

## Léčebný algoritmus HFpEF

U pacientů s HFpEF se doporučuje screening a léčba kardiovaskulárních i nekardiovaskulárních přidružených onemocnění, a tím doporučen v péči o ně končí, protože dostupné provedené studie s ACEI, ARB, MRA, digoxinem a ARNI neprokázaly snížení morbiditu a mortality.

## SGLT2 inhibitory v léčbě HFmrEF a HFpEF

V randomizované, placebem kontrolované studii III. fáze EMPEROR–Preserved bylo zahrnuto celkem 5 988 pacientů. V aktivní větvi byli léčeni 10 mg empagliflozinu jednou denně. Primární sledovaný parametr sledoval kompozit kardiovaskulární mortality a hospitalizace pro srdeční selhání. Zahnutí byli dospělí nemocní s EF LK nad 40 % (tzn. pacienti s HFpEF a HFmrEF). Randomizováni byli pacienti se zvýšenou koncentrací NT–proBNP (stratifikované na základě přítomnosti fibrilace síní), se symptomy srdečního selhání třídy II–IV dle klasifikace NYHA a s přítomností strukturálních změn na srdci nebo hospitalizací v posledních 12 měsících. Během mediánu sledovaného období 26,2 měsíce vykázal empagliflozin 21% relativní snížení rizika primárního sledovaného parametru (13,8 vs. 17,1 %; HR = 0,79; 95% CI 0,69–0,90;  $p < 0,001$ ), k zabránění jedné příhody (NNT) bylo nutné léčit uspokojivých 31 nemocných. První a následující hospitalizace pro srdeční selhání byly v empagliflozinové větvi rovněž signifikantně méně časté (HR = 0,73). Tento účinek byl konzistentní bez ohledu na přítomnost diabetu a ve všech dalších sledovaných podskupinách rozdělených podle věku, pohlaví, rasy, přítomnosti fibrilace síní, výchozí EF LK, klasifikace NYHA nebo funkce ledvin nebo užívání MRA. Hlavním účinkem léčby empagliflozinem bylo snížení hospitalizací pro srdeční selhání. To má velký vliv na kvalitu života pacientů a u osob s HFpEF je takový lék ojedinělý (14).

Studie DELIVER byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, globální studie provedená v 350 centrech v 20 zemích včetně České republiky. Zařazeni do ní byli pacienti starší 40 let se srdečním selháním s již strukturálním srdečním onemocněním (hypertrofie levé komory nebo dilatace levé síně), NYHA II–IV, s elevací natriuretických peptidů s hraniční hodnotou v závislosti na srdečním rytmu. EF LK vstupně musela dosahovat alespoň 40 %, připouštělo se ale historické snížení pod tuto hodnotu. Celkem 6 263 pacientů dostávalo buď dapagliflozin v dávce 10 mg denně, nebo placebo, medián sledování dosáhl 2,3 roku. Randomizace byla vyvážená, zařazená populace byla velmi reprezentativní pro nemocné se srdečním selháním – průměrný věk dosáhl 71 let, ženy tvořily asi 44 % souboru, průměrná vstupní EF LK byla 54 % a EF LK pod 60 % se týkala 70 % souboru. Asi tři čtvrtiny pacientů spadaly do NYHA třídy II. Hospitalizaci pro srdeční selhání už mělo za sebou 40 % souboru, populace byla také značně předléčená. Tři čtvrtiny užívaly kličková diuretika a 40 % MRA. Kompozitní ukazatel první příhody, zahrnující kardiovaskulární úmrtí nebo zhoršení srdečního selhání vyžadující hospitalizaci nebo akutní návštěvu zdravotnického zařízení (primární sledovaný parametr), byl signifikantně superiorní v aktivní větvi (HR 0,82; 95% CI 0,73–0,92;  $p = 0,0008$ ). K zabránění jedné příhody (NNT) bylo třeba léčit velmi uspokojivých 32 nemocných. Redukovány byly zejména příhody zhoršení srdečního selhání (HR 0,79; 95% CI 0,69–0,91;  $p = 0,001$ ). Snížení kardiovaskulární mortality statisticky signifikantní sice nebylo (HR 0,88; 95% CI 0,74–1,05;  $p = 0,17$ ), studie ale nebyla navržena k prokázání izolovaného mortalitního benefitu. Výsledky byly konzistentní pro všech-

