

Glifloziny pro všechny pacienty se srdečním selháním ?

Filip Málek

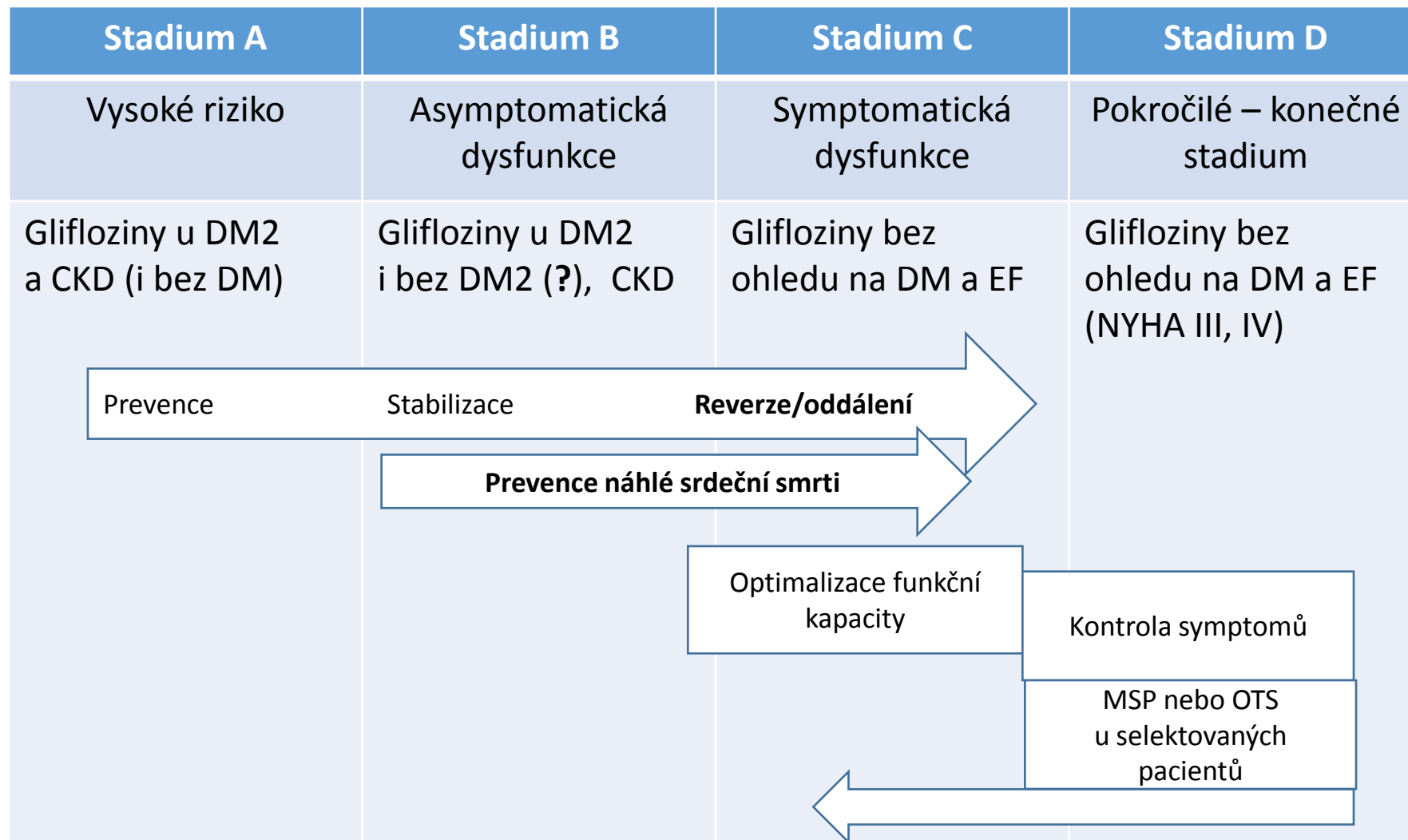
XXXI. Výroční sjezd ČKS -15.5.2023

Blok ČASS



Ano

Postavení gliflozinů v průběhu srdečního selhání



Obsah sdělení

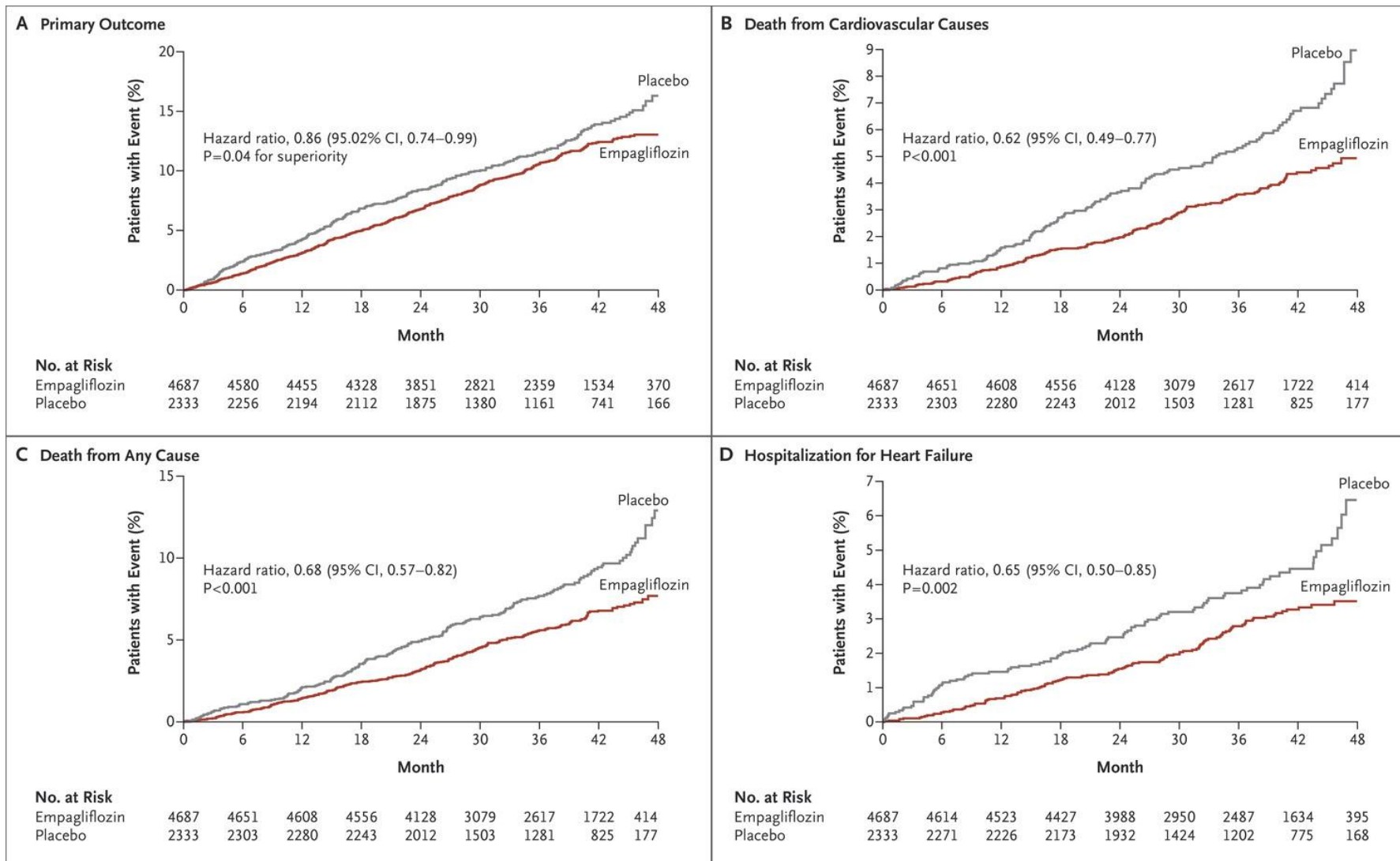
- Postavení gliflozinů v prevenci KVO
- Postavení gliflozinů v prevenci a terapii srdečního selhání
- Praktické aspekty léčby glifloziny – pohled kardiologa

Přehled klinických studií s glifloziny

	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS, CANVAS-R	DECLARE-TIMI 58
Lék	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin
Publikováno	2015	2017	(2019)
Počet pacientů	7 028	10 142	17 150
Délka sledování (roky)	3,1	3,6	5
Průměrný glykovaný Hb při vstupu (%)	8,3 %	8,2 %	8,3 %
(mmol/mol)	67	66	67
Délka trvání diabetu (let)		13,5	11
Ovlivnění KV cílových ukazatelů			
MACE	-34 %* (MACE -11 %)	-14 %*	-7 %
Infarkt myokardu	-23 %	-11 %	-11 %
Ischemická cévní mozková příhoda	+18 %	-13 %	+1 %
Úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání	-34 %	-22 %	-17 %*
Úmrtí z KV příčin	-38 %*	-13 %	-2 %
Hospitalizace pro srdeční selhání	-35 %*	-33 %*	-27 %
Úmrtí z jakékoli příčiny	-22 %*	-23 %	-7 %
Ovlivnění jiných než KV cílových ukazatelů			
Složené renální cílové ukazatele	-39 %*	-40 %*	-47 %*
Progrese albuminurie	-38 %*	-27 %*	-

