

Mění nová data přístup k srdečním glykosidům?

MUDr. Markéta Hegarová, PhD.
Oddělení srdečního selhání, Klinika kardiologie IKEM Praha

10.5.2026, sál Praha (E)

ČASS

9:40-10:40 srdeční glykosidy u srdečního selhání

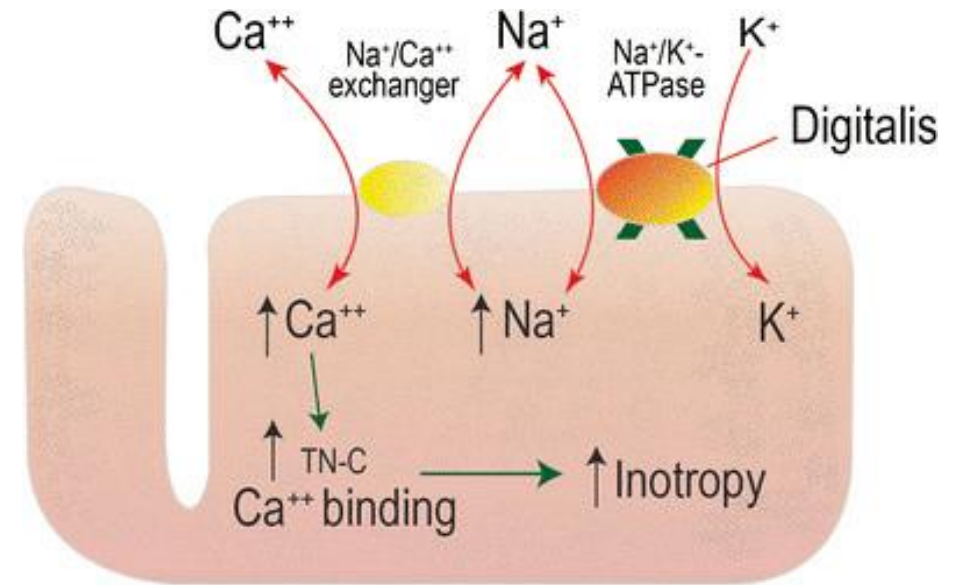


Srdeční glykosidy

V nízkých hladinách fungují jako neurohumorální modulátory

- **zvyšují senzitivitu baroreceptorů**
- **ovlivňují KA-s nížení hladin NA**
- **ovlivňují reninovu aktivitu (↓ renin i aldosteron)**
- **vedou k poklesu cytokinů**
- **zvyšují hladiny ANP a BNP**
- upravují variabilitu srdeční frekvence
- zvyšují tonus sympatiku

= zvýšení síly komorového stahu, pokles ED objemu LK, pokles plicních tlaků, zlepšení poměru mezi napětím stěny komory a nitrokomorovým tlakem, zvýšení CO



DIGitoxin to Improve ouTcomes in patients with advanced chronic Heart Failure (DIGIT-HF): Baseline characteristics compared to recent randomized controlled heart failure trials

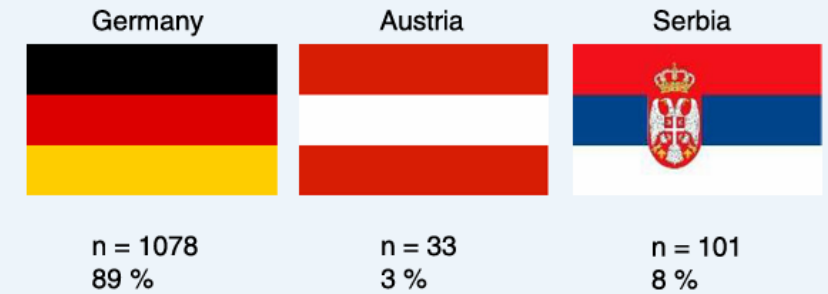
Udo Bavendiek^{1*}, Nele Henrike Thomas^{2†}, Dominik Berliner^{1†}, Xiaofei Liu²,

- randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie
- n= 1240 pacientů s EF LK ≤40 % a NYHA III–IV , nebo EF LK <30 % a NYHA II, Alespoň 6 měsíců stabilní GDMT
- Randomizace 1:1 na **digitoxin nebo placebo**
- klinický profil se podobal původní studii DIG: průměrný věk kolem 65 let, ≈80 % mužů, průměrná EF LK 29 %, ale byli zařazeni pacienti s FiS
- GDMT: 90 % pacientů na BB a inhibitor RAAS, 76 % s MRA, 19 % na SGLT2i. Přibližně 30 % mělo FiS,
- 43 % CKD s eGFR <60 mL/min na 1,73 m²).

Cílové hladiny digitoxinu: 10,5–23,6 nmol/l, což odpovídá přibližně: 8–18 ng/mL (ekvivalent koncentrací digoxinu 0.5–0.9 ng/mL) Pacienti začínali na: **0,07 mg 1× denně p.o.**

Po 6 týdnech se kontrolovala sérová koncentrace digitoxinu a dávka se upravovala podle předem definovaného algoritmu.

Enrolled 1240 patients with HFrEF
ITT: n = 1212 (at least one dose of study medication)



Baseline characteristics of the ITT population
n = 1212



Mean age 66 ± 11 years
20% women



Mean LVEF 29% ± 7
27% atrial fibrillation
66% NYHA class III



64% ICD
25% CRT



96% beta-blockers
36% ACEi, 19% ARB, 40% ARNI
76% MRA, 19% SGLT2i

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Digitoxin (N = 613)	Placebo (N = 599)
Age — yr	66.0±11.1	65.8±11.4
Female sex — no. (%)	122 (19.9)	125 (20.9)
Region — no. (%)		
Germany	545 (88.9)	533 (89.0)
Austria	19 (3.1)	14 (2.3)
Serbia	49 (8.0)	52 (8.7)
NYHA functional class — no. (%)†		
II	181 (29.5)	178 (29.7)
III	408 (66.6)	399 (66.6)
IV	24 (3.9)	22 (3.7)
Left ventricular ejection fraction — %	28.4±6.9	28.9±6.7
Left ventricular ejection fraction <30% — no. (%)	315 (51.4)	278 (46.4)
Main cause of heart failure — no./total no. (%)		
Ischemic	323/608 (53.1)	310/592 (52.4)
Nonischemic or unknown	285/608 (46.9)	282/592 (47.6)

Digitoxin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

70,4 % NYHA III nebo IV.

