

# časné využití SGLT2i pro maximalizaci léčebného úspěšnosti

prof. MUDr. Mgr. Jiří Pařenica, Ph.D.  
Brno

1.2025

AMK, Olomouc

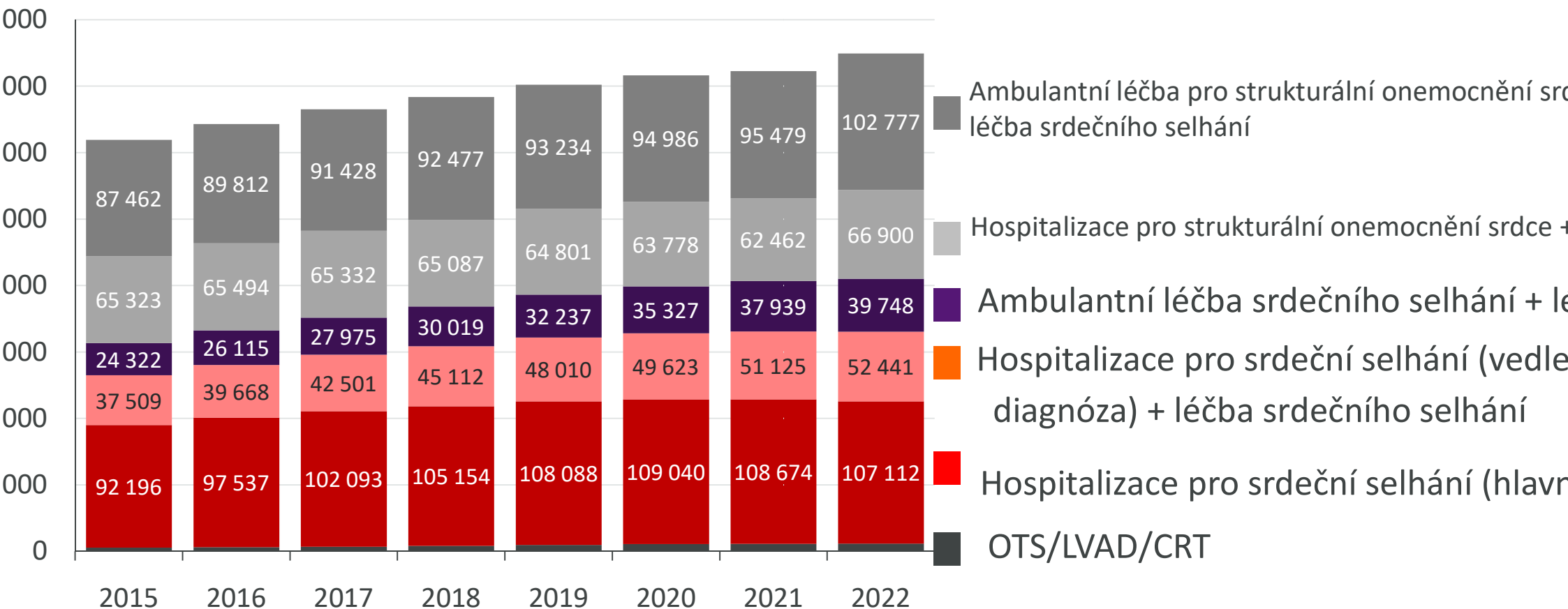
pro odbornou veřejnost  
organizováno společností AstraZeneca



# Čet pacientů se srdečním selháním

NRHVS 2010–2022

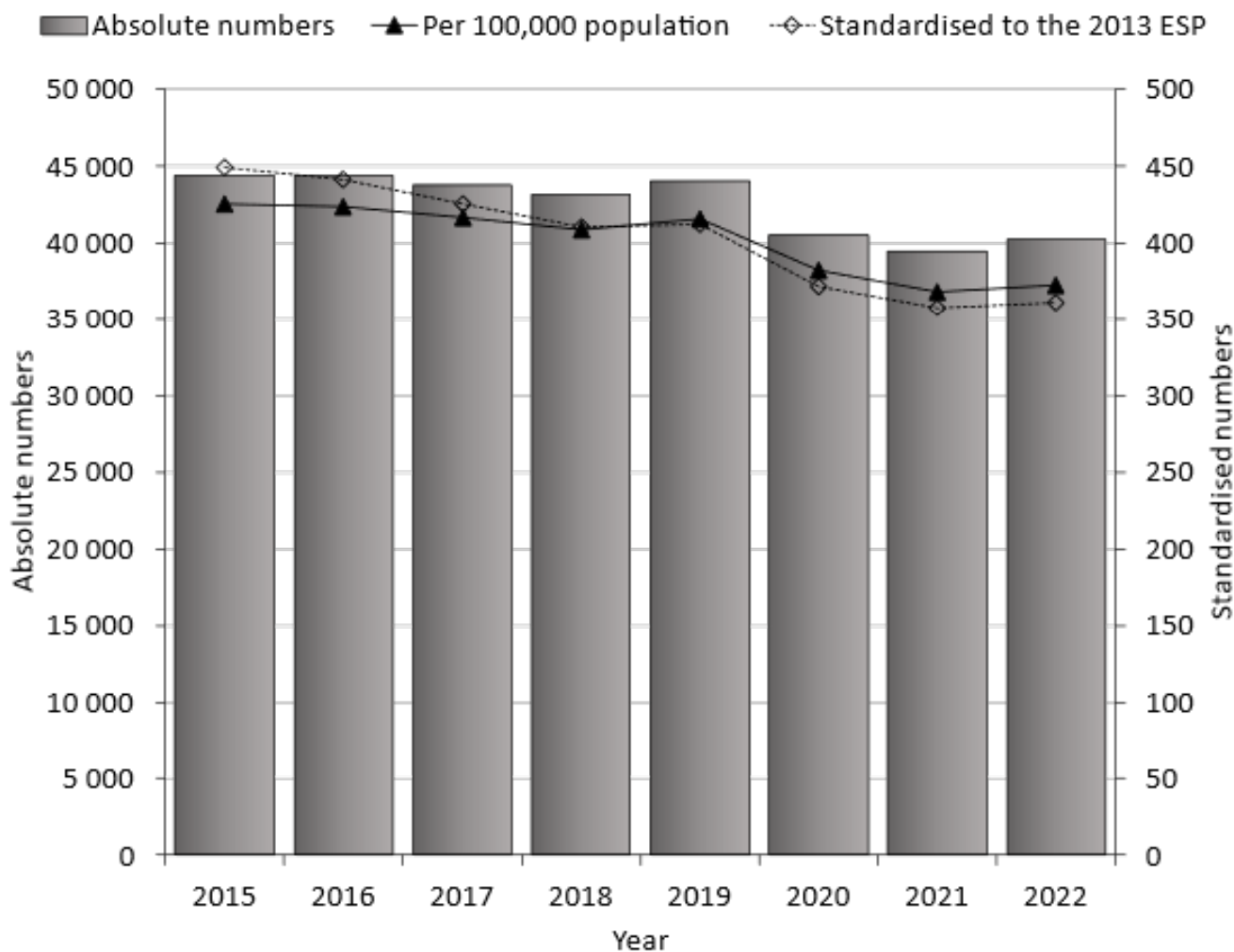
Relativní počet pacientů s historií léčby srdečního selhání; dle typu nejzávažnější poskytnuté zdravotní péče v minulosti (dle hierarchicky 1 > 2 > 3 > 4 > 5 > 6):



# Hospitalizace pro srdeční selhání (hlavní dg)

zdroj: NRHZS 2010–2022; N = 233 894 pacientů poprvé hospitalizovaných se srdečním selháním v letech 2012–2021

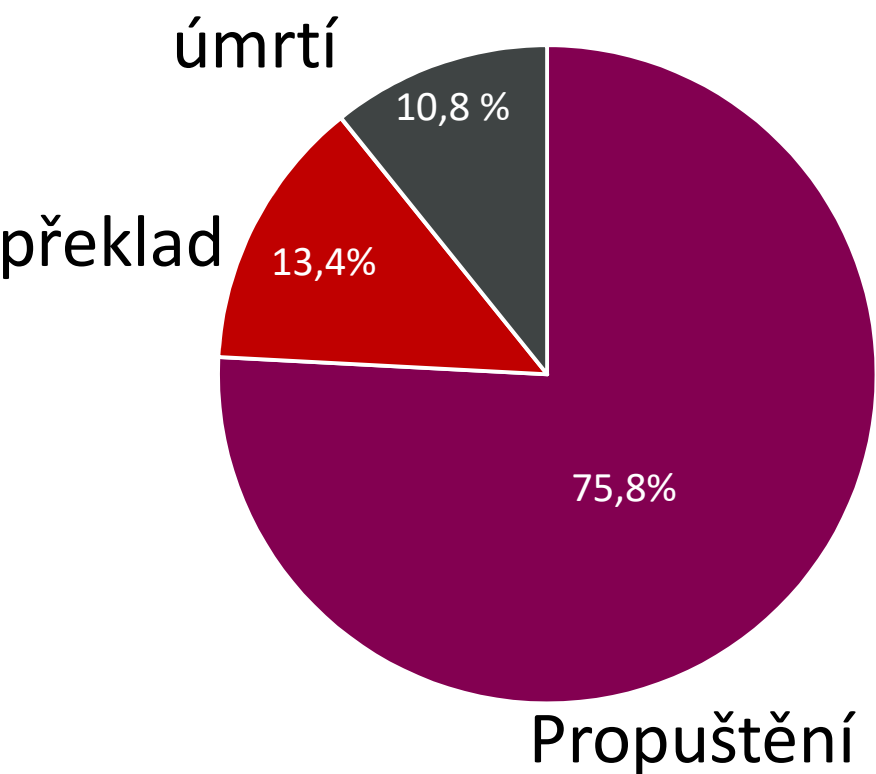
Podíl hospitalizací pro srdeční selhání mírně klesá, v roce 2022 - 40 tis.



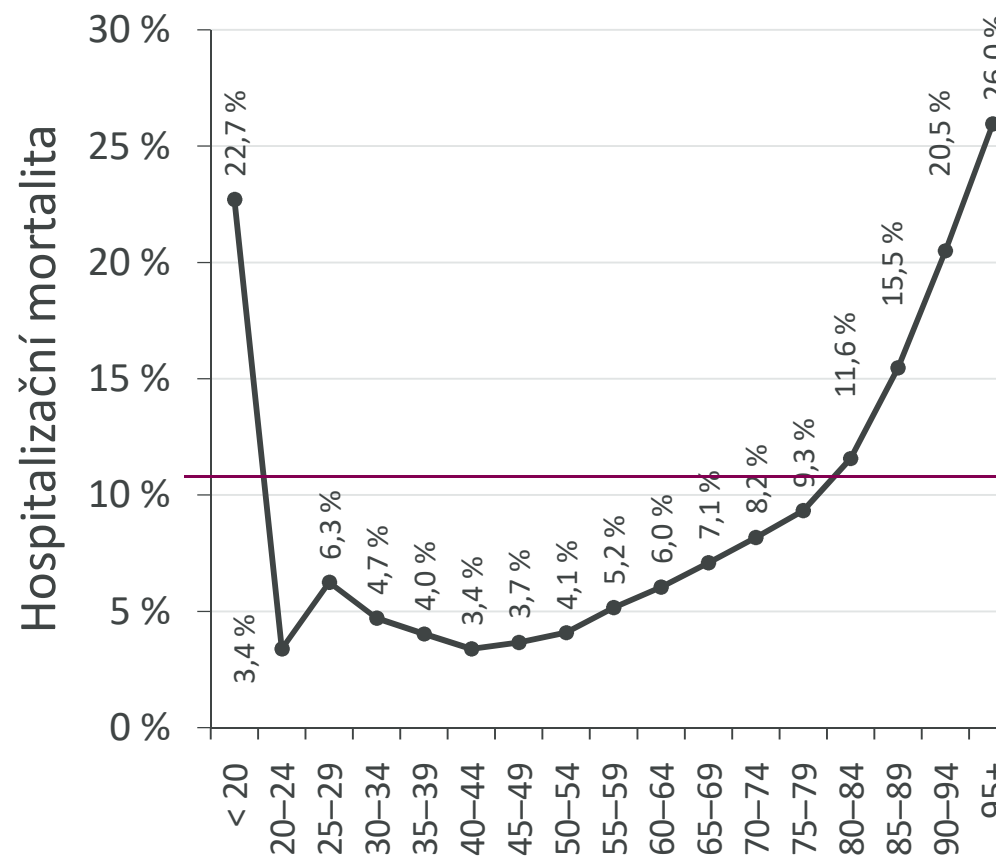
# Hospitalizační mortalita u pacientů se srdečním selháním

