



HOT lines na sjezdu ČKS 2021

Jindřich Špinar

XXIX. výroční sjezd České kardiologické společnosti se letos uskutečnil opět virtuálně ve dnech 9.–21. 5. 2021. Pracovní skupina kardiovaskulární farmakoterapie na něj opět připravila blok HOT lines, tentokrát vzhledem k velkému množství atraktivních studií dokonce dva šedesáti-minutové bloky, které proběhnou v pondělí 10. května a v úterý 11. května vždy v podvečerních hodinách.

HOT lines 10. 5. 2021 začanou trojicí přednášek o inhibitech sodíkoglukózového kotransportéru 2 (SGLT2). První studii SCORED bude prezentovat prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc. Studie SCORED byla dvojité zaslepená studie u nemocných s diabetes mellitus 2. typu (glykovaný hemoglobin > 7 %) a renálním onemocněním (glomerulární filtrace 25–60 ml/min/1,72 m²) a rizikem kardiovaskulárního onemocnění. Pacienti byli randomizováni na sotagliflozin a placebo. Primární cílový ukazatel byl počet úmrtí z kardiovaskulárních (KV) příčin, počet hospitalizací pro srdeční selhání a/nebo počet urgentních návštěv pro srdeční selhání.

Screenováno bylo 19 188 nemocných, randomizováno 10 584, z toho 5 292 k léčbě sotagliflozinem a 5 292 k placebo a nemocní byli sledováni v průměru 16 měsíců. Primární cílový ukazatel byl u 5,6 příhody na 100 pacientů-roků na sotagliflozinu a 7,5 na placebo ($p < 0,001$). Úmrtí bylo 2,2 na 100 pacientů-roků na sotagliflozinu a 2,4 na placebo ($p = 0,35$). Průjmy, genitální infekce, nedostatek tekutin a diabetická ketoacidóza byly častější u pacientů léčených sotagliflozinem.

Studie SCORED prokázala, že sotagliflozin vede ke snížení složeného cílového ukazatele, který tvoří úmrtí z kardiovaskulárních příčin, hospitalizace pro srdeční selhání či akutní návštěvy pro srdeční selhání, oproti placebo.

Na druhou studii VERTIS CV (Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes) se ve své přednášce zaměřil prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC.

Studie VERTIS CV si dala za cíl potvrdit příznivé účinky na kardiovaskulární systém také u inhibitoru SGLT2 ertugliflozinu při srovnání s placebem.

Jednalo se o multicentrickou, dvojité zaslepenou studii, nemocní s diabetes mellitus 2. typu (DM2) a aterosklerotickým postižením kardiovaskulárního systému byli randomizováni do tří skupin: ertugliflozin 5 nebo 15 mg či placebo v jedné denní dávce. Do konečné analýzy byli nemocní s ertugliflozinem sloučeni bez ohledu na velikost dávky. Primárním cílovým ukazatelem bylo ukázat non-inferioritu vůči placebo a dále určit výskyt závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (složený primární cílový ukazatel byl tvořen: úmrtím z KV příčin, nefatálním infarktem myokardu a nefatální cévní mozkovou příhodou).

Randomizováno bylo a následně sledováno po dobu 3,5 roku 8 246 nemocných, kteří dostali buď ertugliflozin, nebo placebo. Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE) se ve skupině ertugliflozinu vyskytly u 653 z 5 493 (11,9 %) a ve skupině placebo u 327 z 2 745 (11,9

%) nemocných (poměr rizik [HR] = 0,97; 95,6% interval spolehlivosti [CI] 0,85–1,11; $p < 0,001$ pro non-inferioritu). Úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání se vyskytly u 444 z 5 499 pacientů (8,1 %) ve skupině ertugliflozinu a u 250 z 2 747 pacientů (9,1 %) v placebové skupině (HR = 0,88; 95,8% CI 0,75–1,03; $p = 0,11$ pro superioritu).

Ve studii VERTIS CV zahrnující nemocné s diabetes mellitus 2. typu a aterosklerotickým postižením kardiovaskulárního systému byl ertugliflozin non-inferiorní s placebem v hlavním složeném cílovém ukazateli – úmrtí na kardiovaskulární příhodu, nefatální infarkt myokardu či nefatální cévní mozková příhoda).

