

Srdeční selhání v kardiologické ambulanci bez ohledu na frakci

MUDr. Jiří Veselý

EDUMED, Broumov

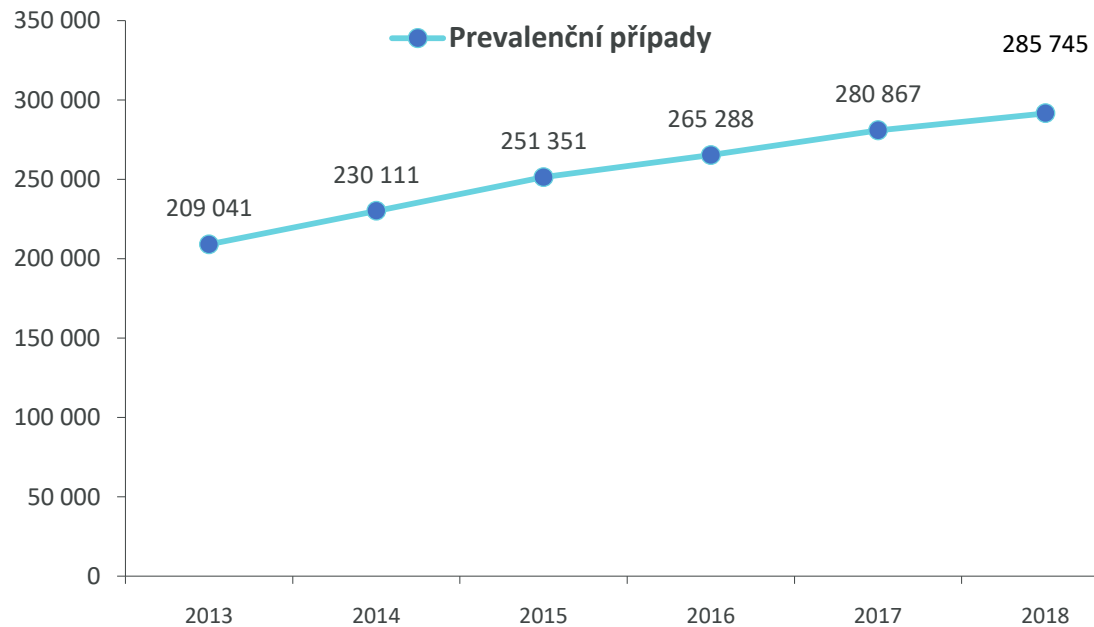
Symposium společnosti AstraZeneca

V rámci kongresu ČAAMK, Hotel Clarion, Olomouc

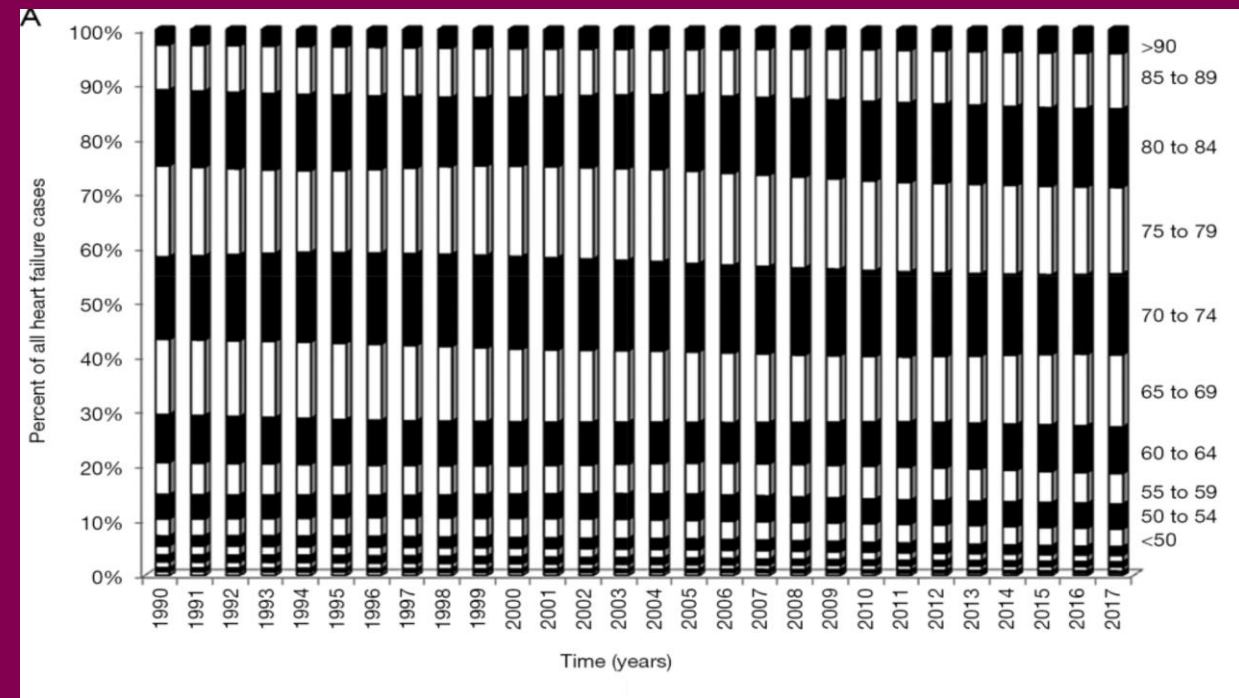
19. 1. 2024

Srdeční selhání - vývoj prevalence

Srdeční selhání v ČR



Srdeční selhání ve Španělsku



Pesimistická varianta vývoje prevalence CHSS v ČR

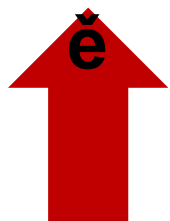
607 tisíc nemocných v roce 2030

885 tisíc nemocných v roce 2040

Zatímco incidence HF se stabilizuje, prevalence narůstá

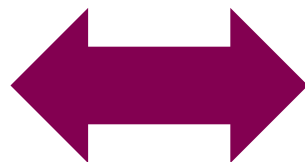
Odhadovaná incidence je 1–20 případů na 1000 osobo-roků nebo 1000 obyvatel¹

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:^{1,2}

Prevalence HFpEF v porovnání s HFrEF roste tempem 1% ročně



HFpEF se pravděpodobně stane nejběžnější typ HF

HF představuje zdravotní zátěž napříč EF¹

~**60 %** pacientů s HF je LVEF \leq 40%^{2,a}

~**40 %** pacientů s HF mají LVEF $>$ 40 %^{2,a}



V rozmezí ejekční frakce u HF existuje řada důležitých podskupin:

HFimpEF
EF \leq 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 (přístup březen 2023)

Podíl HFpEF na celkovém výskytu srdečního selhání

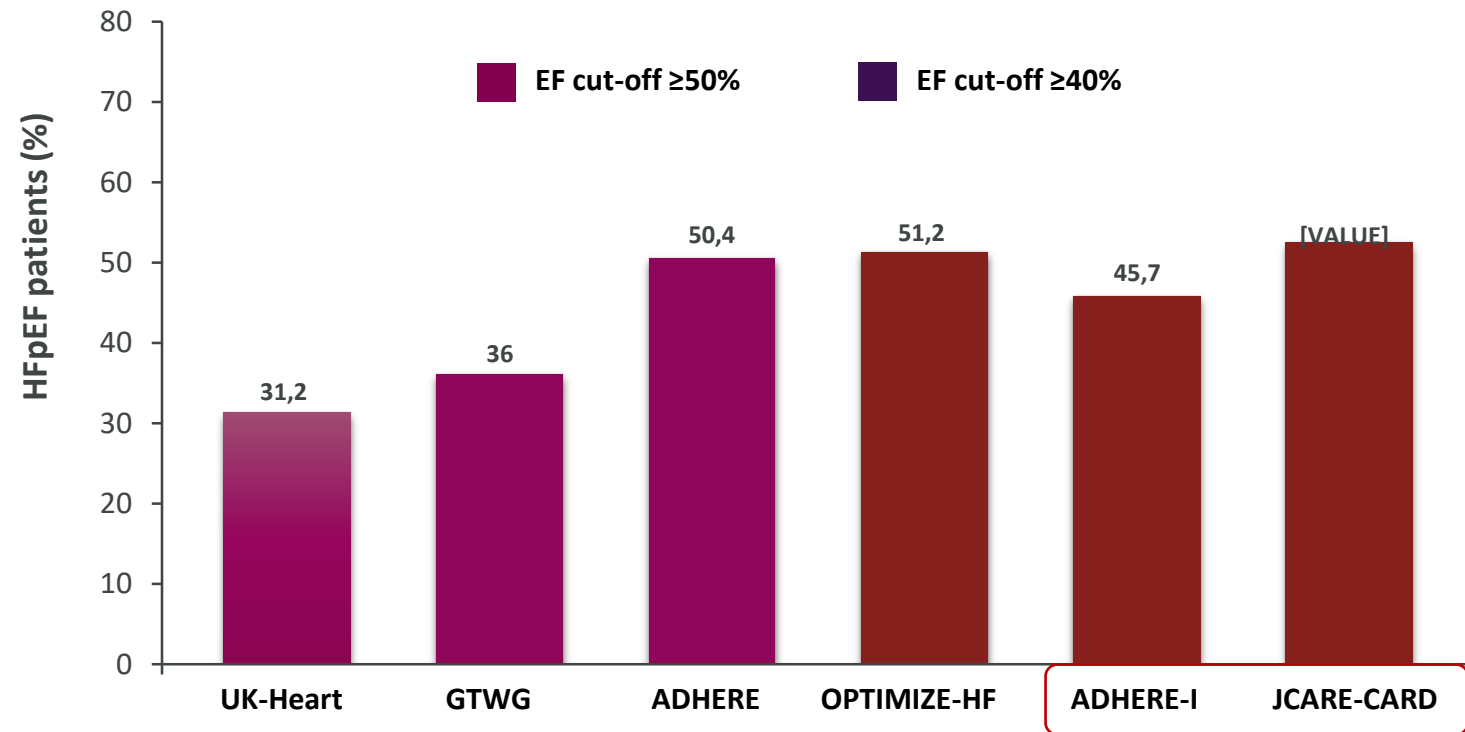
Table 1: Proportion of HFpEF (out of Total Heart Failure Cases) in Community-based Studies and Registries



Study	Year Published	Years Conducted	Population Source	HFpEF Definition	Proportion of HFpEF (%)
Devereux et al. ¹⁶	2000	1993–1995	Participants of Strong Heart Study	LVEF \geq 55%	53 (50/95)
Philbin et al. ¹⁷	2000	1995 and 1997	Hospitalised patients for HF in 10 acute care community hospitals in New York, US	LVEF >50%	24 (312/1,291)
Gottdiener et al. ¹⁸	2002	1989–1993	Participants of Cardiovascular Health Study	LVEF \geq 55%	22 (60/269)
MacCarthy et al. ¹⁹	2003	1993–1995	Participants of UK-HEART study	LVEF \geq 50%	31 (163/522)
Gustafsson et al. ²⁰	2003	1993–1996	Participants of DIAMOND-CHF	WMI >1.6	40 (2,218/5,491)
Redfield et al. ²¹	2003	1997–2000	Randomly selected residents of Olmsted County, MN, US	LVEF \geq 50%	44 (20/45)
Lenzen et al. ²²	2004	2000–2001	Participants of EuroHeart Failure Survey	LVEF \geq 40%	46 (3,148/6,806)
Owan et al. ²³	2005	1987–2001	Hospitalised patients for decompensated HF at Mayo Clinic Hospitals in Olmsted County, Minnesota, US	LVEF \geq 50%	47 (2,167/4,596)
Bhatia et al. ²⁴	2006	1999–2001	Patients with HF admitted to 103 hospitals in Ontario, Canada	LVEF >50%	31 (880/2,802)
Yancy et al. ²⁵	2006	2001–2004	Participants of ADHERE hospitalisation database	LVEF \geq 40%	50 (26,322/52,187)
Bursi et al. ²⁶	2006	2003–2005	Residents of Olmsted County, MN, US with incident or prevalent HF	LVEF \geq 50%	55 (308/556)
Gheorghade et al. ²⁷	2007	2003–2004	Participants of OPTIMIZE-HF	LVEF \geq 40%	51 (21,149/41,276)
Lee et al. ²⁸	2009	1981–2004	Participants of Framingham Heart Study	LVEF >45%	41 (220/534)
Ho et al. ²⁹	2013	1981–2008	Participants of Framingham Heart Study	LVEF >45%	43* (196/457)
Gurwitz et al. ³⁰	2013	2005–2008	Patients with newly diagnosed HF from four sites from Cardiovascular Research Network	LVEF \geq 50%	52* (6,210/11,994)
Brouwers et al. ³¹	2013	1997–2010	Participants of PREVEND study	LVEF \geq 50%	34* (125/374)
Cheng et al. ³²	2014	2005–2011	Participants of GWTG-HF registry	LVEF \geq 50%	47 (18,897/40,239)
Gerber et al. ³³	2015	2000–2010	Residents of Olmsted County, MN, US	LVEF \geq 50%	53* (1,089/2,074)
Alehagen et al. ³⁴	2015	2000–2012	Participants of Swedish Heart Failure Registry	LVEF \geq 50%	19 (9,140/46,959)
Ho et al. ³⁵	2016	1979–2002	Pooled data of four community-based cohorts (Framingham Heart Study, Cardiovascular Health Study, PREVEND, MESA)	LVEF >45%	48* (909/1,891)

*Based on incident rates. HF = heart failure; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; LVEF = left ventricular ejection fraction; WMI = wall motion index. Adapted from Dunlay et al. 2017.³⁵ Used with permission from: Nature Publishing Group.

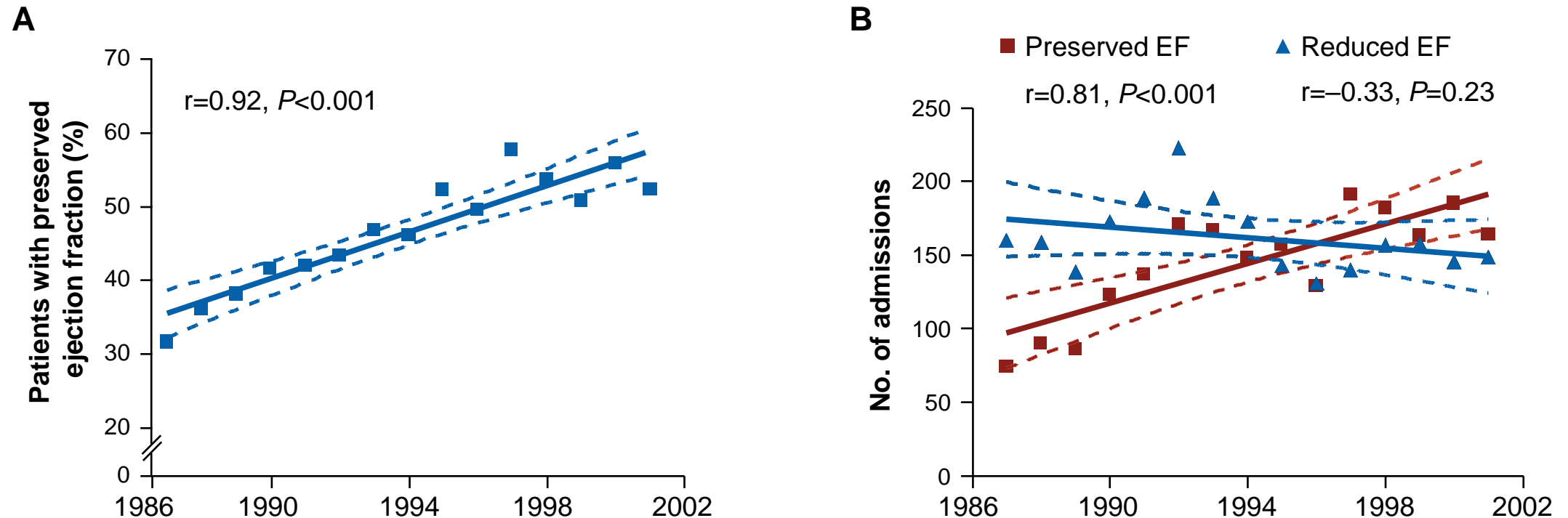
Percentuální zastoupení HFpEF v registrech HF 2003 - 2012



Nárůst prevalence HFpEF na konci 20. století

Olmsted County MN, USA (1986–2002)

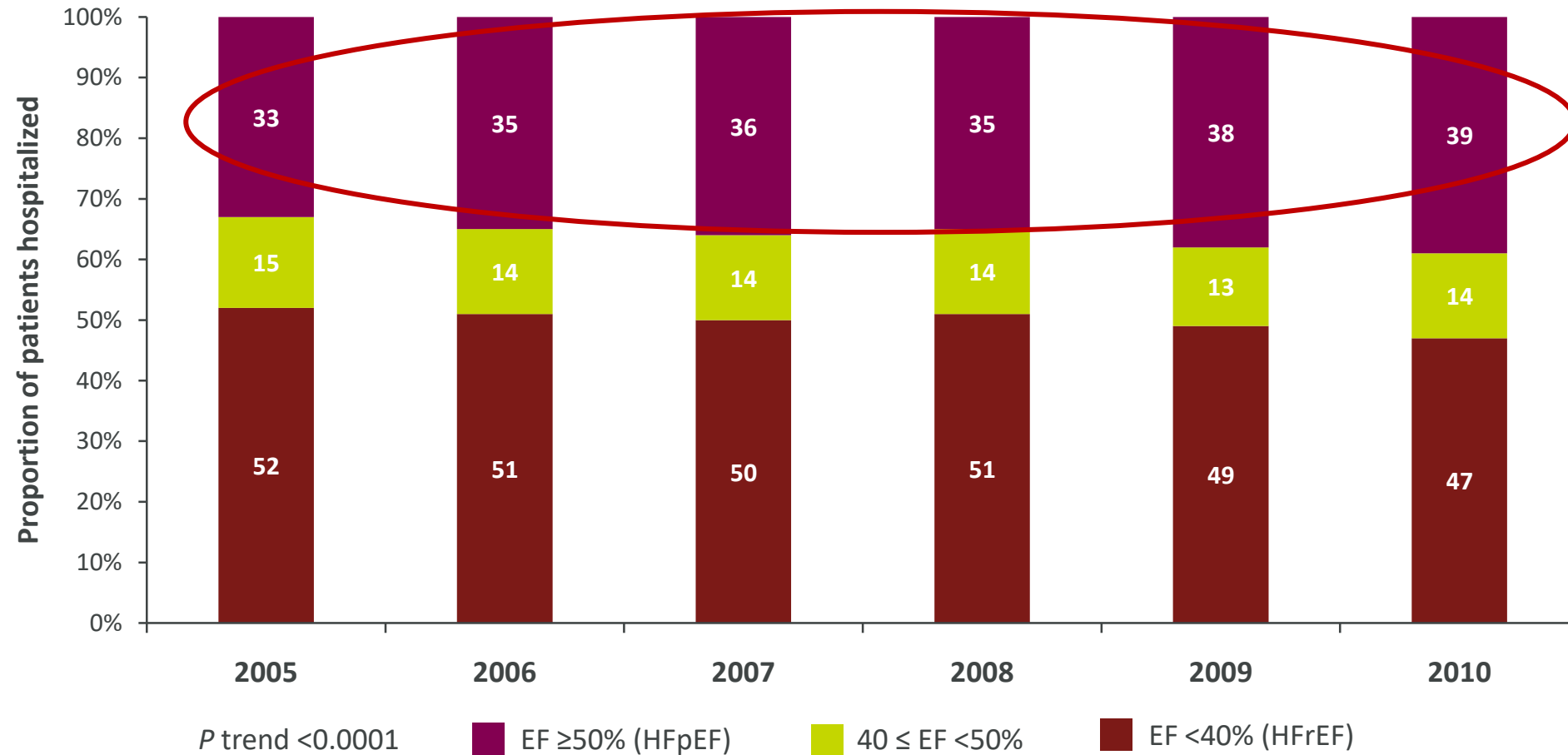
HFpEF increasing by 1% per year relative to HFrEF



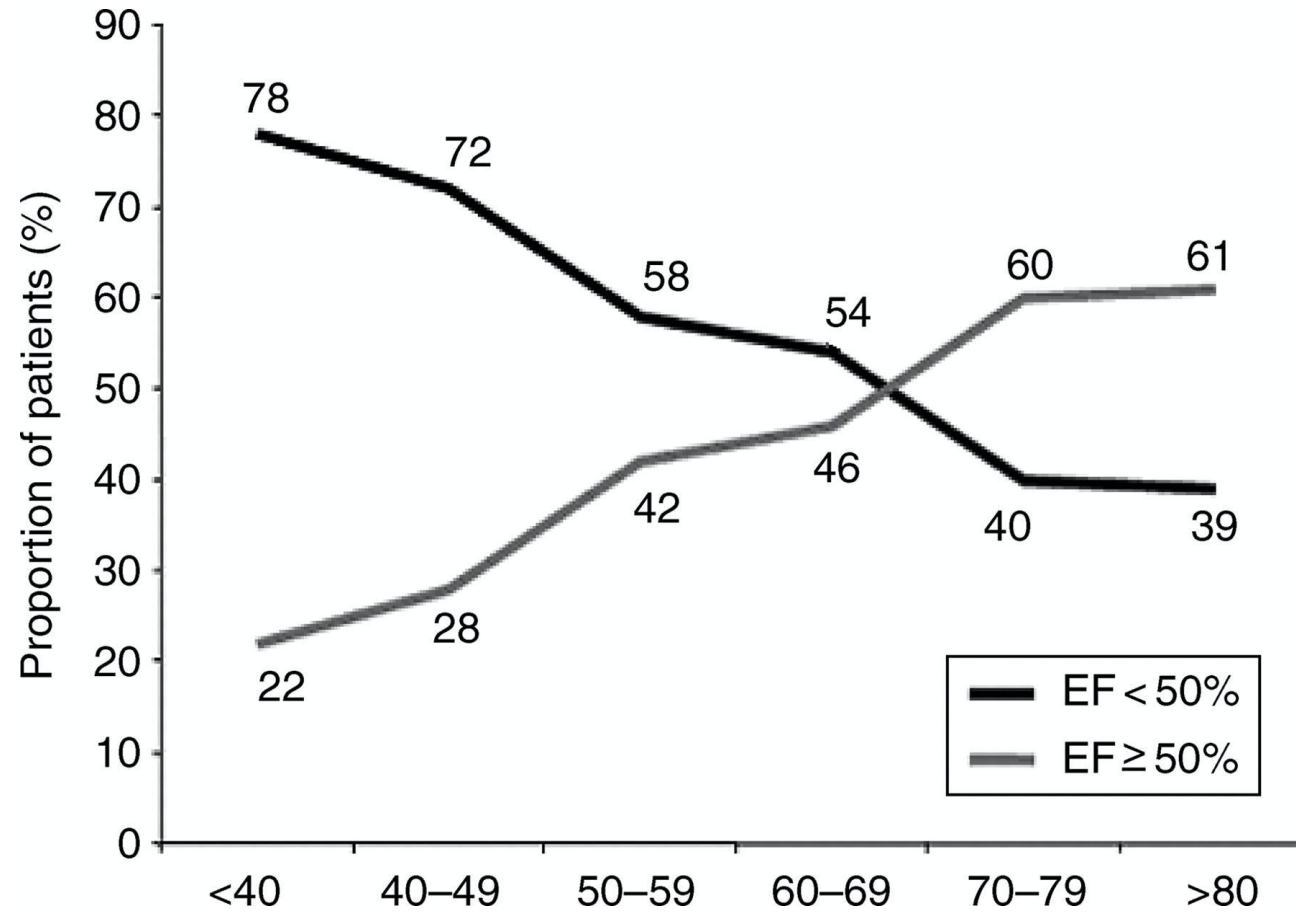
EF, ejection fraction; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction

