

Vliv spironolaktonu u pacientů se srdečním selháním a zachovalou funkcí levé komory – studie TOPCAT

Jiří Widimský sr

Klinika kardiologie IKEM Praha, přednosta prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc.

Souhrn

Studie TOPCAT byla studií sledující vliv spironolaktonu u chronického srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory. Studie nezjistila ovlivnění primárního cíle studie, tj. kombinace kardiovaskulární mortality, zvládnuté srdeční zástavy nebo hospitalizace pro léčbu srdečního selhání. Jediným nálezem studie byl pokles hospitalizací pro srdeční selhání. Post-hoc analýza však zjistila nápadný rozdíl mezi pacienty z Amerik (USA, Kanada, Argentina, Brazílie) a pacienty z Ruska/Gruzínska. Rozdíly byly veskrze nápadné. Zatímco u pacientů z Amerik došlo k významnému snížení výskytu primárního cíle, kardiovaskulární mortality a hospitalizace pro srdeční selhání léčbou spironolaktonem, výskyt všech klinických příhod byl výrazně nižší v Rusku/Gruzii, a u pacientů z Ruska/Gruzie nebyl zjištěl žádný zjištělý dopad spironolaktonu na jakýkoliv cíl. Tato post-hoc analýza tedy ukázala na možný léčebný účinek spironolaktonu v Amerikách, jakož i v populacích vykazujících obdobné vlastnosti jako populace v Amerikách. Většina prací se spokojuje s definicí opírající se jen o srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory. Práce upozorňuje na nutnost zpřesnění této definice, která se musí také opírat o změny diastolické funkce levé komory při definici diastolického srdečního selhání.

Klíčová slova: diastolické srdeční selhání – spironolakton – studie TOPCAT

Effect of spironolactone in patients with heart failure and preserved left ventricular function – TOPCAT study

Summary

The TOPCAT study followed the effect of spironolactone on a chronic heart failure with a preserved left ventricular ejection fraction. The study did not find any impact on the primary goal of the study, i.e. a combination of cardiovascular mortality, managed cardiac arrest or hospitalization rate for heart failure treatment. The only finding of the study was the decrease in hospitalization rates for a heart failure. A post hoc analysis, however, identified a significant difference between patients from the Americas (USA, Canada, Argentina, Brazil) on the one hand and those from Russia/Georgia on the other. The differences were rather striking. Whereas the former manifested a significant reduction in the incidence of the primary goal, i.e. cardiovascular mortality and hospitalization with heart failure through treatment with spironolactone, the incidence of all clinical events was considerably lower in Russia/Georgia and no impact of spironolactone at all on any of the goals was identified regarding the patients from Russia/Georgia. This post hoc analysis therefore suggested a possible therapeutic effect of spironolactone in the Americas, as well as in the populations of similar characteristics. Most studies accept a definition only based on the heart failure with a preserved left ventricular ejection fraction. The study points to the need to further elaborate this definition which also has to consider changes of the left ventricular diastolic function when defining a diastolic heart failure.

Key words: diastolic heart failure – spironolactone – TOPCAT study

Úvod

Zatímco léčba srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory doznala v posledních 20 letech velkého pokroku (inhibitory ACE, betablokátory a antagonisty mineralokortikoidních receptorů) a mortalita

poklesla téměř 3krát, léčba srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory stále postrádá účinnou léčbu podpořenou důkazy opírajícími se o medicínu založenou na důkazech. Tito pacienti mají typicky hypertenzi, diabetes mellitus a jsou starší. Výskyt srdečního

selhání se zachovalou ejekční frakcí vzhledem ke stárnutí populace a zvyšujícímu se výskytu obezity a diabetu stále stoupá.

Studie CHARM-Preserved trial [1] zkoumala vliv kan-desartanu u pacientů se srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí levé komory a studie I-PRESERVE [2] pak vliv irbesartanu rovněž u pacientů se srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí levé komory. Obě studie nezjistily významný účinek léčby AT₁ blokátory. Studie DIG-PEF [3] rovněž nezjistila příznivý účinek digoxinu u pacientů se srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí levé komory. Všechny tři studie skončily bohužel tedy negativně.