Těžší pacienti - podobná mortalita a incidence první hospitalizace pro srdeční selhání jako v PARADIGM, EMPEROR red. a DAPA

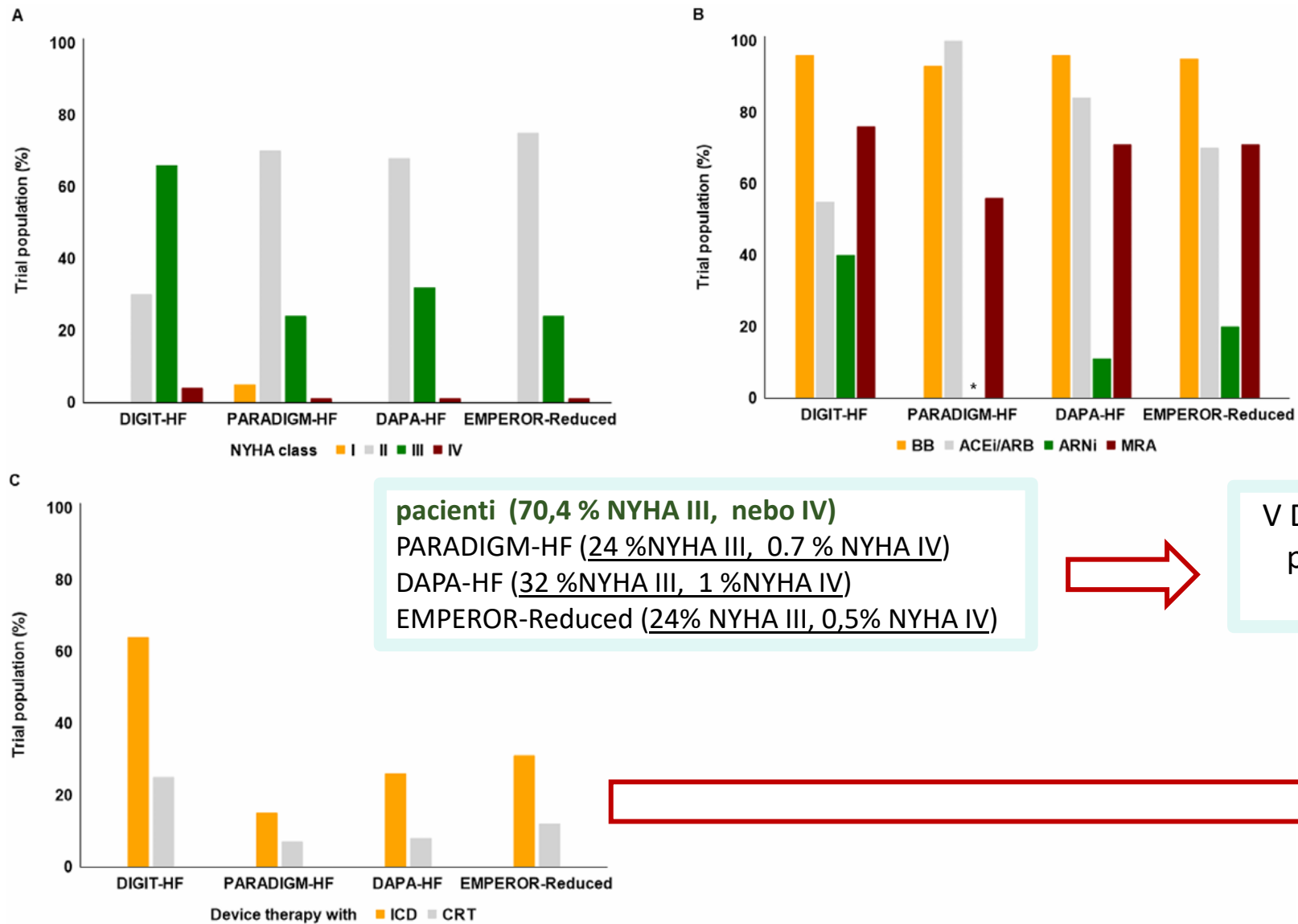
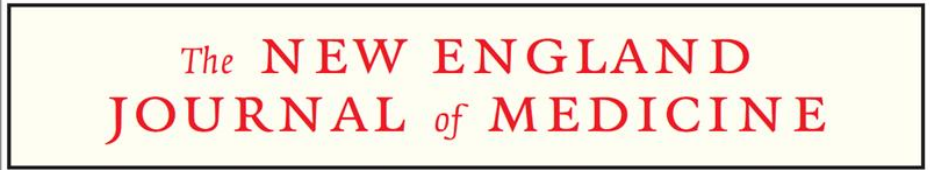


Figure 1 (A) New York Heart Association (NYHA) class in % of trial population. (B) Concomitant medication in % of trial population. (C) Device use in % by trial population. ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor–neprilysin inhibitor; BB, beta-blocker; CRT, cardiac resynchronization therapy; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist. *In PARADIGM-HF ~50% of patients were allocated to ARNI per protocol.

