,69; 95 % CI 0,47–1,01; $p = 0,055$) a hospitalizace pro srdeční selhání (HR 0,62; 95 % CI 0,40–0,96; $p = 0,033$), a také funkční třídy ($p < 0,030$). Rovněž vzdálenost při testu 6 minut chůze ($p = 0,011$) se zlepšila u pacientů přiřazených k perindoprilu (12).

Angiotenzin receptor neprilysin inhibitory – sakubitril/valsartan (ARNI)

Studie PARAMOUNT srovnávala efekt ARNI proti ARB v terapii u pacientů s EFLK ≥ 45 %, NYHA II–III, se vstupní hodnotou NT-proBNP nad 400 pg/ml. Jednalo se o randomizovanou dvojité zaslepenou, multicentrickou studii trvající 36 měsíců. Primárním endpointem byla změna v hodnotě NT-proBNP po 12 týdnech sledování. Sekundárními parametry byly změny echokardiografických parametrů (objem levé komory a ejekční frakce, objem levé síně, diastolická funkce) a změna v krevním tlaku a třídě NYHA.

Výchozí hodnota NT-proBNP ve skupině léčené ARNI (134 pacientů) byla 783 pg/ml (95 % CI 670–914), za 12 týdnů 605 pg/ml (512–714); Výchozí hodnota ve skupině léčené valsartanem (132 pacientů) činila 862 pg/ml (733–1012), za 12 týdnů 835 pg/ml (710–981). ARNI tedy významně snížily hladinu NT-proBNP oproti ARB již během 12 týdnů sledování. Co se týče sekundárních endpointů, pacienti léčení ARNI měli po 12 týdnech sledování menší objem levé síně a zlepšení třídy NYHA. Počet pacientů s hypotenzí, hyperkalemií a renální dysfunkcí byl mezi skupinami bez rozdílu, což platí i pro kardiovaskulární příhody včetně úmrtí (13).

Ve studii PARAGON–HF byl rovněž srovnáván ARNI vůči valsartanu. Bylo zařazeno 4 796 pacientů s New York Heart Association (NYHA) třídou II–IV, EFLK ≥ 45 %. Primárním kombinovaným endpointem bylo úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání. Incidence úmrtí z kardiovaskulárních příčin byla 8,5 % ve skupině sakubitril–valsartan a 8,9 % ve skupině valsartan (HR, 0,95; 95 % CI, 0,79 až 1,16); celkem bylo hospitalizováno pro srdeční selhání 690 a 797 pacientů (poměr četnosti 0,85; 95 % CI 0,72 až 1,00). Třída NYHA se zlepšila u 15,0 % pacientů ve skupině sakubitril–valsartan a u 12,6 % pacientů ve skupině s valsartanem (odds ratio OR 1,45; 95 % CI 1,13 až 1,86). Sakubitril–valsartan nevedl k signifikantně nižšímu počtu hospitalizací pro srdeční selhání a úmrtí z kardiovaskulárních příčin oproti samotnému valsartanu ($p = 0,055$). I přes negativní výsledky studie by mohl být profit ARNI alespoň

u pacientů v rozmezí EFLK 45 % až 57 %. Účinek terapie ARNI byl rovněž viditelnější ve skupině žen (zařazeno 2 479 žen) (14).

PARAGLIDE–HF také srovnávala účinky ARNI (na 466 pacientech) vůči valsartanu u pacientů s EFLK > 40 %. Tato dvojité zaslepená randomizovaná studie sledovala pacienty 30 dní od zhoršení srdečního selhání. Primárním endpointem byla změna v hodnotě NT-proBNP od výchozí hodnoty, a to ve 4. a 8. týdnu od randomizace. Sekundárními endpointy byla hospitalizace pro srdeční selhání, kardiovaskulární smrt, a urgentní ambulantní návštěva pro srdeční selhání. Průměrný pokles NT-ProBNP měl větší trend ve skupině užívající ARNI (poměr změny: 0,85; 95% CI: 0,73–0,99; $p = 0,049$). Bylo rovněž nižší zhoršení renálních funkcí (OR: 0,61; 95% CI: 0,40–0,93), ale vyšší symptomatická hypotenze (OR: 1,73; 95% CI: 1,09–2,76) (15).

