

Prevence rozvoje pokročilého chronického srdečního selhání – možnosti farmakoterapie

Monika Špinarová, Jiří Vítovec, Lenka Špinarová

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Léčba chronického srdečního selhání (CHSS) je vždy komplexní a zahrnuje farmakologické i nefarmakologické postupy. U mnoha pacientů však srdeční selhání progreduje do fáze pokročilého srdečního selhání, která je charakterizována perzistencí symptomů navzdory maximální terapii. Základem léčby pacientů se srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí (HFrEF) jsou tyto pilíře lékových skupin: inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi), duální inhibitor receptoru 1 pro angiotenzin II a neprilysinu (ARNI), betablokátory (BB), blokátory mineralokortikoidních receptorů (MRA) a inhibitory sodíko-glukozového kotransportéru 2 (SGLT2, glifloziny), které mají mortalitní data z velkých randomizovaných klinických studií. Doporučované je jejich včasné nasazení a rychlá uptitrace do maximální tolerované dávky. SGLT2i jsou navíc vhodné u všech pacientů se srdečním selháním bez ohledu na hodnotu ejekční frakce a jsou nyní doporučovány i pro léčbu pacientů se srdečním selháním s mírně redukovanou ejekční frakcí (HFmrEF) a zachovalou ejekční frakcí (HFpEF). Jako důležitá se též ukázala léčba komorbidit, a to zejména léčba anémie, kde své pevné místo má již intravenózní podání karboxymaltózy železa (FCM). Pacienti s diabetes mellitus II. typu a chronickým onemocněním ledvin mohou profitovat z léčby finerenonem. U pacientů s geneticky prokázanou hereditární formou srdeční transthyretinové amyloidózy a u pacientů s wild-type formou srdeční transthyretinové amyloidózy je doporučován tafamidis.

Klíčová slova: srdeční selhání, inhibice systému renin angiotenzin aldosteron (ACEi, ARNI, MRA), betablokátory, glifloziny (SGLT2), vericiguat, omecamtiv mecarbil, karboxymaltóza železa, tafamidis.

Prevention of the development of advanced chronic heart failure – pharmacotherapy options

The treatment of chronic heart failure is always complex and includes both pharmacological and non-pharmacological procedures. However, the disease progresses to the end-stage of advanced heart failure in many patients, which is characterized by the persistence of symptoms despite maximal therapy. The basis of the treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) are 4 pillars of drug groups: Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor (ARNI)/ Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEi), Beta blockers (BB), Mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) and Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i), which have mortality data from large randomized clinical trials. Their early use and rapid uptitration to the maximum tolerated dose is recommended. In addition, Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors SGLT2i are suitable for all heart failure patients regardless of ejection fraction value, and are also recommended for the treatment of Heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) patients.

The treatment of comorbidities is also important, especially the treatment of anemia, where intravenous administration of iron carboxymaltose (FCM) already has its place. Patients with diabetes mellitus II. type and chronic kidney disease can benefit from treatment with finerenone. Tafamidis is recommended for patients with a genetically proven hereditary form of cardiac transthyretin amyloidosis and for patients with a wild-type form of cardiac transthyretin amyloidosis.

Key words: heart failure, inhibition RAAS (ACEi, ARNI, MRA), betablockers, SGLT2, vericiguat, omecamtiv mecarbil, ferric carboxymaltose, tafamidis.

Chronické srdeční selhání (CHSS) je závažné onemocnění s vysokou mortalitou a morbiditou a v posledních letech také narůstající incidencí. Cílem léčby těchto pacientů je zlepšit jejich klinický stav a zároveň snížit úmrtnost a četnost hospitalizací pro srdeční selhání. Dle doporučených postupů se srdeční selhání dělí na odlišné fenotypy na základě hodnoty ejekční frakce levé komory (EF LK) na srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF, EF LK ≤ 40 %), srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí (HFmrEF, EF LK 41–49 %) a srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF, EF LK ≥ 50 %) (1, 2).

Léčba CHSS je vždy komplexní a zahrnuje farmakologické i nefarmakologické postupy. U mnoha pacientů však srdeční selhání progresuje do fáze pokročilého srdečního selhání, která je charakterizována perzistencí symptomů navzdory maximální terapii. Prognóza zůstává závažná, roční mortalita se pohybuje mezi 25–75 % (2).

Srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF)

Mezi hlavní přístupy v léčbě chronického srdečního selhání patří ovlivnění systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a sympatického nervového systému (SNS). Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) jsou u nemocných s HFrEF lékem první volby pro snížení mortality i morbidity. Klinické studie ukázaly, že zlepšují i symptomy. Blokátory receptoru AT1 pro angiotenzin II (ARB) – sartany byly doporučovány v případech, že pacient netoleruje ACEI (2). Nyní jsou prakticky nahrazeny duálním inhibítorem receptoru 1 pro angiotenzin II a neprilysinu (ARNI) – sakubitril/valsartanem. Beta-blokátory a antagonisté mineralokortikoidních receptorů (mineralocorticoid receptor antagonists, MRA) spironolacton a eplerenon prokazatelně snižují u nemocných s HFrEF morbiditu i mortalitu a zlepšují symptomy (1, 2). Aktualizace doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2023 dále zmiňuje selektivní nesteroidní MRA finerenon, který ve studiích FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD prokazatelně snížil výskyt primárního kompozitního cíle hospitalizace a smrti z kardiovaskulární příčiny a je u pacientů s diabetem mellitem II. typu a chronickým onemocněním ledvin doporučen ve třídě IA (3–5). Mezi 4 základní pilíře léčby CHSS patří ještě ARNI a glifloziny, které jsou dále podrobně rozebrány. Diuretika jsou doporučena u všech pacientů s HFrEF se známkami a/nebo příznaky kongesce. Blokátor kanálu If – ivabradin by měl být zvážen u symptomatických nemocných, se sinusovým rytmem a srdeční frekvencí nad 70/minutu. Digoxin může být zvážen u symptomatických nemocných s HFrEF a sinusovým rytmem (2).

Duální inhibitor receptoru 1 pro angiotenzin II a neprilysinu (ARNI)

Pevné místo již má v doporučeních pro léčbu HFrEF duální inhibitor receptoru 1 pro angiotenzin II a neprilysinu (ARNI) sakubitril/valsartan. Ve studii PARADIGM-HF snižoval mortalitu a morbiditu více než enalapril a je indikován u pacientů s ejekční frakcí ≤ 35 % a glomerulární filtrací > 30 ml/min/1,73 m², kteří jsou přes optimální léčbu včetně ACEI/sartanu, BB a MRA stále symptomatictí (2, 6). Další studie PIONEER HF zařadila pacienty po stabilizaci akutní dekompenzace srdečního selhání a ukázala, že terapie kombinací sakubitril/valsartan je spojena

s významnějším snížením koncentrace NT proBNP než léčba enalaprilem (7). Studie TRANSITION byla otevřená randomizovaná studie, která porovnávala zahájení léčby sakubitril/valsartanem před propuštěním z hospitalizace a po propuštění z hospitalizace (1–14 dní) (8). Výsledky těchto studií podporují včasné zahájení léčby přípravkem sakubitril/valsartan a zároveň demonstrují bezpečnost léčby i u pacientů, kteří před tím nebyli léčeni ACEI/ARB. Tím se ARNI stávají lékem první volby u těchto pacientů. Nejčastějším nežádoucím účinkem je symptomatická hypotenze.

Inhibitory sodíko-glukózového kontransportéru 2 (SGLT2i, glifloziny)