V žádné z těchto tří studií nebyla však určována diastolická funkce levé komory. Caruana et al [4] však již v roce 2000 upozorňovali na to, že starší pacienti poslaní z klinické praxe pro „srdeční selhání“ mívají mnohdy příznaky vysvětlitelné buď jejich obezitou, nebo chronickou obstrukční chorobou plicní, a že srdeční selhání ve skutečnosti nemají.

Jedinou studií, která měřila diastolickou funkci echokardiograficky, byla studie PEP-CHF (Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure) [5]. Tato studie vyžadovala potvrzení diagnózy diastolické funkce echokardiografií. Studie PEP-CHF [5] byla jednorocní, randomizovaná, dvojité slepá studie porovnávající účinek inhibitoru ACE perindoprilu a placebo na mortalitu a morbiditu u starších pacientů s chronickým srdečním selháním na podkladě diastolické dysfunkce levé komory. Studie se účastnilo 850 pacientů s diastolickým srdečním selháním. Ostatní studie se spokojily s přítomností chronického srdečního selhání a zachovalé systolické funkce levé komory.

Důkaz diastolické dysfunkce levé komory ve studii PEP-CHF vyžadoval přítomnost alespoň 2 ze 4 následujících echokardiografických kritérií (alespoň 1 kritérium muselo být přítomné):

- WMI (wall motion index) LK 1,4–1,6
- rozměr levé síně > 25 mm/m² BSA nebo > 40 mm
- známky hypertrofie levé komory (tloušťka septální stěny nebo PLVW – tloušťka zadní stěny LK ≥ 12 mm)/ PLVW – posterior left ventricular wall
- dopplerovské známky dysfunkce LK (alespoň 1 kritérium muselo být přítomno)

Tato kritéria zahrnovala:

- poměr E/A < 0,5 nebo DCT (decelerační čas) > 280 ms nebo
- IVRT (izovolumický relaxační čas) > 105 ms

Přítomnost fibrilace síní byla považována za ekvivalent známek poruchy plnění levé komory.

Po jednom roce prokázal perindopril zlepšení symptomů a zvýšení tolerance zátěže, snížení počtu neplánovaných hospitalizací o 37 %, perindopril snížil dále počet dnů strávených na lůžku z celkových nebo kardiovaskulárních příčin. Větší účinek byl ve studii zjištěn u pacientů mladších 75 let, u nemocných po infarktu

myokardu a u nemocných se systolickým tlakem > 140 mm Hg.

Existují však rozpory týkající se definice srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory. Diastolická dysfunkce se totiž vyskytuje často u hypertoniků bez přítomnosti srdečního selhání. Někteří autoři také navrhuji definici opírající se o symptomy a známky srdečního selhání, zvýšení BNP, zvětšení levé síně + ev. fibrilaci síní, a přítomnost strukturálního srdečního onemocnění. Zvýšení biomarkeru BNP nemusí být totiž vždy přítomné.

Správnější je definice opírající se o symptomy a známky srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory, zvětšení levé síně (+ fibrilace síní) a přítomnost strukturálního onemocnění.

Antagonisté mineralokortikoidních receptorů

Antagonisté mineralokortikoidních receptorů zlepšují prognózu pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí levé komory.

V roce 1999 byla dokončena prospektivní studie RALES [6] s placebovou skupinou sledující vliv spironolaktonu na chronické srdeční selhání. Spironolakton byl podáván v této studii pouze nemocným se středně těžkým a těžkým chronickým srdečním selháním (NYHA III nebo IV) v denní dávce 25 mg (ev 50 mg) a do studie nebyli zařazeni nemocní s renální dysfunkcí. Spironolakton vedl v této studii k významnému snížení celkové mortality o 27 %. Studie prokázala také významné snížení mortality na náhlou smrt o 25 % ve skupině nemocných léčených spironolaktonem a došlo též k významnému snížení mortality na progresi chronického srdečního selhání o 28 %. V této studii byl spironolakton podáván pouze u nemocných ve stadiu NYHA III-IV léčených inhibitory ACE, kličkovými diuretiky a ev digoxinem a betablokátory. Výrazný léčebný účinek spironolaktonu byl způsoben tím, že potlačil působení aldosteronu na tvorbu vaziva v myokardu, a tím měl i výrazný preventivní účinek proti náhlé smrti.