Pokud se podíváme na souhrnnou analýzu PARAMOUNT a PARAGLIDE, primárním endpointem byla kombinace „heart failure events“ (HFE – hospitalizace pro dekompenzaci srdečního selhání či akutní ambulantní návštěva s úpravou medikace a rovněž kardiovaskulární úmrtí). Sekundárním endpointem byl složený parametr pro obě studie, a to $\geq 50\%$ pokles glomerulární filtrace oproti výchozí hodnotě, konečné stadium onemocnění ledvin nebo úplné selhání ledvinných funkcí. Sakubitril/valsartan významně snížil HFE a kardiovaskulární úmrtí ($p = 0,027$). Rovněž byla nižší četnost sekundárního endpointu ($p = 0,002$). Sakubitril/valsartan tedy ve srovnání s valsartanem významně snížil kardiovaskulární a renální příhody u pacientů se srdečním selháním s mírně sníženou nebo zachovanou ejekční frakcí (30). Největší efekt ARNI byl pozorován u EFLK 41 % – 60 % a převážně u pacientů s recentním zhoršením srdečního selhání ($n = 1088$, RR 0,78; 95% CI 0,61–0,99; $p = 0,042$). LVEF $\leq 60\%$ (RR 0,78; 95% CI 0,66–0,91), LVEF > 60 % (RR 1,09; 95% CI 0,86–1,40; $p = 0,021$) (16).

Antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA)

Ve studii TOPCAT (randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická) sledující vliv spironolaktonu u pacientů s EFLK > 45 % bylo zařazeno 3 444 pacientů, kteří byli sledováni po dobu 3,3 let. Primární kombinovaný endpoint se skládal z úmrtí na kardiovaskulární příčinu a hospitalizace pro srdeční selhání. Primární endpoint se vyskytl u 320 z 1 722 pacientů ve spironolaktonové skupině (18,6 %) a u 351 z 1 723 pacientů ve skupině s placebem (20,4 %) (HR, 0,89; 95% CI 0,77 až 1,04; $p = 0,14$). Pouze hospitalizace pro srdeční selhání měla signifikantně nižší výskyt ve skupině se spironolaktonem oproti placebu (206 pacientů [12,0 %] vs. 245 pacientů [14,2 %]; HR 0,83; 95% CI, 0,69 až 0,99, $p = 0,04$). Nebyl však prokázán vliv na redukci hospitalizace z jakéhokoliv důvodu či úmrtí ze všech příčin (17).

Beta blokátory (BB)

Studie SENIORS sledovala vliv BB na redukci mortality a počtu hospitalizací u pacientů se srdečním selháním ve věku 70 let a více (průměrný věk 76 let $\pm 4,7$ let), ženy tvořily 37 % souboru. Bylo zařazeno celkem 2 128 pacientů, průměrná EFLK byla 36 %, přičemž 35 % pacientů mělo EFLK > 35 %, průměrná doba sledování činila 21 měsíců. Primární kombinovaný endpoint se vyskytl u 332 pacientů (31,1 %) na nebivololu ve srovnání s 375 (35,3 %) na placebu (HR 0,86, 95% CI 0,74–0,99; $p =$

0,039) Byl tedy prokázán pozitivní vliv nebivololu, a to bez ohledu na ejekční frakci levé komory, věk či pohlaví (18).

Ivabradin

Studie EDIFY byla randomizovaná, dvojité zaslepená, multicentrická a placebem kontrolovaná studie, která zahrnovala 179 pacientů v NYHA třídě II a III, se sinusovým rytmem a tepovou frekvencí (TF) $\geq 70/\text{min}$ a EFLK $\geq 45\%$. Sledovanými parametry pro definici tíže srdečního selhání byly E/e' (ventricular filling pressure, dle echo Doppler vyšetření), vzdálenost při šestiminutovém testu chůze, koncentrace NT – proBNP v plazmě a změna těchto vstupních parametrů na konci studie. Studie EDIFY však neprokázala prospěch terapie ivabradinem ve sledované skupině pacientů (19).

