Vývoj a výhledy ve farmakoterapii srdečního selhání

Jiří Slíva

Souhrn

Srdeční selhání představuje komplexní a heterogenní klinický syndrom s narůstající prevalencí a významnou zátěží pro pacienty i zdravotní systémy. Tento text poukazuje na současné směry výzkumu ve farmakoterapii srdečního selhání se zaměřením na fenotypizaci pacientů, nové molekulární a signální cíle, protizánětlivé a antifibrotické strategie a metabolickou terapii. Pozornost je věnována i systémovému pojetí onemocnění a roli kardiorenálně-metabolické osy. Celkově autor zdůrazňuje pravděpodobný posun směrem k personalizované a mechanismy řízené léčbě srdečního selhání.

Klíčová slova: srdeční selhání / farmakoterapie / fenotypizace / metabolická terapie / personalizovaná medicína

Summary

Heart failure is a complex and heterogeneous clinical syndrome with increasing prevalence and a substantial burden for patients and healthcare systems. This review summarizes current developments in heart failure pharmacotherapy, focusing on patient phenotyping, novel molecular and signaling targets, anti-inflammatory and antifibrotic strategies, and metabolic therapy. Particular emphasis is placed on the systemic nature of heart failure and the role of the cardio-renal-metabolic axis. Overall, the author highlights the paradigm shift toward personalized, mechanism-based treatment strategies in heart failure management.

Key words: heart failure / pharmacotherapy / phenotyping / metabolic therapy / personalized medicine

Úvod

Srdeční selhání představuje jednu z nejzávažnějších výzev současné kardiovaskulární medicíny, přičemž je v lokálním, ale i globálním měřítku charakterizováno svojí klinickou i socioekonomickou zátěží. Celosvětová prevalence je odhadována na více než 64 milionů obyvatel, přičemž se neustále zvyšuje. Tento trend je do značné míry důsledkem stárnutí populace, zlepšeného přežívání pacientů po akutním infarktu myokardu a prodloužení délky života nemocných léčených moderní, na důkazech založenou kardiovaskulární terapií. Srdeční selhání se tak stále více stává chronickým, zvolna progredujícím onemocněním spojeným s vysoce pravděpodobnou hospitalizací, významným zhoršením kvality života a značnou mortalitou, zejména ve vyšších věkových skupinách.[1–3]

S tím související ekonomická zátěž je značná a stále rostoucí. Nedávná globální analýza odhadla, že pouze v roce 2021 činily celkové náklady spojené se srdečním selháním přibližně 284 miliard USD, zahrnujících jak přímé výdaje na zdravotní péči, tak nepřímé náklady související se ztrátou produktivity a neformální péčí. Třebaže absolutně nejvyšší náklady nesou ekonomicky vyspělé země, v zemích s nízkými a středními příjmy představuje srdeční selhání nepoměrně větší podíl celkových výdajů na zdravotnictví a hrubého domácího produktu, což podtrhuje jeho význam jako globálního zdravotnického problému. Dominantní složkou přímých nákladů zůstávají hospitalizace, které často tvoří více než dvě třetiny celkových výdajů, což odráží vysokou četnost akutních dekompenzací a opakovaných přijetí do nemocnic.[4,5]

Farmakoterapie je již několik desetiletí základním pilířem léčby srdečního selhání a zásadně přispěla k proměně jeho prognózy. Prvotní terapeutické průlomy, zaměřené na potlačení maladaptivní neurohumorální aktivace prostřednictvím inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi), betablokátorů a antagonistů mineralokortikoidních receptorů (MRA),

poprvé prokázaly výrazné snížení mortality a počtu hospitalizací u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HFrEF). V posledních letech se terapeutické možnosti dále významně rozšířily zavedením inhibitorů angiotenzinového receptoru a neprilysinu (ARNi), inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2i), stimulátorů rozpustné guanylátcyklázy a léčiv cílících na přidružené stavy, jako je např. deficit železa. Tyto přístupy vedly k dalšímu zlepšení klinických výsledků napříč různými fenotypy srdečního selhání.[6]

Zmíněné pokroky zásadně formovaly současnou doporučenou farmakologickou léčbu a posílily koncept časného, komplexního a kombinačního terapeutického přístupu. Současně však poukázaly na přetrvávající nenaplněné potřeby, zejména u pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF), v pokročilých stadiích onemocnění nebo u nemocných s vícečetnými komorbiditami, u nichž zůstává terapeutická odpověď často heterogenní a omezená. Aktuální výzkum se proto zaměřuje na přístupy personalizované medicíny, identifikaci nových molekulárních a metabolických cílů a na léčbu ovlivňující strukturu a energetiku myokardu. Níže stručně shrnuji klíčové pokroky ve farmakoterapii srdečního selhání a poukazuji na možné nové terapeutické strategie a budoucí perspektivy, které by mohly dále zlepšit kvalitu péče o nemocné se srdečním selháním.

