

# Novinky v kardiologii 2023

**Veronika Puchnerová, Michael Jenšovský, Petr Ošťádal, Jiří Bonaventura**

Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol

2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Článek shrnuje novinky v kardiologii v roce 2023, které mají dopady pro klinickou praxi nejen kardiologů a internistů, ale i diabetologů, praktických lékařů a dalších specializací. V úvodní části jsou diskutována aktuální doporučení vydaná Evropskou kardiologickou společností. Druhá, obsáhlejší část, diskutuje výběr nejvýznamnějších klinických studií publikovaných v uplynulém roce.

**Klíčová slova:** kardiologie, doporučené postupy, aktualizace, kardiomyopatie, srdeční selhání, koronární syndromy, diabetes mellitus, infekční endokarditida, klinické studie.

## News in cardiology 2023

This review summarizes the latest advances in cardiology published in 2023, which affect clinical practice. First, we discuss the European Society of Cardiology guidelines and clinical updates. Then, we present an overview of the most important clinical trials published within the last year.

**Key words:** cardiology, guidelines, update, cardiomyopathy, heart failure, coronary syndromes, diabetes mellitus, infective endocarditis, clinical trials.

## Doporučené postupy publikované ESC v roce 2023

Jak už se v posledních letech stalo tradicí, v loňském roce byly představeny 4 nové doporučené postupy (guidelines) Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology, ESC).

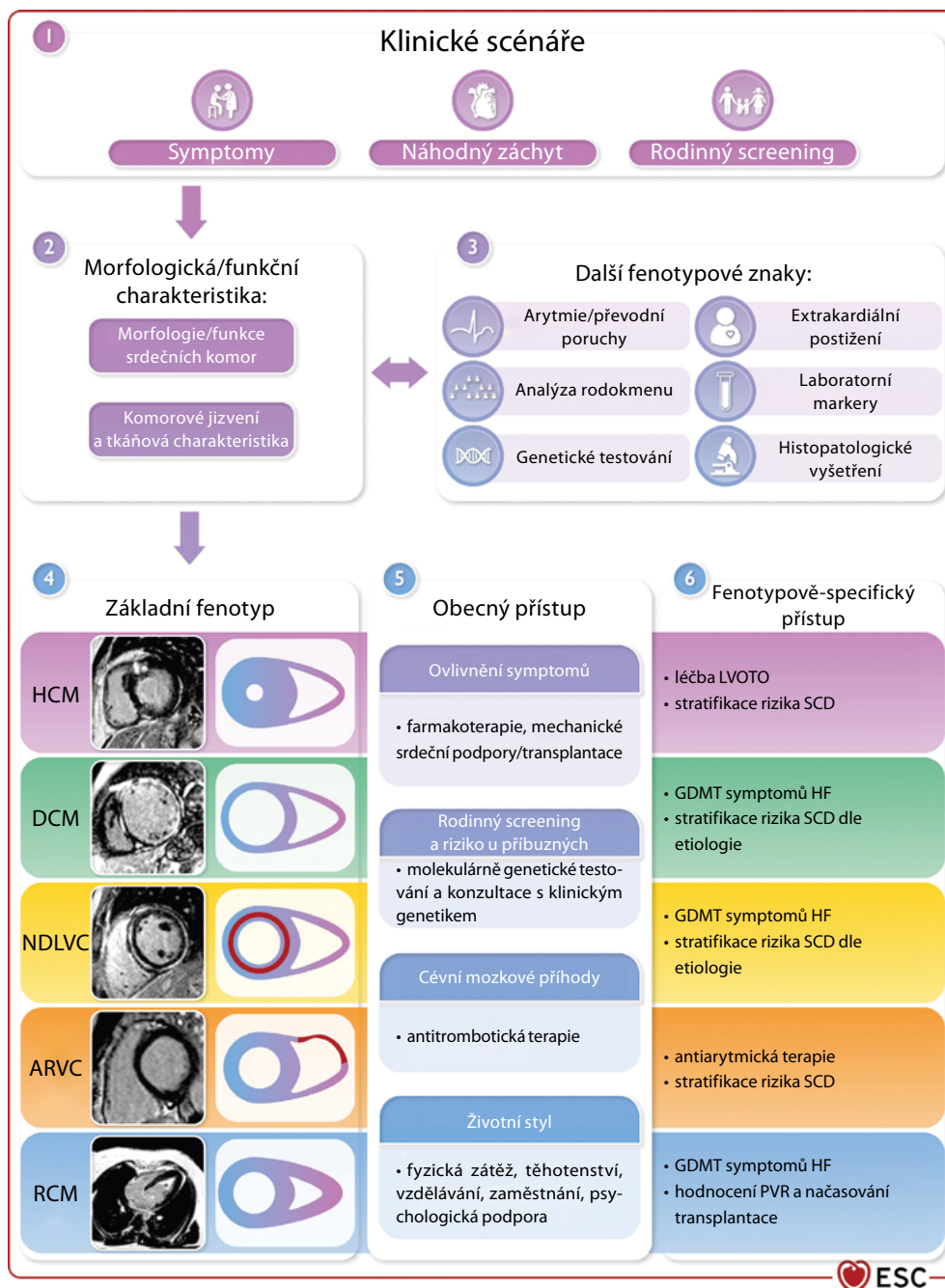
Nejvýraznější událostí bylo v tomto ohledu vydání guidelines pro kardiomyopatie (1), které jsou pod hlavičkou ESC vydávány vůbec poprvé. Předchozí ESC guidelines byla zaměřena pouze na hypertrofickou kardiomyopatii (HCM) a pochází již z roku 2014. Nová ESC guidelines pro kardiomyopatie se snaží pokrýt nejen HCM, ale i dilatační kardiomyopatii (DCM), restriktivní kardiomyopatii (RCM), arytmogenní kardiomyopatii pravé komory (ARVC) a nově představují tzv. nedilatovanou kardiomyopatii levé komory (NDLVC). Pod tímto souhrnným termínem nyní můžeme najít např. diagnózy dříve označované jako arytmogenní kardiomyopatie levé komory, pozánětlivá kardiomyopatie, ale také např. postižení myokardu asociovaná se svalovými dystrofiemi. Další novinkou je nezařazení nonkompakce (hypertrabekularizace) myokardu a stresové kardiomyopatie (tako-tsubo syndrom) mezi kardiomyopatie.

Další 3 guidelines již nejsou v pravém slova smyslu novinkami, ale aktualizacemi starších verzí doporučených postupů. ESC guidelines pro kardiovaskulární onemocnění a diabetes (2) tak navazují na verzi z roku 2019. Z guidelines je zcela vypuštěn termín „pre-diabetes“ pro nedostatek evidence v souvislosti s kardiovaskulárním onemocněním, samotná kritéria pro stanovení diagnózy diabetes mellitus se nezměnila. Kardiovaskulární (KV) riziko diabetiků je posuzováno na základě přítomnosti verifikovaného aterosklerotického onemocnění a závažného orgánového postižení (zejména ledvin).

