

# Dapagliflozin: mortalitní benefity v celém spektru EF

**doc. MUDr. Petr Kala, Ph.D.**

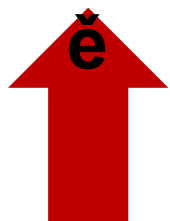
Interní kardiologická klinika FN Brno a LF MU

Symposium společnosti AstraZeneca  
v rámci kongresu ČKS, Brno  
14.5.2023

# Zatímco incidence HF se stabilizuje, prevalence narůstá

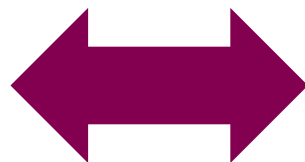
Odhadovaná incidence je 1–20 případů na 1000 osobo-roků nebo 1000 obyvatel<sup>1</sup>

**Celkov**



Narůstající prevalence

**HFrEF**



Stabilní nebo snižující se prevalence

**HFpEF**



Narůstající prevalence

Současné údaje naznačují, že došlo k posunu v typu HF, u něhož je pravděpodobné, že bude u pacientů diagnostikován:<sup>1,2</sup>

Prevalence HFpEF v porovnání s HFrEF roste tempem 1% ročně



HFpEF se pravděpodobně stane nejběžnější typ HF

# HF představuje zdravotní zátěž napříč EF<sup>1</sup>

~60 % pacientů s HF je LVEF ≤ 40%<sup>2,a</sup>

~40 % pacientů s HF mají LVEF >40 %<sup>2,a</sup>



V rozmezí ejekční frakce u HF existuje řada důležitých podskupin:

**HFimpEF**  
EF ≤ 40 % až >40 %

**Křehcí pacienti  
s HF**

**HF  
a T2D**

**HF  
a CKD**

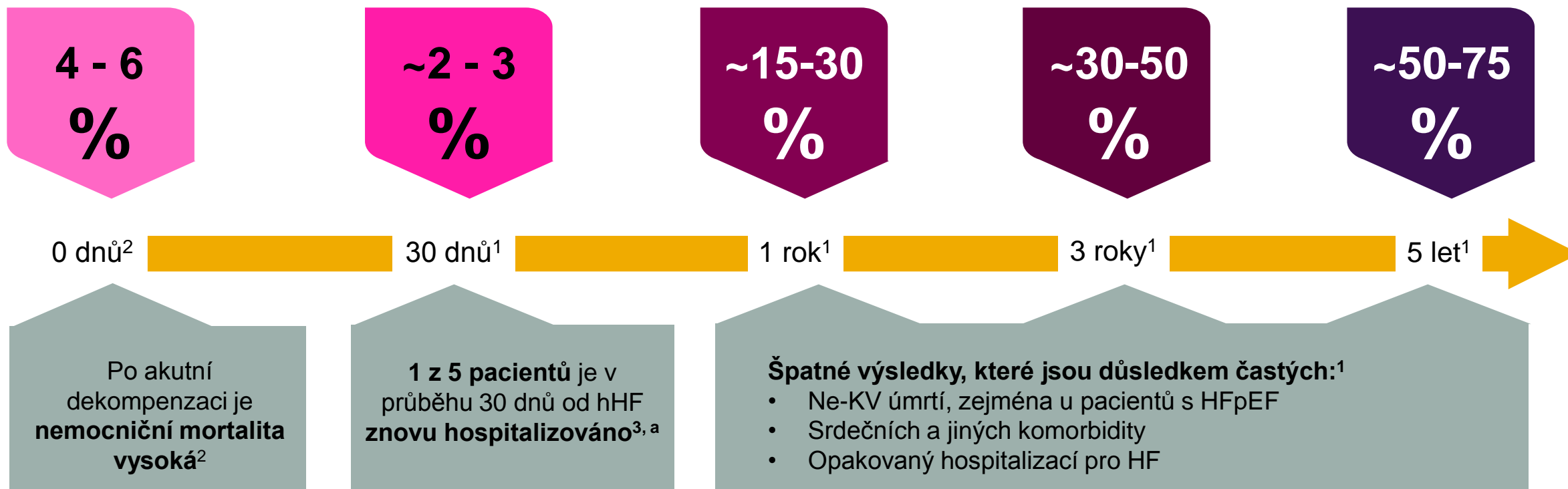
**Pacienti nedávno  
hospitalizováni  
s HF**

a, na základě údajů z dubna 2019 až března 2020 v Anglii a Walesu

CKD, chronické onemocnění ledvin; EF, ejekční frakce; HF, srdeční selhání; HFimpEF, srdeční selhání se zlepšenou ejekční frakcí; HFmrEF, srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí (mildly reduced); HFpEF, srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí; HFrEF, srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; LVEF, ejekční frakce levé komory; T2D, diabetes typu 2

1. Heidenreich PA, et al. J Am Coll Kardiol 2022; 79:e263-e421; 2. Národní programme pro srdeční audit. Národní audit srdečního selhání 2021. K dispozici na adrese: [https://www.hqip.org.uk/wp-content/uploads/2021/10/NHFA-Domain-Report\\_2021\\_FINAL.pdf](https://www.hqip.org.uk/wp-content/uploads/2021/10/NHFA-Domain-Report_2021_FINAL.pdf) (přístup březen 2023)

# Riziko úmrtí u pacientů s HF je dlouhodobé<sup>1,2</sup>



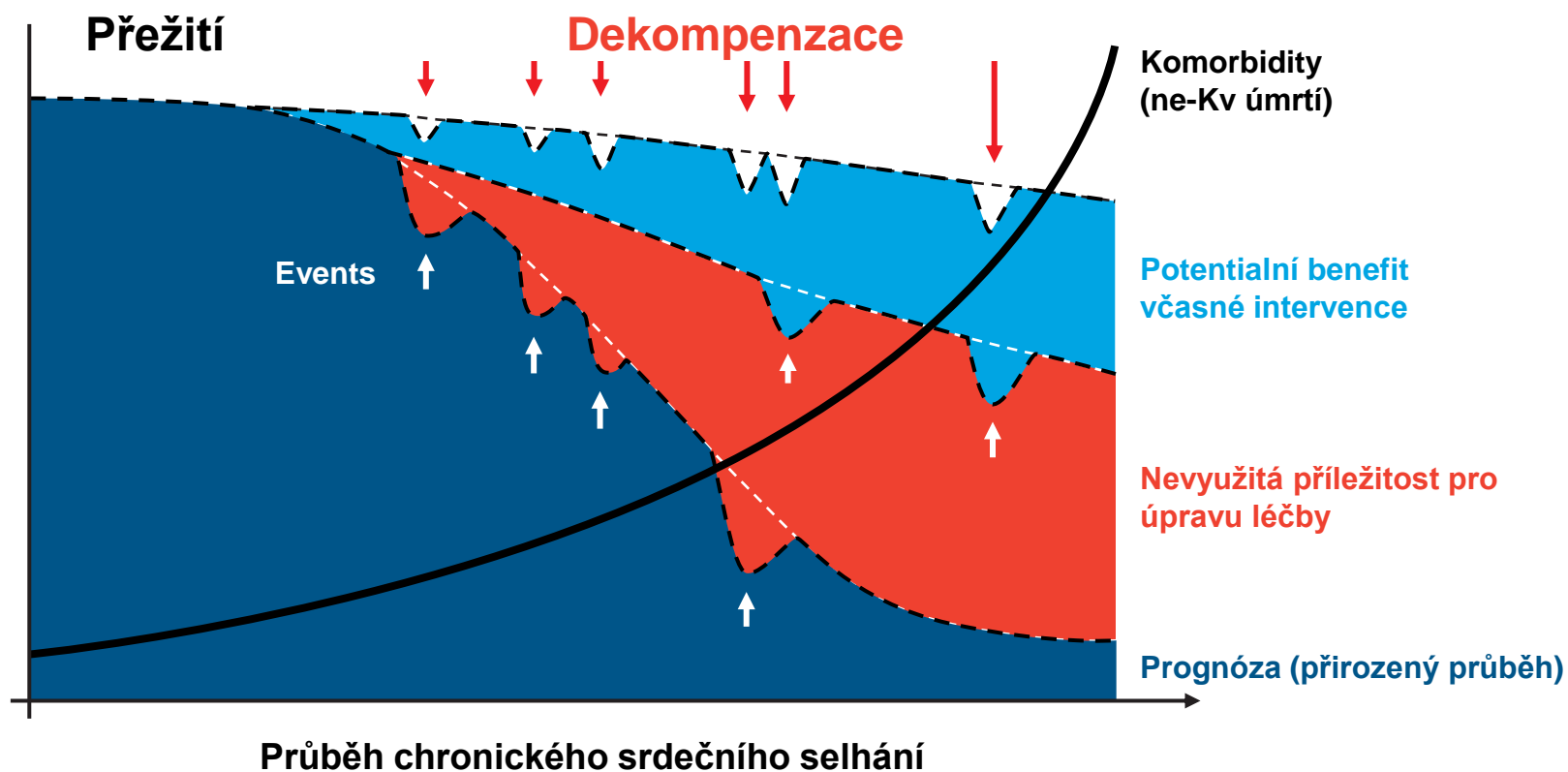
aÚdaje z USA

CV, kardiovaskulární; HF, srdeční selhání; HFpEF, srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí; hHF; hospitalizace pro srdeční selhání

1. Savarese G, et al. Kardiovaskulární výzkum 2022; 17:3272-32872; 2. Abdin A, et al. ESC Srdeční selhání 2021,8:4444-4453; 3. Lan T, et al. Ther Clin Risk Manag 2021; 17:1307-1320

# Pomalá adopce a up-titrace GDMT léčby, její brzké přerušení, zanechává mnoho pacientů s HF ve značném reziduálním riziku<sup>1,a</sup>

Schéma asociace průběhu onemocnění ve vztahu k zahájení léčby, promeškaným příležitostem ke změně a potenciálním přínosům časně intervence u pacientů s HF, upravené podle Abdina a kol. 2021<sup>2</sup>