....a počátkem 21. století

Get With the Guidelines-HF (2005–2010)

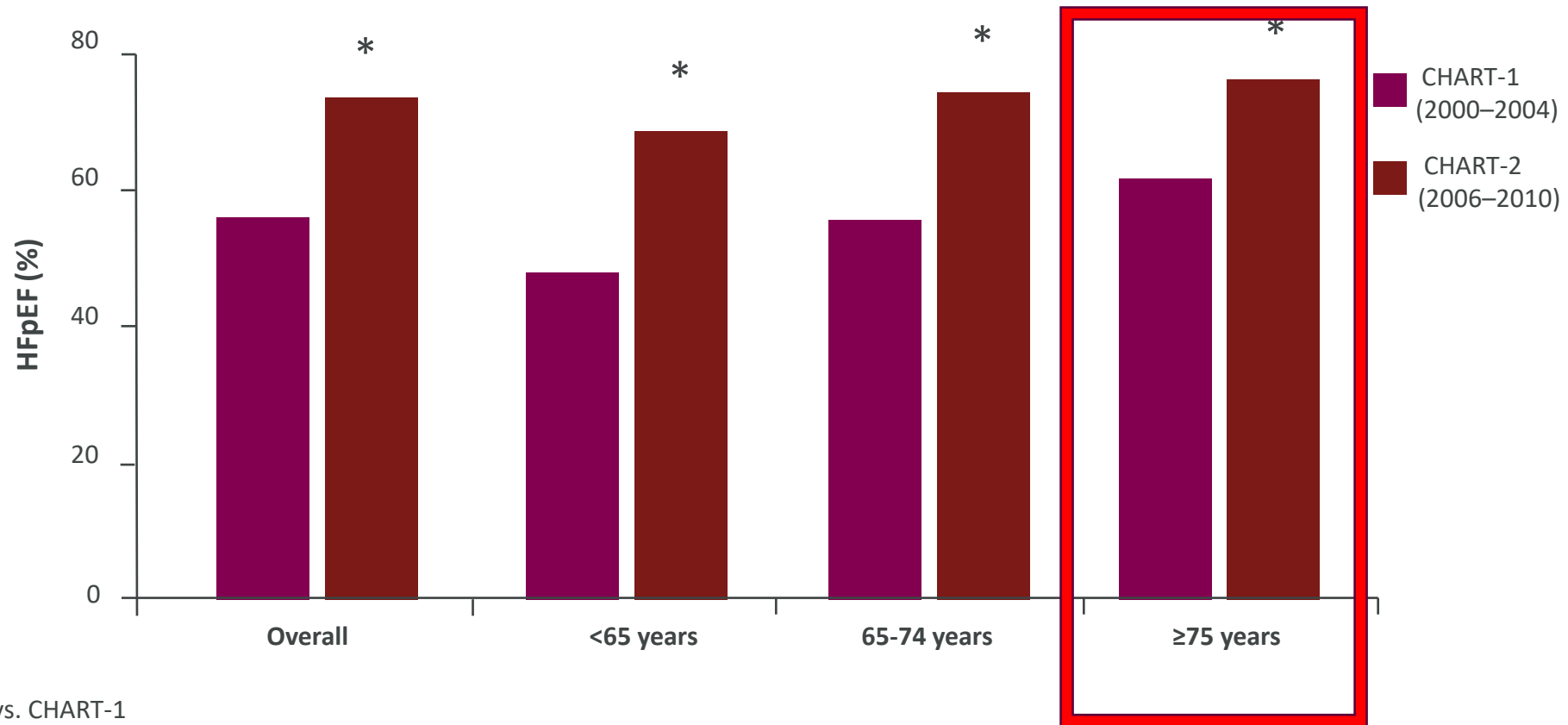


Vliv věku na zastoupení $EF < 50\%$ a $\geq 50\%$ u pacientů s HF

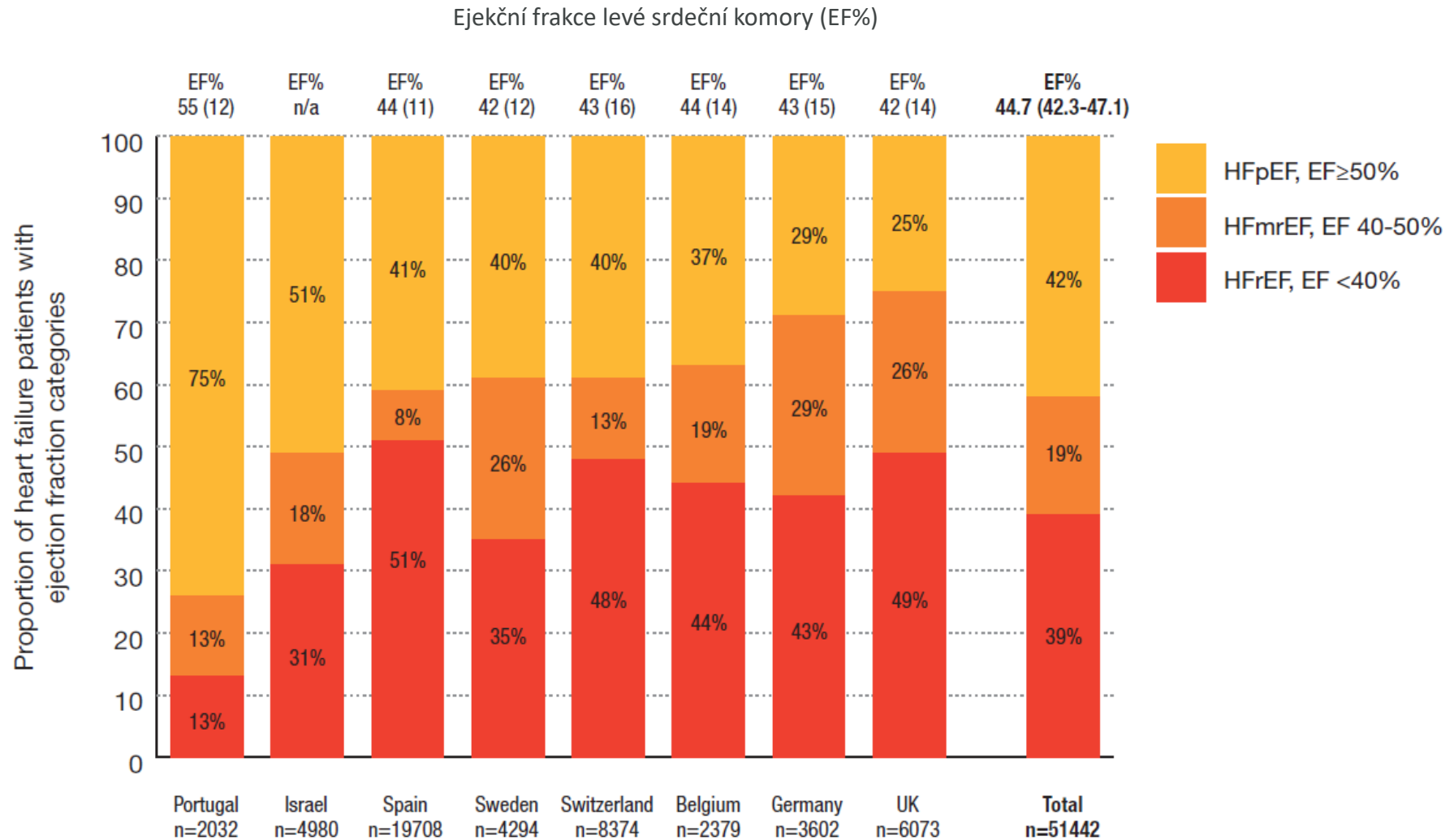


Prevalence HFpEF v Japonsku

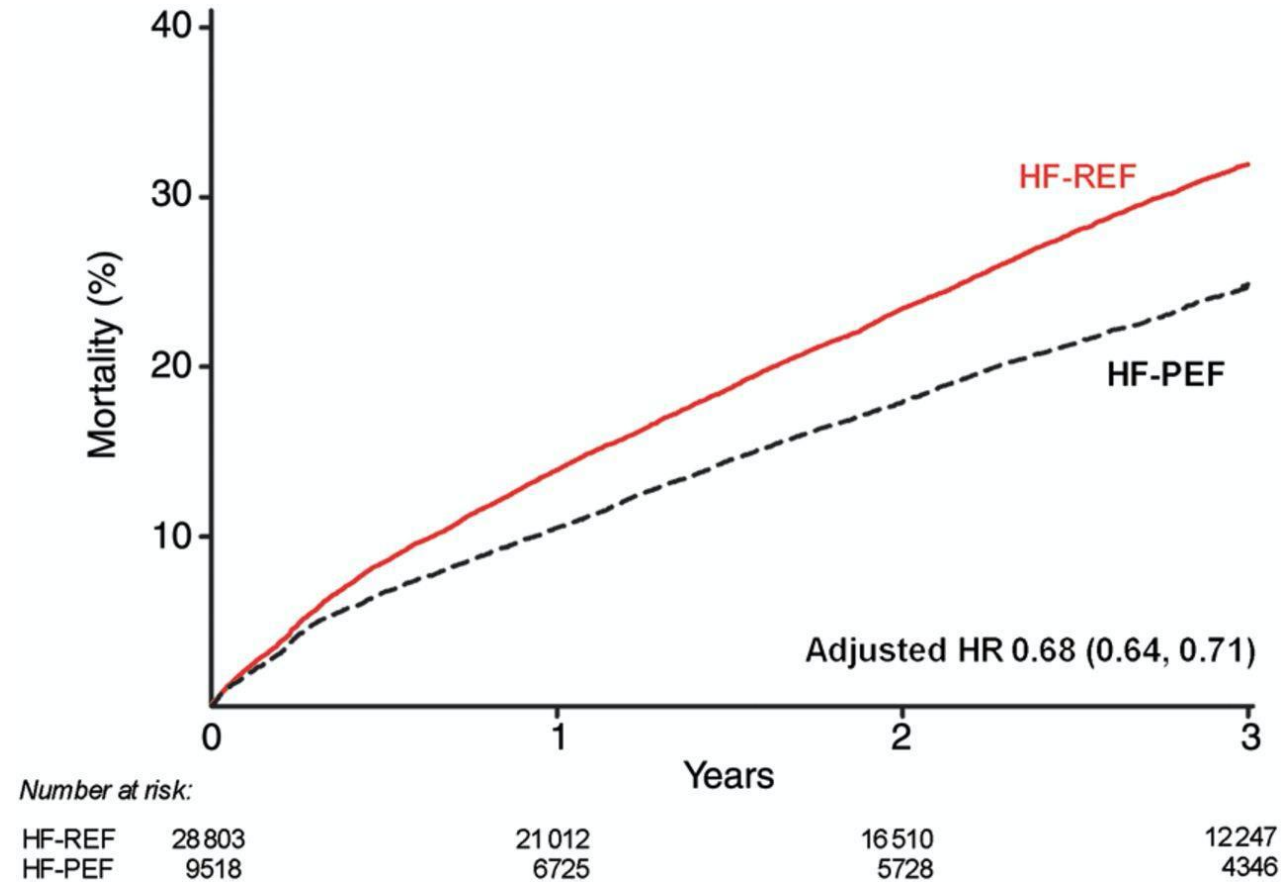
In Japan, HFpEF prevalence increased from **50.6% (2000–2004)** to **68.7% (2006–2010)**



Podíl pacientů dle LVEF ve vybraných evropských zemích

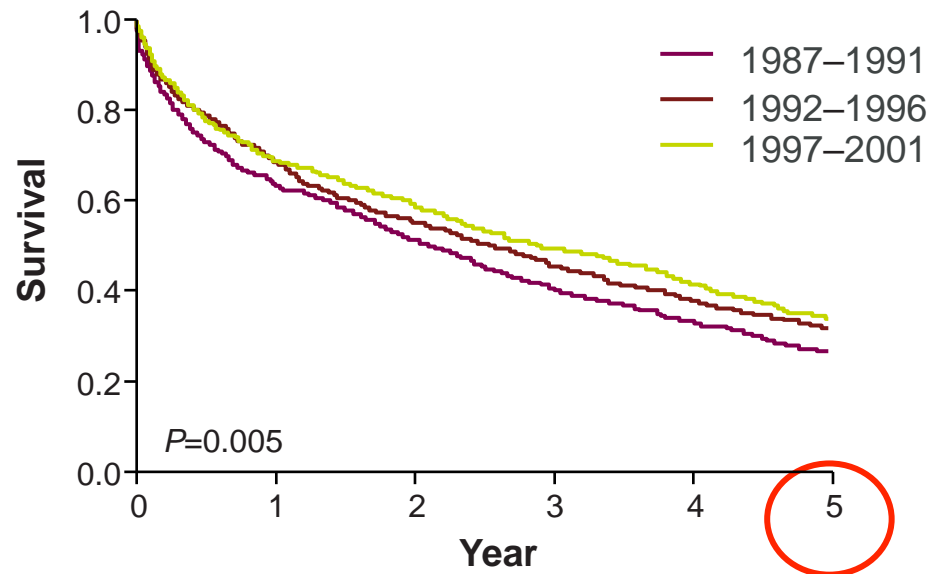


Prognóza HFpEF versus HFrEF

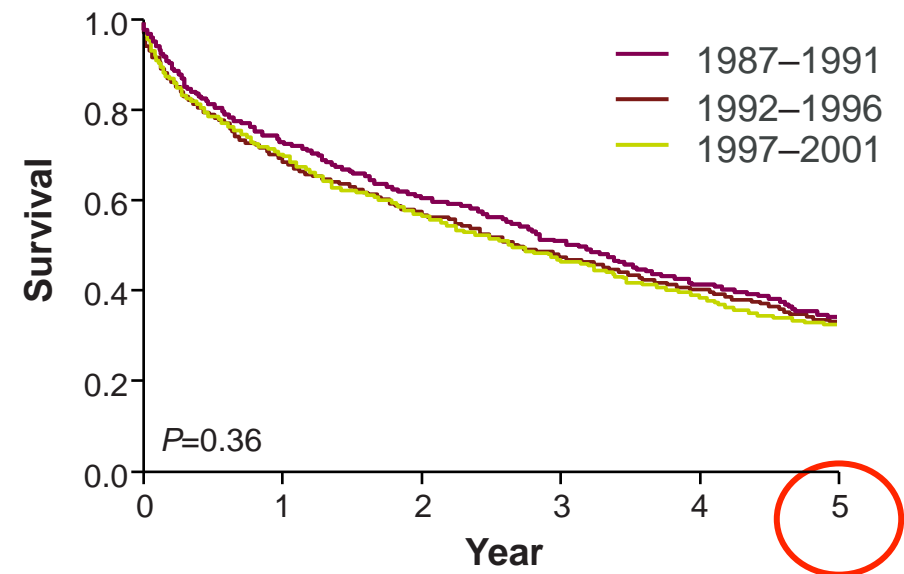


Prognóza HFpEF se v průběhu času nezlepšuje

Patients with reduced ejection fraction



Patients with preserved ejection fraction



ESC Guidelines 2012

“No treatment has yet been shown, convincingly, to reduce morbidity and mortality in patients with HF-PEF.”

ESC Guidelines 2016

“No treatment has yet been shown, convincingly, to reduce morbidity and mortality in patients with HF-PEF.”

2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic Heart Failure Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

Authors/Task Force Members: Theresa A. McDonagh ^{*}[†], (Chairperson) (United Kingdom), Marco Metra ^{*}[†], (Chairperson) (Italy), Marianna Adamo [‡], (Task Force Co-ordinator) (Italy), Roy S. Gardner [‡], (Task Force Co-ordinator) (United Kingdom), Andreas Baumbach  (United Kingdom), Michael Böhm  (Germany), Haran Burri  (Switzerland), Javed Butler  (United States of America), Jelena Čelutkienė  (Lithuania), Ovidiu Chioncel  (Romania), John G.F. Cleland  (United Kingdom), Maria Generosa Crespo-Leiro  (Spain), Dimitrios Farmakis  (Greece), Martine Gilard  (France), Stephane Heymans  (Netherlands), Arno W. Hoes  (Netherlands), Tiny Jaarsma  (Sweden), Ewa A. Jankowska  (Poland), Mitja Lainscak  (Slovenia), Carolyn S.P. Lam  (Singapore), Alexander R. Lyon  (United Kingdom), John J.V. McMurray  (United Kingdom), Alexandre Mebazaa  (France), Richard Mindham  (United Kingdom), Claudio Muneretto  (Italy), Massimo Francesco Piepoli  (Italy), Susanna Price  (United Kingdom), Giuseppe M. C. Rosano (United Kingdom), Frank Ruschitzka  (Switzerland), Anne Kathrine Skibelund (Denmark), and ESC Scientific Document Group

* Corresponding authors: Theresa A. McDonagh, Cardiology Department, King's College Hospital, Denmark Hill, London, SE5 9RS, United Kingdom. Tel: +44 203 299 325. E-mail: theresamcdonagh@kcl.ac.uk; Marco Metra, Institute of Cardiology, ASST Spedali Civili di Brescia and Department of Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences and Public Health, University of Brescia, Brescia, Italy. Tel: +39 303 07221. E-mail: marco.metra@unibsc.it

[†] The two Chairpersons contributed equally to the document and are joint corresponding authors.

[‡] The two Task Force Co-ordinators contributed equally to the document.

Author/Task Force Member affiliations are listed in the Author information.

ESC Clinical Practice Guidelines (CPG) Committee: listed in the Appendix.

ESC subspecialty communities having participated in the development of this document:

Associations: Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Councils: Council of Cardio-Oncology.

Working Groups: Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Myocardial and Pericardial Diseases.

Patient Forum

The content of this European Society of Cardiology (ESC) Focused Update has been published for personal and educational use only. No commercial use is authorized. No part of this document may be translated or reproduced in any form without written permission from the ESC. Permission can be obtained upon submission of a written request to Oxford University Press, the publisher of the *European Heart Journal* and the party authorized to handle such permissions on behalf of the ESC (journals.permissions@oup.com).

Doporučení pro: HFmrEF (LVEF 41-49%) & HFpEF (LVEF ≥50%)

Recommendation Table 1 — Recommendation for the treatment of patients with symptomatic heart failure with mildly reduced ejection fraction

Recommendation	Class ^a	Level ^b
An SGLT2 inhibitor (dapagliflozin or empagliflozin) is recommended in patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization or CV death. ^{c 6,8}	I	A

© ESC 2023

CV, cardiovascular; HF, heart failure; HFmrEF, heart failure with mildly reduced ejection fraction; SGLT2, sodium–glucose co-transporter 2.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cThis recommendation is based on the reduction of the primary composite endpoint used in the EMPEROR-Preserved and DELIVER trials and in a meta-analysis. However, it should be noted that there was a significant reduction only in HF hospitalizations and no reduction in CV death.

Recommendation Table 2 — Recommendation for the treatment of patients with symptomatic heart failure with preserved ejection fraction

Recommendation	Class ^a	Level ^b
An SGLT2 inhibitor (dapagliflozin or empagliflozin) is recommended in patients with HFpEF to reduce the risk of HF hospitalization or CV death. ^{c 6,8}	I	A

© ESC 2023

CV, cardiovascular; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; SGLT2, sodium–glucose co-transporter 2.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cThis recommendation is based on the reduction of the primary composite endpoint used in the EMPEROR-Preserved and DELIVER trials and in a meta-analysis. However, it should be noted that there was a significant reduction only in HF hospitalizations and no reduction in CV death.

Dapagliflozin a empagliflozin se vyčleňují ze skupiny SGLT2i ještě výrazněji....

Léčba HFmrEF (LVEF 41-49%)

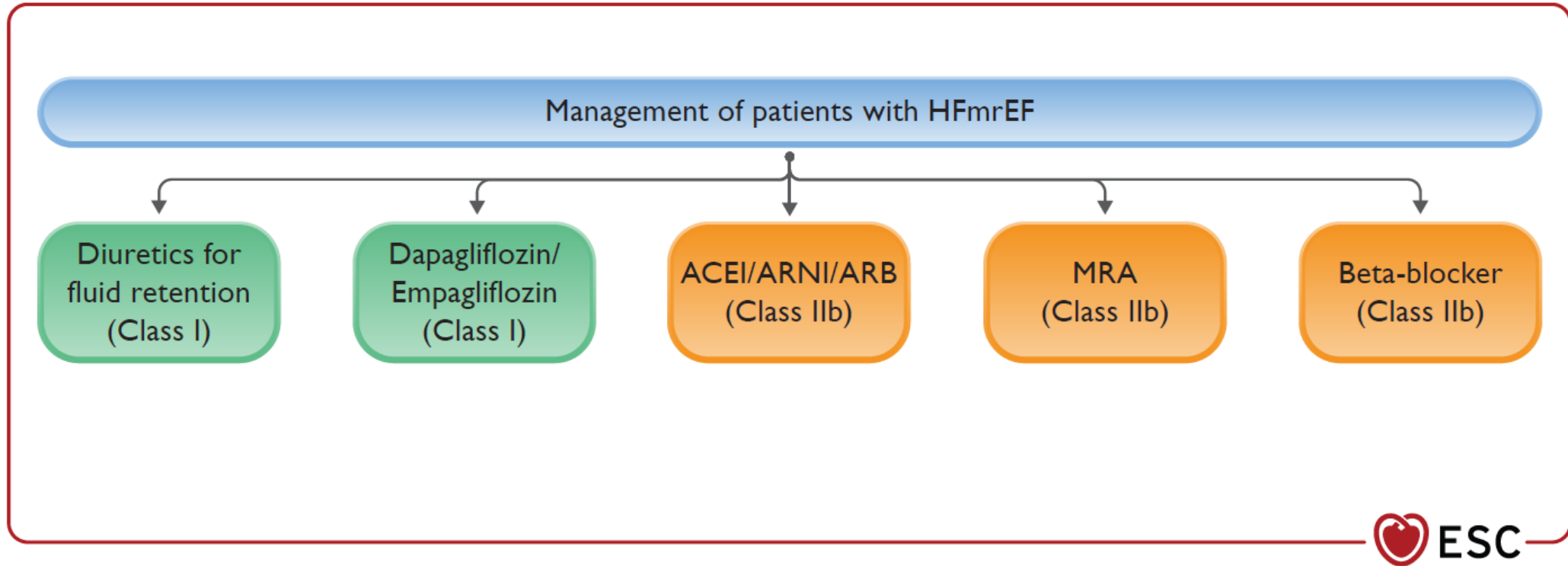


Figure 1 Management of patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction. ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor–neprilysin inhibitor; HFmrEF, heart failure with mildly reduced ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist.