V nepřítomnosti manifestního aterosklerotického onemocnění nebo postižení cílových orgánů je doporučeno pro odhad KV rizika užití dedikovaného skóre – SCORE2 Diabetes, které zahrnuje kromě konvenčních rizikových faktorů (věk, kouření, systolický krevní tlak, celkový a HDL cholesterol) též informace specifické pro diabetes (glykovaný hemoglobin, věk v době diagnózy diabetu a kalkulovanou glomerulární filtraci).

Cílová hladina glykovaného hemoglobinu ( $HbA_{1c}$ ) je rozdílná u pacientů s předpokládanou kratší dobou dožití, kdy je stanovena volnější

**Obr. 1.** Klíčové aspekty v evaluaci a managementu kardiomyopatií (1)



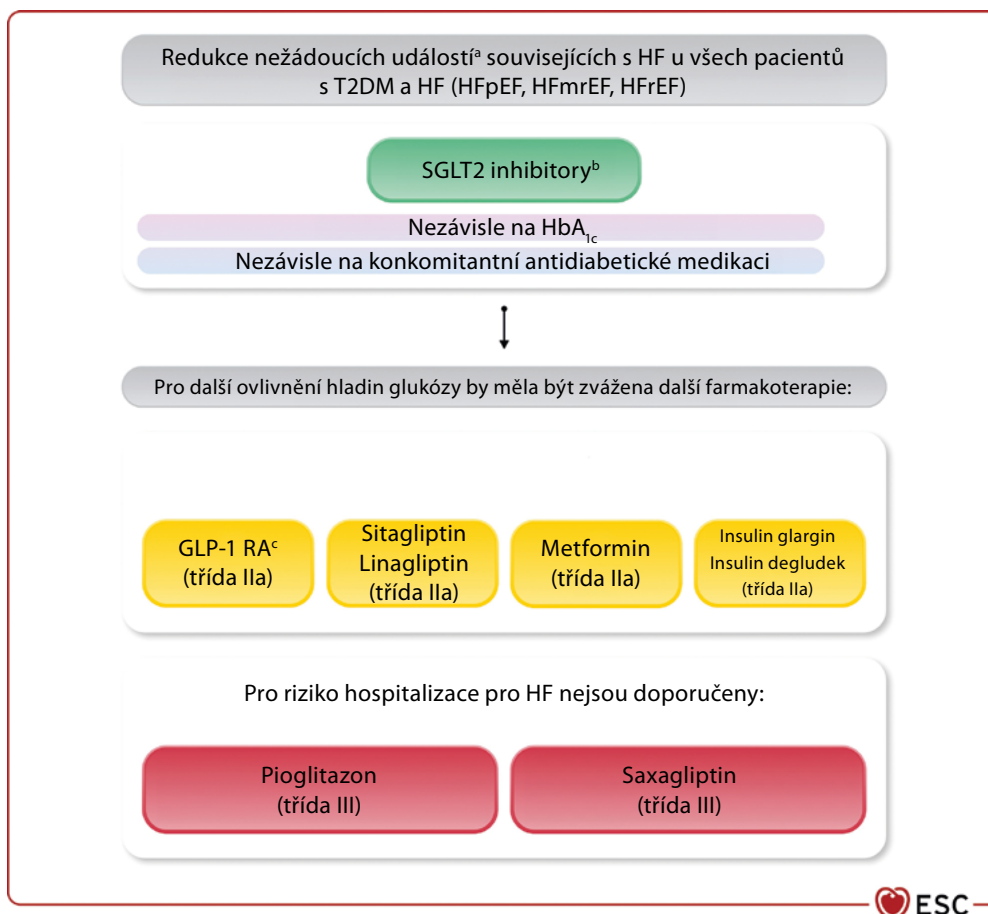
ARVC = arytmogenní kardiomyopatie pravé komory, CMR = nukleární magnetická rezonance, DCM = dilatační kardiomyopatie, GDMT = farmakoterapie řízená dle doporučených postupů, HCM = hypertrofická kardiomyopatie, HF = srdeční selhání, ICD = implantabilní kardioverter-defibrilátor, LVOTO = obstrukce výtoku levé komory, NDLVC = nedilatovaná kardiomyopatie levé komory, PVR = plicní vaskulární rezistence, RCM = restriktivní kardiomyopatie, SCD = náhlá srdeční smrt.

cílová hodnota HbA<sub>1c</sub> do 69 mmol/mol, u pacientů s předpokládanou delší dobou dožití je doporučena přísnější kontrola glykemie (HbA<sub>1c</sub> do 53 mmol/mol) k prevenci orgánových komplikací. Podobně jako v guidelines z roku 2019 je v terapii diabetiků s KV onemocněním doporučeno v první linii užití agonistů receptoru GLP-1 (glucagon-like peptide) a SGLT2 (sodium-glucose linked transporter) inhibitorů ke snížení KV rizika bez ohledu na kontrolu hladiny glykemie. Při nedostatečné kontrole glykemie je pak doporučeno užití léčiv s pravděpodobným pozitivním KV účinkem a léčiv s prokázanou KV bezpečností před léky bez prokázané bezpečnosti. U pacientů s diabetem a srdečním selháním je doporučeno užití SGLT2 inhibitorů bez ohledu na ejekční frakci

levé komory. Nevhodný je pioglitazon a saxagliptin. V terapii chronické renální insuficience (CKD) je kromě blokády renin-angiotensin-aldosteronového systému doporučeno též užití SGLT2 inhibitorů a nově je v indikaci CKD v doporučeních uveden finerenon-selektivní antagonist mineralokortikoidních receptorů.

Doporučené postupy dále zdůrazňují adekvátní kontrolu krevního tlaku u diabetiků s cílovou hodnotou krevního tlaku 130/80 mm Hg k prevenci KV onemocnění a CKD. Preventivní antiagregační terapie kyselinou acetylsalicylovou u diabetiků bez prokázaného aterosklerotického onemocnění může být zvážena (třída doporučení IIb, level evidence A) u pacientů s nízkým rizikem krvácivých komplikací.

**Obr. 2.** Antidiabetika u pacientů se srdečním selháním a diabetes mellitus 2. typu (2)



CVOT = výzkumy týkající se kardiovaskulární prognózy, DPP-4 = dipeptidyl peptidáza-4, GLP-1 RA = agonista receptoru pro glucagon-like peptid-1, HbA<sub>1c</sub> = glykovaný hemoglobin, HF = srdeční selhání, HFmrEF = srdeční selhání s mírně redukovanou ejekční frakcí, HFpEF = srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí, HFrEF = srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí, SGLT2 = sodíko-glukózový kotransportér 2, T2DM = diabetes mellitus 2. typu. a = Údaj zahrnuje hospitalizace pro srdeční selhání nebo smrt z kardiovaskulárních příčin. b = Empagliflozin, dapagliflozin, nebo sotagliflozin u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí, empagliflozin nebo dapagliflozin u pacientů se srdečním selháním se zachovalou a mírně sníženou ejekční frakcí. c = Preferovány u pacientů s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním a v případě, že je nutná redukce hmotnosti; nekombinovat s DPP-4 inhibitory.

