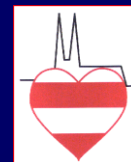


Glifloziny pohledem kardiologa

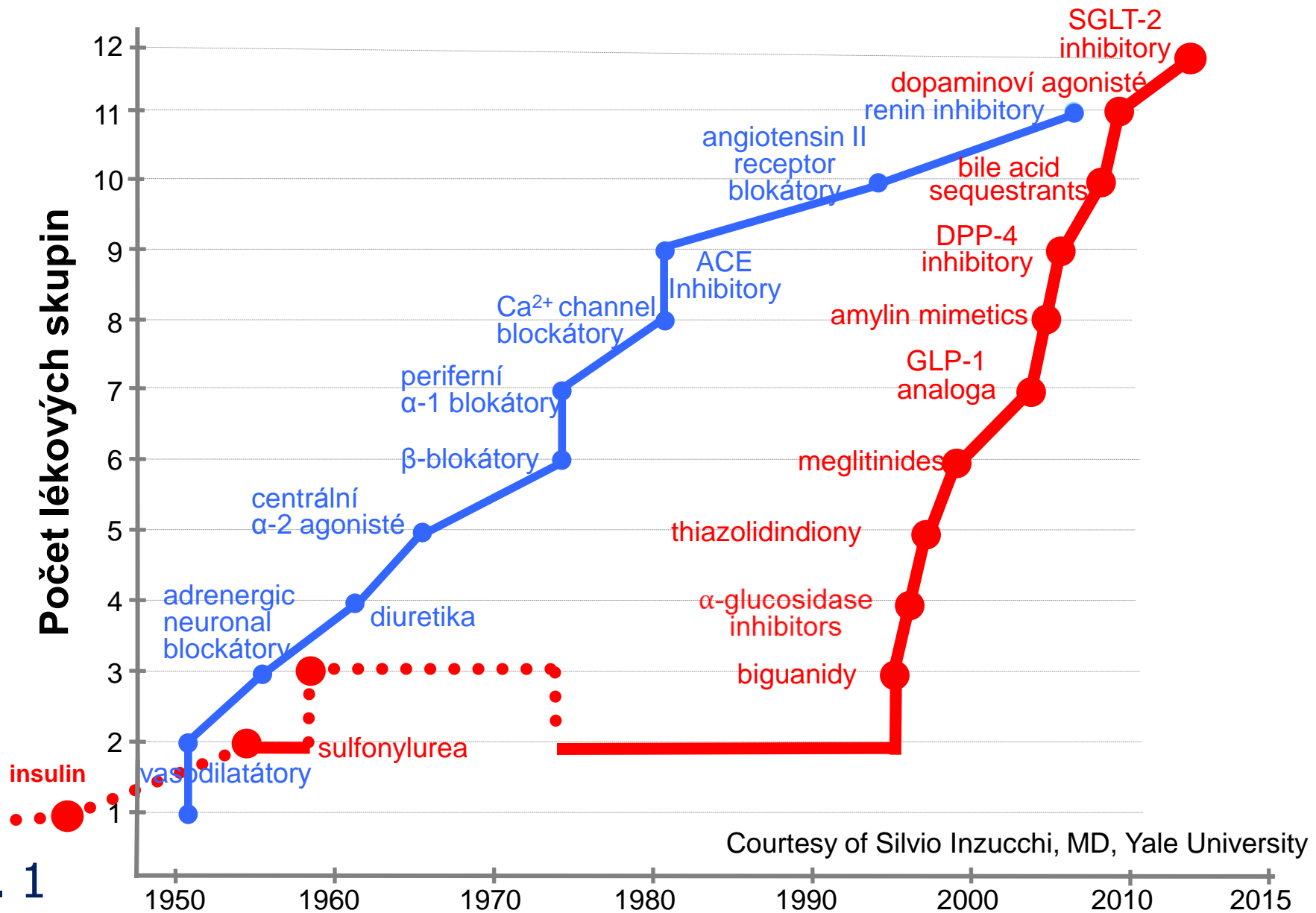
Špinar J.

**Interní kardiologická klinika
FN Brno**

ČKS 7.5.2018



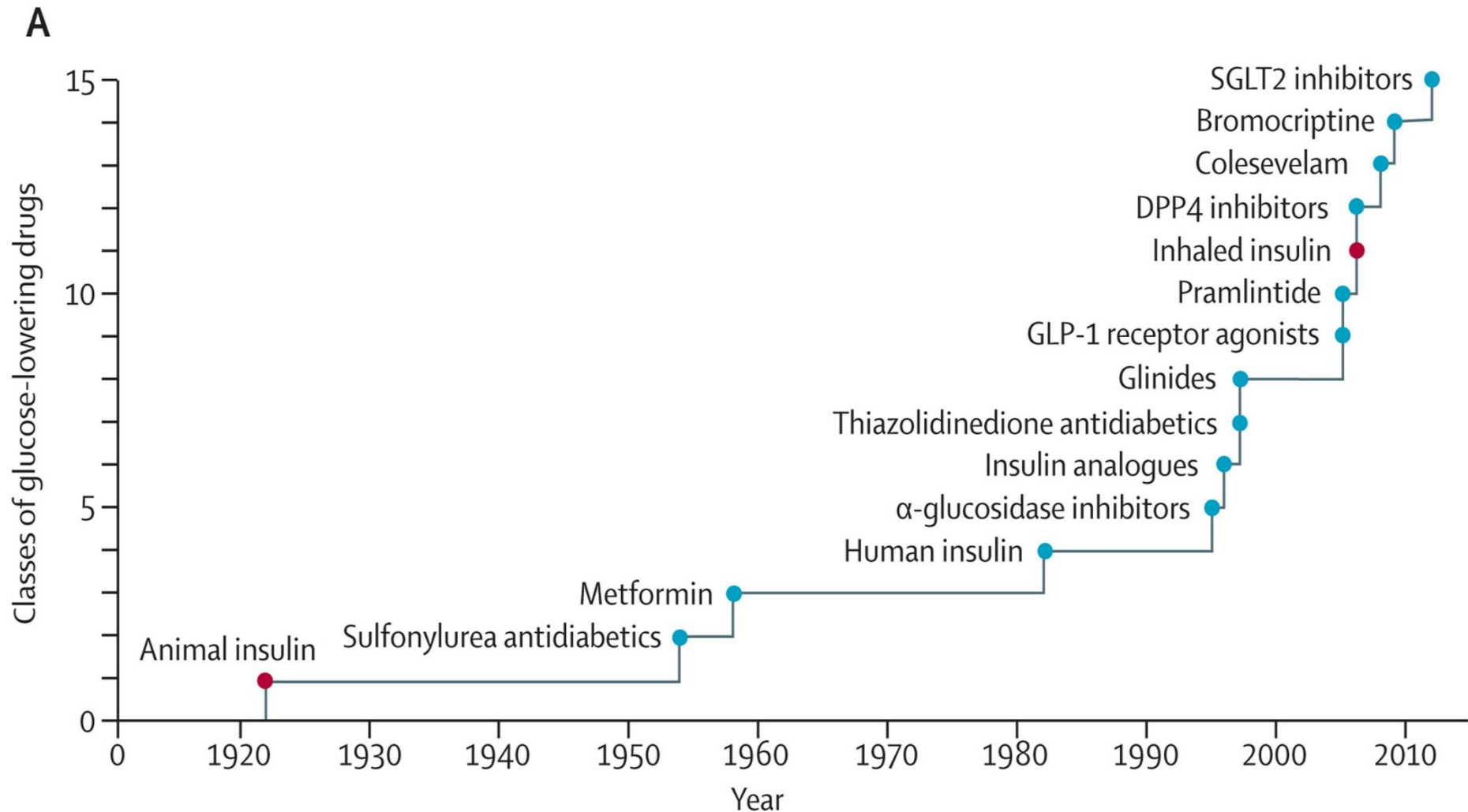
Vývoj léků na hypertenzi a diabetes mellitus