Léčba HFpEF (LVEF $\geq 50\%$)

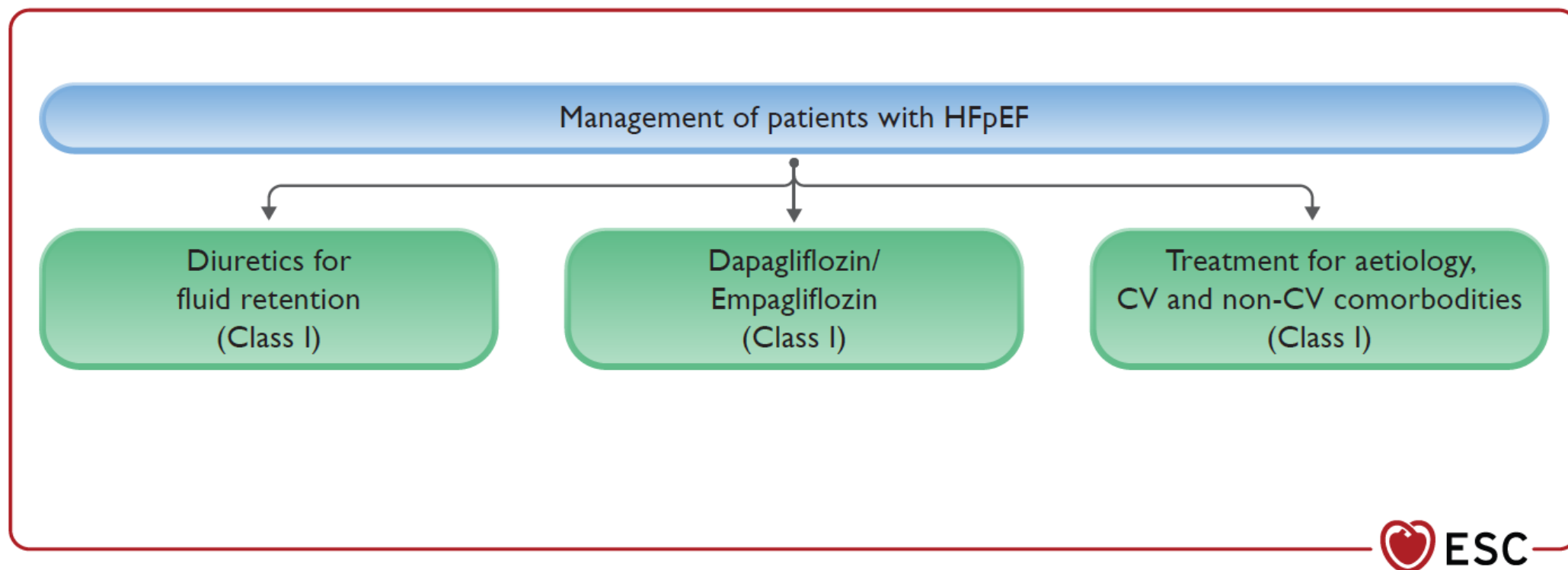
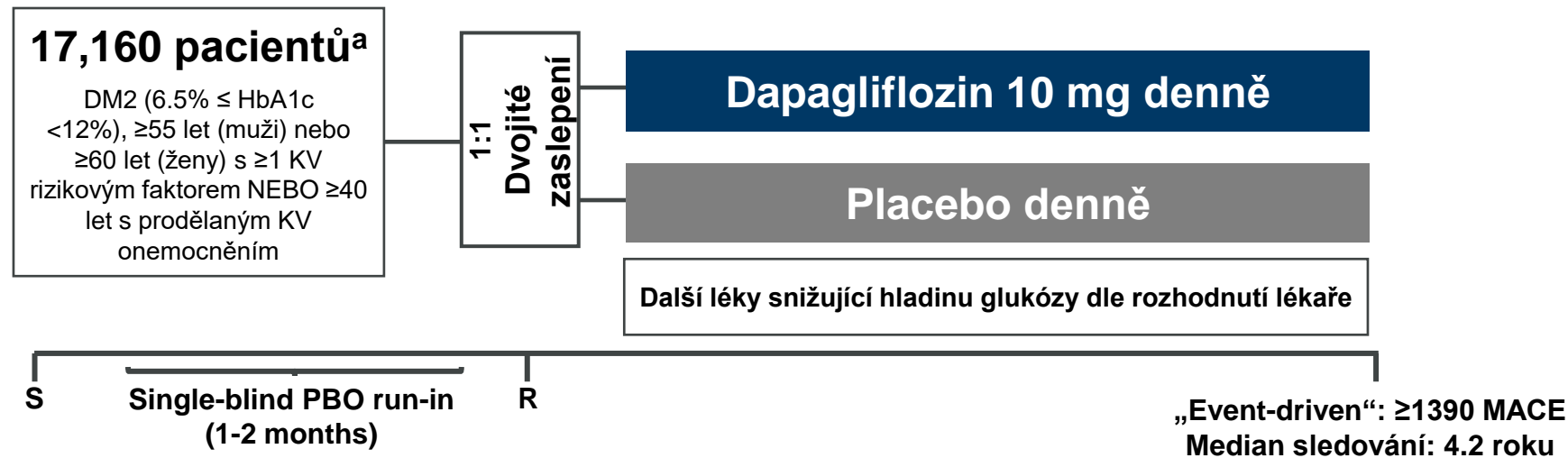


Figure 2 Management of patients with heart failure with preserved ejection fraction. CV, cardiovascular; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction.

Výsledky subanalýz pacientů se srdečním selháním ze studie DECLARE-TIMI 58

DECLARE-TIMI 58: :Mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná kardiovaskulární studie fáze III

Design studie^{1,2,3}



Primární bezpečnostní cíl

- KV úmrtí, nefatální IM, nebo nefatální CMP (MACE)

Primární účinnostní cíle

- MACE
- Kompozitní cíl hospitalizace pro srdeční selhání nebo KV smrt

Sekundární cíle

- Renální kompozitní cíl (setrvalý pokles $\text{eGFR} \geq 40\%$ k $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ a/nebo ESRD a/nebo renální či KV smrt)
- Smrt z jakýchkoliv příčin

Další bezpečnostní parametry

- Malignancy^b (např. rakovina močového měchýře)
- Jaterní příhody^b
- DKA^b
- Amputace
- Fraktury

Výbor pro data monitoring

- Pravidelná kontrola bezpečnosti
- Dvě předběžné kontroly účinnosti
- Posouzení rakoviny močového měchýře po každých 8 událostech

Přeloženo a upraveno dle:

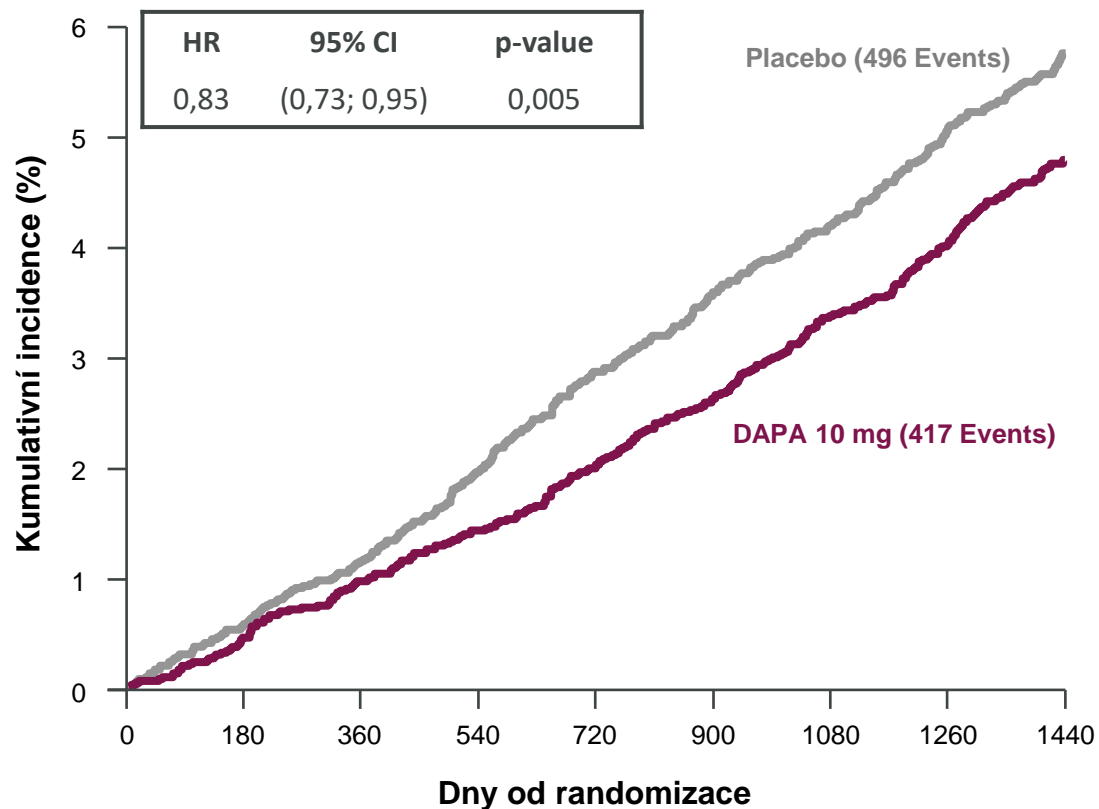
^aA total of 17,190 patients were randomized; however, 30 patients were excluded from all analyses because of significant good clinical practice violations at a single site for a different trial; ^bBlinded adjudication of events.

CV, cardiovascular; DKA, diabetic ketoacidosis; ECVD, established atherosclerotic cardiovascular disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD = end-stage renal disease; HbA1c, glycated hemoglobin; MACE, major adverse cardiovascular events; MI, myocardial infarction; PBO, placebo; R, randomization; S, screening; T2D, type 2 diabetes; yrs, years.

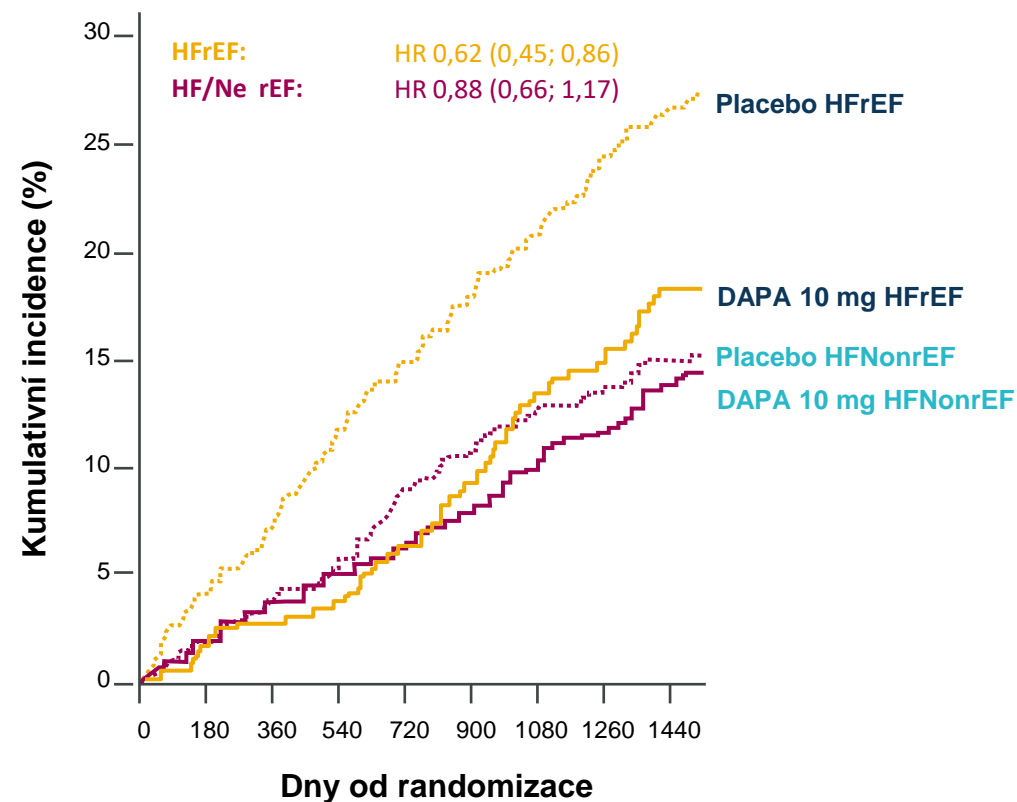
1. Raz I et al. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:1102-1110; 2. Wiviott SD et al. *Am Heart J.* 2018;200:83-89; 3. Wiviott SD et al. Online ahead of print. *N Engl J Med.* 2018.

DECLARE: vliv dapagliflozinu na primární hodnocený cíl (hSS/KV úmrtí) u pacientů s DM2 v celé studii a v podskupinách pacientů se srdečním selháním

Primární cíl- hSS/KV úmrtí^{1,a}



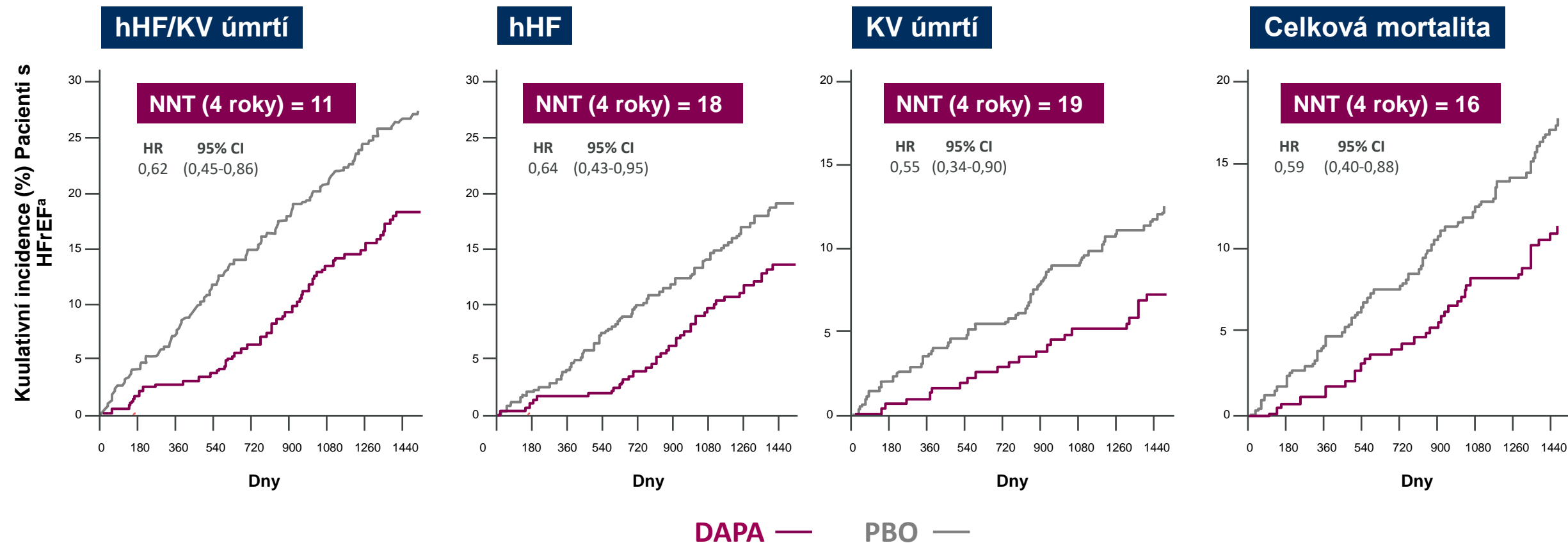
Analýza podskupin- hSS/KV úmrtí dle historie HFrEF²



^a2-sided p-value is displayed; HR, CI, and p-value are from cox proportional hazard model.

KV = kardiovaskulární; DAPA = dapagliflozin; SS = srdeční selhání; HFrEF = srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí; hSS = hospitalizace pro srdeční selhání; HR = hazard ratio; rEF = reduced ejection fraction; DM2 = diabetes mellitus 2. typu.

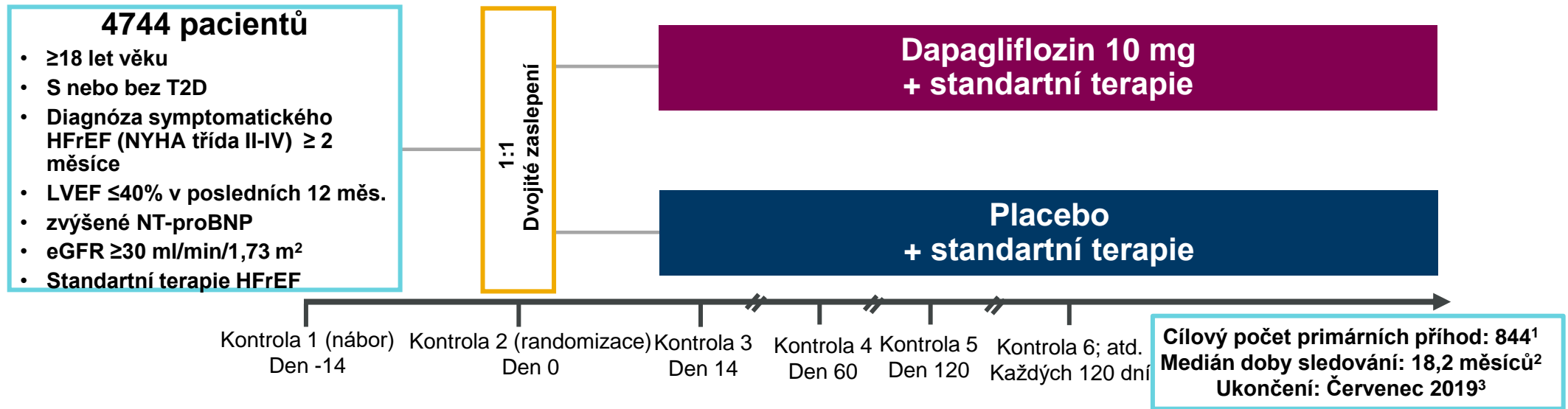
KV benefit dapagliflozinu u pacientů s T2D a HFrEF se objevuje brzy^a



^aDefinováno jako EF <45% či závažná/střední systolická dysfunkce LK s, nebo bez historie srdečního selhání. KV = kardiovaskulární; DAPA = dapagliflozin; EF = ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction, HF s redukovanou ejekční frakcí; hHF = hospitalization for heart failure, hospitalizace pro HF; HR = hazard ratio; LV = left ventricular; NNT = number needed to treat; PBO = placebo; T2D = type 2 diabetes, diabetes 2. typu; yrs = years; HF = heart failure, srdeční selhání

DAPA-HF

Posuzování dapagliflozinu u pacientů s chronickým HFrEF s, nebo bez T2D¹⁻⁴



Primární endpoint

- Čas do první příhody z kompozitního parametru: KV úmrtí, nebo hHF, nebo urgentní ošetření pro HF

Sekundární endpoint

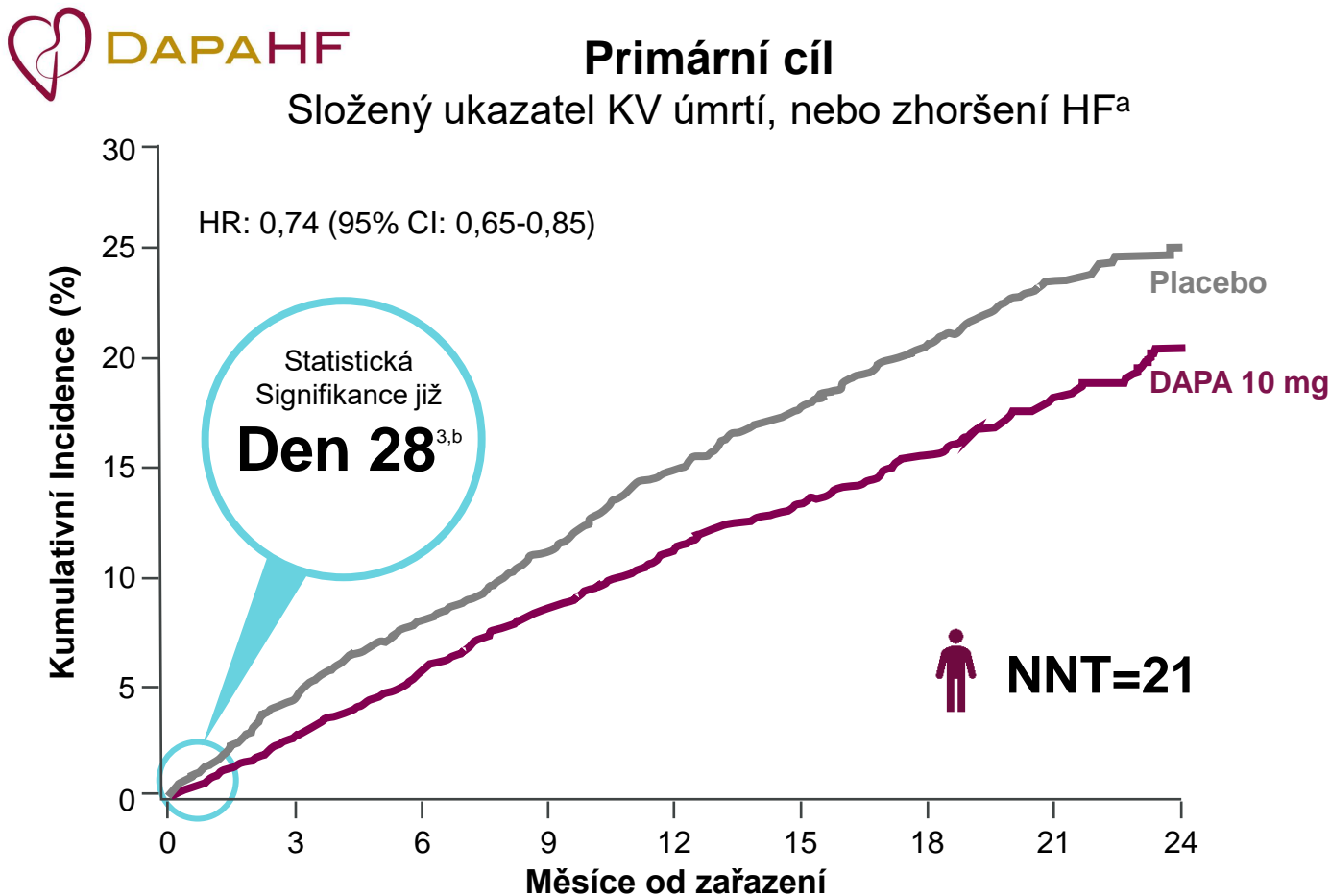
- Čas do jakékoliv první příhody z kompozitního parametru: KV úmrtí nebo hHF
- Celkový počet (první a rekurentní) hHF a KV úmrtí
- Celková změna ve skóre symptomů KCCQ od začátku měřená v 8 měsících
- Čas do jakékoliv první příhody z kompozitního parametru : ≥50% pokles eGFR, nebo dosažení ESRD, nebo renální úmrtí
- Čas do úmrtí z jakékoliv příčiny

KV = kardiovaskulární; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESRD = end stage renal disease; HbA1c = glycosylated hemoglobin; HF = heart failure, srdeční selhání; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction, srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí;

hHF = hospitalization for heart failure, hospitalizace pro HF; KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF = left ventricular ejection fraction; NT-proBNP = N-terminal pro B-type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; SoC = standard of care; T2D = type 2 diabetes, diabetes 2. typu.

