

Pokroky v léčbě srdečního selhání

Filip Málek

Kardiologická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Homolce, Praha

Pokroky ve farmakoterapii přinesly nové možnosti léčby srdečního selhání. Léčba srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí má čtyři základní pilíře – základní léky. Aktualizace doporučených postupů rozšířila možnosti léčby pro srdeční selhání s mírně sníženou a zachovalou ejekční frakcí levé komory. Kromě inhibitorů sodíkoglukózového ko-transportéru 2 je novou nadějí pro pacienty se srdečním selháním a ejekční frakcí levé komory nad 40 % selektivní nesteroidní antagonist mineralokortikoidních receptorů – finerenon.

Klíčová slova: farmakoterapie, léky ovlivňující průběh srdečního selhání, glifloziny, finerenon.

Advances in the treatment of heart failure

Advances in pharmacotherapy have brought new possibilities in the treatment of heart failure. Therapy of heart failure with reduced ejection fraction has four basic pillars – fundamental drugs. Update of heart failure guidelines extended new options in the treatment of heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction. In addition to sodium glucose co-transporter 2 inhibitors, it is a hope for patients with heart failure and ejection fraction over 40 % selective non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist – finerenon.

Key words: pharmacotherapy, heart failure disease modifying drugs, gliflozins, finerenon.

Úvod

Farmakologická léčba srdečního selhání zaznamenala v posledních 30 letech dramatický rozvoj. Největší pokroky jsou patrné v terapii pacientů s chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí levé komory (HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction, $\leq 40\%$), a to díky poznatkům o významu neurohumorální aktivity v patofyziologii srdečního selhání. Díky novým poznatkům a vývoji nových farmak se objevila naděje i pro pacienty s ejekční frakcí levé komory $> 40\%$, kteří spadají do kategorie srdečního selhání s mírně sníženou ejekční frakcí levé komory (EF LK) – HFmrEF (heart failure with mildly reduced ejection fraction) a kategorie HFpEF – srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory (HFpEF).

Farmakoterapie HFrEF

Zcela zásadním pokrokem ve farmakoterapii HFrEF je definice lékových skupin, které modifikují průběh srdečního selhání bez ohledu na etiologii srdeční dysfunkce. Jedná se o základní léky (fundamental drug groups), které mají vědecké důkazy o snížení mortality a morbidit pacientů s HFrEF, a které tak tvoří základní pilíře farmakoterapie srdečního

selhání typu HFrEF. Důležitým poznatkem je, že efekt kombinace čtyř základních lékových skupin je v ovlivnění průběhu srdečního selhání aditivní (Tab. 1) (1–4).

Mezi lékové skupiny modifikující průběh srdečního selhání typu HFrEF (disease modifying drugs) patří: inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), betablokátory (BB), antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA) a inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2i – glifloziny). Antagonisté receptoru angiotenzinu 2 a inhibitory neprilysinu (ARNI – angiotenzin receptor and neprilysin inhibitors), které jsou představovány sakubitril-valsartanem, patří také mezi základní pilíře léčby jako náhrada ACEI v případech, že u pacientů zůstává těžká dysfunkce levé komory a pokračující symptomy (Tab. 2).

Léky základní skupiny byly testovány u symptomatických pacientů s HFrEF obvykle ve funkční třídě NYHA $\geq$ II (NYHA II–IV). Zlepšení funkční třídy NYHA po terapii není důvodem k přerušení terapie, proto léčba u pacientů ve třídě NYHA I (pacienti bez příznaků díky terapii) pokračuje všemi čtyřmi základními skupinami (Tab. 3). To se týká i pacientů, u kterých dojde díky farmakoterapii k reverzní remodelaci levé komory se zvýšením ejekční frakce. Tato kategorie

nemocných se označuje termínem HFimpEF (HF with improved EF), kdy z původní kategorie HFrEF dojde ke zvýšení EF alespoň o 10 %, pacienti se tak mohou dostat do skupiny HFmrEF nebo HFpEF (případně i normální EF). I u těchto pacientů se doporučuje pokračovat v optimální farmakoterapii.