Courtesy of Silvio Inzucchi, MD, Yale University

Obr. 1

Vývoj léků snižujících glukózu



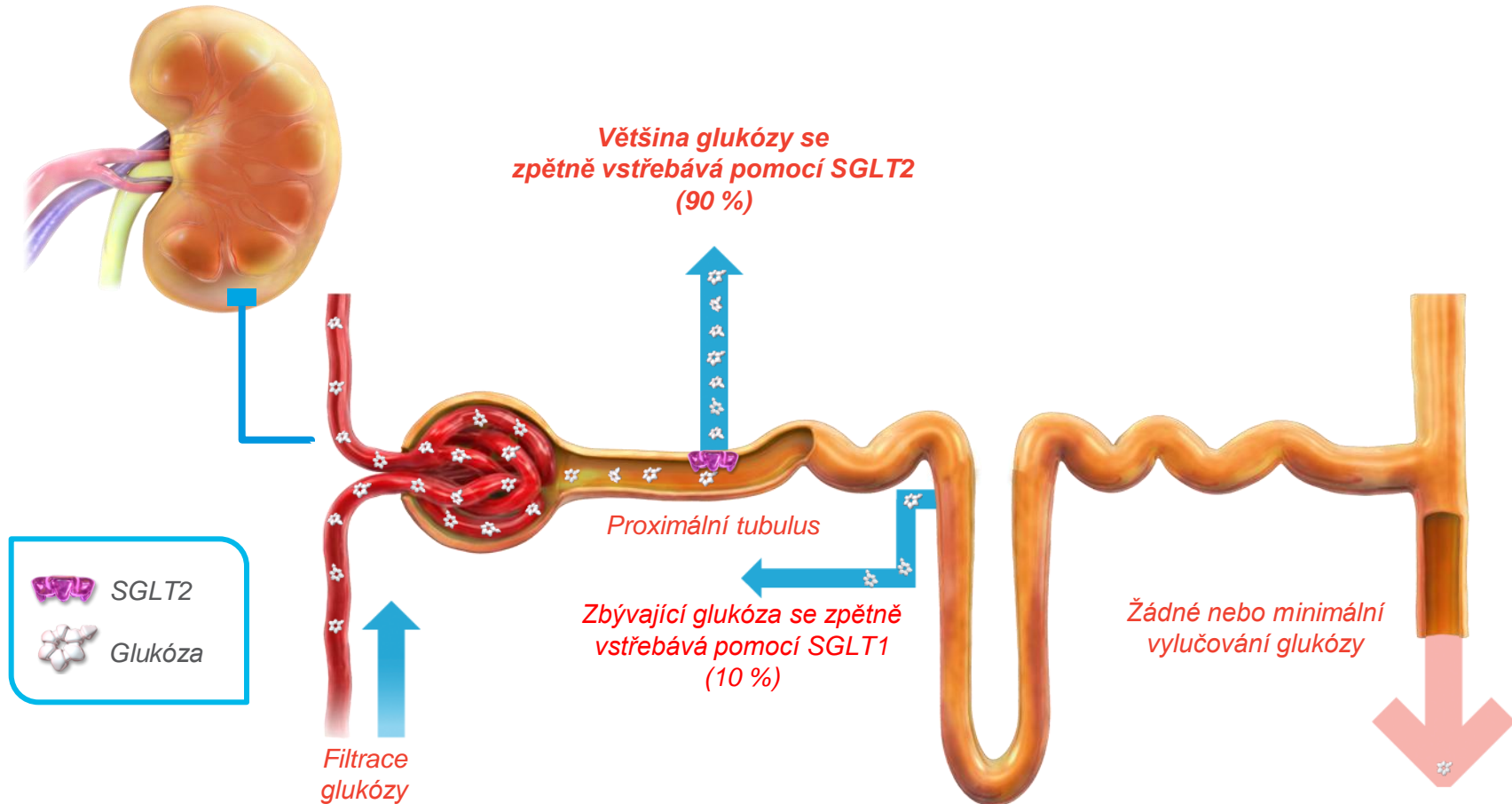
CV studie u DM 2. typu

~200,000
nemocných



Trial	Drug	Sample Size	Stage
ORIGIN	Insulin glargine	12,500	Ukončena
TOSCA IT	Pio vs. SU	3371	Start 9/2008
TECOS	Sitagliptin	14,000	Ukončena
ACE	Acarbose	7500	Start 2/2009
TIDE	Rosi/Pio	16,000	Zastavena
EXAMINE	Alogliptin	5,400	Ukončena
CANVAS	Canagliflozin	4500	Ukončena
T-emerge 8	Taspoglutide	2,000	Zastavena
AleCardio	Aleglitazar	7,000	Zastavena
SAVOR TIMI-53	Saxagliptin	16,500	Ukončena
ELIXA	Lixisenatide	6000	Ukončena
EXSCEL	Exenatide LAR	12,000	Start 6/2010
EMPA-REG Outcome	Empagliflozin	7000	7/2010
CAROLINA	Linagliptin	6000	Start 10/2010
LEADER	Liraglutide	8723	Start 8/2010
GRAND 306	Tak 875	5000	Zastavena
AlePrevent	Aleglitazar	19,000	Zastavena
REWIND	Dulaglutide	9622	Start 7/2011
SUSTAIN 6	Semaglutide	3260	Start 2/2013
DECLARE TIMI 58	Dapagliflozin	17,000	Start 4/2013
CARMELINA	Linagliptin	8300	Start 7/2013
DEVOTE	Insulin Degludec	7500	Start 10/2013
MK-8835-004	Ertugliflozin	3900	Startd 11/2013
CANVAS-R	Canagliflozin	5700	12/2013
CREDENCE	Canagliflozin	3700	2/2014
EMPA-REG	Empagliflozin	7200	Ukončena

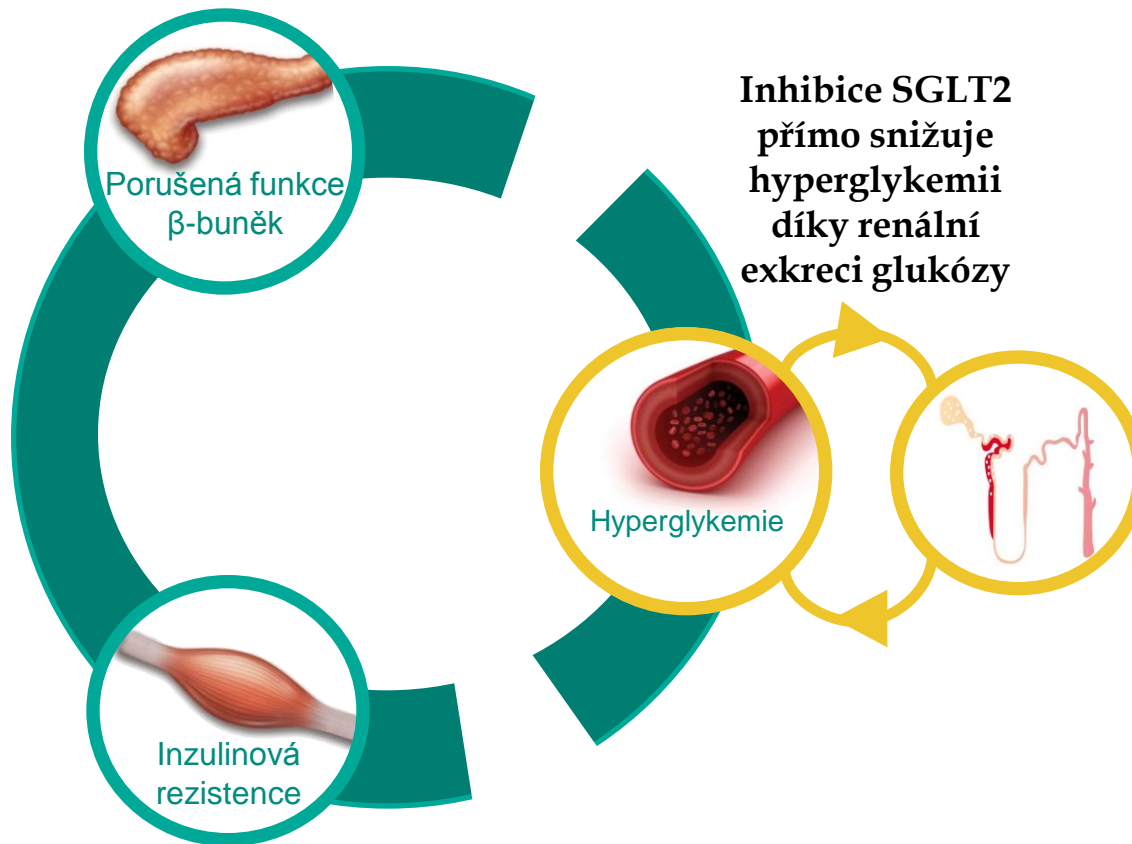
Normální transport glukózy v ledvinách¹⁻³



SGLT, sodíko-glukózový kotransportér.

1. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;**280**:F10–18; 2. Lee YJ, et al. *Kidney Int Suppl* 2007;**106**:S27–35;
2. Hummel CS, et al. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;**300**:C14–21.

SGLT2 inhibitory glifloziny snižují glykémii nezávisle na funkci β -buněk a inzulínové rezistenci¹⁻⁴



SGLT, sodíko-glukozový kotransporter. 1. DeFronzo RA. *Diabetes*. 2009;58:773–795; 2. Poitout V and Robertson RP. *Endocrinology*. 2002;143:339–342; 3. DeFronzo RA, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:5–14; 4. Robertson RP, et al. *Diabetes*. 2003;52:581–587.

EMPA-REG OUTCOME

NEJM Knowledge+

A better way to learn. [Watch the video >>](#)

No = 7 020



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

[HOME](#)

[ARTICLES & MULTIMEDIA](#) ▾

[ISSUES](#) ▾

[SPECIALTIES & TOPICS](#) ▾

[FOR AUTHORS](#) ▾

[CME](#) ▸

ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

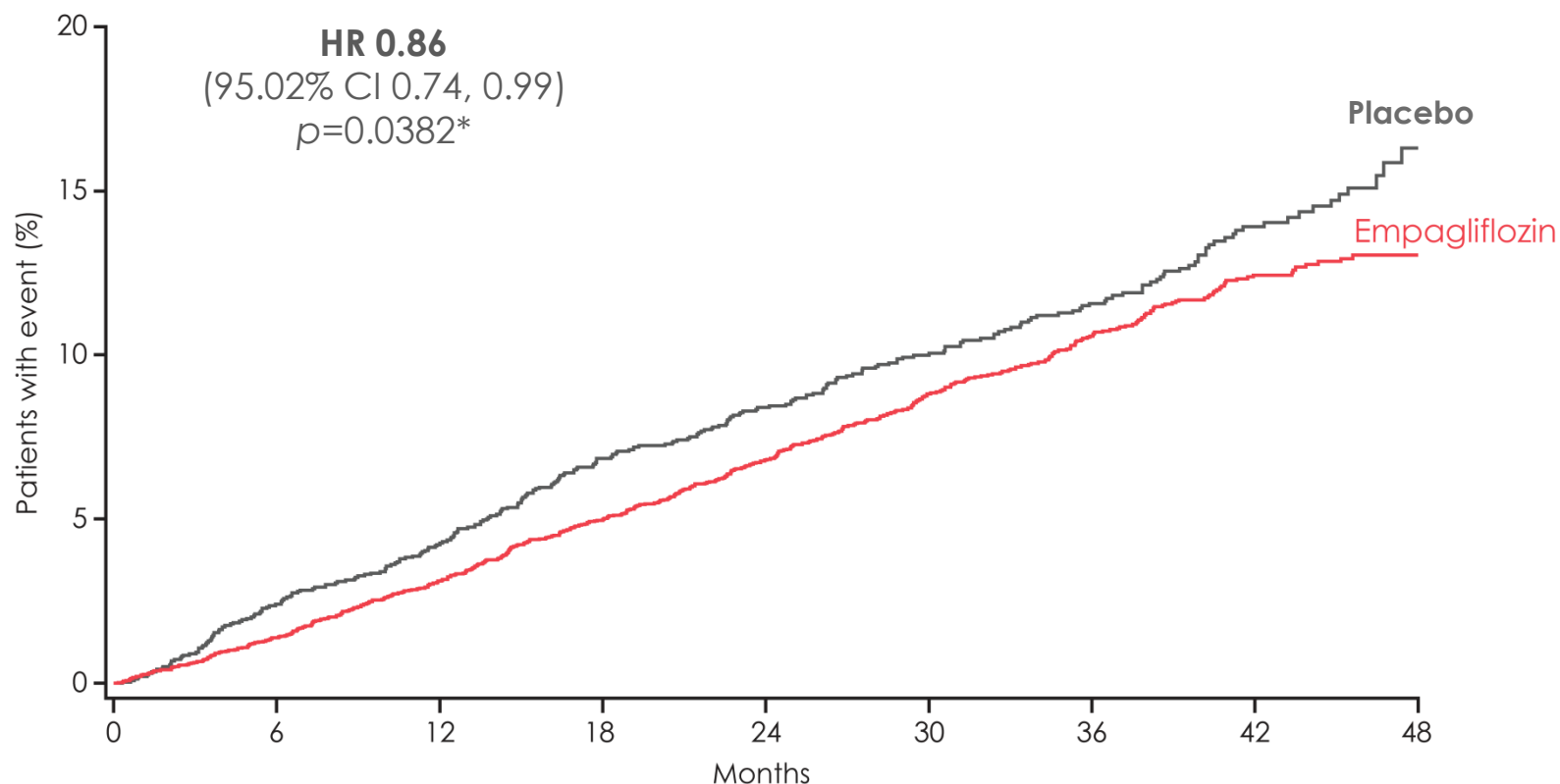
Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Silvio E. Inzucchi, M.D. for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