1. McMurray JJV et al. Article and supplementary appendix. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:665-675; 2. McMurray J. Presentation at: European Society of Cardiology Congress. September 1; 2019; Paris, France; 3. Study NCT0303612⁴ ClinicalTrials.gov website. Accessed August 19; 2019. 4. McMurray JJV et al. *Eur J Heart Fail.* 2019;doi: 10.1002/ehf.1548. Accessed July 16; 2019.

Dapagliflozin významně snižuje riziko KV úmrtí a zhoršení HF^a u pacientů s HFrEF^{1,2}



^ahospitalizace pro srdeční selhání nebo urgentní návštěva se srdečním selháním; ^bPost-hoc analýza; ^cNominální p-value.

KV = kardiovaskulární; HF = srdeční selhání; HFrEF = srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí; ARR = absolutní snížení rizika; RRR = relativní snížení rizika

KV úmrtí nebo zhoršení pro HF^a

26% RRR

4,9% ARR
p=0,00001

KV úmrtí

18% RRR

1,9% ARR
p=0,029

Zhoršení pro HF

30% RRR

3,7% ARR
p=0,00003

Celková mortalita

17% RRR

2,3% ARR
p=0,022^c

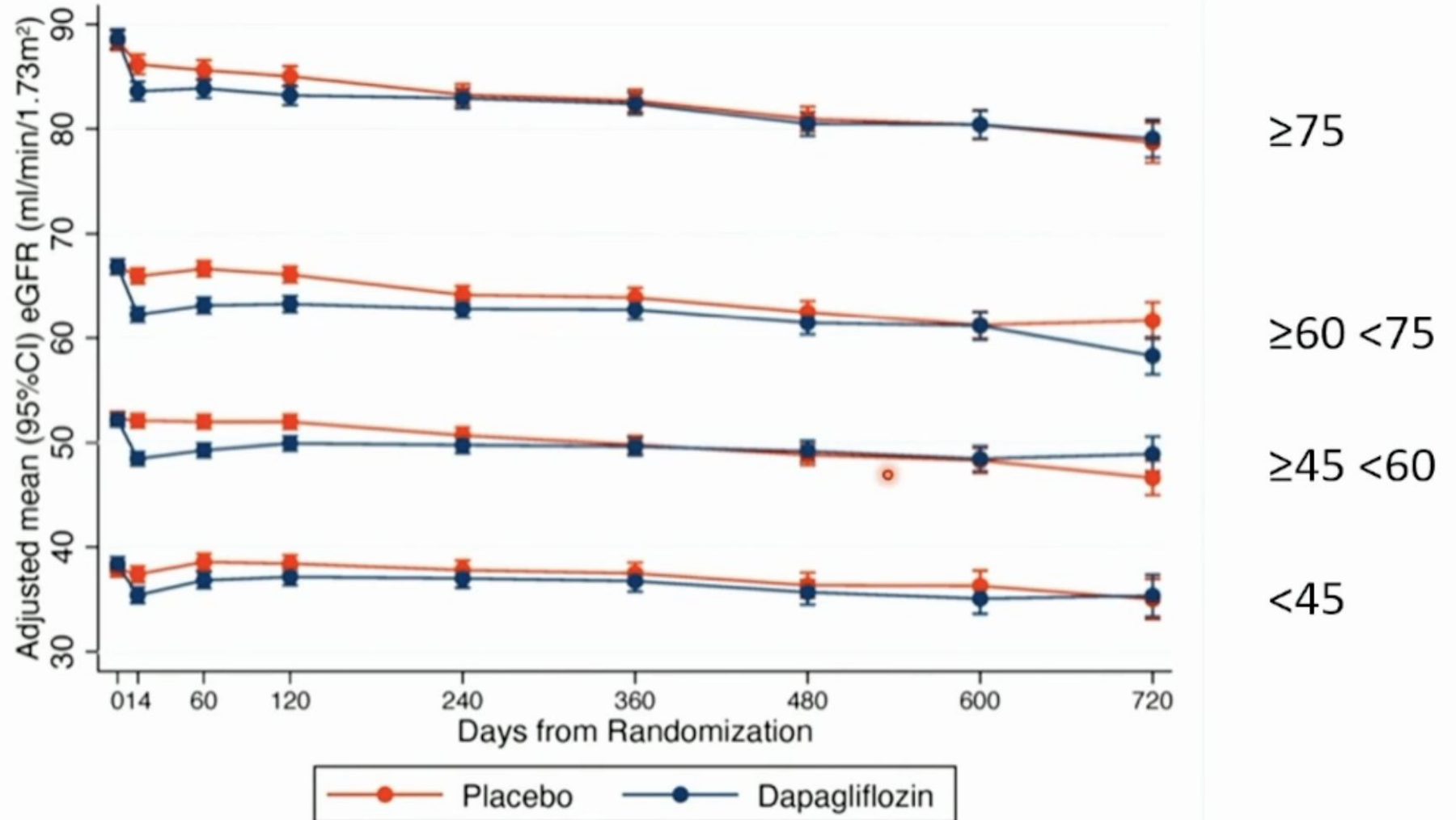
Konzistentní přínos v primárním cílovém parametru napříč klíčovými podskupinami

Ve skupině pacientů s Dapagliflozinem se také snížila úmrtnost ze všech příčin

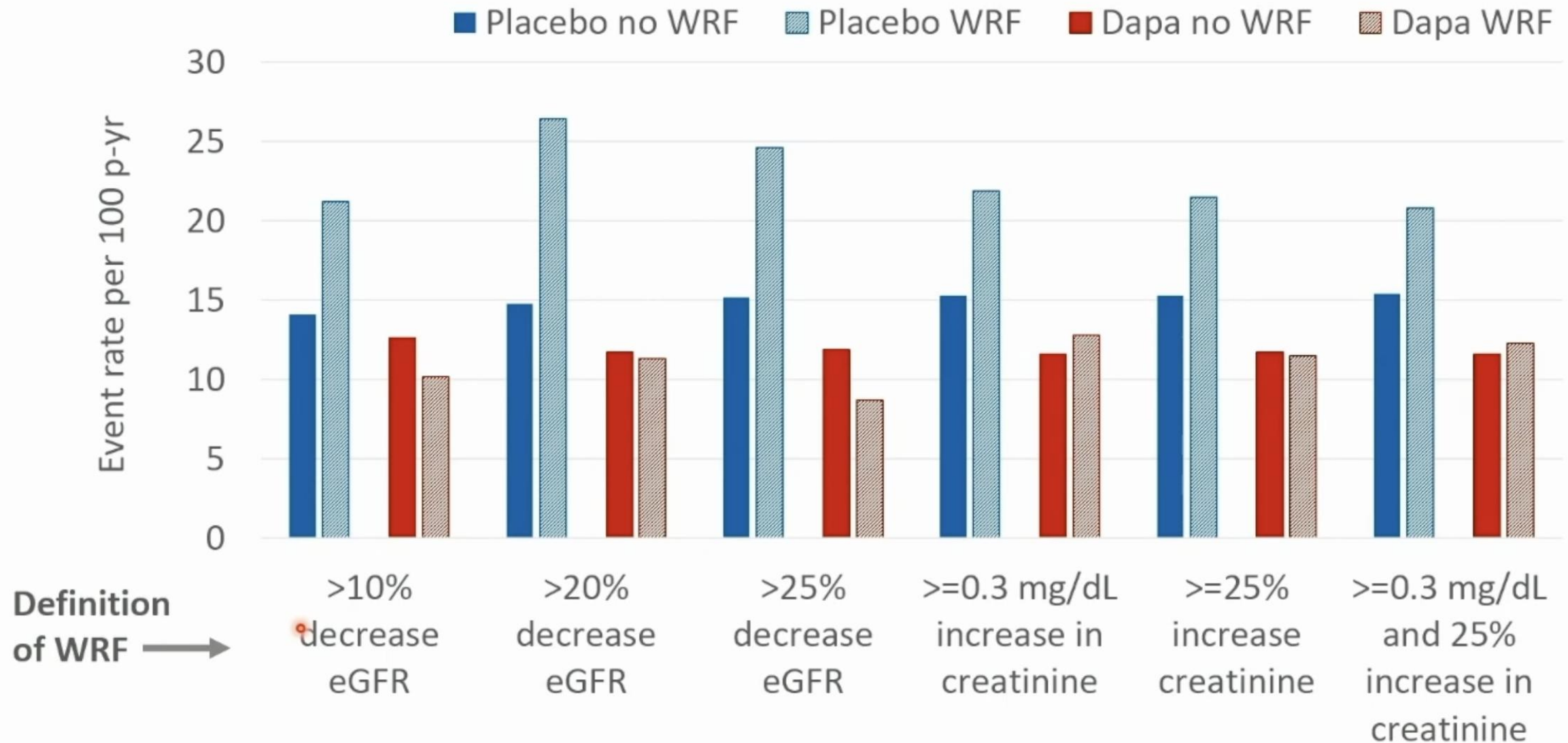
DAPA-HF: Střední eGFR v průběhu času vzhledem k počátečním kategoriím eGFR a přiřazené léčbě

eGFR categories: >75, <75- ≥60-, <60- ≥45, <45, and ml/min/1.73 m²

Mean dip
3.1 (2.6, 3.7)
ml/min/1.73m²

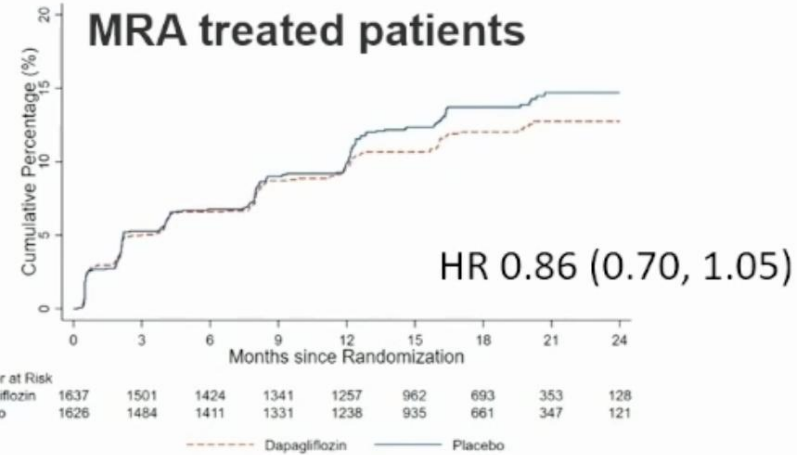
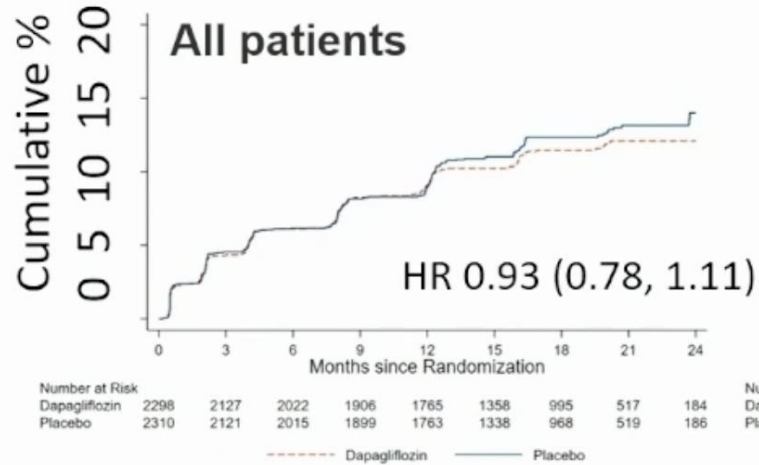


DAPA-HF: primární hodnocený cíl po 14. dnu léčby ve vztahu k vývoji renální funkce do 14. dne léčby

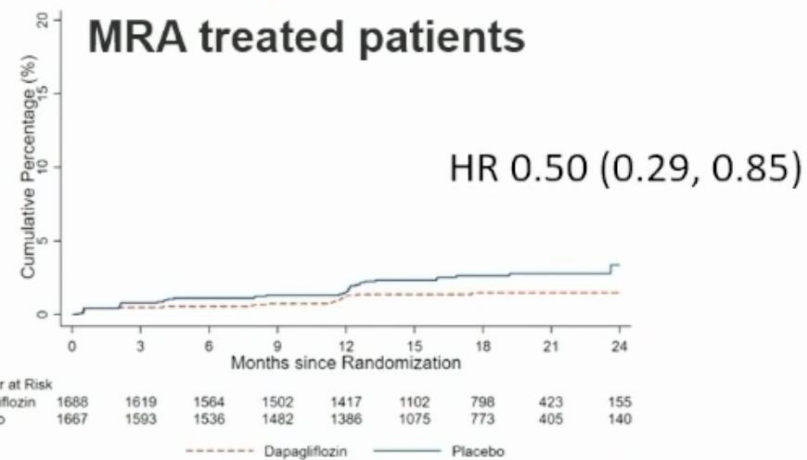
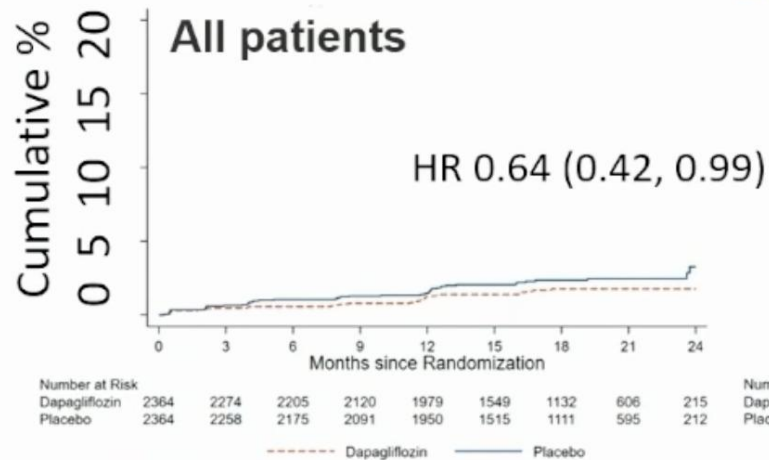


DAPA-HF: výskyt hyperkalémie

Incidence of hyperkalemia (>5.5 mmol/l)



Incidence of hyperkalemia (>6.0 mmol/l)



Studie DELIVER

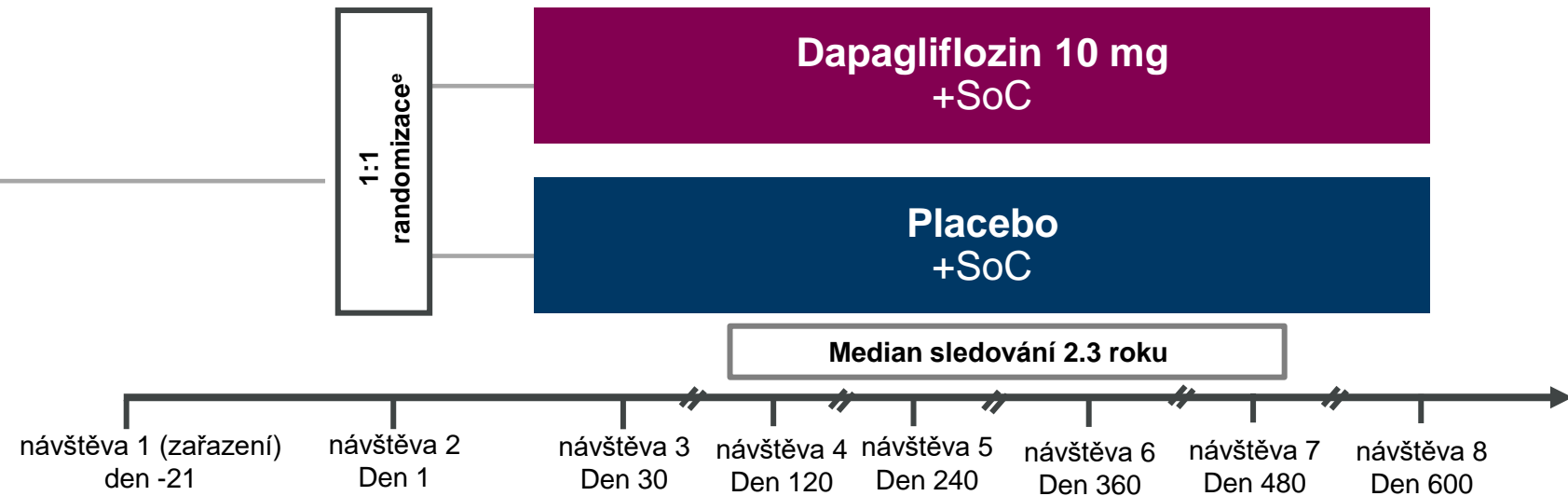
Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure



Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure^{1,2,3}

6263 pacientů

- Věk ≥ 40 roků s nebo bez DM2T
- S LVEF $>40\%$ ^a a s prokázaným strukturálním srdečním onemocněním^b během 12 měsíců
- Symptomatická třída NYHA II-IV a typické známky/symptomy HF ≥ 6 týdnů před zařazením s alespoň občasnou potřebou diuretické léčby
- Zvýšené hladiny NT-proBNP
- eGFR^c ≥ 25 mL/min/1.73 m²
- Ambulantní ošetření nebo hospitalizace bez i.v. léčby pro HF^d po dobu ≥ 24 hodin před randomizací



Primární sledovaný cíl

- Čas do prvního výskytu jakékoliv příhody cíle složeného z KV úmrtí nebo zhoršení HF (neplánovaná hHF nebo urgentní návštěva pro HF)
 - ❖ V celé populaci pacientů
 - ❖ Pacienti s LVEF $<60\%$

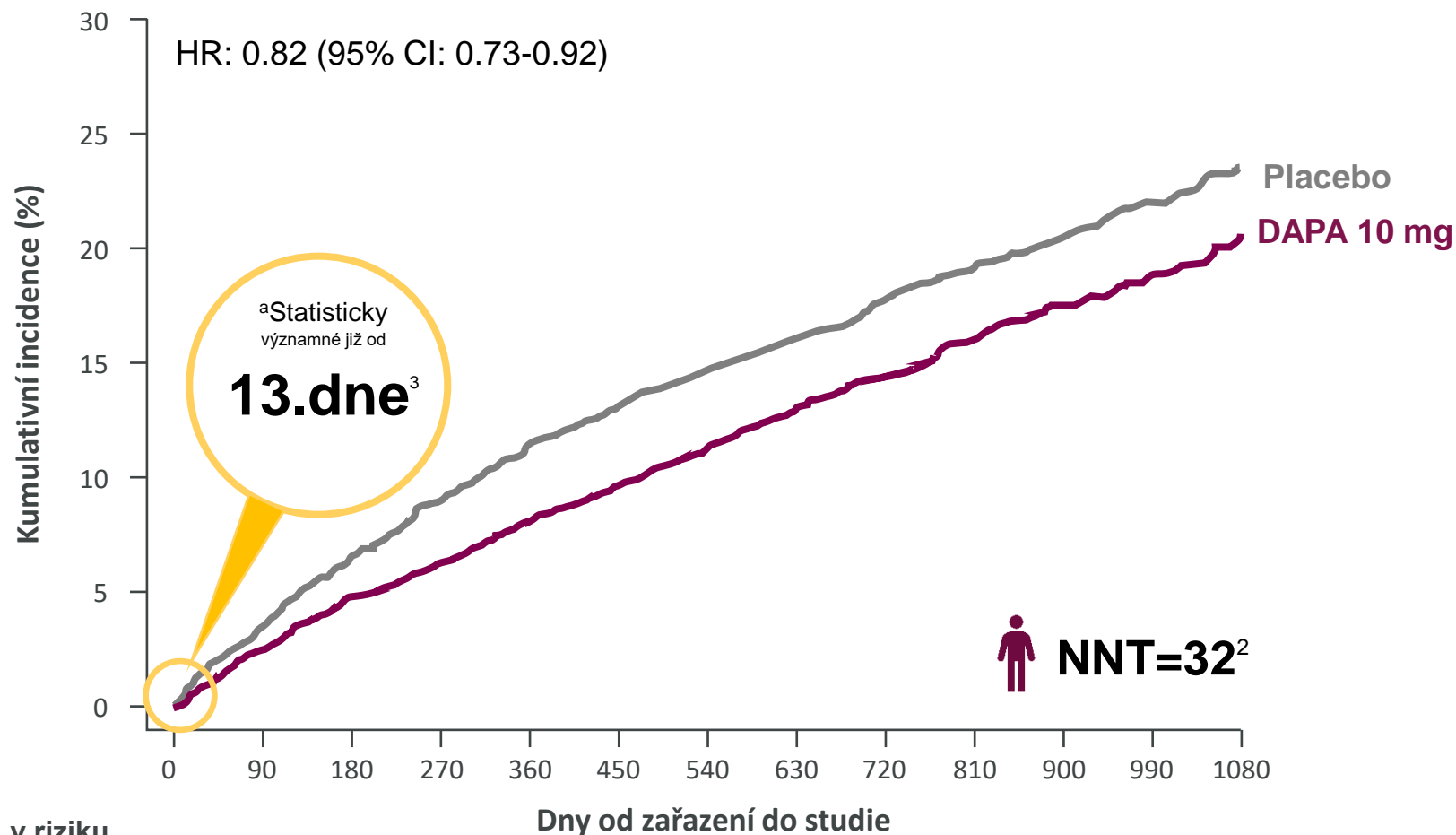
Sekundární sledované cíle

- Celkový počet příhod HF (první a opakovaná) a KV úmrtí v celé populaci pacientů s LVEF $<60\%$
- Změna od výchozí hodnoty KCCQ-TSS za 8 měsíců
- Doba do výskytu KV úmrtí
- Doba do výskytu úmrtí z jakékoliv příčiny

^a Byli zahrnuti také pacienti s LVEF $\leq 40\%$; ^b LV - hypertrofie levé komory nebo zvětšení levé síně; ^c Based on Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Equation; ^d Including diuretics; ^e Stratified by T2DM status (established diagnosis/HbA1c $\geq 6.5\%$ at enrollment).