**Komplexní a rychlé ovlivnění modifikovatelných rizikových faktorů v různých fázích vývoje onemocnění zlepšuje průběh a výsledky léčby<sup>2</sup>**

<sup>a</sup>Observational cohort study; new users of established HF/EF drugs were identified in large and representative electronic health records in Sweden (nationwide registries), United Kingdom (CPRD Aurum), and United States (IBM MarketScan®, Commercial and Medicare Supplemental databases). HF diagnosis has been validated in all three of these administrative registries with high validity, i.e. 95% in Sweden, 87% in the UK, and 84% in the US. Data on left ventricular ejection fraction and laboratory measurements were not available in these data sources  
CV, cardiovascular; GDMT, guideline-directed medical therapy; HF, heart failure  
1. Savarese G, et al. Eur J Heart Fail 2021;23:1499–1511; 2. Abdin A, et al. ESC Heart Failure 2021;8:4444–4453

# Goals of HF Care

QOL

## Increase Survival



Reduce mortality by reducing sudden cardiac death and death from progressive HF

## Reduce Hospitalization



Rehospitalizations incur a bad prognosis, is costly, and distressing for patients and families

## Make Patients Feel Better



Improve symptoms/quality of life; slow rate of deterioration

©Medscape, LLC



# Sdružená analýza studií DAPA-HF a DELIVER

# Sdružená analýza studií DAPA-HF a DELIVER: Design<sup>1</sup>

Předem specifikovaná,<sup>a</sup> sdružená analýza na úrovni pacienta

N=11,007



## Účel:

- Zjistit jaká je účinnost dapagliflozinu v celém rozsahu LVEF s ohledem na oslabení účinku pozorované u pacientů s vyšší hodnotou LVEFs ve studiích s jinými léky pro terapii srdečního selhání



## Sledované cíle:

- KV úmrtí
- Smrt ze všech příčin
- první a opakovaná<sup>b</sup> hHF
- MACE – složený z KV úmrtí, MI nebo mozkové příhody
- KV úmrtí nebo hHF

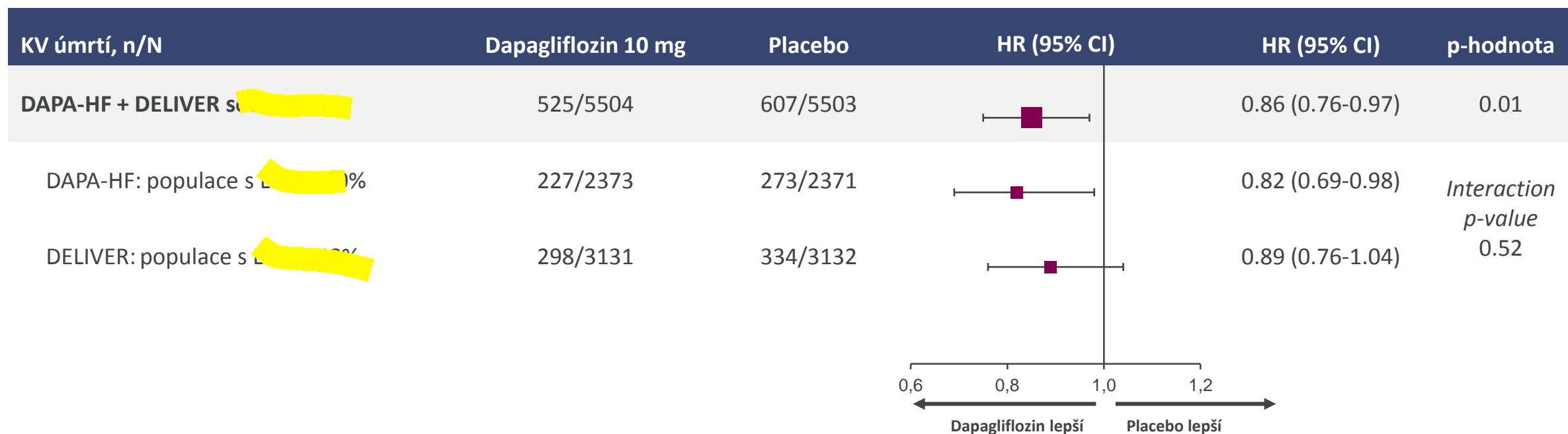
<sup>a</sup>Prior to unblinding of the DAPA-HF trial<sup>2</sup>; <sup>b</sup>First and recurrent.

CV = cardiovascular; HF = heart failure; hHF = hospitalization for heart failure; LVEF = left ventricular ejection fraction; MACE = major adverse cardiovascular events; MI = myocardial infarction.





# Snížení KV úmrtí ve studiích DAPA-HF + DELIVER



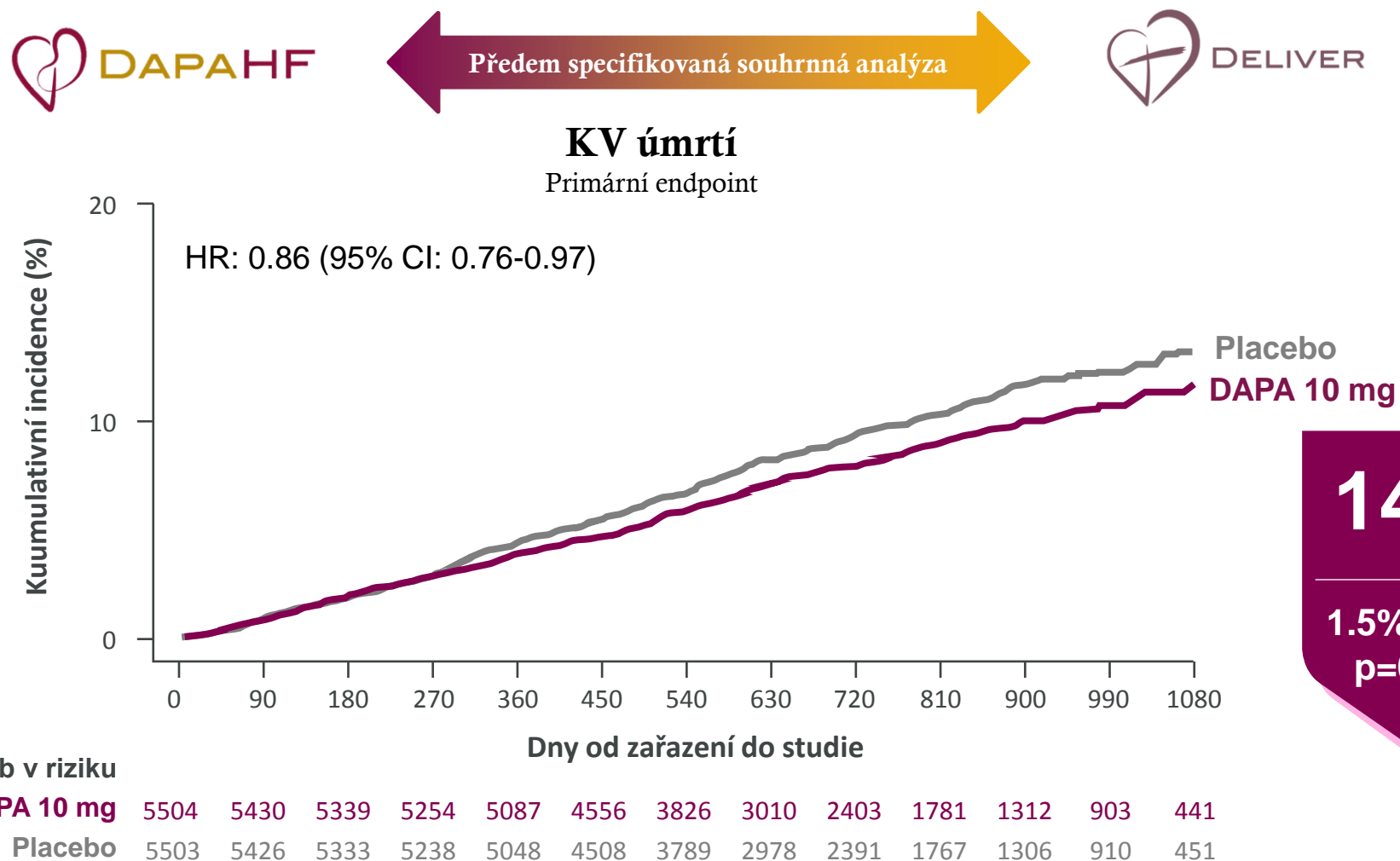
Between-trial heterogeneity for the effect of treatment on the primary endpoint of CV death was tested before the DAPA-HF and DELIVER trials were pooled together using the  $I^2$  statistic.<sup>1</sup> There was no heterogeneity found as evidenced by an  $I^2$  of 0%.<sup>2</sup>

<sup>a</sup>Results include deaths of undetermined causes. KV% kardiovaskulární; HR = hazard ratio, CI = konfidenční interval

1. Jhund PS et al. *Nat Med.* 2022;28(9):1956-1964; 2. Melson WG et al. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(2):123-129.