Eplerenon je nový selektivní antagonist aldosteronových receptorů, který blokuje mineralokortikoidní receptory, ale neovlivňuje na rozdíl od spironolaktonu glukokortikoidní, progesteronové nebo androgenové receptory. Studie EPHESUS [7] prokázala u pacientů s akutním infarktem myokardu (léčba zahájena mezi 3.–14. dnem po vzniku AIM, průměrně za 7 dní), že léčba eplerenonem vede k významnému snížení celkové mortality o 15 % a také k významnému snížení výskytu náhlé srdeční smrti o 21 % ($p = 0,03$). Nicméně snížení relativního rizika bylo ve studii EPHESUS menší nežli ve studii RALES. Mohlo to být způsobeno skutečností, že nemocní ve studii EPHESUS byli daleko častěji léčení betablokátory nežli nemocní ve studii RALES (75 % oproti 11 %), dále skutečností, že průměrná ejekční frakce levé komory pacientů byla ve studii EPHESUS vyšší (33 %) nežli ve studii RALES (25 %). Navíc nemocní ve studii EPHESUS dostávali optimální léčbu; byli léčení nejen kombinací ACE

inhibitorů nebo AT₁ blokátorů a betablokátorů, ale také hypolipidemiky, ASA a revaskularizací.

Výhodou eplerenonu oproti spironolaktону je skutečnost, že ve studii EPHEsus nevedl ke vzniku gynekomastie, poruch menstruačního cyklu nebo impotence. Eplerenon je tak obohacením léčebné palety u nemocných po akutním infarktu se srdečním selháním, ale nelze jej použít pro riziko vzniku závažné hyperkalemie u nemocných s poruchou ledvinové funkce a u nemocných s výchozí zvýšenou hladinou draslíku.

Cílem studie EMPHASIS-HF [8] bylo zjistit, zda léčba eplerenonem bude účinná i u pacientů s lehčím stupněm systolického srdečního selhání – stádium NYHA II. Studie zahrnovala 2 737 pacientů se systolickým srdečním selháním stadia NYHA II a ejekční frakcí levé komory $\leq 30\%$, nebo $> 30\text{--}35\%$ a současně s trváním QRS > 130 ms na EKG, věku nejméně 55 let. Mezi vylučovací kritéria patřily stádium NYHA III nebo IV, sérové kalium $> 5,0$ mmol/l, propočtená glomerulární filtrace < 30 ml/min/1,73 m² a nutnost podávání kalium šetřícího diuretika.

Pacienti byli randomizováni buď k léčbě eplerenonem (do maximální dávky 50 mg) nebo placebem. Léčba byla zahájena dávkou 25 mg eplerenonu 1krát denně a dávka byla zvýšena po 4 týdnech na 50 mg 1krát denně (nebo zahájena dávkou 25 mg podávanou obden a zvýšena na 25 mg denně).

Tato léčba byla přidána ke stávající léčbě. Primárním cílem byla kombinace kardiovaskulární úmrtnosti a hospitalizace pro srdeční selhání při léčbě eplerenonem oproti placebu. Již druhá analýza zjistila, že bylo dosaženo významného rozdílu mezi eplerenonem a placebem v primárním cíli a nezávislý Data Safety Monitoring Committee doporučil přerušení studie.