Srovnání ICD / CRT a farmakoterapie



ESTABLISHED IN 1812 SEPTEMBER 25, 2025 VOL. 393 NO. 12

Digitoxin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Digitoxin (N=613)	Placebo (N=599)	Treatment Groups		
			Paradigm	Emperor red	DAPA
Device therapy — no./total no. (%)					
Implantable cardioverter–defibrillator therapy	415/613 (67.7)	364/598 (60.9)	14,9 / 14,7 %	31 / 31,8 %	26,2 / 26,1 %
Cardiac-resynchronization therapy	162/613 (26.4)	144/597 (24.1)	7 / 6,7 %	11,8 / 11,9 %	8 / 6,9 %
Heart failure medication — no. (%)					
Beta-blocker	593 (96.7)	567 (94.7)	93,1 / 92,9 %	94,7 / 94,7 %	96 / 96,2 %
Angiotensin-converting–enzyme inhibitor	222 (36.2)	213 (35.6)		70,5 / 68,9 %	56,1 / 56,1 %
Angiotensin-receptor blocker	113 (18.4)	115 (19.2)			28,4 / 26,7 %
Angiotensin receptor–neprilysin inhibitor	248 (40.5)	231 (38.6)		18,3 / 20,7 %	10,5 / 10,9 %
Mineralocorticoid receptor antagonist	466 (76.0)	458 (76.5)	54,3 / 57 %	70,1 / 72,6 %	71,5 / 70,6 %
Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor [†]	121 (19.7)	113 (18.9)			
Cardiac glycoside	3 (0.5)	6 (1.0)	29,2 / 31,2%		18,8 / 18,6%

Pouze 1 z 5 pacientů užíval inhibitory SGLT2, protože studie začala před schválením této třídy léků.

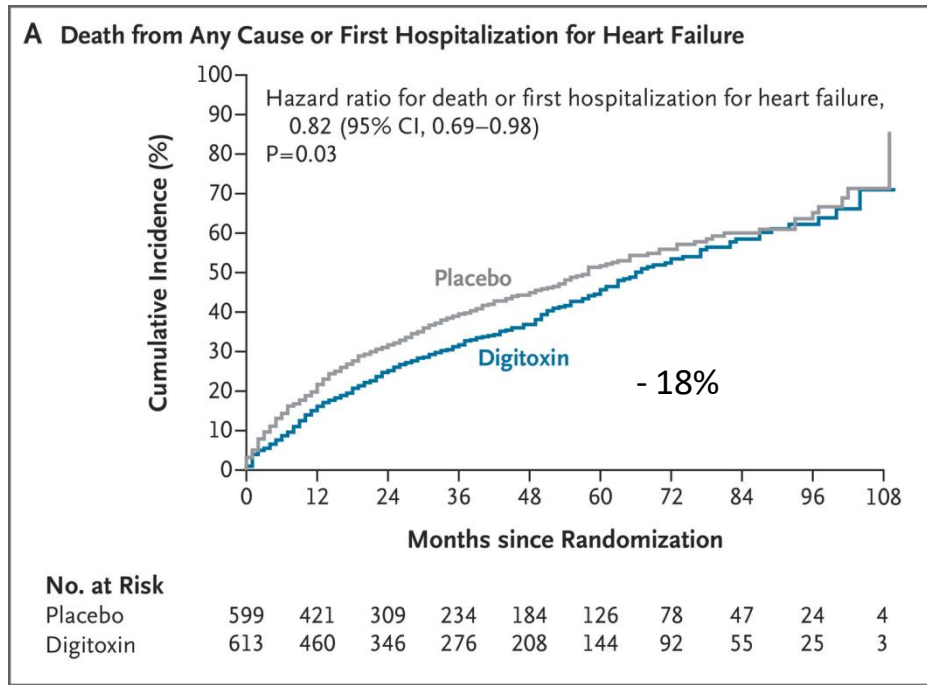
Digitoxin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

N= 1212 pacientů: 613 pts s digitoxinem a 599 s placebem.

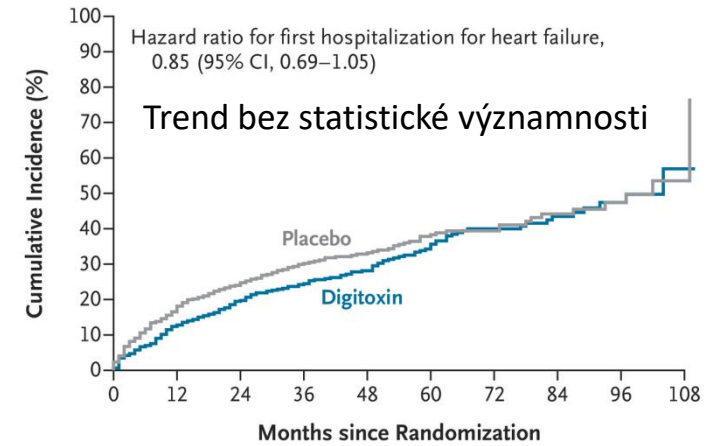
Květen 2015-9/2023

Medián sledování: 36 měsíců

PE: kombinace úmrtí z jakékoli příčiny nebo hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání, podle toho, co nastalo dříve.



