

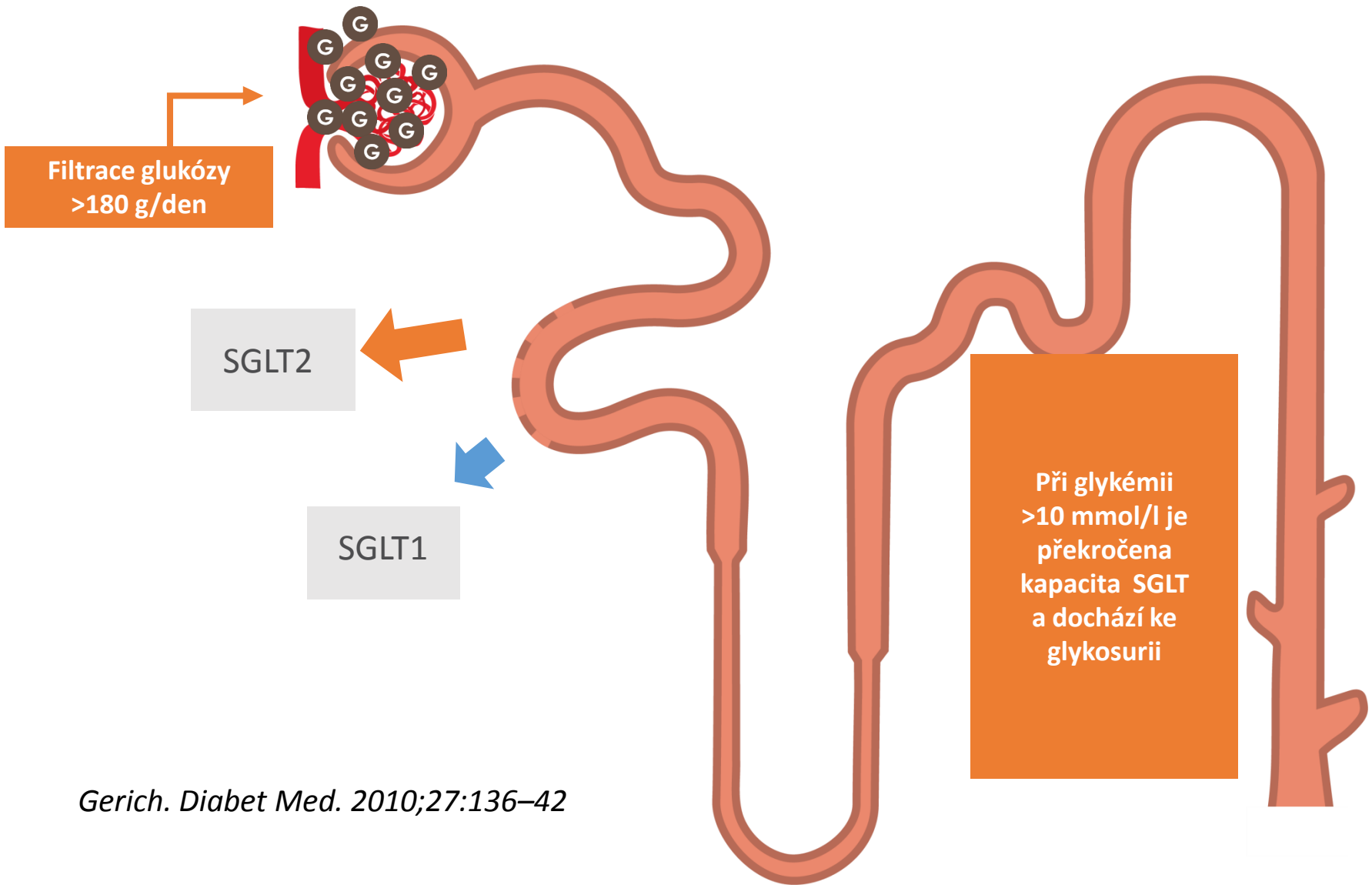
Inhibitory SGLT2 a srdeční selhání

Filip Málek
Nemocnice Na Homolce
Praha

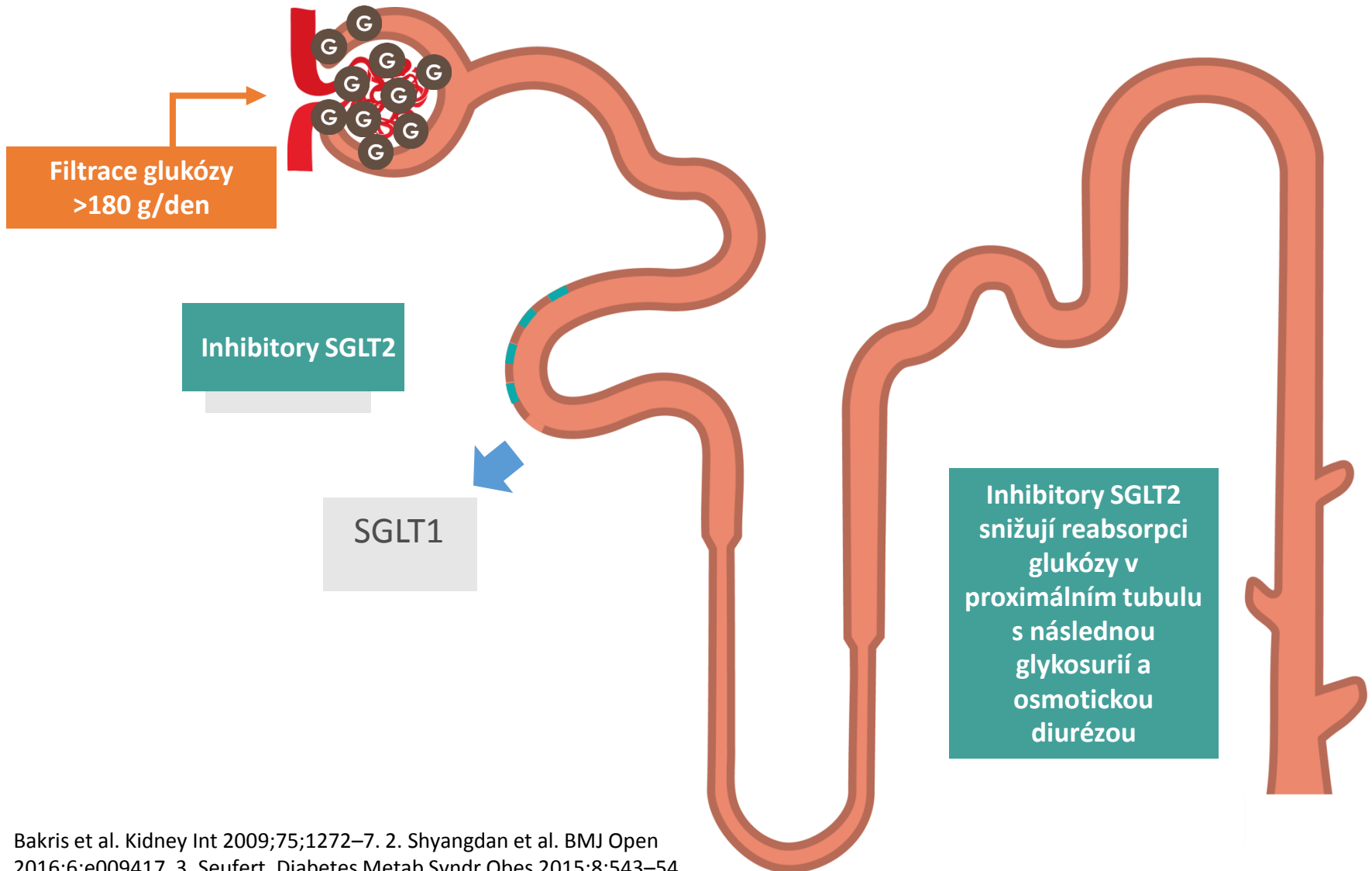
Obsah sdělení

- Význam SGLT2 a jeho inhibice
- Charakteristika gliflozinů
- Vědecké důkazy
- Subanalýza pacientů se srdečním selháním
- Studie reálného života