Souhrnně byla publikována ESC guidelines pro akutní koronární syndrom (AKS), zahrnující STEMI (infarkt myokardu s ST elevací, předchozí verze z roku 2017) i AKS bez perzistujících ST elevací (předchozí verze z roku 2020) v jednom dokumentu (3). Guidelines v souladu se staršími verzemi zdůrazňují význam PCI (perkutánní koronární intervence) center v režimu 24/7 a okamžité (do 120 min) reperfuční terapie v případě STEMI a u AKS bez ST elevací načasování invazivního vyšetření a terapie dle rizikové stratifikace a stability pacienta.

Doporučení pro antitrombotickou terapii (parenterální antikoagulační, duální antiagregační terapie – DAPT – tj. kyselina acetylsalicylová a P2Y<sub>12</sub> inhibitor) u AKS nebyla zásadním způsobem proti starším verzím měněna. Předlčení potentními P2Y<sub>12</sub> inhibitory (prasugrel, ticagrelor) před PCI může být zváženo v případě STEMI, u ostatních AKS není před invazivním řešením rutinně doporučováno. Urgentní SKG (selektivní koronarografie) / PCI je indikována po oběhové zástavě s úspěšnou resuscitací pouze v přítomnosti ST elevací.

I přes veškeré pokroky na poli léčby AKS zůstává řada otázek i v recentních guidelines nezodpovězena, nebo pro ně není dostatečná evidence o prospěšnosti. Na poli farmakoterapie se jedná např. o předlčení P2Y<sub>12</sub> inhibitory nebo i. v. betablokátory v akutní fázi, v dlouho-

dobém horizontu např. o prospěšnosti p. o. betablokátory nebo ACEi (inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu) u pacientů bez poklesu EFLK (ejekční frakce levé komory), protizánětlivé farmakoterapie nebo nových hypolipidemik. Délka DAPT po AKS také jistě není zcela uzavřenou kapitolou kardiologie. Z invazivních metod bude v budoucnu nutné ozřejmit např. význam akutního intravaskulárního zobrazení a hodnocení hemodynamické významnosti lézí nebo koronární mikrovaskulární dysfunkce. U AKS s kardiogenním šokem čekáme na další evidenci o efektivitě perkutánních mechanických oběhových podpor.

Guidelines pro infekční endokarditis (IE), obávané onemocnění s vysokou letalitou, byla po 8 letech též aktualizována (4). Mezi novinky patří některé změny na poli antimikrobiální terapie, např. opouštění rutinní léčby aminoglykosidy u stafylokokové IE nativních chlopní či možnost ambulantní terapie po iniciální 2týdenní i. v. ATB terapii za hospitalizace (selektovaní pacienti, nativní chlopně, citlivé mikroorganismy). Je zdůrazňována profylaxe IE při vysoce rizikových (zejména dentálních) procedurách u vysoce rizikových pacientů (vrozené vady, chlopní protězy atd.). Guidelines zdůrazňují význam expertních IE center s multidisciplinárním týmem, zahrnující zejména kardiolog, kardiokirurg, anesteziolog, radiolog, infektolog a další specialisty.

Doporučení také připomínají některé mezery v poznání, např. diagnostiku tzv. hemokultur-negativních IE (BCNIE) pomocí metod molekulární biologie, význam zobrazovacích metod v diagnostice subklinických, zejména cerebrálních embolizací, spondylodiscitid a stále aktuální problematiku mikrobiální rezistence.

Studie zaměřené na farmakoterapii srdečního selhání přibývají rychlým tempem, a tak ESC guidelines z roku 2021 doznala aktualizace v podobě „focused update“, kde autoři shrnují dostupné poznatky k březnu 2023 (5). Zdůrazněna je zde úloha SGLT2 inhibitorů v terapii srdečního selhání napříč různými EFLK, finerenonu v prevenci hospitalizace pro srdeční selhání u diabetiků s CKD a podání i. v. preparátů železa u pacientů se srdečním selháním se sníženou EFLK. Pro detaily odkazujeme na příslušný dokument (5) a vybrané studie diskutujeme dále v článku.

## Výsledky klinických studií publikovaných v roce 2023

### Antikoagulační terapie

Na poli antikoagulační terapie bylo v roce 2023 prezentováno hned několik studií, které mají potenciál ovlivnit každodenní praxi používání přímých perorálních antikoagulancií (DOAC). Z významných zástupců je třeba zmínit studie FRAIL-AF (6), NOAH-AFNET 6 (7), ARTESIA (8) a OCEANIC-AF (9).

Studie FRAIL-AF (6) se zabývala antikoagulační terapií u starších pacientů s fibrilací síní, u kterých zkoumala efekt změny antikoagulační terapie z antagonisty vitamínu K na DOAC. U křehkých pacientů starších 75 let (průměrný věk 83 let) sledovaných po dobu 12 měsíců došlo při změně terapie na DOAC ke zvýšení výskytu krvácivých komplikací (HR (hazard ratio) 1,69; 95% CI (interval spolehlivosti) 1,23–2,32) a studie byla z bezpečnostních důvodů ukončena předčasně. Tento nárůst krvácivých komplikací nebyl vyvážen snížením výskytu trombembolických příhod (HR 1,26; 95% CI 0,60–2,61). Závěr FRAIL-AF má potenciálně významný přímý dopad na klinickou praxi při preskripci antikoagulační terapie u starších pacientů, kteří již užívají warfarin. V této skupině pacientů studie jednoznačně podporuje pokračování v zavedené antikoagulační terapii vzhledem k vyšší bezpečnosti.

Studie NOAH-AFNET 6 (7) a ARTESIA (8) se zabývaly antikoagulační terapií u pacientů s implantovanými zařízeními (kardiostimulátory, implantabilními kardioverter defibrilátory nebo implantabilními epizodními záznamníky) s atrial high-rate episodes (AHRE), které obvykle odpovídají fibrilaci síní zaznamenané v paměti přístroje. U těchto pacientů dosud nebyl dostatek dat, na základě kterých by bylo možné doporučit, či naopak nedoporučit antikoagulační terapii. První studií s AHRE a antikoagulační terapií byla studie NOAH-AFNET 6 (7), která porovnávala efekt nasazení edoxabanu vůči placebo na KV úmrtí, cévní mozkovou příhodu (CMP), systémovou embolizaci a riziko krvácení. Ve studii NOAH-AFNET 6 (7) nevedlo užívání edoxabanu (i při průměrném CHA2DS2–VASc skóre 4) k významnému ovlivnění primárního endpointu (HR 0,81; 95% CI 0,60–1,08), ale bylo naopak spojené s vyšším rizikem krvácení (HR 1,31; 95% CI 1,02–1,67).