Vericigvát

Ve studii VITALITY–HFpEF byl sledován vliv stimulatoru solubilní guanylátcyklázy vericigvátu na kvalitu života u 789 pacientů s EFLK $\geq 45\%$. Jednalo se o randomizovanou dvojité zaslepenou a placebem kontrolovanou multicentrickou studii. Byli zařazeni pacienti s třídou NYHA II–III, s recentní dekompenzací srdečního selhání a zvýšenými hladinami natriuretických peptidů. Primárním endpointem byla změna v toleranci zátěže dle Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) a sekundárním změna vzdálenosti při šesti minutovém testu chůze po 24 týdnech sledování. Nebyl však prokázán benefit v této terapii oproti placebu (20).

Glifloziny

Studie EMPEROR–Preserved byla průlomová, co se týče novodobé terapie pacientů s HFmrEF/HFpEF. Jednalo se o randomizovanou, multicentrickou, dvojité zaslepenou a placebem kontrolovanou studii zahrnující 5 988 pacientů (NYHA II–IV, EFLK > 40 %, s nastavenou maximální terapií srdečního selhání dle guidelines). Pacienti byli randomizováni k podání empagliflozinu vůči placebu a sledováni v průměru 26,2 měsíců. Primární kombinovaný endpoint (smrt z kardiovaskulární příčiny a hospitalizace pro srdeční selhání) se vyskytl u 415 pacientů (13,8 %) ve skupině s empagliflozinem a u 511 pacientů (17,1 %) ve skupině s placebem (6,9 vs. 8,7 příhod na 100 pacientů-roky, HR 0,79, 95% CI 0,69 až 0,90, $p < 0,001$). K hospitalizaci pro srdeční selhání došlo u 259 pacientů (8,6 %) ve skupině s empagliflozinem a u 352 pacientů (11,8 %) ve skupině s placebem (HR, 0,71; 95% CI, 0,60 až 0,83; $p = 0,01$). Studie dosáhla primárního cíle, zejména významným ovlivněním hospitalizací pro srdeční selhání. Hospitalizace ze všech příčin se však mezi skupinami významně nelišila (21).

Studie EMPULSE sledovala efekt časného podání empagliflozinu v terapii pacientů hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání. Jednalo se o randomizovanou, dvojité zaslepenou a placebem kontrolovanou studii 530 pacientů. Byli zařazeni pacienti s akutním srdečním selháním bez ohledu na EFLK (dyspnoe v klidu či při zátěži, a alespoň 2 další kritéria z následujících: městnání na rentgenovém snímku hrudníku, poslechový nález hrudníku, otoky nebo zvýšená náplň jugulárních žil), s hodnotou NT-proBNP minimálně 1 600 pg/ml–1 (2 400 při fibrilaci síní) nebo koncentrací BNP minimálně 400 pg/ml–1 (600 při fibrilaci síní). Primárním

kombinovaným endpointem byl klinický benefit po 90 dnech léčby, definovaný jako čas do smrti (smrt ze všech příčin), počtem „heart failure events“ (HFE – hospitalizace pro dekompenzaci srdečního selhání či akutní ambulantní návštěva s úpravou medikace), čas do HFE a změna v hodnotě Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score (minimálně o 5 bodů) po 90 dnech. Byl prokázán jasný klinický benefit empagliflozinu oproti placebo (stratified win ratio, 1,36; 95% confidence interval, 1,09–1,68; $p = 0,0054$) na podkladě snížení úmrtí ze všech příčin, snížení počtu HFE, tak i zlepšení kvality života (incidence kardiovaskulárního úmrtí či HFE byla 12,8 % ve skupině s empagliflozinem a 18,5 % ve skupině s placebem, HR 0,69; 95% CI: 0,45–1,08). Klinický přínos byl pozorován jak u akutního de novo, tak u dekompenzace chronického srdečního selhání, a to bez ohledu na hodnotu EFLK. Je tedy zjevné, že zahájení léčby empagliflozinem u pacientů hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání vede k významnému klinickému benefitu do 90 dnů od zahájení léčby (22).