Současné směry výzkumu

Současný výzkum farmakoterapie srdečního selhání se vyznačuje výrazným posunem od tradičního, převážně syndromového přístupu k léčbě směrem k mechanismy řízené a fenotypově cílené terapii. Tento vývoj reflektuje narůstající poznání o heterogenitě srdečního selhání, zejména u nemocných se zachovanou nebo mírně sníženou ejekční frakcí, u nichž standardní neurohumorální intervence přinášejí jen omezený prognostický benefit.[6]

1. Fenotypizace a personalizace léčby

Jedním z nejzásadnějších současných směrů ve výzkumu farmakoterapie

srdečního selhání, analogicky jako je tomu u řady jiných onemocnění, je přechod od jednotného terapeutického přístupu k fenotypově a mechanismy řízené léčbě. Tento koncept vychází z poznání, že srdeční selhání nepředstavuje homogenní onemocnění, ale klinický syndrom s výraznou biologickou, strukturální a funkční heterogenitou, která významně ovlivňuje odpověď na léčbu a klinickou prognózu.

Současná fenotypizace pacientů se srdečním selháním integruje klinická data, zobrazovací metody a biomarkery s cílem identifikovat dominantní patofyziologické osy. Na tomto základě jsou popisovány fenotypy charakterizované převahou metabolického stresu (obezita, diabetes mellitus), systémového zánětu, akumulace extracelulární matrix a fibrózy nebo vaskulární dysfunkce se zvýšenou tuhostí arteriálního řečiště. Tyto fenotypy se často překrývají, nicméně jejich rozlišení může mít zásadní význam pro racionální volbu cílené farmakoterapie.[7,8]

Rostoucí pozornost je věnována využití biomarkerů nad rámec natriuretických peptidů. Markery fibrózy, jako je galektin-3 nebo solubilní ST2, zánětlivé markery a ukazatele metabolického stresu poskytují doplňující informace o aktivních patofyziologických procesech a mohou sloužit jako nástroje pro rizikovou stratifikaci i predikci léčebné odpovědi. Jejich kombinace s klinickými a zobrazovacími parametry představuje základ budoucích biomarkerem řízených terapeutických algoritmů.[9,10]

Praktickým příkladem fenotypově cílené terapie je rozšíření využití inhibitorů SGLT2i, jejichž příznivé účinky na hospitalizace a prognózu byly prokázány napříč celým spektrem ejekčních frakcí, včetně HFpEF. Mechanismy jejich účinku zahrnují diuretický a natriuretický efekt, zlepšení energetického metabolismu myokardu, snížení intersticiálního tlaku a protizánětlivé působení. Tyto účinky jsou obzvláště významné u pacientů s metabolickým fenotypem a chronickým onemocněním ledvin, čímž podporují koncept individualizované volby terapie.

Dalším klíčovým aspektem personalizace léčby je integrace komorbidit do terapeutického rozhodování. Obezita, diabetes, fibrilace síní, chronické onemocnění ledvin či spánková apnoe nejsou vnímány pouze jako přidružené diagnózy, ale jako aktivní spoluurčující faktory patogeneze srdečního selhání. Moderní terapeutické strategie proto směřují k jejich cílenému ovlivnění s cílem modifikovat průběh samotného srdečního selhání a zlepšit dlouhodobou prognózu.

Z hlediska klinického výzkumu představuje fenotypizace rovněž zásadní nástroj pro optimalizaci designu budoucích klinických studií. Namísto zařazování širokých populací podle jediného kritéria ejekční frakce se prosazuje koncept biologicky definovaných kohort, u nichž je vyšší pravděpodobnost detekce skutečného terapeutického účinku. Tento přístup má potenciál urychlit vývoj nových léčiv a snížit riziko negativních či nejednoznačných výsledků studií.[11]

2. Nové molekulární a signální cíle

Pokročilé poznatky o buněčných a molekulárních mechanismech srdečního selhání vedly v posledních letech k identifikaci možných nových farmakologických cílů.[12] Alespoň stručně k některým z nich...