Studie ARTESIA (8) sice prokázala vliv nasazení apixabanu na snížení rizika CMP a systémové embolizace (HR 0,63; 95% CI 0,45–0,88), ovšem

ve srovnání s kyselinou acetylsalicylovou (nikoliv placebem) a za cenu zvýšení rizika krvácení (HR 1,80; 95% CI 1,26–2,57).

Přestože tak studie vnesly do oblasti AHRE nové poznatky, trvá nejistota stran délky trvání AHRE, u které by již bylo možno jednoznačně antikoagulační terapii doporučit. Výše zmíněné studie ukazují, že AHRE v trvání několika hodin jsou asociovány s velmi nízkým rizikem výskytu trombembolických příhod a antikoagulační terapie proto u AHRE takto krátkého trvání nepřináší dostatečný čistý benefit při současném zvýšení rizika krvácení.

Významnou zprávou bylo v loňském roce též předčasné zastavení studie OCEANIC-AF (9). Ve studii OCEANIC-AF probíhalo hodnocení efektivity (prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace) a bezpečnosti asundexianu vůči apixabanu u pacientů s fibrilací síní. Asundexian je zástupce nové třídy antikoagulačních preparátů – inhibitorů faktoru XI. Do této třídy antikoagulační terapie byla dosud vkládána velká naděje pro větší bezpečnost stran krvácení oproti stávající terapii DOAC prokázanou v předchozích studiích (10). Studie OCEANIC-AF byla zastavena předčasně na doporučení nezávislé komise pro nedostatečnou účinnost v prevenci výskytu primárního endpointu. Přestože v době psaní tohoto článku nebyla publikována plná data, jedná se o komplikaci v dalším vývoji skupiny inhibitorů faktoru XI. Další zástupci jsou ve fázi klinického testování a výsledky těchto studií ukáží, zda se nedostatečná účinnost týká pouze asundexianu nebo celé skupiny inhibitorů faktoru XI.

### Intervenční kardiologie

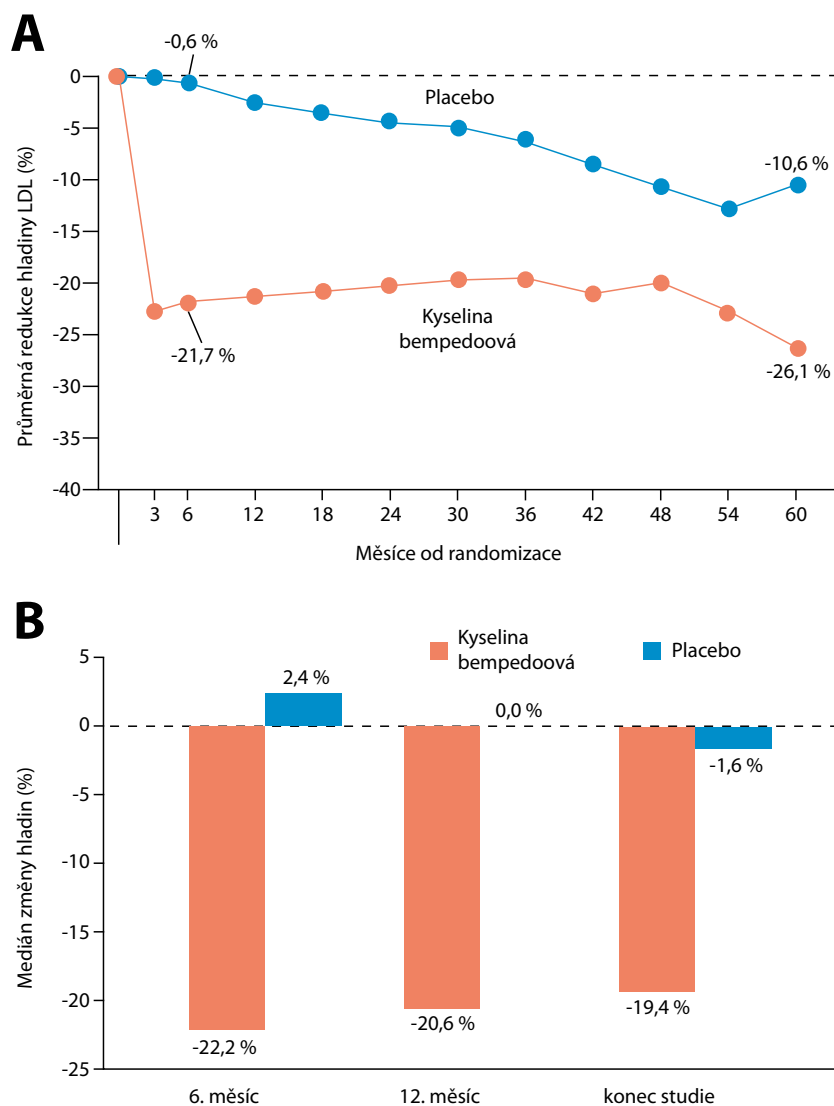
Novinky v oblasti intervenční kardiologie lze rozdělit na koronární intervence, tzn. studie ORBITA-2 (11), RENOVATE COMPLEX PCI (12) a intervence strukturální, kde je zásadní vývoj v oblasti intervencí na trikuspidální chlopni díky studii TRILUMINATE (13) a dostupnost dlouhodobých dat u pacientů po katetrizační náhradě aortální chlopně ze studie PARTNER-3 (14).

Studie ORBITA-2 (11) přináší nezbytně nutné ujištění o dosavadní zavedené každodenní praxi. Do současnosti existuje velmi málo důkazů o účinnosti perkutánní koronární intervence (PCI) u pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční (ICHS) na redukci symptomů a prognostický benefit revaskularizace nebyl v roce 2020 prokázán ve studii ISCHEMIA (15).

Studie ORBITA-2 volně navazuje na předcházející práci u pacientů se stabilní ICHS ve studii ORBITA (16), u kterých po maximalizaci antianginózní terapie nedošlo po PCI (ve srovnání s placebo procedurou) ke zlepšení zátěžové kapacity. Ve studii ORBITA-2 (11) bylo v obdobné populaci (symptomatická hemodynamicky významná stenóza/stenózy koronárních arterií) po vysazení antianginózní terapie testován vliv PCI proti placebo proceduře na výskyt anginózních obtíží a nutnosti užití antianginózní terapie. Ve studii ORBITA-2 došlo u pacientů po PCI k nižšímu výskytu každodenně hodnocených anginózních obtíží. Nutnost užití antianginózní terapie se však mezi skupinami nelišila. Kromě samotného výsledku, který potvrzuje roli PCI u symptomatických pacientů se stabilní ICHS, na studii zaujme i precizní studijní metodika.