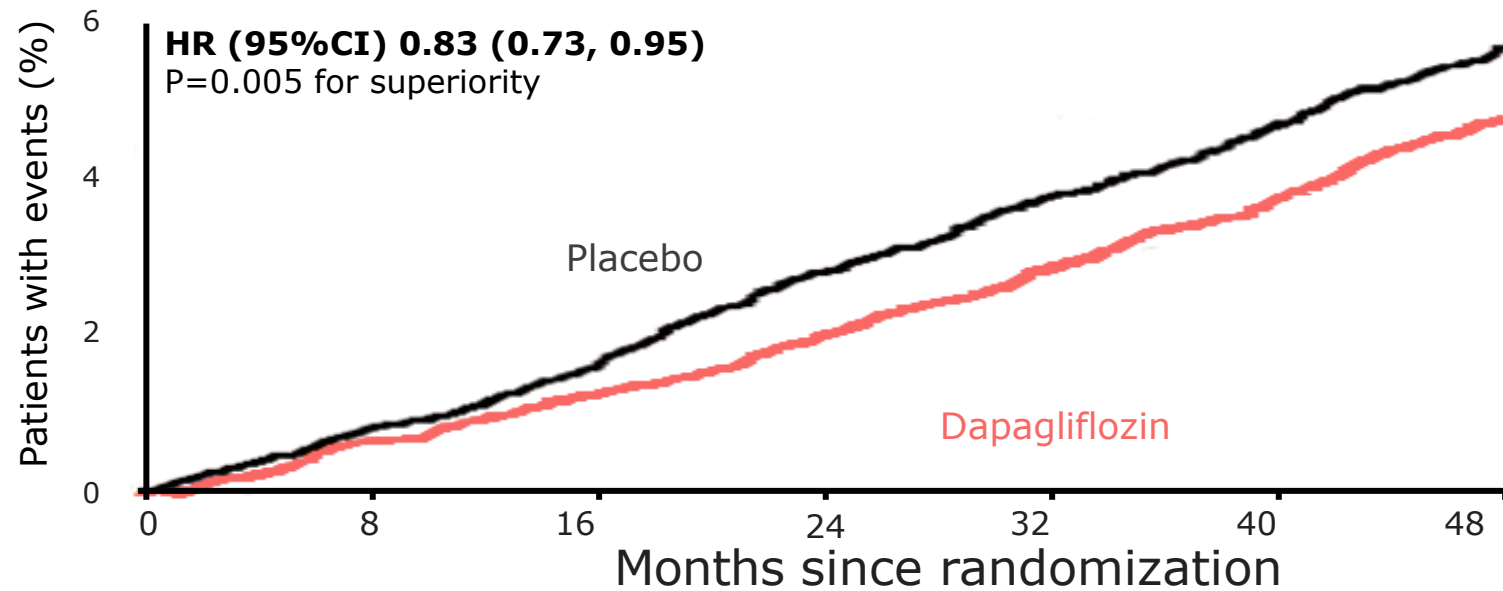
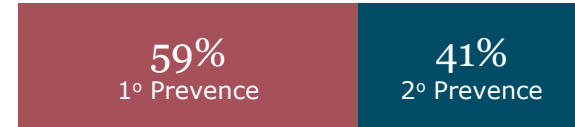
Hlavní výsledky studie EMPA-REG Outcome

99 % pacientů mělo KVO

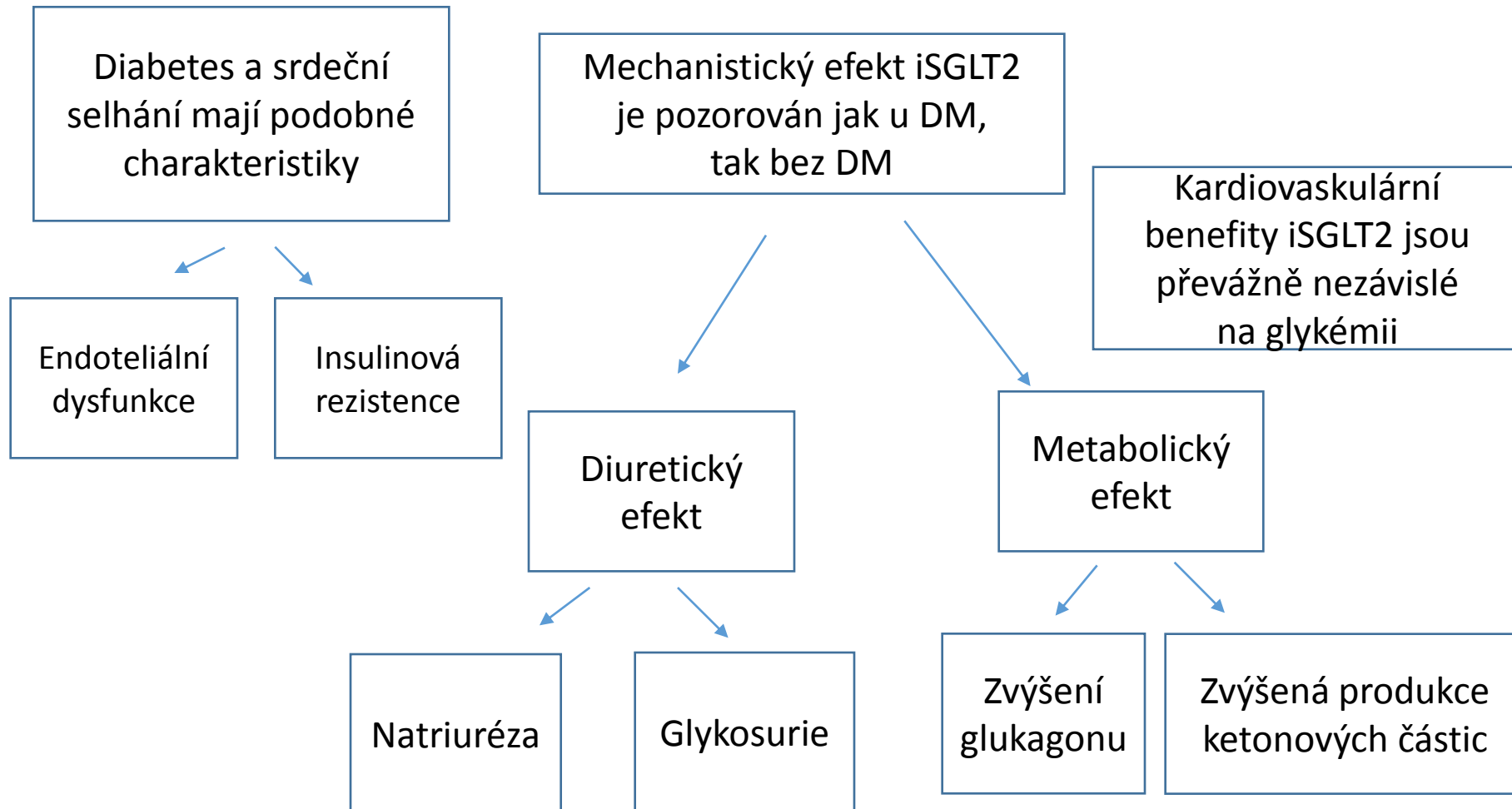


DECLARE-TIMI 58

Dapagliflozin významně snížil riziko úmrtí na KVO/hospitalizaci pro srdeční selhání

