

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

Martin Haluzík¹, Markéta Kubíčková², Jiří Veselý^{2,3}, Aleš Linhart⁴, Martin Prázný⁵, Jan Škrha⁵, Miloš Táborský⁶, Filip Málek^{7,8}

¹Centrum diabetologie IKEM, Praha

²III. interní gerontometabolická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Univerzita Karlova – Lékařská fakulta v Hradci Králové

³EDUMED, s. r. o., Náchod

⁴II. interní klinika Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

⁵III. interní klinika Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

⁶I. interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého, Olomouc

⁷Kardiologické oddělení Nemocnice na Homolce, Praha

⁸Interní klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

Diabetes mellitus je významným rizikovým faktorem rozvoje srdečního selhání a přítomnost diabetu zároveň zhoršuje prognózu nemocných se srdečním selháním. Jednou z významných novinek v léčbě srdečního selhání jsou glifloziny, které bloádou reabsorpce glukózy v proximálním tubulu díky inhibici sodíko-glukózového kotransporteru 2 vedou ke snížení glykemie navozením glykosurie. Glifloziny byly a stále jsou primárně využívány jako účinná antidiabetika, která kromě zlepšení kompenzace diabetu snižují tělesnou hmotnost a krevní tlak bez zvýšení rizika hypoglykemie. Studie z posledních let prokázaly, že glifloziny u diabetiků významně snižují riziko kardiovaskulárních komplikací a hospitalizace pro srdeční selhání. Nedávno ukončené studie s dapagliflozinem a empagliflozinem navíc ukázaly významné snížení kombinace smrti z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání u pacientů se srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí, a to jak u diabetiků, tak i nediabetiků. Cílem tohoto článku je formou expertního konsenzu shrnout praktické aspekty spolupráce kardiologa a diabetologa v péči o pacienty s chronickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí v kontextu současných doporučení a dalších léčebných možností.

Klíčová slova: srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí, glifloziny, kardiovaskulární komplikace, diabetes mellitus 2. typu.

Expert consensus on the practical aspects of the cooperation of cardiologist and diabetologist in the management of the patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction

Diabetes mellitus is an important risk factor for the development of heart failure and presence of diabetes significantly worsens heart failure outcome. Introduction of gliflozins to the therapy of heart failure is one of the most important novelty. Gliflozins reduce glucose level by the sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in proximal tubulus in the kidney. Gliflozins are used as effective antidiabetic drugs with improvement of glycemic control without risk of hypoglycemia, gliflozins decrease blood

pressure and patients weight. Recent studies have shown that gliflozins significantly reduce risk of cardiovascular complications and heart failure hospitalizations in diabetic patients. Clinical trials with dapagliflozin and empagliflozin have shown reduction of the risk of cardiovascular death and heart failure hospitalization in the patients with heart failure and reduced ejection fraction both in the patients with diabetes and in the patients without diabetes. The aim of the expert consensus is to summarize practical aspects in the cooperation of cardiologist and diabetologist in the management of the patients with heart failure and reduced ejection fraction in the context of the current guidelines and other treatment options.

Key words: heart failure with reduce ejection fraction, gliflozins, cardiovascular complications, type 2 diabetes mellitus.

Úvod

Diabetes mellitus je významným rizikovým faktorem rozvoje srdečního selhání. Výskyt diabetes mellitus u pacientů s chronickým srdečním selháním je častý. Diabetes mellitus je významnou komorbiditou chronického srdečního selhání, zhoršuje prognózu pacientů (1).

Farmakoterapie srdečního selhání je základním pilířem léčby. Dosud bylo identifikováno pět hlavních patofyziologických cest, jejichž modulací dochází k modifikaci průběhu srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí HFrEF. Mezi hlavní cíle léčby HFrEF patří: angiotenzin II, noradrenalin, aldosteron, neprilysin a nově sodíko-glukózový ko-transporter 2 (SGLT2). Mezi hlavní čtyři lékové skupiny, které tyto patofyziologické cesty modulují, patří blokátory systému renin-angiotenzin: inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin (ACEI), blokátory receptoru angiotenzinu II (ARB) a antagonisté receptoru angiotenzinu II a inhibitory neprilysinu (ARNI), dále betablokátory, antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA) a inhibitory SGLT2 – glifloziny (1, 2).