Dapagliflozin významně snížil výskyt primárního cíle složeného z KV úmrtí, hHF nebo urgentní návštěvy z důvodů srdečního selhání¹⁻³



Počet pac. v riziku

DAPA 10 mg	3131	3040	2949	2885	2807	2716	2401	2147	1982	1603	1181	801	389
Placebo	3132	3007	2896	2799	2710	2608	2318	2080	1923	1554	1140	772	383

^aNominálně stanovená významnost 13. den (HR, 0.45; 95% CI, 0.20-0.99; p=0.046), s trvajícím statistickou významností od 15. dne.

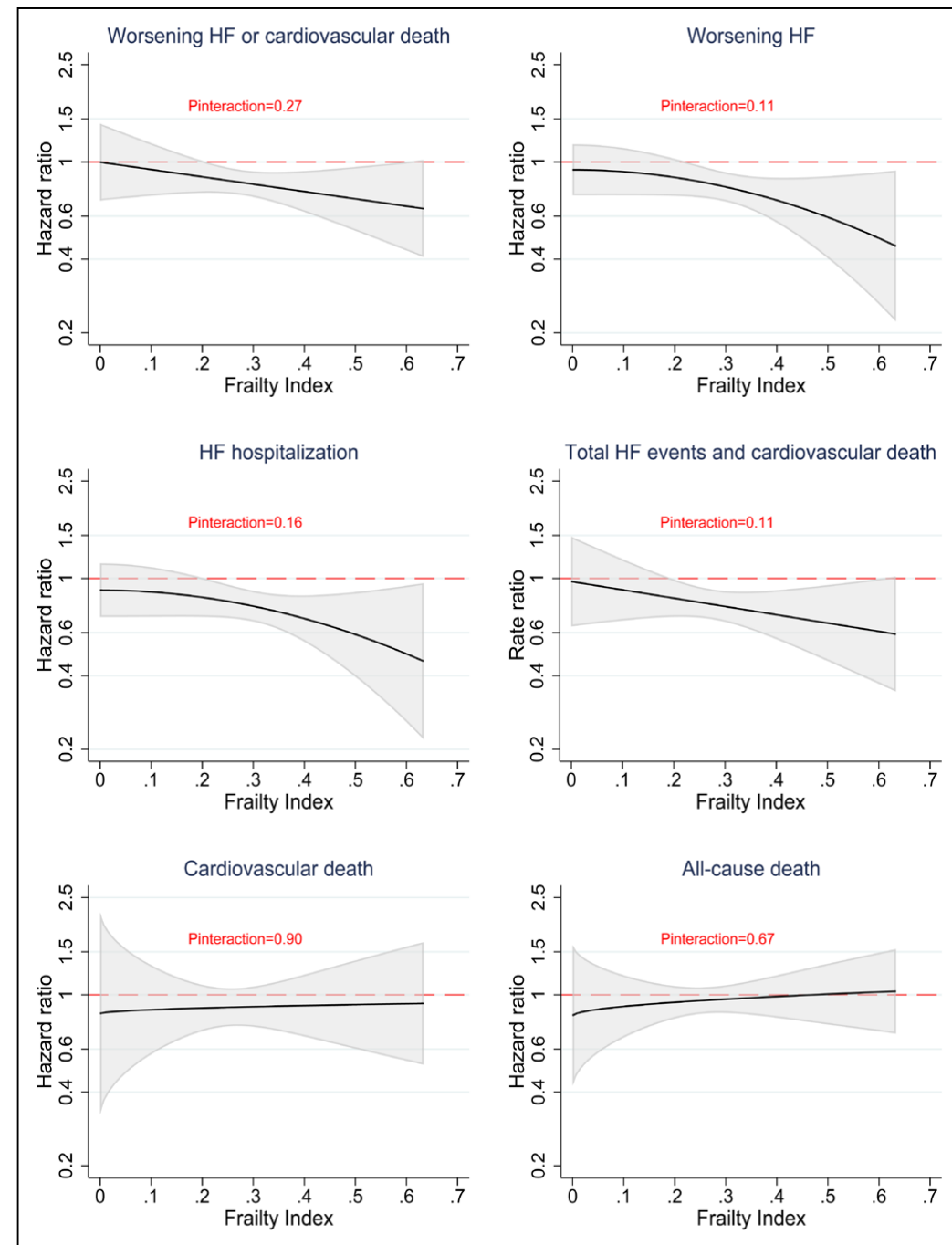
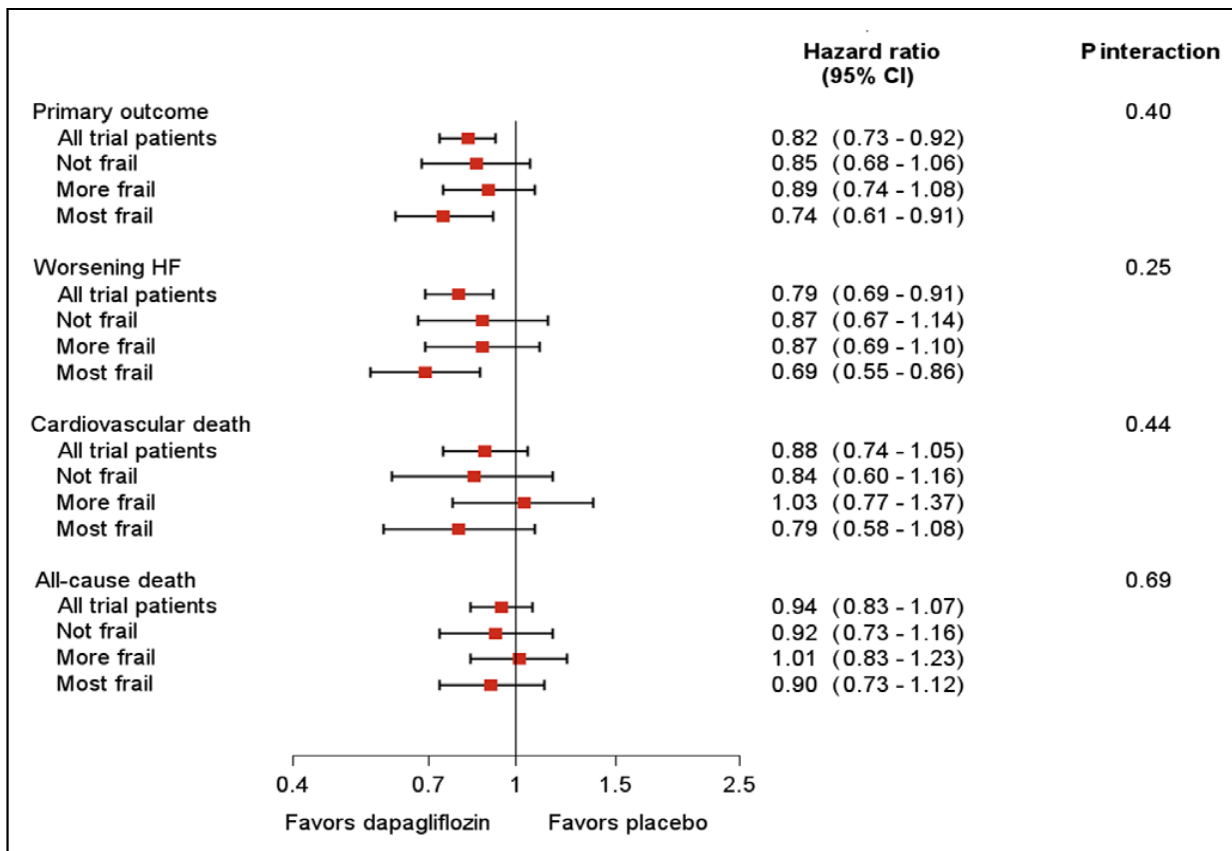
1. Solomon SD et al. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1089-1098; 2. Solomon SD. Presented at: ESC Congress; August 26-29, 2022; Barcelona, Spain; 3. Vaduganathan M et al *JAMA Cardiol.* 2022;7(12):1259-1263. doi:10.1001/jamacardio.2022.3750

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Patients With Heart Failure: A Prespecified Analysis of the DELIVER Trial

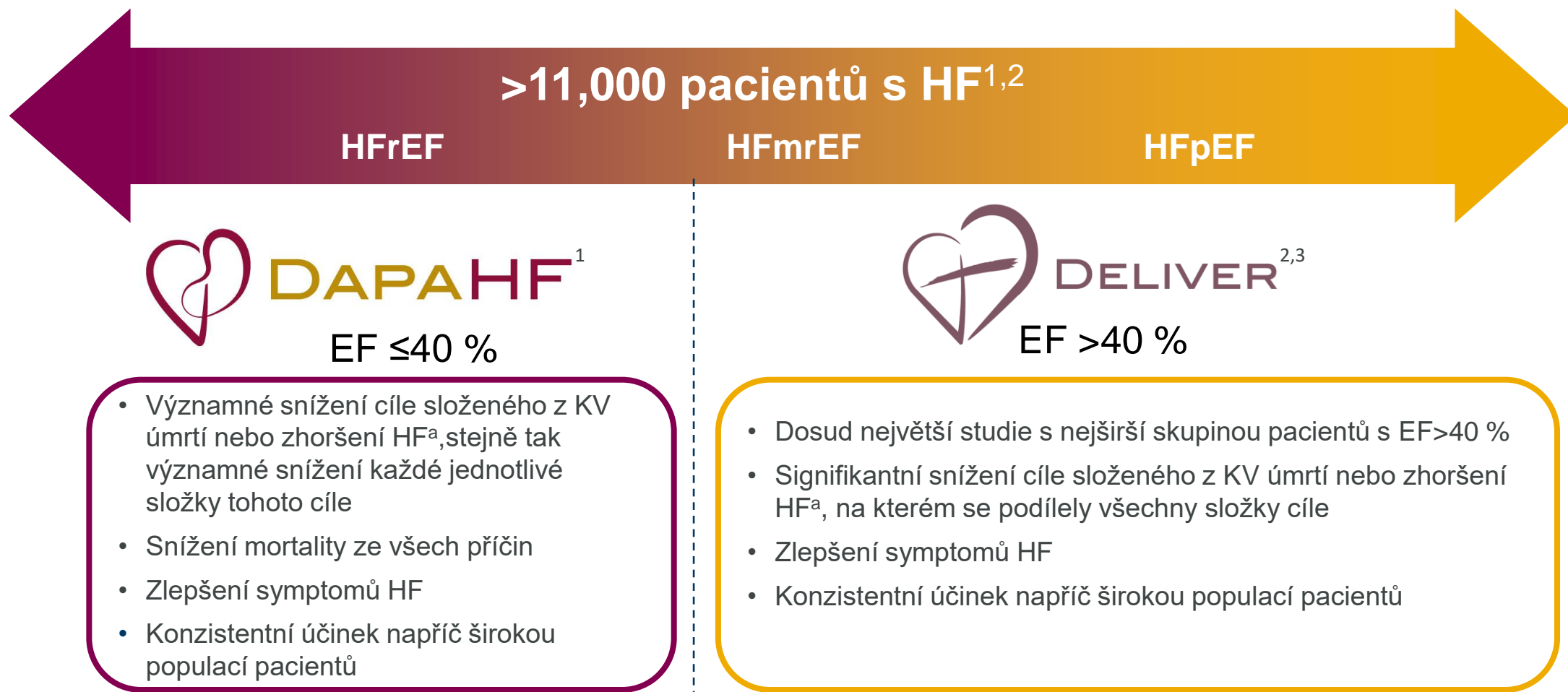
Jawad H. Butt, MD; Pardeep S. Jhund, MBChB, MSc, PhD; Jan Belohlávek, MD, PhD; Rudolf A. de Boer, MD, PhD; Chern-En Chiang, MD, PhD; Akshai S. Desai, MD, MPH; Jarosław Drożdż, MD, PhD; Adrian F. Hernandez, MD; Silvio E. Inzucchi, MD; Tzvetana Katova, MD, PhD; Masafumi Kitakaze, MD, PhD; Mikhail N. Kosiborod, MD; Carolyn S.P. Lam, MBBS, PhD; Anna Maria Langkilde, MD, PhD; Daniel Lindholm, MD, PhD; Erasmus Bachus, MD, PhD; Felipe Martinez, MD; Béla Merkely, MD, PhD; Magnus Petersson, MD, PhD; Jose F. Kerr Saraiva, MD, PhD; Sanjiv J. Shah, MD; Muthiah Vaduganathan, MD, MPH; Orly Vardeny, PharmD, MS; Ulrica Wilderäng, PhD; Brian L. Claggett, PhD; Scott D. Solomon, MD; John J.V. McMurray, MD





Sdružená analýza studií DAPA-HF a DELIVER

Studie DELIVER rozšiřuje průkaz benefitů dapagliflozinu na celý rozsah LVEF



^ahHF nebo urgentní návštěva kvůli HF.

KV = kardiovaskulární; EF = ejekční frakce; HF = heart failure; srdeční selhání, HFmrEF = heart failure with mildly reduced ejection fraction; srdeční selhání se středně sníženou ejekční frakcí, HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí, HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; srdeční selhání sníženou ejekční frakcí, hHF = hospitalizace pro srdeční selhání.

Sdružená analýza studií DAPA-HF a DELIVER: Design¹

Předem specifikovaná,^a 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^b hHF
- MACE – složený z KV úmrtí, MI nebo mozkové příhody
- KV úmrtí nebo hHF

^aPrior to unblinding of the DAPA-HF trial²; ^bFirst 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.

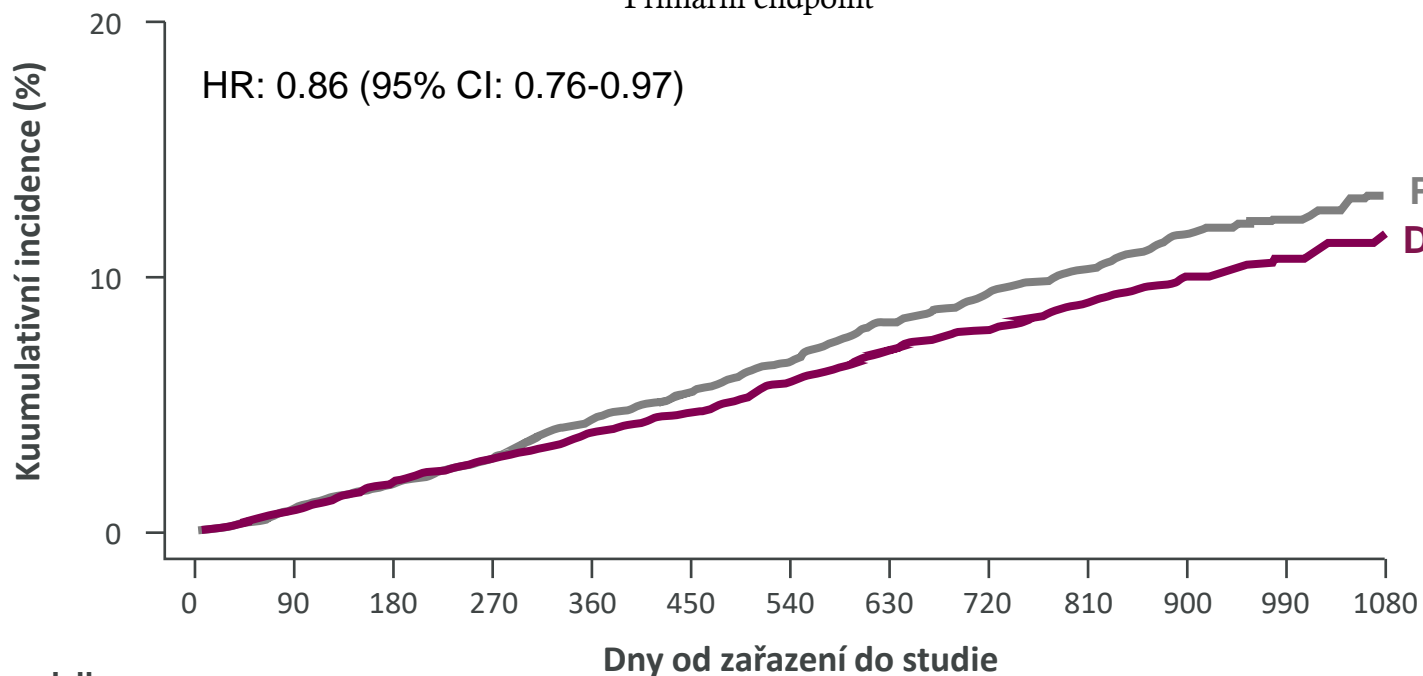
1. Jhund PS et al. *Nat Med.* 2022;28(9):1956-1964; 2. Solomon SD et al. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(7):1217-1225.

Dapagliflozin významně snížil riziko KV úmrtí



KV úmrtí

Primární endpoint



14% RRR
1.5% ARR
p=0.01

Počet osob v riziku

DAPA 10 mg	5504	5430	5339	5254	5087	4556	3826	3010	2403	1781	1312	903	441
Placebo	5503	5426	5333	5238	5048	4508	3789	2978	2391	1767	1306	910	451

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.

Obě studie DAPA-HF a DELIVER přispěly k významnému snížení rizika KV úmrtí



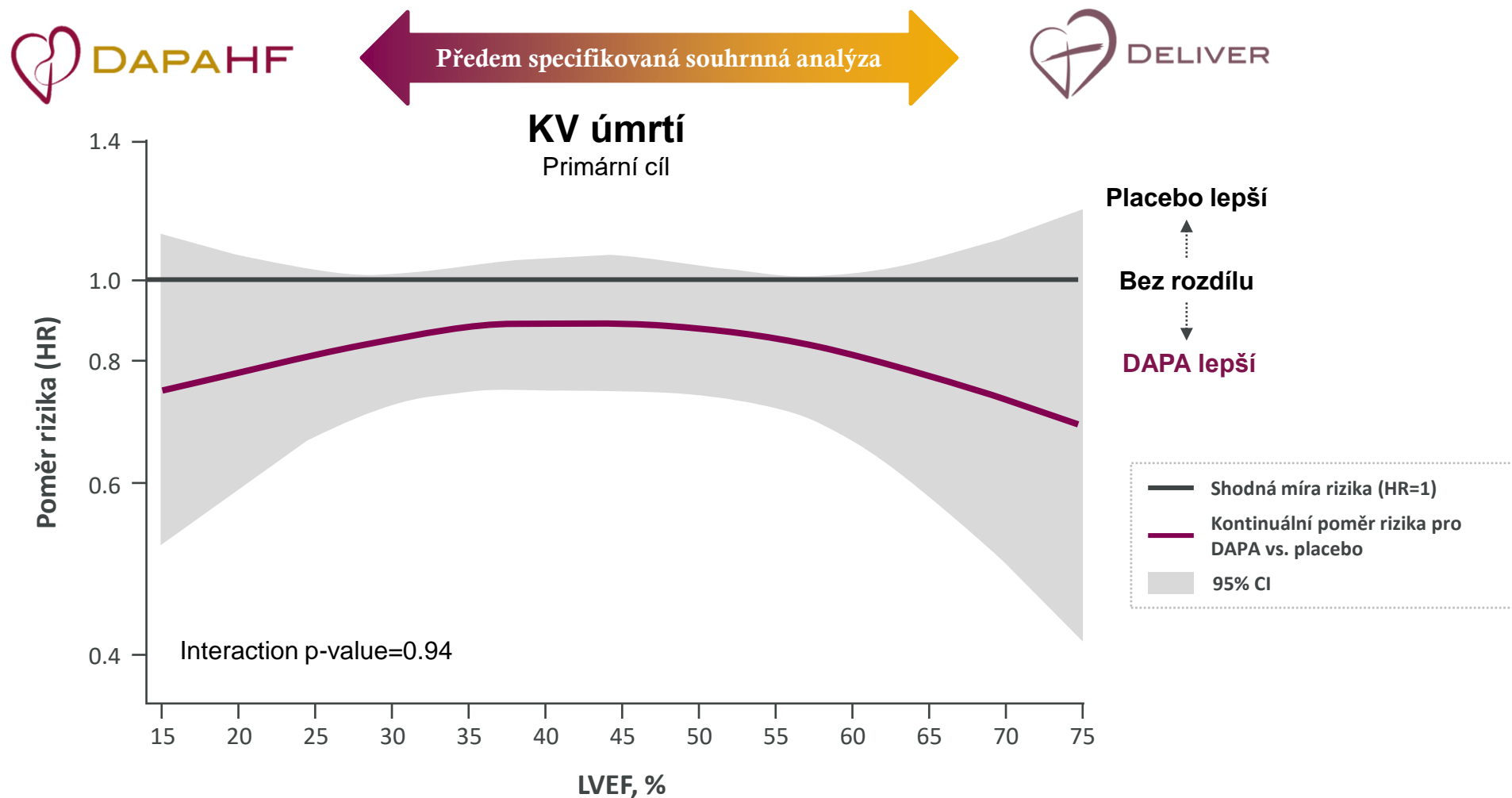
KV úmrtí, n/N	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	HR (95% CI)	HR (95% CI)	p-hodnota
DAPA-HF + DELIVER souhrnně^a	525/5504	607/5503		0.86 (0.76-0.97)	0.01
DAPA-HF: populace s LVEF ≤40%	227/2373	273/2371		0.82 (0.69-0.98)	<i>Interaction p-value</i> 0.52
DELIVER: populace s LVEF >40%	298/3131	334/3132		0.89 (0.76-1.04)	

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.¹ There was no heterogeneity found as evidenced by an I^2 of 0%.²

^aResults 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.