September 17, 2015 | DOI: 10.1056/NEJMoa1504720

Share: [f](#) [t](#) [g+](#) [in](#) [+](#)

Primární cíl: 3P-MACE

empagliflozin snížil riziko o 14%



No. of patients

Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

— Cumulative incidence function. MACE, Major Adverse Cardiovascular Event; HR, hazard ratio.

* Two-sided tests for superiority were conducted (statistical significance was indicated if $p \leq 0.0498$)



EMPA-REG OUTCOME

CV úmrtí, IM a CMP

	Pacienti s příhodou		HR	(95% CI)		p-value
	Empagliflozin	Placebo				

3-point MACE

490/4687

282/2333

0.86

(0.74, 0.99)*

0.0382

CV úmrtí

172/4687

137/2333

0.62

(0.49, 0.77)

<0.0001

Ne-fatální IM

213/4687

121/2333

0.87

(0.70, 1.09)

0.2189

Ne-fatální CMP

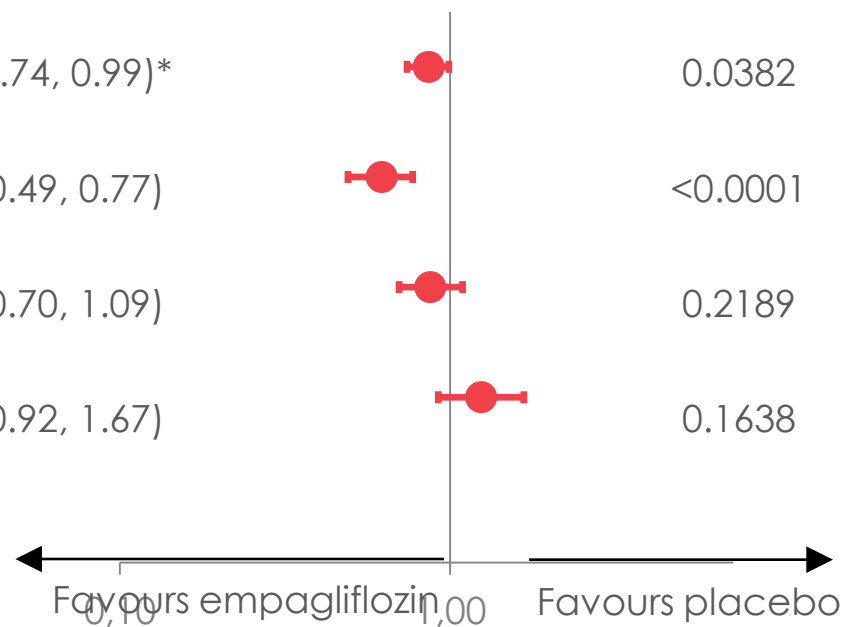
150/4687

60/2333

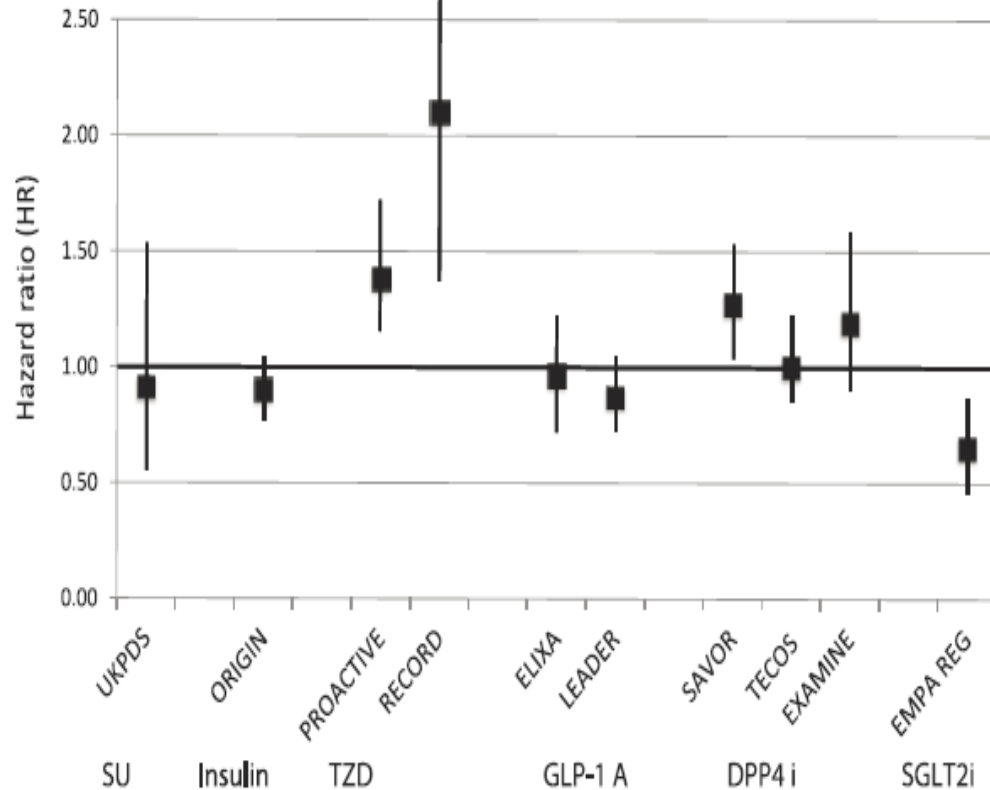
1.24

(0.92, 1.67)

0.1638



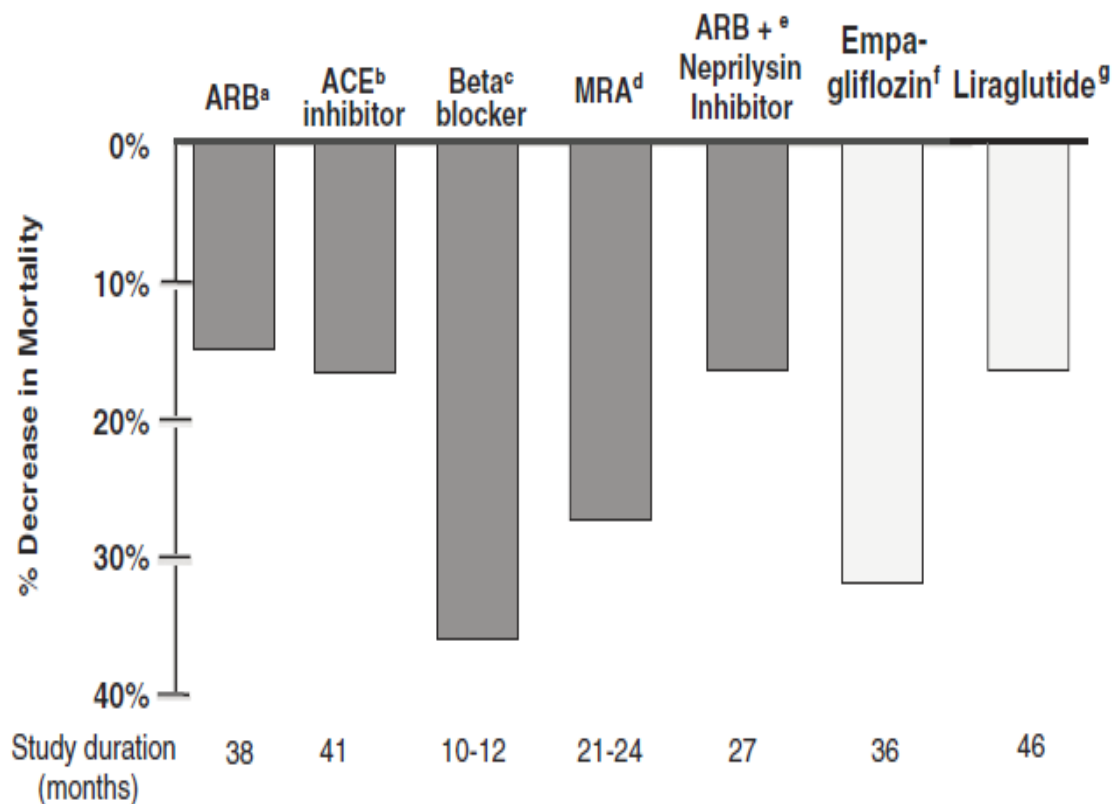
Incidence hospitalizace pro HF



*Fitchett et al.
EHJ 2017*

Figure 4 The impact of glucose-lowering drugs on the incidence of hospitalization for heart failure (hazard ratio with 95% confidence intervals). DPP4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP-1 A, glucagon-like peptide 1 agonist; SGLT2i, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; SU, sulphonylurea; TZD, thiazolidinedione.

