

Chronické srdeční selhání (CHSS) je závažné onemocnění s vysokou mortalitou a morbiditou a v posledních letech také narůstající incidencí. Cílem léčby těchto pacientů je zlepšit jejich klinický stav a zároveň snížit úmrtnost a četnost hospitalizací pro srdeční selhání. Dle doporučených postupů se srdeční selhání dělí na odlišné fenotypy na základě hodnoty ejekční frakce levé komory (EF LK) na srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF, EF LK  $\leq$  40 %), srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí (HFmrEF, EF LK 41–49 %) a srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF, EF LK  $\geq$  50 %) (1, 2).

Léčba CHSS je vždy komplexní a zahrnuje farmakologické i nefarmakologické postupy. U mnoha pacientů však srdeční selhání progreduje do fáze pokročilého srdečního selhání, která je charakterizována perzistencí symptomů navzdory maximální terapii. Prognóza zůstává závažná, roční mortalita se pohybuje mezi 25–75 % (2).

## Srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF)

Mezi hlavní přístupy v léčbě chronického srdečního selhání patří ovlivnění systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a sympatického nervového systému (SNS). Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) jsou u nemocných s HFrEF lékem první volby pro snížení mortality i morbidity. Klinické studie ukázaly, že zlepšují i symptomy. Blokátory receptoru AT1 pro angiotenzin II (ARB) – sartany byly doporučovány v případech, že pacient netoleruje ACEI (2). Nyní jsou prakticky nahrazeny duálním inhibítorem receptoru 1 pro angiotenzin II a neprilysinu (ARNI) – sakubitřil/valsartanem. Beta-blokátory a antagonisté mineralokortikoidních receptorů (mineralocorticoid receptor antagonists, MRA) spironolacton a eplerenon prokazatelně snižují u nemocných s HFrEF morbiditu i mortalitu a zlepšují symptomy (1, 2). Aktualizace doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2023 dále zmiňuje selektivní nesteroidní MRA finerenon, který ve studiích FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD prokazatelně snížil výskyt primárního kompozitního cíle hospitalizace a smrti z kardiovaskulární příčiny a je u pacientů s diabetem mellitem II. typu a chronickým onemocněním ledvin doporučen ve třídě IA (3–5). Mezi 4 základní pilíře léčby CHSS patří ještě ARNI a glifloziny, které jsou dále podrobně rozehrány. Diuretika jsou doporučena u všech pacientů s HFrEF se známkami a/nebo příznaky kongesce. Blokátor kanálu If – ivabradin by měl být zvážen u symptomatických nemocných, se sinusovým rytmem a srdeční frekvencí nad 70/minutu. Digoxin může být zvážen u symptomatických nemocných s HFrEF a sinusovým rytmem (2).

## Duální inhibitor receptoru 1 pro angiotenzin II a neprilysinu (ARNI)

Pevné místo již má v doporučeních pro léčbu HFrEF duální inhibitor receptoru 1 pro angiotenzin II a neprilysinu (ARNI) sakubitřil/valsartan. Ve studii PARADIGM-HF snižoval mortalitu a morbiditu více než enalapřil a je indikován u pacientů s ejekční frakcí  $\leq$  35 % a glomerulární filtrací  $>$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, kteří jsou přes optimální léčbu včetně ACEI/sartanu, BB a MRA stále symptomatictí (2, 6). Další studie PIONEER HF zařadila pacienty po stabilizaci akutní dekompenzace srdečního selhání a ukázala, že terapie kombinací sakubitřil/valsartan je spojena

s významnějším snížením koncentrace NT proBNP než léčba enalapřilem (7). Studie TRANSITION byla otevřená randomizovaná studie, která porovnávala zahájení léčby sakubitřil/valsartanem před propuštěním z hospitalizace a po propuštění z hospitalizace (1–14 dní) (8). Výsledky těchto studií podporují včasné zahájení léčby přípravkem sakubitřil/valsartan a zároveň demonstrují bezpečnost léčby i u pacientů, kteří před tím nebyli léčeni ACEI/ARB. Tím se ARNI stávají lékem první volby u těchto pacientů. Nejčastějším nežádoucím účinkem je symptomatická hypotenze.

## Inhibitory sodíko-glukózového kontransportéru 2 (SGLT2i, glifloziny)

Inhibitory sodíko-glukózového kontransportéru 2 (SGLT2i) nebo-li glifloziny jsou léky, které byly původně vyvíjeny a určeny k léčbě diabetu mellitu. Jejich hlavní mechanismus účinku spočívá v inhibici SGLT2 kontransportéru v ledvinách, což vede ke zvýšenému vylučování glukózy do moči a následnému snížení hladiny cukru v krvi. Mají však také další účinky kardio- a renoprotektivní a snížením reabsorpce sodíku vedou k potenciaci diurézy. Randomizované studie, které prokázaly snížení kardiovaskulární mortality a morbidity gliflozinů u pacientů s HFrEF byly DAPA-HF s dapagliflozinem a EMPEROR-Reduced s empagliflozinem, a to bez ohledu na přítomnost diabetu (9, 10). Klinická studie SOLOIST-WHF prokázala pozitivní efekt přidání sotagliflozinu oproti standardní terapii u pacientů hospitalizovaných pro zhoršení srdečního selhání na pokles rizika výskytu kardiovaskulárního úmrtí, počtu hospitalizací a urgentních návštěv pro srdeční selhání (11). Studie EMPULSE hodnotila podávání empagliflozinu pacientům s akutním SS po stabilizaci klinického stavu bez ohledu na diabetes mellitus či hodnotu ejekční frakce. Podávání empagliflozinu vedlo ke snížení úmrtí nebo hospitalizací pro srdeční selhání a vedlo ke zlepšení kvality života (12). V doporučených postupech ESC jsou nyní jedním ze 4 pilířů léčby HFrEF s doporučením IA (1, 3).

## Solubilní stimulant guanylát cyklázy

Solubilní stimulant guanylát cyklázy vericiguat byl u pacientů s HFrEF klinicky testován nejdříve ve studii SOCRATES-REDUCED. Vericiguat vykazoval u pacientů s progredujícím HFrEF dobrou toleranci a efektivitu ve smyslu snížení hodnoty natriuretických peptidů, jež bylo závislé na dávce léku (13). Studie VICTORIA pak prokázala, že nemocní s HFrEF, kteří jsou pro toto zhoršení hospitalizováni, prosperují z léčby vericiguatem a tento prospěch se začne projevovat asi za 3 měsíce od zahájení léčby. Vericiguat snižoval riziko hospitalizací pro srdeční selhání a měl trend ke snížení kardiovaskulární mortality. Celkovou mortalitu však neovlivnil (14, 15). Hodnoty NT-proBNP ve studii VICTORIA hodnotila ještě subanalýza Ezekowitz, která ukázala, že efekt vericiguatu byl jednoznačný u pacientů s NT-proBNP  $<$  4 000 pg/ml, o něco mírnější pro nemocné s NT-proBNP 4 000–8 000 pg/ml a minimální u pacientů s NT-proBNP  $>$  8 000 pg/ml (16). Vericiguat má minimum lékových interakcí, dle dostupných dat nezvyšuje riziko hypotenze a synkopálních stavů, v plné dávce 10 mg denně snižuje hodnoty NT proBNP a redukuje riziko kardiovaskulárního úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání u nejrizikovější populace nemocných s HFrEF, včetně pacientů s pokročilou renální insuficiencí.