# Snížení KV úmrtí ve studiích DAPA-HF + DELIVER



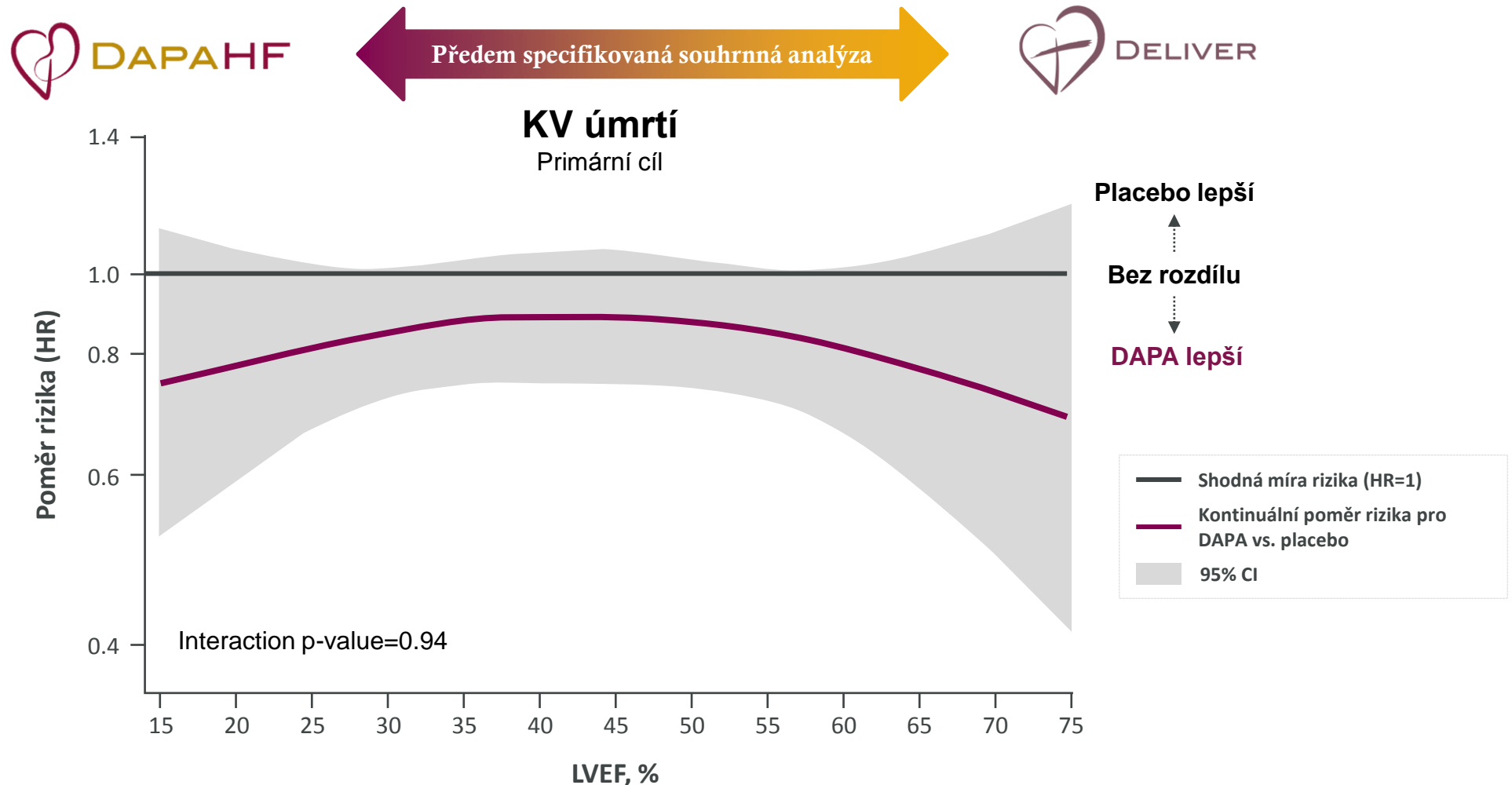
Results were unchanged when undetermined deaths were excluded from the definition of CV death or if the definition of CV death used in each trial was examined.

ARR = absolute risk reduction; CV = cardiovascular; DAPA = dapagliflozin; HF = heart failure; HR = hazard ratio; RRR = relative risk reduction.

Jhund PS et al. *Nat Med.* 2022;28(9):1956-1964.



# Snížení KV úmrtí ve studiích DAPA-HF + DELIVER

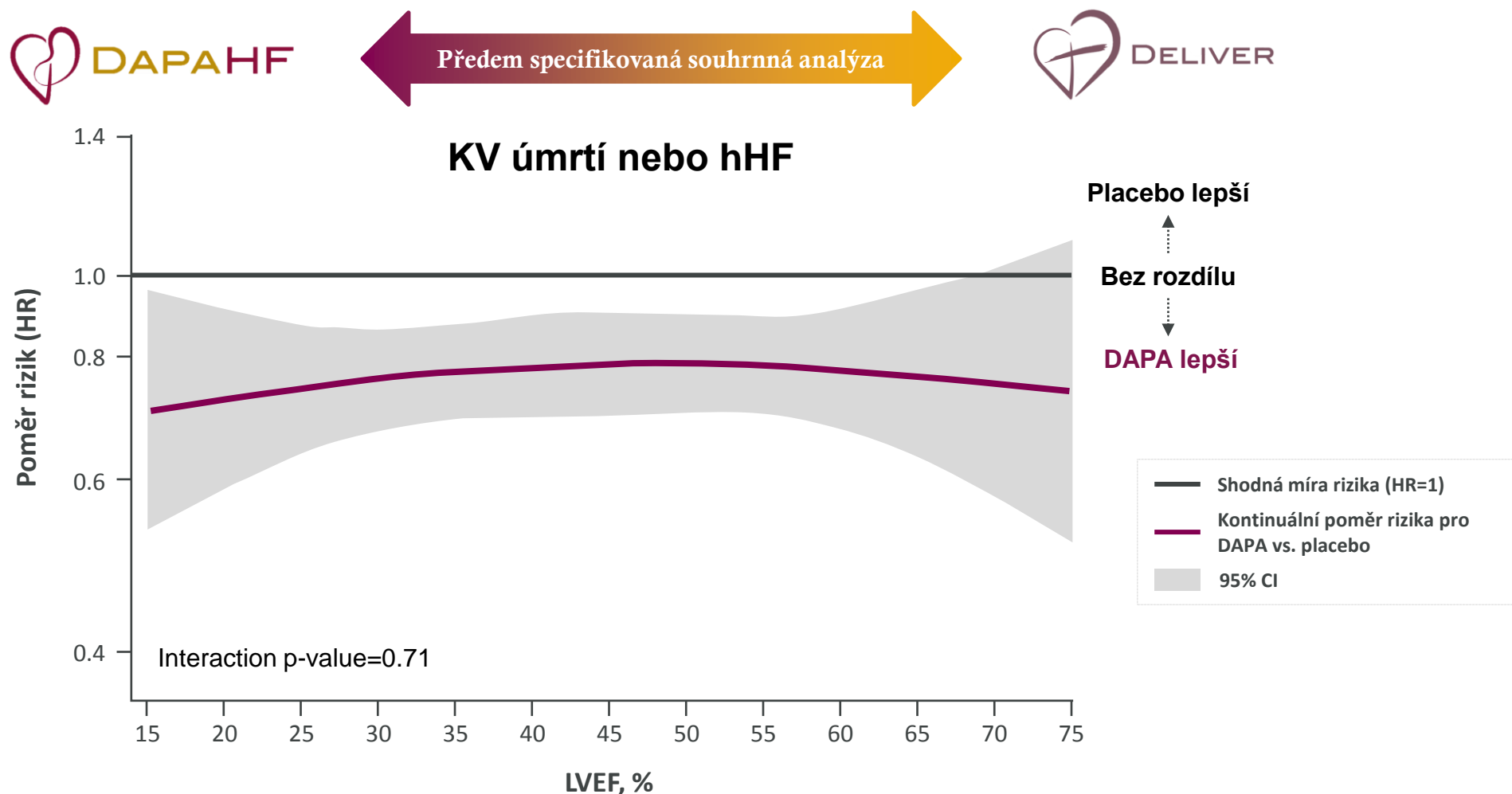


CV = cardiovascular; DAPA = dapagliflozin; HF = heart failure; HR= hazard ratio; LVEF = left ventricular ejection fraction.

Jhund PS et al. *Nat Med.* 2022;28(9):1956-1964.



# Snížení KV úmrtí a hHF ve studiích DAPA-HF + DELIVER

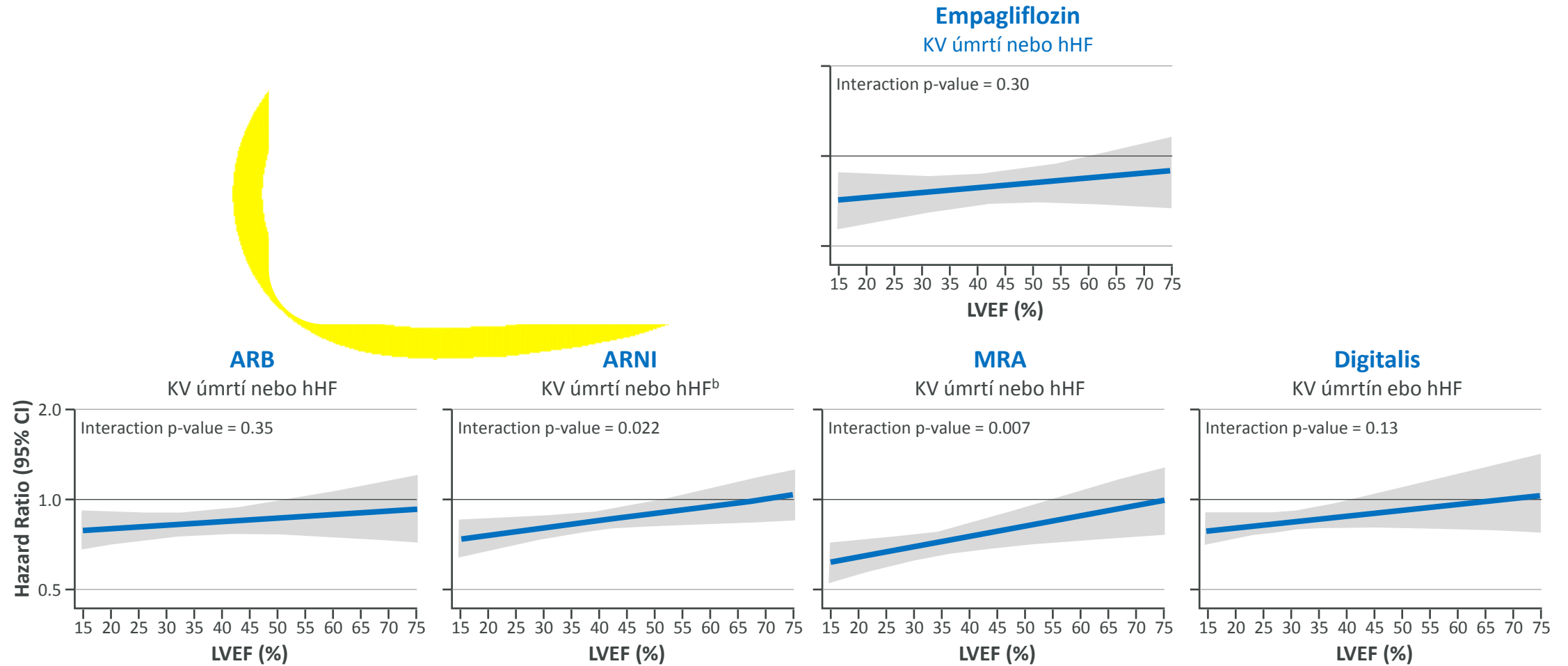


CV = cardiovascular; DAPA = dapagliflozin; hHF = heart failure hospitalization; HR= hazard ratio; LVEF = left ventricular ejection fraction.