Reabsorpce glukózy v proximálním tubulu je regulována SGLT2



Inhibitory SGLT2 snižují hyperglykémii inhibicí reabsorpce glukózy



Charakteristika gliflozinů

- Glifloziny jsou selektivní inhibitory společného přenašeče pro glukózu a sodík (**SGLT2**) v ledvinách

Blokují zpětnou reabsorpci glukózy v ledvinách

Zvýšené vylučování glukózy močí. U pacientů s DM2:

- Snižují koncentraci HbA1c
- Snižují hmotnost
- Snižují krevní tlak bez zvýšení tepové frekvence

Empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin

EMPA-REG OUTCOME®

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D.,
David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D.,
Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H.,
Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D.,
and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators

Charakteristika souboru studie EMPA-REG OUTCOME®

n = 7020

Parametr	Průměr/%	KVO	%
Věk	63	Jakékoli	99
Muži	70	ICHS	76
HbA1C	8	IM	47
BMI	30,6	CABG	25
STK	135,4	CMP	23
DTK	76,6	ICHDK	21
eGFR > 90	22	CHSS	10
60-90	52	antihypertenziva	95
<	26	hypolipidemika	81
Antikoagulační nebo protidestičková terapie			89

KVO – kardiovaskulární onemocnění

Antidiabetická terapie při vstupu do studie

	Placebo (n=2333)	Empagliflozin 10 mg (n=2345)	Empagliflozin 25 mg (n=2342)
Antidiabetická medikace*			
Metformin	1734 (74.3)	1729 (73.7)	1730 (73.9)
Sulfonylurea	992 (42.5)	985 (42.0)	1029 (43.9)
Thiazolidindiony	101 (4.3)	96 (4.1)	102 (4.4)
DPP4 inhibitory	267 (11.4)	282 (12.0)	247 (10.5)
GLP-1 agonisté	70 (3.0)	68 (2.9)	58 (2.5)
Inzulin	1135 (48.6)	1132 (48.3)	1120 (47.8)
Průměrná denní dávka, IU**	65 (50.6)	65 (47.9)	66 (48.9)
Monoterapie	691 (29.6)	704 (30.0)	676 (28.9)
Dvojkombinace	1148 (49.2)	1110 (47.3)	1149 (49.1)

Data jsou n (%) u pacientů léčených ≥1 dávkou studijní medikace

*Medikace užívaná v monoterapii nebo v kombinaci

**Placebo, n=1135; empagliflozin 10 mg, n=1132; empagliflozin 25 mg, n=1120

Výsledky studie EMPA-REG Outcome

výsledek	Placebo n = 2333	Empagliflozin n = 4687	Hazard ratio (95%CI)	Hladina p
	N(%)	N(%)		
Primární výsledek *	282 (12,1)	490 (10,5)	0,86	
Noninferiority				< 0,001
Superiority				0,04
Sekundární výsledek **	333 (14,30)	599 (12,8)		
Noninferiority				< 0,001
Superiority				0,08