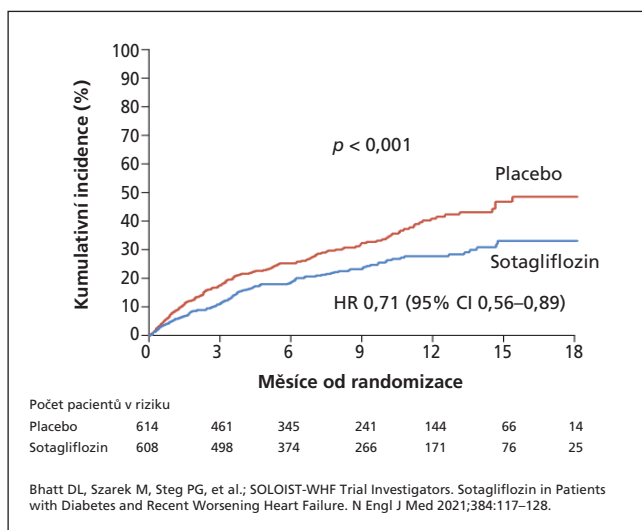
Třetí studii s inhibitory SGLT2 sotagliflozinem se ve své přednášce bude věnovat prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC, jedná se o studii SOLOIST-WHF.

Studie SOLOIST-WHF (the Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients with 2 Type Diabetes Post Worsening Heart Failure) srovnala podávání sotagliflozinu oproti placebo diabetikům hospitalizovaným pro zhoršení srdečního selhání.

Studie byla fáze 3, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná, randomizovaná a multicentrická. Kritériem pro zařazení byly věk mezi 18–85 lety, diabetes mellitus, hospitalizace pro známky a příznaky srdečního selhání a léčba intravenózními diuretiky. Před randomizací museli být pacienti stabilizováni se systolickým tlakem více než 100 mm Hg, bez potřeby podávání kyslíku, bez pozitivně inotropní podpory nebo vazodilatační léčby (vyjma nitrátů) a převedeni na perorální diuretika. Před zařazením do studie měli mít pacienti zvýšené koncentrace natriuretických peptidů: natriuretického peptidu typu B (BNP) ≥ 150 pg/ml a ≥ 450 pg/ml u fibrilace síní, N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) ≥ 600 pg/ml a $\geq 1 800$ pg/ml u fibrilace síní. Pacienti, kteří splnili kritéria, byli randomizováni buď před propuštěním, nebo do 3 dnů od ukončení hospitalizace k podávání 200 mg sotagliflozinu (který mohl být zvýšený v nepřítomnosti nežádoucích účinků na 400 mg) nebo placebo.

Primárním cílovým ukazatelem byla mortalita z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání. Protože se nepodařilo naplnit počet pacientů studie, byl dodatečně primární cílový ukazatel rozšířen o urgentní návštěvu pro srdeční selhání. Původní plán počítal se zařazením celkem 4 000 pacientů. Protože sponzor ukončil svou podporu dříve, bylo celkem screenováno pouze 1 549 pacientů a randomizováno 1 222 pacientů, 608 k sotagliflozinu a 614 k placebo. Ejekční frakci (EF) < 50 % mělo 79 % pacientů.

V léčbě diabetes mellitus byl nejčastěji používán metformin (52,6 vs. 52,1 %), léčba inzulinem byla přítomna u 35,7 vs. 35,3 %. Medián sledování dosahoval u sotagliflozinu 9,2 měsíce, u placebo 8,9 měsíce. K předčasnému ukočení sledování došlo u 13,0 % pacientů na sotagliflozinu a u 15,3 % v placebové skupině.



