

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 Táborský^f, Filip Málek^{g,h}**

^a Centrum diabetologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

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

^c EDUMED s.r.o., Náchod

^d II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

^e III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

^f I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

^g Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

^h Interní klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 9. 9. 2021

Přijat: 9. 9. 2021

Dostupný online: 20. 9. 2021

Klíčová slova:

Diabetes mellitus 2. typu

Glifloziny

Kardiovaskulární komplikace

Srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí

SOUHRN

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 kotransportéru 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 úmrtí 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 toho 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.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

While diabetes mellitus per se is a major risk factor for heart failure, development of diabetes in patients with heart failure makes their prognosis even worse. A breakthrough in the treatment of heart failure came with the discovery of gliflozins, which, by blocking glucose reabsorption in the proximal tubule through the action of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, lower blood glucose levels by inducing glycosuria. Gliflozins have been and continue to be used primarily as efficient antidiabetic drugs, which, in addition to improving diabetes control, help reduce body weight and blood pressure while not raising the risk of hypoglycemia. Recent studies have shown that gliflozins in diabetic patients significantly reduce the risk of cardiovascular complications and hospitalization for heart failure. Moreover, trials with dapagliflozin and

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: milos.taborsky@fnol.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.108

Keywords:

Cardiovascular complications

Gliflozins

Heart failure with reduced ejection fraction

Type-2 diabetes mellitus

empagliflozin conducted in recent years have demonstrated significant decreases in the composite endpoint of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in patients with heart failure with reduced ejection fraction, both with and without diabetes. The aim of this article is to summarize, as an expert consensus document, practical aspects of collaboration of cardiologists and diabetologists in the management of patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction in the context of current guidelines and other therapeutic options.

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 kotransportér 2 (SGLT2). Mezi hlavní čtyři lékové skupiny, které tyto patofyziologické cesty modulují, patří blokátory systému renin-angiotenzin: inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), blokátory receptoru angiotenzinu II (ARB) a antagonisté receptoru angiotenzinu II a inhibitory neprilysinu (ARNI), dále beta-blokátory (BB), antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA) a inhibitory SGLT2 – glifloziny.^{1,2}

Inhibice sodíko-glukózového kotransportéru 2 pomocí gliflozinů je jednou z novinek léčby pacientů s HFrEF. Glifloziny jsou novým směrem v léčbě pacientů se srdečním selháním. Bloádou reabsorpce glukózy v proximálním tubulu vedou tyto léky ke snížení glykemie navozením glykosurie a byly testovány u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM2) a vysokým kardiovaskulárním (KV) rizikem. Studie kardiovaskulární bezpečnosti prokázaly snížení mortality z KV příčin a snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání.^{3–5} Na základě těchto pozitivních výsledků byly zorganizovány studie inhibitorů SGLT2 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 ≤ 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 úmrtí z KV příčin a zhoršení průběhu srdečního selhání (hospitalizace nebo mimořádné návštěvy ambulance) o 26 % (snížení relativního rizika) a tento rozdíl byl statisticky signifikantní ($p < 0,001$).

Effekt dapagliflozinu byl významný i na jednotlivé složky kombinovaného výsledného ukazatele: 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 inhibitorů SGLT2 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 výsledného ukazatele: úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro sr-

deční selhání o 25 % ($p < 0,001$) a snížil relativní riziko sekundárního výsledného ukazatele: první a opakovaná hospitalizace pro srdeční selhání o 30 % ($p < 0,001$), ačkoli nedošlo k signifikantní redukci mortality z KV příčin. 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 Konkomitanti 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 glifloziny

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 diabetes mellitus 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. Elektrokardiografie 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 nemusejí být u pacientů s diabetes mellitus provázeny bolestí na hrudi, ale dušností. U srdečního selhání jsou časté poruchy srdečního rytmu, včetně raménkových blokad. V dalším kroku je užitečné pacienta odeslat k echokardiografickému vyšetření a vyšetření natriuretických peptidů (NP). Vyšetření natriuretického peptidu typu B (BNP) nebo N-terminálního fragmentu natriuretického pro-

peptidu typu B (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 plicní nemoc, 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 NT-proBNP ≥ 2 000 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 tabulku 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.

Tabulka 1 – Kdy je vhodné odeslat pacienta s DM 2. typu ke kardiologovi^{13,18}

Subjektivní příznaky	<ul style="list-style-type: none"> Nově vzniklá námahová dušnost Noční dušnost Únavnost, snížení tolerance zátěže Palpitace, synkopa
Objektivní známky	<ul style="list-style-type: none"> Zvýšená náplň krčních žil Kardiomegalie Zvýšená tepová frekvence, Třetí ozva při auskultaci srdce Hepatjugulární reflux Otoky dolních končetin
Anamnéza	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> Patologické EKG poruchy rytmu Kardiomegalie na rtg hrudníku Rtg známky plicní kongesce, fluidotorax
Laboratorní vyšetření	<ul style="list-style-type: none"> NT-proBNP ≥ 1 000 ng/l Vyšetření – echokardiografie – do šesti týdnů NT-proBNP ≥ 2 000 ng/l Urychlené vyšetření (do 2 týdnů)

NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B.

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 92 % bylo klasifikováno jako diabetiků 2. typu.¹⁴

Vzhledem k tomu, že onemocnění probíhá v počátečních fázích velmi často asymptomaticky, 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 anti-diabetik s prokázaným kardioprotektivním efektem, mezi něž patří glifloziny a analoga glukagonu podobného peptidu 1 (GLP1).¹⁵

K vyhledávání diabetu se používá hodnocení glykemie, eventuálně v kombinaci se stanovením glykovaného hemoglobinu. Doporučená frekvence screeningového vyšetření je jednou 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

Tabulka 2 – Praktická doporučení pro léčbu inhibitory SGLT2 u pacientů s chronickým srdečním selháním**PROČ?**

Ke zmírnění symptomů, ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání a úmrtí z KV příčin

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/1,73 m², v léčbě lze však pokračovat až do dialýzy (platí pro všechny indikace). Nasazovat ani užívat empagliflozin při eGFR < 20 ml/min/1,73 m² (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 INHIBITORY SGLT2 A V JAKÉ DÁVCE?

