

# Dapagliflozin a srdeční selhání

(Dapagliflozin and heart failure)

Jindřich Špinar, Lenka Špinarová, Jiří Vítovec

Interní kardioangiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

## INFORMACE O ČLÁNKU

### Historie článku:

Vložen do systému: 9. 11. 2020

Přijat: 15. 11. 2020

Dostupný online: 23. 11. 2020

### Klíčová slova:

Dapagliflozin

Inhibitory SGLT2

Renální funkce

Srdeční selhání

## SOUHRN

Diabetes mellitus 2. typu je často přítomen u nemocných se srdečním selháním a je spojen s vysokou morbiditou a mortalitou. V posledních letech byly zaznamenány významné pokroky v léčbě diabetes mellitus 2. typu (DM2T) s několika antidiabetiky s neutrálními, či dokonce pozitivními kardiovaskulárními účinky. Především ovlivnění srdečního selhání některými z nich, jako jsou inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4), agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1) a inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2). Odborné stanovisko Evropské kardiologické společnosti/Asociace srdečního selhání bylo publikováno v říjnu 2019 a v červnu 2020.

Dapagliflozin, představitel inhibitorů SGLT2, byl testován ve třech velkých mortalitních klinických studiích DECLARE, DAPA-HF a ve studii DAPA-CKD. Přinášíme hlavní výsledky těchto klinických studií, především se zaměřením na dapagliflozin a ovlivnění srdečního selhání.

© 2020, ČKS.

## ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is common in patients with chronic heart failure and is associated with high morbidity and mortality. Significant advances have recently occurred in the treatment of T2DM and cardiovascular diseases. Several new glucose lowering drugs have shown either neutral or positive cardiovascular effect especially on hospitalisations, but also on mortality. Some of these drugs have safety characteristics with strong practical implication in heart failure, for example dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4), glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1) and sodium-glucose co-transporters type 2 inhibitors (SGLT-2). Position paper of the European Society of Cardiology/Heart Failure Association was published in October 2019 and in June 2020.

Dapagliflozin as a representative of SGLT2 inhibitors was tested in three big clinical trials DECLARE, DAPA-HF, and DAPA-CKD. We present the main results of these trials, with the main attention of the influence of dapagliflozin on heart failure.

### Keywords:

Dapagliflozin

Heart failure

Renal functions

SGLT2 inhibitors

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je často přítomen (20–40 %) u nemocných se srdečním selháním a je spojen s vysokou morbiditou a mortalitou.<sup>1,2</sup> Zvýšený glykovaný hemoglobin je jedním z ukazatelů prognózy neléčených diabetiků. Jakmile však začnou být léčeni perorálními antidiabetiky, vztah mezi glykovaným hemoglobinem a prognózou přestává být lineární. Za optimální se v současné době považuje hodnota glykovaného hemoglobinu 7,0–7,9 % a tuto optimální kontrolu doporučují i evropské guidelines pro léčbu srdečního selhání z roku 2016,<sup>3,4</sup> i když někteří autoři tuto těsnou kontrolu zpochybňují a vysvětlují to zvýšeným rizikem hypoglykemie. Společně s glykemií by měla být samozřejmě správná kontrola krevního tlaku, hmotnosti a cholesterolu.<sup>5,6</sup>

Nová perorální antidiabetika, jako jsou inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4), agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1) a inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) však mají pravděpodobně ještě i jiný kardiovaskulární efekt, než je kontrola diabetes mellitus, a mluvíme o pleiotropním účinku, který zahrnuje např. renoprotektivní účinek (inhibitory SGLT2), hypolipidemický účinek (všechny tři skupiny), gastrointestinální účinek (inhibitory DPP-4 a agonisté receptoru pro GLP-1), účinek na játra a pankreas (všechny tři skupiny), antihypertenzní účinek (všechny tři skupiny) či přímý efekt na srdeční metabolismus (inhibitory SGLT2). Kardiovaskulární klinické studie z posledních let prokázaly

**Adresa pro korespondenci:** Prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC, Interní kardioangiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: jindrich.spinar@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2020.103

ly pozitivní efekt na snížení morbiditu a mortality především u agonistů receptoru pro GLP-1 a inhibitorů SGLT2.<sup>6</sup>

