

Moderní trendy ve farmakologické léčbě srdečního selhání

Jiří Vítovec, Jindřich Špinar, Lenka Špinarová

1. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Základem léčby srdečního selhání jsou inhibitory ACE (iACE) a betablokátory, ke kterým přidáváme blokátory mineralokortikoidních receptorů (MRA). V případě intolerance ACEi jsou indikovány sartany – blokátory receptoru AT1 pro angiotenzin II (ARB). Blokátory renin angiotenzinového systému a betablokátory by měly být podávány v maximálně tolerované dávce. K odstranění symptomů – otoků či dušnosti – jsou doporučena diuretika. U vybraných nemocných je možné přidat digoxin.

Objevují se 3 nové lékové skupiny se slibnou budoucností:

1. Na základě výsledků studie PARADIGM-HF mohou být inhibitory ACE u symptomatických nemocných nahrazeny inhibitorem receptoru AT1 pro angiotenzin 2 a inhibitorem neprilysinu – ARNI, genericky sakubitril/valsartan.
2. U diabetes mellitus či prediabetes jsou současně doporučovány k léčbě srdečního selhání inhibitory receptorů pro sodíko-glukózový co-transporter-2 (SGLT2) v ledvinách.
3. Rozsáhlý výzkum je prováděn s omecamtiv mecarbitem u akutního srdečního selhání, vericiguatem a dalšími perspektivními léky.

Klíčová slova: srdeční selhání, farmakoterapie, ACE inhibitory, sartany, betablokátory, diuretika, digoxin, sakubitril/valsartan, inhibitory SGLT2-glifloziny, omecamtiv mecarbil, vericiguat.

Modern trends in pharmacological treatment heart failure

ACE inhibitors and betablockers are the cornerstone of the treatment of heart failure, MRA should be added. Angiotensin receptor blockers (ARB) are indicated in the case of ACE inhibitors intolerance.

Renin angiotensin blockers and betablockers should be given in maximal tolerated doses. Diuretics are given to the symptoms relieve – dyspnoe or oedema. Digoxin is indicated in selected patients.

There are 3 new promising groups of drugs:

1. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor – ARNI – Sacubitril/Valsartan can replace the ACE-I according to the results of the PARADIGM-HF trial.
2. Sodium–glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors in patients with diabetes mellitus/prediabetes.
3. A huge clinical research is done with omecamtiv mecarbil, vericiguat and other perspective drugs.

Key words: heart failure, pharmacotherapy, ACE inhibitors, sartans, betablockers, diuretics, digoxin, sacubitril/valsartan, inhibitors SGLT2-gliflozins, omecamtiv mecarbil, vericiguat, new drugs.

Cíle léčby srdečního selhání

Cílem léčby pacientů se srdečním selháním je zlepšit jejich klinický stav, funkční kapacitu i kvalitu života, zabránit jejich hospitalizaci a snížit mortalitu. Evropská doporučení 2016 poprvé staví kvalitu života na rovnocennou úroveň mortalitě, a tedy léky, které zlepšují

kvalitu života resp. snižují počet hospitalizací, jsou stejně důležité jako léky s prokázaným efektem na mortalitu. Strategii farmakologické i nefarmakologické léčby ukazuje obr. 1.

Je prokázáno, že neurohumorální antagonisté (inhibitory ACE, blokátory AT1 receptoru pro angiotenzin 2 ARB, blokátory mineralokor-

tikoidních receptorů – MRA a betablokátory) prodlužují přežití pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí (Heart Failure with reduced Ejection Fraction – HFrEF), a jsou proto doporučovány pro léčbu každého pacienta, pokud nejsou kontraindikovány nebo netolerovány. Zatím nebylo prokázáno, že by

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, jiri.vitovec@fnusa.cz

1. interní kardiologická klinika, LF MU a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91, Brno

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2021; 35(2): 54–59

Článek přijat redakcí: 26. 1. 2021

Článek přijat k publikaci: 20. 2. 2021

sartany (ARB) snižovaly úmrtnost nemocných s HFrEF více než inhibitory ACE, proto by se jejich podávání mělo omezit na nemocné s intolerancí inhibitorů ACE. Dále přidáváme blokátory mineralokortikoidních receptorů (MRA), při jejich intoleranci je někdy doporučena kombinace inhibitorů ACE + ARB ale za pečlivých kontrol u kardiologa či internisty (efekt na mortalitu u této kombinace nebyl zatím prokázán). Ivabradin, lék blokující If kanál v sinusovém uzlu, snižuje zvýšenou srdeční frekvenci u nemocných se sinusovým rytmem, s níž se lze často u HFrEF setkat; rovněž bylo prokázáno, že zlepšuje výsledek léčby a jeho použití je tedy třeba ve vhodných případech zvážit (1–3).