Jhund PS et al. *Nat Med.* 2022;28(9):1956-1964.



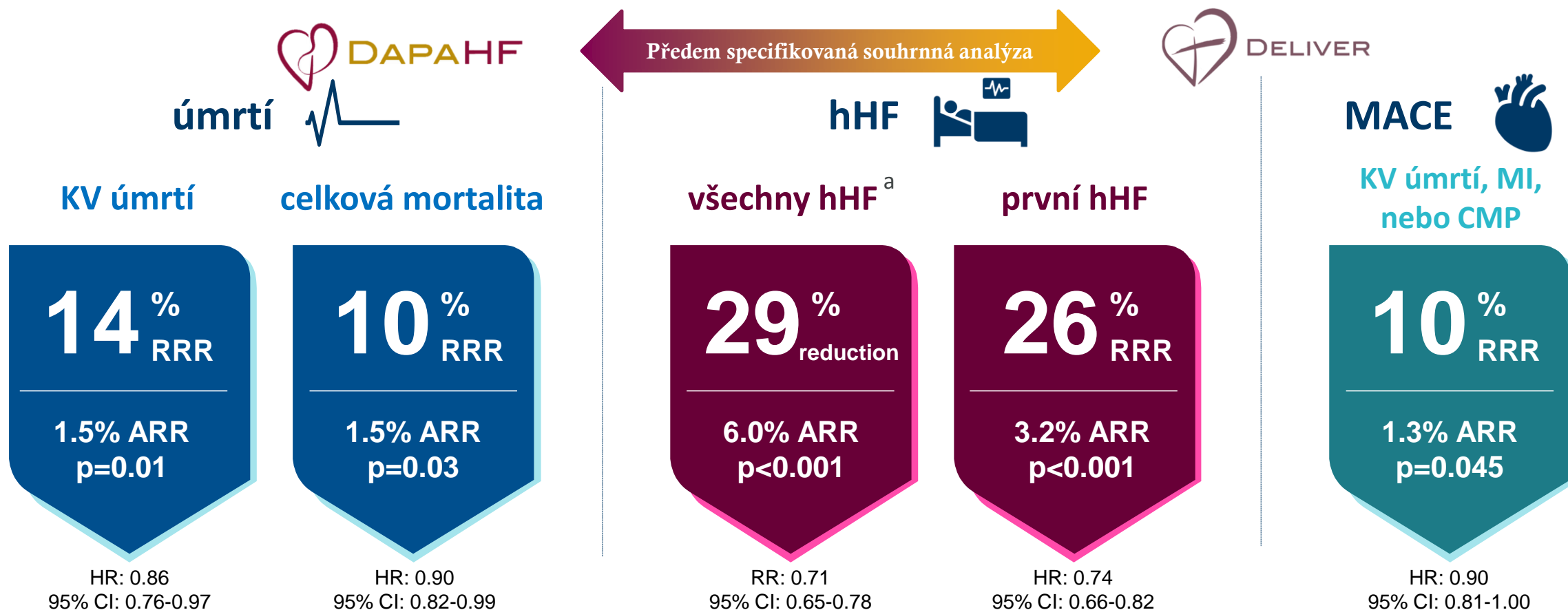
# Efektivita farmakoterapie dle LVEF<sup>1,2</sup>



Rozdíly v designu studií, populacích pacientů a léčebnými skupinami mají vliv na možnost přímo porovnávat výsledky různých studií.



# Dapagliflozin významně snížil riziko každého ze sledovaných cílů v celém rozsahu LVEF



**Účinek dapagliflozinu byl konzistentní v celém rozsahu LVEF**

<sup>a</sup>First and repeat.



# Dapagliflozin pomáhá snížit rizika spojená s HF bez ohledu na LVEF



SGLT2 inhibitory, včetně dapagliflozinu, se doporučují u pacientů s HF bez ohledu na LVEF<sup>1</sup>



Užívání GDMT, včetně SGLT2 inhibitorů, je suboptimální<sup>2</sup>



DELIVER a DAPA-HF prokázaly významný přínos **dapagliflozinu** v celém rozsahu LVEF<sup>3-5</sup>



Souhrnná analýza prokázala konzistentní účinky napříč LVEF s významným snížením rizika **14% RRR u KV úmrtí**<sup>5</sup>



**Jediný SGLT2 inhibitor s klinicky významným přínosem pro mortalitu u pacientů s HF v celém rozsahu LVEF<sup>5-7</sup>**



Dapagliflozin je klíčovou součástí **GDMT u pacientů s HF bez ohledu na LVEF<sup>1,5</sup>**

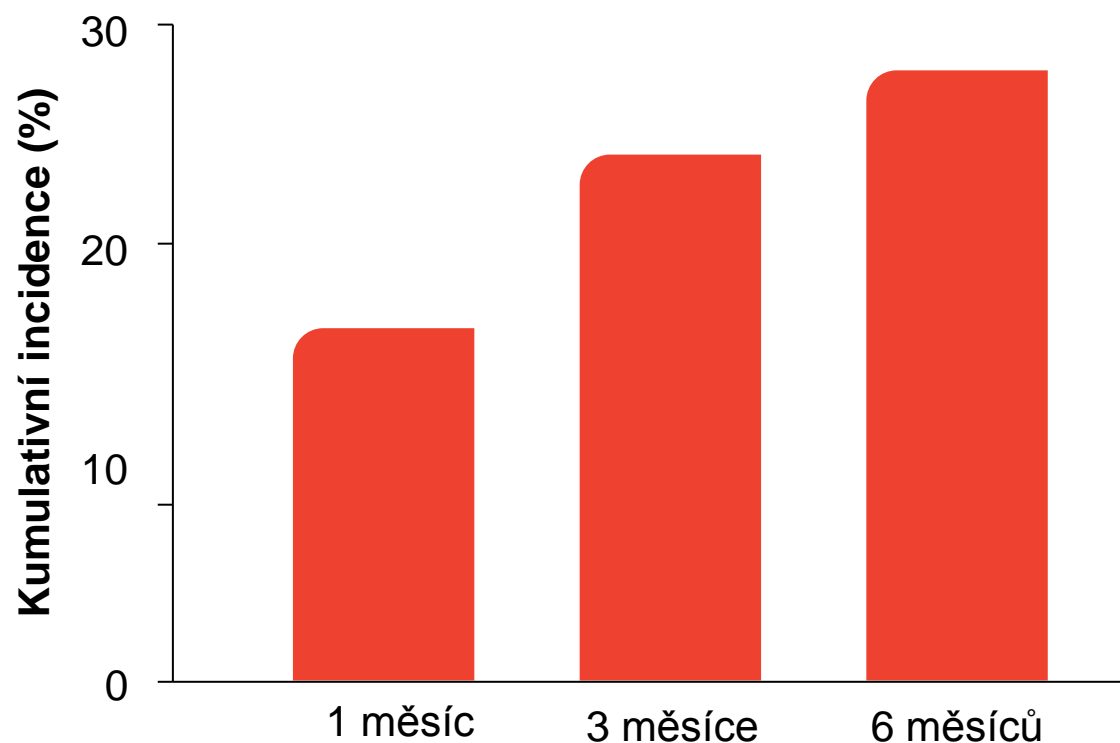
LVEF = ejekční frakce levé komory; SGLT2 = sodíkglukózové kontransportéry 2; HF = srdeční selhání; RRR = relativní snížení rizika; KV = kardiovaskulární; GDMT = guideline-directed medical therapy

1. Heidenreich PA et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(17):e263-e421; 2. Ghazi L et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(22):2203-2213; 3. McMurray JJV et al. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008; 4. Solomon SD et al. Online ahead of print. N Engl J Med. 2022; 5. Jhund PS et al. Online ahead of print. Nat Med. 2022; 6. Butler J et al. Eur Heart J. 2022;43(5):416-426; 7. Bhatt DL et al. N Engl J Med. 2021;384(2):117-128.