Již od roku 2008 Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) a Evropská léčivá agentura (European Medicines Agency, EMA) vyžadují u nových perorálních antidiabetik průkaz kardiovaskulární bezpečnosti, protože některé klinické studie naznačovaly možnost zvýšení kardiovaskulárních příhod, především srdečního selhání. Většina klinických studií měla jako primární cílový ukazatel mortalitu, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozkovou příhodu a jako kombinovaný cílový ukazatel hospitalizace pro srdeční selhání. Ve většině těchto studií měli nemocní diabetes mellitus 2. typu a současně byli v kardiovaskulární sekundární prevenci, v poslední době se však objevují i studie u nemocných v primární prevenci, a dokonce bez diabetes mellitus.<sup>5,7–11</sup>

### Inhibitory sodíko-glukózového kontransportéru 2 (SGLT2)

Inhibitory SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin a ertugliflozin) působí zcela jiným principem než inhibitory DPP-4 a agonisté receptoru pro GLP-1, a to inhibicí renální reabsorbce glukózy. Tyto přípravky v klinických studiích prokázaly nejvíce kardioprotektivní efekt (tabulka 1) a odborné stanovisko ESC k jejich užití bylo publikováno v letošním roce.<sup>5,11</sup>

V první z těchto studií EMPA-REG OUTCOME s empagliflozinem u diabetiků 2. typu v sekundární prevenci došlo ke 14% snížení primárního cílového ukazatele s 38% snížením celkové mortality (3,7 % vs. 5,9 %) a současně s významným snížením hospitalizací pro srdeční selhání (2,7 % vs. 4,1 %).<sup>12</sup> Tyto vysoce pozitivní výsledky potvrzuje i metaanalýza studií s empagliflozinem. Proto je empagliflozin doporučen již v guidelines pro léčbu srdečního selhání z roku 2016.<sup>3,4,13</sup>

Program CANVAS zahrnuje celkem dvě studie CANVAS a CANVAS-R, kdy 66 % nemocných je v sekundární prevenci a 34 % v primární prevenci.<sup>14</sup> Léčba canagliflozinem signifikantně o 14 % snížila primární cílový ukazatel oproti placebu, hospitalizace pro srdeční selhání byly sníženy o 33 %.

Podobně studie CREDENCE s canagliflozinem prokázala pozitivní efekt tohoto léku především na renální funkci s 34% redukcí zhoršení ledvinových funkcí u nemocných na optimální dávce inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nebo All antagonistů. Navíc tato studie prokázala významné snížení primárního cílového ukazatele a hospitalizací pro srdeční selhání (poměr rizik [HR] 0,69, interval spolehlivosti [CI] 0,57–0,83,  $p < 0,01$ ), což potvrzuje teorii, že inhibitory SGLT2 by mohly být kardiorenálně protektivní a snižovat množství hospitalizací pro srdeční selhání i u nemocných se sníženými renálními funkcemi.

Konečné výsledky studie DECLARE byly prezentovány na kongresu American Heart Association (AHA) v Chicagu v listopadu 2018 a současně publikovány v časopise *New England Journal of Medicine*.<sup>9,15,16</sup>

Během run-in periody bylo zařazeno 25 698 nemocných, ze kterých 17 160 splnilo vstupní kritéria, z toho 6 971 (40,6 %) mělo potvrzené kardiovaskulární onemocnění a 10 189 (59,4 %) mělo více rizikových faktorů. Celkem 3 962 nemocných ukončilo studii předčasně, na dapagliflozinu 1 811 z 8 574 (21,1 %), na placebu 2 151 z 8 569 (25,1 %) a celková doba sledování dosáhla 69 547 paciento-roků.