Inhibice sodíko-glukózového ko-transporteru 2 pomocí gliflozinů je jednou z novinek léčby srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF). Glifloziny jsou novým směrem v léčbě pacientů se srdečním selháním. Blokádu reabsorpce glukózy v proximálním tubulu vedou tyto léky ke snížení glykémie navozením glykosurie a byly testovány u pacientů s diabetes mellitus druhého typu (DM2) a vysokým kardiovaskulárním rizikem. Studie kardiovaskulární bezpečnosti prokázaly snížení kardiovaskulární mortality a snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání (3–5). Na základě těchto pozitivních výsledků byly zorganizovány studie iSGLT2 u pacientů s HFrEF. V roce 2019 byly publikovány výsledky studie DAPA-HF, ve které byla testována účinnost dapagliflozinu u pacientů s HFrEF (EF LK \leq 40 %) NYHA II-IV bez ohledu na přítomnost DM2 (6). Dapagliflozin v dávce 10 mg per os ve srovnání s placebem snížil u pacientů s HFrEF riziko KV úmrtí a zhoršení průběhu srdečního selhání (hospitalizace nebo mimořádné návštěvy ambulance) o 26 % (snížení relativního rizika) a tento rozdíl byl statisticky signifikantní ($p < 0,001$).

Efekt dapagliflozinu byl významný i na jednotlivé složky kombinovaného výsledku: snížení relativního rizika zhoršení průběhu srdečního selhání o 30 % ($p = 0,00003$) a snížení relativního rizika úmrtí z KV příčin o 18 % ($p = 0,029$). Kromě snížení rizika celkové mortality a zhoršení srdečního selhání ve srovnání s placebem dapagliflozin zlepšil kvalitu života nemocných. Pozitivní efekt iSGLT2 na průběh srdečního selhání byl potvrzen ve studii EMPEROR-Reduced, jejíž výsledky byly publikovány v roce 2020 (7). Empagliflozin snížil významně relativní riziko primárního kombinovaného výsledku: úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání o 25 % ($p < 0,001$) a snížil relativní riziko

sekundárního výsledku: první a opakovaná hospitalizace pro srdeční selhání o 30 % ($p < 0,001$), ačkoliv nedošlo k signifikantní redukci KV mortality. Na základě pozitivních výsledků byl dapagliflozin i empagliflozin schválen pro léčbu HFrEF (8). Schválení úhrady dapagliflozinu můžeme očekávat v blízké budoucnosti.

Pro které nemocné jsou glifloziny určeny?

Cílovou populací pro léčbu glifloziny jsou z pohledu terapie srdečního selhání pacienti se stabilním HFrEF na optimální farmakoterapii, u kterých přetrvávají symptomy srdečního selhání. Glifloziny jsou efektivní jak u pacientů s DM2, tak u nediabetických pacientů s HFrEF. Nejvíce důkazů o prospěšnosti gliflozinů máme pro pacienty ve funkční třídě NYHA II a III, a to bez ohledu na etiologii srdeční dysfunkce (8). Konkomitantní terapie neovlivňuje účinnost gliflozinů. Léčba by měla být zahájena co nejdříve, pozitivní efekt gliflozinů na snížení rizika úmrtí a zhoršení srdečního selhání byl pozorován již během prvního měsíce léčby. Glifloziny se tak stávají standardní součástí optimální léčby pacientů s HFrEF a jsou zařazeny do algoritmu léčby dle doporučení odborných společností (9, 10).

Spolupráce diabetologa a kardiologa při léčbě gliflozinů

Zavedení nové léčby srdečního selhání pomocí gliflozinů – tedy léků ze skupiny antidiabetik, vyžaduje těsnou spolupráci diabetologa a kardiologa hned v několika oblastech.