Signální dráha oxid dusnatý (NO)–cyklický guanosinmonofosfát (cGMP)–guanylátcykláza hraje klíčovou roli v regulaci vaskulární relaxace, hypertrofie, fibrózy a diastolické funkce myokardu. U srdečního selhání, zejména HFpEF, dochází k poruše této dráhy v důsledku endoteliální dysfunkce, oxidačního stresu a snížené biologické dostupnosti NO, což vede k poklesu hodnoty cGMP a snížení aktivity proteinové kinázy G. Farmakologická stimulace rozpustné guanylátcyklázy představuje mechanismus, který umožňuje obnovit cGMP signalizaci nezávisle na NO. Klinické studie ukázaly zlepšení hemodynamických a funkčních parametrů u vybraných podskupin pacientů, přičemž účinnost těchto přístupů je silně závislá na správné fenotypizaci nemocných – v klinické praxi je s tímto mechanismem účinku již dostupná léčivá látka ***vericiguat*** (Pozn.: Obdobně působící riociguat je schválen v indikaci plicní hypertenze.).[13]

Slibnou skupinou látek jsou tzv. nitroxiloví (HNO) donátoři (např. ***cimlanod***), zejména u pacientů se sníženou ejekční frakcí, a to díky svým vazodilatačním, pozitivně inotropním a lusitropním účinkům. Na rozdíl od oxidu dusnatého HNO vyvíjí své účinky prostřednictvím posttranslační modifikace thiolových zbytků na klíčových proteinech zapojených do vazby srdeční excitace a kontrakce a regulace cévního tonu. Recentně publikovaná metaanalýza však prozatím neprokázala jakkoliv příznivý vliv na mortalitu nemocných.[14]

Tradiční pozitivně inotropní léčba, založená na beta-adrenergní stimulaci nebo zvyšování intracelulární koncentrace Ca^{2+}, byla historicky spojena se zvýšeným rizikem arytmií a mortality. Na tomto pozadí vznikl koncept tzv. **myotropů**, které zlepšují systolickou funkci srdce přímou modulací kontraktilních proteinů bez významného zvýšení kalciového přetížení či spotřeby kyslíku. Nejlépe prostudovaným zástupcem této skupiny je ***omecamtiv mecarbil***, selektivní aktivátor srdečního myozinu, jenž prodlužuje dobu aktin-myozinové interakce během systoly. To vede ke zvýšení systolického výdeje bez zvýšení arytmogenního rizika. Klinické studie COSMIC-HF a zejména fáze III GALACTIC-HF prokázaly zlepšení systolických parametrů a snížení výskytu kombinovaného endpointu kardiovaskulární mortality nebo zhoršení srdečního selhání především u pacientů s velmi nízkou ejekční frakcí.[15] Další vyvíjenou látkou s obdobnými účinky je např. ***danicamtiv***.[16]

Srdeční selhání je charakterizováno poruchou mitochondriální funkce, sníženou tvorbou adenosintrifosfátu (ATP) a zvýšeným oxidačním stresem, což vede k energetickému deficitu kardiomyocytů. Na tomto podkladě vzniká koncept tzv. *mitotropů*, tedy léčiv zlepšujících energetickou účinnost myokardu bez přímého inotropního efektu – nejblíže klinické praxi je látka ***ninerafaxstat***. Tyto strategie cílí na optimalizaci substrátového metabolismu, zlepšení oxidativní fosforylace a snížení tvorby reaktivních kyslíkových radikálů.[17,18]

Srdeční selhání je dnes vnímáno i jako imunitně-metabolické onemocnění, v němž systémová zánětlivá aktivace vede k endoteliální dysfunkci, aktivaci fibroblastů a patologické remodelaci extracelulární matrix. Ačkoli protizánětlivé a antifibrotické (např. ***pirfenidon*** či ***pamrevlumab***) přístupy dosud nejsou součástí rutinní terapie

srdečního selhání, představují jeden z nejperspektivnějších výzkumných směrů, zejména pro HFpEF a pokročilé fáze onemocnění.[19,20]

3. Komplexní přístup

Významný impuls pro nový směr výzkumu přinesl úspěch inhibitorů SGLT2, jejichž příznivý vliv na prognózu pacientů s různými fenotypy srdečního selhání překračuje rámec pouhé glykemické kontroly. Na tomto základě se tak rozvíjí koncept metabolické terapie, která je zaměřena na optimalizaci substrátového využití myokardu, ovlivnění inzulinové rezistence, adipokinové signalizace a systémového energetického metabolismu. Tento přístup podporuje vnímání srdečního selhání jako systémového onemocnění propojeného s dysfunkcí ledvin, metabolismu a imunitního systému.