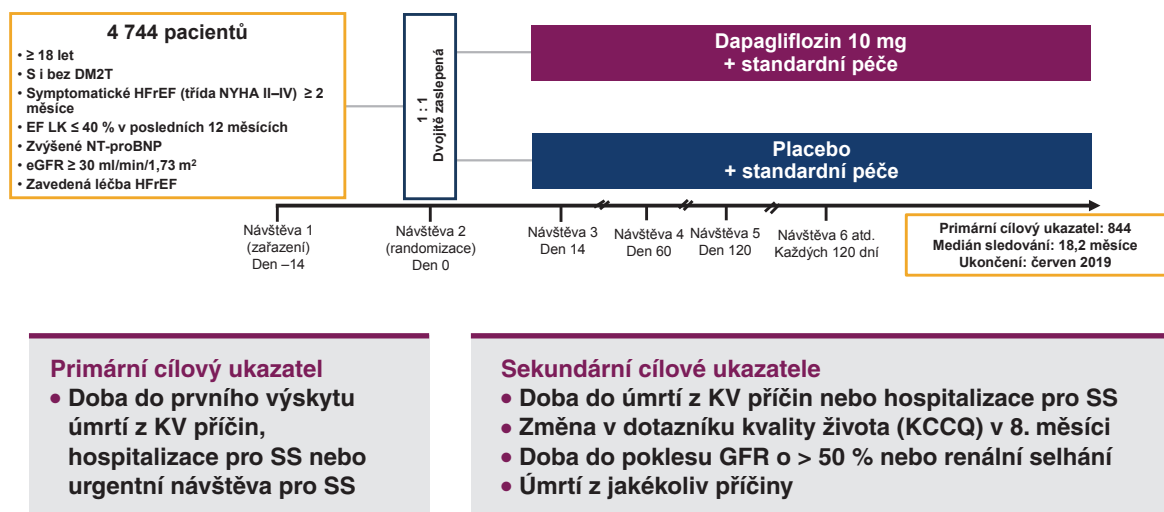
Dapagliflozin měl pozitivní vliv na různé kardiovaskulární rizikové faktory: pacienti na dapagliflozinu měli nižší hodnotu glykovaného hemoglobinu, během studie navíc 9,5 % nemocných na dapagliflozinu dostalo léčbu agonisty receptoru pro GLP-1 a 11,4 % na placebu. Otevřenou léčbu inhibitory SGLT2 dostalo na dapagliflozinu 3,4 %, zatímco na placebu 6,1 %. Nemocní na dapagliflozinu měli nižší hmotnost o 1,8 kg, nižší systolický krevní tlak o 2,7 mm Hg a nižší diastolický krevní tlak o 0,7 mm Hg.

Dapagliflozin splnil předdefinované kritérium pro noninferioritu pro MACE (závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody, úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu a ischemická cévní mozková příhoda) (8,8 % vs. 9,4 %,  $p < 0,001$  pro noninferioritu). Dapagliflozin vedl k nižšímu výskytu úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizací pro srdeční selhání (4,9 % vs. 5,8 %,  $p = 0,005$ ), což byla jasná superiorita pro dapagliflozin. Tento cíl byl splněn především díky nižšímu počtu hospitalizací pro srdeční selhání a tento výsledek byl podobný u ne-

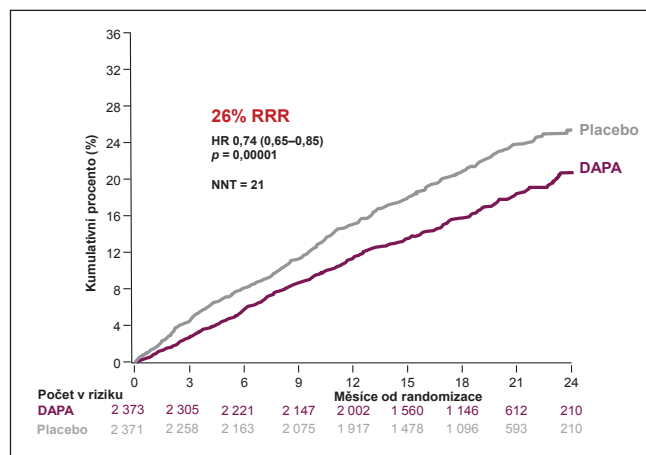
**Tabulka 1 – Studie s inhibitory SGLT2**