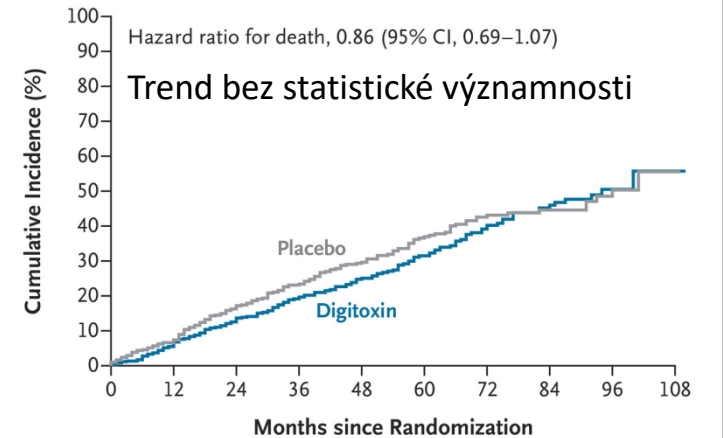
C First Hospitalization for Heart Failure



No. at Risk

No. at Risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
Placebo	599	421	309	234	184	126	78	47	24	4
Digitoxin	613	460	346	276	208	144	92	55	25	3

B Death from Any Cause



No. at Risk

No. at Risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
Placebo	599	485	370	291	229	162	103	60	29	4
Digitoxin	613	507	398	317	239	172	113	70	28	4

PE occurred in 39.5% of patients in the digitoxin group compared with 44.1% of patients in the placebo group (HR 0.82, 95% CI 0.69–0.98, P=0.03).

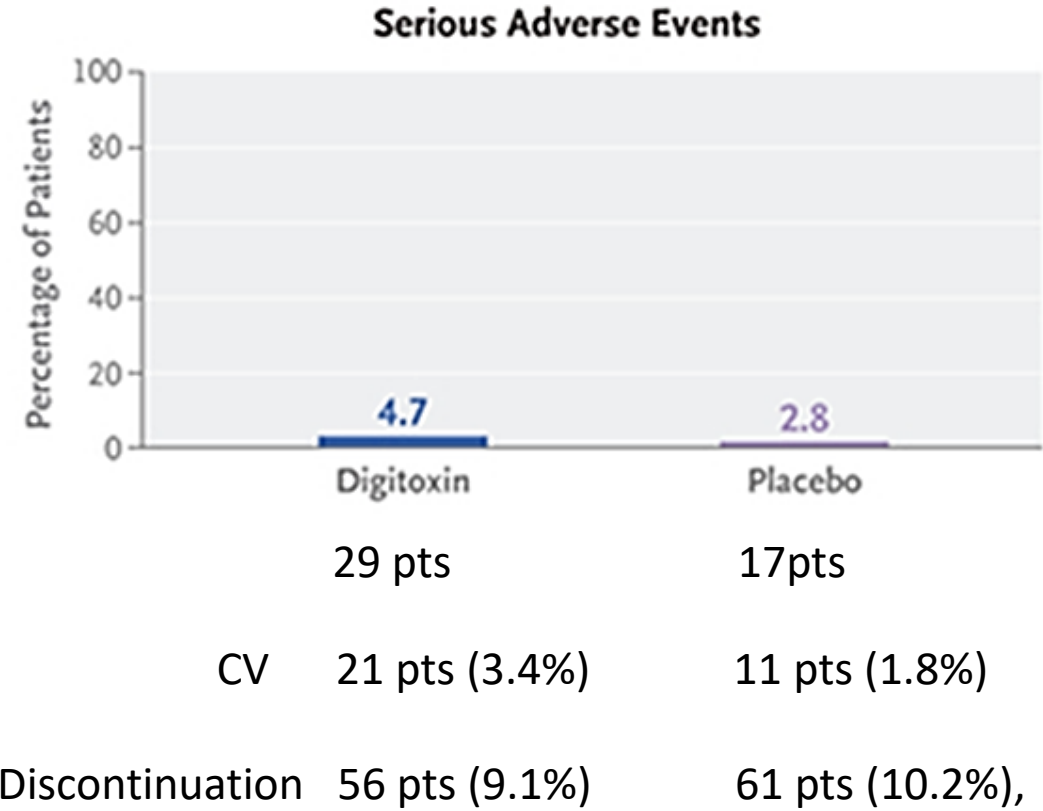
Průkaz noninferiority digitoxinu pro celkovou mortalitu.

§ P<0.001 for noninferiority. The noninferiority of digitoxin to placebo with respect to death from any cause was predefined by a hazard ratio of no more than 1.303.