* úmrtí z KV příčin, nefatální IM, CMP

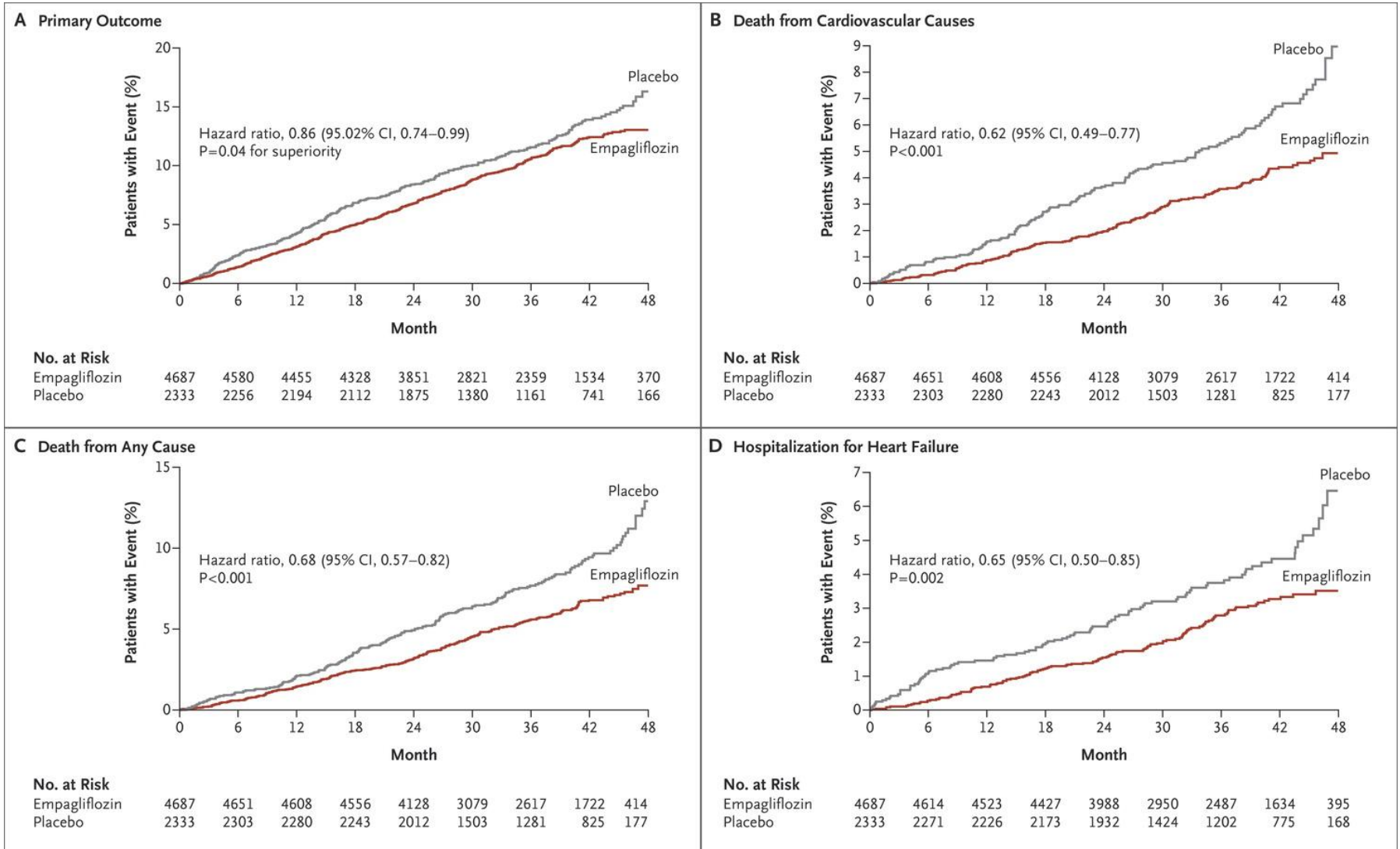
** úmrtí z KV příčin, nefatální IM, nefatální CMP,
hospitalizace pro NAP

Výsledky studie EMPA-REG Outcome

výsledek	Placebo n = 2333	Empagliflozin n = 4687	Hazard ratio (95%CI)	Hladina p
	N(%)	N(%)		
Úmrtí jakékoli	194 (8,3)	269 (5,7)	0,68	< 0,001
KV úmrtí	137 (5,9)	172 (3,7)	0,62	< 0,001
Hospitalizace pro srdeční selhání	95 (4,1)	126 (2,7)	0,65	0,002
Hospitalizace pro SS a KV úmrtí *	198 (8,5)	265 (5,7)	0,66	< 0,001