Medikace	Studie	Počet pacientů	Charakteristika pacientů	Hospitalizace pro srdeční selhání (HR, 95% interval spolehlivosti)	p
Empagliflozin	EMPA-REG OUTCOME	7 020	Potvrzené ASKVO	0,65 (0,50–0,85)	0,002
Empagliflozin	EMPEROR-Reduced	3 730	Srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí	0,65–0,86	0,001
Canagliflozin	CANVAS	10 142	Potvrzené ASKVO v 66 %, rizikové faktory v 34 %	0,67 (0,52–0,87)	–
Canagliflozin	CREDENCE	4 401	Renální onemocnění	0,61 (0,47–0,80)	< 0,001
Dapagliflozin	DECLARE-TIMI 58	17 160	Potvrzené ASKVO v 41 %, rizikové faktory v 59 %	0,73 (0,61–0,88)	–
Dapagliflozin	DAPA-HF	4 744	Symptomatické srdeční selhání	0,70 (0,59–0,83)	0,009
Dapagliflozin	DAPA-CKD	4 304	Snížené renální funkce	0,71 (0,55–0,92)	0,009

ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; HR – poměr rizik.



Obr. 1 – Uspořádání studie DAPA-HF. Posouzení dapagliflozinu u nemocných s chronickým HFrEF s i bez DM2T.<sup>3,7,12,23</sup> DM2T – diabetes mellitus 2. typu; EF – ejekční frakce; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; GFR – glomerulární filtrace; HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; KV – kardiovaskulární; LK – levá komora; SS – srdeční selhání.



Obr. 2 – Primární cílový ukazatel: úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání nebo urgentní návštěva pro srdeční selhání. DAPA – dapagliflozin; HR – poměr rizik; NNT – number needed to treat; RRR – snížení relativního rizika.

McMurray J. Presentation at: European Society of Cardiology Congress. September 1, 2019; Paris, France.

mocných s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním i bez něj (7,8 % vs. 9,3 %) a u nemocných s vícečetnými rizikovými faktory bez kardiovaskulárního onemocnění (2,8 % vs. 3,4 %). Samozřejmě u nemocných s vícečetnými rizikovými faktory byl tento výskyt téměř třikrát nižší než u nemocných s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním. U nemocných s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním byl výskyt MACE 13,9 % vs. 15,3 %, zatímco u nemocných pouze s rizikovými faktory se nelišil (5,3 % vs. 5,2 %).

Renální kompozitní cílový ukazatel byl 4,3 % na dapagliflozinu a 5,6 % na placebo ( $p < 0,01$ ), počet úmrtí byl statisticky nevýznamně nižší na dapagliflozinu 6,2 % vs. 6,6 %. Během celé studie došlo k 3 724 (43,4 %) nežádoucím účinkům u nemocných léčených dapagliflozinem a u 3 871 (45,2 %) nemocných na placebo, z čehož jako závažné bylo

hlášeno 2 925 (34,1 %) účinků na dapagliflozinu a 3 100 (36,2 %) na placebo. Hypoglykemií bylo méně při aktivní léčbě: 58 (0,7 %) dapagliflozin, 83 (1,0 %), placebo ( $p = 0,02$ ), naopak ketoacidóza bylo při aktivní léčbě více: 27 (0,3 %), resp. 12 (0,1 %) ( $p = 0,02$ ). Tento výskyt byl ale celkově tak nízký, že z něj nelze dělat větší závěry. Zhoršení renálních funkcí bylo častější na placebo, urogenitální infekce na dapagliflozinu. Fourniérová gangréna (polymikrobiální infekce mužského genitálu) byla zaznamenána v jednom případě u pacientů léčených dapagliflozinem a v pěti případech pacientů užívajících placebo. Výskyt nádorového onemocnění močového měchýře byl v 0,3 % na dapagliflozinu a v 0,5 % na placebo ( $p = 0,02$ ).