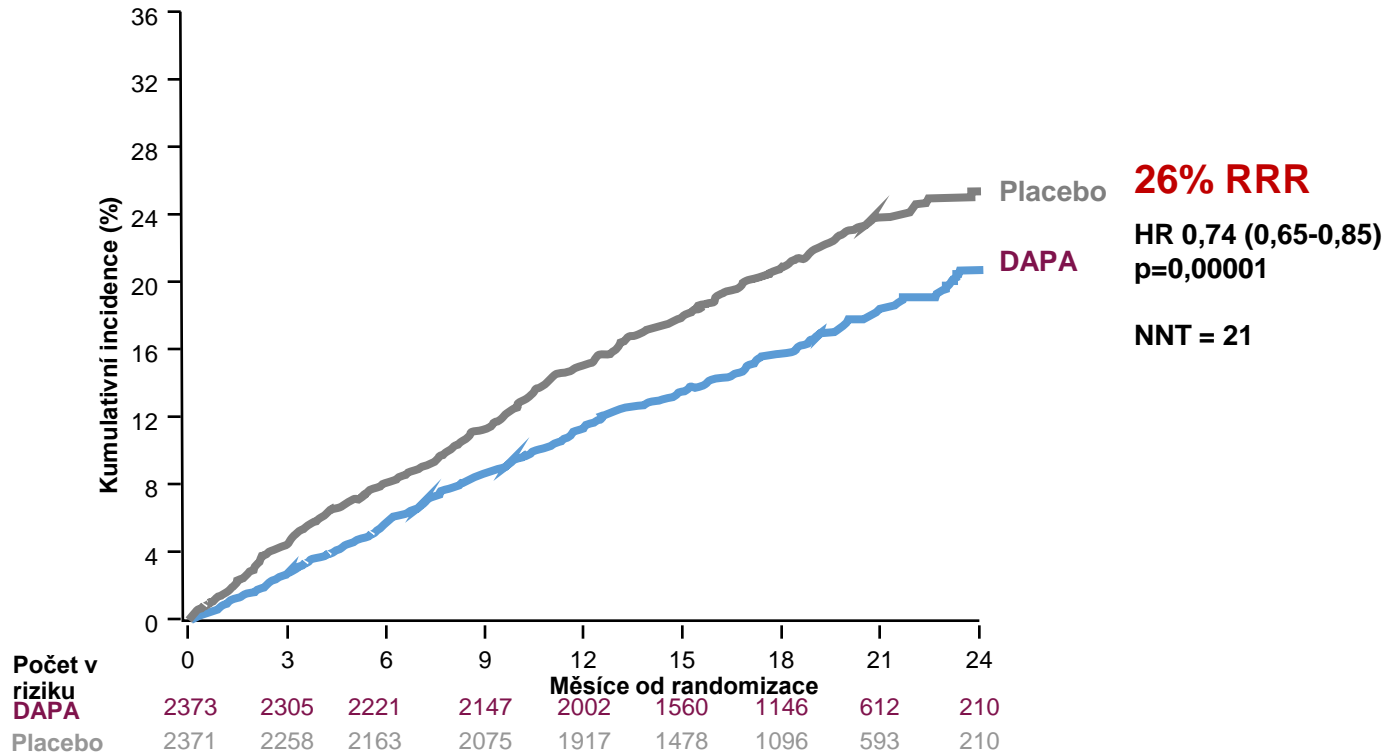


Zdůvodnění použití SGLT2i pro léčbu HF (bez ohledu na přítomnost DM a EF LK)



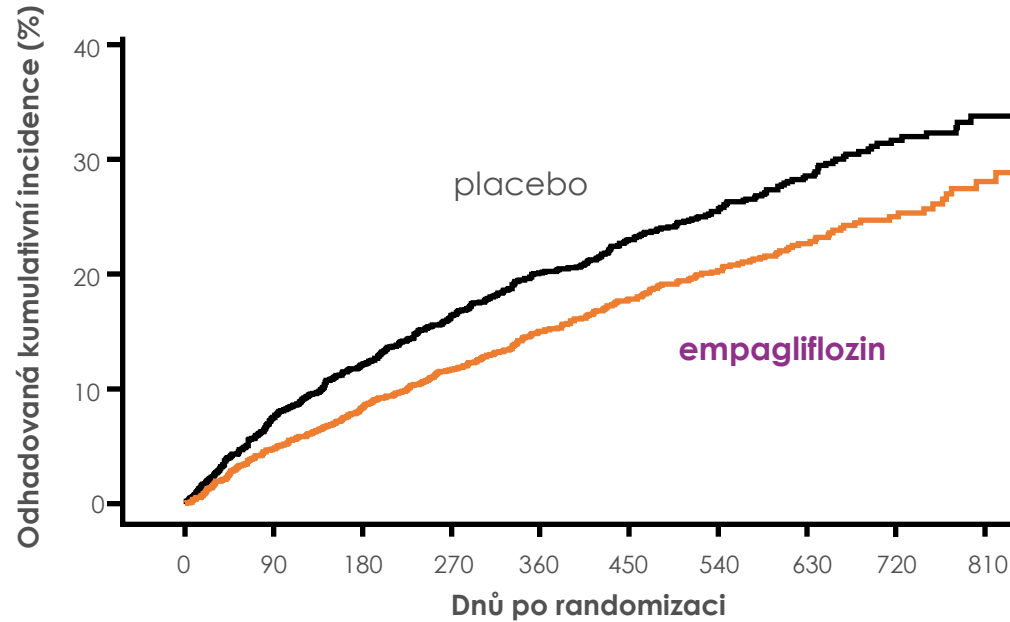
DAPA-HF výsledky studie

dapagliflozin vs placebo u HFrEF, EF LK ≤ 40 %
 snížení rizika KV úmrtí + zhoršení SS o – 26 % (p < 0.001)



