

kombinovaným endpointem byl klinický benefit po 90 dnech léčby, definovaný jako čas do smrti (smrt ze všech příčin), počtem „heart failure events“ (HFE – hospitalizace pro dekompenzaci srdečního selhání či akutní ambulantní návštěva s úpravou medikace), čas do HFE a změna v hodnotě Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score (minimálně o 5 bodů) po 90 dnech. Byl prokázán jasný klinický benefit empagliflozinu oproti placebo (stratified win ration, 1,36; 95% confidence interval, 1,09–1,68;  $p = 0,0054$ ) na podkladě snížení úmrtí ze všech příčin, snížení počtu HFE, tak i zlepšení kvality života (incidence kardiovaskulárního úmrtí či HFE byla 12,8 % ve skupině s empagliflozinem a 18,5 % ve skupině s placebem, HR 0,69; 95% CI: 0,45–1,08). Klinický přínos byl pozorován jak u akutního de novo, tak u dekompenzace chronického srdečního selhání, a to bez ohledu na hodnotu EFLK. Je tedy zjevné, že zahájení léčby empagliflozinem u pacientů hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání vede k významnému klinickému benefitu do 90 dnů od zahájení léčby (22).

Studie DELIVER byla opět randomizovaná, multicentrická, dvojitě zaslepená a placebem kontrovaná studie, která sledovala vliv léčby dapagliflozinem u 6 263 pacientů s EFLK > 40 %. Primárním kombinovaným endpointem byla dekompenzace srdečního selhání (neplánovaná hospitalizace či urgentní návštěva ambulance) a smrt z kardiovaskulární příčiny. Primární endpoint se vyskytl u 512 z 3 131 pacientů (16,4 %) léčených dapagliflozinem a u 610 z 3 132 pacientů (19,5 %) s placebem (HR, 0,82; 95 % CI 0,73 až 0,92;  $p < 0,001$ ). Ke zhoršení srdečního selhání došlo u 368 pacientů (11,8 %) ve skupině s dapagliflozinem a u 455 pacientů (14,5 %) ve skupině s placebem (HR, 0,79; 95 % CI, 0,69 až 0,91;  $p = 0,001$ ). Kardiovaskulární úmrtí se vyskytlo u 231 pacientů s dapagliflozinem (7,4 %) a 261 pacientů s placebem (8,3 %) (HR 0,88; 95 % CI 0,74 až 1,05;  $p = 0,17$ ). Ke splnění primárního cíle tak došlo zejména díky poklesu hospitalizací pro srdeční selhání nebo urgentních návštěv lékaře (23).

Pokud se zaměříme na glifloziny jako diuretika, v rámci studie DELIVER byla sledována bezpečnost a účinnost dapagliflozinu u pacientů s diuretiky a také vliv na dlouhodobé užívání diuretické terapie. Z 6 263 randomizovaných pacientů 683 (10,9 %) neužívalo žádná diuretika, 769 (12,3 %) užívalo „non-loop“ diuretika a 4 811 (76,8 %) užívalo kličková diuretika. Dapagliflozin snížil nutnost nového zahájení terapie kličkovými diuretiky o 32 % (HR) 0,68; 95 % (CI): 0,55–0,84,  $p < 0,001$ , neměl však vliv na ukončení dosavadní diuretické terapie (HR 0,98; 95 % CI: 0,86–1,13,  $p = 0,83$ ). Průměrná dávka kličkového diuretika se v průběhu času zvyšovala ve větvi s placebem, longitudinální navyšování bylo významně zmírněno ve skupině užívající dapagliflozin (placebem korigovaný terapeutický efekt -2,5 mg/rok; 95 % CI: -1,5, -3,7,  $p < 0,001$ ) (24).

Na základě pozitivního výsledku se v Amerických guidelines zvýšila síla doporučení pro terapii HFmrEF a HFpEF glifloziny. V našich podmínkách jsme se změny v doporučeních dočkali až letos na ESC 2023, kdy se glifloziny dostaly do třídy IA jako doporučená terapie pacientů s HFmrEF a HFpEF pro snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání (28). Nicméně je nadále terapie empagliflozinem v indikaci HFmrEF a HFpEF v České republice omezena úhradovou vyhláškou. Vstupní hodnota NT-proBNP musí být větší než 300 pg/ml u sinusového rytmu nebo větší než 900 pg/ml za přítomnosti fibrilace síní (zároveň

eGFR je větší než 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), dapagliflozin je v současnosti hrazen pouze u skupiny HFREF ( $\leq 40$  % EFLK).