Dalším dlouhodobě diskutovaným tématem intervenční kardiologie je nepochybně PCI za použití intravaskulárního zobrazení.

**Obr. 3.** Změny v hladině LDL cholesterolu a vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu (hsCRP) v průběhu studie CLEAR Outcomes (25)



Na panelu A je znázorněna změna hladiny LDL cholesterolu oproti výchozí hodnotě u skupiny s kyselinou bempedoovou a s placebem v průběhu studie. Průměrná hladina LDL cholesterolu byla na počátku studie u obou skupin 3,6 mmol/L. Průměrný rozdíl v redukci hladiny LDL cholesterolu mezi skupinou s kyselinou bempedoovou a s placebem za dobu trvání studie byl -0,57 mmol/L; procentuální rozdíl v redukci byl 15,9 % ve prospěch kyseliny bempedoové. Ke konverzi hodnot cholesterolu na mmol/L byly hodnoty násobeny koeficientem 0,02586.

Panel B znázorňuje změnu hladiny hsCRP v obou skupinách v průběhu studie. Průměrná hladina hsCRP byla na počátku studie 2,3 mg/L.

Nejnovější data přináší studie RENOVATE COMPLEX PCI (12), ve které jihokorejsí autoři porovnávali výsledky PCI prováděné s pomocí intravaskulárního zobrazení (intravaskulární ultrasonografie – IVUS či optické koherenční tomografie – OCT) vůči standardnímu angiografickému zobrazení u komplikovaných koronárních lézí. Definice komplikovaných koronárních lézí byla poměrně široká a zahrnovala mimo jiné bifurkační léze, chronickou totální obliteraci, in-stent restenózu a specifickou délku i počet stentů. Více než 1 600 pacientů bylo randomizováno 2 : 1 a sledováno po dobu více než 2 let. Primárním sledovaným endpointem byl kompozit úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu v revaskularizovaném povodí či nutnost opakované revaskularizace ve stejném povodí. Ve studii byl prokázán benefit užití intravaskulárního zobrazení, primární endpoint byl nižší ve větvi s intravaskulárním zobrazením (HR 0,64; 95% CI 0,45–0,89). Studie tak pomáhá dále přesně definovat roli použití intravaskulárního zobrazení v běžné praxi.

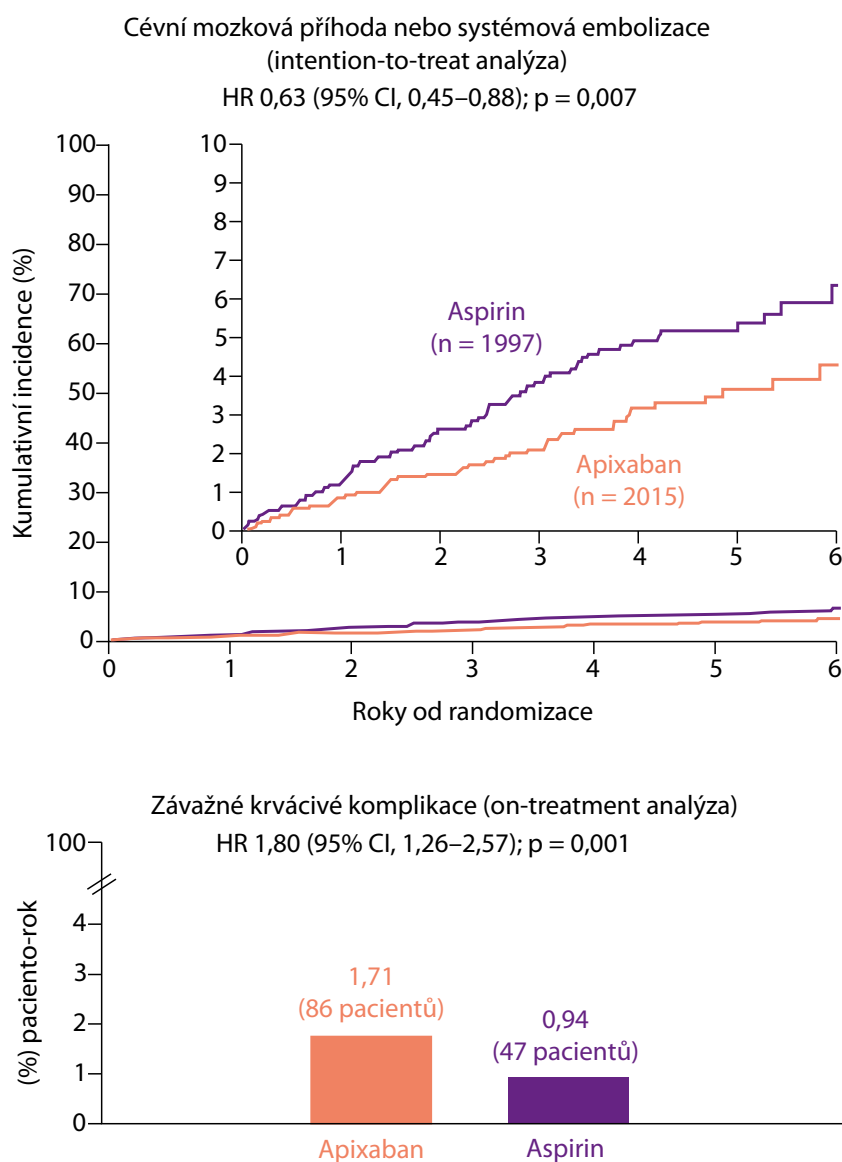
Po katetrizačních intervencích na aortální a mitrální chlopni se v ložském roce dostala do popředí zájmu i chlopeň trikuspidální. Trikuspidální regurgitace je asociována se sníženou kvalitou života a značnou morbiditou z důvodu pravostranného srdečního selhání. Chirurgické intervence na trikuspidální chlopni jsou však zatíženy vysokým operačním rizikem – izolované zákroky na trikuspidální chlopni jsou u polymorbidních pacientů spojeny s vysokou mortalitou.

Katetrizační možnost redukce trikuspidální regurgitace existuje v podobě implantace TriClipu – tedy obdobné intervence jako v případě redukce mitrální regurgitace pomocí MitraClipu. Ve studii TRILUMINATE (13) bylo testováno, zda je implantace TriClipu bezpečná, umožňuje dostatečně redukovat míru trikuspidální regurgitace a ovlivnit mortalitu, hospitalizace pro srdeční selhání a kvalitu života ve srovnání s medikamentózní terapií.