Výše uvedené léky je u pacientů se symptomy a/nebo se známkami městnání nutno užívat spolu s diuretiky. Podávání diuretik je nutno upravit podle klinického stavu pacienta.

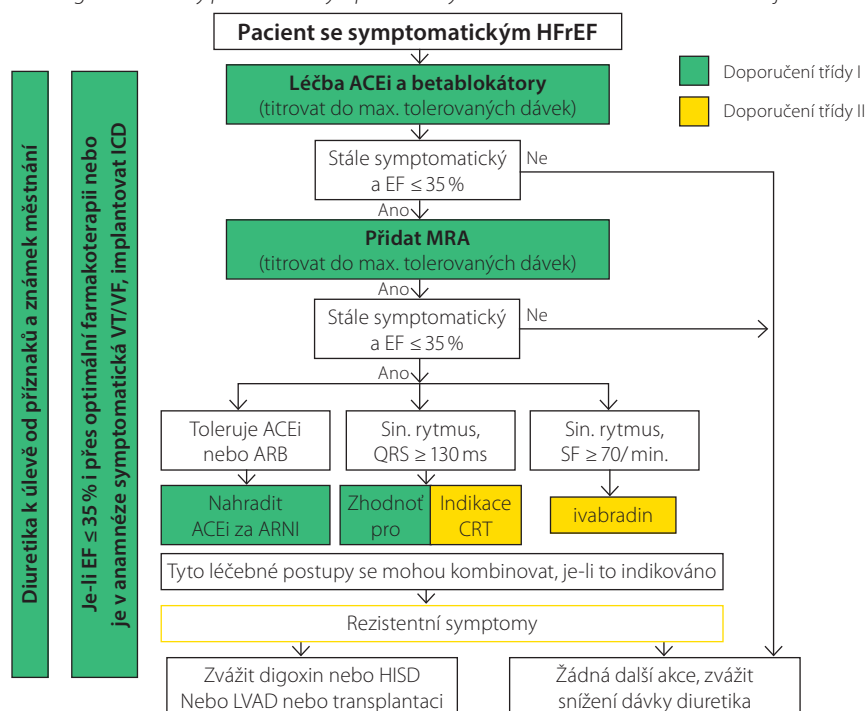
Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (iACE)

Je prokázáno, že inhibitory ACE snižují mortalitu a morbiditu pacientů s HFrEF a jejich užívání se doporučuje – pokud nejsou kontraindikovány nebo netolerovány – u všech nemocných se sníženou ejekční frakcí. Tyto důkazy byly nejdříve popsány ve studii CONSENSUS u nemocných s těžkým symptomatickým srdečním selháním, později i u nemocných s lehčím srdečním selháním např. ve studiích SAVE a SOLVD. Inhibitory ACE je nutno postupně titrovat až na maximální tolerovanou dávku. Ve studii ATLAS bylo prokázáno, že vysoká dávka lisinoprilu snižuje mortalitu a hospitalizace více než malá dávka. Existují důkazy, že v klinické praxi užívá většina pacientů suboptimální dávky iACE, zde je pečlivě zvážení co nejvyšší tolerované dávky. Inhibitory ACE jsou rovněž doporučovány u pacientů s asymptomatickou systolickou dysfunkcí LK. Evropská doporučení uvádějí inhibitory ACE: ramipril, trandolapril a lisinopril a jako historické: enalapril a captopril (4).

Blokátory receptoru AT1 pro angiotenzin II (ARB) – sartany

Sartany (ARB) měly např. ve studiích ELITE II, OPTIMAL, VALIANT či VAL-HEFT srovnatelný efekt s inhibitory ACE, ale měly by být podávány v případě intolerance jako

Obr. 1. Algoritmus léčby pacienta se symptomatickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí



ACEi – ACE inhibitory, ARB – angiotenzin II blokátory receptoru AT1– artany, ARNi – sakubitril valsartan, CRT – resynchronizační terapie, EF – ejekční frakce, H-IsD – hydralazin-isosorbid dinitrát, LVAD – levokomorové srdeční podpory, MRA – blokátory mineralokortikoidních receptorů

náhrada za iACE (suchý kašel, angioedém). ESC Guidelines 2016 doporučují i kombinaci inhibitorů ACE + sartanů, ale jen v případě intolerance MRA. Doporučeny jsou losartan, candesartan a valsartan (1, 5).

Antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA)

Podávat MRA (spironolakton a eplerenon) se doporučuje všem symptomatickým pacientům (i přes léčbu iACE a betablokátem) se srdečním selháním a ejekční frakcí ≤ 35 % s cílem snížit mortalitu a hospitalizace. Příznivý vliv byl prokázán např. ve studii EPHEsus (1, 4). MRA tedy přidáváme k inhibitorům ACE či sartanům všem symptomatickým nemocným.

Opatrnosti je třeba v případech, kdy se MRA podává pacientům s poškozením renálních funkcí a nemocným s hodnotami draslíku v séru > 5,0 mmol/l. Podle klinického stavu je nutno pravidelně kontrolovat hodnoty draslíku v séru a renální funkce. Doporučeny jsou spironolakton a eplerenon (4).

Betablokátry

Betablokátry snižují mortalitu a morbiditu většiny symptomatických pacientů s HFrEF i přes užívání iACE. Existuje shoda, že betablokátry a inhibitory ACE se navzájem doplňují,

a že lze začít podávat okamžitě po stanovení diagnózy srdečního selhání. Toto bylo prokázáno např. ve studiích MERIT, COPENICUS či CAPRICORN (1). Zdá se, že u ambulantních nemocných je vhodnější začít inhibicí ACE či sartanem a poté titrovat dávku betablokátoru. Zatím nejsou k dispozici žádné důkazy podporující zahájení léčby betablokátem před zahájením podávání iACE či sartanem. Studie CIBIS III vyšla v tomto směru neutrálně (1, 3).

Betablokátry je nutno začít podávat klinicky stabilizovaným pacientům v nízkých dávkách a dávku pozvolna titrovat až do maximální snášené dávky. U pacientů přijatých do nemocnice pro akutní srdeční selhání (ASS) je nutno betablokátry začít podávat s opatrností ihned poté, co bylo dosaženo stabilizace pacienta (6).

Doporučené BB jsou ty, které prošly velkými klinickými, mortalitními studiemi: bisoprolol, carvedilol, metoprolol succinát (ZOK) a nebivolol (1).

Inhibitor kanálu I_f

Ivabradin zpomaluje srdeční frekvenci inhibicí kanálu I_f v sinusovém uzlu a je tedy nutno jej podávat pouze pacientům se sinusovým rytmem. U pacientů se symptomatickým HFrEF a s EFLK ≤ 35 %, sinusovým rytmem a sr-

Tab. 1. Klinické studie s glifloziny

Medikace	Studie	Počet PTS	Charakteristika PTS	Hospitalizace pro srdeční selhání (HR, CI 95% interval)
empagliflozin	EMPA-REG OUTCOME	7 020	Potvrzená ICHS	0,65 (0,50–0,85)
empagliflozin	EMPEROR reduced	3 730	Srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí	0,70, (95 % CI 0,58, 0,85), p < 0,001
canagliflozin	CANVAS	10 142	Potvrzená ICHS v 66 % Rizikové faktory v 34 %	0,67 (0,52–0,87)
canagliflozin	CREDENCE	4 401	Renální onemocnění	0,61 (0,47–0,80)
dapagliflozin	DECLARE-TIMI 58	17 160	Potvrzená ICHS v 41 % Rizikové faktory v 59 %	0,73 (0,61–0,88)
dapagliflozin	DAPA-HF	4 744	Symptomatické srdeční selhání	0,70 (0,59–0,83)

deční frekvenci ≥ 70 tepů/min snížil ivabradin ve studii SHIFT incidenci souhrnného sledovaného parametru mortality a hospitalizací pro srdeční selhání. Evropská léková agentura (European Medicines Agency, EMA) schválila ivabradin k použití v Evropě u pacientů s HFrEF a s EFLK ≤ 35 %, sinusovým rytmem při klidové srdeční frekvenci ≥ 75 tepů/min (1, 2).