Studie EMPEROR-REDUCED

Primární cílový parametr: první potvrzené KV úmrtí
nebo hospitalizace kvůli srdečnímu selhání



RRR
25 %

ARR
5,2 %

NNT = 19

HR 0,75
(95% CI: 0,65 – 0,86)
p < 0,001

Empagliflozin:
361 pacientů s příhodou
Míra výskytu:
15,8/100 paciento-roků
Placebo:
462 pacientů s příhodou
Míra výskytu:
21,0/100 paciento-roků

Pacienti s rizikem

placebo	1 867	1 715	1 612	1 345	1 108	854	611	410	224	109
empagliflozin	1 863	1 763	1 677	1 424	1 172	909	645	423	231	101

Coxův regresní model s následujícími kovariantami: věk, výchozí eGFR, geografický region, výchozí status diabetu, pohlaví, LVEF, léčba KV – kardiovaskulární; eGFR – odhadovaná rychlost glomerulární filtrace; LVEF – ejekční frakce levé srdeční komory; ARR – snížení absolutního rizika; RRR – snížení relativního rizika; NNT – počet pacientů, kteří musí být léčeni, aby se zabránilo vzniku jedné příhody
Dosud nepublikované údaje; Parker *et al.* NEJM 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2022190

Farmakoterapie HFrEF podle ESC/HFA Guidelines 2021

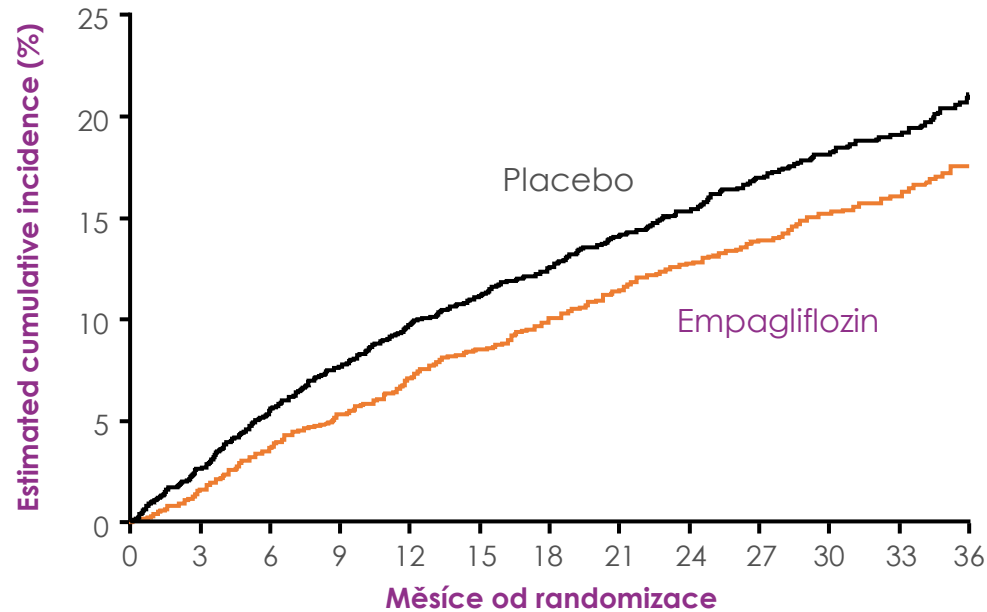
Základní léky	Léky pro specifické podskupiny	Další léky
ACEI/ARNI	ARB	Diuretika
Betablokátory	Ivabradin	Digoxin
MRA	Hydralazin/ isosorbiddinitrát	
iSGLT2	Vericiguat	
	Karboxymaltóza	

ACEI – inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin, ARB – antagonisté receptoru angiotenzinu, MRA – antagonisté mineralokortikoidních receptorů, ARNI – inhibitory receptoru angiotenzinu a neprilysinu, iSGLT2 – inhibitory sodíko-glukósového kontransporteru 2

Léčba HFpEF

- **Do roku 2021 žádná léčba neovlivnila morbiditu a mortalitu**
- Základní principy léčby:
 - Diuretika k odstranění otoků a dušnosti
 - Adekvátní léčba hypertenze a ischemie
 - Kontrola rytmu nebo TF u fibrilace síní

EMPEROR-Preserved: výskyt primárního sledovaného výsledku úmrtí z KV příčin a hospitalizace pro srdeční selhání



Patients at risk

Placebo	2991	2888	2786	2706	2627	2424	2066	1821	1534	1278	961	681	400
Empagliflozin	2997	2928	2843	2780	2708	2491	2134	1858	1578	1332	1005	709	402