Po jednom roce studie došlo u pacientů po implantaci TriClipu ke snížení míry trikuspidální regurgitace a ovlivnění kvality života (hodno-



**Obr. 4.** Kaplan-Meierovy křivky znázorňující četnost cévní mozkové příhody nebo systémových embolizací v průběhu sledování u pacientů ve studii ARTESIA užívajících Aspirin nebo Apixaban. Sloupcový graf znázorňující četnost závažných krvácení ve studii ARTESIA u obou skupin v průběhu sledování (8)



cené Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ), ale nedošlo k ovlivnění mortality ani hospitalizací pro srdeční selhání. Kompozitní endpoint byl ve studii hodnocen stále rozšířenější metodou win-ratio (17) a z důvodů ovlivnění symptomů byl endpoint statisticky významně příznivější pro intervenční skupinu. Studie však přitáhla značnou kritiku, protože subjektivně hodnocený endpoint (kvalita života dle KCCQ) byl hodnocen bez placebo procedury, což může ovlivnit subjektivní vnímání i hodnocení pacientů.

Přes recentní novinky na poli intervencí na mitrální a trikuspidální chlopni je jisté nutné zmínit i data týkající se chlopně aortální. Vzhledem ke stále většímu časovému odstavu od iniciace řady významných studií s TAVI (katetrizační implantace aortální chlopně) jsou postupně publikovány dlouhodobé výsledky srovnávající katetrizační řešení s chirurgickou náhradou aortální chlopně (SAVR).

Zatím poslední takovou studií jsou pětileté výsledky studie PARTNER-3 (14) s balon-expandabilní chlopní SAPIEN-3. V této studii

byla porovnávána celková mortalita, cévní mozková příhoda (CMP) a rehospitalizace ve spojení s procedurou na aortální chlopni či pro srdeční selhání u níže rizikových pacientů (STS skóre méně než 4 %). Dříve publikovaná data z ročního sledování ukázala nižší výskyt kompozitního endpointu ve skupině TAVI. Nicméně pro praxi je jisté nezbytně nutné znát dlouhodobější výsledky, a to zejména ve skupině níže rizikových pacientů s delší očekávanou dobou přežití. Zároveň byly časné výsledky ovlivněny vyšší mírou perioperačních komplikací včetně úmrtí ve skupině SAVR (18).

Po pěti letech sledování nebyl ve studii PARTNER-3 nalezen statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami ani pro kompozitní endpoint ani pro jeho jednotlivé složky – celková mortalita (HR 1,24; 95% CI, 0,79–1,97), prevalence CMP (HR 0,87; 95% CI 0,1–1,48) a rehospitalizace (HR 0,75; 95% CI 0,54–1,05) pro TAVI vs. SAVR. Kritikou zveřejněných dat je změna kompozitního endpointu oproti původní studii PARTNER-3 – byly přidány rehospitalizace související s aortální chlopní či procedurou na aortální chlopni.

## Obezita a dyslipidemie

Semaglutid, léčivo ze skupiny agonistů receptoru GLP-1, používaných dlouhodobě k léčbě diabetiků 2. typu, ve studii STEP 5 (19) prokázal efektivitu ve snižování hmotnosti pacientů s nadváhou, či obezitou a alespoň jednou komorbiditou (bez diabetu). Zároveň bylo prokázáno, že snižuje riziko nežádoucích KV událostí u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (20). Otázkou, zda semaglutid snižuje KV riziko u pacientů s nadváhou či obezitou s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním bez diabetu, se zabývala studie studie SELECT (21). Do studie bylo zahrnuto více než 17 tisíc pacientů, z nichž polovina užívala průměrně 34 měsíců subkutánně 2,4 mg semaglutidu 1x týdně, kontrolní skupina užívala placebo. V průběhu doby sledování, která činila 40 měsíců, se primární KV endpoint (kompozit smrti z KV příčin, nefatálního infarktu myokardu a nefatální CMP) vyskytl u 6,5 % pacientů ve skupině se semaglutidem a u 8,0 % pacientů v placebové větvi (HR 0,8; 95% CI 0,72–0,90;  $p < 0,001$ ). Byla též prokázána bezpečnost semaglutidu, výskyt závažných nežádoucích účinků byl ve větvi se semaglutidem dokonce nižší (33,4 % vs. 36,4 %,  $p < 0,001$ ), nicméně pacienti se semaglutidem častěji trpěli nežádoucími gastrointestinálními obtížemi vedoucími k vysazení léčiva (10 % vs. 2 %,  $p < 0,001$ ).

Dalším novým léčivem k léčbě obezity a diabetu je tirzepatid. Tirzepatid je syntetická molekula s duálním mechanismem účinku, působí jako agonista receptoru GLP-1 a zároveň jako agonista glukozo-dependentního inzulintropního receptoru. Tím příznivě ovlivňuje metabolismus, zvyšuje inzulínovou senzitivitu tkání, zpomaluje vyprazdňování žaludku a snižuje chuť k jídlu. Efektivita ve snižování hmotnosti u pacientů s obezitou bez diabetu byla prokázána ve studii SURMOUNT-1 (22).

V loňském roce byla publikována studie SURMOUNT-2, která se zabývala efektem dlouhodobé léčby tirzepatidem u pacientů s obezitou ve srovnání s 36týdenní terapií účinnou látkou následovanou placebem (23). Do studie bylo zahrnuto 670 pacientů v průměrném věku 48 let, s průměrným BMI 38,4, většinu z nich tvořily ženy (70,6 %). Po dobu 36 týdnů všichni užívali tirzepatid podávaný v maximální tolerované dávce (10 nebo 15 mg jednou týdně subkutánně). Průměrná redukce váhy v této fázi činila -20,9 % tělesné hmotnosti. Následně byli pacienti v zaslepené části studie randomizováni k pokračování v terapii tirzepatidem, nebo k užívání placeba po dobu 52 týdnů. Oběma skupinám bylo poskytnuto poradenství ohledně zdravého životního stylu. Primárním endpointem byla změna tělesné hmotnosti za periodu mezi 36. a 88. týdnem studie. Ve skupině užívající nadále tirzepatid došlo k dalšímu snížení hmotnosti o 5,5 %, ve skupině s placebem naopak došlo k nárůstu hmotnosti o 14,0 % ( $p < 0,001$ ). Podobně jako u semaglutidu byla ve skupině s tirzepatidem vyšší incidence nežádoucích účinků vedoucích k vysazení léčiva (1,8 % vs. 0,9 %), ale výskyt závažných nežádoucích účinků se nelišil (3,0 % vs. 3,0 %). Dlouhodobé užívání tirzepatidu po iniciační 36týdenní terapii je superiorní vůči placebu v udržování váhového úbytku, či dalším hubnutím, a výsledky recentně publikované studie SURMOUNT-4 ukazují, že po vysazení tirzepatidu dochází k opětovnému nárůstu hmotnosti (24).