Spolupráce v oblasti diagnostiky srdečního selhání v ordinaci diabetologa

Diagnóza srdečního selhání je podle aktuálního dokumentu Pracovní skupiny Univerzální definice srdečního selhání založena na přítomnosti subjektivních a/nebo objektivních příznaků způsobených poruchou srdeční struktury a/nebo funkce. Další podmínkou je buď zvýšená koncentrace natriuretických peptidů, nebo objektivní průkaz plicní nebo systémové kongesce (11). Diagnostika srdečního selhání má přes zdánlivě jednoduchou definici svá úskalí. Příznaky srdečního selhání nejsou specifické, mohou se vyskytovat u jiných chorobných stavů. Důležitá je kombinace subjektivních příznaků a objektivních známek spolu s laboratorním vyšetřením a zobrazovacími metodami. Základním principem je na možnost srdečního selhání u pacienta s diabetem mellitem myslet. Zejména u pacientů s nově vzniklou námahovou nebo záchvatovitou noční dušností, se zhoršením tolerance zátěže, případně s rozvojem otoků dolních končetin a změnou hmotnosti v krátkém časovém úseku bychom měli o možnosti srdečního selhání uvažovat.

U mladších jedinců mohou být příznaky srdečního selhání atypické (vzestup nebo naopak pokles hmotnosti, dyspeptické obtíže, tlak v pravém podžebří, a podobně). Důležitá je anamnéza, nejvyšší pravděpodobnost srdečního selhání mají například pacienti s DM2 a anamnézou ischemické choroby srdeční (zejména po infarktu myokardu), pacienti s arteriální hypertenzí, obézní jedinci a kuřáci. Z objektivních známek, které můžeme zjistit pečlivým fyzikálním vyšetřením, jsou pro srdeční selhání více typické: zvýšená náplň krčních žil, hepatjugulární reflux, kardiomegalie, zvýšená tepová frekvence a přítomnost třetí ozvy při auskultaci srdce. Elektroardiografie má v případě diagnostiky srdečního selhání významnou negativní prediktivní hodnotu, normální EKG se u pacientů se srdečním selháním prakticky nevyskytuje. Na druhou stranu, EKG může odhalit jinak němý patologický proces, ischemie a infarkt myokardu nemusí být u pacientů s diabetem mellitem provázeny bolestí na hrudi, ale dušností. U srdečního selhání jsou časté poruchy srdečního rytmu, včetně raménkových blokády. V dalším kroku je užitečné pacienta odeslat k echokardiografickému vyšetření a vyšetření natriuretických peptidů (NP). Vyšetření BNP nebo NT-proBNP může být provedeno i v režii praktického lékaře. Opět je důležitá interpretace výsledku, koncentrace BNP nebo NT-proBNP mohou být zvýšeny kromě srdečního selhání i u jiných srdečních chorob (infarkt myokardu, plicní embolie, myokarditida, fibrilace síní atd.) a extrakardiálních onemocnění (cévní mozkové příhody, chronická obstrukční choroba plicní, chronické onemocnění ledvin, jaterní choroby atd.).

Nižší než očekávaná koncentrace BNP nebo NT-proBNP může být nalezena u obézních pacientů (12). Vyšetření NP má vysokou negativní prediktivní hodnotu: koncentrace NT-proBNP < 125 pg/ml (nebo BNP < 35 pg/ml) u dosud neléčeného pacienta prakticky vylučují diagnózu srdečního selhání. Naopak pacient s výrazným zvýšením natriuretických peptidů (BNP ≥ 500 ng/l nebo NTproBNP ≥ 2000 ng/l)

by měl být urychleně referován k echokardiografickému vyšetření a vyšetření kardiologem (nejpozději do dvou týdnů) (13). V praxi se nyní dává přednost vyšetření NT-proBNP. Na možnost srdečního selhání jako příčinu obtíží nemocného nás může upozornit i prostý rentgenový snímek hrudníku. Kardiomegalie a známky plicní kongesce podezření na srdeční selhání významně zvyšují. Kardiologické vyšetření včetně echokardiografie je tedy vhodné indikovat u pacientů s více specifickými symptomy srdečního selhání, u kterých je navíc přítomna některá z objektivních známek, pozitivní anamnéza, případně patologické EKG nebo rtg hrudníku a zvýšená koncentrace NT-proBNP (viz Tab. 1). Vyšetření BNP nebo NT-proBNP může být provedeno i v režii praktického lékaře. V budoucnu může být přínosné jeho stanovení i v ambulanci diabetologa.