ny prespecifikované podskupiny. Analogických výsledků bylo dosaženo pro sekundární sledované parametry, včetně kompozitního ukazatele kardiovaskulárního úmrtí a všech zhoršení srdečního selhání (RR 0,77; 95% CI 0,67–0,89;  $p = 0,0003$ ). Byla zlepšena i kvalita života pacientů. Nežádoucí účinky se vyskytly v aktivní a placebové větvi srovnatelně (15).

Studie DELIVER a EMPEROR–Preserved začlenily velmi podobné a pro srdeční selhání reprezentativní patientské populace. Byla provedena analýza 12 251 pacientů z těchto studií. Hlavním závěrem této analýzy je, že obě látky poskytují srovnatelný a robustní vliv na primární cílový kompozitní parametr kardiovaskulární mortality a zhoršení srdečního selhání (HR 0,80; 95% CI 0,73–0,87;  $p < 0,0001$ ). Dle sdružených dat je zřejmé, že účinek je vyvážený na obě jednotlivé komponenty a nejedná se pouze o snížení počtu hospitalizací pro srdeční selhání. To je velmi důležité, protože izolované závěry obou studií vliv na snížení kardiovaskulární mortality signifikantně neprokázaly. Nedisponovaly pro to ale dostatečně silným uspořádáním. Výsledky byly výjimečně konzistentní napříč všemi podskupinami včetně stratifikace dle EF LK, tíže srdečního selhání nebo další medikace. Tato část publikace potvrdila rovněž pozitivní účinek na skóre kvality života. K podobným výsledkům došla také sesterská meta-analýza veškeré dostupné evidence v léčbě srdečního selhání pomocí SGLT2i s daty nejenom ze studií EMPEROR–Preserved a DELIVER, ale také ze studií EMPEROR–Reduced, DAPAHF a SOLOISTWHF. I ta demonstrovala snížení událostí primárního sledovaného parametru o 33 % procent (HR 0,77; 95% CI 0,72–0,82;  $p < 0,0001$ ) a patrné snížení kardiovaskulární a celkové mortality o 13 %, respektive 8 %. 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 (16).

Výsledky studií s glifloziny u HFmrEF a HFpEF se v obdobných doporučeních ESH ještě nestačily odrazit. Nicméně doporučení pro léčbu srdečního selhání ACC již uvádějí léčbu SGLT2i u HFpEF/HFmrEF v třídě doporučení IIa (3). V době vzniku toho článku ještě nebyla známa přesná indikace a podmínky úhrady SGLT2i u této skupiny pacientů, ale je jasné, že tato událost se blíží.

## Nekardiovaskulární přidružená onemocnění – diabetes

Vzhledem k důkazům z výše uvedených klinických studií jsou SGLT2i doporučeny u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem ke snížení hospitalizací pro srdeční selhání, ke snížení významných kardiovaskulárních komplikací. Jsou doporučeny u selhání ledvin a ke snížení úmrtí z kardiovaskulárních příčin (IIa). Empagliflozin je vhodné zvážit u pacientů s diabetes mellitus 2. typu s cílem zabránit nástupu srdečního selhání nebo jej oddálit a prodloužit život (IIa). Expertní konsenzus popisují praktické aspekty spolupráce odborníků a terapie nejen SGLT2i u pacientů s diabetem a současně HFpEF nebo selháním ledvin (17, 18).

## Nekardiovaskulární přidružená onemocnění – deficeience železa a anémie

Deficeience železa je u pacientů s chronickým srdečním selháním častá a přibývá údajů o tom, že tato komorbidita přispívá k symptomům, snížené kvalitě života a vyššímu riziku hospitalizace, a to nezávisle na