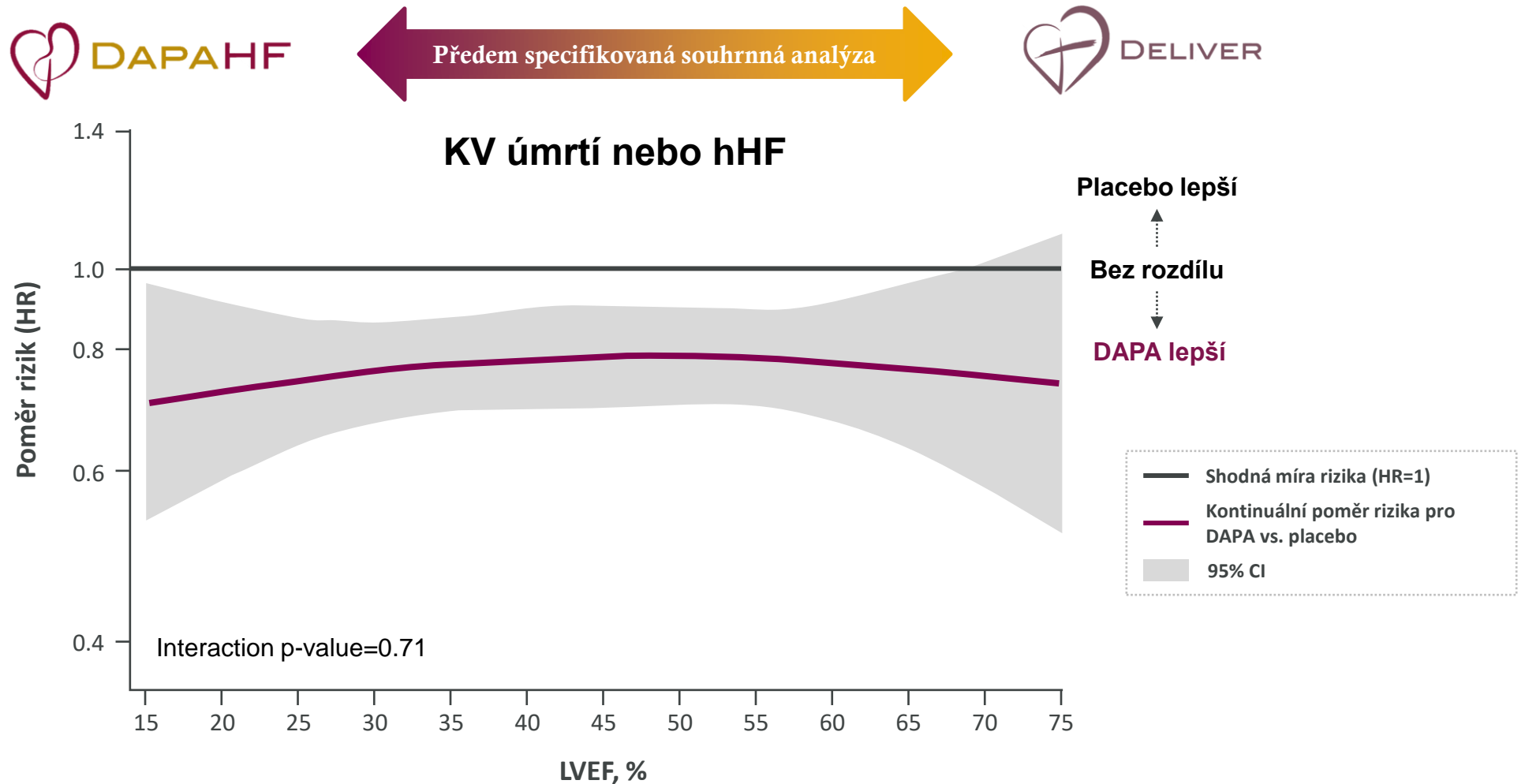
Dapagliflozin prokázal přínos v snížení rizika KV úmrtí v celém rozsahu LVEF



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

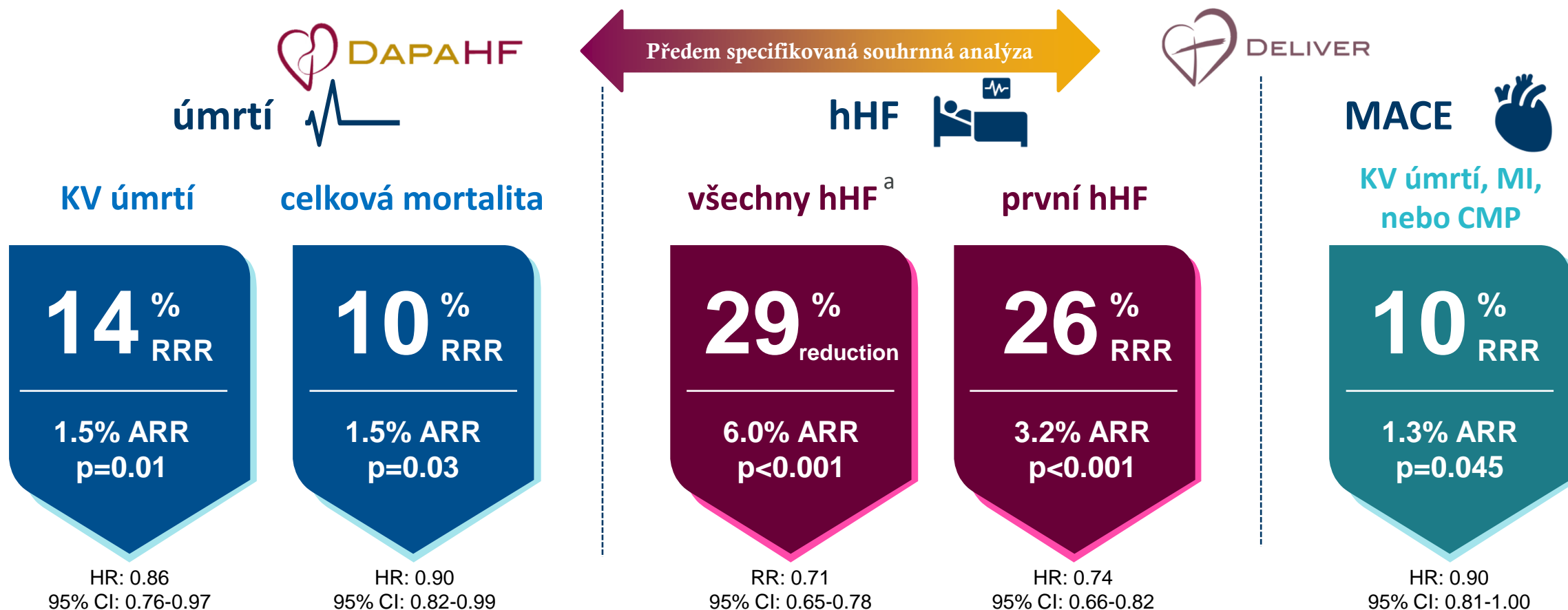
Jhund PS et al. *Nat Med.* 2022;28(9):1956-1964.

Dapagliflozin prokázal přínos ve snížení rizika KV úmrtí nebo hHF v celém rozsahu LVEF



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

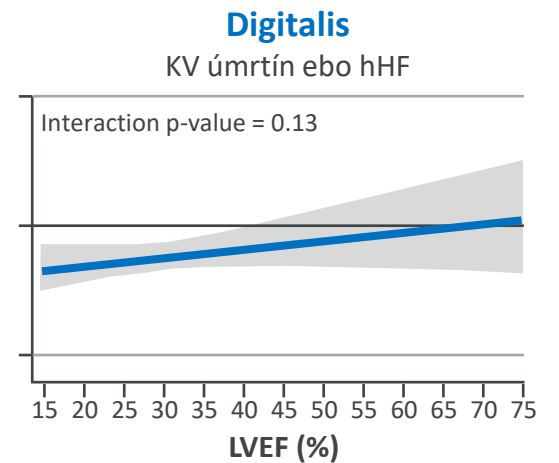
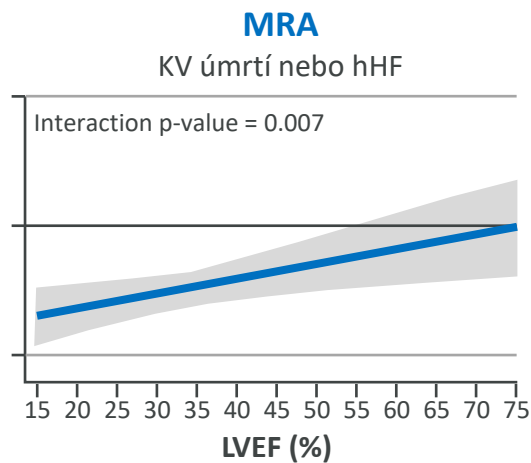
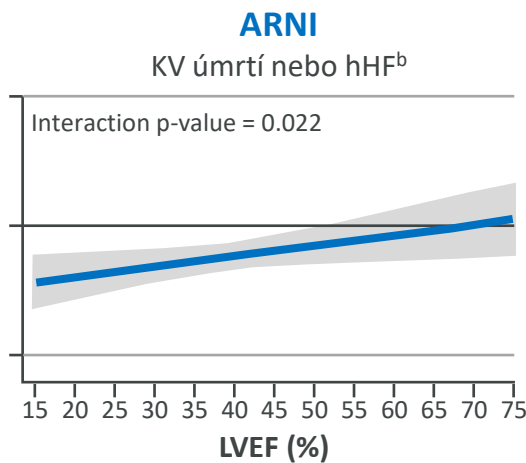
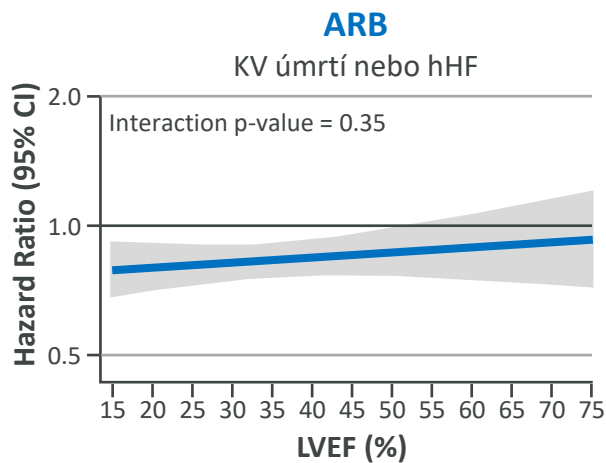
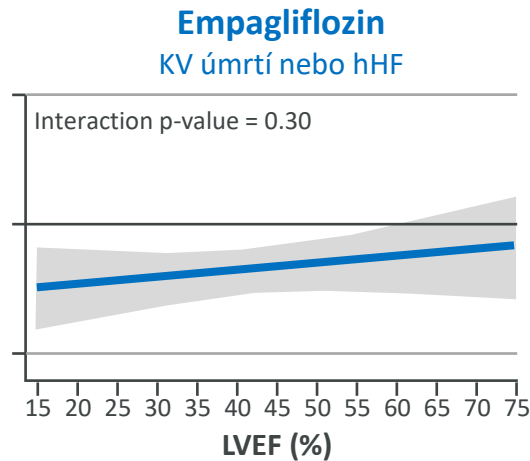
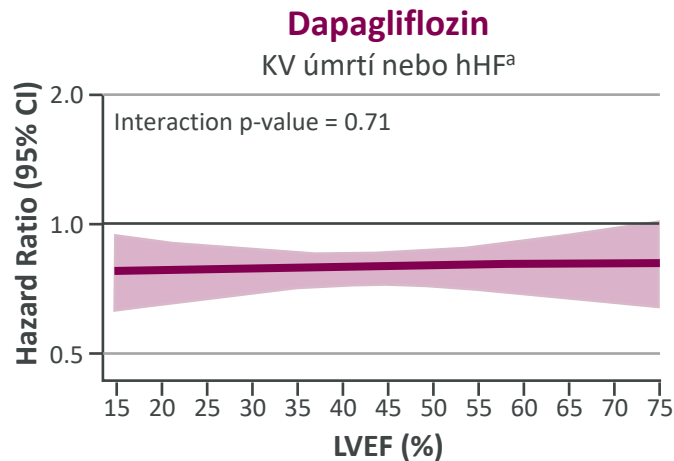
Dapagliflozin významně snížil riziko každého ze sledovaných cílů v celém rozsahu LVEF



Účinek dapagliflozinu byl konzistentní v celém rozsahu LVEF

^aFirst and repeat.

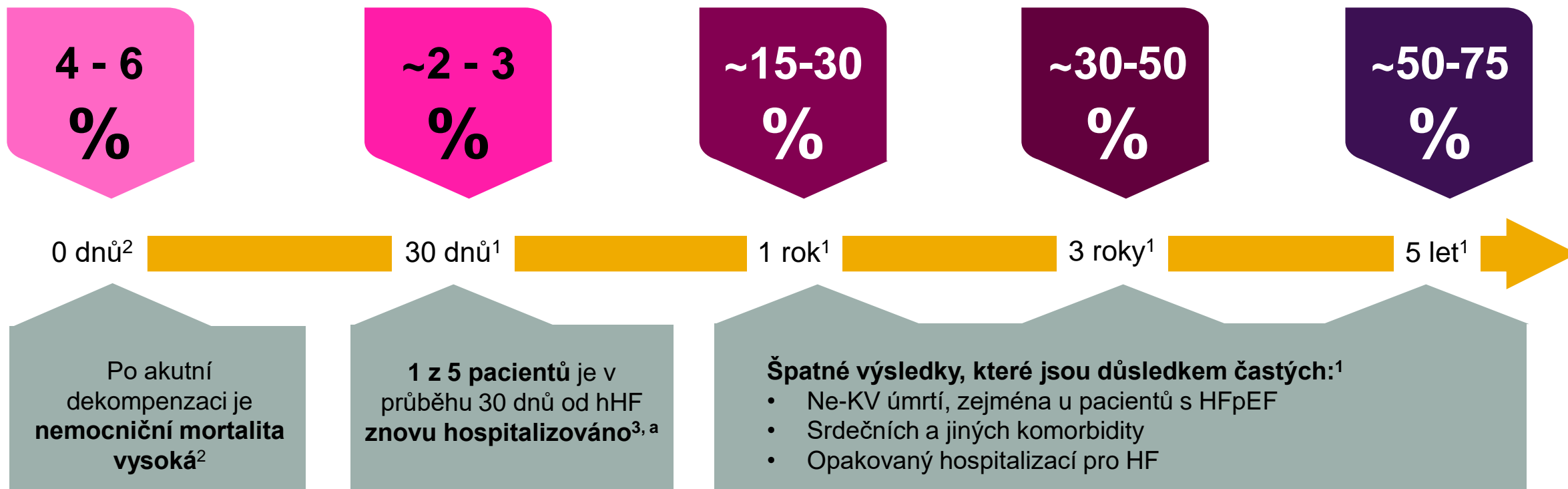
Benefit dapagliflozinu je konzistentní, bez známek oslabení efektu napříč LVEF^{1,2}



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

Co zlepšit v managementu pacientů s akutní dekompenzací srdečního selhání ?

Úmrtnost zůstává u pacientů s dekompenzací HF vysoká^{1,2}



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

Optimal GDMT implementation remains low despite the **striking benefits**



Up to **8.3**
additional years
free from CV death or
hospital admission for
heart failure¹

Up to **61%**
**reduction in all-
cause mortality** vs.
conventional therapy^{1,2}

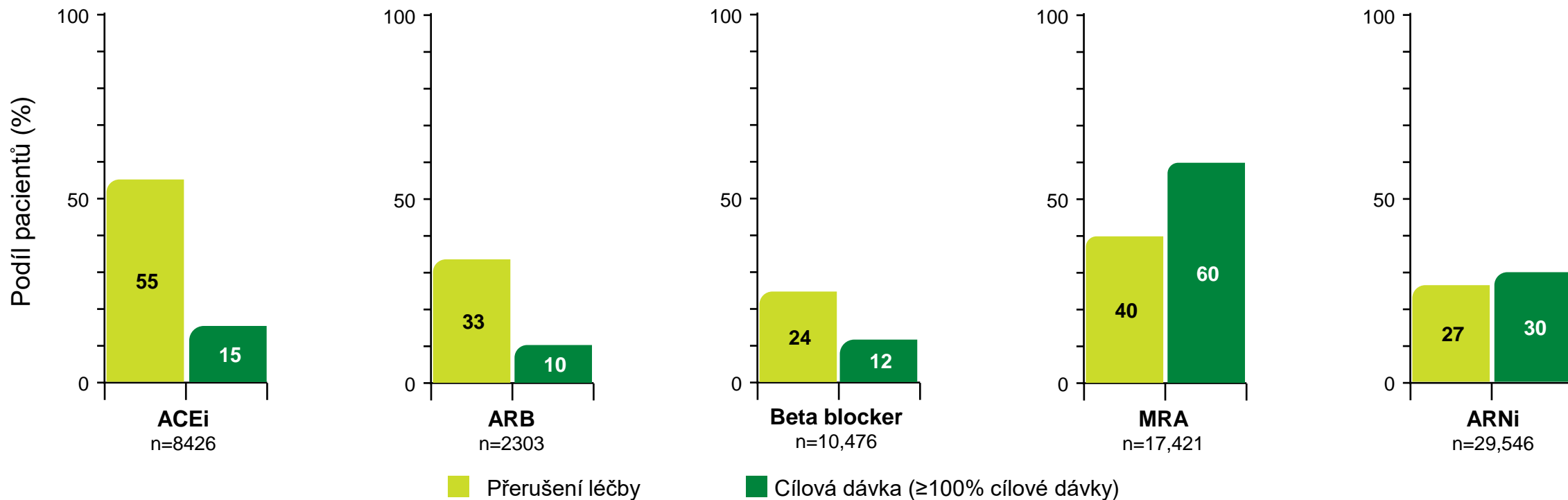
CHAMP-HF: Only 1%
of eligible patients were
simultaneously treated
with **target doses** of all
ACEi/ARB/ARNI, BBs
and MRA therapy³

ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor neprilysin inhibitor; BB, beta blocker; CV, cardiovascular; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; SGLT2i, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor.

1. Vaduganathan M, et al. *Lancet* 2020; 396:121-128; 2. Tromp J, et al. *JACC Heart Fail* 2022; 10:73-84; 3. Greene SJ, et al. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:351-366

GDMT u HFrEF v reálné praxi

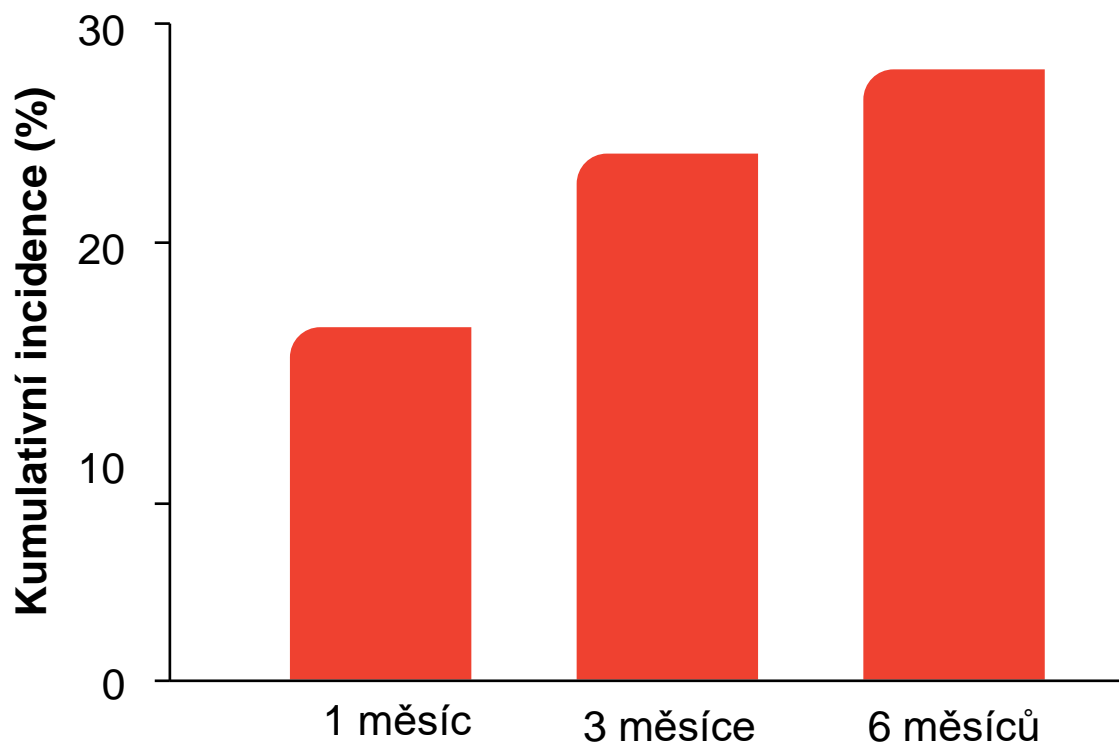
Pooled titration to target dose and discontinuation 1-year results of the most frequently used GDMT for HF within each pharmacological class



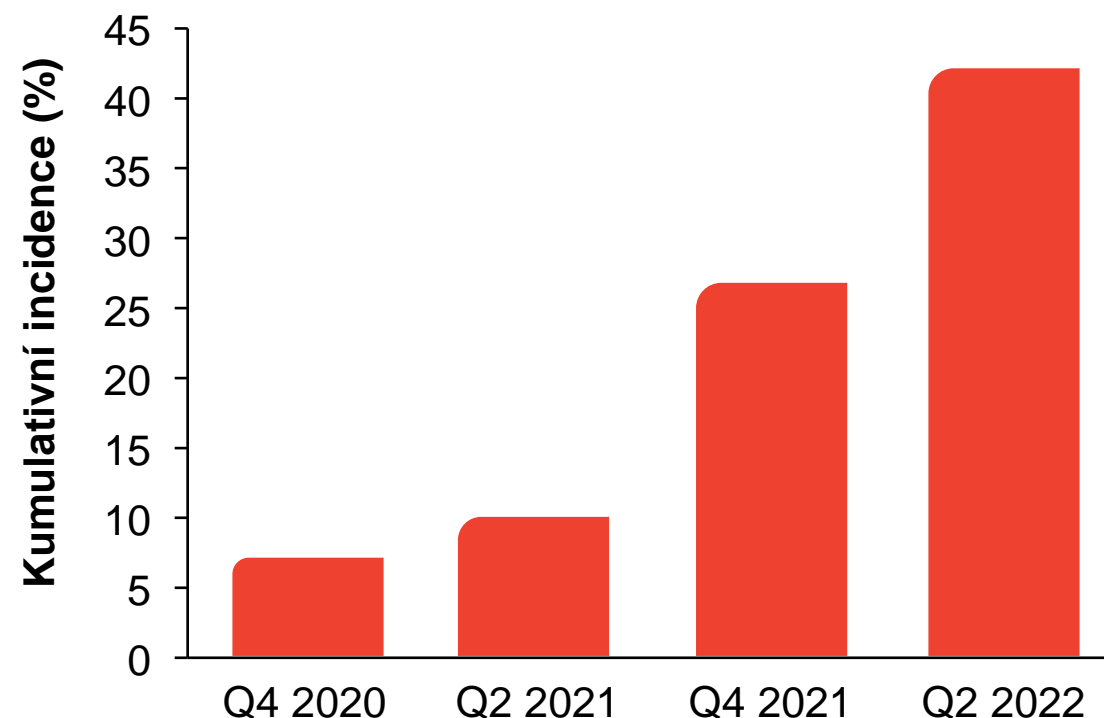
Observational cohort study; new users of established HFrEF drugs were identified in large and representative electronic health records in Sweden (nationwide registries), United Kingdom (CPRD Aurum), and United States (IBM MarketScan®, Commercial and Medicare Supplemental databases). HF diagnosis has 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