Do skupiny léků pro specifické podskupiny pacientů patří ty, jejichž efekt byl prokázán v určité populaci pacientů se srdečním selháním. Antagonisté receptoru angiotenzinu II (angiotensin receptor blockers – sartany) mají menší množství vědeckých důkazů než ACEI. Používají se proto jen při intoleranci ACEI. Mohou být použity i u pacientů, kteří netolerují ARNI z důvodu symptomatické hypotenze. Ivabradin je blokátor If kanálů v sinusovém uzlu, u pacientů se sinusovým rytmem snižuje tepovou frekvenci. U pacientů s HFrEF a zvýšenou tepovou frekvencí i při terapii betablokátory ivabradin snížil riziko KV úmrtí a hospitalizace pro srdečního selhání. Do specifické podskupiny patří dale orální aktivátor guanylátcyklázy vericiguat, který je efektivní u pacientů po dekompenzaci srdečního selhání. Parenterálně podané preparáty železa u pacientů po dekompenzaci srdečního selhání a s průkazem deficitu železa snižují riziko rehospitalizace po dekompenzaci a zlepšují kvalitu života a toleranci zátěže. Kombinace hydralazin/isosorbidinitrát snížila mortalitu pacientů s pokročilým srdečním selháním u černošské populace, tato kombinace není v Česku dostupná. Mezi další léky pro terapii srdečního selhání patří diuretika a digoxin. Diuretika nemají důkazy pro snížení mortality, jsou však nezbytnou součástí léčby k odstranění kongesce a udržení euolemie. Digoxin nesnižuje mortalitu pacientů, má však své místo v léčbě pacientů s pokročilým srdečním selháním a u nemocných s fibrilací síní ke kontrole tepové frekvence. Riziko toxicity digoxinu stoupá s jeho vyšší koncentrací v séru pacientů, proto je nutné hladiny digoxinu monitorovat.

Součástí farmakoterapie srdečního selhání HFrEF je titrace dávek léků do maximálních, respektive maximálně tolerovaných, které byly použity v klinických studiích. Titrace dávky se týká léků, jejichž efekt na snížení rizika mortality a morbiditu je prokazatelně závislý na jejich dávce. To se týká lékových skupin ACEI, ARNI, BB a MRA v základní skupině a ARB, ivabradinu a vericiguatu pro specifické podskupiny pacientů.

Tab. 1. Modulační patofyziologických cest ovlivňující průběh srdečního selhání HFrEF

Pět patofyziologických cest	Čtyři hlavní lékové skupiny	Další léky
Cíle:		Další cíle
Angiotenzin II Noradrenalin Aldosteron Neprilysin SGLT	ACE/ARB/ARNI Betablokátory MRA iSGLT2	Ivabradin (SR, TF ≥ 70 /min) Hydralazin/nitrát (černoši) Vericiguat (zhoršené srdeční selhání)

Výjimku tvoří glifloziny v základní skupině léků, kde je jednotná dávka dapagliflozinu a empagliflozinu 10 mg. Snahu o dosažení maximální dávky s průkazem účinnosti označujeme jako optimalizaci farmakoterapie. Zahajovací a cílové dávky, kterých bylo dosaženo v klinických studiích, ukazuje tabulka (Tab. 4). U ambulantních pacientů s nově zjištěným srdečním selháním se doporučuje včasné zahájení léčby kombinací základních léků s časnou titrací a snahou o dosažení maximálních tolerovaných dávek do tří měsíců, případně dříve.

U pacientů s akutní dekompenzací srdečního selhání je optimalizace farmakoterapie klíčovým krokem ke zlepšení prognózy pacientů. Touto problematikou se zabývala studie STRONG-HF. Její výsledky vedly také k rozšíření aktualizace doporučení pro péči o pacienty s akutním srdečním selháním (5). Do studie STRONG-HF (The Safety, Tolerability and Efficacy of Rapid Optimization of Heart Failure) byli zařazení pacienti přijatí do nemocnice pro akutní srdeční selhání: jak de novo, tak s dekompenzací chronického srdečního selhání. Pacienti byli před propuštěním z nemocnice randomizováni ke standardní ambulantní péči a k intenzivní ambulantní péči. Standardní péče zahrnovala běžnou péči o pacienty po prouštění. Intenzivní ambulantní péče zahrnovala časné a následné kontroly s titrací léků s cílem dosáhnout 100 % doporučené dávky v následujících šesti týdnech. Součástí intenzivní ambulantní péče byly klinické a laboratorní kontroly včetně stanovení koncentrace NT-proBNP. Primárním sledovaným ukazatelem byla rehospitalizace pro srdeční selhání nebo celková mortalita během 180 dnů. Do studie bylo randomizováno 1078 pacientů, 542 pacienti k intenzivní ambulantní péči a 536 nemocných ke standardní péči. Výsledky byly významné ve prospěch intenzivní ambulantní péče. Více pacientů v intenzivní skupině dosáhlo maximální dávky ACEI, ARB nebo ARNI, BB a MRA. Úmrtí a rehospitalizace pro srdeční selhání bylo významně nižší u pacientů v intenzivní ambulantní péči než u pacientů se standardní péčí. V intenzivní ambulantní péči došlo k větší dekongesci, ke zlepšení funkční třídy NYHA a k poklesu NT-proBNP. Intenzivní ambulantní péče po akutní dekompenzaci srdečního selhání s rychlou titrací dávek léků a klinickými a laboratorními kontrolami byla bezpečná a vedla ke snížení rizika úmrtí a rehospitalizace pro srdeční selhání. Doporučený postup optimalizace léčby srdečního selhání ukazuje tabulka 5.

