

Postavení gliflozinů v léčbě srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí

(The position of gliflozins in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction)

Terézia Švarcová^{a,b}

^a Kardiologická ambulance, Edumed, s. r. o., Hradec Králové

^b I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

SOUHRN

Klíčová slova:

Glifloziny
Hyperkalemie
Renoprotektivita
Srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí

Naše kazuistika představuje typický příklad starší ženy se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF). Jedná se o pacientku s častými komorbiditami pro HFpEF, jako je hypertenze, obezita, fibrilace síní, chronická obstrukční bronchopulmonální nemoc. Diagnózu HFpEF potvrzuje v tomto případě i hodnota skóre H_2FPEF^1 94,8 % a skóre HFA-PEFF² 6, dále N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) 2 771 pg/ml.

Progrese symptomů HFpEF v korelaci se vzestupem NT-proBNP následovala po překonání virózy. Léčbu kombinací diuretik a inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) komplikovala hyperkalemie. K markantnímu ústupu potíží došlo až po nasazení empagliflozinu. Klinický průběh v naší kazuistice koreluje s výsledky randomizovaných studií, které prokazují účinnost a bezpečnost gliflozinů v léčbě srdečního selhání. Nově se tato skupina léků posouvá v doplněných doporučeních Evropské kardiologické společnosti z roku 2023³ pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání do třídy doporučení IA i pro pacienty s HFpEF.

© ČKS, 2024.

ABSTRACT

Our case report presents a typical example of an elderly woman with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) with comorbidities often associated with HFpEF such as hypertension, obesity, atrial fibrillation, chronic obstructive bronchopulmonary disease. The diagnosis of HFpEF is also confirmed by the value of H_2FPEF^1 Score 94.8% and HFA-PEFF² score 6, as well as NT-proBNP – 2 771 pg/ml in this case.

A viral respiratory infection caused progression of HFpEF symptoms in correlation with the rise of NT-proBNP. Combination of diuretics and an ACE inhibitor treatment was complicated by hyperkalemia. Significant reduction of the symptoms occurred first after the introduction of empagliflozin into treatment. The clinical outcome in our case report correlates with the results of randomized studies demonstrating the efficacy and safety of gliflozins in the treatment of heart failure. The gliflozin treatment is newly recommended as an IA class recommendation in the focused updated guidelines of the European Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of heart failure³ for patients with HFpEF.

Keywords:

Gliflozins
Heart failure with preserved ejection fraction
Hyperkalemia
Renoprotection

Úvod

Srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (heart failure with preserved ejection, HFpEF) je diagnóza s narůstající incidencí a tuto klinickou jednotku řešíme poměrně často v naší dennodenní praxi.

Kvalita péče o pacienty s HFpEF může ovlivnit hospitalizace pro tuto diagnózu, přičemž jejich incidence taktéž narůstá.^{4,5}

HFpEF je klinický syndrom, při kterém je snížena schopnost srdce pumpovat krev adekvátně bez potřeby zvýšených plicních tlaků. Syndrom je spojen se značnou mortalitou i morbiditou. Diagnostika vyžaduje prokázání objektivních známek srdečního selhání s průkazem strukturální a/nebo funkční srdeční abnormality a/nebo zvýšení hodnoty natriuretických peptidů (NP) při hodnotě ejekční frakce levé komory (EF LK) ≥ 50 %. Pro diagnostiku HFpEF je nezbytné posouzení klinické anamnézy, fyzikální vyšet-

Adresa pro korespondenci: MUDr. Terézia Švarcová, I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: svarcter@fnhk.cz

ření, testování natriuretických peptidů, echokardiografické údaje a invazivní zátěžové testování.^{5,6}