Spolupráce v oblasti diagnostiky diabetes mellitus v ordinaci kardiologa

Diabetes mellitus je velmi časté onemocnění, podle epidemiologických údajů Národního zdravotnického informačního systému (NZIS) bylo v České republice k 31. 12. 2018 hlášeno celkem 1 018 283 diabetiků, z nichž u 92 % bylo klasifikováno jako diabetiků 2. typu (14).

Vzhledem k tomu, že onemocnění probíhá v počátečních fázích velmi často asymptoticky, existuje v naší populaci značná část diabetiků nepoznaných. Srdeční selhání a diabetes mellitus se nezdá objevují společně, což je spojeno s nepříznivou prognózou (9).

Časná diagnostika a screening diabetu v kardiologických ordinacích má velký význam, protože přispěje k včasnému nastavení správné terapie. Může též příznivě ovlivnit prognózu nemocných zejména nasazením antidiabetik s prokázaným kardioprotektivním efektem, mezi něž patří glifloziny a GLP1 analoga (15).

K vyhledávání diabetu se používá hodnocení glykemie, eventuálně v kombinaci se stanovením glykovaného hemoglobinu. Doporučená frekvence screeningového vyšetření je 1x ročně u asymptomatických nemocných a ihned u pacientů se zjevnými příznaky diabetu (žízeň, polyurie, polydipsie, vystupňovaná únava).

Screeningové vyšetření poruch glukózové homeostázy

(diabetu + prediabetu) je pozitivní v případech, kdy je:

- náhodná glykemie (stanovená kdykoliv během dne a nezávisle na jídle) v žilní plazmě ≥ 7,8 mmol/l nebo
 - glykemie nalačno v žilní krvi stanovená v laboratoři (nikoliv na glukometru) ≥ 5,6 mmol/l nebo
 - glykovaný hemoglobin (HbA1c) stanovený v laboratoři ≥ 39 mmol/mol (fakultativně) (6 cit dop. postupy diab.cz)
- Podezření na diabetes mellitus je nutno potvrdit standardním způsobem.

Diabetes mellitus je potvrzen, pokud je:

- náhodná glykemie v žilní plazmě vyšší než 11,0 mmol/l a jsou současně přítomny klinické příznaky diabetu
- nálezy glykemie v žilní plazmě za 2 hodiny při oGTT vyšší než 11,0 mmol/l

Tab. 1. Kdy je vhodné odeslat pacienta s DM 2. typu ke kardiologovi (13, 18)

Subjektivní příznaky	Nově vzniklá námahová dušnost Noční dušnost Únavnost, snížení tolerance zátěže Palpitace, synkopa
Objektivní známky	Zvýšená náplň krčních žil Kardiomegalie Zvýšená tepová frekvence 3. ozva při auskultaci srdce Hepatjugulární reflux Otoky dolních končetin
Anamnéza	Ischemická choroba srdeční, stav po infarktu Arteriální hypertenze Kouření cigaret Rodinná anamnéza srdečního selhání a náhlé srdeční smrti Změny hmotnosti v krátkém časovém úseku Chemoterapie, radioterapie nádorových onemocnění Abúzus kardiotoxických látek
Zobrazovací metody	Patologické EKG Poruchy rytmu Kardiomegalie na rtg hrudníku Rtg známky plicní kongesce, fluidothorax
Laboratorní vyšetření	NT-proBNP ≥ 1 000 ng/l Vyšetření – echokardiografie – do 6 týdnů NT-proBNP ≥ 2 000 ng/l Urychlené vyšetření (do 2 týdnů)

- glykemie v žilní plazmě nalačno rovná nebo vyšší než 7,0 mmol/l po osmihodinovém lačnění (ověřit aspoň dvakrát) – a to i bez příznaků diabetu
- HbA1c vyšší než 48 mmol/mol

Pacienta s potvrzeným diabetem a současně srdečním selháním nebo jinou formou kardiovaskulárního onemocnění je vhodné následně předat do péče diabetologa k dokončení vyšetření přítomnosti cévních komplikací a nastavení optimální terapie.

