

u pacientů v rozmezí EFLK 45 % až 57 %. Účinek terapie ARNI byl rovněž viditelnější ve skupině žen (zařazeno 2 479 žen) (14).

PARAGLIDE–HF také srovnávala účinky ARNI (na 466 pacientech) vůči valsartanu u pacientů s EFLK > 40 %. Tato dvojité zaslepená randomizovaná studie sledovala pacienty 30 dní od zhoršení srdečního selhání. Primárním endpointem byla změna v hodnotě NT-proBNP od výchozí hodnoty, a to ve 4. a 8. týdnu od randomizace. Sekundárními endpointy byla hospitalizace pro srdeční selhání, kardiovaskulární smrt, a urgentní ambulantní návštěva pro srdeční selhání. Průměrný pokles NT-ProBNP měl větší trend ve skupině užívající ARNI (poměr změny: 0,85; 95% CI: 0,73–0,99;  $p = 0,049$ ). Bylo rovněž nižší zhoršení renálních funkcí (OR: 0,61; 95% CI: 0,40–0,93), ale vyšší symptomatická hypotenze (OR: 1,73; 95% CI: 1,09–2,76) (15).

Pokud se podíváme na souhrnnou analýzu PARAMOUNT a PARAGLIDE, primárním endpointem byla kombinace „heart failure events“ (HFE – hospitalizace pro dekompenzaci srdečního selhání či akutní ambulantní návštěva s úpravou medikace a rovněž kardiovaskulární úmrtí). Sekundárním endpointem byl složený parametr pro obě studie, a to  $\geq 50\%$  pokles glomerulární filtrace oproti výchozí hodnotě, konečné stadium onemocnění ledvin nebo úplné selhání ledvinových funkcí. Sakubitřil/valsartan významně snížil HFE a kardiovaskulární úmrtí ( $p = 0,027$ ). Rovněž byla nižší četnost sekundárního endpointu ( $p = 0,002$ ). Sakubitřil/valsartan tedy ve srovnání s valsartanem významně snížil kardiovaskulární a renální příhody u pacientů se srdečním selháním s mírně sníženou nebo zachovanou ejekční frakcí (30). Největší efekt ARNI byl pozorován u EFLK 41 % – 60 % a převážně u pacientů s recentním zhoršením srdečního selhání ( $n = 1088$ , RR 0,78; 95% CI 0,61–0,99;  $p = 0,042$ ). LVEF  $\leq 60\%$  (RR 0,78; 95% CI 0,66–0,91), LVEF > 60 % (RR 1,09; 95% CI 0,86–1,40;  $p = 0,021$ ) (16).

### Antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA)

Ve studii TOPCAT (randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrovaná, multicentrická) sledující vliv spironolaktonu u pacientů s EFLK > 45 % bylo zařazeno 3 444 pacientů, kteří byli sledováni po dobu 3,3 let. Primární kombinovaný endpoint se skládal z úmrtí na kardiovaskulární příčinu a hospitalizace pro srdeční selhání. Primární endpoint se vyskytl u 320 z 1 722 pacientů ve spironolaktonové skupině (18,6 %) a u 351 z 1 723 pacientů ve skupině s placebem (20,4 %) (HR, 0,89; 95% CI 0,77 až 1,04;  $p = 0,14$ ). Pouze hospitalizace pro srdeční selhání měla signifikantně nižší výskyt ve skupině se spironolaktonem oproti placebu (206 pacientů [12,0 %] vs. 245 pacientů [14,2 %]; HR 0,83; 95% CI, 0,69 až 0,99,  $p = 0,04$ ). Nebyl však prokázán vliv na redukci hospitalizace z jakéhokoliv důvodu či úmrtí ze všech příčin (17).