Popis případu

V kazuistice prezentujeme případ naší pacientky s HFpEF. Jedná se o 76letou hypertoničku s paroxysmální fibrilací síní. Kvalitu života této ženy ovlivňují i další její diagnózy, zejména chronická obstrukční bronchopulmonální nemoc (CHOPN) a pravostranný lumboischialgický syndrom při osteochondróze L5–S1. Pro četné neurologické potíže (recidivující migréna, algický syndrom páteře) absolvovala i výpočetní tomografii (CT) mozku s nálezem postischemických ložisek vpravo parietálně do 8 mm. Pacientka byla poprvé vyšetřena kardiologem v roce 2016 pro paroxysmální fibrilaci síní. V tomto roce při 24h monitoraci EKG byly opakovaně zachyceny dvouminutové paroxysmy fibrilace síní. Vzhledem k hodnotě skóre CHA₂DS₂-VASc 5 byla již v té době zahájena antikoagulační léčba (apixaban). Bylo provedeno ultrazvukové (UZ) vyšetření srdce v roce 2016 s normální kinetikou a systolickou funkcí levé komory. Tehdy ošetřující kardiolog zahájil léčbu propafenonem. Pro abnormální EKG (inverze vlny T v hrudních svodech) a bolesti na hrudi bylo provedeno v roce 2018 koronarografické vyšetření s normálním nálezem (obr. 1, <https://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=172&pid=2095&file=1257>, <https://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=172&pid=2095&file=1255>). V letech 2018–2022 byla dispenzarizována v kardiologické ambulanci, stav stabilní.

Dlouhodobě užívala bisoprolol, apixaban, propafenon, atorvastatin, venotonikum, escitalopram, esomeprazol, inhalační tiotropium a salbutamol.

V naší ambulanci byla vyšetřena poprvé v červnu 2022 a stěžovala si na nepravidelné obtěžující palpitace dvakrát týdně. Anamnesticky byla zjevná chronická námahová dušnost NYHA II. Pacientka byla mimo jiné dispenzarizována na plicní ambulanci pro CHOPN. Rtg plic bylo bez patologie. Dle 24h monitorace EKG byl přítomen sinusový rytmus s přiměřenou komorovou odpovědí a pouze krát-

ké běhy fibrilace síní. Neprojevovale se korelace s potíže- mi, delší EKG monitoraci si nepřála. Byla jí navržena léčba inhibítorem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) – v té době nechtěla měnit léčbu, cítila se dobře.

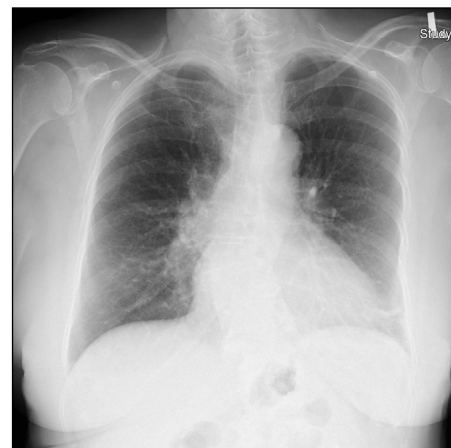
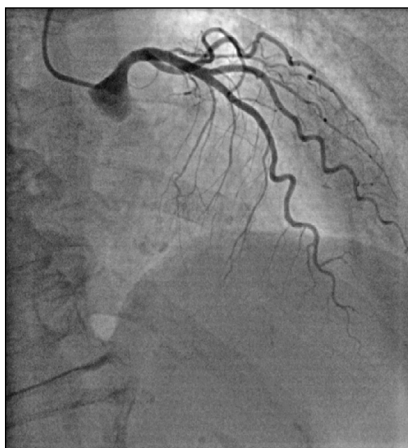
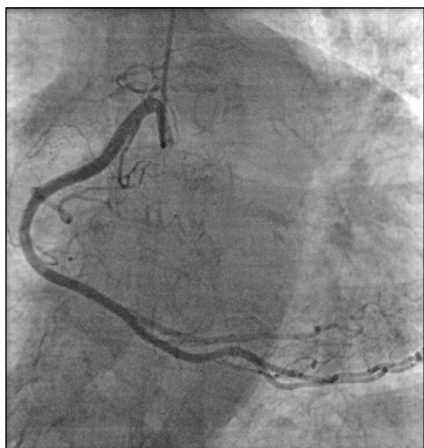
V prosinci 2022 byla vyšetřena na akutní interní ambulanci pro progredující námahovou dušnost – musela se zastavovat již po 20 metrech chůze. Na EKG byl patrný sinusový rytmus s četným výskytem supraventrikulárních extrasystol (SVES), na rtg plic byly popsány pozánětlivé změny parakardiálně bilaterálně více vlevo a městnavé změny (obr. 2, <https://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=172&pid=2095&file=1266>), UZ vyšetření srdce s normální kinetikou a systolickou funkcí LK, nebyly patrné ultrazvukové ani laboratorní známky pro akutní koronární syndrom či plicní embolii, koncentrace apixabanu byla v normě. Nemocná byla odeslána do domácí péče s doporučením časně kontroly kardiologem.