Použití GDMT po hospitalizaci a vývoj ve využití SGLT2i

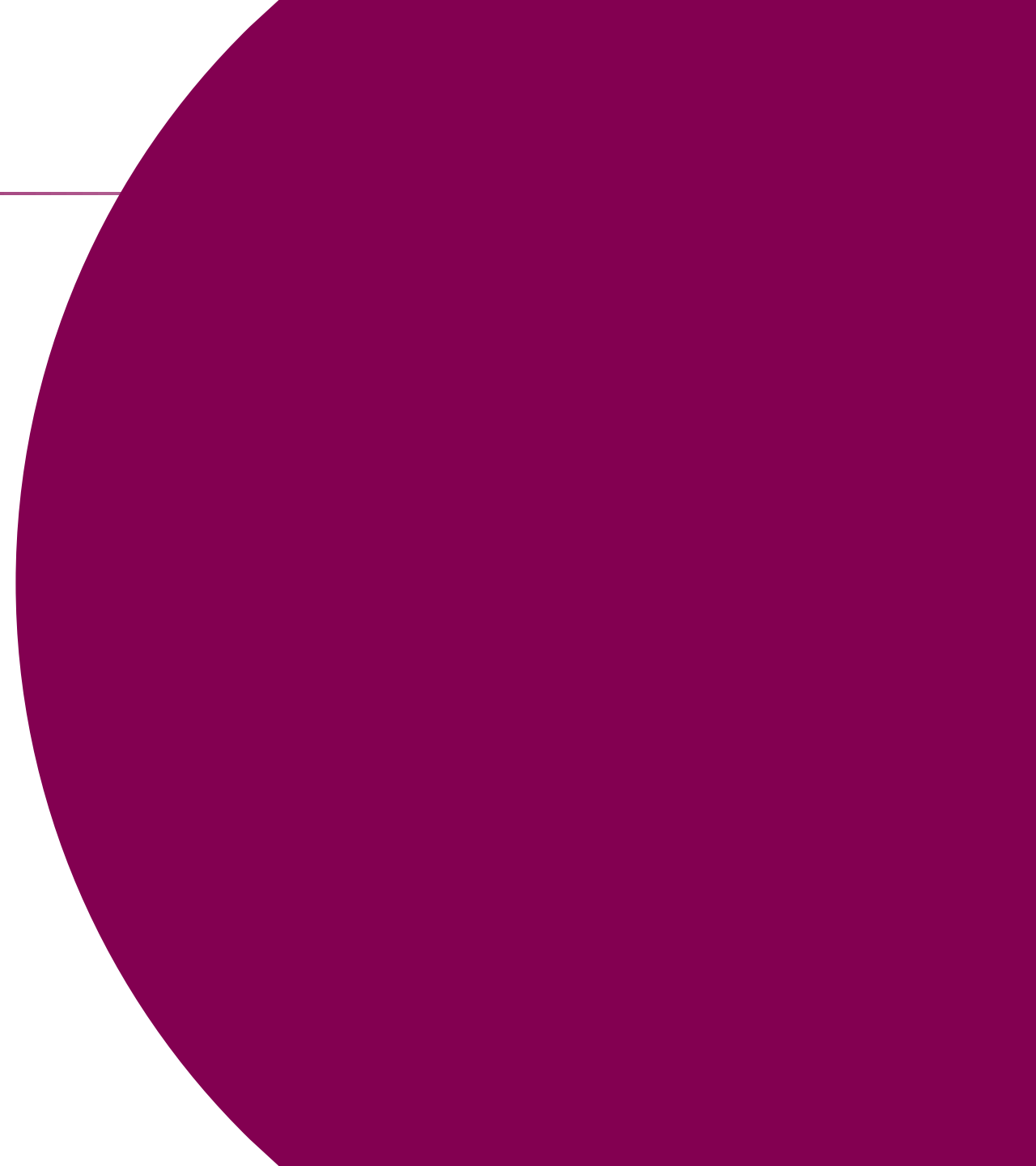
Použití 4 souběžných GDMTů po hospitalizaci pro HF, ve sledovaném období prosinec 2020 - červen 2022^c



Použití SGLT2i, 3 měsíce po hospitalizaci pro HF

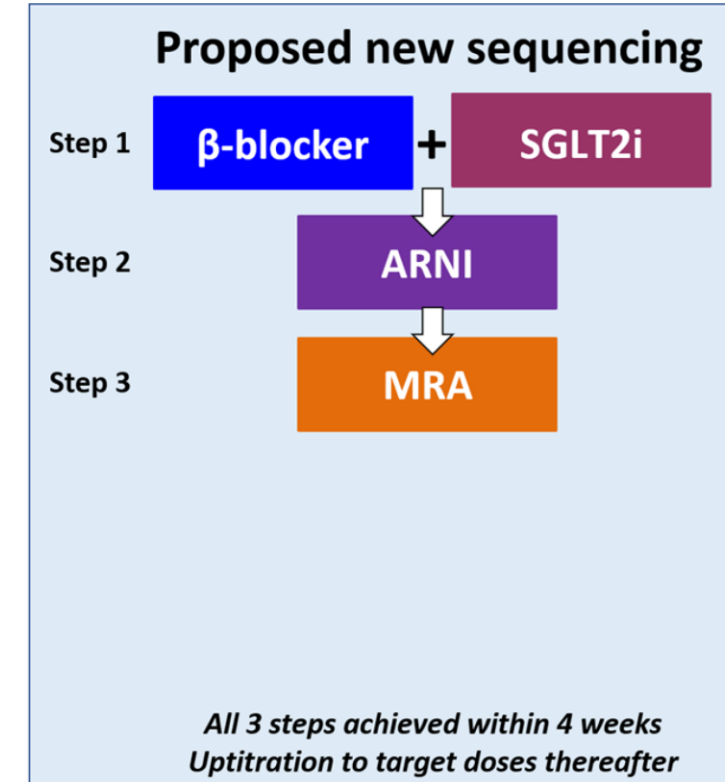
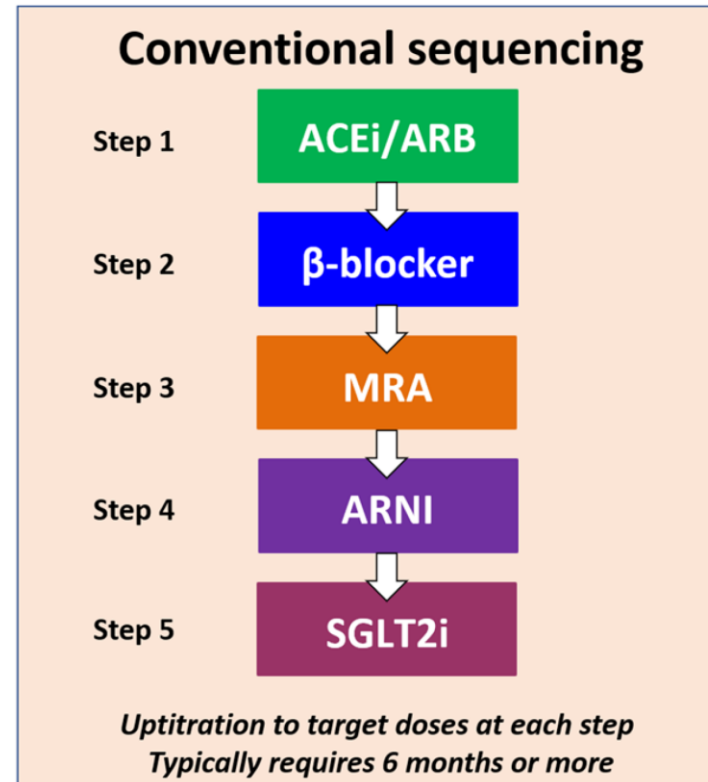


aStudy design: secondary data were extracted from the following electronic health records or claims data sources: Japan Medical Data Vision claims registry, Sweden nationwide administrative registries, USA Optum® de-identified Market Clarity Data. Inclusion criteria: age ≥ 18 years, first ever registered 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



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 ≥ 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 ≥ 1 léčby vede ke zbytečným hospitalizacím a úmrtím



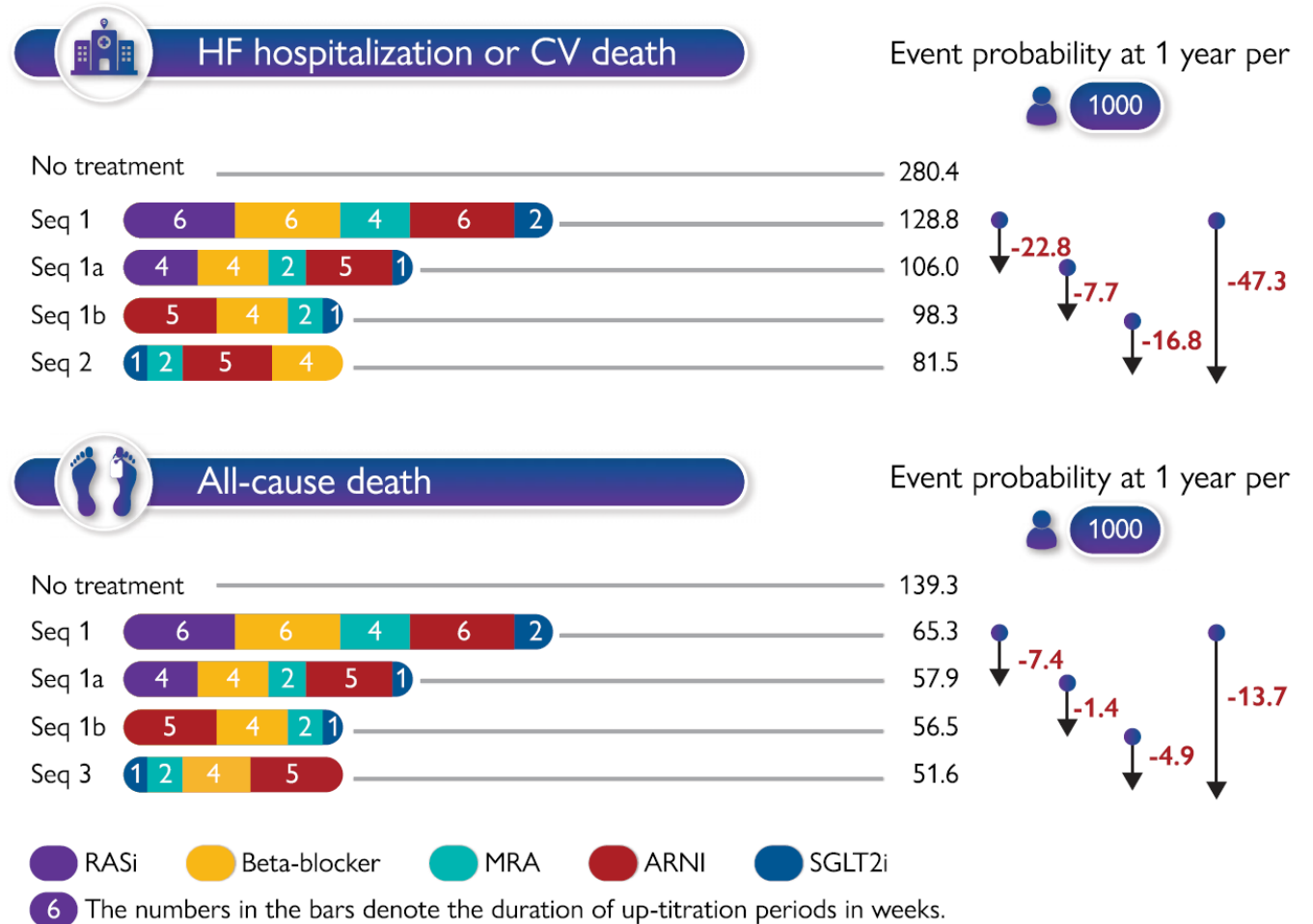
Alternativní způsoby nastavení léčby mohou maximalizovat pravděpodobnost, že bude terapie nastavena tak, abychom rychleji zabránili úmrtím a hospitalizacím a zvýšili snášenlivost současně nebo následně podávané léčby

Návrh simultánního nebo rychlého sekvenční zahájení komplexní léčby pro srdeční selhání

Early relative risk reduction			Initiation and optimization of medication dosing				
Outcomes	Change, %	CDMMT	Day 1	Days 7-14	Days 14-28	Days 21-42	After day 42
CV death or HF hospitalization	-42	ARNI	Initiate at low dose	Continue	Titrate, as tolerated	Titrate, as tolerated	Maintenance or additional titration of the 4 foundational therapies
Death	-25	β -Blocker	Initiate at low dose	Titrate, as tolerated	Titrate, as tolerated	Titrate, as tolerated	Consideration of EP device therapies or transcatheter mitral valve repair
CV death or HF hospitalization	-37	MRA	Initiate at low dose	Continue	Titrate, as tolerated	Continue	Consideration of add-on medications or advanced therapies, if refractory
Death, HF hospitalization, or emergency/urgent visit for worsening HF	-58	SGLT2i	Initiate	Continue	Continue	Continue	Manage comorbidities

Accelerated and personalized therapy for HFrEF

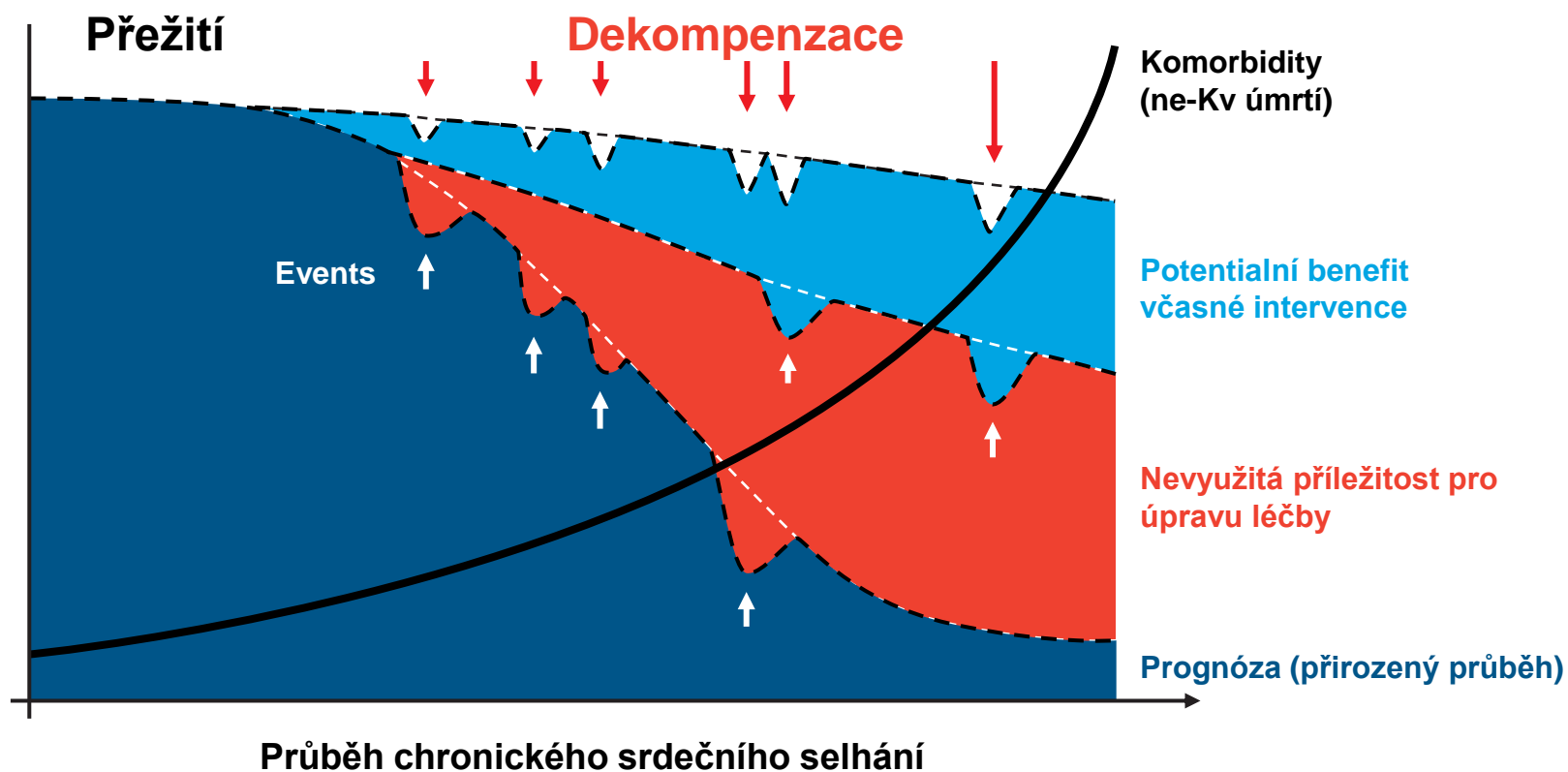
- Dříve guidelines doporučovaly zahájit léčbu u pacientů s HFrEF v sekvenci, která sleduje chronologické pořadí, ve kterém byly provedeny studie, s opatrnou titrací každé léčby
- Potenciální přídatná redukce příhod, může spočívat v
 1. rychlejší up-titraci léčby používané v konvenčním pořadí
 2. zrychlené up-titraci léčby v jiném pořadí, než je obvyklé
- Modelování urychleného schématu up-titrace a optimalizované řazení léčby naznačovalo, že během prvních 12 měsíců po zahájení terapie lze předejít alespoň 14 úmrtím a 47 pacientům se složeným výsledkem na 1000 léčených.
- Standardní léčebné pokyny nemusí vést k nejlepším výsledkům pacientů u HFrEF, ačkoli tyto nálezy by měly být testovány v klinických studiích.



Pomalá adopce a up-titrace GDMT léčby, její brzké přerušování, zanechává mnoho pacientů s HF ve značeném

roziduálním riziku^{1,a}

Schéma asociace průběhu onemocnění ve vztahu k zahájení léčby, promeškáním příležitostí ke změně a potenciálním přínosům časné intervence u pacientů s HF, upravené podle Abdina a kol. 2021²



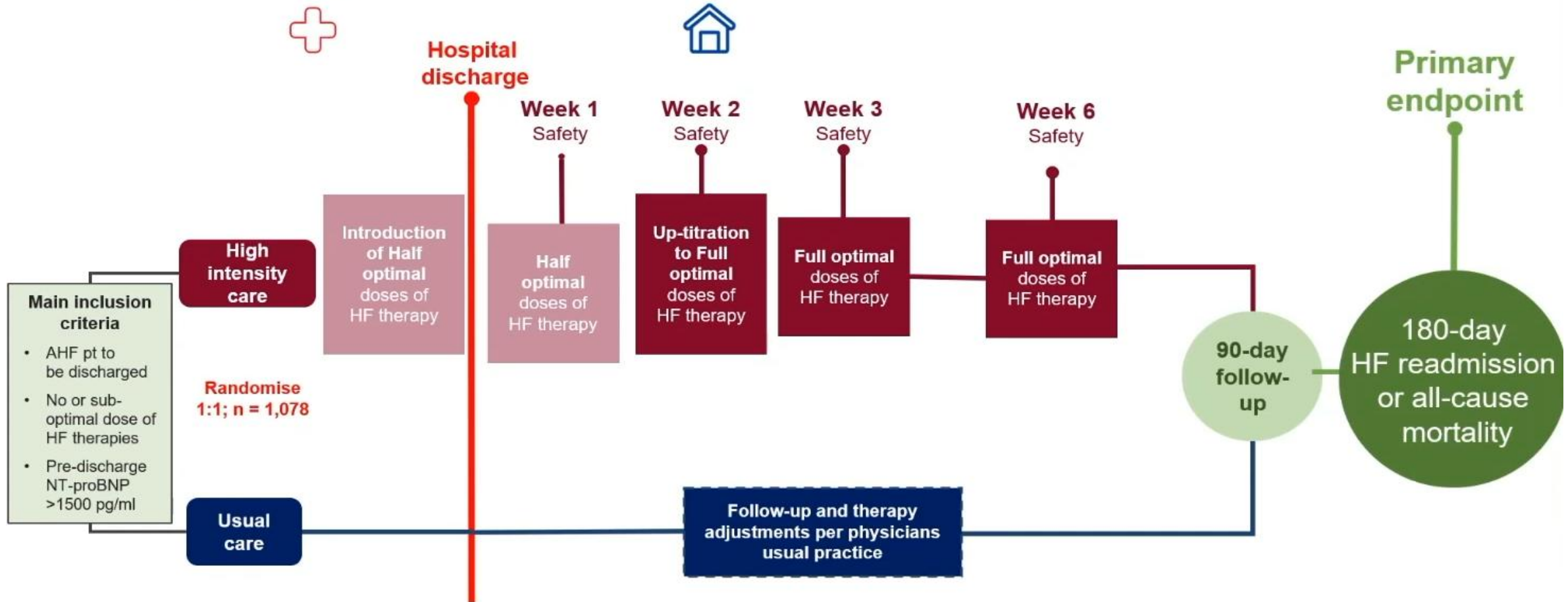
Komplexní a rychlé ovlivnění modifikovatelných rizikových faktorů v různých fázích vývoje onemocnění zlepšuje průběh a výsledky léčby²