## Substituce železa

Nedostatek železa je častý u pacientů s chronickým srdečním selháním bez ohledu na EFLK či hodnotu hemoglobinu. Studie IRONMAN byla prospektivní, randomizovaná studie probíhající ve Spojeném království na 1 137 pacientech s mediánem sledování 2,7 let. Zařazení byli pacienti s EFLK  $\leq 45$  %, se saturací transferinu pod 20 % nebo hodnotou sérového feritinu pod 100  $\mu\text{g/L}$ . Pacienti byli randomizováni 1 : 1 k intravenóznímu podávání derizomaltózy železa (dávka byla určena dle hmotnosti pacienta a koncentrace hemoglobinu) nebo běžné péči. Primárním endpointem byla hospitalizace či úmrtí pro srdeční selhání. V 336 případech byl dosažen primární endpoint ve skupině užívající derizomaltózu železa a v 411 případech ve skupině s obvyklou medikací (RR 0,82 [95% CI 0,66 až 1,02];  $p = 0,070$ ). Studie prokázala trend ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání i kardiovaskulární smrti při terapii derizomaltózou železa u pacientů s chronickým srdečním selháním (25).

Studie AFFIRM-AHF sledovala zase efekt podávání karboxymaltózy železa oproti placebo u pacientů po akutní dekompenzaci srdečního selhání. Jednalo se o multicentrickou, randomizovanou a dvojitě zaslepenou studii na 1 132 pacientech sledovaných 52 týdnů od zařazení. Zařazení byli pacienti s akutním srdečním selháním, deficitem železa (ferritin < 100  $\mu\text{g/L}$ , nebo 100–299  $\mu\text{g/L}$  se saturací transferrinu < 20 %) a EFLK pod 50 %. Primárním endpointem byla opět hospitalizace a úmrtí pro srdeční selhání. Celkem 370 kardiovaskulárních hospitalizací a kardiovaskulárních úmrtí se vyskytlo ve skupině s karboxymaltózou železa a 451 ve skupině s placebem (RR 0,80, 95 % CI 0,64–1,00,  $p = 0,050$ ). Mezi těmito dvěma skupinami nebyl žádný rozdíl v kardiovaskulární smrti (77 [14 %] z 558 ve skupině karboxymaltózy železa oproti 78 [14 %] ve skupině s placebem; HR 0,96, 95 % CI 0,70 -1,32,  $p = 0,81$ ). Bylo registrováno 217 hospitalizací pro srdeční selhání ve skupině s karboxymaltózou železa a 294 ve skupině s placebem (RR 0,74; 95 % CI 0,58-0,94,  $p = 0,013$ ). Studie prokázala snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání při terapii karboxymaltózou železa (počet všech hospitalizací byl mezi skupinami bez rozdílu). Nebyl však prokázán vliv na redukci kardiovaskulárního úmrtí (26).

## Přístrojová léčba

Srdeční resynchronizační terapie (CRT) je druh srdeční stimulace používaný u pacientů se systolickou dysfunkcí levé komory, dyssynchronní komorovou aktivací a zároveň s nastavenou optimální medikamentózní terapií (OMT), při které je třída NYHA minimálně II. CRT zajišťuje téměř současnou elektrickou aktivaci LK a PK (biventrikulární stimulace). Typ přístroje může být bez možnosti vygenerování výboje (CRT-P), nebo CRT s kombinací ICD (CRT-D). V současnosti máme k dispozici data z velkých studií, která prokázala pozitivní vliv resynchronizační terapie u pacientů s HFREF (27, 28). Co se týče pacientů s HFmrEF, je CRT indikováno dle současných guidelines v konkrétních případech, a to tedy jako prevence vzniku či progresu srdečního selhání na podkladě vysoké pravokomorové stimulace (RVP). Pokud je u pacienta s EFLK  $\leq 40$  % indikována implantace PM pro de novo vzniklou AV blokádu vyššího