* Kromě fatální cévní mozkové příhody

Hlavní výsledky studie EMPA-REG Outcome



Výsledky studie EMPA-REG Outcome

výsledek	Placebo n = 2333	Empagliflozin n = 4687	Hazard ratio	Hladina p
	N(%)	N(%)		
Fatální nebo nefatální IM	126 (5,4)	223 (4,8)	0,87	0,23
Hospitalizace pro NAP	66 (2,8)	133(2,8)	0,99	0,97
Koronární revaskul.	186 (8,0)	329 (7,0)	0,86	0,11
Fatální nebo nefatální CMP	69 (3,0)	164 (3,5)	1,18	0,26
Nefatální CMP	60 (2,6)	150 (3,2)	1,24	0,16
TIA	23 (1,0)	39 (0,8)	0,85	0,54

NAP – nestabilní angina pectoris, CMP – cévní mozková příhoda, TIA-
transitorní ischemická ataka

Nežádoucí příhody ve studii EMPA-REG Outcome

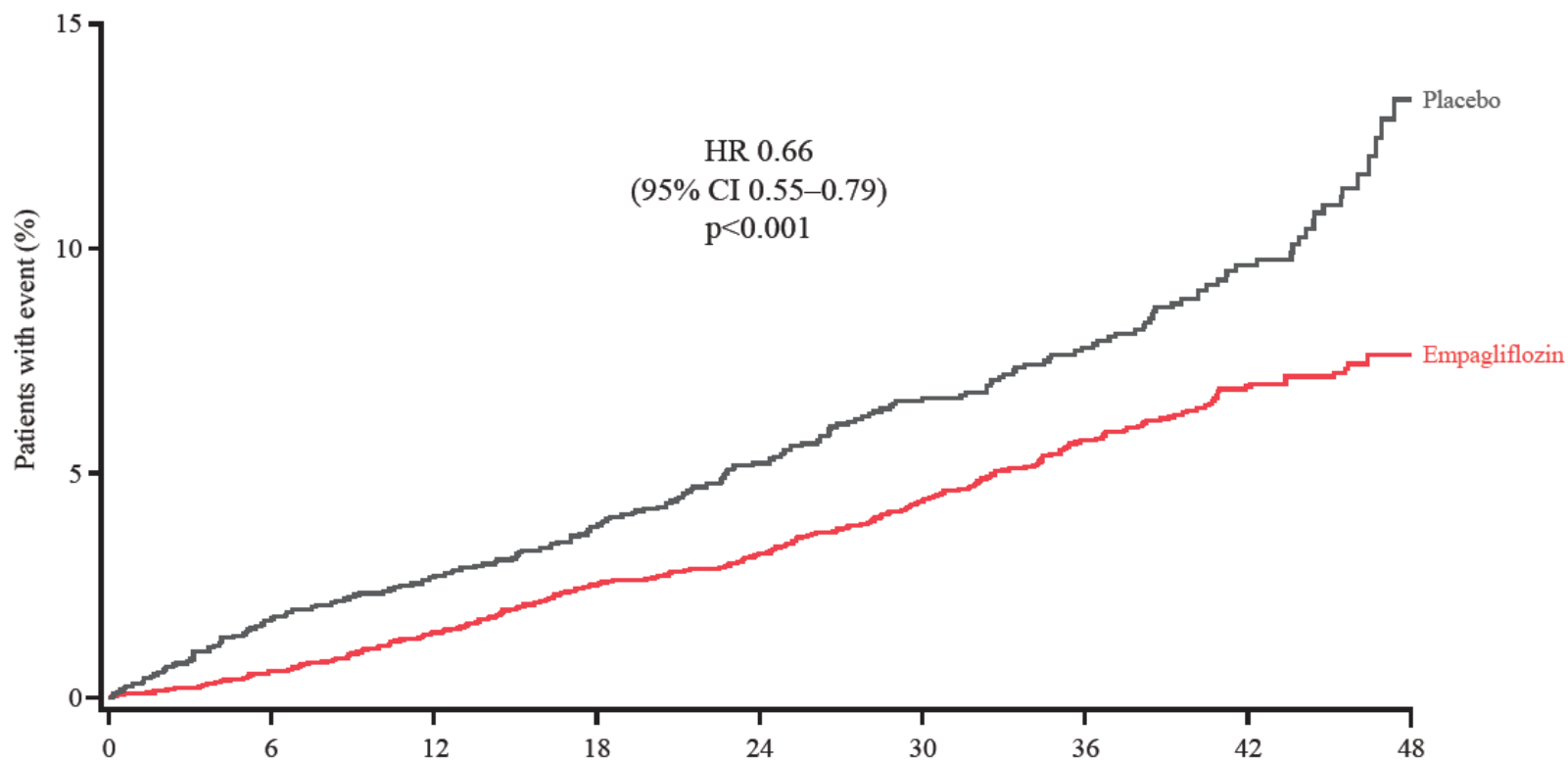
Nežádoucí příhoda	Placebo n = 2333	Empagliflozin 10 mg n = 2345	Empagliflozin 25 mg n = 2342	Empagliflozin celkem N = 4687	Hladina p (vs. Placebo)
Jakákoli	2139 (91,7)	2112 (90,1)	2118 (90,4)	4230 (90,2)	< 0,001
Významná	592 (25,4)	536 (22,9)	564 (24,1)	1100 (23,5)	< 0,05
Závažná	988 (42,3)	876 (37,4)	913 (39,0)	1789 (38,2)	< 0,001
Úmrtí	119 (5,1)	97 (4,1)	79 (3,4)	176 (3,8)	< 0,01
Genitální infekce	42 (1,8)	153 (6,5)	148 (6,3)	301 (6,4)	< 0,001
Akutní selhání ledvin	155 (6,6)	121 (5,2)	125 (5,3)	246 (5,2)	< 0,01
Akutní poškození ledvin	37 (1,6)	26 (1,1)	19 (0,8)	45 (1,0)	< 0,05
Trombo Embolické příhody	20 (0,9)	9 (0,4)	21 (0,9)	30 (0,6)	NS