Dapagliflozin 10 mg jednou denně (počáteční dávka odpovídá dávce cílové)

Empagliflozin 10 mg jednou 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 hypervolemie či se sníženou renální funkcí)

V průběhu léčby

Pravidelné sledování TK a stavu hydratace, pravidelné kontroly eGFR (vždy před zahájením souběžné léčby léčivými přípravky potenciálně snižujícími funkci ledvin, nejméně jednou za rok u pacientů s normální renální funkcí a nejméně dvakrát až čtyřikrát ročně u pacientů s eGFR < 60 ml/min/1,73 m²)

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 antihypertenze 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 m²), tento pokles není důvodem k vysazení gliflozinu až do dialýzy při léčbě dapagliflozinem nebo pokud neklesá pod 20 ml/min/1,73 m² při léčbě empagliflozinem
- 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 vysadit¹⁹

Genitální infekce

- U nezávažných balanitid a vulvovaginitid není nutno léčbu přerušovat, ve většině případů dostačuje lokální antimykotická terapie¹⁹

Močové infekce

- U závažnějších infekcí přerušit léčbu gliflozinem, standardní antibiotická léčba¹⁹

Tabulka 2 – Praktická doporučení pro léčbu inhibitory SGLT2 u pacientů s chronickým srdečním selháním (Dokončení)**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 prochladnutí
- 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, vyšší riziko 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

DM – diabetes mellitus; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; KV – kardiovaskulární; TK – krevní tlak.

nebo

- glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) 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:

- a) náhodná glykemie v žilní plazmě vyšší než 11,0 mmol/l a jsou současně přítomny klinické příznaky diabetu;
- b) 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;
- c) nálezy glykemie v žilní plazmě za dvě hodiny při orálním glukózovým tolerančním testu (oGTT) vyšší než 11,0 mmol/l;
- d) HbA_{1c} 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 inzulinu. Z hlediska diabetologického jsou dalšími zásad-

ními 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 2. typu lékaři specializací vnitřní lékařství, endokrinologie, diabetologie za těchto podmínek:

- 1) V dvojkombinaci s metforminem u pacientů, u nichž použití maximálních tolerovaných dávek metforminu po dobu alespoň tří měsíců společně s režimovými opatřeními nevedlo k uspokojivé kompenzaci diabetu definované hodnotou HbA_{1c} nižší než 60 mmol/mol.
- 2) V kombinaci s metforminem a inzulinem nebo inzulinem samotným u pacientů, u nichž terapie metforminem a inzulinem nebo inzulinem samotným po dobu alespoň tří měsíců společně s režimovými opatřeními nevedla k uspokojivé kompenzaci diabetu definované hodnotou HbA_{1c} nižší než 60 mmol/mol.

Pokud pacient nesplňuje tato kritéria, může diabetolog glifloziny předepsat 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 inhibitory SGLT2 předepisovány diabetologem. Na základě nové indikace srdečního selhání s redukcí 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 postavením 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 spojena s osmotickou diurézou. Diuretický efekt se projeví 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 zábránění hypovolemie. Je vhodné kontrolovat hmotnost a symptomy pacienta (stačí jej edukovat). 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 rámec běžných laboratorních kontrol, které se u pacientů s HFrEF provádějí.

Glifloziny mírně snižují krevní tlak, tento rozdíl je však velmi malý (například jen o 3–4 mm Hg 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/1,73 m²). 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 inhibitorů SGLT2 u pacientů s DM2 a vysokým KV rizikem v prevenci srdečního selhání. Přesto je nutné pacienty na toto riziko upozornit a edukovat je 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 inhibitory SGLT2 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}

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 ACEI nebo inhibitorem receptoru AT₁ a zároveň beta-blokátorem a antagonistou mineralokortikoidních receptorů. 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 Aug 27;ehab368. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Epub ahead of print.
- Lam CSP, Butler J. Victims of Success in Failure. Circulation. 2020;142:1129–1131.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117–2128.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019;380:347–357.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017;377:644–657.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 2019;381:1995–2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med 2020;383:1413–1424.
- 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;37:2129–2200.
- 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.
- 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;77:772–810.
11. Bozkurt 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;23:352–380.
 12. Málek F. Patofyziologie a diagnostika srdečního selhání. In: Táborský M, Kautzner J, Linhart A, et al. *Kardiologie, IV. Srdeční selhání*. Česká kardiologická společnost, z.s., 2021: 634.
 13. UK NICE guideline 106: Chronic heart failure in adults: diagnosis and management (12/12/2018), <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106>.
 14. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu Za ČDS: J. Škrha, T. Pelikánová, M. Prázný, M. Kvapil. Revize ze dne: 31. 5. 2020. https://www.diab.cz/dokumenty/Standardy_DM.pdf.
 15. American Diabetes A. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44:S111–S124.
 16. Honigberg MC Vardeny O, Vaduganathan M. Practical Considerations for the Use of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2020;13:e006623.
 17. Špinar J, Málek F, Špinarová L, et al. Úprava guidelines ACC pro léčbu srdečního selhání v roce 2021. *Cor Vasa* 2021;63:264–270.
 18. 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.
 19. 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;55:543–548.
 20. 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 Fail* 2021 Aug 19. doi: 10.1002/ehf2.13559. Epub ahead of print.