Spolupráce při indikaci gliflozinů v terapii srdečního selhání HFrEF

Spolupráce při indikaci gliflozinů v terapii HFrEF u pacientů s DM

Glifloziny patří mezi velmi účinná antidiabetika, která je díky unikátnímu mechanismu účinku možné kombinovat prakticky se všemi dalšími antidiabetickými léky včetně inzulínu. Z hlediska diabetologického jsou dalšími zásadními pozitivy jejich nasazení snížení hmotnosti a krevního tlaku a prokázaná nefroprotektivita. Zásadní jsou však indikační omezení gliflozinů. Úhrada z veřejného pojištění je možná při preskripci diabetikům druhého typu lékaři specializací vnitřní lékařství, endokrinologie, diabetologie za těchto podmínek:

- **v dvojkombinaci s metforminem** u pacientů, u nichž použití maximálních tolerovaných dávek metforminu po dobu alespoň 3 měsíců společně s režimovými opatřeními nevedlo k uspokojivé kompenzaci diabetu definované hladinou **HbA1C nižší než 60 mmol/mol**.
- **v kombinaci s metforminem a inzulínem nebo inzulínem samotným** u pacientů, u nichž terapie metforminem a inzulínem nebo inzulínem samotným po dobu alespoň tří měsíců společně s režimovými opatřeními nevedla k uspokojivé kompenzaci diabetu definované hladinou **HbA1C nižší než 60 mmol/mol**.

Pokud pacient nesplňuje tato kritéria může diabetolog glifloziny předpsat pouze na úhradu pacientem. Je vhodné, pokud by kardiolog žádal preskripci gliflozinu po diabetologovi, aby pacienta v případě nesplnění kritérií na nutnost úhrady pacientem upozornil.

Indikace gliflozinů v terapii HFrEF – praktické aspekty

Ovlivnění hemodynamiky a krevního tlaku

Glifloziny příznivě ovlivňují průběh srdečního selhání u pacientů s DM2 i bez DM2. Dosud byly SGLT-2 inhibitory předepisovány diabetologem. Na základě nové indikace srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí může být dapagliflozin i empagliflozin předepisován kardiologem (zatím na plnou úhradu pacientem). Pro kardiology je proto nezbytné seznámit se s mechanismem účinku, s potenciálními interakcemi, možnými nežádoucími účinky a postavení této lékové skupiny v algoritmu léčby srdečního selhání HFrEF. K tomu je možné použít praktické návody a doporučení odborných společností (16, 17).

Glifloziny snižují glykemii navozením glykosurie. Samy o sobě však nezvyšují riziko hypoglykemie. Mechanistický účinek gliflozinů u srdečního selhání spočívá ve zvýšení diurézy. Glykosurie je spojená

s osmotickou diurézou. Diuretický efekt se projevuje na začátku léčby a pak se snižuje. U pacientů s HFrEF bez DM2 je diuretický efekt srovnatelný s pacienty s DM2. V této fázi po zahájení je někdy nutné redukovat dávku kličkových diuretik k zabránění hypovolemie. Je vhodné kontrolovat hmotnost a symptomy pacienta (stačí edukovat pacienta). Hemokoncentraci je možné monitorovat například změnou hematokritu před léčbou a v průběhu léčby glifloziny. Glifloziny nemají efekt na koncentraci natria a kalia, není nutná jejich monitorace nad rámce běžných laboratorních kontrol, které se u pacientů s HFrEF provádějí.

Glifloziny mírně snižují krevní tlak, tento rozdíl je však velmi malý (například jen 3–4 mmHg ve srovnání se stavem před léčbou). U pacientů s HFrEF a nízkým krevním tlakem (TK) není vhodné léčbu glifloziny zahajovat. U pacientů s normálním TK je vhodné v průběhu léčby TK kontrolovat (domácí monitorace TK). Vhodným krokem je také vyloučit antihypertenzní léky, které nemají prognostický dopad na HFrEF (blokátory kalciových kanálů, centrálně působící léky, alfa blokátory).

Ovlivnění funkce ledvin a použití gliflozinů u pacientů s onemocněním ledvin

Po zahájení terapie glifloziny dochází k přechodnému poklesu glomerulární filtrace (eGFR). Je vhodné znát hodnotu eGFR před zahájením terapie. Snížení eGFR je obvykle přechodné a mírné, glifloziny mají i u HFrEF zachovaný významný nefroprotektivní potenciál. Velkou výhodou gliflozinů je, že není nutná úprava jejich dávky podle funkce ledvin. Další výhodou je, že jejich použití není limitováno při pokročilejších stádiích onemocnění ledvin (dapagliflozin je možné použít až do hemodialýzy a empagliflozin při eGFR ≥ 20 ml/min). Glifloziny tedy nelze použít pouze u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin a na hemodialýze (SPC Forxiga, SPC Jardiance).