Inhibitory sodíko-glukózového kontransportéru 2 (SGLT2i) nebo-li glifloziny jsou léky, které byly původně vyvíjeny a určeny k léčbě diabetu mellitu. Jejich hlavní mechanismus účinku spočívá v inhibici SGLT2 kontransportéru v ledvinách, což vede ke zvýšenému vylučování glukózy do moči a následnému snížení hladiny cukru v krvi. Mají však také další účinky kardio- a renoprotektivní a snížením reabsorpce sodíku vedou k potenciaci diurézy. Randomizované studie, které prokázaly snížení kardiovaskulární mortality a morbidity gliflozinů u pacientů s HFrEF byly DAPA-HF s dapagliflozinem a EMPEROR-Reduced s empagliflozinem, a to bez ohledu na přítomnost diabetu (9, 10). Klinická studie SOLOIST-WHF prokázala pozitivní efekt přidání sotagliflozinu oproti standardní terapii u pacientů hospitalizovaných pro zhoršení srdečního selhání na pokles rizika výskytu kardiovaskulárního úmrtí, počtu hospitalizací a urgentních návštěv pro srdeční selhání (11). Studie EMPULSE hodnotila podávání empagliflozinu pacientům s akutním SS po stabilizaci klinického stavu bez ohledu na diabetes mellitus či hodnotu ejekční frakce. Podávání empagliflozinu vedlo ke snížení úmrtí nebo hospitalizací pro srdeční selhání a vedlo ke zlepšení kvality života (12). V doporučených postupech ESC jsou nyní jedním ze 4 pilířů léčby HFrEF s doporučením IA (1, 3).

Solubilní stimulátor guanylát cyklázy

Solubilní stimulátor guanylát cyklázy vericiguat byl u pacientů s HFrEF klinicky testován nejdříve ve studii SOCRATES-REDUCED. Vericiguat vykazoval u pacientů s progredujícím HFrEF dobrou toleranci a efektivitu ve smyslu snížení hodnoty natriuretických peptidů, jež bylo závislé na dávce léku (13). Studie VICTORIA pak prokázala, že nemocní s HFrEF, kteří jsou pro toto zhoršení hospitalizováni, prosperují z léčby vericiguatem a tento prospěch se začne projevovat asi za 3 měsíce od zahájení léčby. Vericiguat snižoval riziko hospitalizací pro srdeční selhání a měl trend ke snížení kardiovaskulární mortality. Celkovou mortalitu však neovlivnil (14, 15). Hodnoty NT-proBNP ve studii VICTORIA hodnotila ještě subanalýza Ezekowitza, která ukázala, že efekt vericiguatu byl jednoznačný u pacientů s NT-proBNP $< 4\,000$ pg/ml, o něco méně pro nemocné s NT-proBNP $4\,000$ – $8\,000$ pg/ml a minimální u pacientů s NT-proBNP $> 8\,000$ pg/ml (16). Vericiguat má minimum lékových interakcí, dle dostupných dat nezvyšuje riziko hypotenze a synkopálních stavů, v plné dávce 10 mg denně snižuje hodnoty NT proBNP a redukuje riziko kardiovaskulárního úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání u nejrizikovější populace nemocných s HFrEF, včetně pacientů s pokročilou renální insuficiencí.

Aktivátor srdečního myosinu

Omecamtiv mecarbil, selektivní aktivátor srdečního myosinu, zvyšuje systolickou funkci LK a snižuje objem LK, koncentraci natriuretických peptidů a srdeční frekvenci bez významných změn krevního tlaku. Ve studii GALACTIC-HF zlepšil srdeční výkonnost a vedl k mírnému zlepšení prvních příhod srdečního selhání. Výskyt nežádoucích účinků, včetně ischemie myokardu a komorových arytmií, byl ve skupině s omecamtiv mecarbilem podobný v porovnání s placebem. Navíc příznivé účinky omecamtiv mecarbilu vykazovaly tendenci se postupně zvyšovat s poklesem ejekční frakce LK a se závažnějším SS (17). Ačkoliv byl omecamtiv mecarbil ve studii GALACTIC-HF sice účinný, neovlivnil mortalitu a v současné době není k léčbě srdečního selhání schválen (2).