Studie DELIVER byla opět randomizovaná, multicentrická, dvojitě zaslepená a placebem kontrovaná studie, která sledovala vliv léčby dapagliflozinem u 6 263 pacientů s EFLK > 40 %. Primárním kombinovaným endpointem byla dekompenzace srdečního selhání (neplánovaná hospitalizace či urgentní návštěva ambulance) a smrt z kardiovaskulární příčiny. Primární endpoint se vyskytl u 512 z 3 131 pacientů (16,4 %) léčených dapagliflozinem a u 610 z 3 132 pacientů (19,5 %) s placebem (HR, 0,82; 95 % CI 0,73 až 0,92; $p < 0,001$). Ke zhoršení srdečního selhání došlo u 368 pacientů (11,8 %) ve skupině s dapagliflozinem a u 455 pacientů (14,5 %) ve skupině s placebem (HR, 0,79; 95 % CI 0,69 až 0,91; $p = 0,001$). Kardiovaskulární úmrtí se vyskytlo u 231 pacientů s dapagliflozinem (7,4 %) a 261 pacientů s placebem (8,3 %) (HR 0,88; 95 % CI 0,74 až 1,05; $p = 0,17$). Ke splnění primárního cíle tak došlo zejména díky poklesu hospitalizací pro srdeční selhání nebo urgentních návštěv lékaře (23).

Pokud se zaměříme na glifloziny jako diuretika, v rámci studie DELIVER byla sledována bezpečnost a účinnost dapagliflozinu u pacientů s diuretiky a také vliv na dlouhodobé užívání diuretické terapie. Z 6 263 randomizovaných pacientů 683 (10,9 %) neužívalo žádná diuretika, 769 (12,3 %) užívalo „non-loop“ diuretika a 4 811 (76,8 %) užívalo kličkovou diuretika. Dapagliflozin snížil nutnost nového zahájení terapie kličkovými diuretiky o 32 % (HR) 0,68; 95 % (CI): 0,55–0,84, $p < 0,001$, neměl však vliv na ukončení dosavadní diuretické terapie (HR 0,98; 95 % CI: 0,86–1,13, $p = 0,83$). Průměrná dávka kličkového diuretika se v průběhu času zvyšovala ve větvi s placebem, longitudinální navýšování bylo významně zmírněno ve skupině užívající dapagliflozin (placebem korigovaný terapeutický efekt -2,5 mg/rok; 95 % CI: -1,5, -3,7, $p < 0,001$) (24).

Na základě pozitivního výsledku se v Amerických guidelines zvýšila síla doporučení pro terapii HFmrEF a HFpEF glifloziny. V našich podmínkách jsme se změny v doporučeních dočkali až letos na ESC 2023, kdy se glifloziny dostaly do třídy IA jako doporučená terapie pacientů s HFmrEF a HFpEF pro snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání (28). Nicméně je nadále terapie empagliflozinem v indikaci HFmrEF a HFpEF v České republice omezena úhradovou vyhláškou. Vstupní hodnota NT-proBNP musí být větší než 300 pg/ml u sinusového rytmu nebo větší než 900 pg/ml za přítomnosti fibrilace síní (zároveň

eGFR je větší než 20 ml/min/1,73 m²), dapagliflozin je v současnosti hrazen pouze u skupiny HFrEF (≤ 40 % EFLK).

Substituce železa

Nedostatek železa je častý u pacientů s chronickým srdečním selháním bez ohledu na EFLK či hodnotu hemoglobinu. Studie IRONMAN byla prospektivní, randomizovaná studie probíhající ve Spojeném království na 1 137 pacientech s mediánem sledování 2,7 let. Zařazení byli pacienti s EFLK ≤ 45 %, se saturací transferinu pod 20 % nebo hodnotou sérového feritinu pod 100 µg/L. Pacienti byli randomizováni 1 : 1 k intravenóznímu podávání derizomaltózy železa (dávka byla určena dle hmotnosti pacienta a koncentrace hemoglobinu) nebo běžné péči. Primárním endpointem byla hospitalizace či úmrtí pro srdeční selhání. V 336 případech byl dosažen primární endpoint ve skupině užívající derizomaltózu železa a v 411 případech ve skupině s obvyklou medikací (RR 0,82 [95% CI 0,66 až 1,02]; $p = 0,070$). Studie prokázala trend ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání i kardiovaskulární smrti při terapii derizomaltózou železa u pacientů s chronickým srdečním selháním (25).