Na studii DECLARE navazuje studie DAPA-HF prezentovaná na kongrese ESC v Paříži na začátku září 2019. Studie DAPA-HF je první klinická studie s inhibitory SGLT2 dapagliflozinem u nemocných se srdečním selháním s i bez diabetes mellitus. Studie screenovala 8 134 nemocných a randomizovala 4 744 nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí ( $< 40$  %) na dapagliflozin 10 mg (2 373 nemocných) a placebo (2 371 nemocných), přidané ke standardní léčbě inhibitory ACE, AII antagonisty nebo sacubitril/valsartanem (94 %), k beta-blokátorům (96 %) a blokátorům mineralokortikoidních receptorů (71 %). Uspořádání studie ukazuje obrázek 1. Primárním cílovým ukazatelem bylo zhoršení srdečního selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Průměrná doba sledování dosahovala 18,2 měsíce. Základní charakteristika nemocných byla podobná registrům srdečního selhání a polovina nemocných (58 %) neměla diabetes mellitus. Průměrný věk byl 66 let a 23 % bylo žen. Průměrná ejekční frakce byla 31 %, 68 %, resp. 67 % nemocných bylo ve třídě NYHA (New York Heart Association) II, 31 %, resp. 32 % ve třídě NYHA III a 1 % ve třídě NYHA IV (tabulky 2 a 3).

Primárním cílovým ukazatelem bylo úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání či urgentní návštěva pro srdeční selhání a dapagliflozin snížil tento primární cílový ukazatel o 26 % ( $p < 0,00001$ ) (obr. 2). První epizoda zhoršení pro srdeční selhání byla

**Tabulka 2 – Vstupní charakteristika ve studii DAPA-HF**

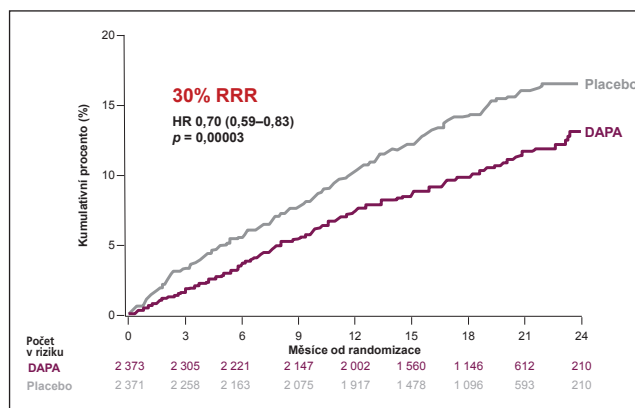
	Dapagliflozin (n = 2 373)	Placebo (n = 2 371)
Věk (roky)	66,2 ± 11,0	66,5 ± 10,8
Ženy, n (%)	564 (23,8)	545 (23,0)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,2 ± 6,0	28,1 ± 5,9
Běloši	1 662 (70 %)	1 671 (70,5 %)
NYHA, n (%)		
II	1 606 (67,7)	1 594 (67,4)
III	747 (31,5)	751 (31,7)
IV	20 (0,8)	23 (1,0)
Srdeční frekvence	71,5 ± 11,6	71,5 ± 11,8
STK (mm Hg)	122,0 ± 16,3	121,6 ± 16,3
Ejekční frakce (%)	31,2 ± 6,7	30,9 ± 6,9
Medián NT-proBNP (pg/ml)	1 428	1 446
Fibrilace síní, n (%)	916 (38,6)	902 (38,0)
Hospitalizace pro srdeční selhání, n (%)	1 124 (47,4)	1 127 (57,3)
Diabetes mellitus, n (%)	993 (41,8)	990 (41,8)
GFR průměr (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	66,0 ± 19,6	65,5 ± 19,3
ICD, n (%)	622 (26,2)	620 (26,1)
BIV, n (%)	190 (8,0)	164 (5,9)

BIV – biventrikulární stimulace; BMI – index tělesné hmotnosti; GFR – glomerulární filtrace; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B; NYHA – New York Heart Association; STK – systolický krevní tlak.