Léčba eplerenonem vedla ve studii EMPHASIS-HF k poklesu primárního cíle studie (kardiovaskulární mortalita/hospitalizace pro srdeční selhání) o 37 % ($p < 0,001$). Také celková mortalita významně poklesla o 24 % ($p = 0,01$) a stejně tak kardiovaskulární mortalita (pokles o 24 %, $p = 0,02$). Výskyt hospitalizací pro srdeční selhání se významně snížil léčbou eplerenonem o 39 %, $p < 0,001$. Stojí za zmínku, že roční mortalita činila ve studii RALES 25 %, ale ve studii EMPHASIS-HF jen 9 %, což podporuje závěry studie EMPHASIS-HF, že do této studie byli zařazeni pacienti s mírnější formou srdečního selhání.

Studie TOPCAT – Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist

Autoři studie TOPCAT hodnotili účinky spironolaktону u pacientů se srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí levé komory.

Studie TOPCAT byla randomizovanou, dvojité slepou studií 3 445 pacientů se symptomatickým srdečním selháním a ejekční frakcí levé komory $\geq 45\%$, léčenou spironolaktónem (v dávce 15–45 mg denně) nebo placebem. Primárním cílem studie byla kombinace kardiovaskulární mortality, zvládnuté srdeční zástavy, nebo hospitalizace pro léčbu srdečního selhání.

Po průměrné době sledování 3,3 let se primární cíl vyskytl u 320 z 1 723 pacientů skupiny léčené spironolaktónem (18,6 %) a u 351 z 1 723 pacientů léčených placebem (20,4 %; HR 0,89; 95% CI 0,77–1,04; $p = 0,14$). Z komponent primárního cíle byl jen výskyt hospitalizace pro srdeční selhání významně nižší ve skupině léčené spironolaktónem oproti placebové skupině – 206 pacientů (12,0 %) oproti 245 pacientům (14,2 %) ve skupině léčené placebem – HR 0,83; 95% CI 0,69–0,99; $p = 0,04$. Ani celková mortalita ani hospitalizace pro jakoukoliv příčinu nebyly spironolaktónem významně sníženy.

Léčba spironolaktónem byla provázena zvýšením sérového kreatininu a dvojnásobným zvýšením výskytu hyperkalemie (18,7 % vs 9,1 % v placebové skupině). Při časté monitoraci nebyly zjištěny významné rozdíly ve výskytu závažných nežádoucích příznaků, hladině koncentrace sérového kreatininu (265 μ mol/l nebo vyšší) nebo dialýze.

Závěrem lze říci, že u pacientů se srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí levé komory nesnížila léčba spironolaktónem výskyt primárního kombinovaného cíle.

Pfeffer et al provedli post-hoc analýzu studie TOPCAT a překvapivě zjistili až téměř 4násobný rozdíl ve výskytu kombinovaného cíle mezi 1 678 pacienty randomizovanými v Rusku a Gruzii v porovnání se 1 767 pacienty zahrnutými do studie v USA, Kanadě, Brazílii a Argentíně (Ameriky).

Pacienti z Ruska/Gruzie byli mladší, fibrilace síní a diabetes mellitus se u nich vyskytovaly méně často, ale prodělali častěji dřívější infarkt myokardu nebo hospitalizaci pro srdeční selhání. Pacienti z Ruska/Gruzie měli také nižší ejekční frakci levé komory srdeční a hladinu kreatininu, ale měli vyšší diastolický tlak ($p < 0,001$ pro všechny parametry). Hyperkalemie a dvojnásobná hladina kreatininu se vyskytovaly pravděpodobněji a hypokalemie se vyskytovala méně pravděpodobně u pacientů léčených v Amerikách bez významného léčebného efektu v Rusku/Gruzii.

Výskyt všech klinických příhod byl výrazně nižší v Rusku/Gruzii a u pacientů z Ruska/Gruzie nebyl zjištěn žádný zjištělý dopad spironolaktónu na jakýkoliv cíl. Naproti tomu, v Amerikách výskyt primárního cíle, kardiovaskulární mortality a hospitalizace pro srdeční selhání byly významně sníženy spironolaktónem.

Tato post-hoc analýza tedy ukázala na možný léčebný účinek spironolaktónu v Amerikách.