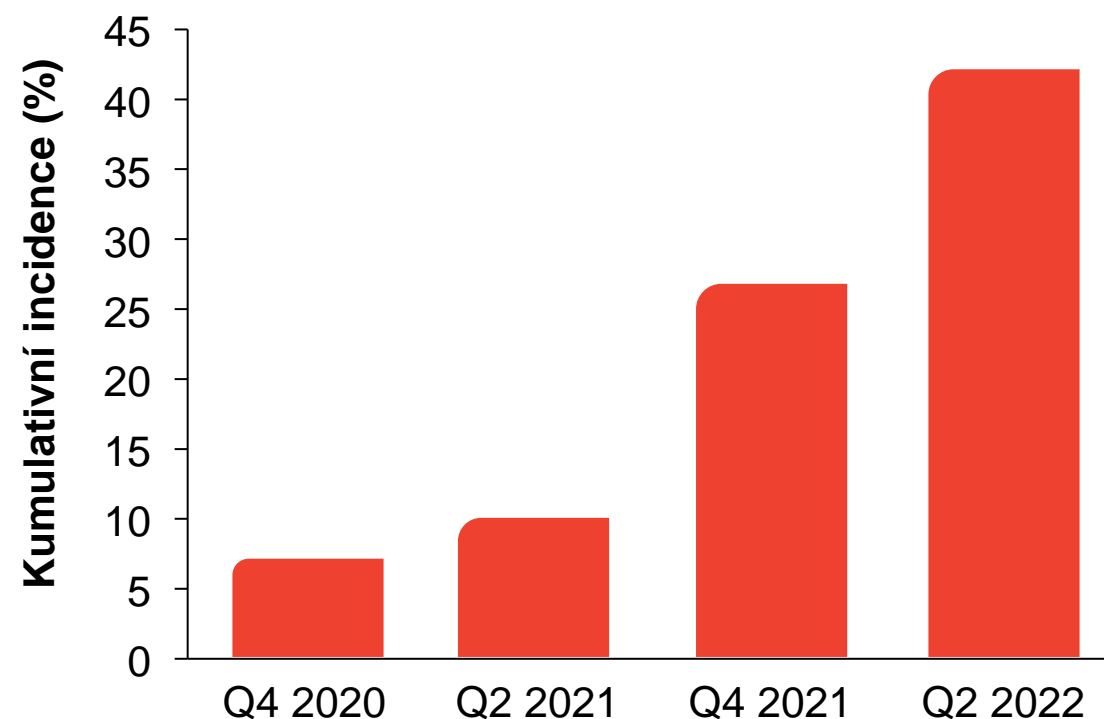


# Jaká je klinická praxe při dodržování guidelines?

Použití 4 souběžných GDMTů po hospitalizaci pro HF, ve sledovaném období prosinec 2020 - červen 2022<sup>c</sup>



Použití SGLT2i, 3 měsíce po hospitalizaci pro HF

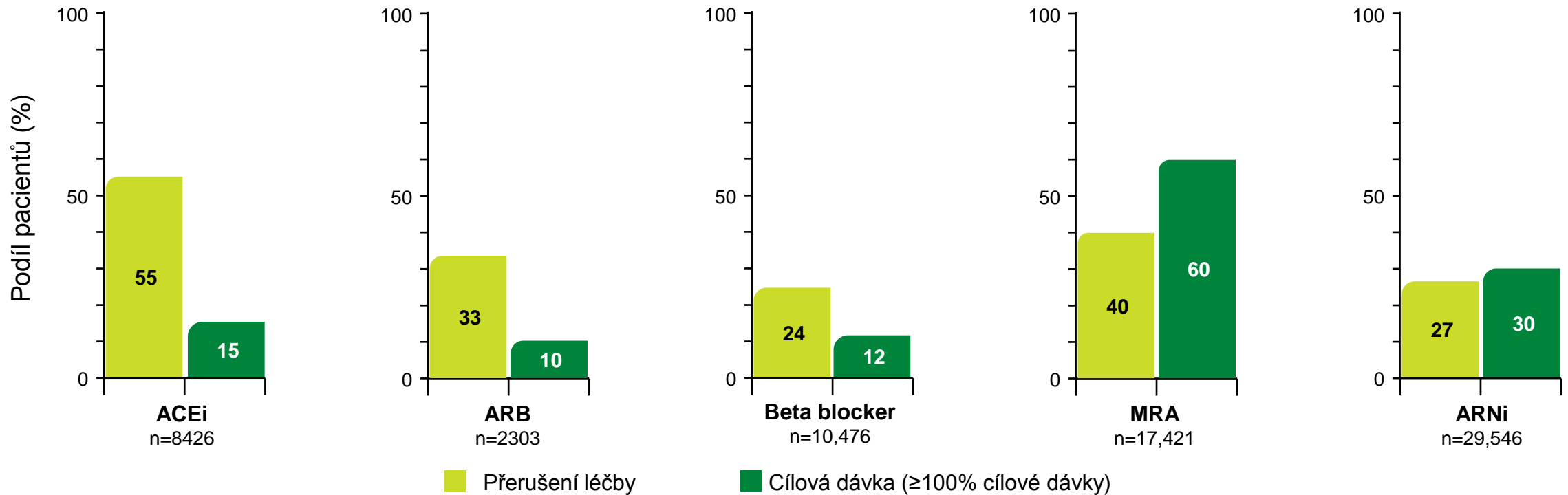


aStudy design: secondary data were extracted from the following electronic health records or claims data sources: Japan Medical Data Vision claims registry, Sweden nationwide administrative registries, USA Optum® de-identified Market Clarity Data. Inclusion criteria: age ≥ 18 years, first ever registered inpatient hHF during the study period, 12 months of continual database presence; bUse of guideline-directed medical therapies for HFrEF, after hospitalization for heart failure: real-world insights from EVOLUTION HF presented at the American Heart Association's Scientific Sessions 2022. Sweden, N=22,136; cData shown is for Q1 of 2022 GDMT, guideline-directed medical therapy; HF, heart failure; HFrEF, heart failure for reduced ejection fraction; SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2 Bozkurt B. Presented at the American Heart Association's Scientific Sessions, November 5–7, 2022. Chicago, IL



# I přes vysoké riziko klinických příhod po hHF, adopce použití GDMT je nízká, up-titrace pomalá a dochází k časnému vysazení léčby

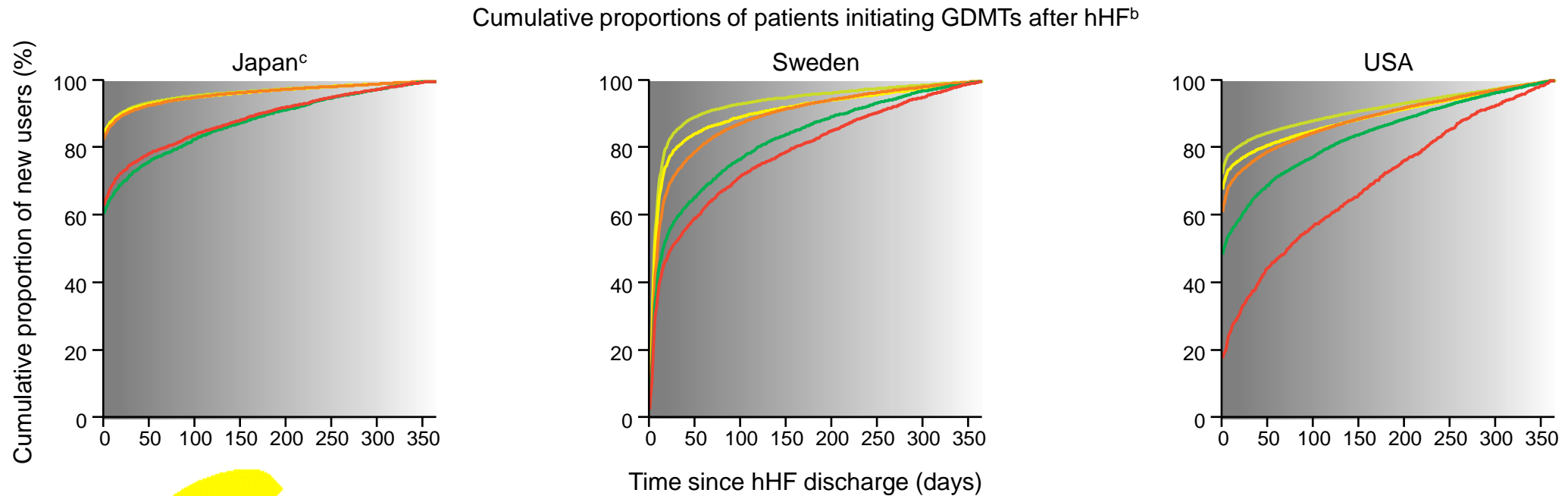
Pooled titration to target dose and discontinuation 1-year results of the most frequently used GDMT for HF within each pharmacological class



Observational cohort study; new users of established HFrEF drugs were identified in large and representative electronic health records in Sweden (nationwide registries), United Kingdom (CPRD Aurum), and United States (IBM MarketScan®, Commercial and Medicare Supplemental databases). HF diagnosis has been validated in all three of these administrative registries with high validity, i.e. 95% in Sweden, 87% in the UK, and 84% in the US. Data on left ventricular ejection fraction and laboratory measurements were not available in these data sources  
ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNi, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; GDMT, guideline-directed medical therapy; HF, heart failure; hHF; hospitalization for heart failure; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist  
Savarese G, et al. *Eur J Heart Fail* 2021;23:1499–1511

# Co zlepšit? <sup>a</sup>

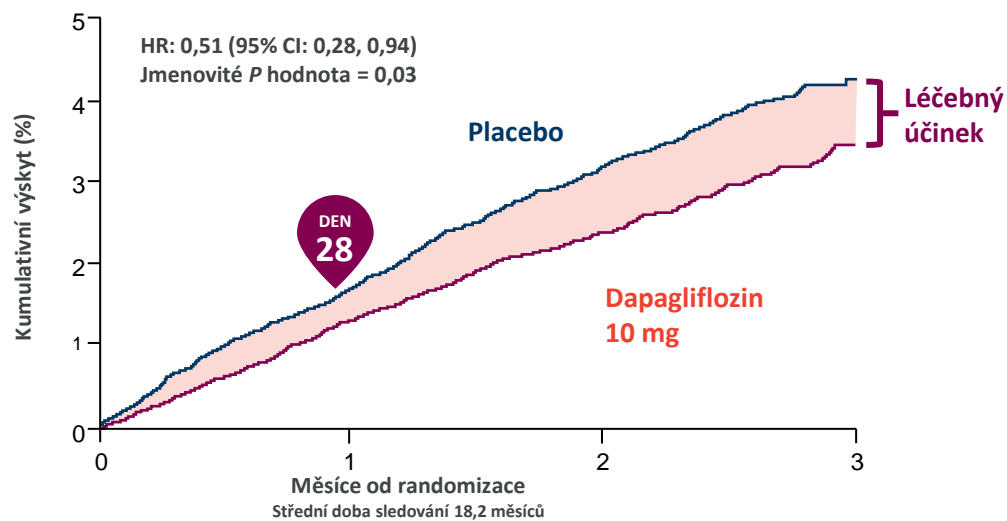
I přes vysoké riziko KV úmrtí či hHF, zahájení moderní GDMTs je oproti tradiční GDMT opožděné