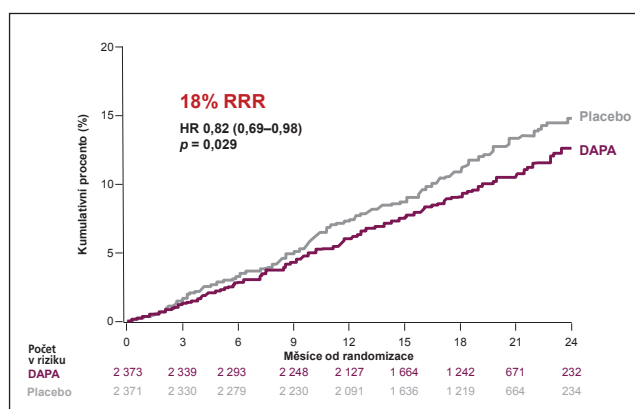
**Tabulka 3 – Vstupní medikace pro srdeční selhání a diabetes mellitus ve studii DAPA-HF**

	Dapagliflozin (n = 2 373)	Placebo (n = 2 371)
<b>Medikace pro srdeční selhání, n (%)</b>		
Diuretika	2 216 (93,4)	2 217 (93,5)
Inhibitory ACE	1 332 (56,1)	1 329 (56,1)
Sartany	675 (28,4)	632 (26,7)
Sacubitril/valsartan	250 (10,5)	258 (10,9)
Beta-blokátory	2 278 (96,0)	2 280 (96,2)
Blokátory mineralokortikoidních receptorů	1 696 (71,5)	1 674 (70,6)
Digitalis	445 (18,8)	442 (18,6)
<b>Medikace na snížení glykemie, n (%) (jen pro nemocné s DM)</b>		
Biguanidy	504 (50,8)	512 (51,7)
Sulfonylurea	228 (23,0)	210 (21,2)
Inhibitory DPP-4	161 (16,2)	149 (15,1)
Agonisté receptoru pro GLP-1	11 (1,1)	10 (1,0)
Inzulín	274 (27,6)	266 (26,9)

ACE – angiotenzin konvertující enzym; DM – diabetes mellitus; DPP-4 – dipeptidylpeptidáza-4; GLP-1 – glukagonu podobný peptid 1. Poznámka: 993 (41,8 %) nemocných na dapagliflozinu a 990 (41,7 %) na placebo mělo diabetes mellitus.

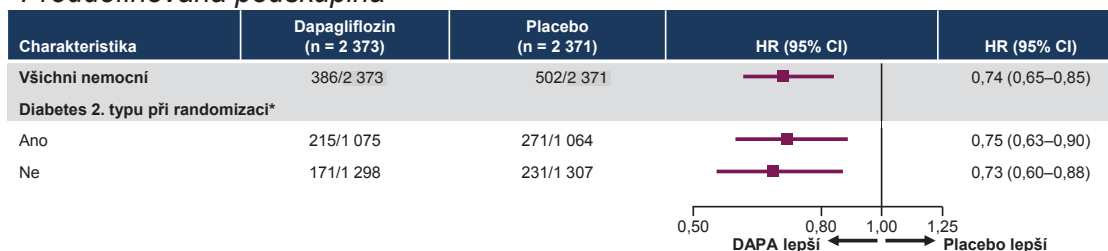
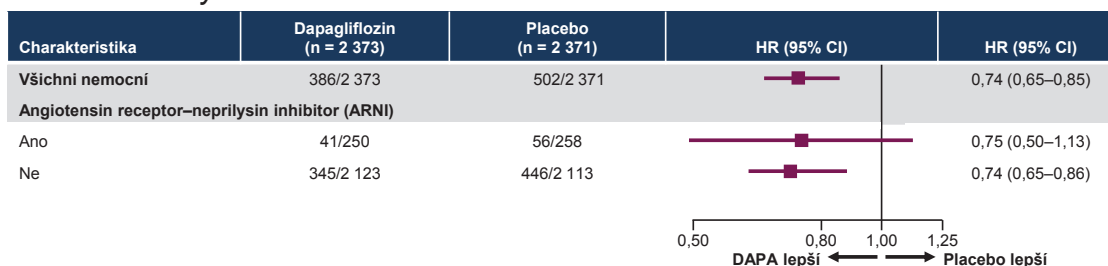
**Obr. 3 – Součásti primárního cílového ukazatele: první epizoda zhoršení srdečního selhání. DAPA – dapagliflozin; HR – poměr rizik; RRR – snížení relativního rizika.**

McMurray J. Presentation at: European Society of Cardiology Congress. September 1, 2019; Paris, France.