Diuretika

Diuretika se doporučují ke zmírnění známek a symptomů městnatosti u pacientů s HFrEF; účinky této lékové skupiny však v randomizovaných klinických studiích dosud nebyly a pravděpodobně nebudou hodnoceny. Kličková diuretika vyvolávají intenzivnější a kratší diurézu než thiazidová diuretika. Obě skupiny působí synergicky a jejich kombinací lze použít k léčbě rezistentních otoků. Dávku diuretik je nutno v průběhu času upravovat podle individuálních potřeb. Z kličkových diuretik se používá furosemid a torasemid, z thiazidových hydrochlorothiazid, chlorthalidon a indapamid a z kalium šetřících verospiron a spironolakton a existuje taktéž amilorid a triamterén (1, 2).

Kombinace hydralazinu a isosorbid dinitrátu

Tato kombinace byla testována ve studii A-HEFT u afro-americké populace a ukázala příznivý účinek na mortalitu u srdečního selhání vzhledem k tomu, že hydralazin v perorální formě v ČR není k dispozici, proto pro naše nemocné ji nelze používat (7).

Digoxin

Použití digoxinu lze zvážit u pacientů s sinusovým rytmem a symptomatickým HFrEF s cílem snížit riziko hospitalizací. Účinky digoxinu u pacientů s HFrEF a fibrilací síní

nebyly v RCT hodnoceny a studie z nedávné doby naznačily potenciálně vyšší riziko příhod (mortality a hospitalizací pro srdeční selhání) u pacientů s fibrilací síní užívajících digoxin. Toto zjištění je však sporné. U pacientů se symptomatickým srdečním selháním a fibrilací síní se digoxin osvědčil při zpomalování rychlé komorové frekvence. Doporučuje se klidová komorová frekvence v rozmezí 70–90 tepů/min. Také je nutno kontrolovat a dodržovat plazmatickou koncentraci v rozmezí 0,5–0,9 ng/ml = 0,64–1,2 nmol/l. Použití digoxinu ve studii DIG nesnížilo mortalitu, ale snížilo počet hospitalizací, tedy vedl ke zlepšení kvality života (8, 9).

Nové lékové skupiny u chronického srdečního selhání

Inhibitor angiotenzinových receptorů a neprilysinu

Byla vyvinuta nová léková skupina inhibující současně RAAS a neutrální endopeptidázu [angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI)]. Prvním představitelem této skupiny je molekula slučující vlastnosti valsartanu a sakubitritu (inhibitoru neprilysinu).

V publikované studii PARADIGM-HF byly hodnoceny dlouhodobé účinky kombinace sakubitrit/valsartan ve srovnání s ACE-I (enalapril) na morbiditu a mortalitu ambulantních pacientů s HFrEF a EFLK ≤ 40 % a dostávali randomizovaně buď enalapril (2×10 mg), nebo kombinace sakubitrit/valsartan ($2 \times 97/103$ mg). Primární cíle vyzněly vysoce statisticky významně ve prospěch sakubitrit/valsartanu, a to jak pro složený cíl kardiovaskulární úmrtnosti a první hospitalizace pro srdeční selhání (p < 0,001), tak pro oba jednotlivé podcíle, tedy pro kardiovaskulární mortalitu (p < 0,001), tak pro první

hospitalizace pro srdeční selhání (p < 0,001). Statisticky významně byla nižší i celková mortalita (p < 0,001). Naopak pokles renálních funkcí a nový výskyt fibrilace síní byl v obou skupinách podobný (10, 11). Proto se kombinace sakubitrit/valsartan doporučuje u pacientů s HFrEF, kteří splňují výše uvedený profil jako náhrada za inhibitory ACE či sartany (10, 11). Sakubitrit/valsartan je registrován pod názvem Entresto.

Glifloziny – selektivní inhibitory transportéru pro sodík a glukózu 2 (sodium-glucose co-transporter 2 SGLT2)

Inhibitory SGLT2 – glifloziny byly do klinické praxe uvedeny jako perorální antidiabetika, která působí mechanismem zvýšeného vylučování glukózy močí pomocí blokády ko-transportéru SGLT2, čímž je zabráněno zpětnému vstřebání glukózy v ledvinách. Glifloziny (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin) přinesly do léčby diabetes mellitus převratný mechanismus účinku, dlouho se totiž vůbec nevěřilo, že by bylo možné snižovat hladinu cukru v krvi cestou vylučování cukru močí. Zdá se, že ale mají i další než jen glykosurický efekt, např. vasodilatační či metabolické účinky.

V tabulce 1 jsou klinické studie s glifloziny ukazující pozitivní výsledky v rámci kardiovaskulární bezpečnosti a prevence srdečního selhání (3, 12, 13).