RRR
21%

ARR
3.3%

NNT*=31

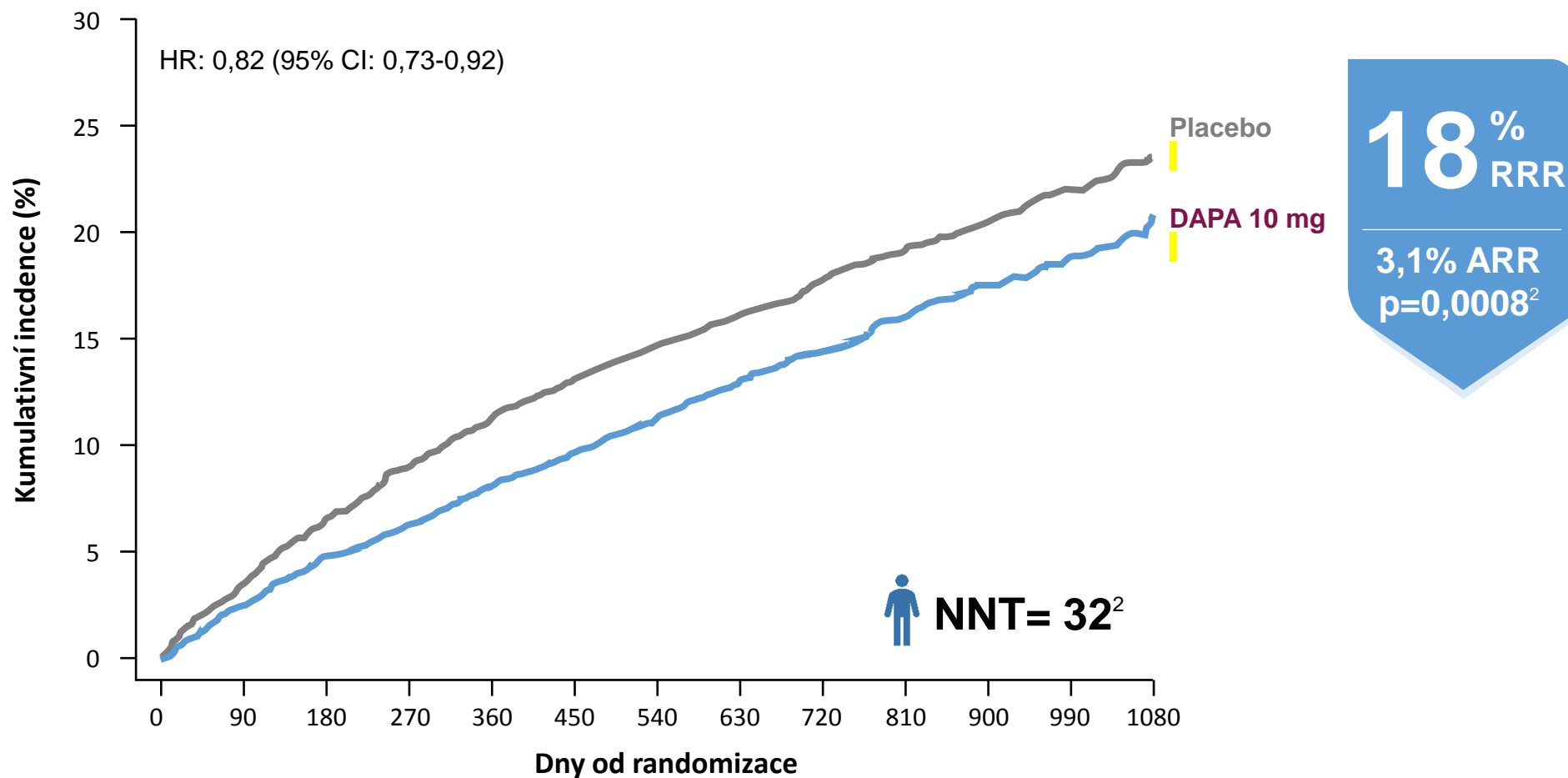
HR: 0.79
(95% CI: 0.69, 0.90)
 $p < 0.001$

Empagliflozin:
415 (13.8%) patients with event
Rate: 6.9/100 patient-years
Placebo:
511 (17.1%) patients with event
Rate: 8.7/100 patient-years

Dapagliflozin významně snížil riziko KV úmrtí, nebo zhoršení HF^a u pacientů s LVEF >40%¹