NRHVS 2010–2022; N = 233 894 pacientů poprvé hospitalizovaných se srdečním selháním v letech 2012–2021

## Způsob ukončení primohospitalizace se srdečním selháním



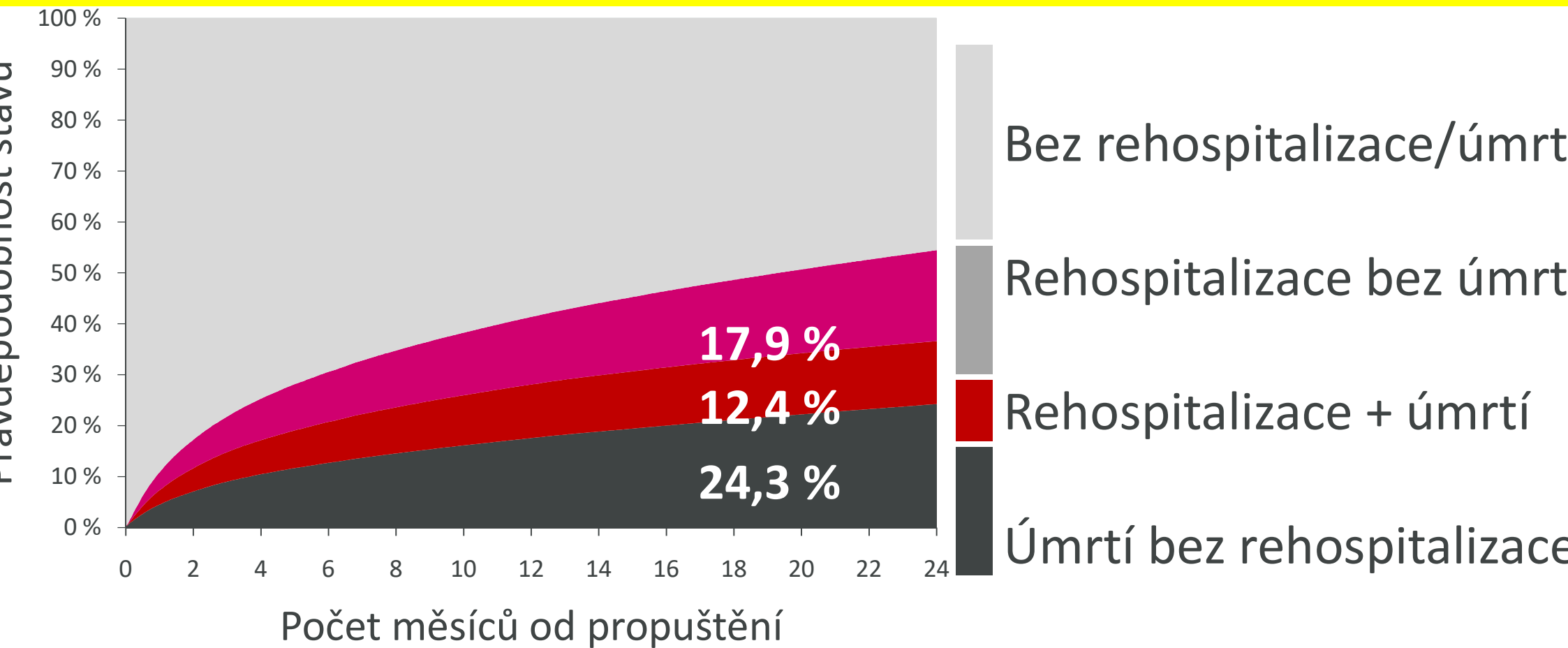
## Hospitalizační mortalita dle věku pacientů (průměr za období 2012–2021):



# Rehospitalizace pro HF/úmrť do 2 let po propuštění

zdroj: NRHZS 2010–2022; N = 233 894 pacientů poprvé hospitalizovaných se srdečním selháním v letech 2012–2021

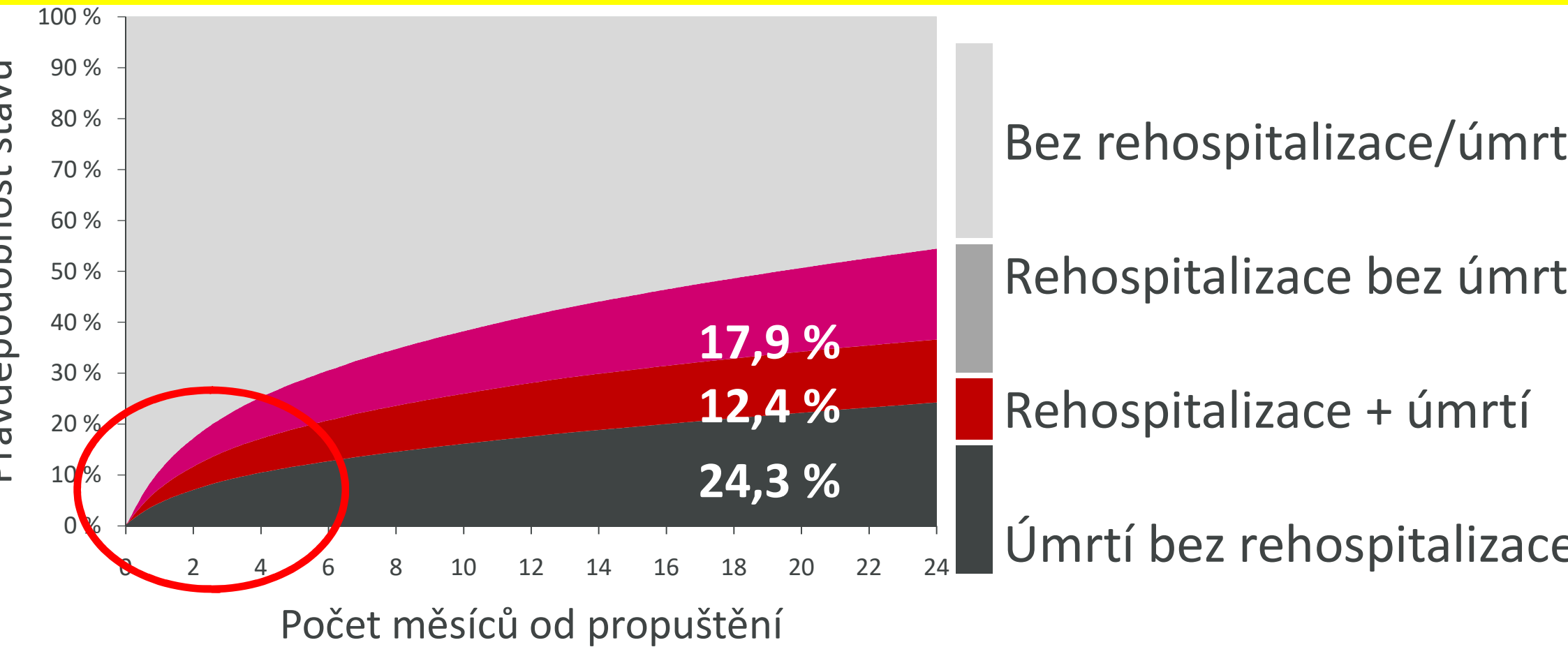
2 let rehospitalizace 30%, úmrť 27%, bez příhody 46%



# Rehospitalizace pro HF/úmrtí do 2 let po propuštění

zdroj: NRHZS 2010–2022; N = 233 894 pacientů poprvé hospitalizovaných se srdečním selháním v letech 2012–2021

## Nezvrátná fáze po propuštění 2-6 měsíců

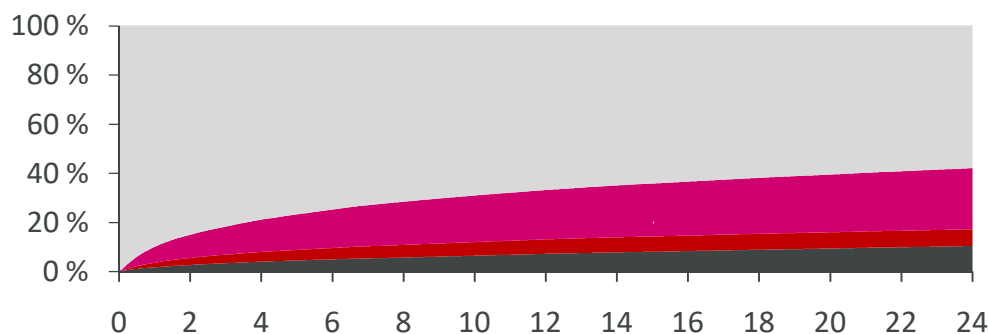


# rehospitalizace pro HF/úmrtí do 2 let po propuštění

: NRHVS 2010–2022; N = 233 894 pacientů poprvé hospitalizovaných se srdečním selháním v letech 2012–2021

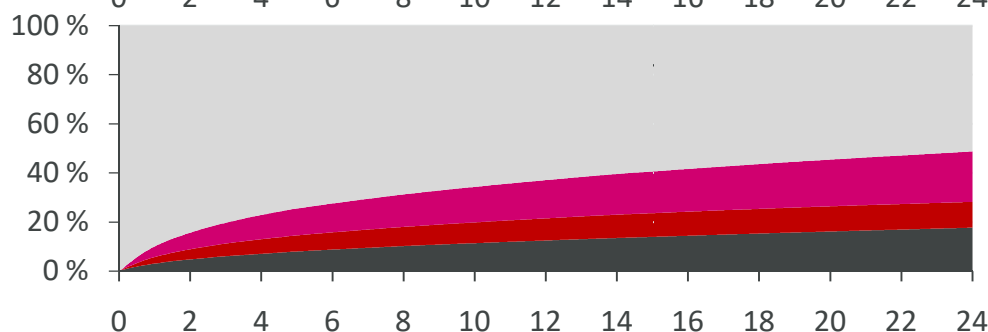
rehospitalizace do 2 let kolem 30%, s věkem narůstá mortalita (17,3..36)

**Věk < 65 let**



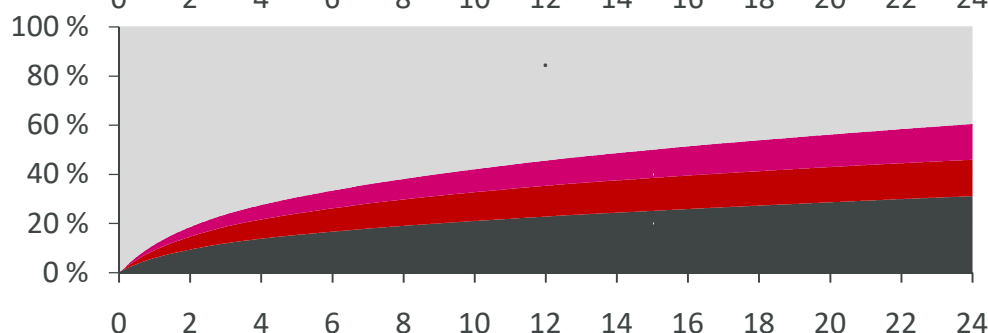
24,9 % (24,4 %; 25,4 %)  
6,8 % (6,5 %; 7,1 %)  
10,5 % (10,2 %; 10,9 %)

**Věk 65–74 let**



20,6 % (20,2 %; 20,9 %)  
10,5 % (10,2 %; 10,8 %)  
17,8 % (17,4 %; 18,1 %)

**Věk ≥ 75 let**



14,6 % (14,4 %; 14,8 %)  
14,8 % (14,6 %; 15,0 %)  
31,2 % (30,9 %; 31,5 %)