Běžně se diagnóza HF-PEF opírá o známky nebo symptomy srdečního selhání, normální nebo jen mírně abnormální ejekční frakci levé srdeční komory a známky diastolické dysfunkce levé komory. Ta bohužel nepatřila mezi vstupní kritéria studie TOPCAT [9,10].

Ve svém edičním článku upozornili Rossignol a Zannad [11] na kritéria diagnostiky HF-PEF použitá ve studii TOPCAT (podle Pitta et al).

Srdeční selhání je definováno takto:

Jeden symptom musí být přítomen v době screeningu a jedna klinická známka musí být přítomna v posled-

ních 12 měsících. Symptomy (musí být přítomen alespoň jeden v době screeningu): paroxysmální noční dušnost, ortopnoe nebo dušnost při mírné nebo střední zátěži. Klinické známky (alespoň 1 v posledních 12 měsících): jakékoliv chrůpky po zakašlání, jugulární žilní tlak ≥ 10 cm H₂O, otoky dolních končetin nebo RTG hrudníku ukazující pleurální výpotek, kongesci plic nebo kardiomegalii.

Ejekční frakce levé komory (optimálně získaná echokardiografií, i když radionuklidová ventrikulografie a angiografie jsou přípustné) ≥ 45 % (měřeno lokálně). Hodnota ejekční frakce musí být získána během 6 měsíců před randomizací a po jakémkoliv infarktu myokardu nebo jiné příhodě, která by mohla ovlivnit ejekční frakci.

Nejméně jedna hospitalizace v posledních 12 měsících, pokud srdeční selhání tvořilo větší komponentu hospitalizace (přechodné srdeční selhání jako komponenta infarktu myokardu nepatří) nebo BNP v posledních 30 dnech ≥ 100 pg/l nebo N-terminální pro-BNP ≥ 360 pg/l nevysvětlitelné jinou chorobou. V této definici chybí známky diastolické dysfunkce levé komory.

Anamnéza hospitalizace pro srdeční selhání, i když často používaná ke zvýšení počtu příhod ve studiích srdečního selhání, je velice slabým a možná kritériem vedoucím k chybám, pokud se používá jako hlavní kritérium k posouzení choroby, pro kterou byli zařazeni pacienti do studie TOPCAT, zejména bez použití natriuretických peptidů nebo lépe známek diastolické dysfunkce levé komory. Hranice pro přijetí pacienta pro srdeční selhání do nemocnice kolísají značně v různých geografických oblastech a hospitalizace by se nadále neměly používat ve studiích HF-PEF bez současného použití jiných silných kritérií, jako jsou natriuretické peptidy nebo známky diastolické dysfunkce. Ta se opírá o zvětšení levé síně, známky hypertrofie levé komory, E/A $< 0,5$ nebo fibrilaci síní. Vždyť se může vyskytnout mylně poslané „srdeční selhání“ k hospitalizaci vysvětlitelné obezitou nebo chronickou obstrukční chorobou plicní.

Kristensen et al [12] analyzovali výsledky mezinárodních geografických regionů ve studii I-PRESERVE (Irbesartan in Heart Failure with Preserved systolic function), dále ve studiích CHARM-Preserved trial (the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity trial), CHARM-Alternative a CHARM-Added HF-REF a ve studii CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in HF-REF).

Hrubá data hospitalizace pro srdeční selhání se lišila podle geografické oblasti, a víc ještě pro HF-PEF nežli pro HF-REF.

Výskyt u pacientů s HF-PEF byl nejvyšší v USA/Kanadě (počet hospitalizací pro srdeční selhání činil 7,6 na 100 pacientů/let ve studii I-PRESERVE a 8,8 ve studii CHARM-Preserved), intermediární v západní Evropě (4,8/100 pacientů/let a 4,7/100 pacientů/let) a nejnižší ve východní Evropě/Rusku (3,3/100 pacientů/let a 2,8/100 pacientů/let).