Nežádoucí účinky léčby glifloziny

Hlavním nežádoucím účinkem léčby glifloziny je riziko genitálních infekcí, zatímco výskyt infekcí močových cest nebyl ve většině studií zvýšen. U nediabetických pacientů s HFrEF bylo toto riziko nižší než při podávání SGLT-2 inhibitorů u pacientů s DM2T a vysokým KV rizikem v prevenci srdečního selhání. Přesto je nutné pacienty na toto riziko upozornit a pacienty edukovat ke zvýšené osobní hygieně. Při výskytu genitální infekce obvykle postačí lokální antimykotická léčba a není nezbytně nutné podávání gliflozinu přerušovat.

U diabetiků je třeba pamatovat na možnost rozvoje euglykemické ketoacidózy, a to zejména při těžších infekcích, horečnatých stavech a sepsi, kdy je vhodné přerušit léčbu glifloziny.

Postavení gliflozinů v algoritmu léčby HFrEF

Podle doporučení odborných společností jsou glifloziny považovány za jeden ze čtyř hlavních pilířů léčby HFrEF (kromě ACEI/ARB/ARNI, BB a MRA) (1). Léčba iSGLT2 je vhodná i pro pacienty, kteří z nějakého důvodu netolerují nebo mají kontraindikaci pro některou z výše uvedených lékových skupin. Výhodou gliflozinů je výborná tolerabilita. Efekt na morbiditu a mortalitu u HFrEF není závislý na dávce (6, 7).

Tab. 2. Praktická doporučení pro léčbu SGLT 2 inhibitory u pacientů s chronickým srdečním selháním (1)