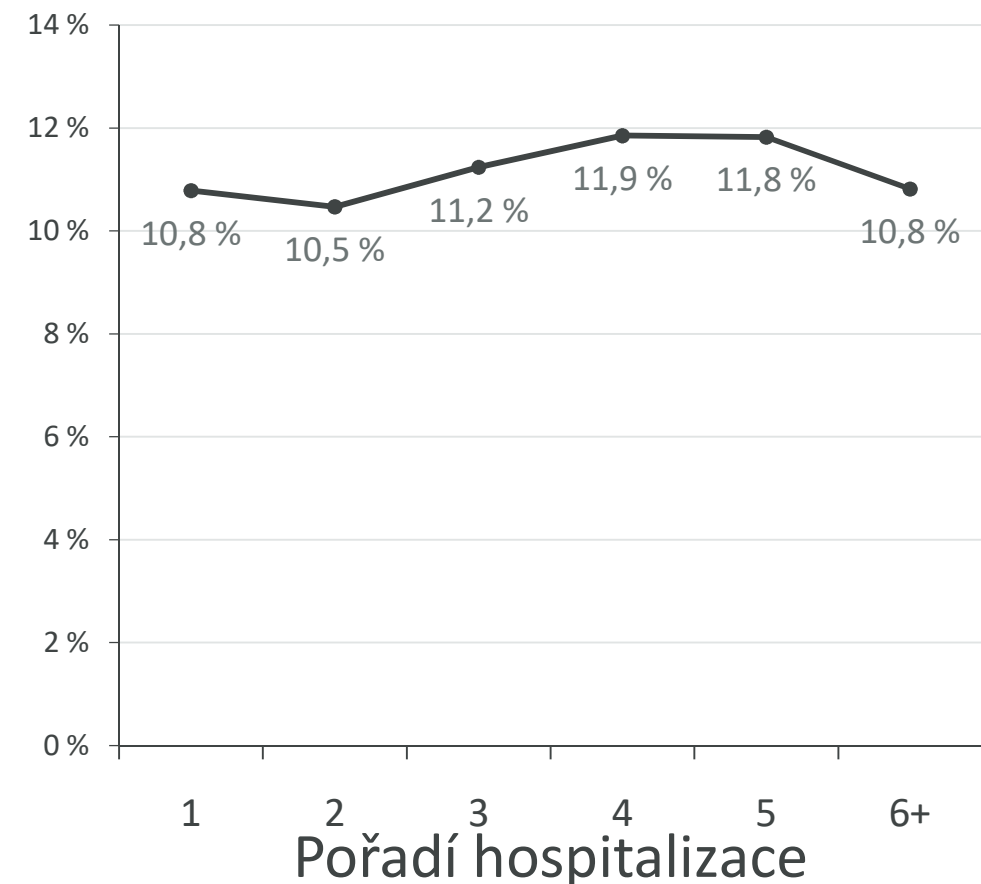
Počet měsíců od propuštění



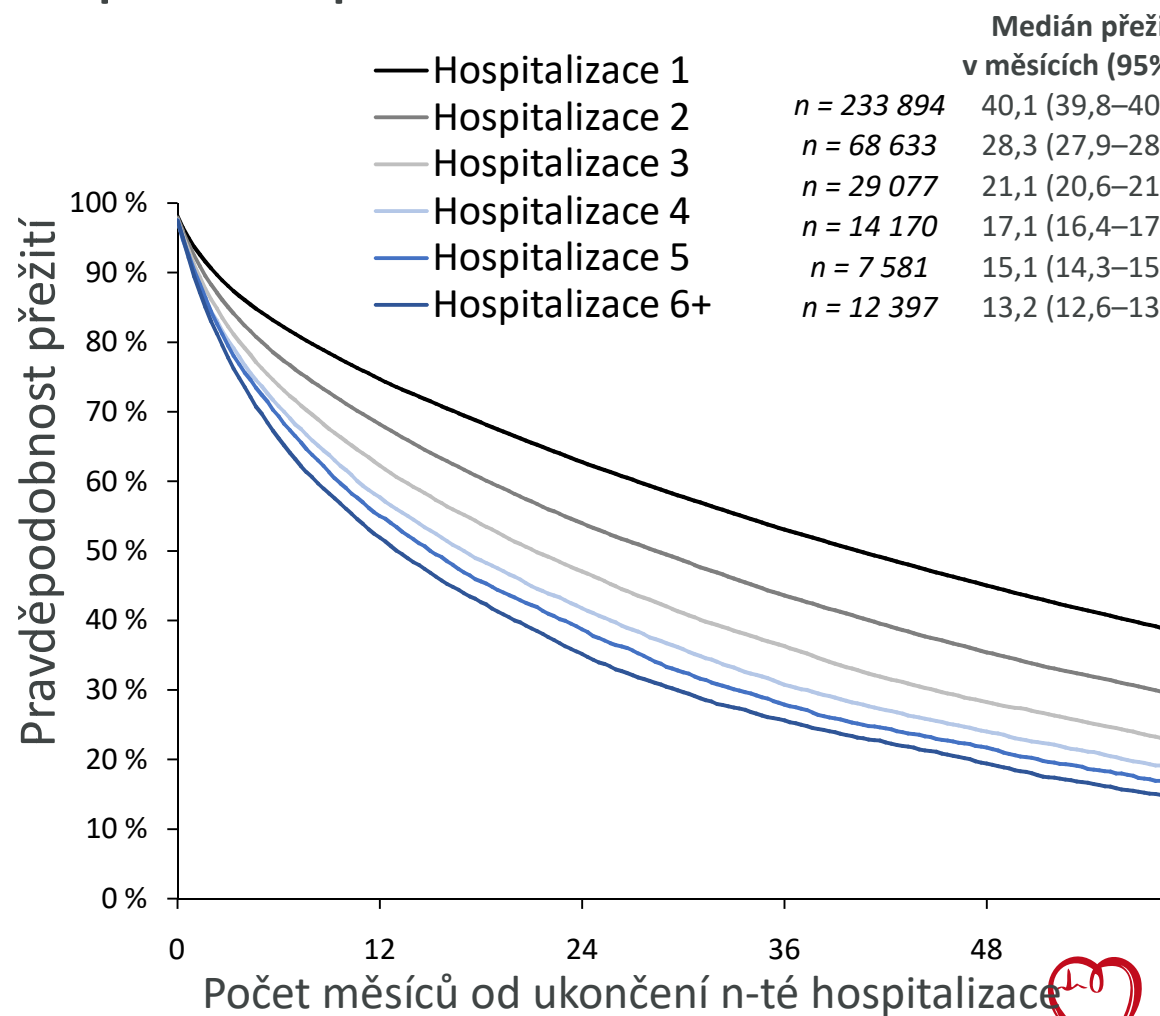
# Pravděpodobnost přežití při opakovaných hospitalizacích

NRHZS 2010–2022; N = 233 894 pacientů poprvé hospitalizovaných se srdečním selháním v letech 2012–2021

## Hospitalizační mortalita dle pořadí hospitalizace

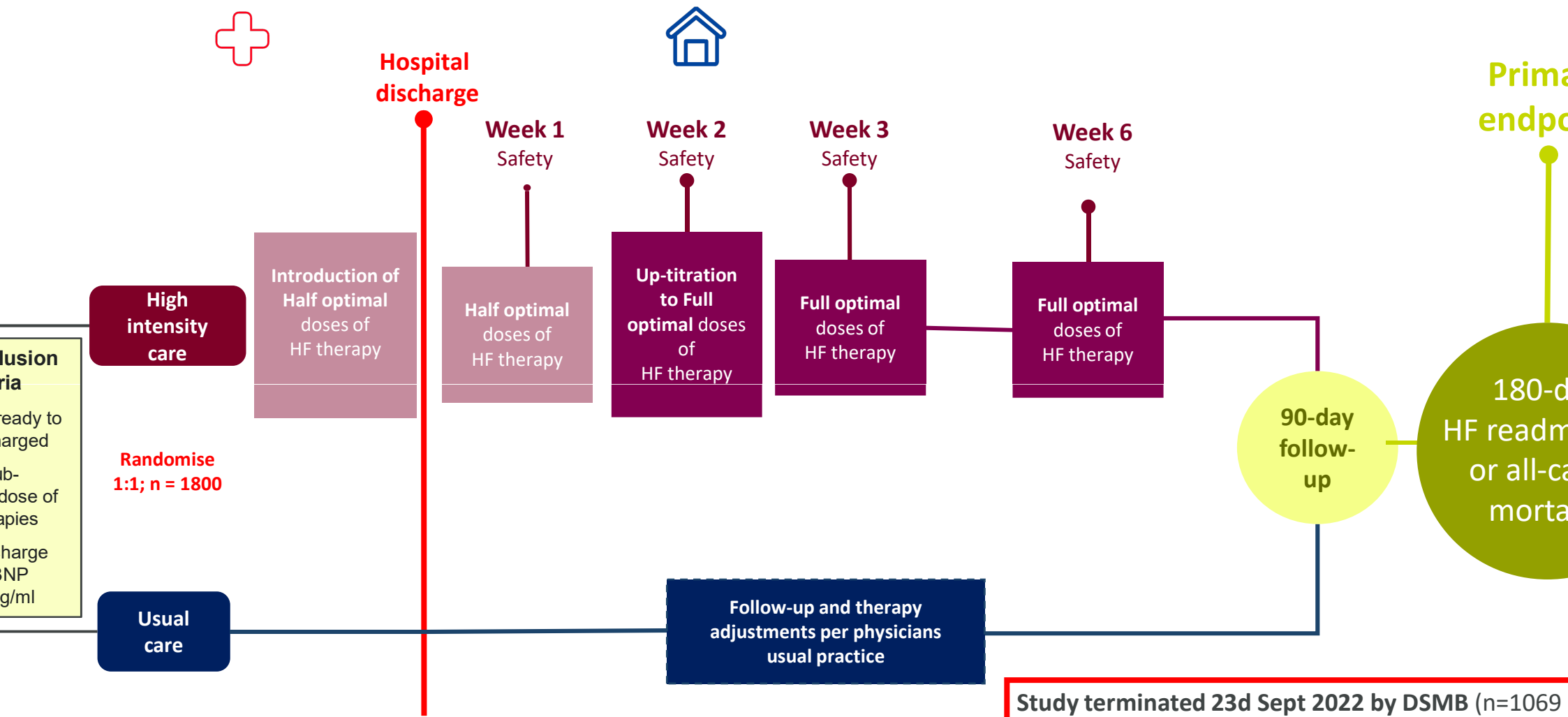


## Medián přežití po ukončení hospitalizace pro srdeční selhání (bez hospitalizační mortality); dle pořadí hospitalizace:





# Study design



**Study terminated 23d Sept 2022 by DSMB (n=1069)**  
 - larger than expected difference in primary endpoint  
 - unethical to keep patients in usual care

Therapy: combining ACEi/ARB/ARNi & BB & MRA  
 Clinical exam & biology (NT-proBNP, K, Creat, hemoglobin)

# Up-titrace



**Při propuštění (randomizace)**

**Týden 2**

**Týden 3**

**Týden 6**

**Indikována up-titrace:**

**Systolický krevní tlak < 95 mmHg, K > 5 mmol/l, eGFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, TF < 55/min (BB)**