<sup>a</sup>Novel GDMT defined as dapagliflozin, sacubitril/valsartan; <sup>b</sup>The colored background depicts risk of rehospitalization for heart failure (higher risk [dark grey] vs lower risk [light grey]); <sup>c</sup>The curves for beta-blockers, MRAs, and ACE inhibitors/ARBs overlap  
ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; CV, cardiovascular; GDMT, guideline-directed medical therapy; HF, heart failure; hHF; hospitalization for heart failure; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist  
Savarese G, et al. *JACC* 2023;11:1–14

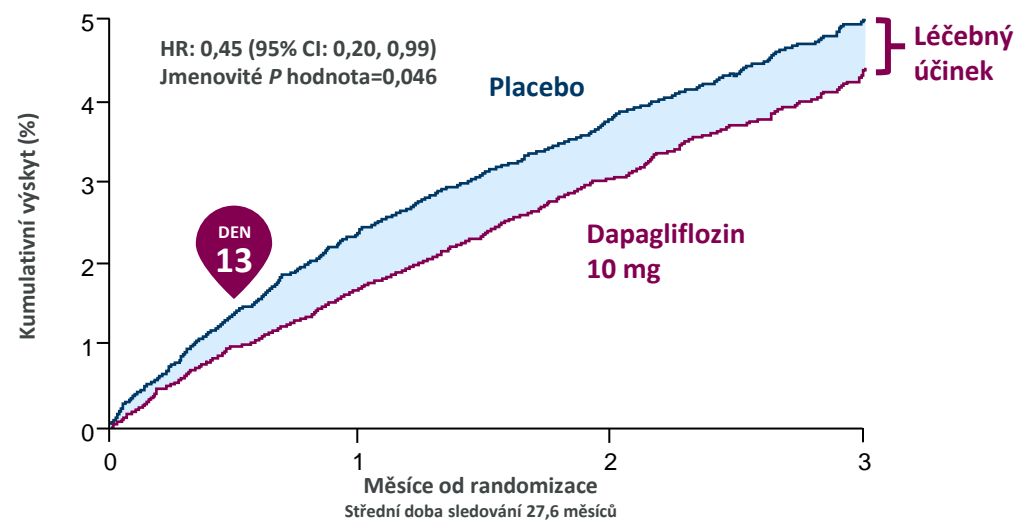
# Dapagliflozin poskytuje rychlý nástup ochrany pro KV mortalitu nebo zhoršení HF<sup>1,2</sup>

**DAPA-HF: primární složený endpoint  
(KV úmrtí nebo zhoršení HF)<sup>1,2</sup>**



**Významný klinický přínos je pozorován již 28. den.<sup>a</sup>**

**DELIVER: primární složený endpoint  
(KV úmrtí nebo zhoršení HF)<sup>3,4</sup>**



**Významný klinický přínos je pozorován již 13. den.<sup>a, b</sup>**

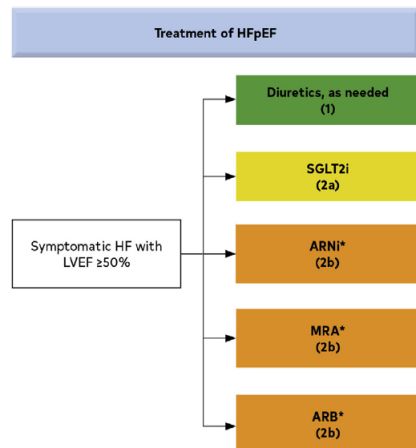
<sup>a</sup>čas do prvního nominálního statistického významu pro primární koncový bod; <sup>b</sup>Přínos byl udržován od 15. dne

CI, interval spolehlivosti; CV, kardiovaskulární; HF, srdeční selhání; HFmrEF, srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí; HFpEF, srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí; HFrEF, srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; HR, poměr rizika



# Inhibitory SGLT2 se nyní doporučují jako základní pilíř léčby HF<sup>1,2</sup>

FIGURE 12 Recommendations for Patients With Preserved LVEF (≥50%)



Třída doporučení<sup>a</sup>

Úroveň důkazů<sup>b</sup>

|                               | ESC<br>European Society<br>of Cardiology | American<br>Heart<br>Association. | AMERICAN<br>COLLEGE of<br>CARDIOLOGY | HFSA<br>HEART FAILURE SOCIETY OF AMERICA |
|-------------------------------|--|-----------------------------------|--------------------------------------|--|
|                               | HFrEF<br>(LVEF ≤40%)                     | HFrEF<br>(LVEF ≤40%)              | HFmrEF<br>(LVEF 41-49%)              | HFpEF<br>(LVEF ≥ 50%)                    |
| Třída doporučení <sup>a</sup> | 1  | 1                                 | 2a                                   | 2a                                       |
| Úroveň důkazů <sup>b</sup>    | A  | A                                 | B (z RCT)                            | B (z RCT)                                |

Úplné informace a souvislosti najdete v pokynech.

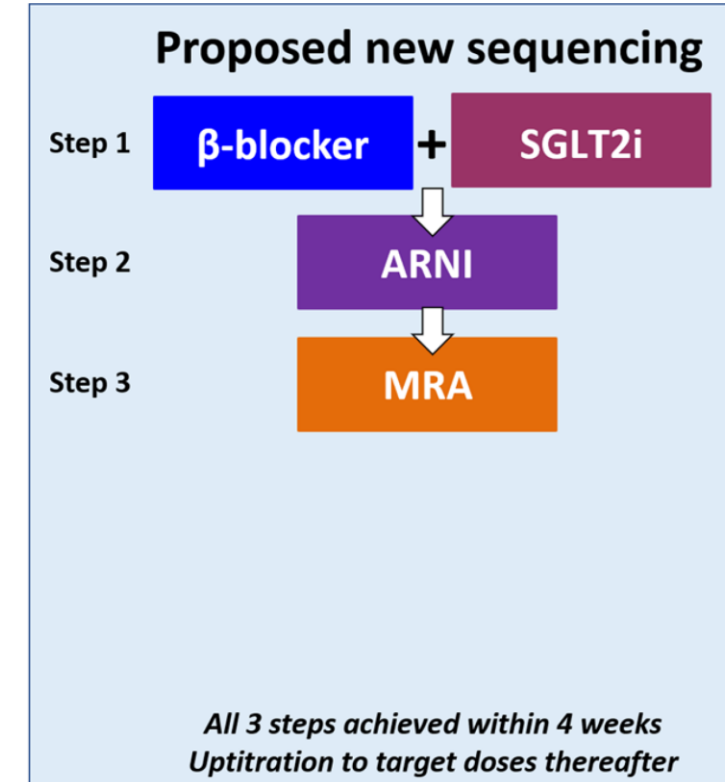
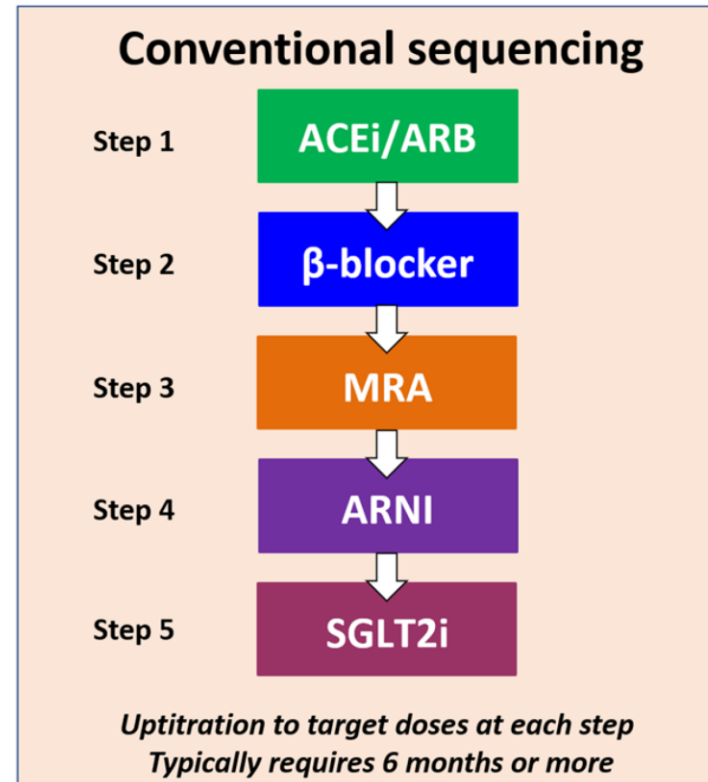
aTřída I definovaná jako důkaz a/nebo obecná shoda, že dané zacházení nebo postup je prospěšné, užitečné, účinné. Třída IIa) jsou definovány jako konfliktní důkazy a/nebo rozdílnost názorů na užitečnost/účinnost dané léčby nebo postupu. Úroveň důkazů A definovaná jako údaje získané z více RCT nebo metaanalýz. Úroveň důkazů B definovaná jako údaje získané z jediného RCT nebo rozsáhlých nerandomizovaných studií; 1 bTřída I definovaná jako silně doporučený přínos >>> riziko. Třída 2a definovaná jako střední doporučená dávka >> riziko. Úroveň důkazů A definovaná jako vysoce kvalitní důkazy získané z více RCT nebo metaanalýz. Úroveň důkazů B definovaná jako důkazy střední kvality odvozené z jedné nebo více metaanalýz RCT nebo RCT2

ESC, Evropská kardiologická společnost; HFrEF, srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí; HFpEF, srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí; HFmrEF, srdeční selhání se sníženým ejekční frakcí; hHF, hospitalizace pro srdeční selhání; LVEF, ejekční frakce levé komory; RCT, randomizovaná kontrolovaná studie; SGLT2, spolustranportér glukosy 2; T2D, diabetes typu 2