Stále větší pozornost je rovněž věnována cílené léčbě přidružených stavů, které zásadním způsobem ovlivňují průběh srdečního selhání. Patří sem zejména deficit železa (Pozn.: Intravenózně podané železo nemocným se sníženou ejekční frakcí s deplecí železa prokazatelně zlepšuje toleranci zátěže a snižuje riziko hospitalizace.), chronické onemocnění ledvin, fibrilace síní a infiltrační kardiomyopatie (např. amyloidóza). Klinické studie ukazují, že aktivní intervence v těchto oblastech může vést ke zlepšení kvality života a snížení rizika hospitalizací, a proto se stávají integrální součástí moderních léčebných strategií.[4,20]

Závěr

Současný vývoj ve farmakoterapii srdečního selhání jednoznačně ukazuje posun od izolovaného ovlivnění hemodynamiky a neurohumorální aktivace ke komplexnímu, mechanismy řízenému a systémovému přístupu k léčbě. Fenotypizace pacientů, cílení na molekulární, zánětlivé a metabolické osy a integrace nových léčivých tříd umožňují individualizaci terapie a lepší zohlednění biologické heterogenity tohoto syndromu.

Úspěch metabolicky orientovaných strategií, zejména inhibitorů SGLT2, potvrzuje, že zásah do energetické a systémové rovnováhy může významně ovlivnit klinické výsledky napříč spektrem ejekčních frakcí. Budoucí pokrok bude záviset na schopnosti propojit patofyziologické poznatky s cíleným designem klinických studií a na implementaci personalizovaných terapeutických algoritmů do každodenní praxe.

Doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., MBA
Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha
E-mail: jiri.sliva@lf3.cuni.cz

Literatura

1. Shahim B, Kapelios CJ, Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure: An Updated Review. Card Fail Rev 2023 Jul 27;9:e11.
2. Khan MS, Shahid I, Bennis A, et al. Global epidemiology of heart failure. Nat Rev Cardiol 2024;21:717–734.
3. Emmons-Bell S, Johnson C, Roth G. Prevalence, incidence and survival of heart failure: a systematic review. Heart 2022;108:1351–1360.
4. Darvish M, Shakoor A, Feyz L, et al. Heart failure: assessment of the global economic burden. Eur Heart J 2025;46:3069–3078.
5. Winkler H, Riedlinger D, Figura A, et al. Characteristics, health care utilization and cost of patients hospitalized with heart failure. Front Health Serv 2025;5:1571367.
6. Ismail Z, Aboughdir M, Duric B, et al. Advances in pharmacotherapy for heart failure and reduced ejection fraction: what's new in 2024? Expert Opin Pharmacother 2024;25:1887–1902.
7. Reddy YNV, Borlaug BA, O'Connor CM, Gersh BJ. Novel approaches to the management of chronic systolic heart failure: future directions and unanswered questions. Eur Heart J 2020;41:1764–1774.
8. Kenyon CR, Van Wyk L, Flom A, et al. Advances in Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: A Comprehensive Review. J Clin Med 2026;15:618.
9. Bastos JM, Colaço B, Baptista R, et al. Innovations in heart failure management: The role of cutting-edge biomarkers and multi-omics integration. J Mol Cell Cardiol Plus 2025;11:100290.
10. Asta L, Pisano C, Sbrigata A, et al. Biomarkers in Heart Failure: A Review and a Wish. Int J Mol Sci 2025;26:8046.
11. Borlaug BA, Chirinos JA, Lewis GD, et al. Rationale and Design of the HeartShare/AMP-HF Deep Phenotyping Study to Improve Understanding of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JACC Heart Fail 2025;13:102714.
12. Haghighat L, DeJong C, Teerlink JR. New and future heart failure drugs. Nat Cardiovasc Res 2024;3:1389–1407.
13. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 2020;382:1883–1893.
14. Dandamudi M, Ho VQT, Samaniego-Laguna MA, et al. Cimlanod, a Second-Generation Nitroxyl Donor, in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Meta-Analysis of Hemodynamic Efficacy and Safety Profile. Am J Cardiovasc Drugs 2026;26:335–343.
15. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. N Engl J Med 2021;384:105–116.
16. Meehan T, Pham T, Tran K, et al. Danicamtiv increases cardiac mechanical efficiency. J Physiol 2025;603:5509–5528.
17. Maron MS, Mahmod M, Abd Samat AH, et al. Safety and Efficacy of Metabolic Modulation With Ninerafaxstat in Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2024;83:2037–2048.
18. Malloy CR, Cheeran D. Inhibiting Fatty Acid Oxidation With a Mitotrope in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation 2026;153:564–566.
19. Lewis GA, Dodd S, Clayton D, et al. Pirfenidone in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized phase 2 trial. Nat Med 2021;27:1477–1482.
20. Khalid A, Rodriguez P, Tasouli-Drakou V, et al. Breaking new ground in heart failure management: novel therapies and future frontiers. Front Cardiovasc Med 2025;12:1643971.