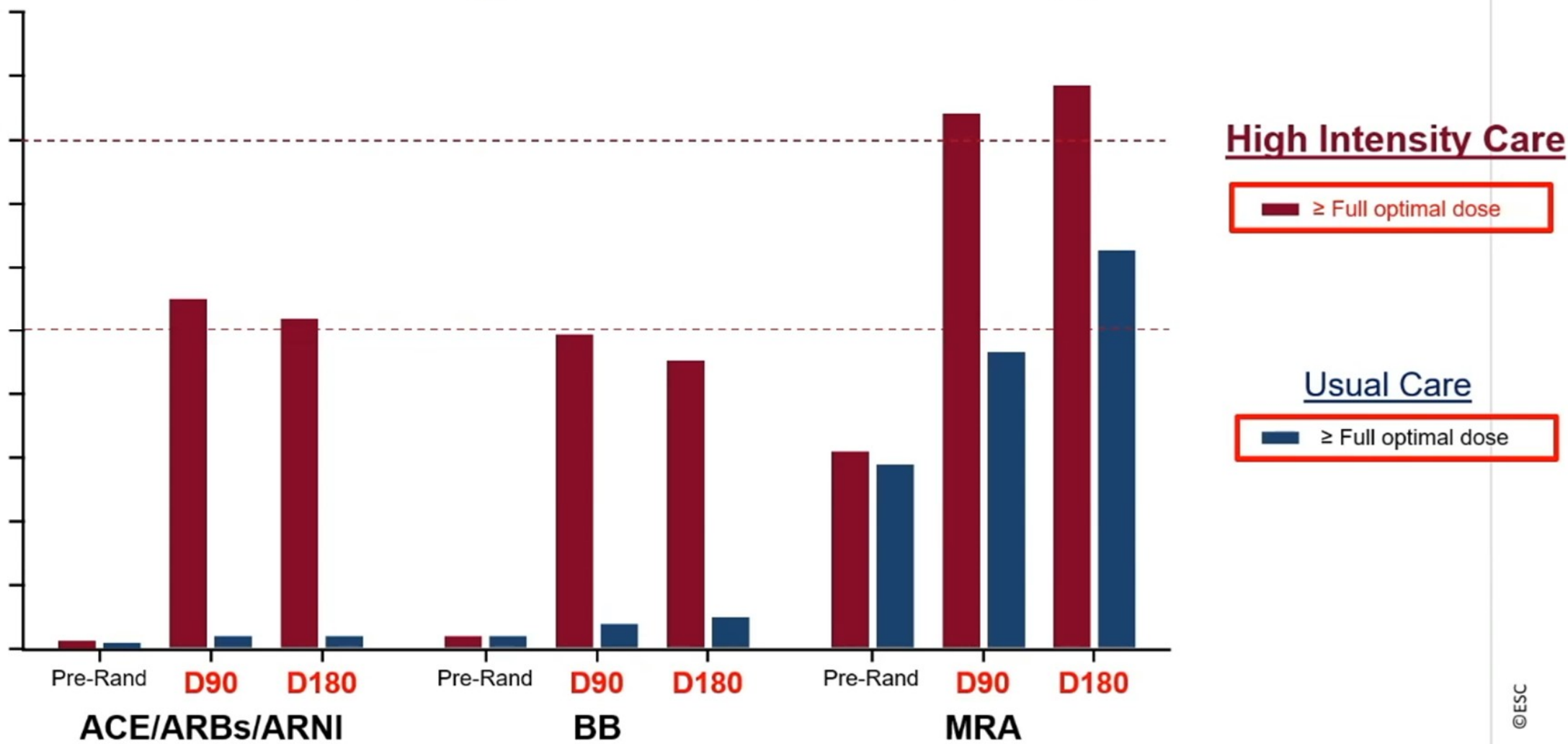
**Při každé kontrole NTproBNP**

**Při známkách retence tekutin navýšeny diuretika**

**Při zvýšení NTproBNP navýšení diuretik/nezvyšování BB**

**Wazana, Lancet 2022; 400:1938-52**

# Dosažení plné dávky ACEI/ARB/ARNI/BB/MRA

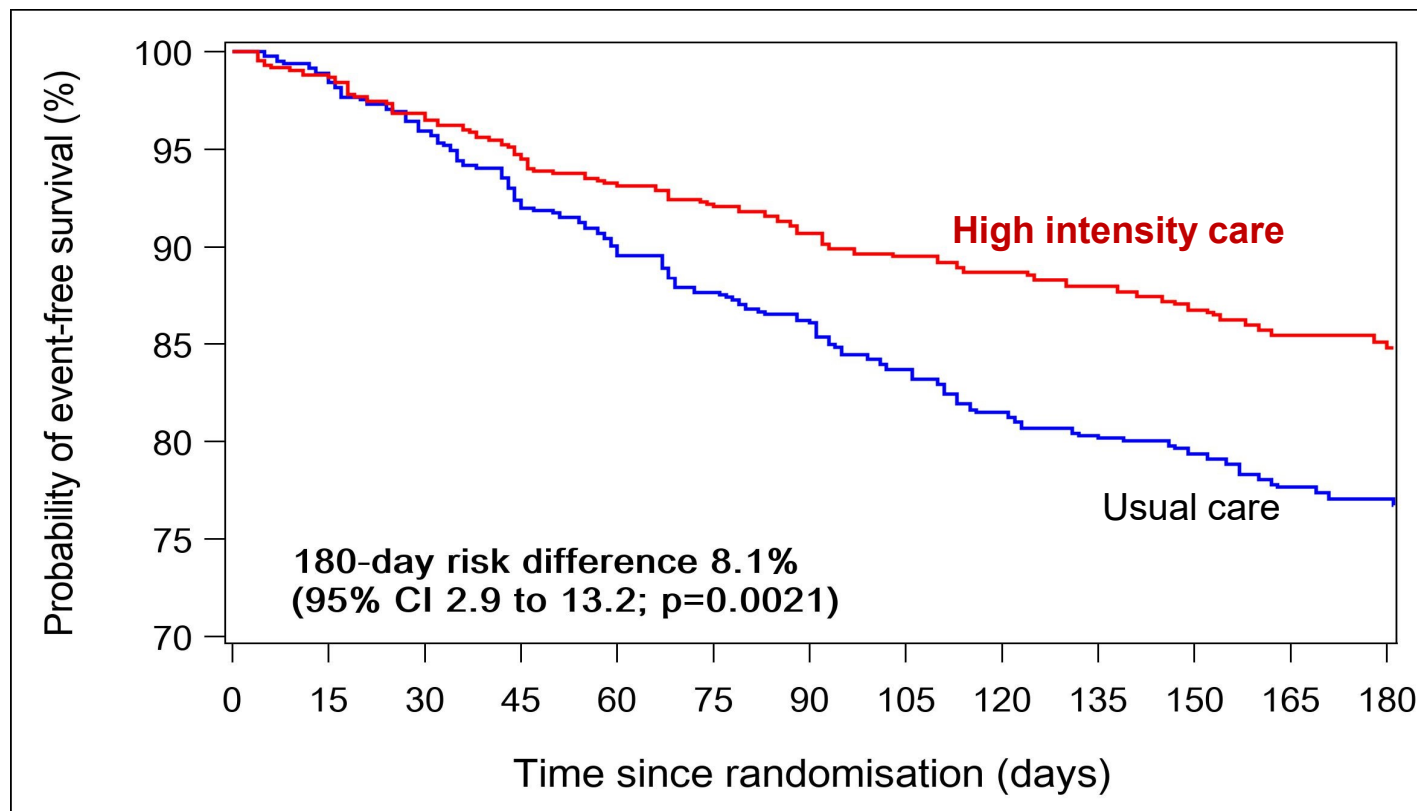


azaa, Lancet 2022; 400:1938-52

# Primární endpoint



180-denní kombinovaný endpoint – přijetí do nemocnice pro akutní dekompenzaci srdečního selhání nebo celková mortalita



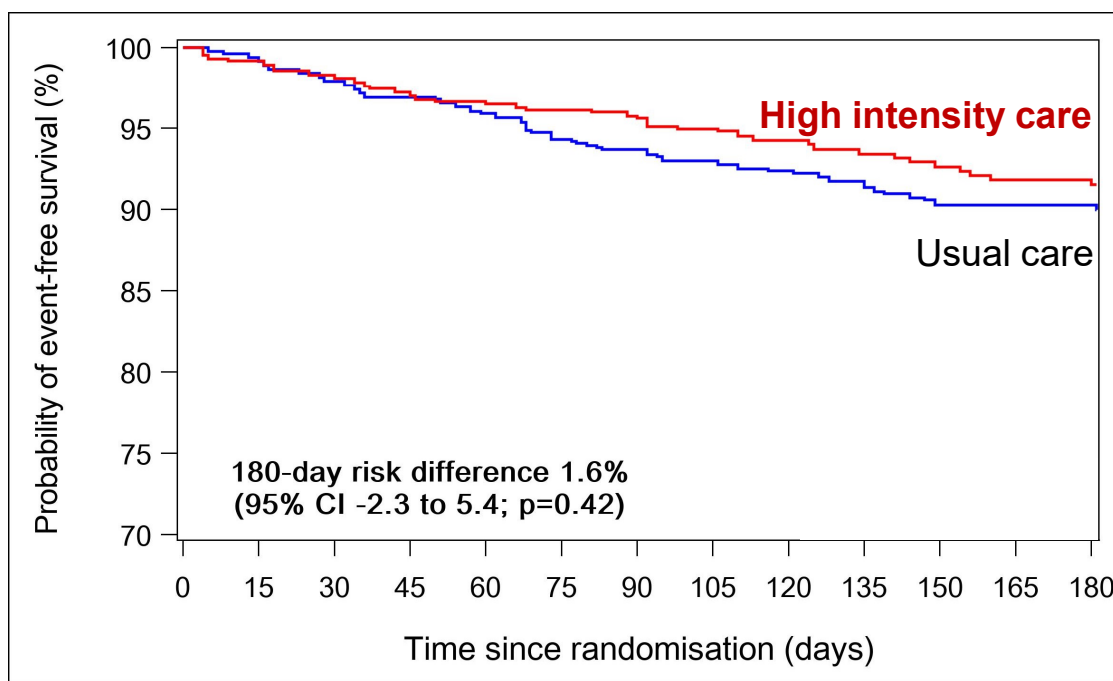
# Sekundární endpoint



Změna kvality života dle dotazníku EQ-5D od zařazení do 90 dne

High Intensity	Usual Care	Treatment effect	P value
10.7 (0.9)	7.2 (0.9)	3.5 (1.7 to 5.2)	< 0.0001

## 180-denní celková mortalita

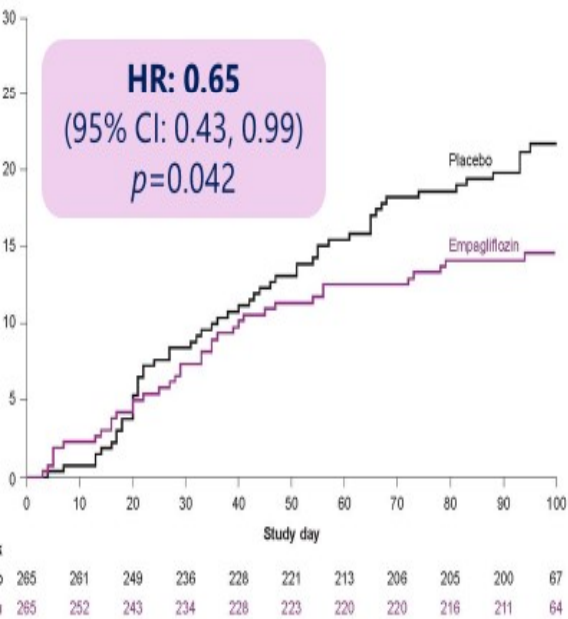


aza, Lancet 2022; 400:1938-52

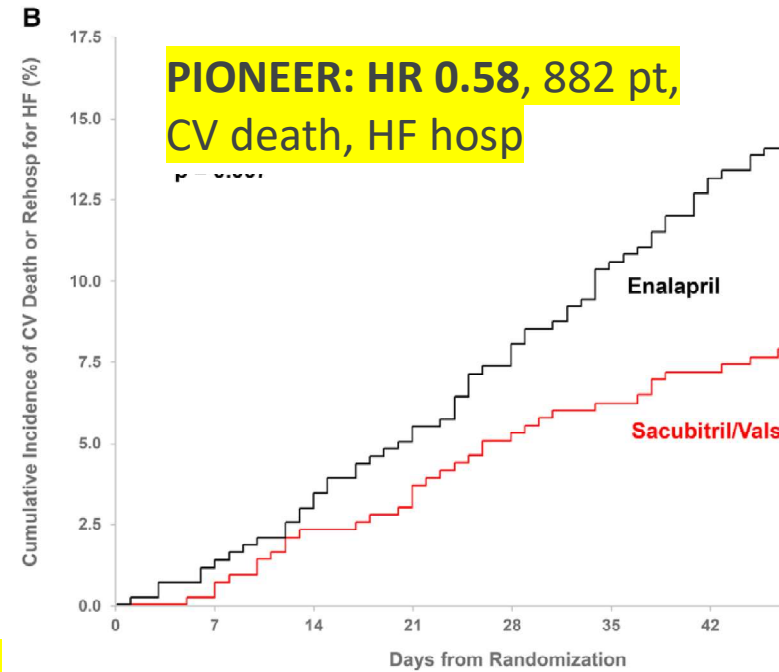
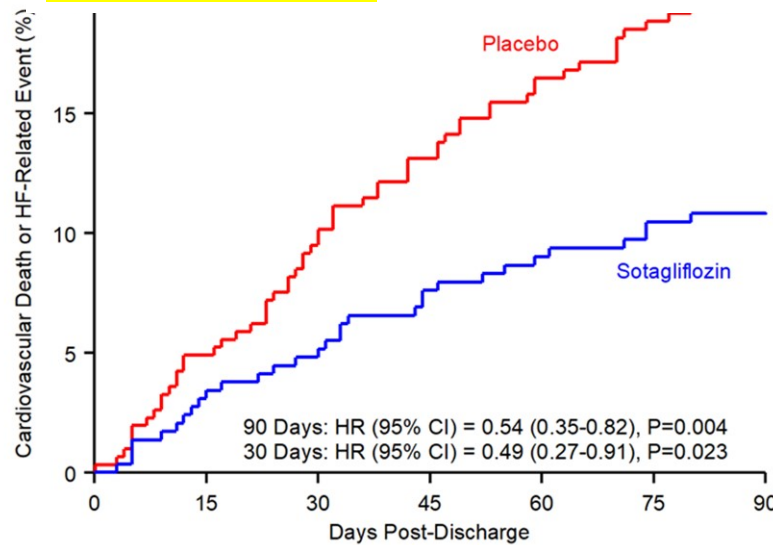
# Proč byl efekt léčby ve diích STRONG, EMPULSE, S OLOIST a PIONEER tolik velký?

