

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

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc. Centrum diabetologie IKEM, Praha

MUDr. Markéta Kubíčková III. interní gerontometabolická klinika, FN a LF UK, Hradec Králové

MUDr. Jiří Veselý III. interní gerontometabolická klinika, FN a LF UK, Hradec Králové; EDUMED, s. r. o., Náchod

prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc. II. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

prof. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D. | prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc. III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc. I. interní kardiologická klinika FN a LF UP v Olomouci

prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D. Kardiologické oddělení Nemocnice Na Homolce, Interní klinika FN Královské Vinohrady a 3. LF UK, Praha

Souhrn: Diabetes mellitus je významným rizikovým faktorem rozvoje srdečního selhání a jeho přítomnost zároveň zhoršuje prognózu nemocných se srdečním selháním. Jednou z významných novinek v léčbě srdečního selhání jsou glifloziny, které blokadou 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 smrti z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání u pacientů s redukovanou ejekční frakcí, a to jak u diabetiků, tak i nediatetiků. 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.

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

Diabetes mellitus (DM) je významným rizikovým faktorem rozvoje srdečního selhání. Jeho výskyt 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, neprilyzin a nově sodíko-glukózový kotransportér 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 neprilyzinu (ARNI), dále betablokátory, antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA) a inhibitory SGLT2 – glifloziny [1, 2].

Inhibice SGLT2 pomocí gliflozinů je jednou z novinek léčby HFrEF. Glifloziny jsou novým směrem v léčbě pacientů se srdečním selháním. Blokadou reabsorpce glukózy v proximálním tubulu vedou tyto léky ke snížení glykemie navozením glykosurie

a byly testovány u pacientů s DM2T a vysokým kardiovaskulárním (KV) rizikem.

Studie KV bezpečnosti prokázaly snížení KV 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 DM2T [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, jejichž 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 % ($p < 0,001$), ačkoli nedošlo k signifikantní redukci KV mortality. Na základě pozitivních výsledků byly dapagliflozin i empagliflozin schváleny 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 DM2T, 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 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 (NP), nebo objektivní průkaz plicní nebo systémové kongesce [11].

Diagnostika KV selhání má přes zdánlivě jednoduchou definici svá úskalí. Příznaky nejsou specifické, mohou se vyskytovat i u jiných chorobných stavů. Důležitá je kombinace subjektivních příznaků a objektivních známek s laboratorním vyšetřením a zobrazovacími metodami. Základním principem je na možnost srdečního selhání u pacienta s DM myslet. Zejména u těch 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 selhání atypické (vzestup nebo naopak pokles hmotnosti, dyspeptické obtíže, tlak v pravém podžebří apod.). Důležitá je anamnéza, nejvyšší pravděpodobnost srdečního selhání mají například pacienti s DM2T 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, hepatojugulární reflux, kardiomegalie, zvýšená tepová frekvence a přítomnost třetí ozvy při auskultaci srdce.

Elektrokardiografie má v případech diagnostiky srdečního selhání významnou negativní prediktivní hodnotu, normální EKG se u pacientů se srdečním selháním prakticky nevyskytuje. Na druhou stranu může EKG odhalit jinak němý patologický proces, ischemie a infarkt myokardu nemusejí být u pacientů s DM 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 NP. 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 NP (BNP ≥ 500 ng/l nebo NT-proBNP $\geq 2\,000$ ng/l) by měl být urychleně referován k echokardiografickému vyšetření a vyšetření kardiologem (nejpozději do 2 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

Tabulka 1 Kdy je vhodné odeslat pacienta s diabetes mellitus 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 Hepatojugulární 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 $\geq 1\,000$ ng/l Vyšetření – echokardiografie – do 6 týdnů NT-proBNP $\geq 2\,000$ ng/l Urychlené vyšetření (do 2 týdnů)

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 (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 diabetu 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 1 018 283 diabetiků, z nichž u 92 % bylo klasifikováno jako DM2T [14].

Vzhledem k tomu, že onemocnění probíhá v počátečních fázích velmi často asymptomaticky, existuje v naší populaci značná část diabetiků nepoznaných. Srdeční selhání a DM se nezdá objevují společně, což je spojeno s nepříznivou prognózou [9].

Časná diagnostika a screening DM v kardiologických ordinacích mají velký význam, protože přispějí k včasnému nastavení správné terapie. Mohou též příznivě ovlivnit prognózu nemocných zejména nasazením antidiabetik s prokázaným kardioprotektivním efektem, mezi něž patří glifloziny a analoga GLP-1 [15].