Při léčbě dyslipidemie se v praxi setkáváme jak s nežádoucími účinky statinů, tak s předsudky našich pacientů. Obavy z rozvoje myal-

gií rozptýlila nová molekula k léčbě hypercholesterolemie – kyselina bempedoová, která je jako proléčivo aktivovaná pouze v játrech, nikoliv ve svalch (kde aktivací enzym chybí). Do studie CLEAR Outcomes (25) bylo zahrnuto téměř 14 tisíc pacientů, kteří nemohli či nechtěli užívat statiny kvůli nežádoucím účinkům. Výzkum zahrnoval pacienty v primární i sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Účinek kyseliny bempedoové byl ve studii porovnáván s placebem, sledování trvalo průměrně 41 měsíců, primárním endpointem byl kompozit úmrtí z KV příčin, nefatálního infarktu myokardu, nefatální CMP a nutnost koronární revaskularizace. Incidence primárního endpointu byla signifikantně nižší u skupiny užívající kyselinu bempedoovou (11,7 % vs. 13,3 %, HR 0,87; 95% CI 0,79–0,96;  $p = 0,004$ ). Kyselina bempedoová již za 6 měsíců od randomizace snížila hladinu LDL cholesterolu o 21,1 % oproti výchozí hodnotě, přičemž u placeba došlo k redukci o 0,8 % (rozdíl 20,3 procentních bodů, 95% CI 19,5–21,1). Celkový výskyt nežádoucích účinků se významně nelišil, ale byl reportován vyšší výskyt hyperurikemie (10,9 % vs. 5,6 %), dny (3,1 % vs. 2,1 %) a cholelitiázy (2,2 % vs. 1,2 %) než v placebové větvi v důsledku snížené tubulární exkrece kyseliny močové. Studie tedy potvrdila nejen hypolipidemický účinek léčiva, ale též příznivý vliv kyseliny bempedoové na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu vysoce rizikových pacientů. Na základě této studie byl lék včetně úhrady schválen i Státním ústavem pro kontrolu léčiv pro použití u našich pacientů.

## Ischemická choroba dolních končetin

Onemocnění periferních tepen bývá někdy opomíjenou, ačkoliv důležitou oblastí kardiologie. Chronická kritická končetinová ischemie (chronic limb-threatening ischemia–CLTI), jako pokročilý stupeň chronické ischemické choroby dolních končetin, má významný dopad na kvalitu života a prognózu pacientů. Bez časné revaskularizace hrozí amputace končetiny 25 % pacientům s CLTI do jednoho roku po diagnóze (26). Zda je pro tento typ pacientů výhodnější endovaskulární, či chirurgická revaskularizace se rozhodli zjistit autoři studie BEST-CLI (27). Do studie bylo zařazeno 1830 pacientů s CLTI, kteří byli vhodní jak k chirurgické, tak k endovaskulární revaskularizaci. Dále byli rozděleni na dvě skupiny: 1. pacienti se segmentem vena saphena magna vhodným k revaskularizaci a 2. pacienti s nutností užití alternativního bypassu. Pacienti byli randomizováni k endovaskulární, či chirurgické léčbě. Primární endpoint byl kompozitní – smrt ze všech příčin, nutnost amputace končetiny, nebo nutnost reintervence. Incidence primárního endpointu byla u první skupiny (se segmentem vena saphena magna vhodným k revaskularizaci) statisticky významně nižší ve větvi s chirurgickou terapií než u pacientů po endovaskulární intervenci (42,6 % vs. 57,4 %, HR 0,68; 95% CI 0,59–0,79;  $p < 0,001$ ). Ve skupině s nutností užití alternativního bypassu byla incidence primárního endpointu taktéž vysoká, nicméně nebyl prokázán statisticky významný rozdíl (42,8 % vs. 47,7 %, HR 0,79, 95% CI 0,58–1,06;  $p = 0,12$ ). Ve studii tedy z chirurgické revaskularizace měli prospěch ti pacienti, u nichž mohla být jako bypass použita vena saphena magna. Naopak u pacientů, u nichž bylo nutno užít alternativní bypass, byl výskyt primárního endpointu u obou větví studie podobný (27).

## Novinky v léčbě srdečního selhání

V terapii chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí jsou od roku 2021 v doporučených postupech Evropské kardiologické společnosti (ESC) uvedeny SGLT2 inhibitory v ESC třídě doporučení I, na úrovni důkazů A. V aktualizaci doporučených postupů z roku 2023 (5) jsou již glifloziny uvedeny v terapii srdečního selhání napříč všemi ejekčními frakcemi ve stejné ESC třídě doporučení. Studie DICTATE-AHF se zabývala efektivitou a bezpečností dapagliflozinu nasazeného časně za hospitalizace (do 24 hodin od přijetí) u diabetiků II. typu s akutní dekompenzací srdečního selhání se známkami hypervolemie (28). Ačkoliv nebyla prokázána lepší efektivita dapagliflozinu jako diuretika ve smyslu snížení hmotnosti pacienta vztažená na množství kličkového diuretika, byla signifikantně zvýšena diuréza, natriúza a byl zkrácen čas nutné intravenózní terapie a zároveň hospitalizace. Přes obavy z nežádoucích účinků nebyla zaznamenána vyšší četnost hypotenze, hypoglykemie, hypokalemie, urogenitálních infekcí, nebyla ovlivněna ani celková mortalita.

Do popředí zájmu kardiologů se v posledních letech dostává srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF). Většina osob s HFpEF trpí zároveň obezitou, která může hrát roli v jeho rozvoji i progresi (29). Vlivem již zmíněného semaglutidu na symptomy a kvalitu života pacientů s HFpEF a obezitou se zabývala studie STEP-HFpEF (30). Randomizováno bylo 529 obézních pacientů se symptomatickým srdečním selháním (NYHA II) a ejekční frakcí levé komory nad 45 % (průměrná EFLK ve studii 57 %), anamnéza diabetes mellitus byla vyřazujícím kritériem. Primárními endpointy byly změna skóre v dotazníku KCCQ-CCS (Clinical Summary Score), přičemž vyšší skóre ukazuje na lepší kvalitu života a méně symptomů, a změna hmotnosti za dobu sledování. Účinnost semaglutidu podávaného v dávce 2,4 mg subkutánně jednou týdně po dobu jednoho roku byla porovnávána s placebem.

Dle KCCQ-CCS byl zaznamenán vzestup skóre o 16,6 bodu u pacientů se semaglutidem a o 8,7 bodu v placebové větvi ( $p < 0,001$ ). K významnějšímu poklesu hmotnosti došlo u pacientů se semaglutidem (-13,3 % vs. 2,6 %,  $p < 0,001$ ). Semaglutid též v rámci sekundárních endpointů prodloužil vzdálenost dosaženou v 6minutovém testu chůze o 20,3 metrů ( $p < 0,001$ ). Užívání semaglutidu u pacientů s HFpEF a obezitou tedy vedlo k významnému poklesu hmotnosti a zlepšení symptomatologie ve srovnání s placebem.