1. McDonagh TA a kol. Eur Heart J 2021; 42:3599-3726; 2. Heidenreich PA, a kol. J Am Coll Cardiol 2022; 79:e263-e421

# Konvenční přístup a nová sekvenční strategie pro implementaci základní léčby HFrEF u ambulantních pacientů

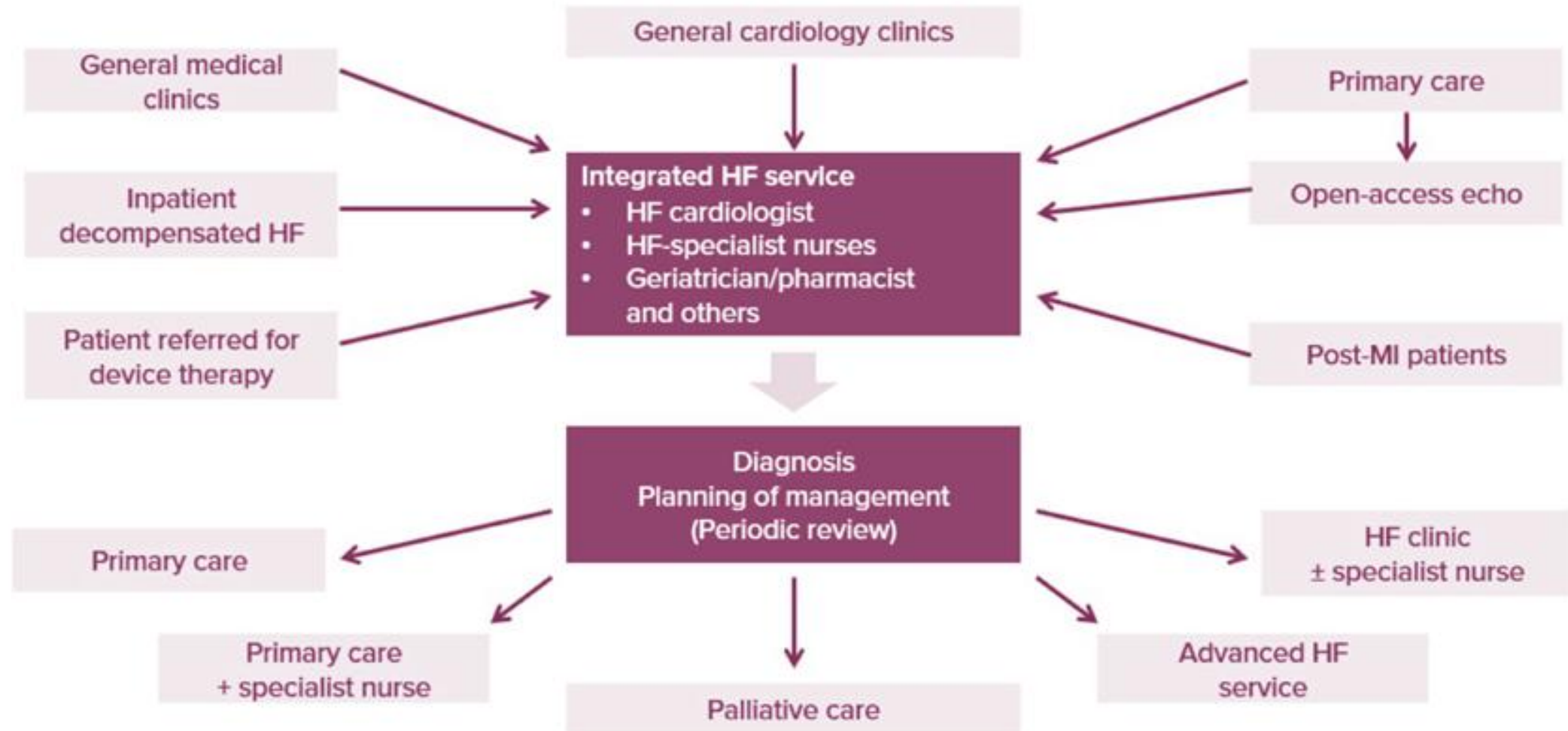
- Při upřednostnění dosažení cílových dávek každé třídy léků před zahájením další léčby, může předepsání všech doporučených lékových skupin trvat  $\geq 6$  měsíců
- i když současný přístup doporučený guidelines je všeobecně zažitý, zpoždění 6 měsíců je nepřijatelné, protože každý ze základních léků prokazatelně snižuje morbiditu a mortalitu již do 30 dnů od zahájení léčby.
- Absence každé  $\geq 1$  léčby vede ke zbytečným hospitalizacím a úmrtím



Alternativní způsoby nastavení léčby mohou maximalizovat pravděpodobnost, že bude terapie nastavena tak, abychom rychleji zabránili úmrtím a hospitalizacím a zvýšili snášenlivost současně nebo následně podávané léčby



# Expert Guidance Recommends Close Collaboration Between HF Practitioners to Form an Interprofessional Team



## Expertní konsenzus k praktickým aspektům spolupráce kardiologa a diabetologa v péči o pacienty s chronickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí

(Expert consensus on the practical aspects of collaboration between cardiologists and diabetologists in the management of patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction)

Martin Haluzík<sup>a</sup>, Markéta Kubíčková<sup>b</sup>, Jiří Veselý<sup>c</sup>, Aleš Linhart<sup>d</sup>,  
Martin Prázný<sup>e</sup>, Jan Škrha<sup>e</sup>, Miloš Táborský<sup>f</sup>, Filip Málek<sup>g,h</sup>

## Expertní stanovisko ke spolupráci diabetologů a internistů s nefrology v péči o nemocné s chronickým onemocněním ledvin

Ondřej Viklický<sup>1</sup>, Romana Ryšavá<sup>2</sup>, Vladimír Tesař<sup>2</sup>, Ivan Rychlík<sup>3</sup>, Martin Prázný<sup>4</sup>, Richard Češka<sup>4</sup>,  
Martin Haluzík<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Klinika nefrologie, Transplantační centrum, IKEM, Praha

<sup>2</sup>Klinika nefrologie, VFN a 1. LF UK, Praha

<sup>3</sup>Interní klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

<sup>4</sup>III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

<sup>5</sup>Centrum diabetologie, IKEM, Praha

**Děkuji za  
pozornost!**





# Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 10 mg potahované tablety

## Kvalitativní a kvantitativní složení:

Dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktosy.

Terapeutické indikace: Diabetes mellitus 2. typu (DM2) – u dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších - jako přídatná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykémie - jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; - jako přídatná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykémie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. Srdeční selhání (SS) – k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním. Chronické onemocnění ledvin (CKD) – k léčbě dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Dávkování a způsob podání: Doporučená dávka je 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovými sekretagogy, lze uvažovat o jejich snížené dávce, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé. Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Není nutná úprava dávky s ohledem na funkci ledvin. Nedoporučuje se zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s eGFR < 25 ml/min. Účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy závisí na funkci ledvin, a je snížena u pacientů s eGFR < 45 ml/min a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a je třeba zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykémie. Dapagliflozin se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. Nedoporučuje se upravovat dávku dle věku. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolaný dapagliflozinem představovat riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2i), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změřili hladiny ketonů. Po uvedení přípravků SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (Fournierova gangréna) – jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba poučit pacienta. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Zkušenosti s dapagliflozinem u pacientů se SS ve třídě IV podle NYHA jsou omezené. \*Pacienti s infiltrativní kardiomyopatií nebyli studováni. Nejsou žádné zkušenosti s dapagliflozinem v léčbě CKD u pacientů bez diabetu, kteří nemají albuminurii. Pacienti s albuminurií mohou mít z léčby dapagliflozinem větší prospěch. Ve studiích pacientů s DM2 s SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Starší pacienti (≥ 65 let) mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. Pacienti léčení dapagliflozinem budou mít pozitivní výsledek testu na glukózu v moči, což je dáno mechanismem účinku léčivé látky. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce: Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Nedoporučuje se monitorovat glykémii metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. Dapagliflozin může zvyšovat renální exkreci lithia a hladina lithia v krvi se může snížit, koncentrace lithia v séru se má kontrolovat častěji. Těhotenství a kojení: Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Není známo, zda se dapagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Přípravek Forxiga nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulínem. Nežádoucí účinky: Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů, výskyt hypoglykemií byl srovnatelný s placebem, jejich frekvence se zvýšila při kombinaci se SU či inzulínem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, závrať, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidemie a vyrážka. Méně časté jsou plísňové infekce, objemová deplece, žízeň, zácpa, sucho v ústech, nykturie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálu, zvýšený kreatinin či zvýšená močovina v krvi, snížená tělesná hmotnost, vzácně DKA (při použití u DM2), velmi vzácně angioedém, tubulointersticiální nefritida. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrény. Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s SS a CKD odpovídal známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu. Zvláštní opatření pro uchování: Nevyžaduje se. Druh obalu a velikost balení: Al/Al blister, 28 a 98 potahovaných tablet v neperforovaných kalendářních blistrech; 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. Držitel rozhodnutí o registraci: AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko Registrační čísla: EU/1/12/795/007-008, EU/1/12/795/009-010 Datum revize textu: 3.2.2023

\*Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku.

© AstraZeneca 2023

Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc.