V lednu 2023 byla pacientka vyšetřena v naší ambulanci, přetrvávala u ní progredující dušnost, udávala prodělaní respiračního infektu v prosinci 2022, dále rozvoj deprese a ataky úzkosti v nočních hodinách spojené s dušností (potíže připisovala psychickému napětí z důvodu rodinných problémů), působila frustrovaně a ptala se, zda by se její potíže nedaly zmírnit.

Poslechový nález byl v normě. Při kontrole na EKG byl zaznamenán sinusový rytmus s frekvencí 100/min a triplet SVES, repolarizační změny staršího data. Bylo provedeno UZ vyšetření srdce s nálezem mírné difuzní hypokineze, ejekční frakce levé komory 50 %, dilatace obou síní, mírné hypertrofie komorového septa, UZ známek diastolické dysfunkce LK I. stupně. Proběhlo i plicní vyšetření se závěrem CHOPN beze známek exacerbace.

Pravděpodobnost přítomnosti srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí dle skóre H₂FPEF¹ byla 94,8 % – pacientka ve vyšším věku s nadváhou, při UZ vyšetření E/Em průměr 11, gradient na trikuspidální chlopní 37 mm Hg, v anamnéze fibrilace síní. Bylo doplněno vyšetření NT-proBNP – 2 771 pg/ml (tabulka 1 a obr. 3, <https://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=172&pid=2095&file=1267>).

Hodnota skóre HFA-PEFF² byla u naší pacientky 6 bodů (některé UZ parametry viz obr. 4A–D, <https://www.ckson->



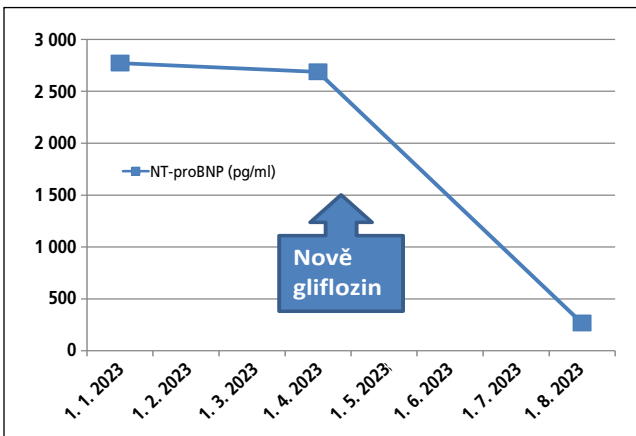
Obr. 1 – Koronarogram z roku 2018 – normální nález

Obr. 2 – Rtg plic

Tabulka 1 – Vývoj laboratorních parametrů po zahájení léčby gliflozinem

	NT-proBNP (pg/ml)	ALT (μkat/l)	AST (μkat/l)	CKD-EPI (ml/s/1,73 m ²)	Hematokrit	Urea (mmol/l)	Kreatinin (μmol/l)
20. 1. 2023	2 771	0,68	0,7	1,26	0,361	6,49	68
25. 4. 2023	2 687			0,95		5,2	85
11. 5. 2023				0,83			
20. 8. 2023	268	0,6	0,65	1,23	0,405	5,8	69

ALT – alaninaminotransferáza; AST – aspartátaminotransferáza; CKD-EPI – Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B.