Intravenózní preparáty železa

Deficit železa je u pacientů s CHSS častý a přibývá údajů o tom, že tato komorbidita přispívá k symptomům, snížené kvalitě života a vyššímu riziku hospitalizace, a to nezávisle na stupni anémie. Deficit železa je u pacientů se srdečním selháním definován jako přítomnost koncentrace ferritinu v séru buď < 100 ng/ml, nebo 100–299 ng/ml, pokud je saturace transferinu (T-sat) < 20 % (18, 19). Dřívější klinické studie FAIR-HF a CONFIRM-HF ukázaly, že korekce deficitu železa u pacientů se stabilním CHSS zlepšuje kvalitu života a toleranci zátěže (20). Nová guidelines ESC pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání z roku 2021 navíc jasně doporučují u všech nemocných se srdečním selháním pátrat po přítomnosti deficitu železa (1). Rozšíření doporučení vychází z výsledků studie AFFIRM-AHF, jež u pacientů po akutní dekompenzaci srdečního selhání s přítomností deficitu železa potvrdila, že po přidání intravenózní karboxymaltózy železa (FCM) ke standardní léčbě srdečního selhání došlo k významné (26%) redukci rizika hospitalizací pro srdeční selhání (21). Následující studie IRONMAN-HF byla prospektivní, randomizovaná, zaslepená studie, která hodnotila podání karboxymaltózy železa (FCM) u pacientů s EF LK ≤ 45 % a saturací transferinu < 20 % resp. sérového ferritinu < 100 µg/l. Ukázala významné snížení kompozitního primárního cíle KV úmrtí a hospitalizace pro SS a intravenózní substituce železa podáním FCM je nyní u pacientů s HFrEF doporučována ve třídě IA (3, 22).

Tafamidis

Lečba tafamidisem se doporučuje u pacientů s geneticky prokázanou hereditární formou srdeční TTR amyloidózy a u pacientů s wild-type formou srdeční TTR amyloidózy ve třídě NYHA I nebo II ke snížení symptomů, hospitalizací z kardiovaskulárních příčin a mortality (1, 2).

Strategie léčby HFReF

Kompletní farmakoterapie, včetně dosažení maximálních dávek jednotlivých léků, je jednoznačně doporučena u všech pacientů s diagnózou SS. Dřívější doporučení pro CHSS podporovaly zahájení léčby blokátory RAAS, BB a MRA s postupnou uptitrací dávky. Recentní data pak ukazují jasný benefit z léčby ARNI a SGLT2i, což podporuje jejich včasné nasazení. Studie STRONG-HF prokázala bezpečnost a účinnost zahájení perorální medikamentózní léčby a dosažení optimálních dávek

již před propuštěním z nemocnice a při časných kontrolních návštěvách po propuštění (23). Popisem farmakoterapie v české populaci pacientů s CHSS se zabývá multicentrický registr FAR-NHL, který ukázal velmi dobrou adherenci k dodržování léčebných postupů, na druhou stranu však obtíže s dosažením maximální cílové dávky zejména u pacientů s pokročilou formou CHSS (24, 25).

Srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí (HFmrEF)

Již dřívější guidelines uvádějí, že inhibitory blokátorů RAAS, BB a MRA mohou být u pacientů s HFmrEF zváženy na základě post hoc analýz z velkých randomizovaných studií, které tyto pacienty zahrnovaly (2). U pacientů s diabetem mellitem II. typu a chronickým onemocněním ledvin je nyní v rámci MRA doporučován již dříve zmíněný finerenon (3). Nové možnosti léčby pacientů s HFmrEF jsou pak shrnuty zejména v poslední aktualizaci Doporučených postupů ESC z roku 2023 (3).

Duální inhibitor receptoru 1 pro angiotenzin II a neprilysinu (ARNI)

Studie, která se zabývala podáním sakubitril/valsartanu u pacientů s HFmrEF, byla PARAGON-HF, která hodnotila podání sakubitril/valsartanu proti valsartanu samotnému (26). Studie potvrdila přínos sakubitril/valsartanu u pacientů s HFmrEF a dle současných guidelines ARNI mohou být zváženy s cílem snížit hospitalizace a mortalitu (2).

Inhibitory sodíko-glukózového kontransportéru 2 (SGLT2i, glifloziny)

Podání SGLT2i u pacientů s HFmrEF a HFpEF se zabývaly zejména studie EMPEROR-Preserved s empagliflozinem a studie DELIVER s dapagliflozinem (27, 28). Obě ukázaly pozitivní účinek gliflozinů na snížení počtu hospitalizací i kardiovaskulární úmrtí, a dle poslední aktualizace doporučených postupů ESC z roku 2023 jsou empagliflozin a dapagliflozin u pacientů s HFmrEF doporučovány ve třídě doporučení IA (3).