Obr. 1 – Výsledky studie SOLOIST-WHF: primární cílový ukazatel úmrtí z KV příčin, hospitalizace a urgentní návštěva pro srdeční selhání

Počet primárních cílových ukazatelů na 100 pacientů-roků dosahoval 51,0 vs. 76,3 ($p < 0,001$) (obr. 1). Při analýze podskupin byl tento efekt patrný pro pacienty s EF vyšší než i nižší než 50 %, načasování první dávky léku před propuštěním i po propuštění z nemocnice, u pacientů mladších i starších 65 let či se sníženou renální funkcí. Ze sekundárních cílových ukazatelů vyšel statisticky významně složený cílový ukazatel hospitalizace pro srdeční selhání a urgentní návštěvy ambulance pro zhoršení srdečního selhání: u sotagliflozinu 40,4 vs. 65,9 u placeba ($p < 0,001$). Ostatní sekundární cílové ukazatele nedosáhly statistické významnosti.

Závažné nežádoucí účinky, které vedly k vysazení léčby, se vyskytly u 3,0 % pacientů léčených sotagliflozinem oproti 2,8 % na placebo. Nejčastější nežádoucí účinky při srovnání sotagliflozinu a placeba představovaly hypotenze u 6,0 % vs. 4,6 %, infekce močových cest u 4,8 % vs. 5,1 %, průjem u 6,1 % vs. 3,4 % či těžká hypoglykemie 1,5 % vs. 0,3 %.

Studie SOLOIST-WHF prokázala pozitivní účinek přidání sotagliflozinu oproti standardní terapii u pacientů hospitalizovaných pro zhoršení srdečního selhání na snížení rizika úmrtí z KV příčin, hospitalizace či urgentní návštěvy pro srdeční selhání. Časně zahájení terapie sotagliflozinem může přispět k mírnějšímu průběhu srdečního selhání v dalším sledování. Limitací studie je, že nabrala menší množství pacientů, než byl původní plán, a rovněž sledování bylo kratší a tím mohlo zkreslit sekundární cílový ukazatel mortality z kardiovaskulárních příčin.

Na studii STANDUP AHF (Evaluate the Safety and Efficacy of 48-Hour Infusions of HNO (Nitroxyl) Donor in Hospitalized Patients With Heart Failure) se ve své přednášce zaměřil prof. MUDr. Jan Bělohávek, Ph.D.

Primárním cílovým ukazatelem studie bylo identifikovat tolerovatelné dávky nového donora HNO (nitroxylu) (cimlanod) u pacientů s akutním srdečním selháním. Sekundárními cílovými ukazateli bylo zjistit, zda se vyskytnou signály o účinnosti, včetně vlivu na biomarkery, symptomy a klinický průběh.

Donoři nitroxylu (HNO) mají vazodilatační, inotropní a lusitropní účinky. MNS-986231 (cimlanod) je donor HNO vyvíjený pro léčbu akutního srdečního selhání.

Studie STANDUP AHF byla studie fáze IIb, dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrovaná se 48 hodin trvající léčbou cimlanodem ve srovnání s placebem u pacientů s ejekční frakcí levé komory ≤ 40 %, kteří byli hospitalizováni pro akutní srdeční selhání. V části I byli pacienti randomizováni 1 : 1 ke zvyšující se dávce cimlanodu nebo odpovídajícího placeba, v části II pak 1 : 1 : 1 na buď 1, nebo 2 nejvyšší tolerované dávky cimlanodu z části I a placeba. Primárním cílovým ukazatelem byl výskyt klinicky závažných hypotenzí definovaných jako systolický krevní tlak < 90 mm Hg nebo přítomnost klinických symptomů.

V části I ($n = 100$) byl výskyt klinicky závažné hypotenze častější než na placebo (20 % vs. 8 %; relativní riziko [RR] 2,45; 95% CI 0,83–14,53). V části II ($n = 222$) byl výskyt klinicky závažné hypotenze 18 % na placebo, 21 % při cimlanodu 6 $\mu\text{g/kg/min}$ (RR 1,15; 95% CI 0,58–2,43) a 35 % při cimlanodu 12 $\mu\text{g/kg/min}$ (RR 1,9; 95% CI 1,04–3,59). Ve srovnání s placebem NT-proBNP a bilirubin během infuze cimlanodu poklesl, ale tyto rozdíly nepřetrvávaly po ukončení léčby.