**EMPULSE: HR 0.65, 530 pt** (death, HF event, KCCQ)

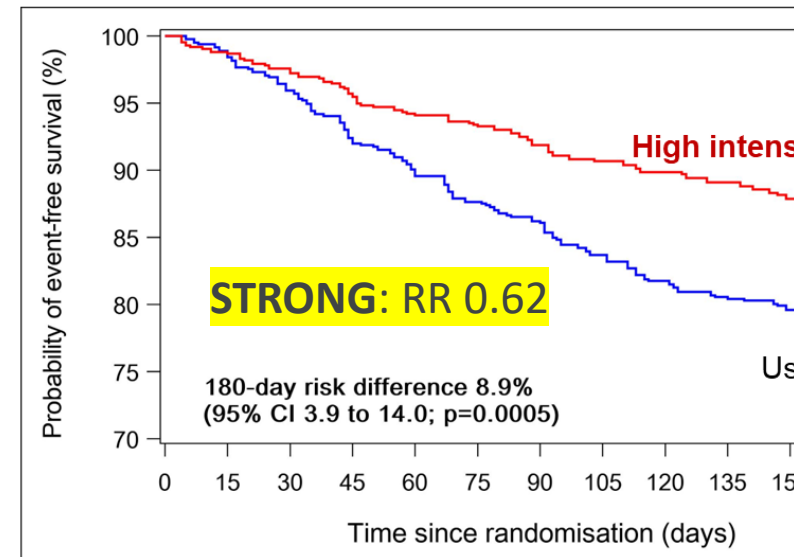
Lower risk in the empagliflozin group than in the placebo group



**SOLOIST 90 days: HR 0.54; 1222 pt/DM**  
CV death, HF event

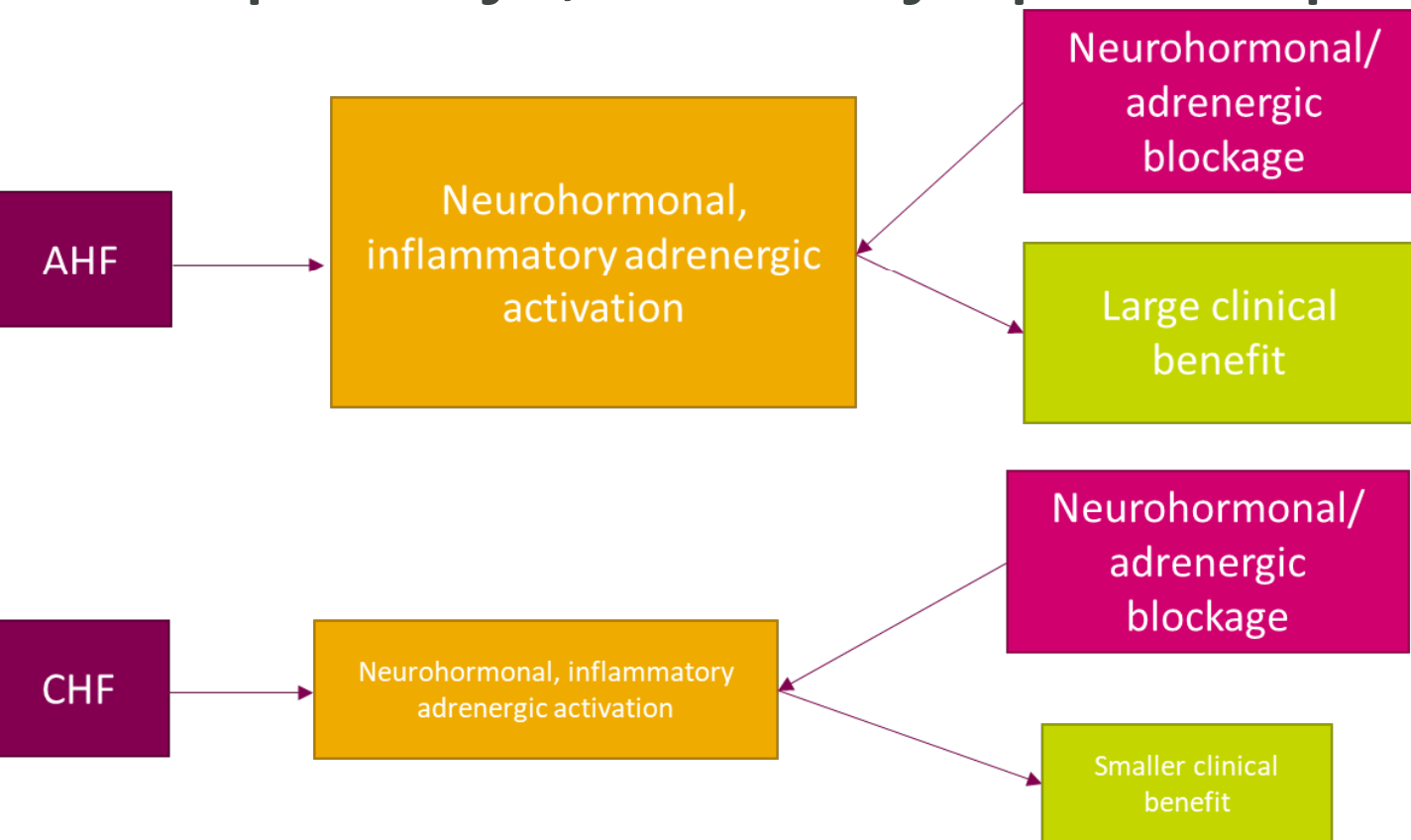


**80-Day Readmission for HF or All-Cause**



# je od CHSS odlišné onemocnění charakterizované aktivovaným neurohumorálním-adrenergickým-zánětlivým systémem

proto každá intervence v tomto období, která tento  
systém upravuje, indukuje pravděpodobně větší benefit



European Journal of Heart Failure (2021)  
doi:10.1002/ehf.2077

RESEARCH

## Is acute heart failure a distinctive disorder? An analysis from BIostat-CHF

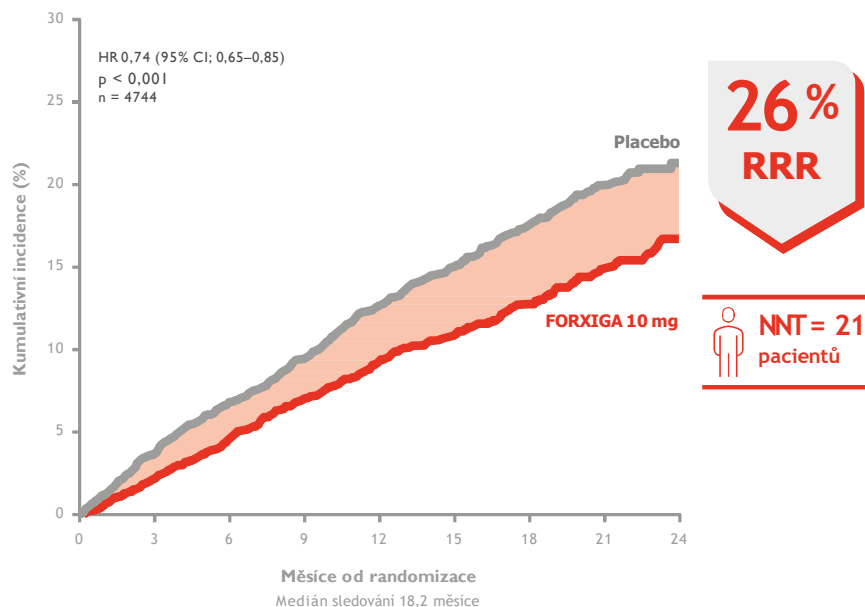
Beth A. Davison<sup>1,2&</sup>, Stefanie Senger<sup>1</sup>, Iziah E. Sama<sup>3</sup>, Gary G. Koch<sup>4</sup>,  
Alexandre Mebazaa<sup>5</sup>, Kenneth Dickstein<sup>6</sup>, Nilesh J. Samani<sup>7</sup>, Marco Metra<sup>8</sup>,  
Stefan D. Anker<sup>9</sup>, John G. Cleland<sup>10</sup>, Leong L. Ng<sup>11</sup>, Ify R. Mordi<sup>11</sup>, Faiez Z. Khalaf<sup>12</sup>,  
Gerasimos S. Filippatos<sup>13</sup>, Hans L. Hillege<sup>3</sup>, Piotr Ponikowski<sup>14</sup>,  
Dirk J. van Veldhuisen<sup>3</sup>, Chim C. Lang<sup>11</sup>, Peter van der Meer<sup>3</sup>, Julio Núñez<sup>15</sup>,  
Antoni Bayés-Genis<sup>16</sup>, Christopher Edwards<sup>1</sup>, Adriaan A. Voors<sup>3</sup>, and Gerasimos S. Filippatos<sup>13</sup>

Významný rozdíl v biomarkerech  
(renin, aldosteron, troponin, NTproBNP, BNP, CRP, IL-6, GDF-15)

# Dapagliflozin nabízí konzistentní přínos u pacientů se srdečním selháním napříč ejetční frakcí<sup>1\*</sup>

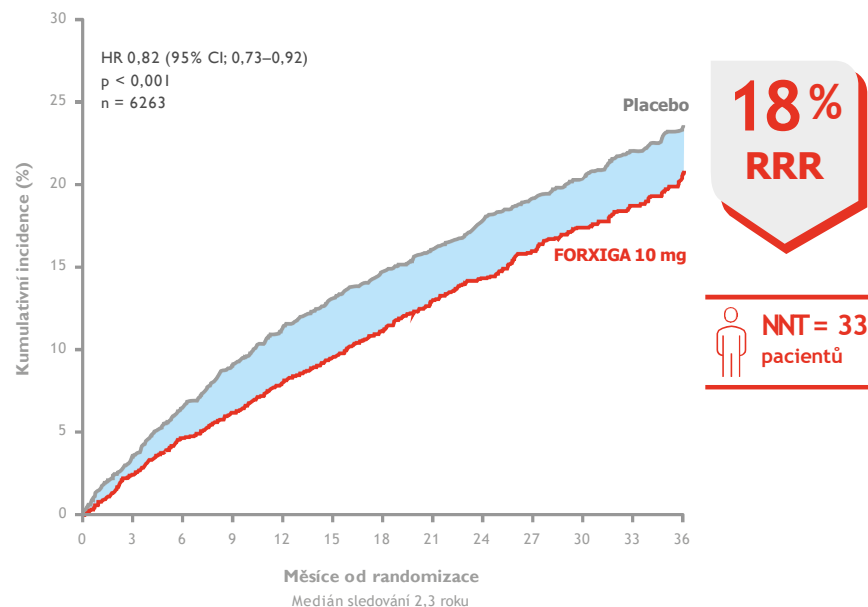
## Pacienti s HFrEF

Primární cíl studie DAPA-HF: kompozitní cíl KV úmrtí a zhoršení srdečního selhání<sup>1</sup>



## Pacienti s HFpEF

Primární cíl studie DELIVER: kompozitní cíl KV úmrtí a zhoršení srdečního selhání<sup>1</sup>



chronické onemocnění ledvin; CI – konfidenční interval; DAPA-CKD – Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease; EF – Ejetční frakce; HF – chronické srdeční selhání; HFrEF – srdeční selhání s redukovanou ejetční frakcí, HFpEF – srdeční selhání se zachovalou ejetční frakcí; HR – hazard ratio; KV – kardiovaskulární; NNT – number needed to treat; RRR – relativní redukce rizika.

zážáno ve společné předem specifikované metaanalýze na úrovni pacienta pokrývající celý rozsah ejetčních frakcí u pacientů se srdečním selháním, která vycházela ze studií DAPA-HF a DELIVER, kde dapagliflozin významně snížil riziko úmrtí z KV příčin o 14 %, riziko celkové mortality o 10 % a riziko hospitalizací pro srdeční selhání o 29 %.