Studie AFFIRM-AHF sledovala zase efekt podávání karboxymaltózy železa oproti placebo u pacientů po akutní dekompenzaci srdečního selhání. Jednalo se o multicentrickou, randomizovanou a dvojitě zaslepenou studii na 1 132 pacientech sledovaných 52 týdnů od zařazení. Zařazení byli pacienti s akutním srdečním selháním, deficitem železa (ferritin < 100 µg/L, nebo 100–299 µg/L se saturací transferrinu < 20 %) a EFLK pod 50 %. Primárním endpointem byla opět hospitalizace a úmrtí pro srdeční selhání. Celkem 370 kardiovaskulárních hospitalizací a kardiovaskulárních úmrtí se vyskytlo ve skupině s karboxymaltózou železa a 451 ve skupině s placebem (RR 0,80, 95 % CI 0,64–1,00, $p = 0,050$). Mezi těmito dvěma skupinami nebyl žádný rozdíl v kardiovaskulární smrti (77 [14 %] z 558 ve skupině karboxymaltózy železa oproti 78 [14 %] ve skupině s placebem; HR 0,96, 95 % CI 0,70–1,32, $p = 0,81$). Bylo registrováno 217 hospitalizací pro srdeční selhání ve skupině s karboxymaltózou železa a 294 ve skupině s placebem (RR 0,74; 95 % CI 0,58–0,94, $p = 0,013$). Studie prokázala snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání při terapii karboxymaltózou železa (počet všech hospitalizací byl mezi skupinami bez rozdílu). Nebyl však prokázán vliv na redukci kardiovaskulárního úmrtí (26).

Přístrojová léčba

Srdeční resynchronizační terapie (CRT) je druh srdeční stimulace používaný u pacientů se systolickou dysfunkcí levé komory, dyssynchronní komorovou aktivací a zároveň s nastavenou optimální medikamentózní terapií (OMT), při které je třída NYHA minimálně II. CRT zajišťuje téměř současnou elektrickou aktivaci LK a PK (biventrikulární stimulace). Typ přístroje může být bez možnosti vygenerování výboje (CRT-P), nebo CRT s kombinací ICD (CRT-D). V současnosti máme k dispozici data z velkých studií, která prokázala pozitivní vliv resynchronizační terapie u pacientů s HFrEF (27, 28). Co se týče pacientů s HFmrEF, je CRT indikováno dle současných guidelines v konkrétních případech, a to tedy jako prevence vzniku či progresu srdečního selhání na podkladě vysoké pravokomorové stimulace (RVP). Pokud je u pacienta s EFLK ≤ 40 % indikována implantace PM pro de novo vzniklou AV blokádu vyššího

stupně, a je tedy předpokládána vysoká RVP, je CRT terapie doporučena (třída I, level A) jako prevence vzniku pravostrannou stimulací indukované kardiomyopatie (bez ohledu na třídu NYHA a trvání QRS). Stejně tak u pacienta s EFLK < 40 % před ablací AV uzlu pro fibrilaci síní, je jako prevence vzniku pacemakerem indukované kardiomyopatie doporučena implantace CRT v třídě I level B (EF 40–50 % třída IIa level C a EFLK > 50 % třída IIb level C), opět bez ohledu na třídu NYHA a trvání QRS (2).

Jak již bylo řečeno, cílem CRT je obnova dyssynchronní komorové elektrické aktivace. Je to však stále nefyziologická stimulace. Té se více přibližuje samotná stimulace Hisova svazku (His-bundle pacing – HBP) nebo levého raménka převodního systému (left bundle branch area pacing – LBBAP) souhrnně nazývaná jako His-Purkinje conduction system pacing (HPCSP). Za zmínku stojí dvě recentně vydané studie. Vzhledem k tomu, že obě studie zahrnují pacienty v podskupině HFrEF, jsou pro účely tohoto článku zmíněny pouze okrajově. Studie HOTCRT měla za cíl srovnat biventrikulární stimulaci (BVP) vůči HPCSP CRT (HOT-CRT). Jednalo se o prospektivní, randomizovanou studii u pacientů s indikací pro CRT terapii. Primárním endpointem byla změna ejekční frakce levé komory po 6 měsících. Bylo randomizováno 100 pacientů (EFLK $31,5 \pm 9,0$ %). Změna EFLK po 6 měsících byla větší u HOT-CRT než u BVP ($12,4 \pm 7,3$ % vs. $8,0 \pm 10,1$ %, $p = 0,02$). Echokardiografická odpověď na zlepšení EFLK > 5 % se vyskytla u 80 % vs. 61 % ($p = 0,06$) (29).