Tab. 2. Základní, specifické a další léky pro terapii HFrEF

Základní léky	Léky pro specifické podskupiny	Další léky
ACEI/ARNI Betablokátory MRA iSGLT2	ARB Ivabradin Hydralazin/ isosorbidinitrát Vericiguat Karboxymaltóza železa	Digoxin Diuretika

Tab. 3. Základní léky pro terapii HFrEF podle pokročilosti srdečního selhání

Léková skupina	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACEI	Ano	Ano	Ano	Ano
BB	Ano	Ano	Ano	Ano
MRA	Ano	Ano	Ano	Ano
ARNI	Ano	Ano	Ano	Ano
iSGLT2	Ano	Ano	Ano	Ano

Tab. 4. Úvodní a cílové dávky léků pro srdeční selhání

Léková skupina/léčivo	Úvodní dávka	Cílová dávka
Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu		
Enalapril	2,5 mg 2x denně	10–20 mg 2x denně
Lisinopril	2,5–5 mg denně	20–40 mg denně
Ramipril	1,25–2,5 mg denně	10 mg denně
Trandolapril	1 mg denně	4 mg denně
Blokátory receptoru angiotenzinu		
Kandesartan	4–8 mg denně	32 mg denně
Valsartan	20–40 mg 2x denně	160 mg 2x denně
Losartan	25–50 mg denně	50–150 mg denně
Inhibitory neprilysinu a receptoru angiotenzinu		
Sakubitril-valsartan	49/51 mg 2x denně 24/26 mg 2x denně při sTK < 110 mm Hg	97/103 mg 2x denně
Betablokátory		
Bisoprolol	1,25 mg denně	10 mg denně
Karvedilol	3,125 mg 2x denně	25–50 mg 2x denně
Metoprolol sukcinát	12,5–25 mg denně	200 mg denně
Nebivolol	1,25 mg	10 mg denně
Antagonisté mineralokortikoidních receptorů		
Eplerenon	25 mg denně	50 mg denně
Spironolakton	12,5–25 mg denně	25 mg 2x denně
Finerenon	10 mg denně	20 mg denně
Blokátory If kanálu		
Ivabradin	5 mg 2x denně	7,5 mg 2x denně
Aktivátory guanylátcyklázy		
Vericiguat	2,5 mg denně	10 mg denně

Tab. 5. Doporučený postup optimalizace léčby HFrEF

Terapeutické cíle			
Blokáda ACE/angiotenzinu II/ Nepřilysinu	Blokáda noradrenalinu	Blokáda aldosteronu	Blokáda SGLT2
ACEI/ARNI	Betablokátory	MRA	iSGLT2
Nejlepší volba – kombinace všech 4 skupin			
Dosažení cílové dávky u všech lékových skupin			Není nutaná titrace dávky!

Upraveno podle: Martin CN, Eur J Heart Fail 2019; Lam C.S.P., Circulation 2020

Farmakoterapie HFmrEF a HFpEF

Do roku 2021 se doporučení odborných společností u pacientů s HFmrEF a HFpEF zaměřovala na empirickou léčbu arteriální hypertenze, odstranění ischemie myokardu a kontrolu rytmu nebo tepové frekvence u nemocných s fibrilací síní. Lékové skupiny ACEI, ARB, BB, MRA a ARNI byly uvedeny jako léky, které mohou být zváženy pro léčbu HFmrEF s cílem snížit riziko hospitalizace pro srdeční selhání a úmrtí. ARNI, MRA případně ARB mohou být zváženy u žen bez ohledu na EF LK a u mužů s EF LK menší než 55–60 %.

