

ESC 2022 a studie DELIVER

Jindřich Špinar, Lenka Špinarová, Jiří Vítovec

I. interní kardioangiologická klinika, FN u sv. Anny a LF MU, Brno

Ve dnech 25.–29. 8. 2022 probíhal Evropský kardiologický sjezd v Barceloně a hlavním tématem sjezdu byly SGLT2 inhibitory a především výsledky studie DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart failure). Glifloziny – SGLT2 inhibitory jsou novou lékovou skupinou, původně objevenou jako antidiabetika, nyní však již používané i jako antihypertenziva a jako léky na srdeční selhání. V poslední době je často zmiňován pozitivní metabolický efekt, především snížení glykemie, glykovaného hemoglobinu a kyseliny močové. Pozitivní je i jejich efekt na snížení hmotnosti. U nemocných se srdečním selháním již mají jasná data u pacientů se sníženou ejekční frakcí, ale jsou již i studie u pacientů se zachovalou ejekční frakcí. V poslední době se jejich indikace rozšiřuje i na nemocné s akutním srdečním selháním. Pozitivní je, že se dostaly i do evropských a amerických doporučení pro léčbu srdečního selhání, která byla v loni a předloni publikována.

Mechanismus účinku gliflozinů je jednoduchý. Glukóza se, jako cenný zdroj energie, kompletně vstřebává zpět do organismu. V ledvinách je za toto zpětné vstřebávání zodpovědný takzvaný ko-transportér SGLT2. SGLT 2 „posílá“ zpět do oběhu 90 % glukózy, o vstřebání zbývajících množství se stará jeho „kolega“, ko-transportér SGLT 1, který je přítomen i v jiných částech těla, především ve střevech. Glifloziny jsou molekuly, které umí zablokovat účinek klíčového SGLT 2. Praktickým důsledkem je vyloučení až 70 g glukózy močí za den, což představuje množství energie získané přibližně jedním hlavním jídlem. Při léčbě se pak kromě glykemie snižuje i hmotnost pacienta a laicky řečeno pacient nadbytečný cukr vymočí. Poslední data ale ukazují, že mechanismus účinku gliflozinů je mnohem širší, že mají kardioprotektivní a nefropotektivní efekt a především, že mají pozitivní metabolický efekt a snižují hmotnost nemocných.

SGLT2 inhibitory získaly již v roce 2015 první data o příznivém efektu na nemocné se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí. V poslední době se jejich data ale rozšiřují i na nemocné se zachovalou ejekční frakcí. V roce 2021 byla publikována studie EMPEROR Preserved (1). Jednalo se o dvojité slepou studii, do které bylo zařazeno 5 988 pacientů se srdečním selháním NYHA II–IV a ejekční frakcí > 40 %, kteří byli randomizováni na empagliflozin (10 mg denně) nebo placebo. Primární cíl byl složený: kardiovaskulární úmrtí a hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání. V průměrné době sledování 26,2 měsíců se primární cíl vyskytl u 415 ze 2 997 (13,8 %) nemocných na empagliflozinu a u 511 z 2 991 (17,1 %) nemocných na placebo ($p < 0,001$). Tento výsledek byl především z důvodu hospitalizace pro srdeční selhání. Pozitivní efekt empagliflozinu byl bez ohledu na ejekční frakci < 50 %, 50–60 %, > 60 % a bez ohledu na přítomnost diabetes mellitus. Počet hospitalizací byl nižší u nemocných na empagliflozinu ($p < 0,001$). Nekomplikovaný urogenitální zánět a hypotenze byly častěji hlášeny na empagliflozinu. V roce 2022 byla publikována subanalýza potvrzující, že empagliflozin zlepšuje i kvalitu života. Empagliflozin snižuje kardiovaskulární úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání a kvalitu života u pacientů se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí bez ohledu na přítomnost diabetes mellitus.

Na ESC 2022 prezentoval prof Solomon z Harvardu studii DELIVER, která současně vyšla v časopise New England Journal of Medicine (2). Studie potvrzuje příznivý efekt gliflozinů, konkrétně dapagliflozinu, u nemocných se srdečním selháním a zachovalou a mírně sníženou ejekční frakcí.