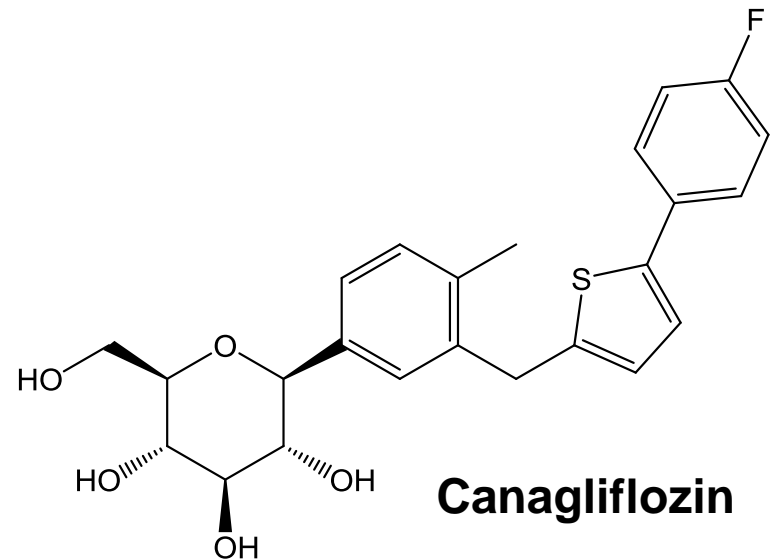
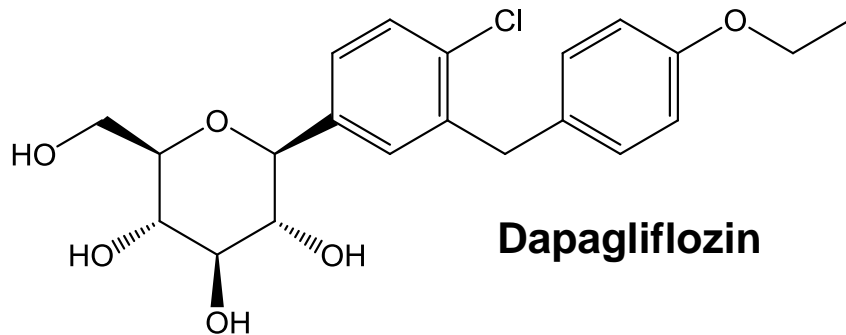
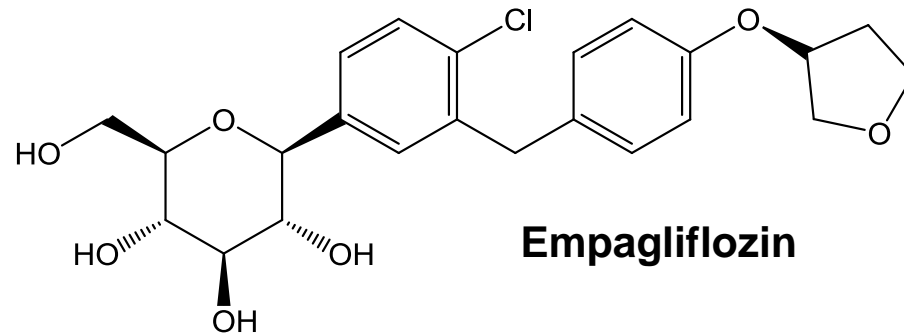
Pokles mortality ve studiích CHSS vs. studie KV outcomů s antidiabetiky



*Fitchett et al.
EHJ 2017*

Figure 5 Comparison of all-cause mortality reduction observed in heart failure trials with the EMPA-REG OUTCOME and LEADER cardiovascular outcome trials in patients with diabetes. ^aSOLVD Treatment⁶⁹, ^bCHARM Alternative⁷⁰, ^cCOPERNICUS⁷¹ and MERIT-HF⁷², ^dRALES⁷³ and EMPHASIS-HF⁷⁴, ^ePARADIGM⁷⁵, ^fEMPA-REG OUTCOME⁶⁵, ^gLEADER.⁵¹

Molekulární struktura SGLT-2 Inhibitorů¹⁻³



SGLT-2 = sodium glucose cotransporter-2.

1. FARXIGA Prescribing Information. 2. Jardiance Prescribing Information, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, December 2015. 3. Invokana Prescribing Information, Janssen Pharmaceuticals, December 2015.

CANVAS

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

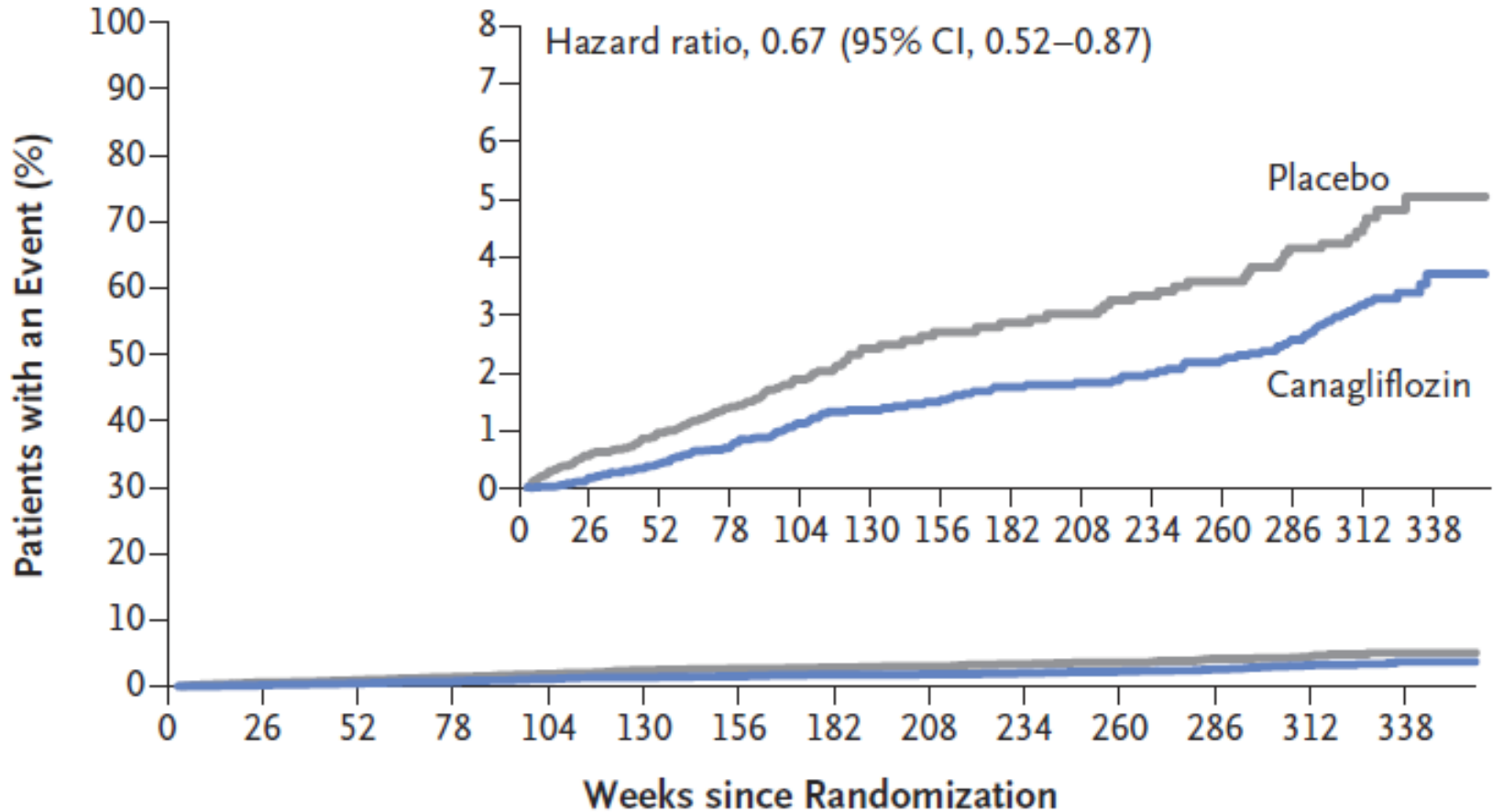
Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes

Bruce Neal, M.B., Ch.B., Ph.D., Vlado Perkovic, M.B., B.S., Ph.D.,
Kenneth W. Mahaffey, M.D., Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Greg Fulcher, M.D.,
Ngozi Erondu, M.D., Ph.D., Wayne Shaw, D.S.L., Gordon Law, Ph.D.,
Mehul Desai, M.D., and David R. Matthews, D.Phil., B.M., B.Ch.,
for the CANVAS Program Collaborative Group*