### Beta blokátory (BB)

Studie SENIORS sledovala vliv BB na redukci mortality a počtu hospitalizací u pacientů se srdečním selháním ve věku 70 let a více (průměrný věk 76 let  $\pm 4,7$  let), ženy tvořily 37 % souboru. Bylo zařazeno celkem 2 128 pacientů, průměrná EFLK byla 36 %, přičemž 35 % pacientů mělo EFLK > 35 %, průměrná doba sledování činila 21 měsíců. Primární kombinovaný endpoint se vyskytl u 332 pacientů (31,1 %) na nebivololu ve srovnání s 375 (35,3 %) na placebo (HR 0,86, 95% CI 0,74–0,99;  $p =$

0,039) Byl tedy prokázán pozitivní vliv nebivololu, a to bez ohledu na ejekční frakci levé komory, věk či pohlaví (18).

### Ivabradin

Studie EDIFY byla randomizovaná, dvojité zaslepená, multicentrická a placebem kontrovaná studie, která zahrnovala 179 pacientů v NYHA třídě II a III, se sinusovým rytmem a tepovou frekvencí (TF)  $\geq 70$ /min a EFLK  $\geq 45\%$ . Sledovanými parametry pro definici tíže srdečního selhání byly E/e' (ventricular filling pressure, dle echo Doppler vyšetření), vzdálenost při šestiminutovém testu chůze, koncentrace NT – proBNP v plazmě a změna těchto vstupních parametrů na konci studie. Studie EDIFY však neprokázala prospěch terapie ivabradinem ve sledované skupině pacientů (19).

### Vericigvát

Ve studii VITALITY–HFpEF byl sledován vliv stimulatoru solubilní guanylátcyklázy vericigvátu na kvalitu života u 789 pacientů s EFLK  $\geq 45\%$ . Jednalo se o randomizovanou dvojité zaslepenou a placebem kontrovanou multicentrickou studii. Byli zařazeni pacienti s třídou NYHA II–III, s recentní dekompenzací srdečního selhání a zvýšenými hladinami natriuretických peptidů. Primárním endpointem byla změna v toleranci zátěže dle Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) a sekundárním změna vzdálenosti při šesti minutovém testu chůze po 24 týdnech sledování. Nebyl však prokázán benefit v této terapii oproti placebo (20).

### Glifloziny

Studie EMPEROR–Preserved byla průlomová, co se týče novodobé terapie pacientů s HFmrEF/HFpEF. Jednalo se o randomizovanou, multicentrickou, dvojité zaslepenou a placebem kontrovanou studii zahrnující 5 988 pacientů (NYHA II–IV, EFLK > 40 %, s nastavenou maximální terapií srdečního selhání dle guidelines). Pacienti byli randomizováni k podání empagliflozinu vůči placebo a sledováni v průměru 26,2 měsíců. Primární kombinovaný endpoint (smrt z kardiovaskulární příčiny a hospitalizace pro srdeční selhání) se vyskytl u 415 pacientů (13,8 %) ve skupině s empagliflozinem a u 511 pacientů (17,1 %) ve skupině s placebem (6,9 vs. 8,7 příhod na 100 pacientů-roky, HR 0,79, 95% CI 0,69 až 0,90,  $p < 0,001$ ). K hospitalizaci pro srdeční selhání došlo u 259 pacientů (8,6 %) ve skupině s empagliflozinem a u 352 pacientů (11,8 %) ve skupině s placebem (HR, 0,71; 95% CI, 0,60 až 0,83;  $p = 0,01$ ). Studie dosáhla primárního cíle, zejména významným ovlivněním hospitalizací pro srdeční selhání. Hospitalizace ze všech příčin se však mezi skupinami významně nelišila (21).

Studie EMPULSE sledovala efekt časného podání empagliflozinu v terapii pacientů hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání. Jednalo se o randomizovanou, dvojité zaslepenou a placebem kontrovanou studii 530 pacientů. Byli zařazeni pacienti s akutním srdečním selháním bez ohledu na EFLK (dyspnoe v klidu či při zátěži, a alespoň 2 další kritéria z následujících: městnání na rentgenovém snímku hrudníku, poslechový nález hrudníku, otoky nebo zvýšená náplň jugulárních žil), s hodnotou NT-proBNP minimálně 1 600 pg/ml–1 (2 400 při fibrilaci síní) nebo koncentrací BNP minimálně 400 pg/ml–1 (600 při fibrilaci síní). Primárním