**Obr. 4 – Součásti primárního cílového ukazatele: úmrtí z kardiovaskulárních příčin. DAPA – dapagliflozin; HR – poměr rizik; RRR – snížení relativního rizika.**

McMurray J. Presentation at: European Society of Cardiology Congress. September 1, 2019; Paris, France.

snížena o 30 % ( $p < 0,00003$ ) (obr. 3) a riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin o 18 % ( $p = 0,029$ ) (obr. 4). O 17 % bylo sníženo i riziko celkového úmrtí ( $p = 0,022$ ). Zajímavé bylo, že nebyl zaznamenán rozdíl u nemocných s diabetes mellitus 2. typu či bez diabetu, ani podle toho, zda užívali či neužívali ARNI (sacubitril valsartan – angiotensin receptor–neprilysin inhibitor) (obr. 5). Bezpečnostní profil dapagliflozinu byl vynikající, pro nežádoucí příhody byla léčba přerušena u 4,7 % pacientů užívajících dapagliflozin a u 4,9 % pacientů užívajících placebo. U pacientů s renální insuficiencí se vyskytly nežádoucí příhody v 6,5 % na dapagliflozinu a v 7,2 % na placebo. Velmi významné bylo hodnocení kvality života, kdy na dapagliflozinu se zlepšilo o 15 % více nemocných ( $p < 0,001$ ) a zhoršilo se o 16 % méně nemocných ( $p < 0,001$ ). Autoři uzavírají, že inhibitory SGLT2 (dapagliflozin) se v budoucnosti stanou léky pro chronické srdeční selhání s i bez diabetes mellitus.<sup>11,17,18</sup> Je však nutné upozornit i na možnou polypragmazi, pacienti se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) a ischemickou chorobou srdeční (ICHs) by měli užívat: kyselinu acetylsalicylovou ± ticagrelor/prasugrel, diuretikum, beta-blokátor, spironolakton, sacubitril/

*Předdefinovaná podskupina**Post-hoc analýza***Obr. 5 – Analýza podskupin podle výskytu diabetes mellitus či užívání ARNI. HR – poměr rizik.**\* Definice diabetes mellitus 2. typu – buď anamnéza DM 2. typu, nebo  $HbA_{1c} \geq 6,5$  % při randomizaci.

McMurray J. Presentation at: European Society of Cardiology Congress. September 1, 2019; Paris, France.

valsartan (inhibitor ACE nebo sartan), statin a inhibitor SGLT2 = minimálně devět tablet za den, spíše více. Přesto ale data pro dapagliflozin jsou naprosto přesvědčivá.<sup>19</sup>

Na evropském kardiologickém sjezdu v září 2020 byla publikována data ze studie EMPEROR-Reduced s podobným uspořádáním, ale s empagliflozinem. Tato studie potvrdila snížení hospitalizací pro srdeční selhání, ale neprokázala snížení mortality.<sup>20,21</sup> Studie DAPA-HF a EMPEROR-Reduced jsou tedy dvě velké mortalitní studie s inhibitory SGLT2 u srdečního selhání s i bez diabetes mellitus, a očekává se proto změna v indikaci pro inhibitory SGLT2 v této indikaci na IA – tedy jsou vždy indikovány. Tomu odpovídá i postavení FDA v USA, který v květnu letošního roku schválil dapagliflozin pro léčbu srdečního selhání a vydal pozitivní hodnotící zprávu pro dapagliflozin v léčbě HFrEF.<sup>22</sup>

Na podzim roku 2020 byla publikována třetí velká mortalitní studie s dapagliflozinem, tentokrát u nemocných s chronickým renálním selháním s i bez diabetes mellitus 2. typu.<sup>23</sup> Studie randomizovala 4 304 nemocných s odhadovanou glomerulární filtrací 25–75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na 10 mg dapagliflozinu denně nebo placebo. Primárním cílovým ukazatelem byl pokles glomerulární filtrace o 50 % nebo terminální selhání ledvin nebo úmrtí z renálních či kardiovaskulárních příčin.