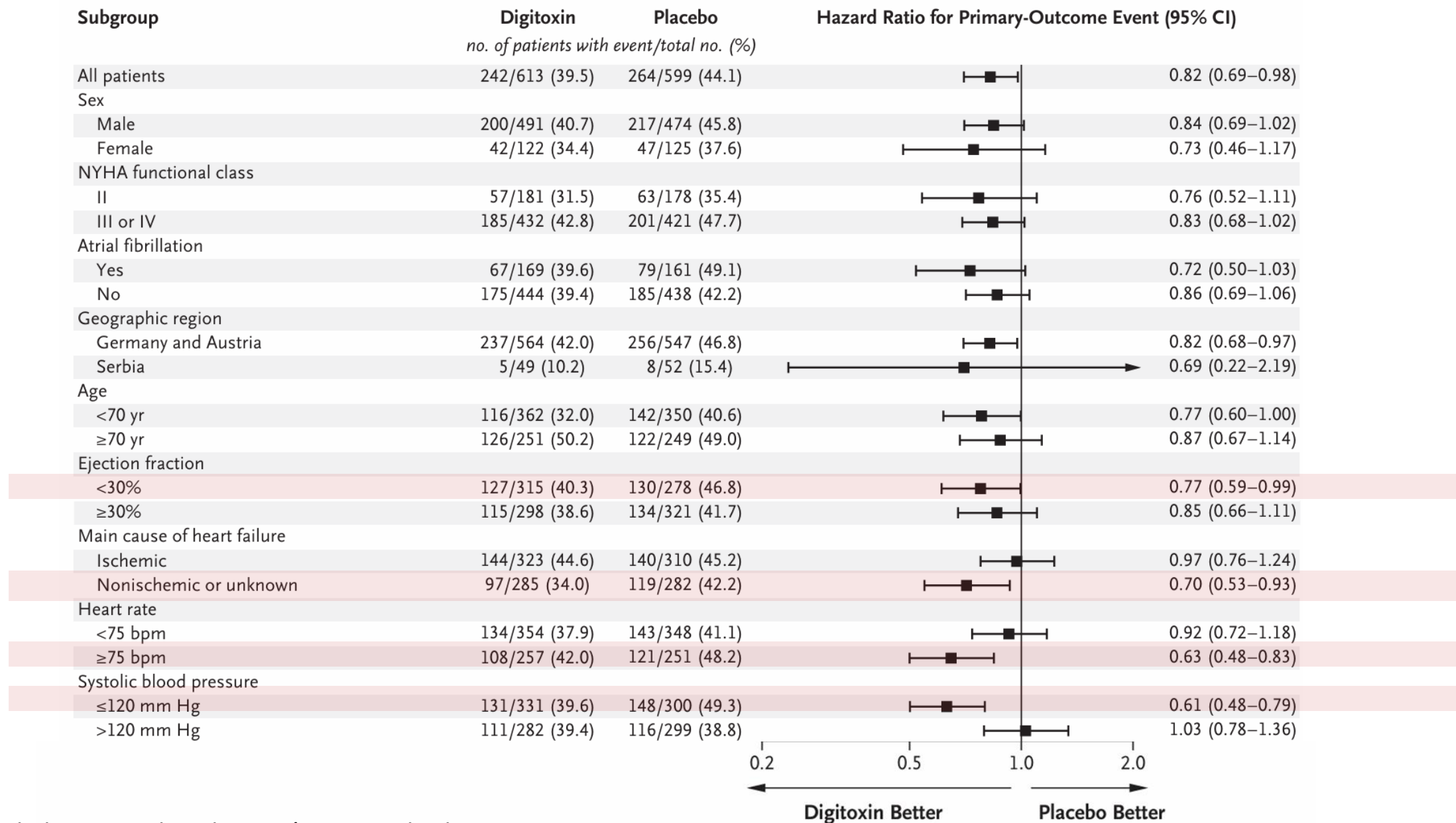
Table 2. Primary and Secondary Outcomes.

Outcome	Digitoxin (N = 613)		Placebo (N = 599)		Hazard or Rate Ratio (95% CI)*
	no. (%)†	events/100 patient-yr	no. (%)†	events/100 patient-yr	
Primary outcome and components					
Death from any cause or first hospitalization for heart failure	242 (39.5)	12.8	264 (44.1)	15.7	0.82 (0.69 to 0.98)‡
Death from any cause	167 (27.2)	7.8	177 (29.5)	8.9	0.86 (0.69 to 1.07)§
First hospitalization for heart failure¶	172 (28.1)	9.1	182 (30.4)	10.8	0.85 (0.69 to 1.05)
Key secondary outcome					
Death from any cause and hospitalization for heart failure	537	25.1	531	26.6	0.85 (0.67 to 1.09)¶
Other secondary outcomes					
Death from cardiovascular causes	125 (20.4)	5.8	132 (22.0)	6.6	0.87 (0.67 to 1.11)
Death from heart failure	46 (7.5)	2.2	47 (7.8)	2.4	0.86 (0.57 to 1.31)
Sudden death from cardiac causes	12 (2.0)	0.6	12 (2.0)	0.6	0.89 (0.40 to 2.00)
Death from noncardiovascular causes	42 (6.9)	2.0	45 (7.5)	2.3	0.84 (0.55 to 1.29)
Hospitalization for cardiovascular causes¶	359 (58.6)	28.8	353 (58.9)	32.8	0.89 (0.77 to 1.04)
Hospitalization for noncardiovascular causes¶	263 (42.9)	18.1	255 (42.6)	18.6	0.97 (0.81 to 1.15)
Any hospitalization¶	429 (70.0)	43.9	427 (71.3)	50.4	0.90 (0.78 to 1.03)
Death from cardiovascular causes or first hospitalization for worsening heart failure	220 (35.9)	11.7	232 (38.7)	13.8	0.85 (0.71 to 1.03)