# Dapagliflozin významně snižuje riziko KV úmrtí a zhoršení HF<sup>a</sup> u pacientů s HFrEF<sup>1,2</sup>

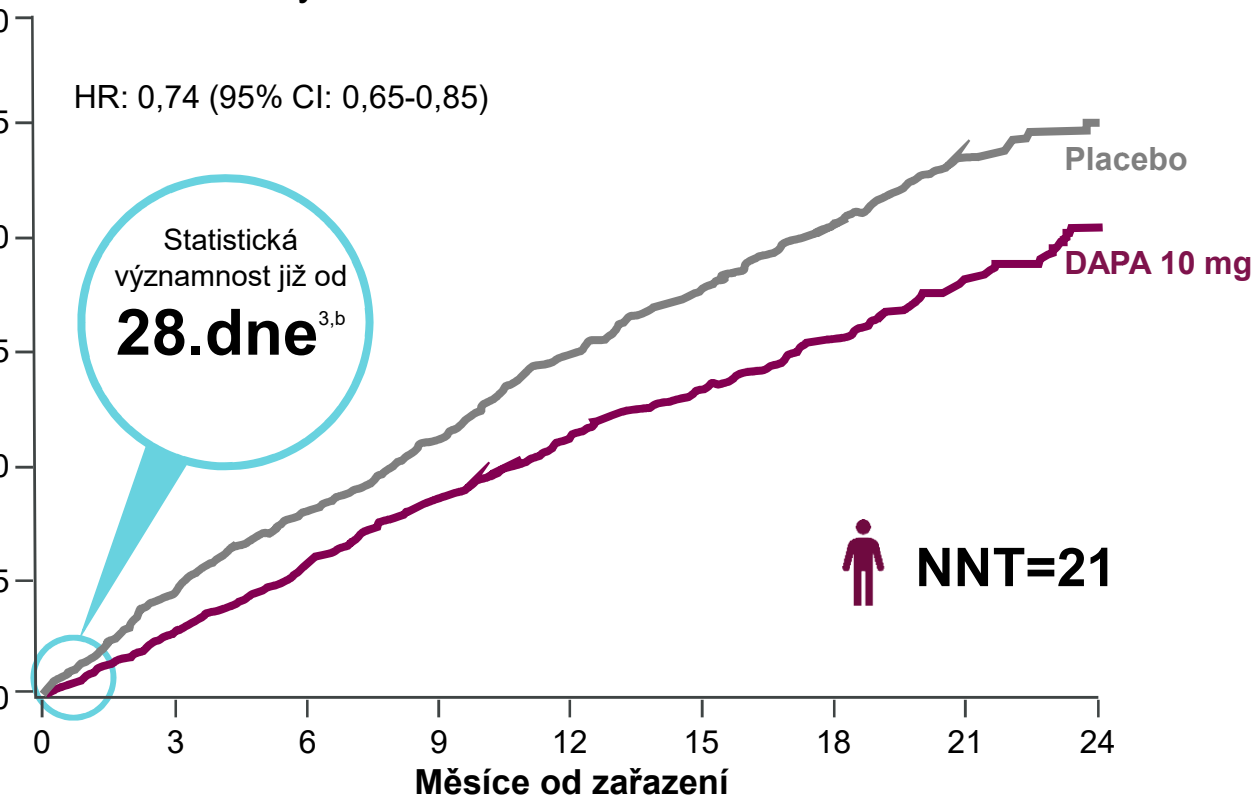
DAPA<sup>a</sup>HF

## Primární cíl

Složený ukazatel KV úmrtí, nebo zhoršení HF<sup>a</sup>

HR: 0,74 (95% CI: 0,65-0,85)

Statistická významnost již od **28.dne**<sup>3,b</sup>



KV úmrtí nebo zhoršení pro HF<sup>a</sup>

**26%** RRR

4,9% ARR  
p=0,00001

KV úmrtí

**18%** RRR

1,9% ARR  
p=0,029

Zhoršení HF

**30%** RRR

3,7% ARR  
p=0,00003

Konzistentní přínos v primárním cílovém parametru napříč klíčovými podskupinami

Ve skupině pacientů s dapagliflozínem byla celková mortalita snížena i úmrtnost z všech příčin

Celková mortalita

**17%** RRR

2,3% ARR  
p=0,022<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Úmrtí ze srdečního selhání nebo urgentní návštěva z důvodů srdečního selhání; <sup>b</sup>Post-hoc analýza; <sup>c</sup>Nominální p-value. <sup>1</sup>McMurray JJV et al. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008; 2. McMurray J. Presented at: ESC Congress; August 31-September 4, 2019; Paris, France; 3. Berg DD et al. JAMA Cardiol. 2021;6(5):499-507.

# Studie DELIVER: Dosud největší a nejrozsáhlejší studie u pacientů s LVEF >40%

**DELIVER**<sup>1,2</sup>  
**N=6263**

- LVEF >40% a známky strukturálního onemocnění srdce
- zvýšený NT-proBNP
- Ambulantní ošetření, nebo hospitalizace
- eGFR ≥25 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

1:1 randomizace

DAPA 10 mg

Placebo

Střední doba sledování: 2,3 roku

## Primární cíl<sup>2</sup>



Složený ukazatel KV úmrtí nebo zhoršení HF (hHF nebo urgentní ošetření pro HF):

- Celá populace pacientů
- Pacienti s LVEF <60 %

## Sekundární cíle<sup>2</sup>

- Celkový počet hHF (první a opakovaná) a KV úmrtí
- Změna v KCCQ-TSS od výchozího stavu do 32. týdne
- KV úmrtí
- Celková mortalita

## Základní charakteristiky<sup>1</sup>



**1011 pg/mL**  
Median  
NT-proBNP



**54 %**  
průměr  
LVEF



**55 %**  
bez  
T2D



**50 %**  
s eGFR  
<60 mL/min/1.73



**10 %**  
Hospitalizovaný nebo  
nedávno propuštěný



**~18 %**  
S předchozí  
LVEF ≤40%

činnosti levé komory; eGFR = odhadovaná glomerulární filtrace; KV = kardiovaskulární, HF = srdeční selhání, hHF = hospitalizace pro srdeční selhání; T2D = diabetes mellitus 2. typu

SD et al. *JACC Heart Fail.* 2022;10(3):184-197; 2. Solomon SD et al. Article and supplementary appendix online ahead of print. *N Engl J Med.* 2022.

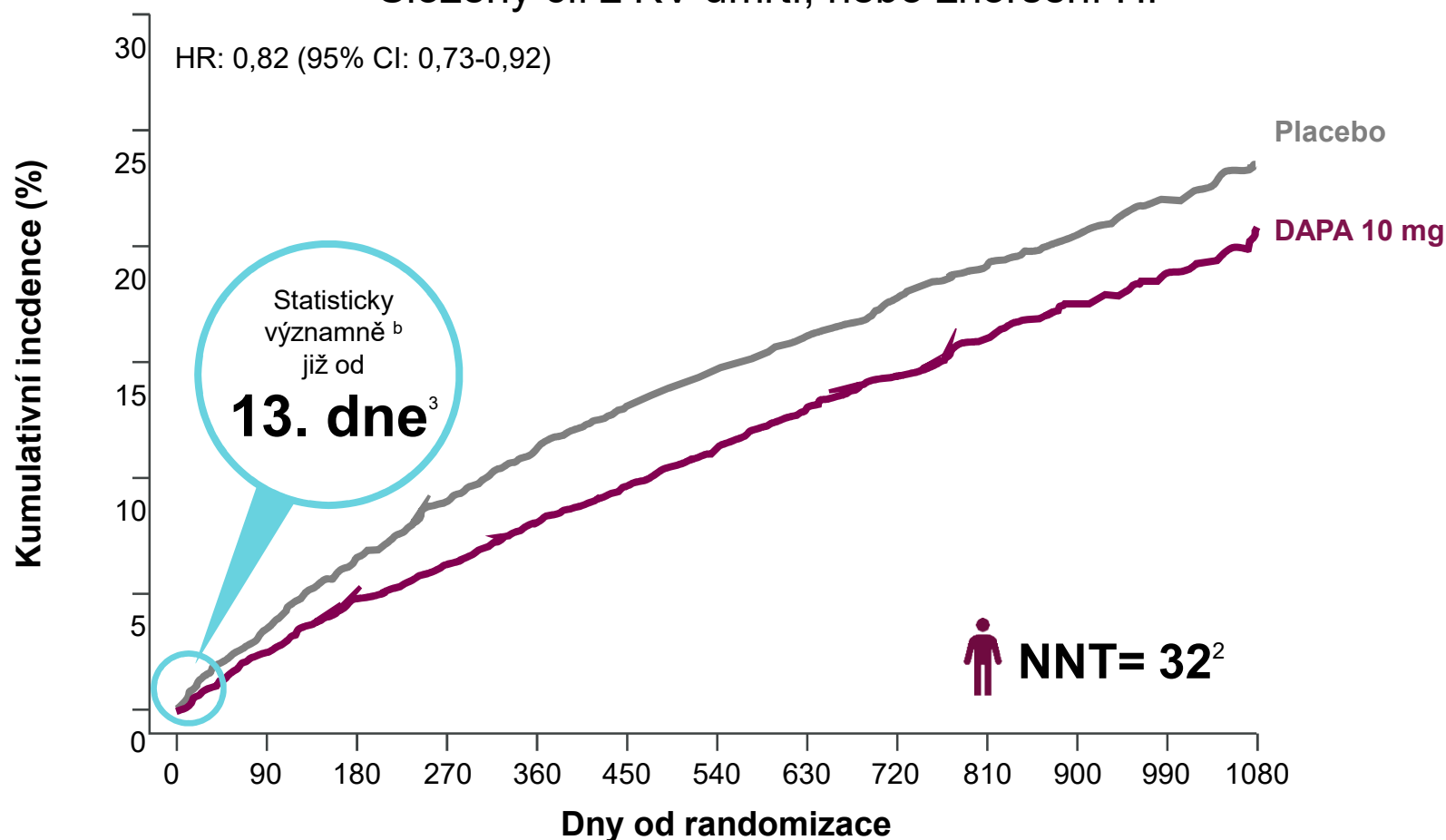
AstraZeneca

# Dapagliflozin významně snížil riziko KV úmrtí, nebo zhoršení HF<sup>a</sup> u pacientů s LVEF >40 %<sup>1</sup>

DELIVER

## Primární cíl

Složený cíl z KV úmrtí, nebo zhoršení HF<sup>a</sup>



**18%** RRR

3,1% ARR

p=0,0008<sup>2</sup>

<sup>a</sup> pro srdeční selhání nebo urgentní návštěva se srdečním selháním

<sup>b</sup> skulární; HF = srdeční selhání; LVEF = ejekční frakce levé komory; NNT = number needed to treat; ARR = absolutní snížení rizika; RRR = relativní snížení rizika

<sup>1</sup> et al N Engl J Med 2022; 387:1089-1098 DOI: 10.1056/NEJMoa2206286 <sup>2</sup> Solomon SD. Presented at: ESC Congress; August 26-29, 2022; Barcelona, Spain. <sup>3</sup> Vaduganathan M et al JAMA Cardiol.