Zcela zásadní novinkou v léčbě HFmrEF a HFpEF je použití iSGLT2 – tedy u pacientů s EF LK > 40 %. Snížení rizika kombinovaného výsledku úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání bylo prokázáno pro pacienty se srdečním selháním a EF LK > 40 % pro empagliflozin a dapagliflozin (6, 7). Inhibitory SGLT2 jsou nyní doporučeny pro pacienty s HFmrEF a HFpEF v nejvyšší třídě doporučení. Glifloziny jsou jediné léky, které ovlivňují průběh srdečního selhání HFpEF. Jedná se o velmi heterogenní skupinu pacientů s řadou komorbidit. Diuretika jsou nezbytná v případě kongesce. Vždy je nutné pátrat po příčině srdečního selhání v kategorii HFpEF a léčit tuto příčinu (například ischemickou

chorobu srdeční, arteriální hypertenzi, fibrilaci síní). Některé vzácnější příčiny HFpEF (ale i HFmrEF) jsou léčebně ovlivnitelné. Příkladem může být transthyretinová amyloidóza (lék tafamidis) nebo hypertrofická obstrukční kardiomyopatie (mavacamten) (8,9).

Další novinkou jsou výsledky studie FINEARTS-HF, která testovala efekt finerenonu u pacientů s chronickým srdečním selháním s EF > 40 % (10). Finerenon je vysoce selektivní nesteroidní antagonist mineralokortikoidních receptorů, snižuje proteinurii mnohem efektivněji než eplerenon. Finerenon má 500krát větší afinitu k receptorům pro aldosteron než k receptorům pro glukokortikoidy, androgeny a progesteron. Finerenon má dlouhý poločas (8,5 hodiny) a vysokou biologickou dostupnost (94 %). Finerenon má významně nižší riziko hyperkalemie a zhoršení renálních funkcí než spironolakton. Finerenon prokázal potenciál v prevenci KV příhod a srdečního selhání u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin (11–13). Ve studii FINEARTS-HF snížil finerenon v dávce 20 až 40 mg jednou denně ve srovnání s placebem statisticky významně riziko zhoršení srdečního selhání a úmrtí z kardiovaskulárních příčin, a stal se tak další nadějí pro pacienty s HFmrEF a HFpEF.

Závěry

Moderní farmakoterapie se opírá o čtyři základní pilíře léčby u pacientů s HFrEF. Hlavním principem léčby je kombinace všech čtyř základních skupin s titrací dávek do maximálních tolerovaných. Včasná optimalizace farmakoterapie je nezbytná jak u pacientů s nově zjištěným srdečním selháním, tak i u nemocných po epizodě akutního srdečního selhání.

Podle posledních poznatků průběh srdečního selhání u pacientů s EF > 40 % ovlivňují glifloziny – empagliflozin a dapagliflozin a nově selektivní nesteroidní MRA finerenon. Finerenon je zatím schválen pro prevenci kardiovaskulárních a renálních příhod u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin s mikroalbuminurií. Indikaci k léčbě HFmrEF a HFpEF můžeme očekávat v následujících doporučeních pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání.

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:** Podpořeno MZ ČR – RVO (Nemocnice Na Homolce – NNH, 00023884), IG240501. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou 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*. 2021;42:3599-3726.
- 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*. 2023;OO:1-13.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:e895-e1032.
- Málek F, Veselý J, Pudil R, et al. Doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání 2021: Pracovní skupina pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti (ESC) se zvláštním přispěním Evropské asociace srdečního selhání ESC. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. Překlad zkráceného dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa*. 2022;64(Suppl. 3):4-55.
- Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, 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*. 2022;400:1938-1952.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction *N Engl J Med*. 2021, doi: 10.1056/NEJMoa210703.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. For the DELIVER Trial Committees and Investigators Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction *N Engl J Med*. 2022;387:1089-1098.
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni Bet al. ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018 Sep 13;379(11):1007-1016.
- Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396:759-69. 10. 1016/S0140-6736(20)31792-X.
- Solomon SD, McMurray JJ, Vaduganathan M, et al., for the FINEARTS-HF Committees and Investigators. Finerenone in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2024;391:1475-85.
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al.; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:2219-2229.
- Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al.; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385:2252-2263.
- Dvořák R, Souček M. Finerenon: další možnost léčby u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a diabetem 2. typu. *Vnitř Lék*. 2023;69(5):335-338.