Screenováno bylo 10 418 nemocných ve 353 centrech ve 20 zemích. Studie DELIVER randomizovala 6 263 nemocných se srdečním selháním a ejekční frakcí nad 40 % na dapagliflozin 10 mg denně a placebo, přidané k zavedené medikaci. Základní charakteristiku nemocných ukazuje tabulka 1.

Primární cíl bylo zhoršení srdečního selhání definované jako neplánovaná hospitalizace nebo urgentní návštěva pro srdeční selhání nebo kardiovaskulární úmrtí. Průměrná doba sledování byla 2,3 roky a primární cíl se vyskytl 512 z 3 131 (16,4 %) na dapagliflozinu a u 610 z 3 132 (19,5 %) na placebo. Počet kardiovaskulárních úmrtí a prvních či opakovaných hospitalizací byl nižší na dapagliflozinu než na placebo. Hlavní výsledky ukazuje tabulka 2 a obrázek 1.

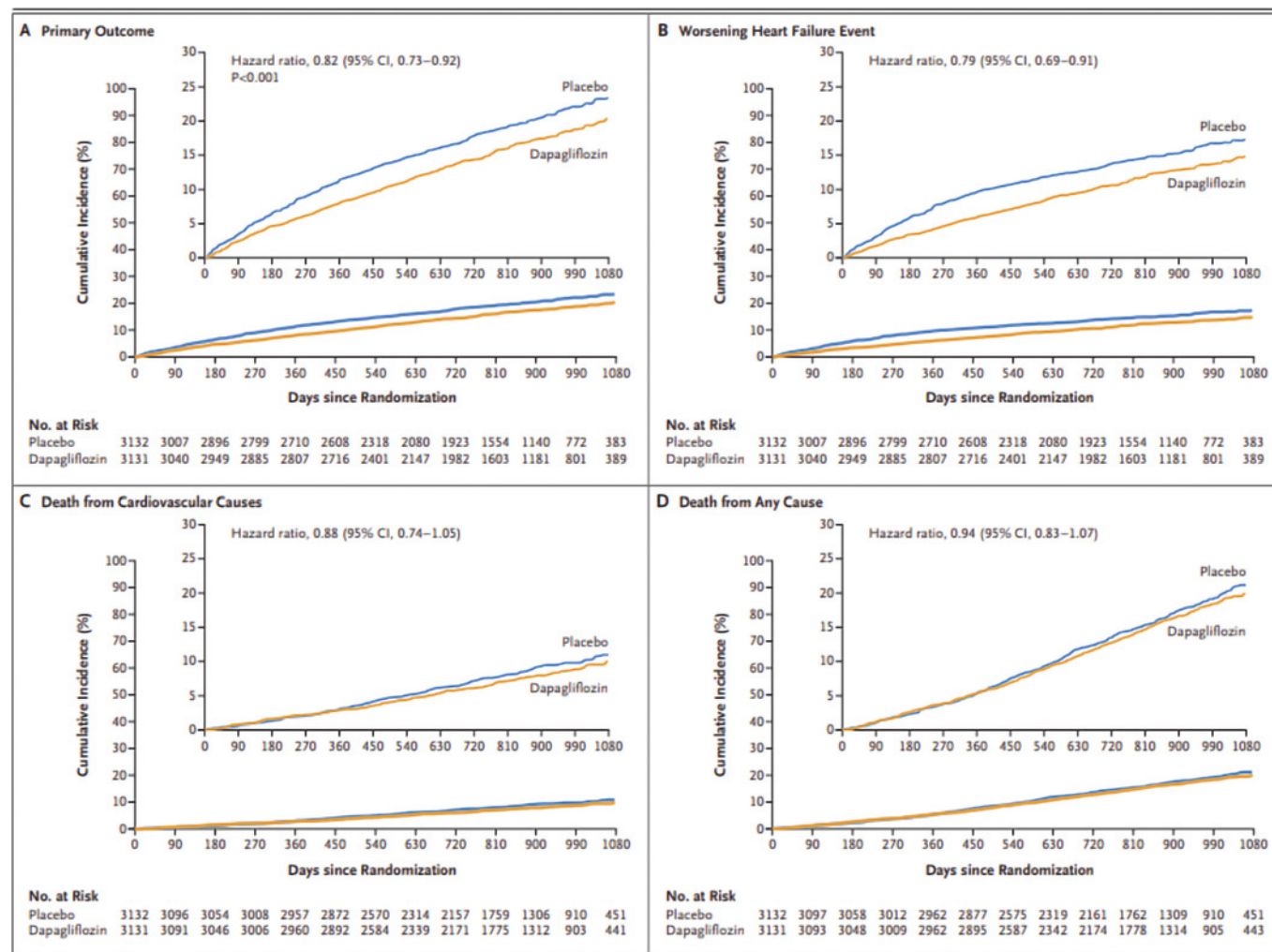
V předchozí studii DAPA HF dapagliflozin snižoval riziko srdečního selhání či kardiovaskulární úmrtí u nemocných se srdečním selháním