PROČ?
Ke zmírnění symptomů, ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání a KV úmrtí
KOMU a KDY?
Indikace: Dospělí pacienti se symptomatickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí
Kontraindikace: Prokázaná přecitlivělost na lék
Nedoporučuje se: 1. Těhotné a kojící pacientky 2. Pacienti s DM 1. typu 3. Pacienti s anamnézou ketoacidózy vzniklé bez zjevných precipitujících faktorů 4. Nasazovat dapagliflozin pacientům při eGFR < 25 ml/min/1,73m ² , v léčbě lze však pokračovat až do dialýzy (platí pro všechny indikace). Nasazovat ani užívat empagliflozin při eGFR < 20 ml/min/1,73m ² (platí pouze pro srdeční selhání)
Skupiny pacientů vyžadující speciální pozornost 1. Pacienti s hypotenzí 2. Pacienti s ketoacidózou v anamnéze 3. Pacienti léčení inzulinem či inzulinovými sekretagogy 4. Pacienti léčení diuretiky 5. Pacienti s ICHDK a zvýšeným rizikem vývoje diabetické nohy 6. Pacienti s recidivujícími močovými či genitálními infekcemi
JAKÉ SGLT2 INHIBITORY A V JAKÉ DÁVCE?
Dapagliflozin 10 mg 1x denně (počáteční dávka odpovídá dávce cílové) Empagliflozin 10 mg 1x denně (počáteční dávka odpovídá dávce cílové)
KDE ZAHÁJIT A DÁLE VÉST LÉČBU?
U většiny pacientů lze zahájit ambulantně (i s přihlédnutím k úhradovým podmínkám nejčastěji na kardiologické, interní či diabetologické ambulanci). U pacientů se sklonem k hypoglykemiím či na kombinované hypoglykemizující léčbě vhodná konzultace s lékařem, u něhož je pacient léčen pro DM (diabetologem, internistou, praktickým lékařem) U pacientů s těžším srdečním selháním, se sklonem k hypotenzii, se sníženou eGFR či léčených vyššími dávkami diuretik vhodná konzultace s lékařem se zkušenostmi v léčbě srdečního selhání U pacientů hospitalizovaných pro CHSS lze léčbu zahájit již v nemocnici
JAK VÉST LÉČBU
Před zahájením léčby Změřit TK, hmotnost, stanovit eGFR Věnovat dostatečnou pozornost poučení pacienta (viz CO KOMUNIKOVAT S PACIENTEM) Pravidelné sledování stavu hydratace a TK v průběhu léčby Zvážit úpravu hypoglykemizující léčby (zejména při častějším výskytu hypoglykemií a u pacientů léčených inzulinem či inzulinovými sekretagogy) Zvážit úpravu antihypertenzivní léčby (zejména u pacientů s hypotenzí) Zvážit úpravu diuretické léčby (zejména u pacientů bez hypervolémie či se sníženou renální funkcí)
V průběhu léčby Pravidelné sledování TK a stavu hydratace, pravidelné kontroly eGFR (vždy před zahájením souběžné léčby léčivými přípravky potencionálně snižujícími funkci ledvin, nejméně 1x/rok u pacientů s normální renální funkcí a nejméně 2x až 4x ročně u pacientů s eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²)
ŘEŠENÍ PROBLÉMŮ
Hypotenze – pokles tlaku po zahájení léčby glifloziny je u většiny pacientů nevýrazný – asymptomatická hypotenze není důvodem k vysazení léčby glifloziny – u symptomatické hypotenze je vhodné zvážit redukci ostatních antihypertenzivně působících léků, v první řadě těch, které nemají příznivý vliv na prognózu a symptomy srdečního selhání
Hypohydratace – při mírné volumové depleci redukce diuretik, zvýšení perorálního příjmu tekutin – zvýšená diuréza navozená glifloziny je akcentována u diabetiků s výraznými hyperglykemiemi, napomoci pak může i úprava antidiabetické terapie
Pokles eGFR – po nasazení gliflozinů dochází díky ovlivnění renální hemodynamiky k mírnému poklesu eGFR (obvykle o 3–5 ml/min/1,73 m ²), tento pokles není důvodem k vysazení gliflozinu (jen pokud neklesá pod 20 ml/min/1,73 m ² při léčbě empagliflozinem, u dapagliflozinu není dolní hranice) – při významnějším poklesu je potřeba zvážit redukci diuretik a léků ovlivňujících systém renin–angiotenzin–aldosteron
Hypoglykemie – úprava antidiabetické léčby, úprava příjmu potravy
Interkurentní infekční/horečnaté onemocnění s omezeným příjmem potravy (sick days), větší chirurgický výkon v celkové anestezii – u diabetiků při nemožnosti pravidelného příjmu potravy gliflozin přechodně vysadit (19)
Genitální infekce – u nezávažných balanitid a vulvovaginitid není nutno léčbu přerušovat, ve většině případů dostačuje lokální antimykotická terapie (19)
Močové infekce – u závažnějších infekcí přerušit léčbu gliflozinem, standardní antibiotická léčba (19)

INZERCE

CO A JAK KOMUNIKOVAT S PACIENTEM**Vysvětlit očekávaný benefit (viz PROČ)****Vysvětlit možné nežádoucí účinky, poradit, jak jim předcházet a co dělat v případě jejich výskytu****1. Zvýšené riziko genitálních infekcí**

- riziko lze snížit důsledným dodržováním osobní hygieny
- při známkách infekce (svědění, výtok, vyrážka) nutno stav konzultovat s lékařem

2. Zvýšené riziko močových infekcí

- riziko lze snížit důrazem na pitný režim, bránit se prochlazením
- při známkách močové infekce (pálení či řezání při močení, bolesti v bedrech, zvýšení tělesné teploty) vyhledat lékaře

3. Zvýšené riziko Fournierovy gangrény

- vzácné onemocnění, ale život ohrožující, riziko vyšší u diabetiků
- při známkách budících podezření na toto onemocnění (bolest, citlivost, zarudnutí nebo otok v oblasti genitálií nebo hráze provázený horečkou nebo malátností) bezodkladně kontaktovat lékaře

4. Zvýšené riziko hypotenze a hypohydratace

- riziko lze snížit důrazem na pitný režim
- při závratích či slabosti stav konzultovat s lékařem

5. Zvýšené riziko hypoglykemie

- riziko je relevantní u diabetiků léčených další hypoglykemizující léčbou, při nasazení gliflozinu je vhodné pacienty reedukovat o příznacích a léčbě hypoglykemie