Intravenózní preparáty železa

Studie AFFIRM, která hodnotila intravenózní podání karboxymaltózy železa (FCM) u akutního srdečního selhání, zahrnovala i pacienty s HFmrEF. I když pro tuto podskupinu nebyla primárně koncipována, ukázala, že i u těchto pacientů je rozumné intravenózní podání železa zvážit (21). Již zmiňovaná studie IRONMAN-HF, která zahrnovala pacienty s CHSS EF LK ≤ 45 % a ukázala benefit z léčby intravenózní FCM, tak rozšířila indikace i pro tuto skupinu, a to ve třídě IA (3, 22).

Srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF)

Až do roku 2023 nebyla cílená doporučení pro léčbu pacientů s HFpEF, jelikož nebyla jasná data z klinických studií, která by u těchto pacientů prokazatelně snižovala mortalitu a/nebo morbiditu. V roce 2023 však byly publikovány výsledky velkých studií pacientů s HFpEF, které následně vedly k uveřejnění aktualizace doporučených postupů ESC (3).

Tab. 1. Management léčby srdečního selhání

HFrEF	HFmrEF	HFpEF
ACEI/ARNI/ARB (I)	Dapagliflozin/empagliflozin (I)	Dapagliflozin/empagliflozin (I)
Beta-blokátory (I)	Kličková diuretika při retenci tekutin (I)	Kličková diuretika při retenci tekutin (I)
MRA (I)	ACEI/ARNI/ARB (IIb)	Léčba etiologie CHSS a komorbidit (I)
Dapagliflozin/empagliflozin (I)	MRA (IIb)	
Kličková diuretika při retenci tekutin (I)	Beta-blokátory (IIb)	

ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB – blokátory receptorů AT1 pro angiotenzin II; ARNI – inhibitor receptoru 1 pro angiotenzin II, a neprilysinu; HFmrEF – srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí (heart failure with mildly reduced ejection fraction); HFpEF – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (heart failure with preserved ejection fraction); HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (heart failure with reduced ejection fraction); MRA – antagonisté mineralokortikoidních receptorů

Duální inhibitor receptoru 1 pro angiotenzin II a neprilysinu (ARNI)

Studie PARAGON-HF sledovala léčbu sakubitril/valsartanem u nemocných s HFpEF proti valsartanu. Terapie sakubitril/valsartanem nevedla u nemocných s chronickým HFpEF k významnému poklesu rizika hospitalizací pro srdeční selhání ani ke snížení kardiovaskulární mortality, avšak trend k vyšší klinické účinnosti ve srovnání se samotným valsartanem byl patrný. Kombinace sakubitril/valsartanu nepochybně prokázala vyšší účinnost v podskupině osob s nižší ejekční frakcí levé komory (EF LK < 57 %), kde došlo k významné redukci rizika výskytu primárního cílového ukazatele. Ve větvi se sakubitril/valsartanem byl také zaznamenán příznivý efekt na renální funkce oproti léčbě valsartanem samotným (26).

Inhibitory sodíko-glukózového kontransportéru 2 (SGLT2i, glifloziny)

Podáním empagliflozinu u pacientů s HFpEF se zabývala již zmiňovaná studie EMPEROR-Preserved. Podávání empagliflozinu vedlo k 21% redukci výskytu složeného cílového ukazatele kardiovaskulárního úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání pacientů s HFpEF, na níž se podílelo především 29% snížení počtu hospitalizací pro srdeční selhání. Prospěch byl pozorován u všech nemocných bez ohledu na hodnotu ejekční frakce levé komory či přítomnost diabetu mellitu. Léčba empagliflozinem významně snížila počet prvních hospitalizací pro srdeční selhání (28). Podobné výsledky ukázala také studie DELIVER s dapagliflozinem, a dle poslední aktualizace doporučených postupů ESC z roku 2023 jsou

empagliflozin a dapagliflozin u pacientů s HFpEF doporučovány ve třídě IA (3). Veškerá dostupná data tak ukazují, že SGLT2i jsou skutečně vhodné u všech pacientů se srdečním selháním, bez ohledu na EF LK, fenotyp nebo místo zahájení terapie.