Druhá studie srovnávala BVP s LBBAP u pacientů indikovaných k resynchronizační terapii. Studie sledovala 1 778 pacientů s EFLK ≤ 35 %. Stimulovaný QRS u LBBAP byl užší než výchozí hodnota (128 ± 19 vs. 161 ± 28 , $p < 0,001$), a také užší ve srovnání s BVP (144 ± 23 , $p < 0,001$). EFLK se zlepšila v obou skupinách, ale byla vyšší u LBBAP ve srovnání s BVP (41 ± 13 vs. 37 ± 12 %, $p < 0,001$) (30).

Současná guidelines podobně jako v případě CRT (viz výše), doporučují HBP u pacientů před ablací AVU (EFLK < 40 % – > 50 %) v třídě IIb level C. U AV bloku vyššího stupně s EFLK > 40 % a předpokladem vysoké RVP stimulace doporučují HBP rovněž v třídě IIb level C (2).

Cardiac contractility modulation (CCM) je metodou, kdy jsou vysílány impulzy do interventrikulárního septa přes elektrody zavedené do pravé komory. Tyto impulzy jsou aplikovány v absolutní refrakterní periodě. CCM zlepšuje kontraktilitu myokardu a vede k zmírnění symptomů srdečního selhání. Indikačními kritérii je EFLK 30 % až 45 %, NYHA III, zavedená maximální medikamentózní terapie srdečního selhání a jsou vyřazeni pacienti indikovaní k resynchronizační terapii. Výsledky z randomizovaných studií prokázaly nejlepší efekt terapie u rozmezí EFLK mezi 35 % a 45 % (31).

První studie začaly na počátku 21. století na malých kohortách pacientů. Mezi pozorované parametry u většiny studií patří hodnocení

funkční třídy peak oxygen consumption – pVO₂ (CPX), determinativní kvality života (QoL) score, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ), 6-min walk test (6MHW). První větší studie byla FIX-HF-4, která randomizovala 164 pacientů. Studie byla dvojité zaslepená a zahrnovala pacienty s EF ≤ 35 %, třídou NYHA II (24 %) nebo III (76 %). Kombinovaným endpointem byly změny v CPX a MLWHFQ. CPX parametr byl statisticky významně zvýšen u zapnutého CCM a byl rovněž trend k lepším hodnotám MLWHFQ. Jednalo se však o pacienty s HFrEF, až studie FIX-HF-5 C byla prospektivní randomizovaná multicentrická studie na 160 pacientech s EFLK ≥ 25 % a ≤ 45 % (v NYHA třídě III–IV a QRS < 130 ms). Pacienti byli rozděleni do skupiny s OMT (N = 86) a CCM + OMT, (N = 74). Primárním endpointem byla změna v CPX parametru (rozdíl mezi skupinami činil 0,84 ml/kg/min ve prospěch CCM+OMT). MLWHFQ ($p < 0,001$), funkční třída NYHA ($p < 0,001$) a 6MHW ($p = 0,02$) byly rovněž lepší ve skupině se CCM. Vyskytlo se 7 příhod souvisejících se zařízením, což splnilo parametr bezpečnosti této terapie. Byl snížen počet kardiovaskulárních úmrtí a hospitalizací pro srdeční selhání z 10,8 % na 2,9 % ($p = 0,048$) ve skupině se CCM. Celkový počet hospitalizací a úmrtí ze všech příčin byl bez statisticky významného rozdílu mezi skupinami (31, 32).

Shrnutí

Dle Guidelines ESC pro diagnózu a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2021 jsou blokátory receptoru pro angiotenzin/ inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu/ angiotenzin receptor neprilysin blokátory, antagonisté mineralokortikoidních receptorů a beta blokátory ve třídě IIb C, terapií snižující hospitalizaci a úmrtí z kardiovaskulárních příčin (2,7).