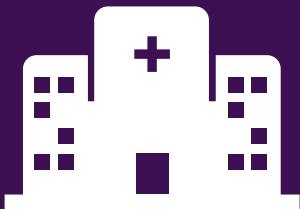
Referenční číslo dokumentu: 03022023API

Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Na trhu nemusí být aktuálně dostupná všechna balení. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, <http://www.astrazeneca.cz>

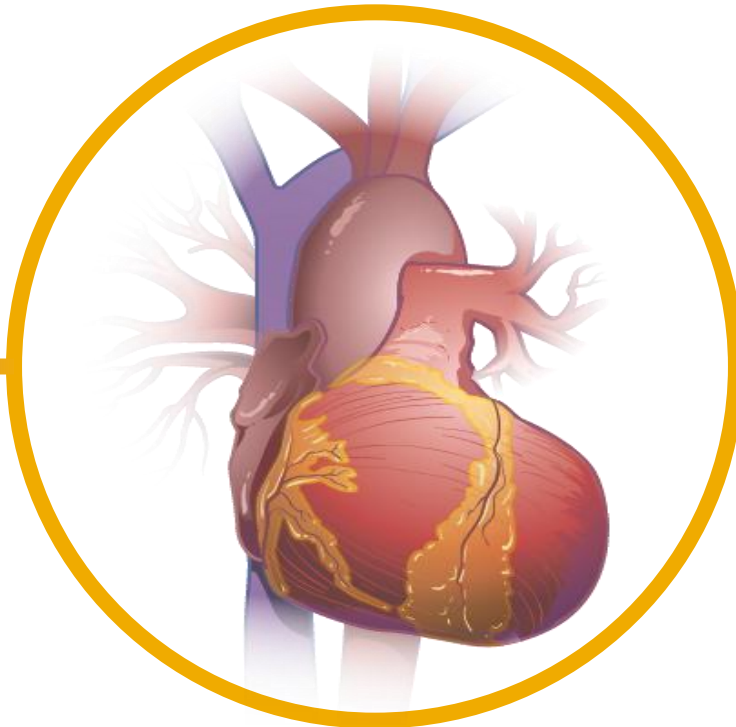


# Jak můžeme pomoci zlepšit léčbu HF v nemocnici a v ambulantní péči?

Dapagliflozin je indikován u dospělých k léčbě symptomatického chronické srdečního selhání...



...při propuštění z nemocnice po stabilizaci pro dekompenzaci nebo po nově diagnostikovaném HF



...při ambulantní návštěvě pacienta se symptomy HF

## Findings based on a modelling study analysis of 12 different sequences

### The conventional approach to sequencing of HF therapies may not lead to optimal patient outcomes

#### CONVENTIONAL TREATMENT SEQUENCE FOR HF (24 weeks)



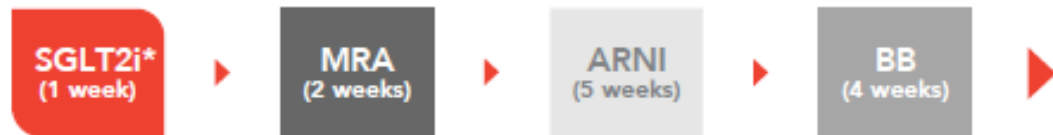
- Weeks represent the duration of up-titration periods before starting the next therapy
- RAASi treatment will be discontinued when ARNI treatment is initiated

#### Least effective projected reduction of hHF or CV death

- A conventional sequencing approach (as shown to the left) had the highest likelihood of hHF or CV death, and all-cause mortality<sup>†</sup>
  - CV death/hHF: 128.8 probable events vs 81.5 (per 1000 patients)
  - All-cause mortality: 65.3 probable events vs 52.6 (per 1000 patients)
  - Longest duration for up-titration (24 weeks)<sup>†</sup>

### A modern sequencing approach that begins with an SGLT2i may decrease the likelihood of hHF, CV death, or all-cause mortality

#### AN ALTERNATE TREATMENT SEQUENCE FOR HF (12 weeks)



#### Most effective projected reduction of hHF or CV death

- A modern sequencing approach (such as the one shown to the left) had the lowest likelihood of hHF or CV death<sup>†</sup>
  - 47 patients per 1000 treated may avoid an event over the first 12 months of therapy (event probability with conventional approach estimated at 128.8 vs 81.5 per 1000 patients for alternate sequence 1)
- This sequence also had a lower rate of all-cause mortality compared to the conventional<sup>†</sup>

SGLT2i therapies are not up-titrated; timepoints represent when to begin the next treatment<sup>1</sup>; <sup>†</sup>Data represent 1 year after diagnosis. These outcomes of interest were based on the primary endpoints of the trials analysed in the modelling study.<sup>1</sup> Twelve different sequences were modelled, showing different outcomes. These are not recommendations. The above examples are to illustrate that conventional sequencing may not lead to optimal outcomes and alternatives should be considered for individual patient. ARNI, angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor; BB, beta blocker; CV, cardiovascular; HF, heart failure; HFREF, heart failure with reduced ejection fraction; hHF, hospitalisation for heart failure; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; RAASi, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor.



# Souhrn: přínosy dapagliflozinu v celém rozsahu LVEF



Dapagliflozin významně snížil riziko **smrti, hHF a složeného cíle z KV úmrtí nebo hHF napříč LVEF<sup>1</sup>**

|                          |                           |         |   |
|--------------------------|---------------------------|---------|---|
| <b>úmrtí</b>             | KV úmrtí                  | p=0.01  | ✓ |
|                          | Mortalita ze všech příčin | p=0.03  | ✓ |
| <b>hHF</b>               | Všechny <sup>a</sup> hHF  | p<0.001 | ✓ |
|                          | První hHF                 | p<0.001 | ✓ |
| <b>KV úmrtí nebo hHF</b> | KV úmrtí nebo hHF         | p<0.001 | ✓ |

**Nebyl pozorován rozdíl v účinku dapagliflozinu se zvyšující se LVEF u žádného ze sledovaných cílů**

SGLT2 inhibitory, včetně **dapagliflozinu, jsou doporučeny u pacientů se srdečním selháním bez ohledu na LVEF<sup>2</sup>**

<sup>a</sup>First and repeat.

CV = cardiovascular; HF = heart failure; hHF = hospitalization for heart failure; LVEF = left ventricular ejection fraction; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter 2.

1. Jhund PS et al. *Nat Med.* 2022;28(9):1956-1964; 2. Heidenreich PA et al. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):e263-e421.

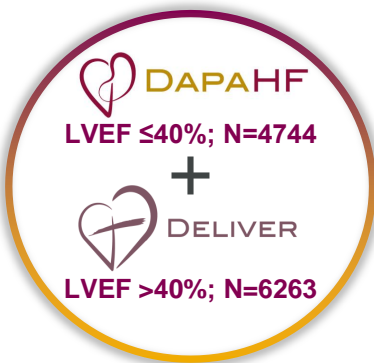


# Sdružená analýza studií DAPA-HF + DELIVER



Předem specifikovaná, na úrovni patientských dat

## Design studie<sup>1,2,3</sup>



N=11,007

DAPA 10 mg  
n=5504

Placebo  
n=5503

Střední doba sledování 22 měsíců



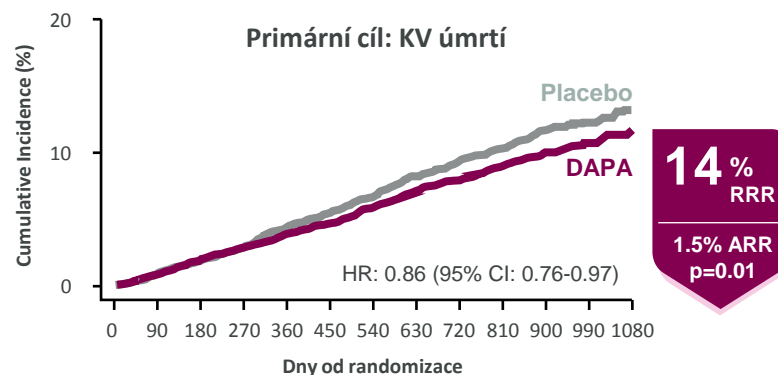
## Zdůvodnění<sup>1</sup>

Zjistit jaká je účinnost dapagliflozinu v celém rozsahu LVEF s ohledem na oslabení účinku pozorované u pacientů s vyšší hodnotou LVEFs ve studiích s jinými léky

Sledované cíle:

- KV úmrtí
- hHF celkem<sup>a</sup>
- KV úmrtí nebo hHF
- Celková mortalita
- MACE<sup>b</sup>

## DAPA signifikantně snížil riziko úmrtí a hHF napříč LVEF<sup>1</sup>



### Celková mortalita

10 % RRR

1.5% ARR p=0.03

HR: 0.90  
95% CI: 0.82-0.99

### hHF celkem<sup>a</sup>

29 % reduction

6.0% ARR p<0.001

RR: 0.71  
95% CI: 0.65-0.78

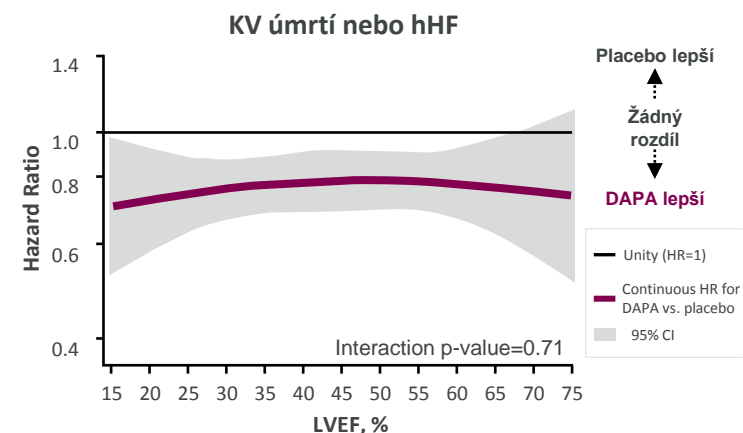
### První hHF

26 % RRR

3.2% ARR p<0.001

HR: 0.74  
95% CI: 0.66-0.82

## DAPA signifikantně snížil riziko KV úmrtí a hHF napříč LVEF<sup>1</sup>



DAPA snížil riziko KV úmrtí nebo hHF o 22 %  
HR: 0.78 (95% CI: 0.72-0.86); p<0.001



Odborné guidelines doporučují SGLT2 inhibitory, včetně **dapagliflozinu**, pro léčbu pacientů s HF bez ohledu na LVEF<sup>4</sup>