^aObservational 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

STRONG HF

Study design



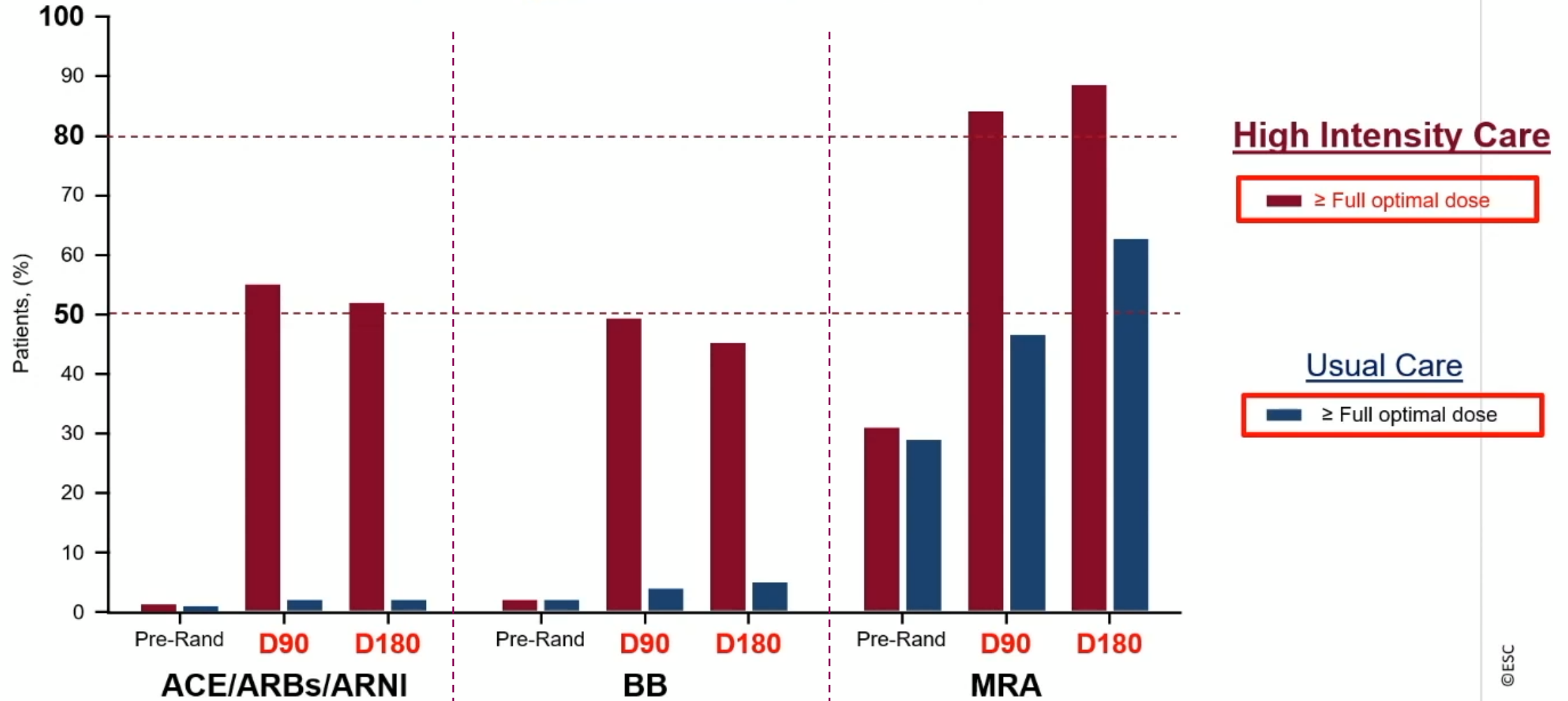
HF therapy: combining ACEi/ARB/ARNi & BB & MRA

Safety = clinical exam & biology (NT-proBNP, K, Creat, hemoglobin)

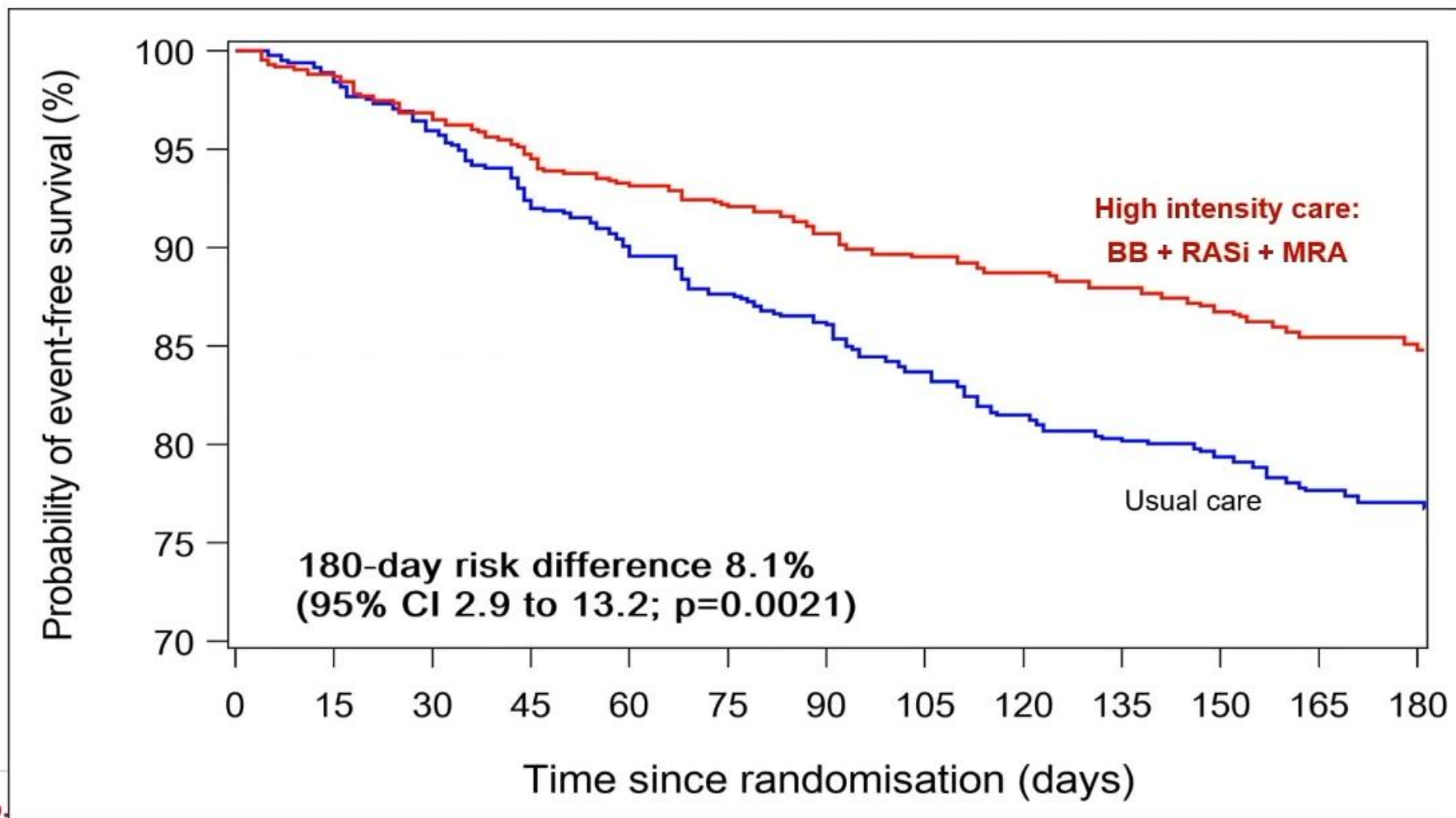
Oral HF therapies prescribed in high intensity and usual care



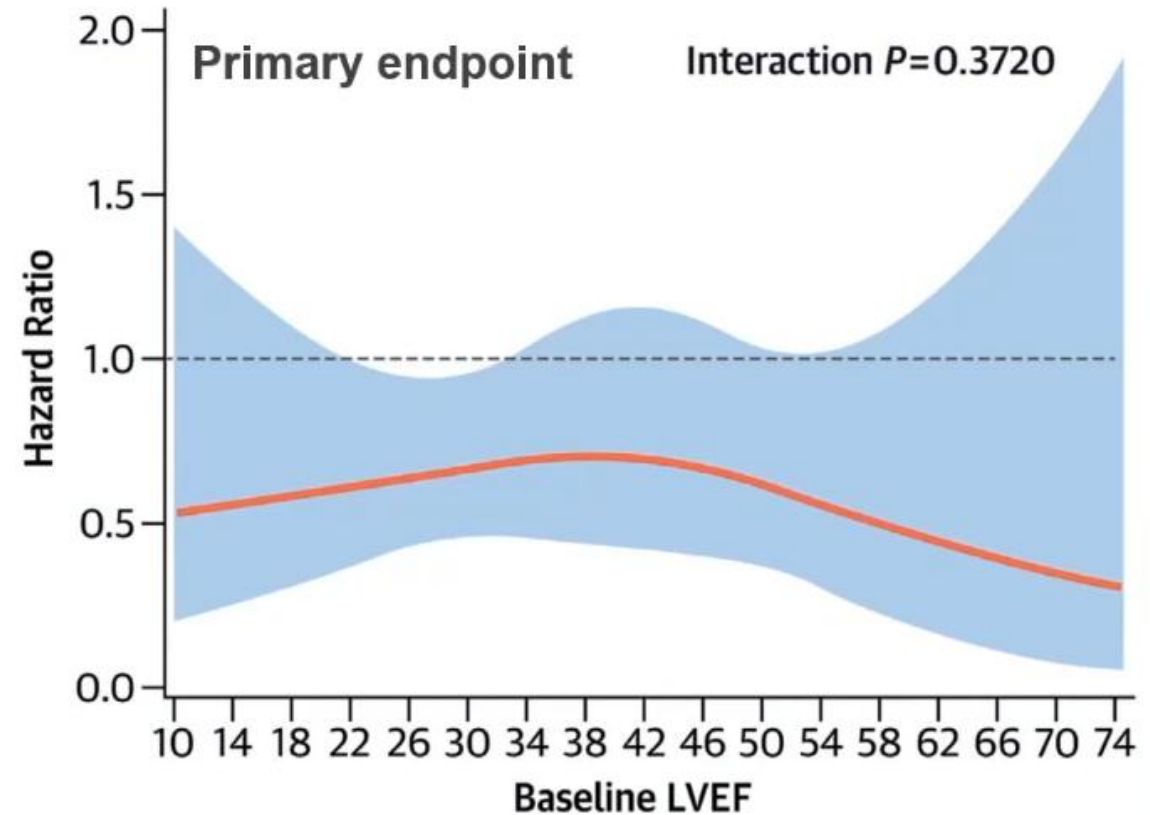
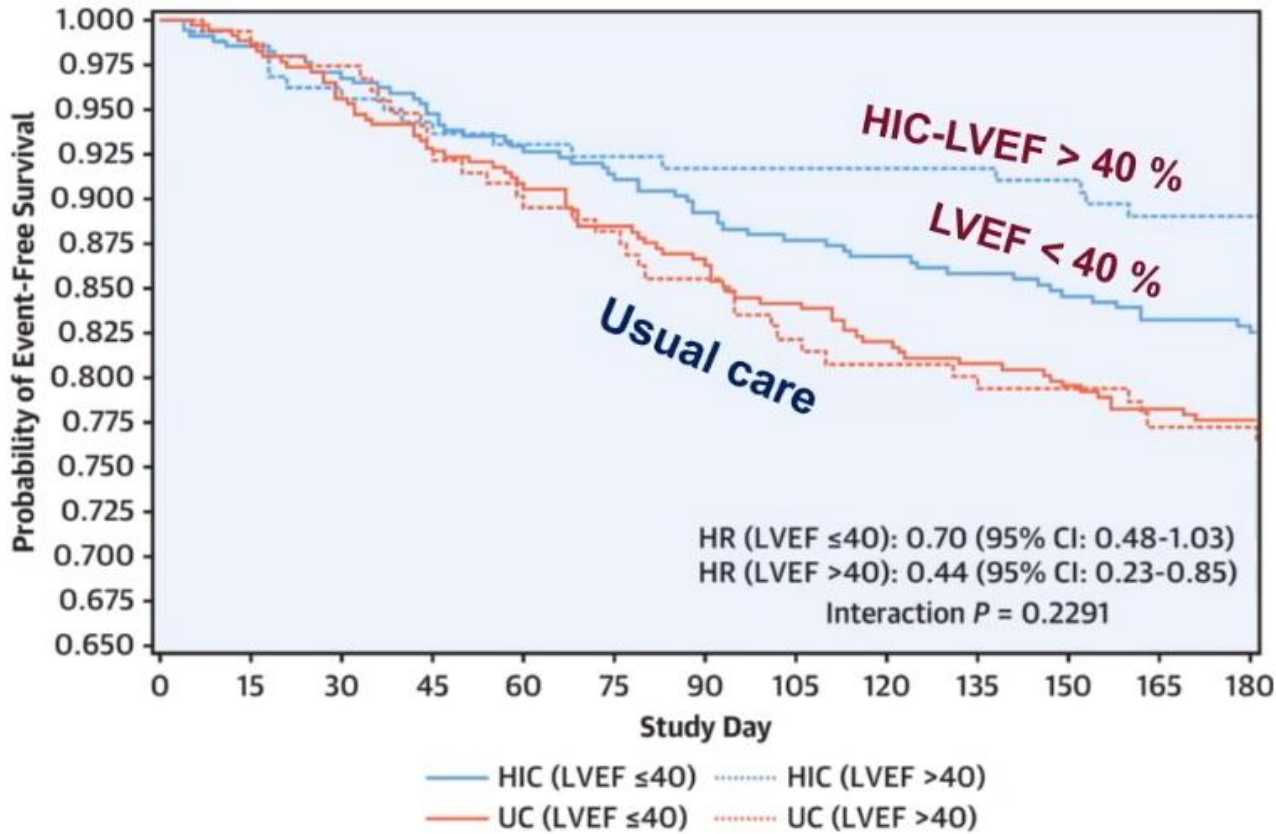
Full optimal dose of HF therapy



STRONG-HF: Primary endpoint: 180-Day Readmission for HF or All-Cause Death



All-cause death or HF-hospitalisation according to **baseline LVEF**



Safety

Treatment-emergent adverse events – day 90, n (%)	High Intensity care (N=542)	Usual Care (N=536)
Any adverse event	223 (41.1)	158 (29.5)
Any serious adverse event	88 (16.2)	92 (17.2)
Any fatal serious adverse event	25 (4.6)	32 (6.0)

STRONG-HF: follow up visits after discharge from Acute Heart Failure



Based upon the results of STRONG-HF, high-intensity care for initiation and rapid up-titration of oral HF therapies and close follow-up in the first 6 weeks after discharge for an acute HF hospitalization is recommended to reduce HF readmission or all-cause death.

During the follow-up visits, particular attention needs to be paid to **symptoms and signs of congestion, blood pressure, heart rate, NT-proBNP values, potassium concentrations, and estimated glomerular filtration rate (eGFR).**

Doporučení pro léčbu před a časně po propuštění z nemocnice u pacientů s akutním HF

- Zahájení léčby a rychlé navyšování dávky EBM podpořené medikací ještě před propuštěním a v průběhu sledování během prvních 6 týdnů od hospitalizace

McDonagh *et al.* (2023). *Eur Heart J*, 00:1–13.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>

Recommendation Table 3 — Recommendation for pre-discharge and early post-discharge follow-up of patients hospitalized for acute heart failure

Recommendation	Class ^a	Level ^b
An intensive strategy of initiation and rapid up-titration of evidence-based treatment <u>before discharge and during frequent and careful follow-up visits in the first 6 weeks following a HF hospitalization</u> is recommended to reduce the risk of HF rehospitalization or death. ^{c,d,e 16}	I	B

© ESC 2023

ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor–neprilysin inhibitor; CV, cardiovascular; HF, heart failure; HFmrEF, heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cIn STRONG-HF, the use of ACE-I/ARB/ARNI, beta-blockers, and MRA was evaluated in patients with HFrEF, HFmrEF, and HFpEF.

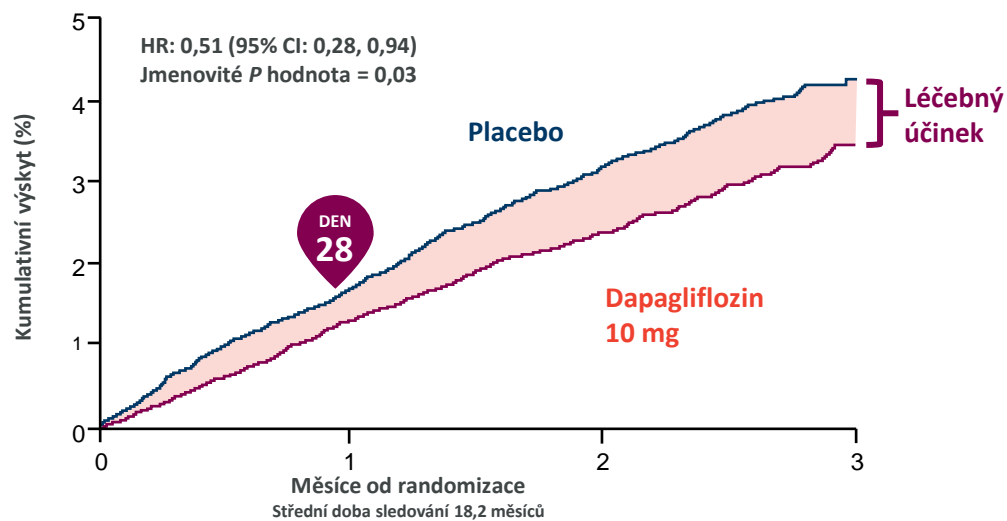
^dThis recommendation is based on the reduction of the primary endpoint used in the STRONG-HF trial. However, it should be noted that there was a significant reduction only in HF hospitalization and no reduction in CV death or all-cause death alone and that these results were obtained in a specific patient population, not already on full doses of evidence-based HF therapies, who were haemodynamically stable, with elevated NT-proBNP concentrations at screening (>2500 pg/mL), and a >10% decrease in concentration between screening and randomization, according to the enrolment criteria.

^eAlthough STRONG-HF was based only on triple therapy with neurohormonal modulators, this recommendation also includes empagliflozin or dapagliflozin based on recent evidence.^{6,8,9}



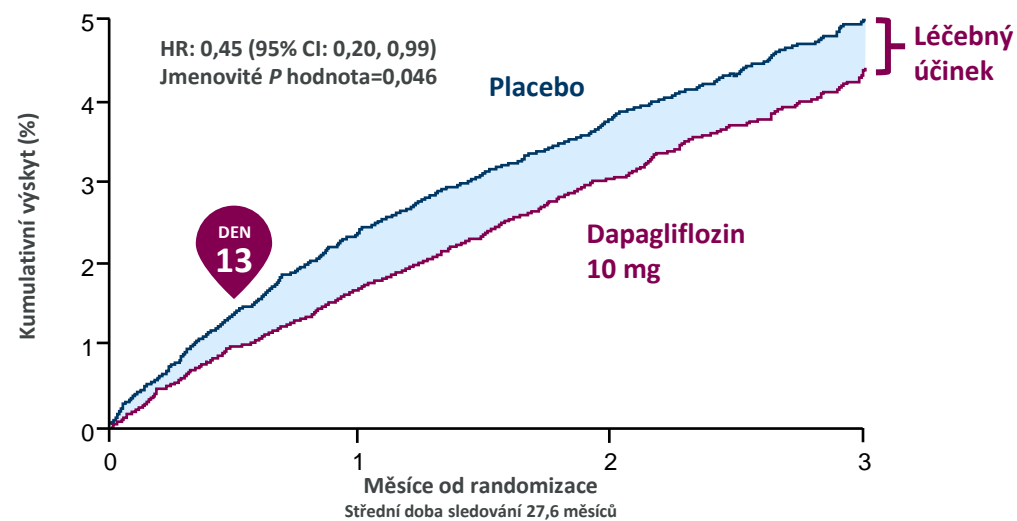
Dapagliflozin poskytuje rychlý nástup ochrany pro KV mortalitu nebo zhoršení HF^{1,2}

**DAPA-HF: primární složený endpoint
(KV úmrtí nebo zhoršení HF)^{1,2}**



Významný klinický přínos je pozorován již 28. den.^a

**DELIVER: primární složený endpoint
(KV úmrtí nebo zhoršení HF)^{3,4}**



Významný klinický přínos je pozorován již 13. den.^{a, b}

^ačas do prvního nominálního statistického významu pro primární koncový bod; ^bPřínos 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

1. McMurray J, a kol. *N Engl J Med* 2019; 381:1995-2008; 2. Berg DD, et al. *JAMA Kardiol* 2021; 6:499-507; 3. Solomon S, et al. *N Engl J Med* 2022; 387:1089-1098;

4. Vaduganathan M, et al; *JAMA Kardiol* 2022; 7:1259-1263

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^a, Markéta Kubíčková^b, Jiří Veselý^c, Aleš Linhart^d,
Martin Prázný^e, Jan Škrha^e, Miloš Tábořský^f, Filip Málek^{g,h}**

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

**Ondřej Viklický¹, Romana Ryšavá², Vladimír Tesař², Ivan Rychlík³, Martin Prázný⁴, Richard Česka⁴,
Martin Haluzík⁵**

¹Klinika nefrologie, Transplantační centrum, IKEM, Praha

²Klinika nefrologie, VFN a 1. LF UK, Praha

³Interní klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

⁴III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

⁵Centrum diabetologie, IKEM, Praha

Dapagliflozin pomáhá snížit rizika spojená s HF bez ohledu na LVEF



SGLT2 inhibitory, včetně dapagliflozinu, se doporučují u pacientů s HF bez ohledu na LVEF¹



Užívání GDMT, včetně SGLT2 inhibitorů, je suboptimální²



DELIVER a DAPA-HF prokázaly významný přínos **dapagliflozinu** v celém rozsahu LVEF³⁻⁵



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



Dapagliflozin - SGLT2i s prokázaným významným přínosem redukce mortality u pacientů s HF v celém rozsahu LVEF⁵⁻⁷



Dapagliflozin je klíčovou součástí **GDMT u pacientů s HF bez ohledu na LVEF^{1,5}**

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.

**Děkuji za
pozornost!**

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 10 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení:

Dapagliflozinum propaniolum 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 glykemie - 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 glykemie 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 hypoglykemie. 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 glykemie. 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 glykemií 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 hypoglykemie, 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, závrť, 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, tubulointericiální 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, SE151 85 Södertälje, Švédsko. Registrační čísla: EU/1/12/795/007-008, EU/1/12/795/009-010. Datum revize textu: 19.5.2023

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

© AstraZeneca 2023

Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc.

Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, pouze na lékařský předpis.

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>