NS – není signifikantní

Srdeční selhání a hospitalizace ve studii EMPA-REG OUTCOME®

Příhoda	Placebo (N=2333)	Empagliflozin (N=4687)		HR (95% CI)	p-value
	n (%)	n (%)			
Hospitalizace pro srdeční selhání nebo KV úmrtí	198 (8.5)	265 (5.7)		0.66 (0.55–0.79)	<0.001
Hospitalizace nebo úmrtí následkem srdečního selhání	104 (4.5)	129 (2.8)		0.61 (0.47–0.79)	<0.001
Hospitalizace pro srdeční selhání	95 (4.1)	126 (2.7)		0.65 (0.50–0.85)	0.002
Investigátorem hlášené srdeční selhání	143 (6.1)	204 (4.4)		0.70 (0.56–0.87)	0.001
Investigátorem hlášené závažné srdeční selhání	136 (5.8)	192 (4.1)		0.69 (0.55–0.86)	0.001
Hospitalizace z jakékoliv příčiny	925 (39.6)	1725 (36.8)		0.89 (0.82–0.96)	0.003

Hospitalizace pro srdeční selhání nebo KV úmrtí snížení relativního rizika o 34%

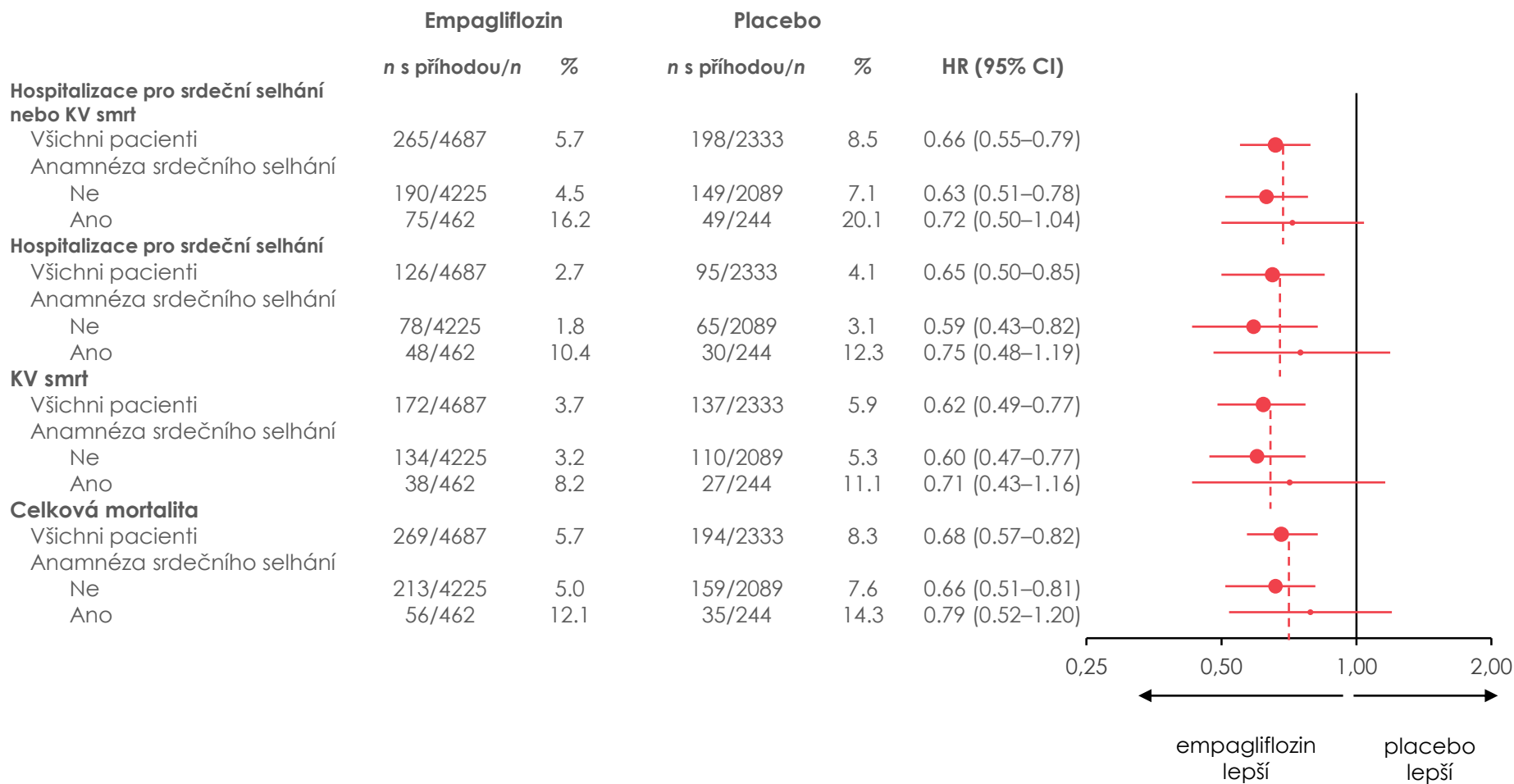


No. of patients

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

Months

Snížení rizika u pacientů s i bez anamnézy srdečního selhání



Závěry studie EMPA-REG OUTCOME

Empagliflozin - selektivní inhibitor SGLT2 - má významný kardioprotektivní a nefroprotektivní účinek.

Snížení relativního rizika:

- KV úmrtí o **38%**
- Hospitalizace pro srdeční selhání o **35%**
- Celkové mortality o **32%**
- Nově vzniklé nefropatie nebo zhoršení nefropatie o **39%**
- Nově vzniklé makroalbuminurie o **38%**
- Zahájení hemodialýzy o **55%**

U pacientů léčených pro DM2 a velmi vysokým KV rizikem (99 % KVO) při antihypertenzní, hypolipidemické a antikoagulační terapii.

Doporučení pro... | Guidelines

Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016.