Bezpečnost

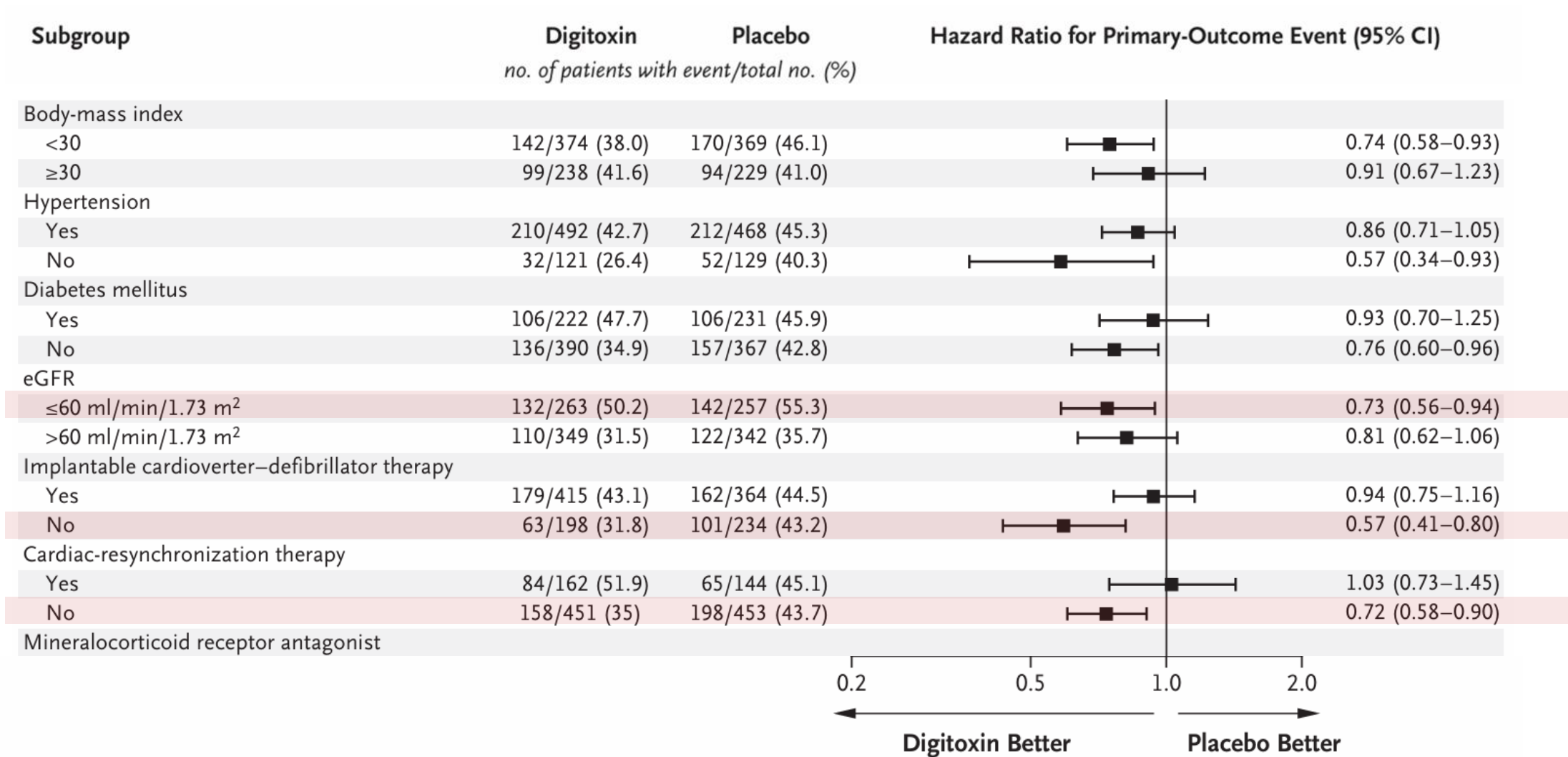


Předem specifikovaná podskupinová analýza, explorativní výsledky

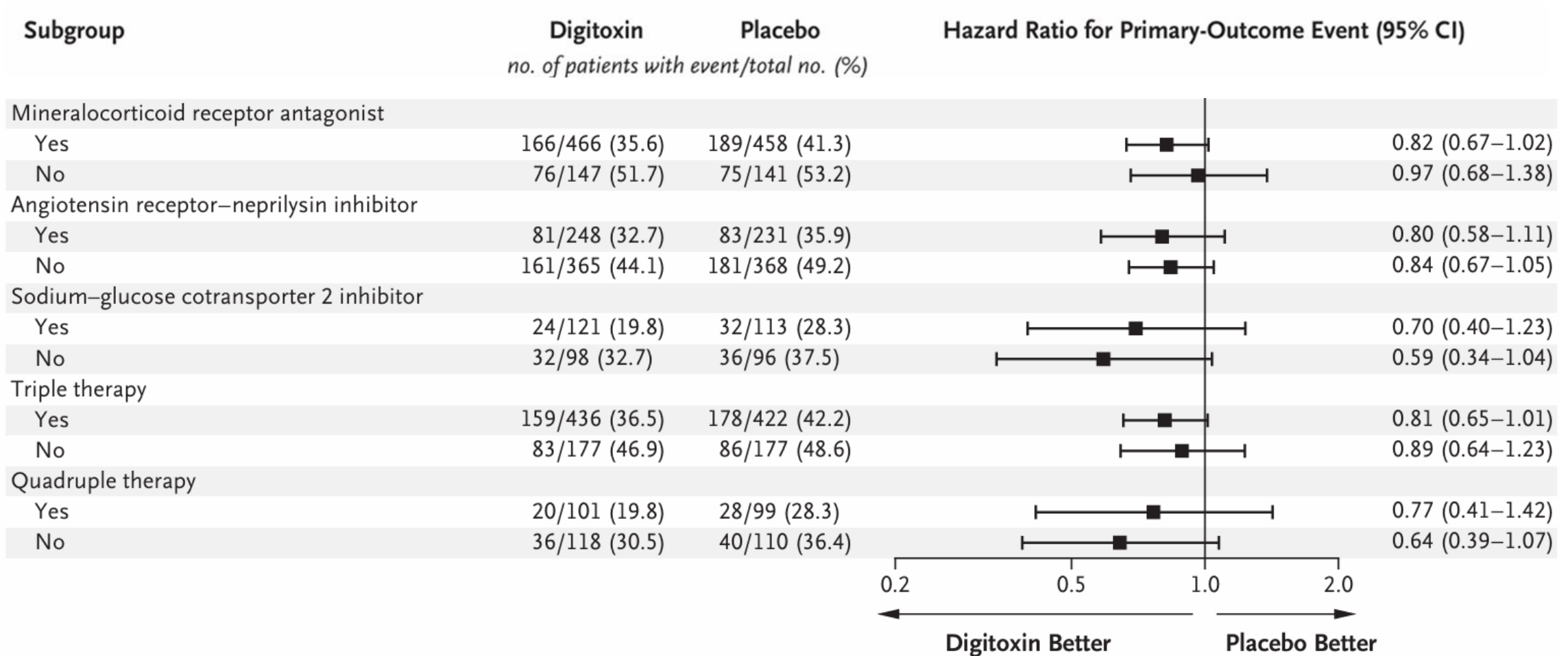


nebyla statisticky adjustována na multiplicitu.