CANVAS

hospitalizace pro srdeční selhání

Hospitalization for Heart Failure



ORIGINAL INVESTIGATION

Open Access

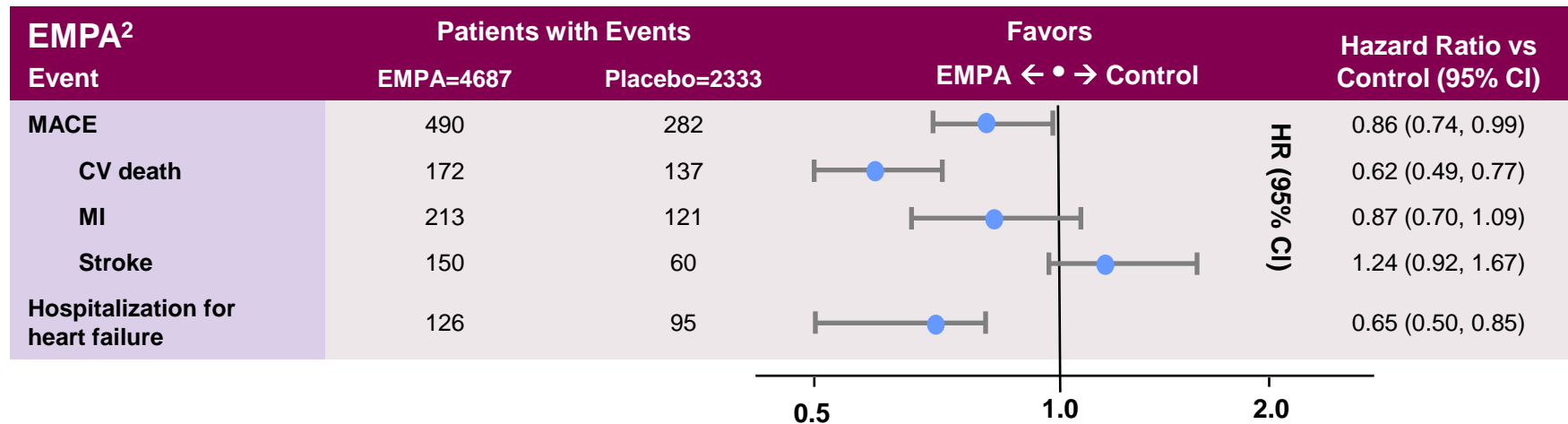
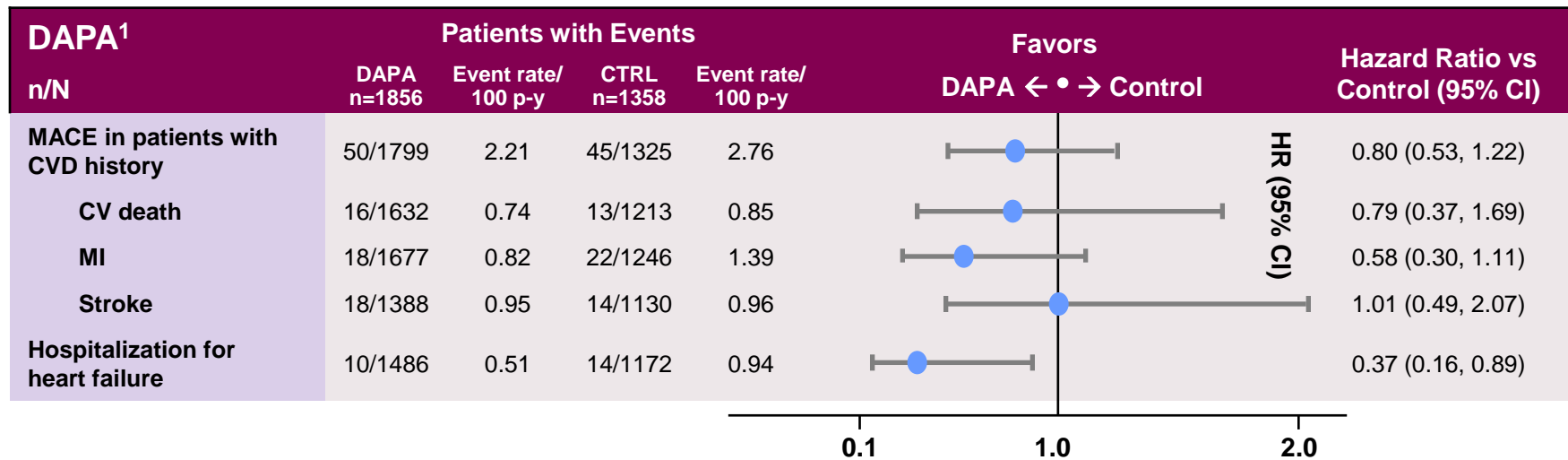


Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis

Christian Sonesson*, Peter A. Johansson, Eva Johnsson and Ingrid Gause-Nilsson

Results: In total, 9339 patients were included in this meta-analysis; 5936 patients received dapagliflozin 2.5–10 mg (6668 patient-years) and 3403 received control (3882 patient-years). Dapagliflozin is not associated with increased CV risk and results further suggest the potential for a beneficial effect both in the overall population [Hazard Ratio (HR) 0.77; 95 % CI (0.54, 1.10) for MACE] and in those with a history of CVD [HR 0.80 (0.53, 1.22)]. These findings were consistent in patients with varying degrees of CV risk, including age, number and type of CVD events in medical history and number of CV risk factors present. Furthermore, there was no increased risk of MACE in patients who experienced a hypoglycaemic event compared with those who did not.

Dapa CV Meta-Analysis in Patients with Prior CVD and EMPA-REG Results[‡]

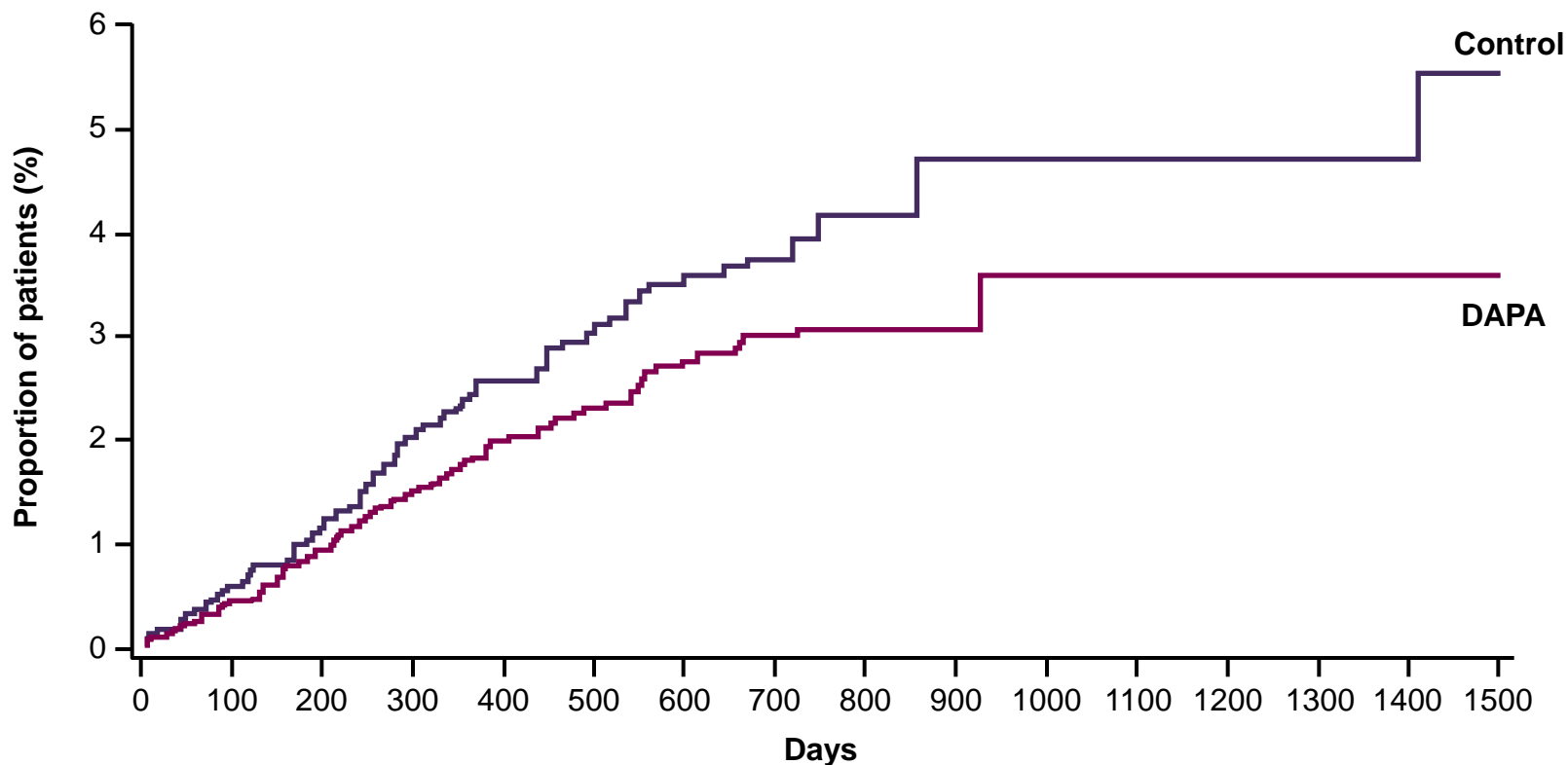


[‡]Data is not intended to be comparative in nature as the data is derived from different types of sources and the products have not been studied in a head to head trial. The effect of dapagliflozin on CV outcomes is being studied in the ongoing trial DECLARE.

n= number of patients with an event; N= number of patients in treatment group ;CVD=cardiovascular disease; p-y=patient years; MACE=Major Adverse Cardiovascular Event; HR=hazard ratio; CV=cardiovascular; MI=myocardial infarction; CI=confidence interval;

Primární cíl (MACE + NAP)