Průměrná doba sledování činila 2,4 roku a primární cílový ukazatel se vyskytl u 197 z 2 152 nemocných (9,2 %) ve skupině léčené dapagliflozinem oproti 312 z 2 152 nemocných (14,5 %) ve skupině na placebo (CI 0,51–0,72,  $p < 0,001$ ). Sekundární cílový ukazatel představoval pokles renálních funkcí o 50 %, terminální selhání ledvin či úmrtí z renálních příčin dosahoval 0,56 (CI 0,45–0,68,  $p < 0,001$ ) a cílový ukazatel složený z úmrtí z kardiovaskulárních příčin či hospitalizace pro srdeční selhání byl 0,71 (CI 0,55–0,92,  $p = 0,009$ ). Zemřelo 101 nemocných (4,7 %) na dapagliflozi-

nu a 146 (6,8 %) na placebo (CI 0,53–0,88,  $p = 0,004$ ). Celkový počet primárních cílových ukazatelů a sekundárních cílových ukazatelů byl bez ohledu na přítomnost diabetes mellitus 2. typu. Tato studie potvrzuje bezpečnost léčby dapagliflozinem u nemocných se sníženými renálními funkcemi.

**Závěr**

Dapagliflozin, představitel inhibitorů SGLT2, byl testován ve třech velkých mortalitních klinických studiích DECLARE, DAPA-HF a ve studii DAPA-CKD. Studie DECLARE potvrzuje účinnost a bezpečnost dapagliflozinu u nemocných s diabetes mellitus 2. typu s vysokým aterosklerotickým rizikem nebo s prokázanou aterosklerotickou nemocí, studie DAPA-HF u nemocných se srdečním selháním s i bez diabetes mellitus 2. typu a studie DAPA-CKD u nemocných se sníženými renálními funkcemi s i bez diabetes mellitus. Dne 5. 11. 2020 byla schválena indikace léčivého přípravku Forxiga® (dapagliflozin) pro léčbu srdečního selhání u pacientů se sníženou ejekční frakcí Evropskou lékovou agenturou. Ještě ke konci roku 2020 nebo začátkem roku 2021 očekáváme schválení inhibitorů SGLT2 u nemocných se srdečním selháním s i bez diabetes mellitus s indikací IA.

**Literatura**

1. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413–1424.
2. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317–1326.



3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
4. Seferovic 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; 21:1169–1186.
5. Seferovic PM, Frangou G, Petrie M, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of heart failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1495–1503.
6. Seferovic PM, Coats AJ, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety new glucose lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:196–213.
7. McMurray JJ, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Committees and Investigators. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail* 2019;21:665–675.
8. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014;130:1579–1588.
9. Špinar J, Hradec J, Špinarová L, Vítovec J. Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa* 2016;58:e530–e568.
10. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Studie DECLARE potvrdila příznivý efekt dapagliflozinu. *Kardiolog Rev* 2019;21:7–14.
11. Táborský M, Linhart A, Pyszkowski J, et al. Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 při srdečním selhání: více než jen kontrola glykémie. Odborné stanovisko Asociace srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti – souhrn dokumentu připravený ČKS. *Cor Vasa* 2020;62:521–526.
12. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1115–1122.
13. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Glifloziny – naděje pro diabetiky s kardiovaskulárním onemocněním. *Acta Medicinæ* 2018;11:71–77.
14. Neal B, Perkovic P, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657.
15. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Léčba diabetes mellitus u kardiovaskulárních onemocnění. *Acta Medicinæ* 2019;12:48–53.
16. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation* 2018;137:119–129.
17. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. EMPEROR-Reduced – empagliflozin u nemocných se srdečním selháním a nízkou ejekční frakcí. Hypertenze a kardiovaskulární prevence 2020;2:62–66.
18. Wiviott SD, Raz M, Bonaca O, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357.
19. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trial. *Lancet* 2019;393:31–39.
20. Niessner A, Tamargo J, Koller L, et al. Non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with established cardiovascular disease: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J* 2018;39:2274–2281.
21. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Co je nového v diagnostice a léčbě chronického srdečního selhání. *Zdravotnické noviny speciál. Kardiabetes* 2019:26–27.
22. Melillo G. FDA approves dapagliflozin to treat heart failure, breaking new ground in SGLT2 competition. *AJMC* 2020;1.
23. Heerspink HJ, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1446.