Diuretika jsou dle těchto guidelines doporučena u pacientů s HFmrEF a kongescí ve třídě I C jako terapie, která zlepšuje symptomy a známky srdečního selhání.

SGLT-2 inhibitory v doporučeních z roku 2021 nebyly vůbec u pacientů s HFmrEF a HFpEF zmíněny (2).

Ve zcela recentně vydaném Updatu ESC guidelines v roce 2023 jsou glifloziny nově zařazeny do třídy IA jako doporučená terapie pro snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání (33).

Intravenózní substituce železa je pro symptomatické pacienty v HFmrEF třídě indikována dle Updatu ESC guidelines v třídě IA jako terapie zlepšující kvalitu života, v třídě IIa A jako terapie snižující riziko hospitalizace (33).

Přístrojová léčba se v současnosti značně rozvíjí, avšak na výsledky z velkých randomizovaných studií musíme ještě počkat a je otázka, jak se terapie uplatní u pacientů s HFmrEF.

LITERATURA

1. Melenovský V, et al. Srdeční selhání pro klinickou praxi. 2. vydání. Grada: Praha 2023: 685-691 ISBN 978-80-271-3732-9.
2. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Accessed September 17, 2023.
3. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, Lund LH. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(2):100-116.
4. 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. *European Heart Journal.* 2016;37(27):2129-2200.

5. Táborský M, Skála T, Lazárová M, et al. Trends in the treatment and survival of heart failure patients: a nationwide population based study in the Czech Republic. *ESC Heart Fail.* 2021;8(5):3800-3808.
6. 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. *The Lancet.* 2003;362(9386):777-781.
7. Talha KM, Butler J. Breakthroughs in the treatment of heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction. *Clinical Cardiology.* 2022;45(5):S31-S39.

8. Butler J, Anker SD, Packer M. Redefining Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2019;322(18):1761-1762.
9. Peters AE, Clare RM, Chiswell K, et al. Echocardiographic Features Beyond Ejection Fraction and Associated Outcomes in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2023;16(5):e010252.
10. Lopatin Y. Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction and How to Treat It. *Card Fail Rev*. 2018;4(1):9-13.
11. Táborický M, et al. Kardiologie – IV. Srdeční selhání. 1. vydání. Grada: Praha 2021: 1-4, 20-29, 327-339 ISBN 978-80-271-1439-9.
12. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2338-2345.
13. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(9851):1387-1395.
14. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(17):1609-1620.
15. Mentz RJ, Ward JH, Hernandez AF, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Patients With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction and Worsening Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;82(1):1-12.
16. Vaduganathan M, Mentz RJ, Claggett BL, et al. Sacubitril/valsartan in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a pre-specified participant-level pooled analysis of PARAGLIDE-HF and PARAGON-HF. *European Heart Journal*. 2023;44(31):2982-2993.
17. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1383-1392.
18. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(11):1495-1503.
19. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(11):1495-1503.
20. Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, et al. Effect of Vericiguat vs Placebo on Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The VITALITY-HFpEF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(15):1512-1521.
21. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(16):1451-1461.
22. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*. 2022;28(3):568-574.
23. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(12):1089-1098.
24. Chatur S, Vaduganathan M, Claggett B, et al. Dapagliflozin and diuretic utilization in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: the DELIVER trial. *European Heart Journal*. 2023;44(31):2930-2943.
25. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *The Lancet*. 2022;400(10369):2199-2209.
26. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10266):1895-1904.
27. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(14):1329-1338.
28. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(25):2385-2395.
29. Vijayaraman P, Pokharel P, Subzposh FA, et al. His-Purkinje Conduction System Pacing Optimized Trial of Cardiac Resynchronization Therapy (HOT-CRT) versus Biventricular Pacing. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 0(0).
30. Vijayaraman P, Sharma PS, Cano Ó, et al. LB-456088-1 Left bundle branch area pacing compared to biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy: results from international LBBAP collaborative study group. *Heart Rhythm*. 2023;20(7):1094-1095.
31. Rao IV, Burkhoff D. Cardiac contractility modulation for the treatment of moderate to severe HF. *Expert Review of Medical Devices*. 2021;18(1):15-21.
32. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, et al. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(10):874-883.
33. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Accessed September 17, 2023.