Rozdíl mezi USA/Kanada oproti východní Evropě/Rusku přetrvával i po adjustaci na hlavní prognostické veličiny: adjustované HR byly 1,34 (95% CI 1,01–1,74; $p = 0,04$) ve studii I-PRESERVE a 1,85 (95% CI 1,17–2,91; $p = 0,01$) ve studii CHARM-Preserved.

Ve studiích srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory byl výskyt hospitalizací pro srdeční selhání mírně nižší v západní Evropě v porovnání s jinými oblastmi. Pokud se týče celkové mortality a kardiovaskulární mortality, bylo nalezeno jen málo rozdílů jak pro HF-REF, tak pro HF-PEF.

Zjištěné rozdíly ve výskytu klinických příhod ukazují na mezinárodní geografické rozdíly v jedné nebo více definicích a diagnóz srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory a ukazují také na rozdíly v rizikovém profilu pacientů zavzatých do studií, které by měly mít dopad při plánování budoucích globálních studií.

Závěr

Jaké jsou závěry těchto studií? Chybění definitivních důkazů o léčbě srdečního selhání s PEF pokračuje a při chybění nových dat v blízké budoucnosti musíme použít při rozhodování o léčbě srdečního selhání s PEF nejlepší možnou informaci. Studie TOPCAT samotná sice skončila neutrálně, ale prokázala pokles hospitalizací pro srdeční selhání.

Post-hoc regionální analýza však ukázala, že studie byla provedena ve dvou zcela rozdílných populacích pacientů. Je třeba zdůraznit, že pouze kohorta populace z Amerik vykazovala charakteristiky pozorované i v jiných randomizovaných studiích a hlavně počet příhod, který byl očekáván u pacientů se srdečním selháním s PEF. Naproti tomu pacienti zařazení do studie TOPCAT z Ruska/Gruzie nevykazovali předpokládaný výskyt morbidit a mortality očekávaný u pacientů se symptomatickým srdečním selháním s PEF i většiny farmakologických reakcí na spironolakton.

Ačkoliv post-hoc analýzy bývají spojené s rizikem, přece jen mohou poskytnout důležitou dodatečnou informaci. Tato informace nám ukázala, že v Amerikách došlo ke zlepšení prognózy (poklesu primárního cíle studie TOPCAT, tj. poklesu kardiovaskulárních úmrtí a hospitalizací pro srdeční selhání) s průvodním rizikem hyperkalemie a zvýšení kreatininu při léčbě spironolaktonem. Při chybění silnějších dat uvedené nálezy zjištěné Pfefferem et al mohou být informativní pro lékaře, kteří se klinicky rozhodují o léčbě srdečního selhání s PEF u pacientů s podobným rizikovým profilem jako pacienti v Amerikách.

Literatura

1. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362(9386): 777–781.
2. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ et al. I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359(23): 2456–2467.

3. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the Ancillary Digitalis Investigation Group trial. *Circulation* 2006; 114(5): 397–403.
4. Caruana L, Petrie M, Davie AP, McMurray JJ. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from “diastolic heart failure” or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *Br Med J* 2000; 321(7255): 215–218.
5. Cleland JG, Tendera H, Adamus J et al. PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people of chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27(19): 2338–2345.
6. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341(10): 709–717.
7. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364(1): 11–21.
8. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348(14): 1309–1321.
9. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF et al. TOPCAT Investigators. Spiro-lactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370(15): 1383–1392.
10. Pfeffer MA, Clagett B, Assmann SF et al. Regional Variation in Patients and Outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circulation* 2015; 131(1): 34–42.
11. Rossignol P, Zannad F. Regional Differences in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Trials. When Nephrology Meets Cardiology but East Does Not Meet West. *Circulation* 2015; 131(1): 7–10.
12. Kristensen S, Køber L, Jhund PS et al. International Geographic Variation in Event Rates in Trials of Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 2015; 131(1): 43–53.

prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, FAHA, FCMA
✉ widimsky@seznam.cz

Klinika kardiologie IKEM, Praha
www.ikem.cz

Doručeno do redakce 3. 3. 2015
Přijato po recenzi 10. 3. 2015