Primární cíl

Složený cíl z KV úmrtí, nebo zhoršení HF^a



^a hospitalizace pro srdeční selhání nebo urgentní návštěva se srdečním selháním

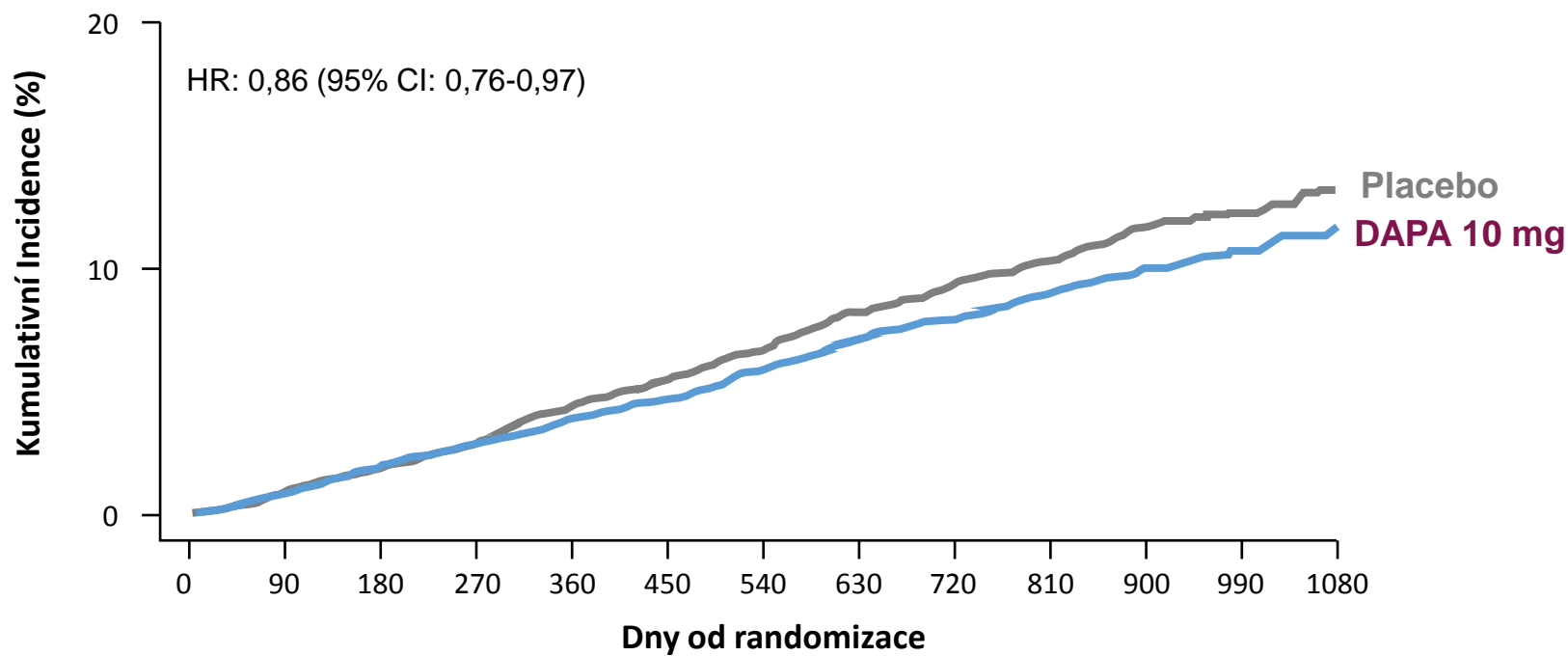
KV = kardiovaskulární; HF = srdeční selhání; LVEF = ejekční frakce levé komory; NNT = number needed to treat; ARR = absolutní snížení rizika; RRR = relativní snížení rizika

1. Solomon SD et al. Online ahead of print. *N Engl J Med.* 2022; 2. Solomon SD. Presented at: ESC Congress; August 26-29, 2022; Barcelona, Spain.