Sonesson 2016, 9339 pts

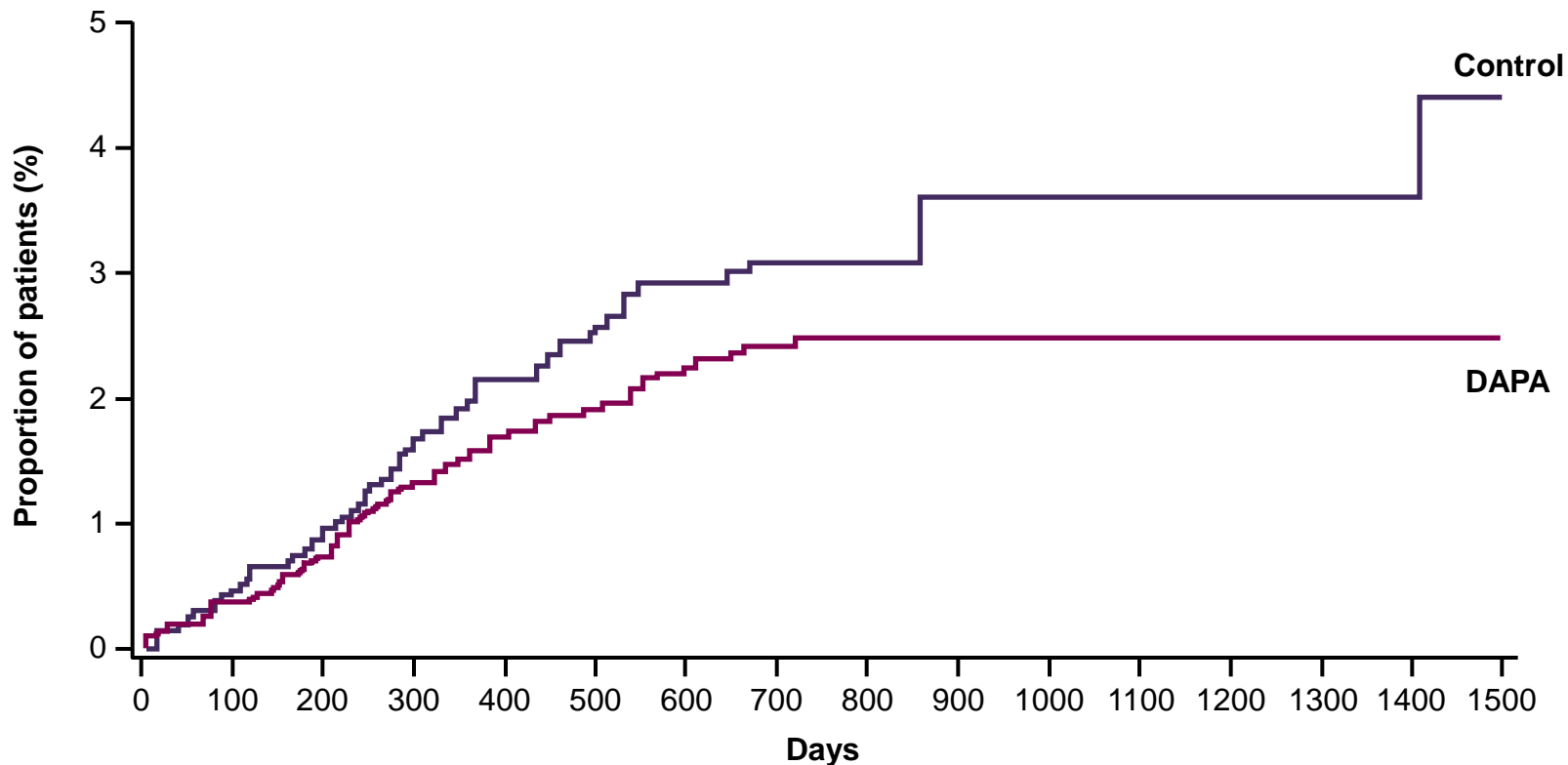


No. of patients at risk																
DAPA	5699	5333	4036	3427	1895	1748	1635	1543	261	249	239	234	221	211	189	8
Control	3240	2997	2227	1878	1003	903	833	782	136	129	124	119	111	107	90	4

Primary composite end point: CV death, myocardial infarction, stroke, and hospitalization for unstable angina.
 Cumulative incidence of primary CV composite end point over time (Kaplan-Meier estimate) for the overall population
 MACE=Major Adverse Cardiovascular Event; UA=unstable angina; DAPA=dapagliflozin; CV=cardiovascular.

MACE

Sonesson 2016, 9339 pts



No. of patients at risk	
DAPA	5418 5064 3797 3197 1895 1750 1640 1548 262 250 241 235 222 212 190 8
Control	3101 2867 2114 1774 1011 912 842 790 137 130 125 120 112 107 90 4

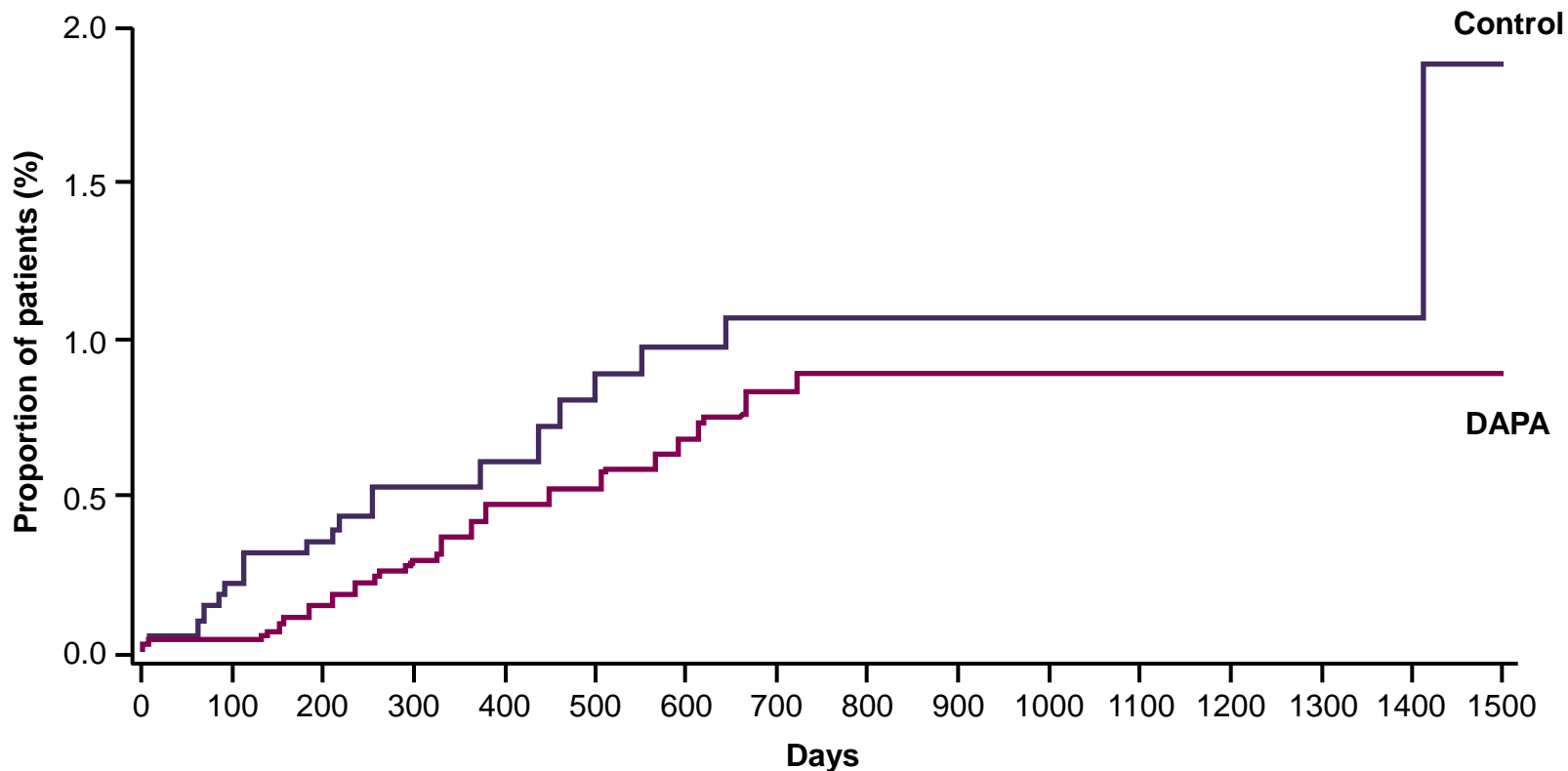
MACE (CV death, myocardial infarction, and stroke)

Cumulative incidence of primary CV composite end point over time (Kaplan-Meier estimate) for the overall population

MACE=Major Adverse Cardiovascular Event; DAPA=dapagliflozin; CV=cardiovascular.

KV úmrtí

Sonesson 2016, 9339 pts

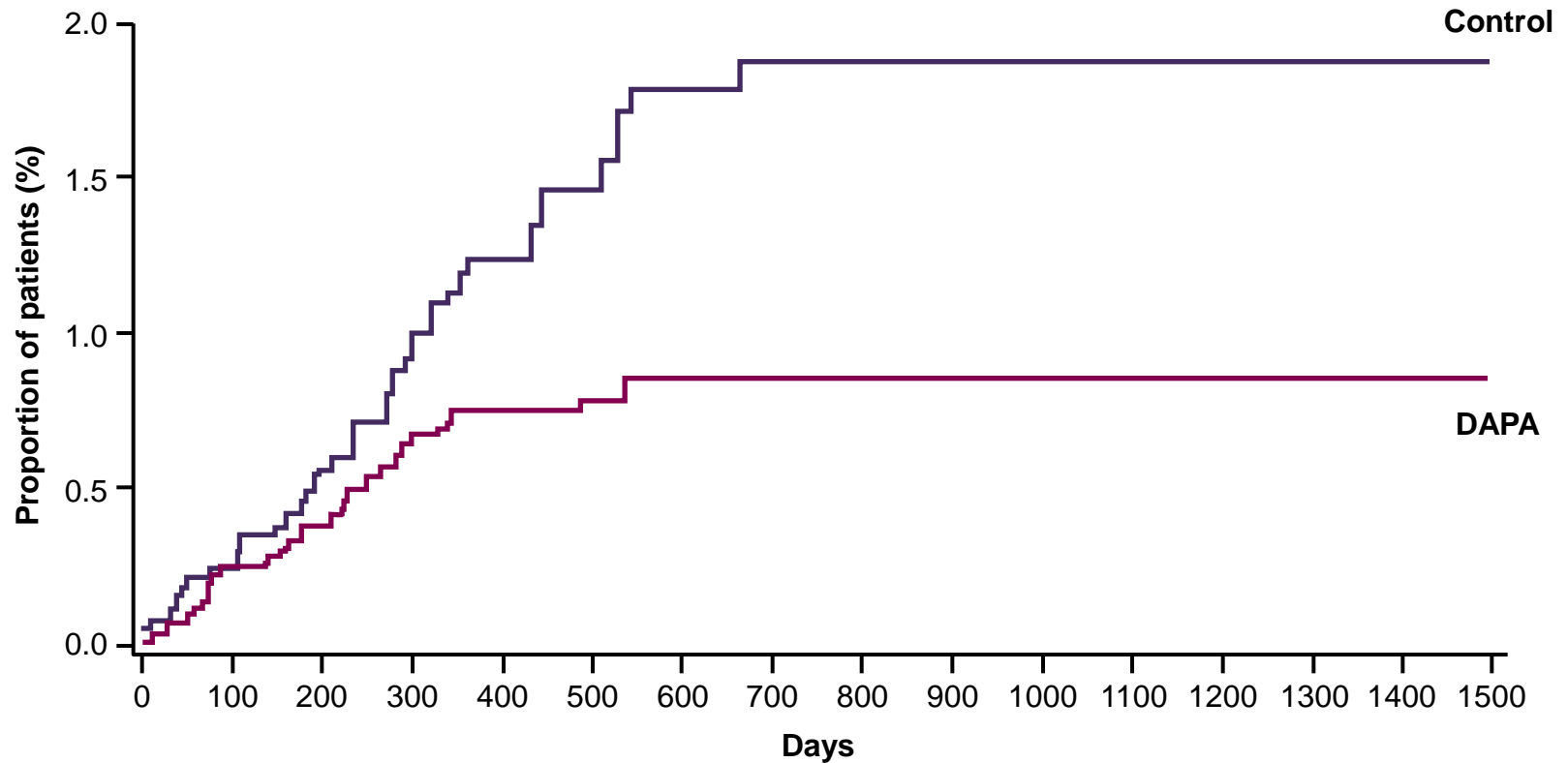


No. of patients at risk	
DAPA	3825 3586 3096 2859 1809 1666 1567 1476 261 249 239 234 221 211 190 8
Control	2200 2029 1737 1594 962 867 803 755 138 133 127 122 114 109 92 4

Cumulative incidence of CV death over time (Kaplan-Meier estimate) for the overall population
CV=cardiovascular; DAPA=dapagliflozin.