K vyhledávání DM 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 glukózy homeostázy (diabetu + prediabetu) je pozitivní, když je:

- ▶ náhodná glykemie (stanovená kdykoli během dne a nezávisle na jídle) v žilní plazmě $\geq 7,8$ mmol/l; *nebo*
- ▶ glykemie nalačno v žilní krvi stanovená v laboratoři (nikoli na glukometru) $\geq 5,6$ mmol/l; *nebo*
- ▶ glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) stanovený v laboratoři ≥ 39 mmol/mol (fakultativně) [14].

Podezření na DM je nutno potvrdit standardním způsobem.

Diabetes mellitus je potvrzen, pokud je:

- ▶ náhodná glykemie v žilní plazmě $> 11,0$ mmol/l a jsou současně přítomny klinické příznaky DM;
- ▶ glykemie v žilní plazmě nalačno $\geq 7,0$ mmol/l po osmihodinovém lačnění (ověřit aspoň dvakrát) – a to i bez příznaků DM;
- ▶ nález glykemie v žilní plazmě za 2 h při oGTT $> 11,0$ mmol/l;
- ▶ $HbA_{1c} > 48$ mmol/mol.

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

Spolupráce při indikaci gliflozinů v terapii srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí

Spolupráce při indikaci gliflozinů v terapii srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí u pacientů s diabetem

Glifloziny patří mezi velmi účinná antidiabetika, která lze díky unikátnímu mechanismu účinku kombinovat prakticky se všemi

dalšími antidiabetickými léky včetně inzulínu. Z hlediska diabetologického jsou dalšími zásadními pozitivy jejich nasazení snížení hmotnosti a TK a prokázaná nefroprotektivita. Zásadní jsou však indikační omezení gliflozinů. Úhrada z veřejného pojištění je možná při preskripci DM2T 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 spolu s režimovými opatřeními nevedlo k uspokojivé kompenzaci DM definované hladinou $HbA_{1c} < 60$ 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 3 měsíců spolu s režimovými opatřeními nevedla k uspokojivé kompenzaci DM definované hladinou $HbA_{1c} < 60$ 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 tuto nutnost úhrady upozornil.

Indikace gliflozinů v terapii srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí – praktické aspekty

Ovlivnění hemodynamiky a krevního tlaku

Glifloziny příznivě ovlivňují průběh srdečního selhání u pacientů s i bez DM2T. Dosud byly SGLT2 inhibitory předepisovány diabetologem. Na základě nové indikace srdečního selhání s redukcí ejekční frakcí mohou být dapagliflozin i empagliflozin předepisovány 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 HFrEF. K tomu je možné použít praktické návody a doporučení odborných společností [16, 17].

Glifloziny snižují glykémii navozením glykosurie. Samy o sobě však nezvyšují riziko hypoglykemie. Mechanický 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 DM2T je diuretický efekt srovnatelný s pacienty s DM2T. Ve fázi po zahájení je někdy nutné redukovat dávku kličkových diuretik k zabránění 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, které nemají efekt na koncentraci natria a kalia, takže není nutná jejich monitorace nad rámce běžných laboratorních kontrol, které se u pacientů s HFrEF provádějí.

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

Tabulka 2 Praktická doporučení pro léčbu SGLT2 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: <ul style="list-style-type: none"> • Těhotné a kojící pacientky • Pacienti s DM 1. typu • Pacienti s anamnézou ketoacidózy vzniklé bez zjevných precipitujících faktorů • Nasazovat dapagliflozin pacientům při eGFR < 25 ml/min/1,73m², v léčbě lze však pokračovat až do dialýzy (platí pro všechny indikace). Nasazovat ani užívat empagliflozin při eGFR < 20 ml/min/1,73m² (platí pouze pro srdeční selhání).
Skupiny pacientů vyžadující speciální pozornost: <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti s hypotenzí • Pacienti s ketoacidózou v anamnéze • Pacienti léčení inzulinem či inzulinovými sekretagogy • Pacienti léčení diuretiky • Pacienti s ICHDK a zvýšeným rizikem vývoje diabetické nohy • Pacienti s recidivujícími močovými či genitálními infekcemi
JAKÉ SGLT2 INHIBITORY A V JAKÉ DÁVCE
Dapagliflozin 10 mg 1× denně (poč. dávka odpovídá dávce cílové) Empagliflozin 10 mg 1× denně (poč. dávka odpovídá dávce cílové)
KDE ZAHÁJIT A DÁLE VÉST LÉČBU
<ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> • 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 1x za rok u pacientů s normální renální funkcí a nejméně 2–4x 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 m²), tento pokles není důvodem k vysazení gliflozinu (jen pokud neklesá pod 20 ml/min/1,73 m² 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 dostatečně lokální antimykotická terapie [19]