Omecamtiv mecarbil

Omecamtiv mecarbil je specifický srdeční aktivátor myosinu. U srdečního selhání je snižena kontraktilita v důsledku ztráty actino-myosinových můstků. Snižovaný srdeční výdej způsobuje hypotenzi a aktivaci sympatického nervového systému. Současné

INZERCE

Tab. 2. Nové léky v klinickém výzkumu pro léčbu srdečního selhání s nízkou ejekční frakcí

Léky ve výzkumu	Mechanismus účinku
Neladenoson bialanate	Parciální agonista adenosinu A1
QCG001	Inhibitor aminopeptidázy A
Apelin, CLR325	Endogenní ligand pro receptor APJ spojený s G-proteinem, s následným zvýšením stažlivosti
Cenderitide, ANX-042, PL-3994 (NPR-A agonist)	Síťové natriuretické peptidy
TVR120027	Ligand pro AT1 receptor A2
Mirabegron	Agonista beta 3 receptoru
Ranolazin, GSK2193874, TRPV4	Modulátory srdečních iontových kanálů
Anakinra	Antagonista receptoru pro interleukin-1b
Elamipretide, perhexilene maleate	Peptid cílený na mitochondrie
Finerenone, BR-4628109, CS-3150, LY-2623091, MT-3995	Antagonisté mineralokortikoidních receptorů
GGF (rhNR-1)	Neuregulin 1
ITI-214, CRD-733	Inhibitory fosfodiesteráz
Rifaxamin	Probiotikum (střevní mikrobiom)
Riociguat	Solubilní stimulátor guanylát cyklázy
GSK2849466	Selektivní modulátor androgenních receptorů
Urocortin 2 a urocortin 3	Vazodilatátor
Tolvaptan a ribuvaptan	Antagonisté receptorů pro vasopresin
Febuxostat	Inhibitor xantin oxidázy
Probenecid	Urikosurikum
DNA inhibitory methyltransferázy a histone deacetylázy	Léky cílené na epigenetiku

pozitivně inotropní léky jako dobutamin mají paliativní, ale ne léčebný efekt, navíc mohou způsobovat arytmiie a zvýšenou spotřebu kyslíku.

Srdeční myocyty se kontrahují pomocí mostů mezi myofilamenty aktinem a myosinem. Chemická energie z ATP je přeměněna na mechanickou, což umožňuje myosinu se pevně navázat na aktin a způsobit kontrakci. Omecamtiv specificky aktivuje ATPázu a zlepšuje využití energie. Celkový efekt omecamtivu mecarbilu je prodloužení systolického ejekčního času a zvýšení srdečního výdeje. Toto způsobuje snížení tepové frekvence, zatímco spotřeba kyslíku myokardem není ovlivněna. Zvýšení srdečního výdeje je nezávislé na hladině intracelulárního vápníku a nezpůsobuje zvýšenou spotřebu energie či kyslíku. Celkovým výsledkem je efektivnější kontrakce (14).

Studie COSMIC-HF (Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure) sledovala perorální podávání omecamtivu mecarbilu u pacientů s chronickým srdečním systolickým selháním a ejekční frakcí pod 40 % ve funkční třídě NYHA II–III.

Ejekční frakce LK se statisticky významně zlepšila ve skupině fixní dávky ($p = 0,025$) zatímco ve skupině titrační byl patrný trend ($p = 0,063$) (14).

Omecamtiv mecarbil byl také testován v klinické studii GALACTIC – HF s 8 256 pa-

cienty (hospitalizovaných a ambulantních) se symptomatickým chronickým srdečním selháním a ejekční frakcí 35 % nebo méně. Dostávali omecamtiv mecarbil (25 mg, 37,5 mg či 50 mg dvakrát denně) nebo placebo, kromě standardní léčby srdečního selhání. Primárním složeným cílem byla první příhoda srdečního selhání (hospitalizace nebo naléhavá návštěva pro zhoršené srdeční selhání) nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Výsledek byl příznivý u nemocných, kteří dostávali omecamtiv mecarbil. Byl u nich nižší výskyt primárního cíle ve srovnání s placebem (15).