Závěr

Srdeční selhání nadále zůstává onemocněním, které je spojeno s vysokou mortalitou a morbiditou a představuje i výraznou ekonomickou zátěž pro zdravotní systém. Jeho léčba vyžaduje komplexní péči zahrnující farmakologické i nefarmakologické postupy. Cílem léčby je zlepšit kvalitu života těchto pacientů, snížit počet hospitalizací a prodloužit život.

Základem léčby pacientů s HFrEF jsou nyní 4 pilíře lékových skupin: ARNI/ACEi, BB, MRA a SGLT2i, které mají mortalitní data z velkých randomizovaných klinických studií. K prevenci rozvoje pokročilého CHSS je doporučováno jejich včasné nasazení a rychlá uptitrace do maximální tolerované dávky. Výsledky posledních studií navíc ukázaly, že SGLT2i jsou vhodné u všech pacientů se srdečním selháním bez ohledu na hodnotu ejekční frakce, a jsou nyní doporučovány i pro léčbu pacientů HFmrEF a HFpEF.

Jako důležitá se též ukázala léčba komorbidit, a to zejména léčba anémie, kde své pevné místo u pacientů s CHSS již má intravenózní podání karboxymaltózy železa (FCM). Pacienti s diabetem mellitem II. typu a chronickým onemocněním ledvin mohou profitovat z léčby finerenonem. U pacientů s geneticky prokázanou hereditární formou srdeční TTR amyloidózy a u pacientů s wild-type formou srdeční TTR amyloidózy je doporučován tafamidis.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 21. září 2021;42(36):3599-726.
- Málek F, Veselý J, Pudil R, et al. (Summary of 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure). Cor Vasa. 26. duben 2022;64(2):121-62.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 1. říjen 2023;44(37):3627-39.
- Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 9. prosinec 2021;385(24):2252-63.
- Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. Eur Heart J. 10. únor 2022;43(6):474-84.
- McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 11. září 2014;371(11):993-1004.
- Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. N Engl J Med. 7. únor 2019;380(6):539-48.
- Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. Eur J Heart Fail. srpen 2019;21(8):998-1007.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 21. listopad 2019;381(21):1995-2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. Circulation. 26. leden 2021;143(4):326-36.
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. N Engl J Med. 14. leden 2021;384(2):117-28.
- 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. březen 2022;28(3):568-74.
- Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, et al. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart

Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial. JAMA. 1. prosinec 2015;314(21):2251-62.

14. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 14. květen 2020;382(20):1883-93.

15. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Vericiguat u nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí - studie VICTORIA. Vnitř Lékařství. 2021;67(3):180-2.

16. Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Outcomes: Vericiguat Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Study. JACC Heart Fail. listopad 2020;8(11):931-9.

17. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Effect of Ejection Fraction on Clinical Outcomes in Patients Treated With Omecamtiv Mecarbil in GALACTIC-HF. J Am Coll Cardiol. 13. červenec 2021;78(2):97-108.

18. McDonagh T, Damy T, Doehner W, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. Eur J Heart Fail. prosinec 2018;20(12):1664-72.

19. Melenovský V, Táborský M, Linhart A, et al. Expertní konsenzus k významu deficitu železa a možnosti jeho korekce u pacientů se srdečním selháním. Vnitř Lékařství. 2021;67(8):495-7.

20. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†. Eur Heart J. 14. březen 2015;36(11):657-68.

21. 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 Lond Engl. 12. prosinec 2020;396(10266):1895-904.

22. 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. Lancet Lond Engl. 17. prosinec 2022;400(10369):2199-209.

23. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. Lancet Lond Engl. 3. prosinec 2022;400(10367):1938-52.

24. Špinarová M, Špinar J, Pařenica J, et al. Preskripce a dávkování inhibitorů RAAS u pacientů s chronickým srdečním selháním v registru FAR NHL. Vnitř Lékařství. 2019;65(1):13-8.

25. Lábr K, Špinar J, Pařenica J, et al. Betablokátory v registru chronického srdečního selhání FAR NHL. Kardiologická Rev Interní Medicína. 2017;19(1):68-72.

26. Solomon SD, McMurray JJV, PARAGON-HF Steering Committee and Investigators. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Reply. N Engl J Med. 19. březen 2020;382(12):1182-3.

27. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 22. září 2022;387(12):1089-98.

28. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 14. říjen 2021;385(16):1451-61.