Lze uzavřít, že cimlanod v dávce 6 $\mu\text{g/kg/min}$ byl dobře tolerován ve srovnání s placebem. Cimlanod snižuje markery kongesce, ale tento efekt nepřetrvával po ukončení léčby.

Studii EAST-AFNET 4 prezentuje prof. Václavík. Do mezinárodní evropské studie bylo zařazeno 2 789 pacientů průměrného věku 70 let s nedávno diagnostikovanou fibrilací síní (medián času od diagnózy 36 dní). Pacienti byli randomizováni k časně kontrole rytmu (pomocí antiarytmik nebo katetrizační ablace) nebo obvyklé péči (tj. k počáteční kontrole frekvence s možností kontroly rytmu u přetrvávajících symptomů). Primárním cílovým ukazatelem byla kombinace úmrtí z kardiovaskulárních příčin, cévních mozkových příhod a hospitalizace pro srdeční selhání nebo akutní koronární syndrom.

Studie byla předčasně ukončena po průměrné době sledování 5,1 roku, protože došlo k významnému snížení výskytu primárního cílového ukazatele ve skupině s kontrolou rytmu (3,9 příhody na 100 pacientů-roků) oproti skupině s obvyklou péčí (5,0 příhody na 100 pacientů-roků), s poměrem rizik 0,79 (95% CI 0,66–0,94, $p = 0,005$). Výskyt úmrtí z KV příčin byl při kontrole rytmu významně snížen o 28 %, a výskyt cévních mozkových příhod byl snížen dokonce o 35%. Výsledky bezpečnostních cílových ukazatelů se mezi skupinami významně nelišily. Více než 70 % pacientů v obou skupinách bylo v 1. a 2. roce asymptomatických. Sinusový rytmus byl častější u kontroly rytmu (85 % v 1 roce, 82 % ve 2 letech) než u běžné péče (66 % v 1 roce, 61 % ve 2 letech).

Studii ALPHEUS prezentuje prof. MUDr. Zuzana Mořovská, Ph.D. Cílem multicentrické randomizované otevřené studie ALPHEUS (The Assessment of Loading with the P2Y12 inhibitor ticagrelor or clopidogrel to Halt ischaemic Events in patients Undergoing elective coronary Stenting) bylo ověřit, zda je ticagrelor efektivnější než clopidogrel při snižování rizika periprocedurální nekrózy myokardu u pacientů se stabilní koronární nemocí podstupujících vysoce rizikovou elektivní perkutánní koronární intervenci (PCI). Studie byla provedena ve 49 nemocnicích ve



Francii a České republice. Do studie byli zařazeni pacienti indikovaní k elektivní PCI, pokud měli alespoň jednu vysoce rizikovou charakteristiku (věk > 75 let, renální nedostatečnost, diabetes mellitus, BMI > 30, anamnézu akutního koronárního syndromu za posledních 12 měsíců, EF LK < 40 % a/nebo předchozí epizodu srdečního selhání, postižení více koronárních tepen, rizikovou proceduru). Pacienti byli randomizováni buď k ticagreloru (nasycovací dávka 180 mg, následně 90 mg dvakrát denně po dobu 30 dnů), nebo ke clopidogrelu (nasycovací dávka 300–600 mg, následně 75 mg jednou denně po dobu 30 dnů). Primárním kombinovaným cílovým ukazatelem byl infarkt myokardu 4. typu (a nebo b) nebo velká myokardiální léze související s PCI, a primárním bezpečnostním ukazatelem byl výskyt velkého krvácení. Výskyt obou sledovaných cílových ukazatelů se hodnotil do 48 hodin od PCI (nebo při propuštění z nemocnice, pokud nastalo dříve).

Do studie bylo zařazeno 1 910 pacientů, z nich bylo 27 vyřazeno. Primární hodnocený ukazatel efektivity se vyskytl u 334 (35 %) z 941 pacientů ve skupině s ticagrelorem a u 341 (36%) z 942 pacientů ve skupině s clopidogrelem (poměr šancí [OR] 0,97, 95% CI 0,80–1,17; $p = 0,75$). Výskyt velkého krvácení se mezi oběma skupinami nelišil. Menší krvácivé příhody byly v průběhu 30denního sledování častěji pozorovány u léčených ticagrelorem (11 %) ve srovnání s nemocnými léčenými clopidogrelem (8 %) (OR 1,54, 95% CI 1,12–2,11; $p = 0,0070$).