Infarkt myokardu

Sonesson 2016, 9339 pts

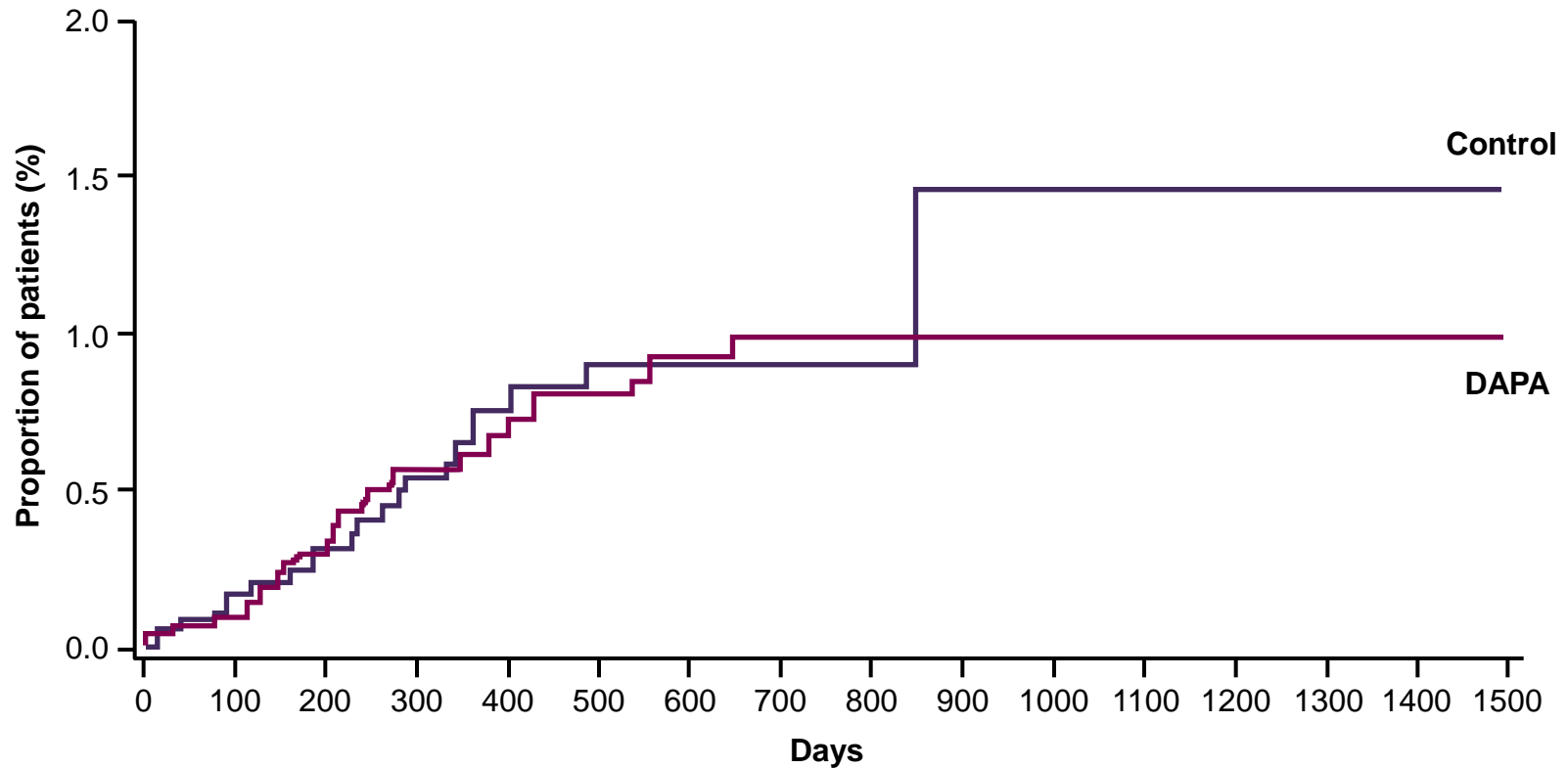


No. of patients at risk	
DAPA	5244 4903 3622 3207 1900 1753 1646 1553 262 250 239 234 222 211 190 8
Control	3014 2783 2033 1783 1015 918 849 797 138 132 127 122 114 109 92 4

Cumulative incidence of MI over time (Kaplan-Meier estimate) for the overall population
DAPA=dapagliflozin.

Cévní mozková příhoda

Sonesson 2016, 9339 pts

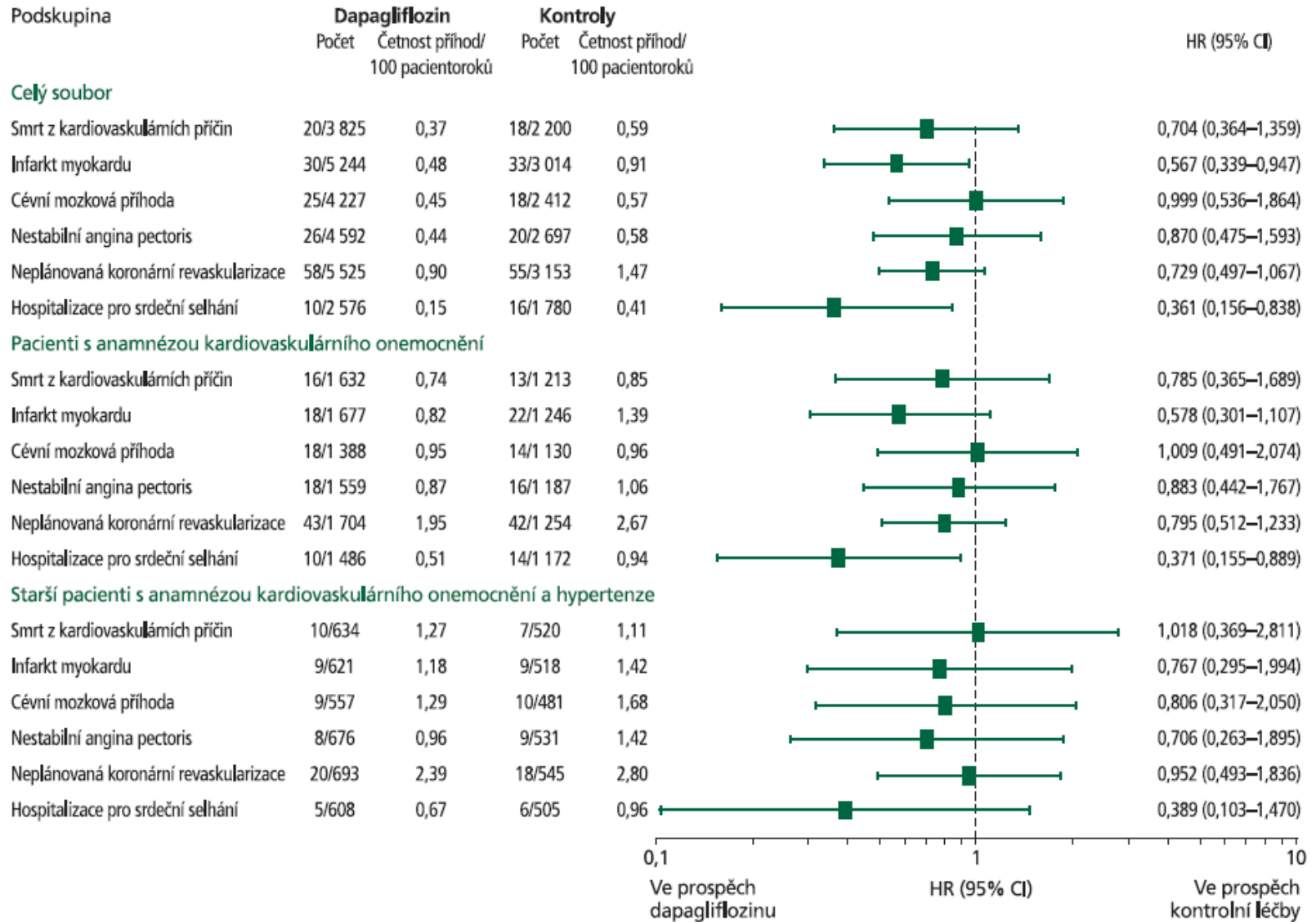


No. of patients at risk	
DAPA	4227 3960 3194 2852 1805 1661 1562 1471 262 250 240 235 222 212 190 8
Control	2412 2228 1776 1581 953 859 795 746 137 130 125 120 112 107 90 4