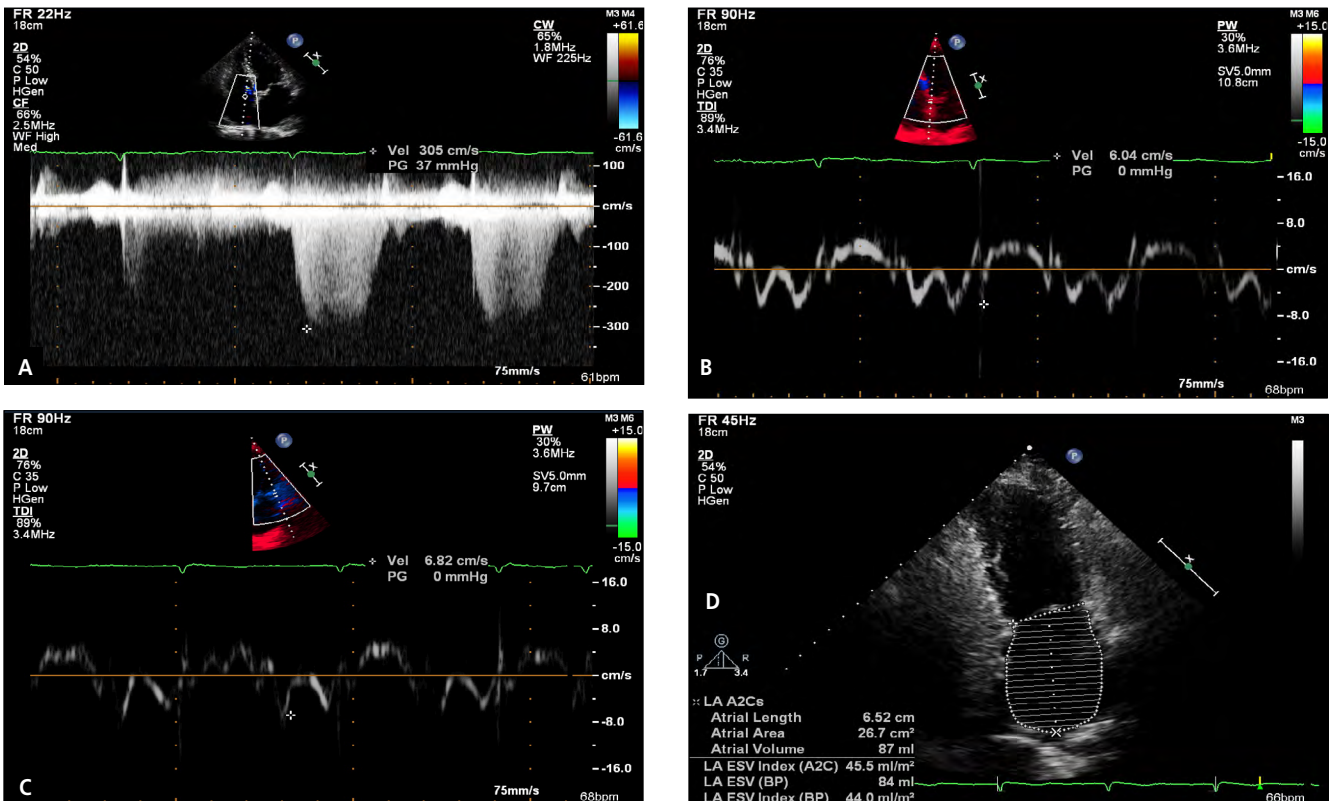


Obr. 3 – Vývoj hodnot NT-proBNP během léčby. NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B.

[line.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=172&pid=2095&file=1258](https://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=172&pid=2095&file=1258), <https://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=172&pid=2095&file=1259>, <https://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=172&pid=2095&file=1260>, <https://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=172&pid=2095&file=1261>), pro diagnostiku HFpEF je potřebná hodnota výsledného skóre ≥ 5 bodů.