Močové infekce

- u závažnějších infekcí přerušit léčbu gliflozinem, standardní antibiotická léčba [19]

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) ihned 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 zvyšuje 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 přerušování 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

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 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 lze použít až do hemodialýzy a empagliflozin při eGFR \geq 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 SGLT2 inhibitorů u pacientů s DM2T 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 léčbu glifloziny přerušit.

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 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 srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí

V době přípravy tohoto dokumentu není uzavřené řízení ke stanovení úhrady pro glifloziny na úrovni 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 \leq 40 % a eGFR $>$ 25 ml/min/1,73 m², u nichž i přes optimální léčbu přetrvává symptomatologie třídy NYHA II–III. Optimální léčbou se rozumí léčba alespoň jedním inhibitorem ACE nebo inhibitorem AT₁ receptoru a zároveň betablokátořem a MRA. 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 na www.actamedicinae.cz/literatura

Kontakt: prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc. | Centrum diabetologie IKEM | Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4 | e-mail: halm@ikem.cz

- McDonagh, T. A. – Metra, M. – Adamo, M., et al.: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2021, 42, s. 3599–3726.
- Lam, C. S. P. – Butler, J.: Victims of success in failure. *Circulation*, 2020, 142, s. 1129–1131.
- Zinman, B. – Wanner, C. – Lachin, J. M., et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015, 373, s. 2117–2128.
- Wiviott, S. D. – Raz, I. – Bonaca, M. P., et al.: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2019, 380, s. 347–357.
- Neal, B. – Perkovic, V. – Mahaffey, K. W., et al.: Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2017, 377, s. 644–657.
- McMurray, J. J. V. – Solomon, S. D. – Inzucchi, S. E., et al.: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2019, 381, s. 1995–2008.
- Packer, M. – Anker, S. D. – Butler, J., et al.: Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*, 2020, 383, s. 1413–1424.
- Ponikowski, P. – Voors, A. A. – Anker, S. D., 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, s. 2129–2200.
- Seferovic, P. M. – Ponikowski, P. – Anker, S. D., 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, s. 1169–1186.
- Writing, C. – Maddox, T. M. – Januzzi, J. L., 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, s. 772–810.
- Bozkurt, B. – Coats, A. J. S. – 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, s. 352–380.
- Málek, F.: Patofyziologie a diagnostika srdečního selhání. In: Táborský, M. – Linhart, A., et al.: *Kardiologie, IV. Srdeční selhání*. Česká kardiologická společnost, z. s., 2021, s. 634.
- UK NICE guideline 106: Chronic heart failure in adults: diagnosis and management (12/12/2018), dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106>, vyhledáno 25. 9. 2021.
- Za ČDS: Škrha, J. – Prázný, M. – Kvapil, M.: Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. Revize ze dne: 31. 5. 2020, dostupné z: https://www.diab.cz/dokumenty/Standardy_DM.pdf, vyhledáno 25. 9. 2021.
- American Diabetes A. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*, 2021, 44, suppl. 1, s. S111–S124.
- Honigberg, M. C. – Vardeny, O. – Vaduganathan, M.: Practical considerations for the use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure. *Circ Heart Fail*, 2020, 13, s. e006623.
- Špinar, J. – Špinarová, L. – Vítovec, J. – Táborský, M. – Linhart, A.: Úprava guidelines ACC pro léčbu srdečního selhání v roce 2021. *Cor Vasa*, 2021, 63, s. 264–270.
- Málek, F. – Melenovský, V. – Krejčí, J., et al.: Stanovisko výboru České asociace srdečního selhání ČKS k organizaci ambulancí srdečního selhání. *Cor Vasa*, 2020, 62, s. 309–313.
- Engelhardt, K. – Ferguson, M. – Rosselli, J. L.: Prevention and management of genital mycotic infections in the setting of sodium-Glucose cotransporter 2 inhibitors. *Ann Pharmacother*, 2021, 55, s. 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.