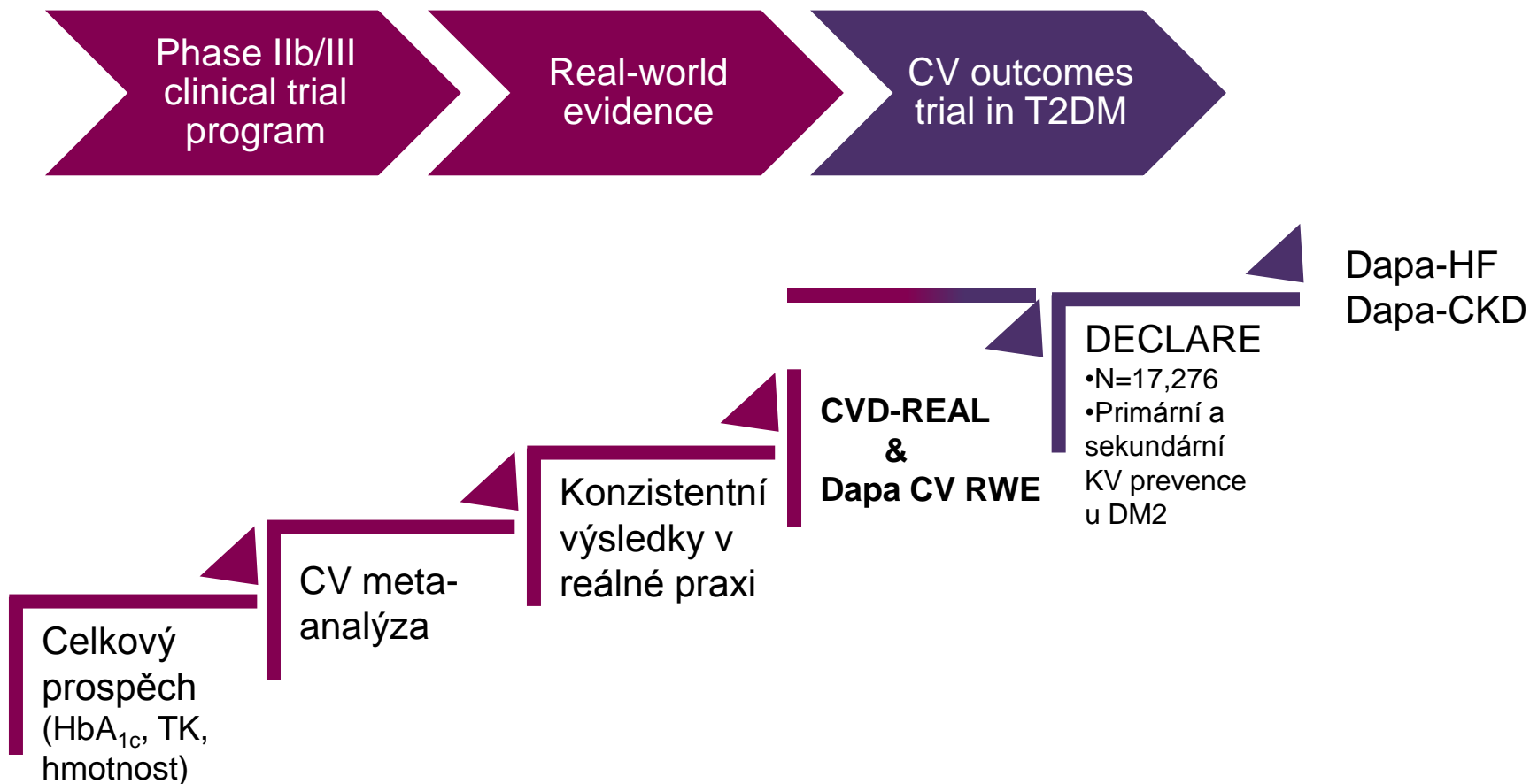
Cumulative incidence of stroke over time (Kaplan-Meier estimate) for the overall population
DAPA=dapagliflozin.

Konzistentní přínos dapagliflozinu u pacientů v nižším i vysokém riziku KV příhod

- V celém souboru zařazených pacientů (9 339) pouze 1/3 byla s anamnézou KV příhody (3 403)



Program studií s dapagliflozinem





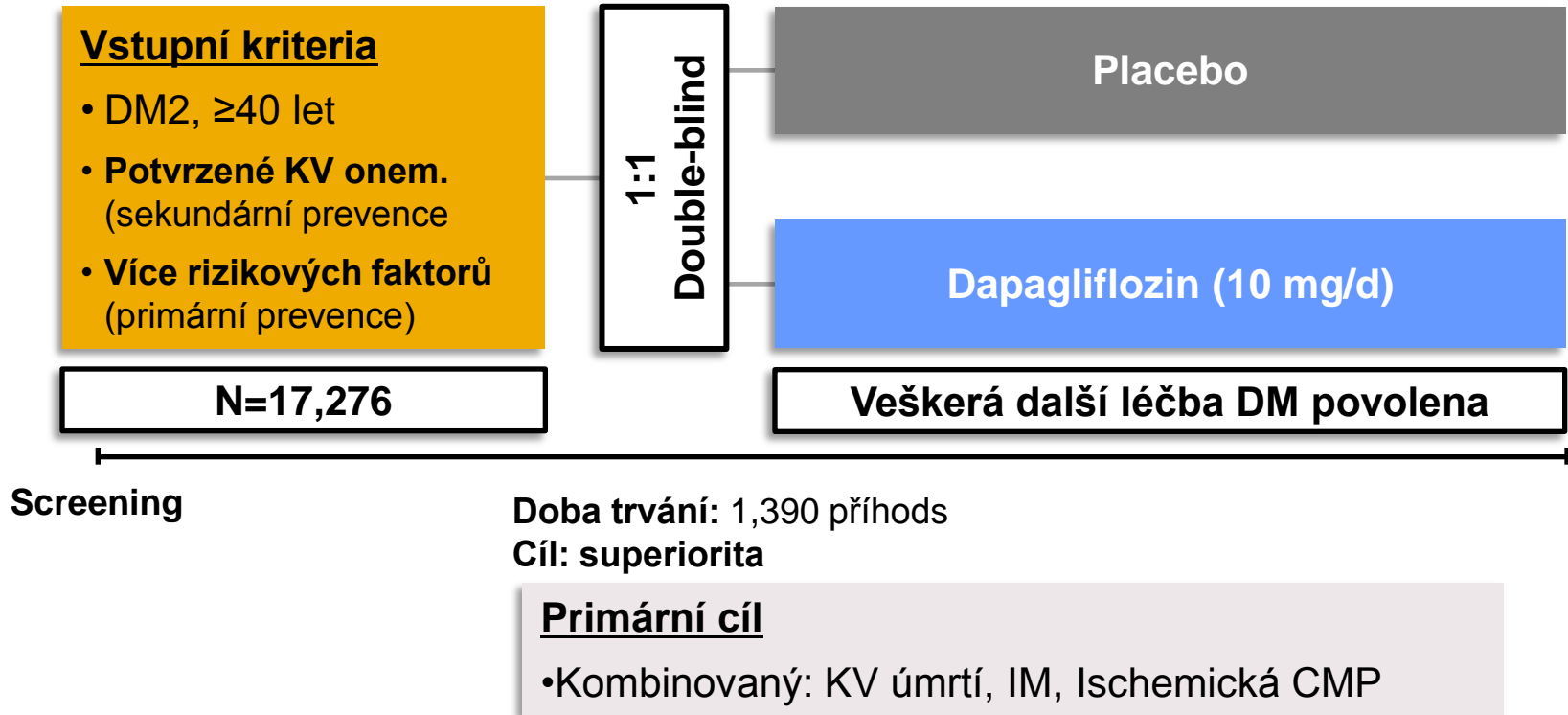
DECLARE
TIMI-58 TIMI STUDY GROUP/HADASSAH MEDICAL ORG
Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events

Importance of DECLARE – TIMI 58

Stephen D Wiviott, MD
Co-PI: TIMI Study Group

DECLARE

(Dapagliflozin Effects on CardiovascuLAR Events)



Průměrná délka sledování 4,5 roku

Zveřejnění výsledků listopad 2018

Doporučení pro prevenci nebo zpoždění rozvoje manifestního srdečního selhání nebo prevenci úmrtí před rozvojem symptomů		
Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
K prevenci nebo zpoždění rozvoje srdečního selhání a prodloužení života se doporučuje léčit hypertenzi.	I	A
Léčba statiny se doporučuje u pacientů s ICHS nebo s vysokým rizikem rozvoje ICHS – bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost systolické dysfunkce LK – s cílem zabránit rozvoji srdečního selhání nebo jej zpozdít, a prodloužit život.	I	A
U kuřáků nebo osob s nadměrnou konzumací alkoholu se doporučují poradenství a léčba zaměřené na zanechání kouření i snížení konzumace alkoholu s cílem zabránit rozvoji srdečního selhání nebo jej zpozdít.	I	C
Ve snaze zabránit rozvoji srdečního selhání nebo jej zpozdít je nutno zvážit ovlivňování dalších rizikových faktorů srdečního selhání (např. obezity, zvýšené glykémie).	Ila	C
U pacientů s diabetem 2. typu je nutno zvážit podávání empagliflozinu s cílem zabránit rozvoji srdečního selhání nebo jej zpozdít, a prodloužit život.	Ila	B
U pacientů s asymptomatickou systolickou dysfunkcí LK a s anamnézou infarktu myokardu se doporučuje podávat ACEI s cílem zabránit rozvoji srdečního selhání nebo jej zpozdít, a prodloužit život.	I	A
U pacientů s asymptomatickou systolickou dysfunkcí LK a bez anamnézy infarktu myokardu se doporučuje podávat ACEI s cílem zabránit rozvoji srdečního selhání nebo jej zpozdít.	I	B
U pacientů se stabilní ICHS i bez prokázané systolické dysfunkce LK je nutno zvážit podávání ACEI s cílem zabránit rozvoji srdečního selhání nebo jej zpozdít.	Ila	B
U pacientů s asymptomatickou systolickou dysfunkcí LK a s anamnézou infarktu myokardu se doporučuje podávání beta-blokátorů s cílem zabránit rozvoji srdečního selhání nebo jej zpozdít, a prodloužit život.	I	B
Implantace ICD se doporučuje u pacientů: a) s asymptomatickou systolickou dysfunkcí LK (EFLK ≤ 30 %) ischemické etiologie, kteří prodělali akutní infarkt myokardu nejméně před 40 dny; b) s asymptomatickou neischemickou dilatační kardiomyopatií (EFLK ≤ 30 %), jimž je poskytována OMT, s cílem zabránit náhlé smrti a prodloužit život.	I	B

U pacientů s DM 2 typu je nutno zvážit podávání empagliflozinu s cílem zabránit rozvoji srdečního selhání nebo jej odložit a prodloužit život

Ila B

Ponikowski P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.

European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200

Děkuji vám za pozornost