Vericiguat

Dalším zkoumaným lékem je vericiguat, který zvyšuje rozpustnou aktivitu guanylát-cyklázy s následnou stimulací produkce cyklického guanosin monofosfátu (cGMP), ten zlepšuje funkci myokardu a cév (16). Nedávno publikovaná studie VICTORIA, hodnotila vericiguat ve srovnání s placebem u pacientů s chronickým srdečním selháním v důsledku snížené ejekční frakce (EF). Pacienti se srdečním selháním byli randomizováni do skupiny užívající vericiguat ($n = 2 526$) oproti placebo ($n = 2 524$). Vericiguat s postupnou titrací 2,5 mg denně, byl navýšen na 5 mg denně, pak 10 mg denně. Primární výsledek – kardiovaskulární úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání, se vyskytl u 35,5 % vericiguatu ve srovnání

s 38,5 % u placebo ($p = 0,019$). Ve srovnání s placebem nedošlo ke zjevnému snížení mortality ze všech příčin. Vericiguat byl bezpečný a dobře snášen a může představovat novou léčbu u pacientů s nedávnou dekompenzací srdečního selhání (17).

Ve výzkumu nových léků pro srdeční selhání s nízkou ejekční frakcí je řada kandidátů a uvidíme, kteří z nich se uplatní v klinické praxi (tab. 2) (18).

Závěr

Mnoho let byly základem léčby srdečního selhání diuretika a digoxin. Léky objevené pro léčbu tohoto onemocnění na konci 20. století jako inhibitory ACE, sartany, betablokátory či blokátory mineralokortikoidních receptorů se dlouhodobě zdály být nenahraditelné. V posledních 3 letech se však objevily zcela nové lékové skupiny, které se postupně zařazují do léčby srdečního selhání. Především sakubitrit valsartan, který by mohl nahradit blokátory renin angiotenzinových receptorů (inhibitory ACE a ARB) a zcela nová perorální antidiabetika, glifloziny, které by mohly být velmi účinným a metabolicky pozitivním diuretikem. Specifický srdeční aktivátor myosinu omecamtiv mecarbil a nový aktivátor produkce cGMP na svou roli u srdečního selhání zatím čekají. Výzkum v této oblasti stále pokračuje a uvidíme, co přinese budoucnost (19).

LITERATURA

1. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Europ Heart J* 2016; 37: 2129–2200.
2. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure – Web Addenda. *Europ Heart J* 2016; 37: doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
3. Špinar J, Špinarová L, Málek F et al. Shrnutí nových poznatků v léčbě srdečního selhání: farmakologická, nefarmakologická léčba a péče o nemocné. Zpráva ze setkání expertů HFA ESC – 2019. *Cor Vasa* 2019; 61: e617–e622.
4. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Heart failure and inhibition of renin-angiotensin-aldosterone system. *Cor Vasa* 2018; 60: e263–e273.
5. Wang Y, Kang Y, Wan K et al. Role of angiotensin receptor blockers in chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2016; 9(2): 978–990.
6. Hradec J. Kontroverze kolem betablokátorů. *Vnitřní Lék* 2015; 61: 410–416.
7. Vítovec J. Vazodilatační léčba aneb 20 let klinických studií srdečního selhání. *Cor Vasa* 2006; 48(11): 373–375.
8. Murphy SA. When 'digoxin use' is not the same as 'digoxin use': lessons from the AFFIRM trial. *Europ Heart J* 2013; 34: 1465–1467.
9. Ziff OJ, Lane DA, Samra M et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015; 351: h4451.
10. McMurray JJV, Packer M, Desai AS et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004.
11. Špinarová L, Špinar J, Vítovec L. Co nám přináší studie PARADIGM-HF. *Kardiol Rev Int Med* 2014; 16: 395–397.
12. Táborský M, Linhart A, Pyszkó J et al. Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 při srdečním selhání: více než jen kontrola glykemie. *Cor Vasa* 2020; 62: 521–526.
13. Špinar J, Vítovec J, Špinarová L. Diabetes mellitus a srdeční selhání: úloha inhibitorů SGLT2. *AtheroREV* 2018; 3(1): 12–17.
14. Malik FI, Hertman JJ, Elias KA et al. Cardiac Myosin Activation: A Potential Therapeutic Approach For Systolic Heart Failure. *Science* 2011; 331: 1439–1443.
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. Stasch J-P, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation* 2011; 123: 2263–2273.
17. Armstrong PW, Pieske B, Kevin J. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020; 382: 1883–1893.
18. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L, a spol. Léčba kardiovaskulárních onemocnění 2. vydání Praha; Grada Publ. 2020; str. 256.
19. Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure drug treatment. *Lancet* 2019; 393: 1034–1044.