Studie CASTLE-HTx se zabývala vlivem katetrizační ablace fibrilace síní (FS) na outcome pacientů s pokročilým srdečním selháním (31). Autoři do studie zahrnuli pacienty vyšetřené v rámci evaluace k transplantaci srdce, kteří měli symptomatické srdeční selhání (NYHA II a výše), ejekční frakci levé komory (EFLK) pod 35 % a trpěli symptomatickou FS. Celkem 97 pacientů (průměrný věk 62 let, průměrná EFLK 29 %) bylo randomizováno ke katetrizační ablacii, dalších 97 pacientů (průměrný věk 65 let, průměrná EFLK 25 %) bylo randomizováno k optimalizované farmakoterapii dle doporučených postupů. Primárním endpointem byl kompozit smrti ze všech příčin, nutnost urgentní transplantace srdce a implantace levokomorové mechanické podpory (LVAD). Během 18měsíčního sledování byla incidence primárního endpointu významně nižší v intervenované skupině (8 % vs. 30 %; HR 0,24; 95% CI 0,11-0,52;  $p < 0,001$ ), což vedlo k předčasnému ukončení studie pro průkaz efektivity intervenční léčby. Dále došlo k významnějšímu zlepšení EFLK u ablovaných pacientů ( $7,8 \pm 7,6$  % vs.  $1,4 \pm 7,2$  %, rozdíl 6,4 %, 95% CI 4,1–8,7). Během sledování se vyskytly pouze 4 komplikace invazivního výkonu, všechny se týkaly místa cévního vstupu. Ve studii CASTLE-HTx tedy katetrizační ablace symptomatické FS u pacientů s pokročilým srdečním selháním vedla ke snížení rizika úmrtí, nutnosti transplantace srdce nebo nutnosti implantace LVAD.

**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:** Prof. Ošťádal: přednášková činnost – Getinge, Abiomed, Edwards, Fresenius/Xenios, AstraZeneca, Bayer, Amgen, Sanofi, Novartis, Pfizer, AOP; konzultační činnost: BMS, Sanofi. Dr. Bonaventura: přednášková činnost – Merck, Pfizer, Eisai, BMS; konzultační činnost – BMS. Dr. Puchnerová: přednášková činnost: Astra Zeneca, Eisai; konzultační činnost – N/A. Dr. Jenšovský: Přednášková činnost – N/A; konzultační činnost – N/A. **Financování:** Institucionální podpora MH CZ DRO FN Motol 00064203. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2023 Oct 1;44(37):3503-626.
2. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2023 Oct 14;44(39):4043-140.
3. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes: developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2024 Jan;13(1):55-161.
4. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European heart journal*. 2023 Oct 14;44(39):3948-4042.
5. 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: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European

- and Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2023 Oct 1;44(37):3627-39.
6. Joosten LP, van Doorn S, van de Ven PM, et al. Safety of Switching From a Vitamin K Antagonist to a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant in Frail Older Patients With Atrial Fibrillation: Results of the FRAIL-AF Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2024 Jan 23;149(4):279-89.
7. Kirchhof P, Toennis T, Goette A, et al. Anticoagulation with edoxaban in patients with atrial high-rate episodes. *New England Journal of Medicine*. 2023 Sep 28;389(13):1167-79.
8. Healey JS, Lopes RD, Granger CB, et al. Apixaban for stroke prevention in subclinical atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2024 Jan 11;390(2):107-17.
9. <https://www.bayer.com/media/en-us/oceanic-af-study-stopped-early-due-to-lack-of-efficacy>
10. Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, et al. Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *The Lancet*. 2022 Apr 9;399(10333):1383-90.
11. Rajkumar CA, Foley MJ, Ahmed-Jushuf F, et al. A placebo-controlled trial of percutaneous coronary intervention for stable angina. *New England Journal of Medicine*. 2023 Dec 21;389(25):2319-30.



12. Lee JM, Choi KH, Song YB, et al. Intravascular imaging-guided or angiography-guided complex PCI. *New England Journal of Medicine*. 2023 May 4;388(18):1668-79.
13. Sorajja P, Whisenant B, Hamid N, et al. Transcatheter repair for patients with tricuspid regurgitation. *New England Journal of Medicine*. 2023 May 18;388(20):1833-42.
14. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter aortic-valve replacement in low-risk patients at five years. *New England Journal of Medicine*. 2023 Nov 23;389(21):1949-60.
15. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 9;382(15):1395-407.
16. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018 Jan 6;391(10115):31-40.
17. Ajufo E, Nayak A, Mehra MR. Fallacies of Using the Win Ratio in Cardiovascular Trials: Challenges and Solutions. *Basic to Translational Science*. 2023 Jun 1;8(6):720-7.
18. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, et al. Outcomes 2 years after transcatheter aortic valve replacement in patients at low surgical risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021 Mar 9;77(9):1149-61.
19. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nature medicine*. 2022 Oct;28(10):2083-91.
20. Sattar N, Lee MM, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *The Lancet Diabetes & endocrinology*. 2021 Oct 1;9(10):653-62.
21. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2023 Dec 14;389(24):2221-32.
22. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jul 21;387(3):205-16.
23. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023 Jun 26.
24. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, et al. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: the SURMOUNT-4 randomized clinical trial. *JAMA*. 2024 Jan 2;331(1):38-48.
25. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *New England Journal of Medicine*. 2023 Apr 13;388(15):1353-64.
26. Bonaca MP, Hamburg NM, Creager MA. Contemporary medical management of peripheral artery disease. *Circulation research*. 2021 Jun 11;128(12):1868-84.
27. Farber A, Menard MT, Conte MS, et al. Surgery or endovascular therapy for chronic limb-threatening ischemia. *New England Journal of Medicine*. 2022 Dec 22;387(25):2305-16.
28. Cox Z, et al. DICTATE-AHF: Early Dapagliflozin Initiation in Acute Heart Failure. ESC Congress 2023, Amsterdam, European Society of Cardiology. <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/DICTATE-AHF-trial-fails-to-meet-primary-endpoint-with-dapagliflozin-in-acute-heart-failure>
29. Borlaug BA, Jensen MD, Kitzman DW, et al. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets. *Cardiovascular Research*. 2022 Dec;118(18): 3434–3450.
30. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *New England Journal of Medicine*. 2023 Sep 21;389(12):1069-84.
31. Sohns C, Fox H, Marrouche NF, et al. Catheter ablation in end-stage heart failure with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2023 Oct 12;389(15):1380-9.