Připraven Českou kardiologickou společností



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

(Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology)

Jindřich Špinar^a, Jaromír Hradec^b, Lenka Špinarová^c, Jiří Vítovec^c

^a Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česká republika

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

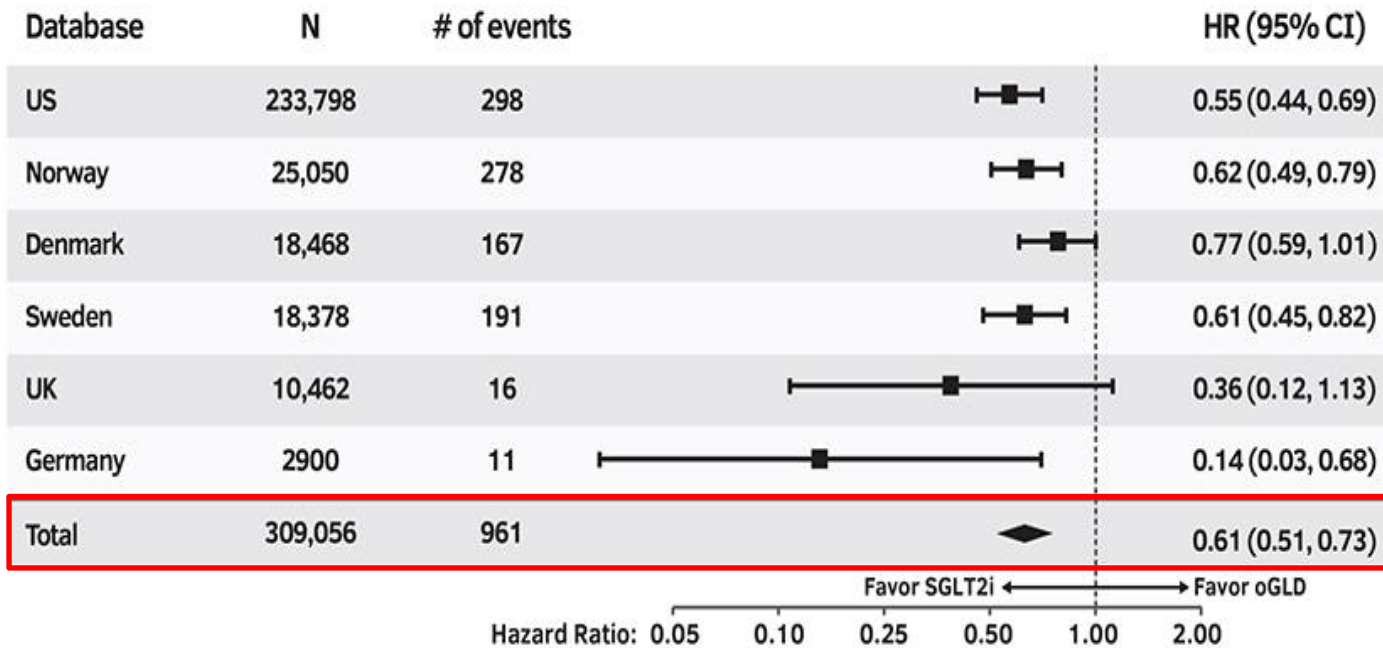
^c I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Česká republika

Doporučení pro prevenci nebo oddálení rozvoje manifestního srdečního selhání nebo prevenci úmrtí před rozvojem symptomů

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů s diabetem 2. typu je nutno zvážit podávání empagliflozinu s cílem zabránit rozvoji srdečního selhání nebo jej oddálit, a prodloužit život.	Ila	B

J. Špinar, et al., Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology, *Cor et Vasa* 58 (2016) e530–e568, jak vyšel v online verzi *Cor et Vasa* na <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865016300996>

Snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání ve studii reálného života - inhibitory SGLT2 vs stand. terapie DM2



**P-value for
SGLT2i vs oGLD: <0.001**

Heterogeneity p-value: 0.17

Studie šesti zemí, analýza zahrnovala dapagliflozin, empagliflozin a canagliflozin, ACC 2017



Děkuji za pozornost