Studie ALPHEUS ukázala, že ticagrelor nebyl efektivnější než clopidogrel při snižování periprocedurální nekrózy myokardu po elektivní PCI a nezpůsobil zvýšení výskytu závažného krvácení, ale zvýšil riziko mírného krvácení v průběhu 30 dnů po koronární intervenci. Výsledky studie podporují použití clopidogrelu jako standardu péče u elektivní PCI.

Studii EXPLORER-HCM prezentuje doc. MUDr. David Zemánek, Ph.D. Oblast farmakologické léčby obstrukce ve výtokovém traktu levé komory u hypertrofické kardiomyopatie byla během posledních 20 let ve stínu nefarmakologické léčby. V roce 2020 však byly publikovány výsledky studie EXPLORER-HCM, která u pacientů se symptomatickou obstrukcí zkoumala efekt látky mavacamtem. Jedná se o inhibitor srdečního myosinu, který ovlivňuje vazbu mezi actinem a myosinem. Ve studii bylo randomizováno 251 pacientů k léčbě účinnou látkou a placebem. Zařazeni byli symptomatictí pacienti (třídy NYHA II a III) s význam-

nou obstrukcí (maximální gradient ve výtokovém traktu při zátěžové echokardiografii > 50 mm Hg). Po 30 týdnech léčby došlo ke statisticky významné redukci maximálního gradientu po zátěži, zvýšení tolerance zátěže (VO_{2max} při spiroergometrii) a také subjektivnímu zlepšení (hodnoceno pomocí dotazníku na kvalitu života). Studie také splnila plánovaný primární cílový ukazatel (zvýšení VO_{2max} nejméně o 1,5 ml/kg/min a zároveň snížení NYHA alespoň o jeden stupeň nebo zvýšení zátěže nejméně o 3,0 ml/kg/min), kterého bylo dosaženo u 37 % pacientů na aktivní léčbě a pouze u 17 % při léčbě placebem ($p = 0,0005$). Jedná se o přelomovou studii, které může změnit způsob léčby pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií.

Studii TIPS-3 (POLYCAP) prezentuje MUDr. Petr Janský. TIPS-3 (International Polycap Study 3) byla dvojitě zaslepená randomizovaná, primárně preventivní studie s faktoriálním uspořádáním 2x2. Bylo do ní zařazeno 5 713 pacientů se zvýšeným rizikovým skóre INTERHEART.

Pacienti dostávali jednou denně buď polypil, obsahující 40 mg simvastatinu, 100 mg atenololu, 25 mg hydrochlorothiazidu a 10 mg ramiprilu, nebo placebo. Dále byla provedena randomizace k léčbě kyselinou acetylsalicylovou v dávce 75 mg jednou denně nebo k placebu. Kombinovaným primárním cílovým ukazatelem studie byl výskyt závažných kardiovaskulárních komplikací (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, cévní mozková příhoda, infarkt myokardu, srdeční selhání, zresuscitovaná oběhová zástava a arteriální revaskularizace). Po 4,6 roku sledování došlo u skupiny léčené kombinací polypilu a kyseliny acetylsalicylové k poklesu primárního cílového ukazatele o 31 % (HR 0,69, 95 % CI 0,50–0,97) ve srovnání s dvojitým placebem. Samotný polypil snížil riziko kardiovaskulárních komplikací o 21 % (HR 0,79, 95 % CI 0,63–1,00).

Pacienti léčení polypilem ve srovnání s placebem častěji ukončovali léčbu pro výskyt závratí nebo hypotenze (2,7 % vs. 1,1 %). Další nežádoucí účinky však byly v obou skupinách podobné.

Výsledky studie TIPS-3 představují další podporu pro koncept polypilu jako cesty ke snížení kardiovaskulárního rizika v globálním měřítku.

*Prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.,
I. interní kardioangiologická klinika, Lékařská fakulta
Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny
v Brně, e-mail: jindrich.spinra@fnusa.cz*