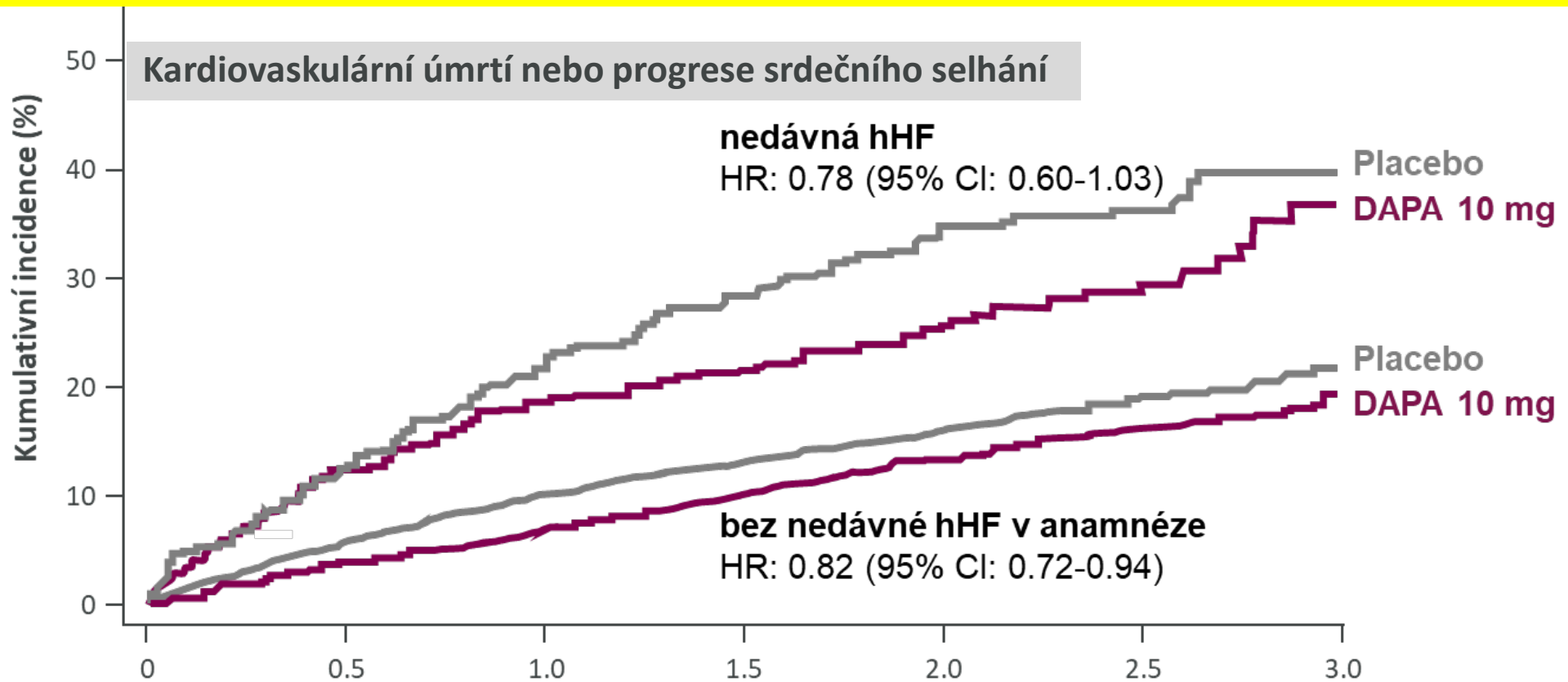
59-1263. doi:10.1001/jamacardio.2022.3750

AstraZeneca

# Ver: subanalýza pacientů s nedávnou hospitalizací pro srdeční selhání



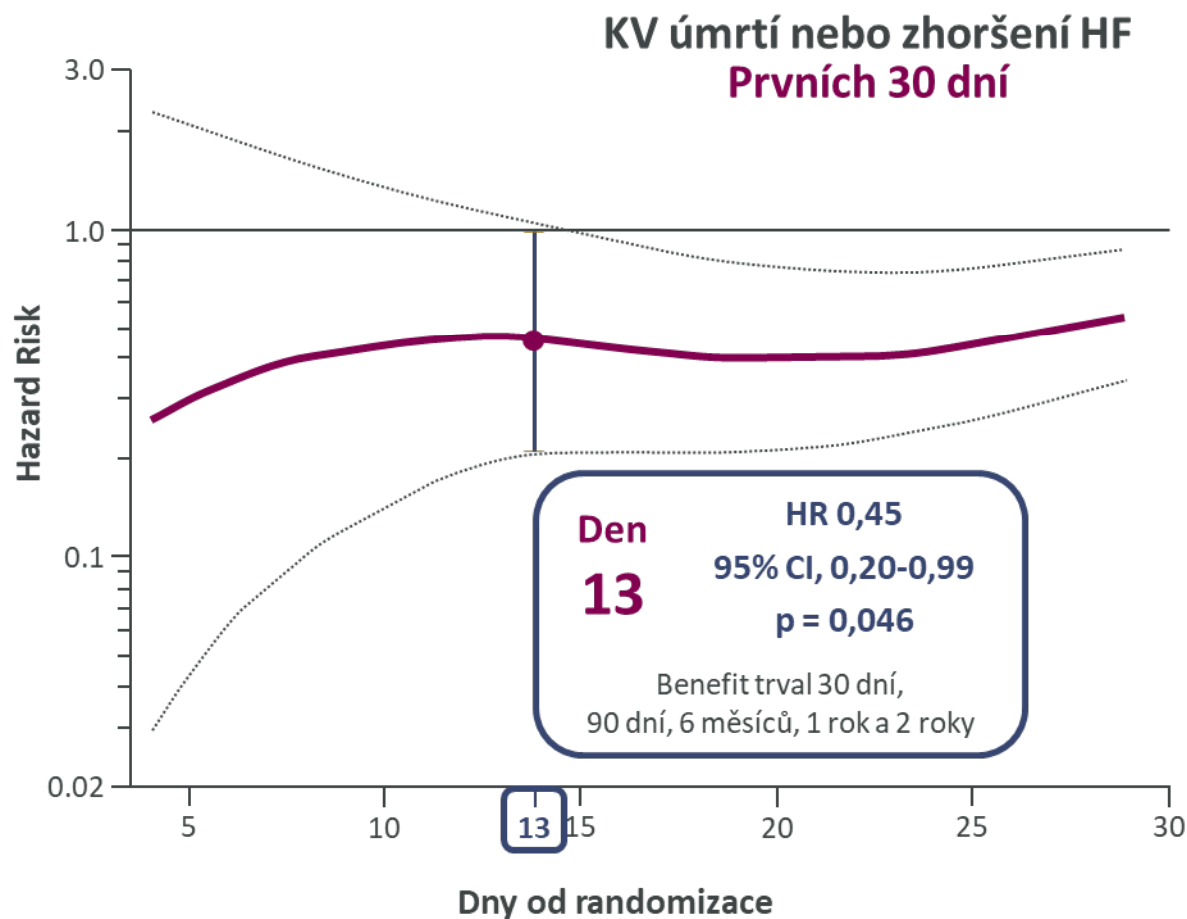
Pacienti po hospitalizaci měli častěji NYHA III (47 vs 21%), fysi (67 vs 56%) a vyšší NTproBNP (1284 vs 988)



# Úspěšný efekt léčby dapagliflozinu

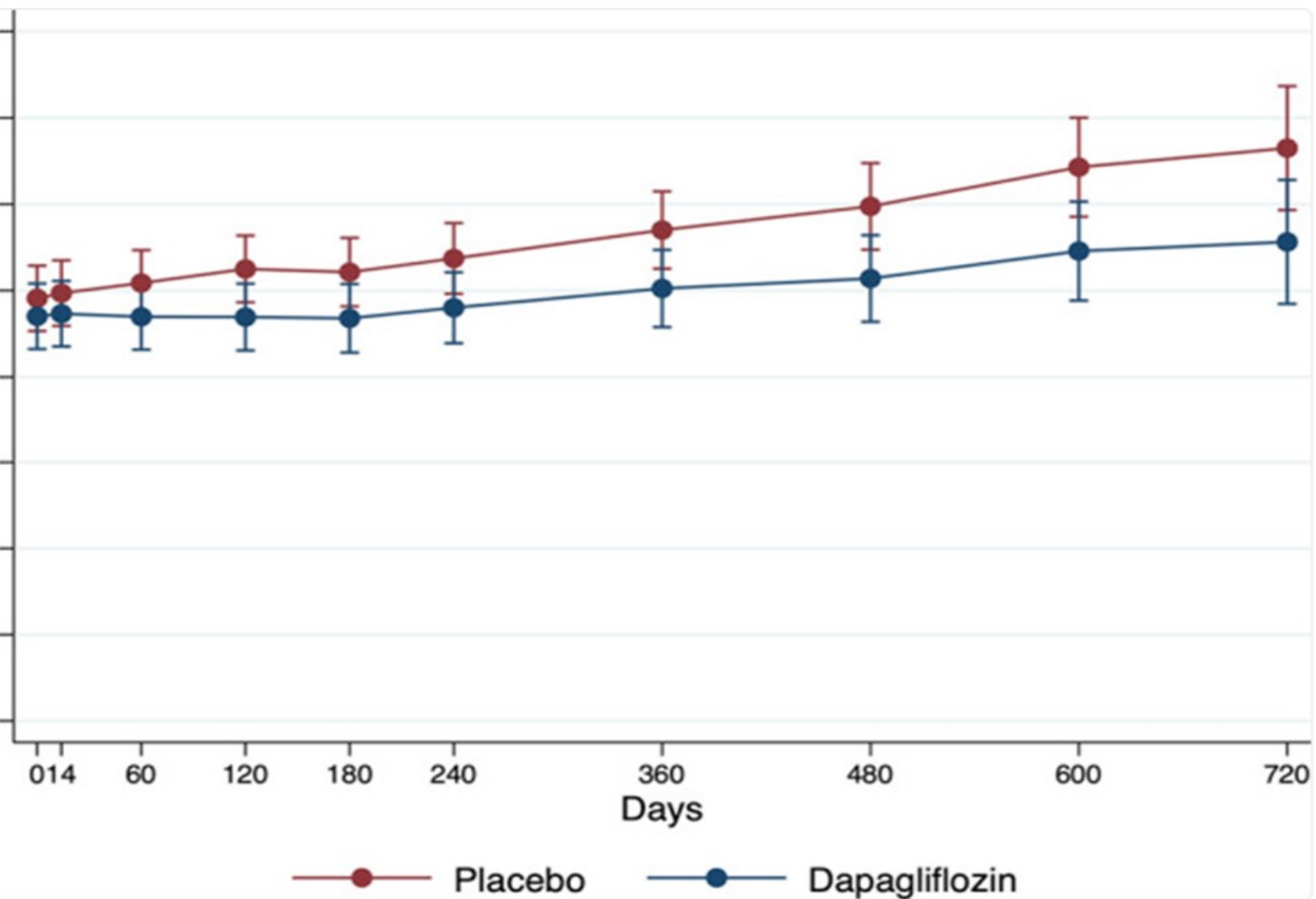


Benefit se  
projevil  
již během  
2 týdnů



Další sledované cíle:  
Zhoršení HF – 16. den  
hHF – 16. den

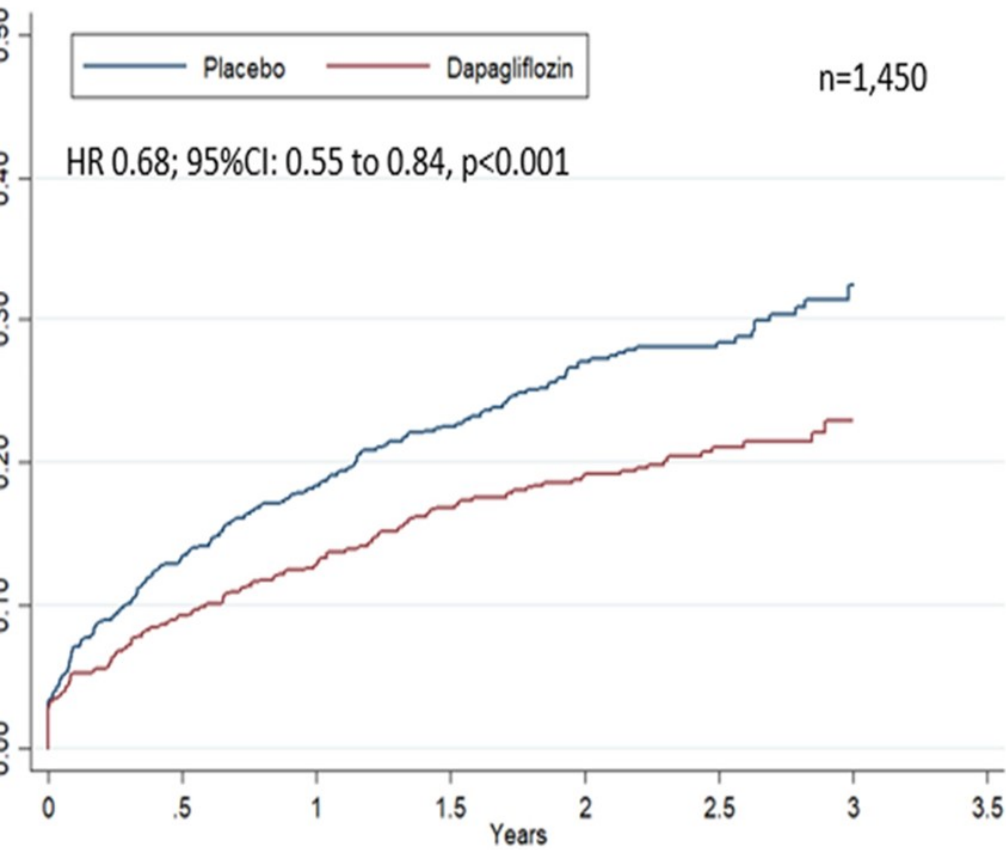
# Dávky klíčkových diuretik ve studii DAPA-HF