Tab. 1. Základní charakteristika nemocných ve studii DELIVER

	Dapagliflozin n = 3131	Placebo n = 3132
Věk (roky)	71,8 + 9,6	71,5 + 9,5
Ženy počet (%)	1364 (43,6)	1383 (44,2)
NYHA třída II počet (%)	2314 (73,9)	2399 (76,6)
NYHA třída III počet (%)	807 (25,8)	734 (23,1)
NYHA třída IV počet (%)	10 (0,3)	8 (0,3)
Ejekční frakce průměr (%)	54,0 + 8,6	54,3 + 8,9
< 49 % počet (%)	1067 (34,1)	1049 (33,5)
50–59 % počet (%)	1133 (36,2)	1123 (35,8)
≥ 60 % počet (%)	931 (29,7)	960 (30,7)
Diabetes mellitus počet (%)	1401 (44,7)	1405 (44,9)
Hypertenze	2755 (88,0)	2798 (89,3)
GFR (ml/min/1,73 m ²)	61+19	61+19

Tab.2. Hlavní výsledky studie DELIVER

	Dapagliflozin (n = 3131)	Placebo (n = 3132)	p
Primární cíl n (%)	512 (16,4)	610 (19,5)	< 0,001
Hospitalizace či urgentní návštěva pro srdeční selhání	368 (11,8)	455 (14,5)	NA
Hospitalizace pro srdeční selhání	329 (10,5)	418 (13,3)	NA
Urgentní návštěva pro srdeční selhání	60 (1,9)	78 (2,5)	NA
Zhoršení srdečního selhání nebo kardiovaskulární úmrtí	815 (11,8)	1057 (15,3)	< 0,001
Kardiovaskulární úmrtí	231 (7,4)	261 (8,3)	NA
Úmrtí z jakékoliv příčiny	497 (15,9)	526 (16,8)	NA
Nežádoucí příhoda	3126 (43,5)	3127 (45,5)	NA

Obr. 1. Výsledky studie DELIVER

a ejekční frakcí 40 % a méně. Studie DELIVER rozšiřuje tyto výsledky na nemocné s ejekční frakcí nad 40 % a plně tak podporuje výsledky studie EPMEROR Preserved s empagliflozinem u nemocných se srdečním selháním a ejekční frakcí 40 % a více. Tyto výsledky ukazují, že SGLT2 inhibitory jsou prospěšné u všech nemocných se srdečním selháním bez ohledu na ejekční frakci.

LITERATURA

1. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385:1451–61.
2. Solomon SC, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *NEJM.* DOI:10.1056/Moa2206286.

Poslední doporučení amerických kardiologických společností (American Heart Association, American College of Cardiology a Heart Failure Society of America) dávají SGLT2 inhibitorům třídu IIa a úroveň znalostí B pro léčbu srdečního selhání s mírně sníženou a zachovalou ejekční frakcí (3). Studie DELIVER toto podporuje, a to přesto, že kardiovaskulární úmrtí nebylo v této studii statisticky významně sníženo.

3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guidelines for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):e263–e421.