Předem specifikovaná podskupinová analýza, explorativní výsledky



Předem specifikovaná podskupinová analýza, explorativní výsledky



Limity studie a úskalí přenosu do naší praxe

➤ Metodologické problémy a limity studie:

V průběhu studie byl pro pomalý nábor snížen konečný počet pacientů (n= 1653, z plánovaných 2190), byla zrušena interim analýza, v intervenované větvi se ze sledování ztratilo více pacientů, u většího počtu pacientů nebyl znám údaj o přežití, častěji k odslepení terapie.

➤ Statistická síla

Nižší než očekávaný výskyt událostí u velmi symptomatických pacientů v DIGIT-HF byl nejspíše způsoben velmi silnou implementací GDMT a přístrojové léčby. U PE: (HR 0.82, 95% CI 0.69 - 0.98, P=0.03).

➤ Digitoxin není digoxin

Rozdílná farmakokinetika (hlavně stabilnější hladiny), způsob eliminace, poněkud odlišná (menší) míra farmakologických interakcí. **Nicméně mechanismus účinku na selhávající myokard je stejný, stejně jako profil nežádoucích účinků a potřeba monitorace hladin u obou srdečních glykosidů.**

Jaké závěry lze z výsledků DIGIT-HF vyvodit

➤ Jasným poselstvím z této studie je bezpečnost srdečních glykosidů.

Všechny důležité negativní události - úmrtí, KV úmrtí a hospitalizace, byly na digitoxinu méně časté. (podobně jako u DIG).

➤ Pozitivní výsledek byl u velmi dobře léčené populace.

Pacienti s DIGIT-HF byli dobře léčeni současnou terapií srdečního selhání, včetně BB, ACE-I, ARB, ARNI, MRA (76 %). Pouze 1 z 5 pacientů užíval inhibitory SGLT2, protože studie začala před schválením této třídy léků.

➤ Pozitivní výsledek byl u výrazně symptomatických nemocných.

DIGIT-HF (70,4 % NYHA III, nebo IV) X PARADIGM-HF (24 % NYHA III, 0.7 % NYHA IV), DAPA-HF (32 % NYHA III, 1 % NYHA IV) , EMPEROR-Reduced (24% NYHA III, 0,5% NYHA IV)

přesto byly **mortalita a incidence první hospitalizace pro srdeční selhání v jednotlivých studiích podobné.**

(Vysvětlením může být lepší implementace farmakologické a přístrojové terapie.)

Navzdory symptomatictějším pacientům **bylo absolutní snížení rizika úmrtí z jakékoli příčiny nebo první hospitalizace pro HF** a tedy počet pacientů, kteří by museli být léčeni, aby se zabránilo jedné primární události **podobné jako ve studiích PARADIGM-HF a DAPA-HF a EMPEROR-Reduced.**

Přestože analýzu podskupin musíme chápat jako explorativní,

➤ lze vysledovat „cílovou“ nejcitlivější populaci , u které byl efekt digitoxinu největší:

největší benefit měli pacienti s vyšší SF (≥ 75 /min)

s nízkým systolickým tlakem (≤ 120 mmHg)

s nízkou EF LK (< 30 %).

Bez ICD/CRT , a pacienti s renální insuficiencí (eGFR ≤ 60)- CAVE odlišný způsob eliminace.

Studie	ARR	NNT
PARADIGM-HF	4.7 %	21
DAPA-HF	5.0 %	20
EMPEROR-Reduced	5.3 %	19
DIGIT-HF	4.6 %	22

Jaké zajímavé otázky přinesla studie DIGIT-HF ?

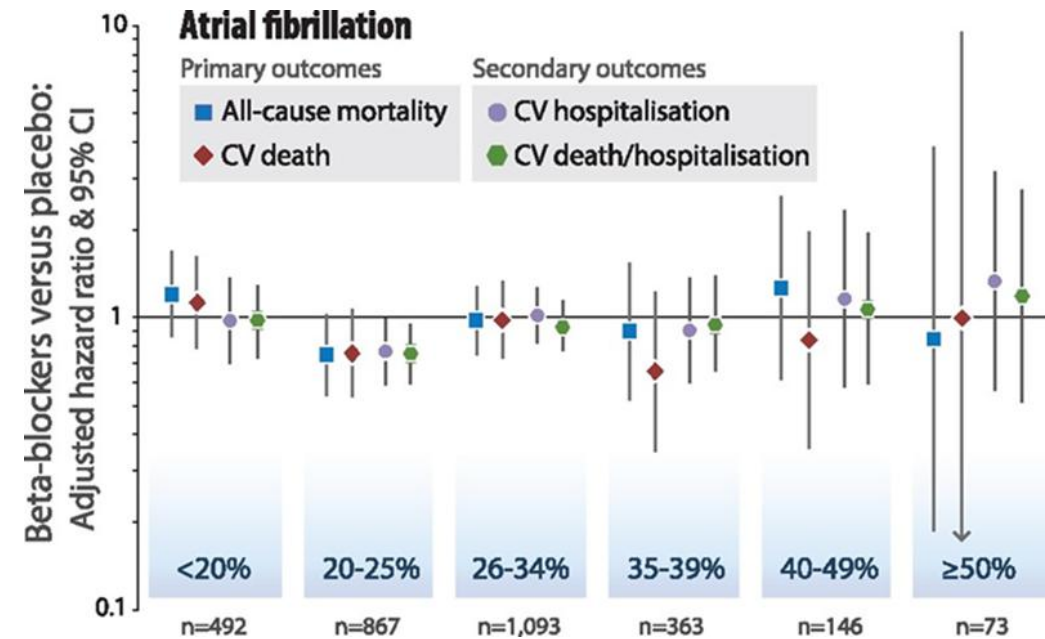
Téměř třetina pacientů ve studii měla fibrilaci síní, efekt digitoxinu u nich nebyl rozdílný.

Výsledky metaanalýzy studií s HF neprokázala efekt betablokátorů u pacientů s FiS napříč spektrem EF LK.