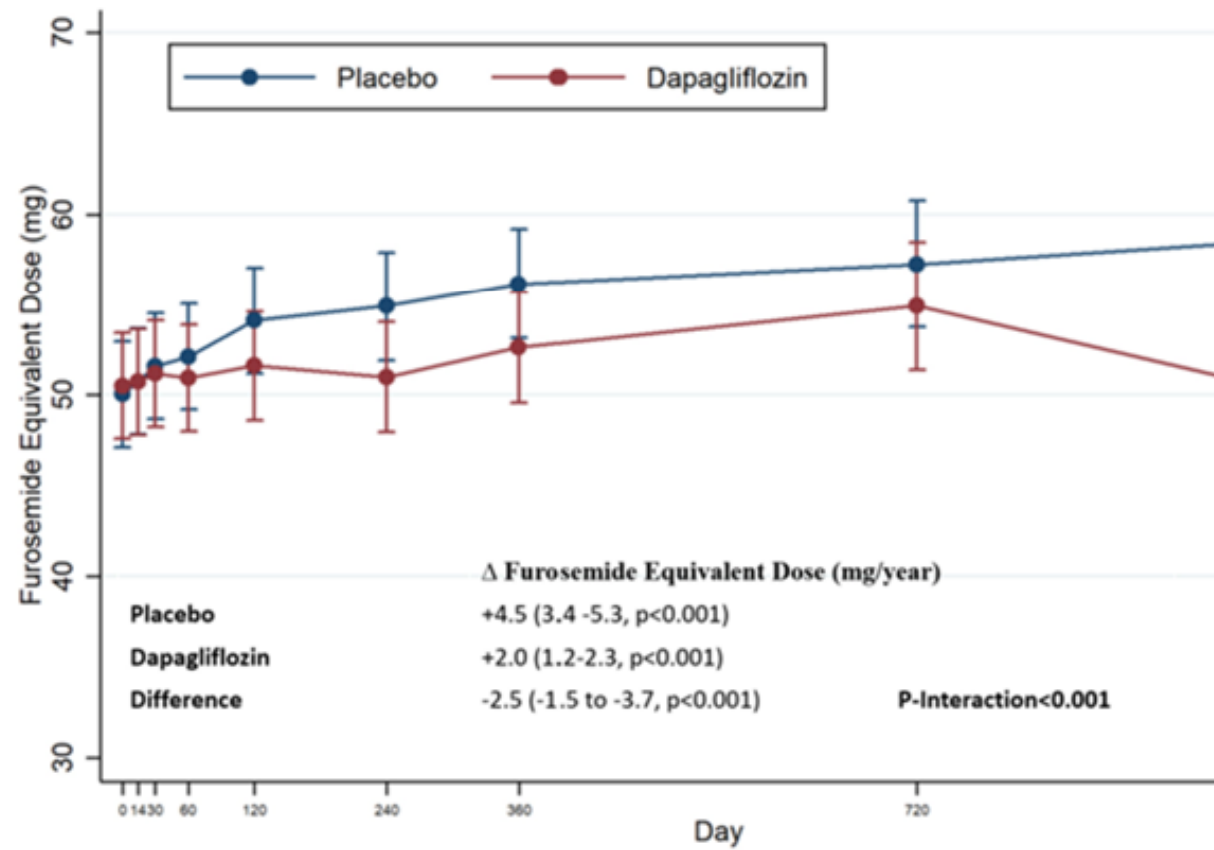
# Deliver: klíčková diuretika během studie



New Loop Diuretic Initiations Among Baseline Non-Users



Mean Loop Diuretic Dose Over Time





# Jak je to s časným zahájením za hospitalizace?



## LATE-AHF Empagliflozin u 238 pacientů

**Safely Optimize GDMT on First AHF Hospital Day**

**SGLT2i**

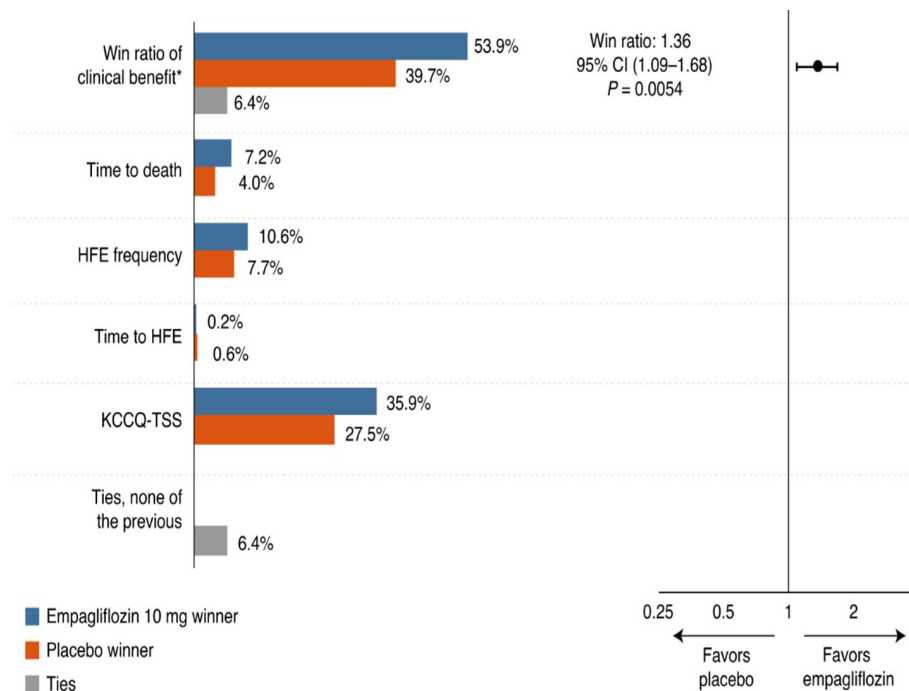
No increase in:

- Cardiac AE
- Diabetic AE
- Renal AE
- Infectious AE

**Improve Diuretic Efficacy**

- Neutral weight-based DE
- Increased natriuresis
- Increased UOP
- Less IV loop diuretic dose
- Less IV loop up-titrations
- Shorter IV diuresis time

## EMPULSE Empagliflozin 530 pacientů s ASS



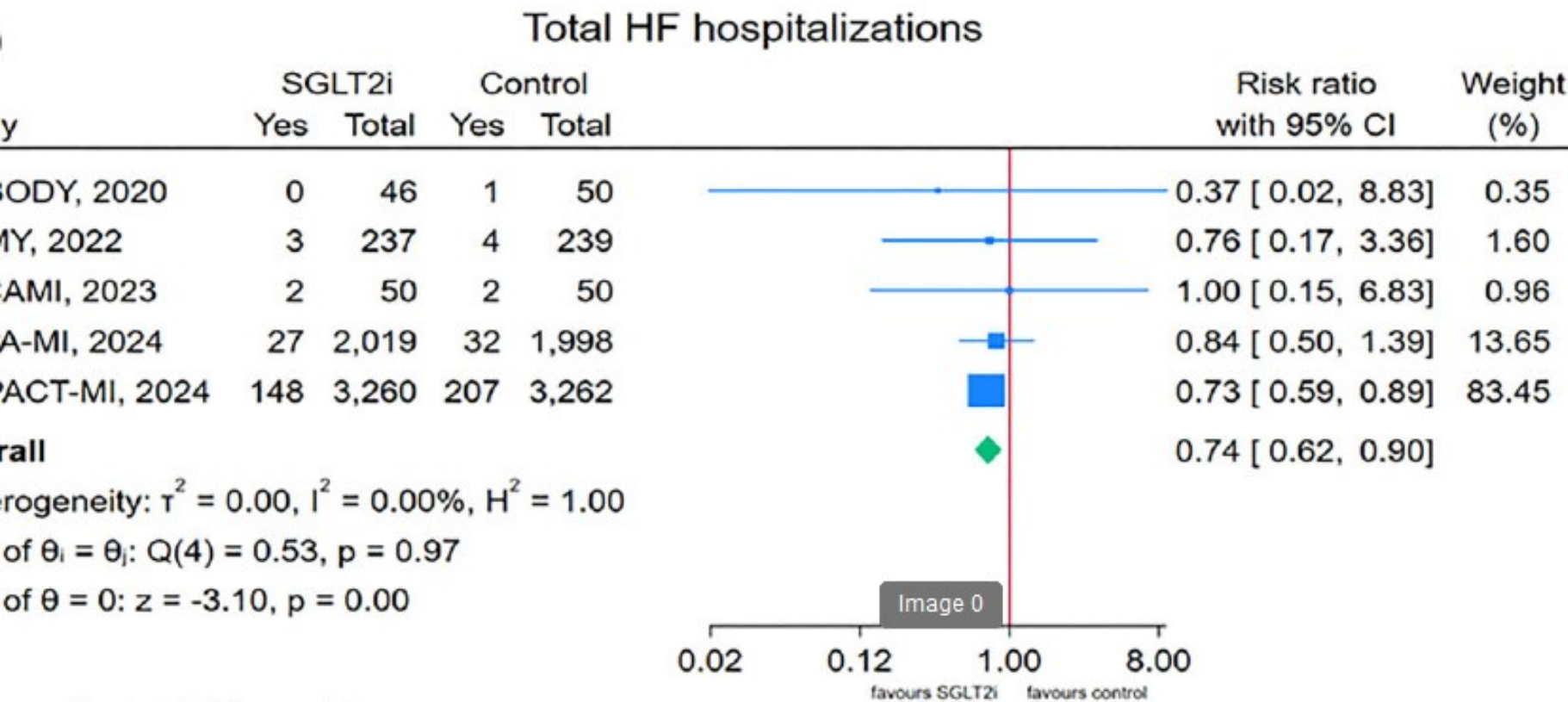
## Meta-analýza 13 studií, 4 pacientů

- Snížení celkové mortality
- Snížení rehospitalizací pro ASS
- Zvýšená diuréza
- Výraznější pokles NTproBNP
- Zlepšení kvality života

Nemáme rozsáhlou randomizovanou studii s iSGLT2 u ASS  
iSGLT2 zvyšují natriurézu, snižují nutnou dávku klíčových diuretik a  
pomáhají časnější dekongesi, zřejmě mohou stabilizovat pacienta po dimisi

2024; 83:1295-1306; Nat Med 2022; 28: 568–74; Front Cardiovasc Med 2024;11:1388337

# Jak je to s časným zahájením iSGLT2 po AKS?



Není indikováno zahájení za hospitalizace

Po propuštění zhodnocení stavu (NYHA), echo + NTproBNP a zvažení zahájení léčby

# Současná situace kardiologické kontroly a zahájení léčby iSGLT2 u hospitalizací pro srdeční selhání v ČR v roce 2023



**Počet přežívajících pacientů hospitalizovaných pro ASS v 2023 - 29 191 pacientů**

## Kardiologická kontrola

Počet pacientů	Kontrola do 1M	Kontrola do 3M	Kontrola do 6M
29 191	7799 (27%)	13750 (47%)	16475 (56%)

## Kardiologická nebo interní kontrola

Počet pacientů	Kontrola do 1M	Kontrola do 3M	Kontrola do 6M
29 191	13616 (47%)	21398 (73%)	24281 (83%)

**Počet pacientů, kteří měli předepsaný dapagliflozin/empagliflozin před a po hospitalizaci pro srdeční selhání**

Počet všech	Přežívající	Do 3M před	Do 3M po	Do 6M po
557	29191	5179 (16%)	11160 (38%)	12394 (42%)
Vše iSGLT2 u 23348 přežívajících pacientů			6643 (28%)	7451 (32%)

# Shrnutí



První 3 měsíce po propuštění z hospitalizace pro srdeční selhání představují pro pacienta velice rizikovou vulnerabilní fázi. V této době časné opakované kontroly a up-titrace léčby srdečního selhání zlepšují prognózu pacientů. iSGLT2 jsou pilíři léčby CHSS bez ohledu na EF LK. Jejich časné podání může pomoci pacienta stabilizovat. Kromě snížení rizika rehospitalizace a snížení kardiovaskulární mortality iSGLT2 zlepšují kvalitu života, zpomalují progresi srdečního selhání (vyjádřenou postupným navyšováním furosemidu) a mají renoprotektivní efekt.