Dapagliflozin významně snížil riziko KV úmrtí v celém rozsahu LVEF

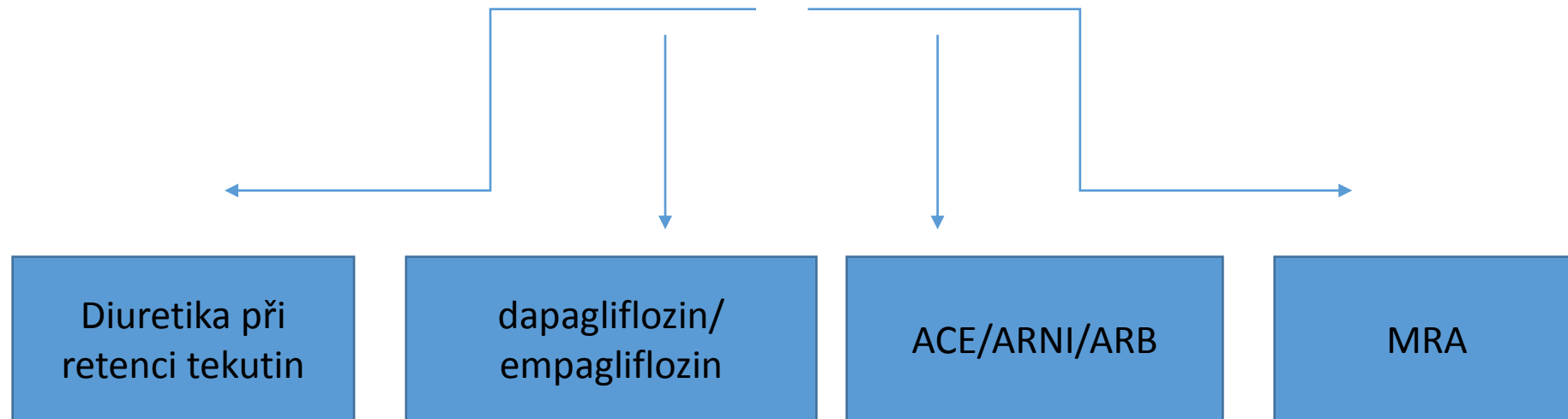


KV úmrtí Primární cíl



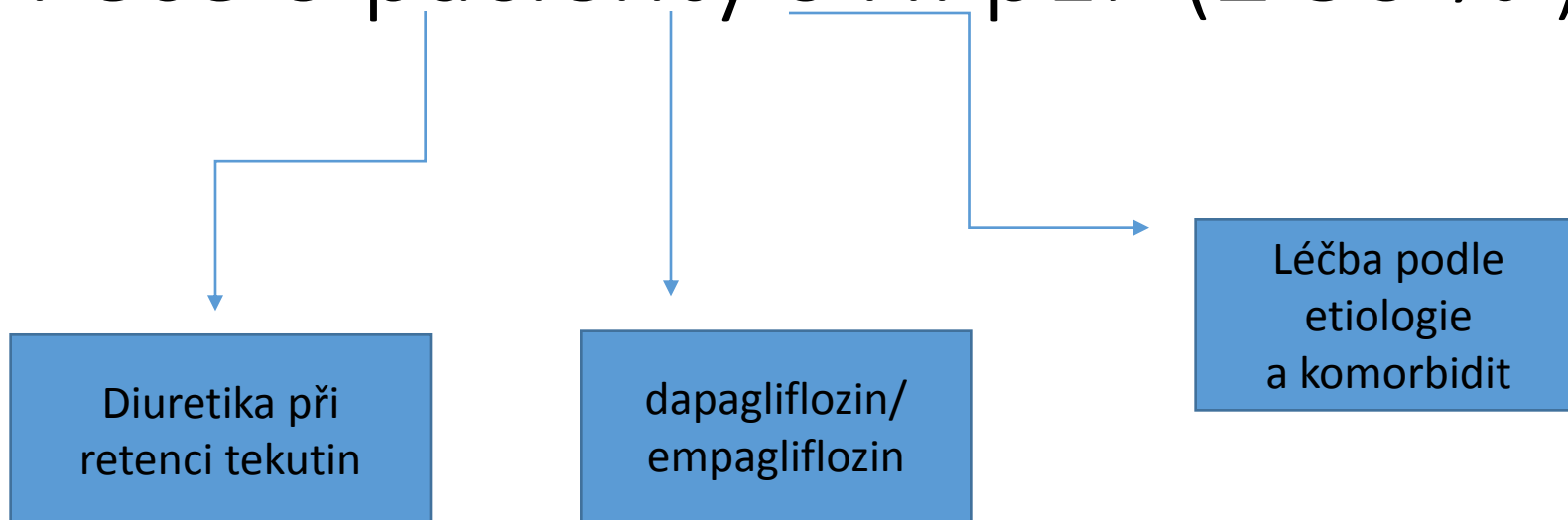
14% RRR
1,5% ARR
p=0,01

Návrh update 2023: Farmakoterapie pacientů s HFmrEF (41-49 %)



*ESC/HFA Guidelines 2021
AHA/ACC/HFSA 2022
NEJM 2021, 2022*

Návrh update 2023: Péče o pacienty s HFpEF ($\geq 50\%$)



Praktické aspekty léčby iSGLT2 u pacientů se srdečním selháním

- Indikace: dospělí pacienti s HFrEF (empa – bez ohledu na EF)
- Kontraindikace: alergie na účinnou látku
- **Nedoporučuje se**:
 - Těhotenství a kojení
 - DM 1. typu
 - Anamnéza ketoacidózy bez zjevné příčiny
 - eGFR < 25 ml/min (dapa-), < 20 ml/min (empa-)

Praktické aspekty léčby iSGLT2 u pacientů se srdečním selháním

- Zvláštní pozornost vyžadují pacienti s :
 - nízkým krevním tlakem
 - ketoacidózou v anamnéze
 - inzulinoterapií
 - diuretickou terapií
 - ICHDK a syndrom diabetické nohy
 - opakované infekce močových cest nebo genitální infekce
 - „křehkost (frailty)“

Praktické aspekty léčby iSGLT2 u pacientů se srdečním selháním

- Dávkování: dapagliflozin 10 mg, empagliflozin 10 mg
- Zahájení léčby v ambulanci i v nemocnici
- Vyšetření před a po zahájení terapie:
 - TK, hmotnost, eGFR
 - Poučení pacienta (hygienické návyky)
 - Stav hydratace, TK

Případně:

- úprava hypoglykemizující léčby
- úprava antihypertenzní léčby

Nežádoucí účinky léčby iSGLT2 u pacientů se srdečním selháním

- Nežádoucí účinek:
- Pokles TK – obvykle nevýrazný
- Hypohydratace
- Pokles eGFR
- Hypoglykémie
- Genitální infekce
- Močové infekce
- Infekce, horečka, operace
- Opatření bez přerušování léčby:
- snížení dávky dalších léků
- redukce dávky diuretik, tekutiny
- obvyklý jev v 1. měsíci
- redukce antidiabetik u DM
- lokální antimykotika
- antibiotika
- Dočasné přerušování léčby

Vzácné, život ohrožující nežádoucí účinky léčby iSGLT2

- Euglykemická ketoacidóza
 - Prakticky jen u diabetiků léčených inzulinem
 - Klinicky jako NPB (bolest břicha, zvracení),
 - Dg. Lab, Astrup, Th: inzulin, JIP, přerušeni terapie gliflozinem
- Fournierova gangréna (nekrotizující fasciitida perinea)
 - Vzácná, obvykle po genitální infekci
 - erytém, otok, horečka
 - ATB terapie, chirurgie přerušeni terapie gliflozinem

Závěry:

Glifloziny pro všechny pacienty s HF

- Komu ano:

- prevence KVO, prevence HF u DM2 a CKD
- HFrEF (léky základní skupiny)
- HFmrEF a HFpEF (jediné „disease-modifying drugs“)

- Komu ne:

- Absolutní kontraindikace (alergie na účinnou látku)
- Relativní kontraindikace (anamnéza ketoacidózy, dehydratace)

Děkuji za pozornost