6. Zvýšené riziko diabetické ketoacidózy

- riziko je vyšší při přerušení léčby inzulinem – případné úpravy léčby vždy konzultovat s lékařem
- riziko zvyšuje nadměrná konzultace alkoholu – pokud k ní dojde, je vhodné následující den zvážit vynechání dávky
- riziko zvyšuje dieta s výrazným omezením příjmu sacharidů – před jejím zahájením je vhodné tento záměr konzultovat s lékařem
- při známkách ketoacidózy (nucení na zvracení, zvracení, bolest břicha, malátnost, dušnost) bezodkladně kontaktovat lékaře

Návrh úhradových podmínek pro glifloziny v léčbě HFREF

V době přípravy tohoto dokumentu není dosud uzavřené řízení ke stanovení úhrady pro glifloziny na úrovni Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). V současné době jsou navrhované podmínky úhrady definovány pro první molekulu této lékové skupiny v rozsahu oborů kardiologie a vnitřní lékařství takto:

Dapagliflozin je hrazen u pacientů s chronickým srdečním selháním s EF menší nebo rovnou 40 % a eGFR větší než 25 ml/min/1,73 m², u kterých i přes optimální léčbu přetrvává symptomatologie třídy NYHA

II až III. Optimální léčbou se rozumí léčba alespoň jedním inhibitorem ACE nebo inhibitorem AT1 receptoru a zároveň beta blokátorem a antagonistou mineralokortikoidního receptoru. Optimální léčba je podána v cílové dávce dle doporučení nebo v maximální tolerované dávce.

Pro definitivní úhradové podmínky je nutno vyčkat zveřejnění souhlasného stanoviska SÚKL a dohody držitelů molekul s plátcí. Úhradové podmínky pro empagliflozin budou vysoce pravděpodobně identické. Další molekuly, jako například sotagliflozin, mohou v budoucnosti tuto indikaci dále doplnit.

LITERATURA

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021.
- Lam CSP, Butler J. Victims of Success in Failure. Circulation 2020; 142(12): 1129–1131.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22): 2117–2128.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 380(4): 347–357.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377(7): 644–657.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 2019; 381(21): 1995–2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med 2020; 383(15): 1413–1424.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37(27): 2129–2200.
- PM, Ponikowski P, Anker SD et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2019; 21(10): 1169–1186.
- Writing C, Maddox TM, Januzzi JL, Jr. et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol 2021; 77(6): 772–810.
- B, Coats AJS, Tsutsui H et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. Eur J Heart Fail 2021; 23(3): 352–380.
- F. Patofyziologie a diagnostika srdečního selhání. In: Táborský M KJ, Linhart A et al. Kardiologie, IV. Srdeční selhání. Česká kardiologická společnost, z.s. 2021: 634.
- UK NICE guideline 106: Chronic heart failure in adults: diagnosis and management (12/12/2018), <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106>.
- Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu Za ČDS: J. Škrha TP, M. Prázný, M. Kvapil Revize ze dne: 31. 5. 2020 https://www.diab.cz/dokumenty/Standardy_DM.pdf.
- American Diabetes A. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care 2021; 44(Suppl 1): S111–S124.
- Honigberg MC VO, Vaduganathan M. Practical Considerations for the Use of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Heart Failure. Circ Heart Fail 2020 Feb; 13(2):e006623. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006623. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32059632; PMCID: PMC7543063.
- Špinar J, Málek F, Špinarová L, Vítovec J, Táborský M, Linhart A. Úprava guidelines ACC pro léčbu srdečního selhání v roce 2021 Cor et Vasa 2021; 63(2): 264–270 | DOI: 10.33678/cor.2021.033.
- Málek F, Melenovský V, Krejčí J et al. Stanovisko výboru České asociace srdečního selhání ČKS k organizaci ambulancí srdečního selhání. Cor Vasa 2020; 62: 309–313.
- Engelhardt K, Ferguson M, Rosselli JL. Prevention and Management of Genital Mycotic Infections in the Setting of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. Ann Pharmacother 2021; 55(4): 543–548.
- Táborský M, Skála T, Lazárová M et al. Trends in the treatment and survival of heart failure patients: a nationwide population-based study in the Czech Republic. ESC Heart Failure 2021, DOI:10.1002/ehf2.13559.