- **Mají mít u pacientů s HFrEF srdeční glykosidy „přednost“ před betablokátorů?**
- **Stanou se srdeční glykosidy „pátým pilířem“ GDMT ? Nebo jsou srdeční glykosidy spíše lékem pro vysoce symptomatické nebo pokročilé pacienty?**
- **Může být digitoxin vhodnější než digoxin?**
Pro stabilnější farmakokinetiku, malé závislosti na renálních funkcích a menší variabilitu koncentrací.

Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials

John G.F. Cleland¹, Karina V. Bunting², Marcus D. Flather³, Douglas G. Altman⁴,



- meta-analýza 11 studií, > 14,000 pts., s HFrEF, HFmEF, HFpEF.
- BB snížily celkovou a KV mortalitu u pts. se SR až do EF LK 49%.
- Efekt nebyl u pacientů s FiS (n=3050) napříč spektrem EF LK, ani u velmi těžké dysfunkce LK.

Eur Heart J. 2018;39(1):26-35.

Mění nová data přístup k srdečním glykosidům?

- Na základě výsledků studie DIGIT-HF nemůžeme srdeční glykosidy chápat jako „pátý pilíř“ GDMT HFrEF, tedy rutinní léčbu všech pacientů s HFrEF.
- Máme dostatek důkazů, že jsou bezpečné a prokazatelně neškodí.
- Jsou přínosem pro vybrané skupiny pacientů:
 - Pacientům, kteří zůstávají výrazně symptomatictí i na optimální moderní komplexní léčbě srdečního selhání přinášejí srdeční glykosidy nejen úlevu od symptomů, ale také prognostický benefit.
 - Zkušenost kliniků, že léčbu pokročilého srdečního selhání nelze bez srdečních glykosidů považovat za kompletní, byla potvrzena.
 - Podobně by měly být srdeční glykosidy vnímány jako opodstatněné u nemocných, kteří obvykle pro hypotenzi ještě netolerují zavedení GDMT, nebo již přestávají GDMT tolerovat.
 - Zkušenost kliniků, že srdeční glykosidy představují „most“ k zavedení kompletní GDMT u hypotenzních pacientů s tachykardií s nově vzniklým srdečním selháním je také výsledky studie posílena.

Coming soon.....

Efficacy and safety of low-dose digoxin in patients with heart failure. Rationale and design of the **DECISION** trial

Dirk J. van Veldhuisen^{1*}, Michiel Rienstra¹, Arend Mosterd^{2,3}, A. Marco Alings^{3,4}, Antoinette D.J. van Asselt⁵, Marcel L Bouvy⁶, Jan G.P. Tijssen⁷, Jeroen Schaap^{3,4}, Ernst E. van der Wall⁸, Adriaan A. Voors¹, Eva M. Boorsma¹, Dirk J.A. Lok⁹, Harry J.G.M. Crijns¹⁰, Astrid Schut³, Marlene A.T. Vijver¹, Geert H.D. Voordes¹, Agaath H. de Vos¹, Ester L. Maas-Soer¹, Nicoline W. Smit¹, Daan J. Touw¹¹, Michelle Samuel¹, Peter van der Meer¹, and DECISION Investigators and Committees*

¹Department of Cardiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; ²Department of Cardiology, Meander Medisch

- randomizovaná, dvojitě zaslepená, paralelní, placebem kontrolovaná studie
- účinnost a bezpečnost nízkých dávek digoxinu u pacientů s chronickým srdečním selháním a LVEF <50 %.
- pacienti se SR i FiS, randomizováni (1:1) do skupiny s nízkými dávkami digoxinu nebo odpovídajícím placebem.
- Cílová sérová koncentrace digoxinu 0,5–0,9 ng/ml
- PE: složen z KV mortality a celkového počtu hospitalizací pro srdeční selhání nebo celkového počtu urgentních návštěv v nemocnici pro zhoršení srdečního selhání
- v prosinci 2023 byl nábor dokončen po zařazení 1002 pacientů.

DECISION vylučuje pacienty s CKD při eGFR nižší než 30 mL/min/1,73 m².

Table 1 Characteristics of the three outcome randomized clinical trials with digitalis glycosides

	DIG	DIGIT-HF	DECISION
Year publication	1997	2025 ^a	2026 ^a
Drug	Digoxin	Digitoxin	Digoxin
Serum concentrations	Mean: 0.86 ng/ml	Aim (low): 8–18 ng/ml	Aim (low): 0.5–0.9 ng/ml
Enrolment	1991–1993	2015–2023	2020–2023
No. patients	6800	1212	1002
LVEF	<45%	<40%	<50% excl. eGFR < 30 mL/min/1,73 m ² .
Rhythm	SR: 100%	SR/AF	SR/AF
Primary endpoint	All-cause mortality (time-to-first event)	All-cause mortality + HF hospitalization (time-to-first event)	CV mortality + HF hospitalization and urgent HF visits (recurrent event analysis)
Background treatment			
ACE inhibitors	+	+	+
Beta-blockers	–	+	+
MRA	–	+	+
ARNI/SGLT2 inhibitors ^b	–	+/-	+/-
Devices (ICD/CRT)		+	+

ACE, angiotensin-converting enzyme; AF, atrial fibrillation; ARNI, angiotensin receptor–neprilysin inhibitor; CRT, cardiac resynchronization therapy; CV, cardiovascular; DECISION, Digoxin Evaluation in Chronic heart failure: Investigational Study In Outpatients in the Netherlands; DIG, Digitalis Investigation Group; DIGIT-HF, DIGitoxin to Improve ouTcomes in patients with advanced chronic Heart Failure; HF, heart failure; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; LVEF, left ventricular ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; SGLT2, sodium–glucose cotransporter 2; SR, sinus rhythm.

^aExpected.

^bNot required at start of study, but allowed during study.

Děkuji za pozornost