Kromě diagnostiky HFpEF může být skóre HFA-PEFF užitečné pro predikci příhod souvisejících se srdečním selháním u pacientů s HFpEF, zejména při hodnotě $\geq 4,5$.⁷

Krevní tlak s normální hodnotou 124/76 mm Hg. Již v lednu 2023 byl pacientce navržen gliflozin na vlastní úhradu, tedy z finančních důvodů odmítla. Byla zahájena léčba malou dávkou ACEI s postupnou uptitrací (Tritace 1,25 mg 1-0-1), pro obavu z dysfunkce levé ko-



Obr. 4 – Ukázky ultrazvukových parametrů používaných v diagnostickém algoritmu srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF). (A) Měření gradientu na trikuspidální chlopi, (B) e' septálně, (C) e' laterálně, (D) dvoudutinová projekce při měření objemu levé síně – LA ESV (left atrium end systolic volume). LA ESV BP (left atrium end systolic volume biplane) – průměrovaný objem levé síně z čtyřdutinové a dvoudutinové projekce

Tabulka 2 – Vývoj koncentrací minerálů a krevního obrazu po zahájení léčby gliflozinem

	Sodík (Na) (mmol/l)	Draslík (K) (mmol/l)	Chloridy (Cl) (mmol/l)	Hemoglobin (g/l)
20. 1. 2023	142	4,73	105	125
8. 3. 2023	140	4,1	105	
11. 4. 23 nasazen Verospiron				
25. 4. 2023	140	5,3	106	
25. 4. 2023 redukce dávky léku Verospiron				
11. 5. 2023	142	5,29	105	
11. 5. 23 vysazení léku Verospiron, nasazení empagliflozinu				
20. 8. 2023	143	3,99	102	135

mory (pokles ejekční frakce, anamnéza virózy, vzestup NT-proBNP) byl propafenon nahrazen amiodaronem (po domluvě s pacientkou po vysvětlení benefitů i nežádoucích účinků léčby). Bylo provedeno EKG holterovské monitorování s opakovaným zachytem kratičkých běhů SVES, jinak sinusový rytmus. Holterovské monitorování krevního tlaku (TK) zachytilo vysokou průměrnou hodnotu nočního TK (142/75 mm Hg). Dávka ACEI byla titrována. Do léčby byl přidán antagonist aldosteronu (Verospiron) a kličkové diuretikum. Verospiron jsme museli následně vysadit z důvodu hyperkalemie i při malé dávce. Pro sklon k bradykardii při užívání amiodaronu dle 24h monitorace EKG byla redukována dávka betablokátoru.

I po úpravě léčby, korekci hypertenze a optimalizaci srdeční frekvence udávala pacientka při další kontrole v květnu 2023 dušnost mírnější, ale obtěžující, nevyšla ani osm schodů. Pro možnost preskripce gliflozinu z důvodu úhrady pojišťovnou byl nově předepsán empagliflozin. Při poslední kontrole v srpnu 2023 byla pacientka spokojená, ataky úzkosti vymizely, dušnost je pouze mírná při větší námaze – jistě došlo ke zlepšení stavu, zvládá činnosti, které potřebuje.

Při poslední kontrole nám spokojeně při provádění UZ vyšetření srdce vykládala svůj životní příběh se dvěma manželkami, jedním milencem a třemi dětmi, kariérou v novinách (zmiňují s laskavým dovolením pacientky) a její psychická pohoda výrazně kontrastovala s frustrací a nemluvností v době akutních potíží před půl rokem při dekompenzaci srdečního selhání. I když rodinné potíže přetrvávají, čelí jim s jinou energií.

Při kontrolním UZ vyšetření srdce byla patrná normální kinetika a systolická funkce LK, EF LK 60 %.

Diskuse

Naše kazuistika dokládá přídavný benefit a zlepšení kvality života při zařazení gliflozinu do léčby HFpEF. Tento klinický efekt koreluje s výsledky randomizované multicentrické studie EMPEROR-Preserved,⁸ ve které byli pacienti s HFpEF (NYHA II–IV a EF LK > 40 %) léčeni empagliflozinem nebo placebem. Při léčbě empagliflozinem došlo k redukci mortality z kardiovaskulárních příčin a hospitalizací pro srdeční selhání. U naší pacientky léčbu spironolactonem komplikovala hyperkalemie, proto byl empagliflozin vítanou volbou. Koncentrace kaliumu při léčbě gliflozinem zůstávala v mezích normy, bez nutnosti navýšování dávky

kličkového diuretika s rizikem zhoršení renálních funkcí (tabulka 2). Empagliflozin má naopak nefroprotektivní efekt. Z poolované metaanalýzy studie EMPEROR-Reduced a EMPEROR-Preserved víme, že empagliflozin oproti placebo u pacientů se srdečním selháním redukuje riziko hyperkalemie o 18 % (poměr rizik [HR] 0,82, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,71–0,95, $p < 0,05$).⁹

V randomizované studii EMPA-KIDNEY,¹⁰ která zahrnovala víc než 6 000 pacientů, byl empagliflozin podáván pacientům s těžkou renální insuficiencí nebo u pacientů s mírnějším stupněm renální insuficience a proteinurií. Během dvouletého sledování došlo ke statisticky významné redukci progresu onemocnění ledvin nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin (HR 0,72, 95% CI 0,64–0,82; $p < 0,001$) u pacientů léčených empagliflozinem ve srovnání s placebem.

Nabízí se i zamyšlení nad možností ovlivnění psychických potíží pacientů léčbou srdečního selhání a zmírněním dušnosti. Tato žena si myslela, že je dušná z důvodu psychického vypětí. Vývoj stavu spíše dokládá, že psychické vypětí trvalo z důvodu zhoršení dušnosti, kterou se nám podařilo titrací léčby srdečního selhání zmírnit.

Závěr

Naše klinická praxe, ale i velké randomizované studie prokazují kombinovaný benefit gliflozinu pro nemocné se srdečním selháním a renálním poškozením s výhodou redukce hyperkalemie. Proto se tato skupina léků posouvá v doplněných doporučeních Evropské kardiologické společnosti z roku 2023⁸ pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání do třídy doporučení IA i pro pacienty s HFpEF.

Prohlášení autorky o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Prohlášení autorky o etických aspektech publikace

Autorka prohlašuje, že práce byla vedena v souladu s Helsinskou deklarací.

Informovaný souhlas

Pacientka udělila souhlas s publikováním případu.

Odkaz na článek online

<https://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=172>

Literatura

1. Paulus WJ. H₂FPEF Score. At Last, a Properly Validated Diagnostic Algorithm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2018;138:871–873.
2. Barandiarán Aizpurua A, Sanders-van Wijk S, Brunner-La Rocca HP, et al. Validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020;22:413–421.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023;44:3627–3639.
4. Heidenreich P, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:e263–e421.
5. Borlaug B. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:559–573.
6. Málek F, Veselý J, Pudil R, et al. Souhrn Doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání z roku 2021. *Cor Vasa* 2022;64:121–162.
7. Egashira K, Sueta D, Komorita T, et al. HFA-PEFF scores: prognostic value in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Korean J Intern Med* 2022;37:96–108.
8. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451–1461.
9. Ferreira JP, Zannad F, Butler J, et al. Empagliflozin and serum potassium in heart failure: an analysis from EMPEROR-Pooled. *Eur Heart J* 2022;43:2984–2993.
10. Herrington WG, Staplin N, Wanner C. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023;388:117–127.



CURRICULUM VITAE

MUDr. Terézia Švarcová absolvovala v roce 2004 obor všeobecné lékařství na Jesseniově lékařské fakultě v Martině. V roce 2007 získala atestaci 1. stupně z vnitřního lékařství, v roce 2010 atestaci 2. stupně z vnitřního lékařství a v roce 2019 z kardiologie. V letech 2012–2021 pracovala v Kardiologické a interní ambulanci Edumed, s.r.o., v Jaroměři, od roku 2021 dosud pracuje v Kardiologické ambulanci Edumed, s.r.o., v Hradci Králové a od roku 2014 dosud na I. interní kardiologické klinice FN Hradec Králové.