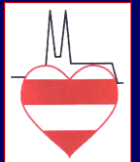


KARDIOVASKULÁRNÍ STUDIE A GLIFLOZINY Z POHLEDU KARDIOLOGA

Špinar J.

Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity

Brno



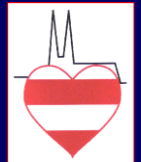
1835 – Petersen

Florizin z kůry jabloně

Florizin je látka přirozeně se vyskytující v řadě ovocných stromů. Známá je především svojí schopností zabráňovat vstřebávání glukózy ve střevě prostřednictvím kotransportéru SGLT.



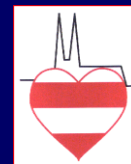
ANTIMALARIUKUM



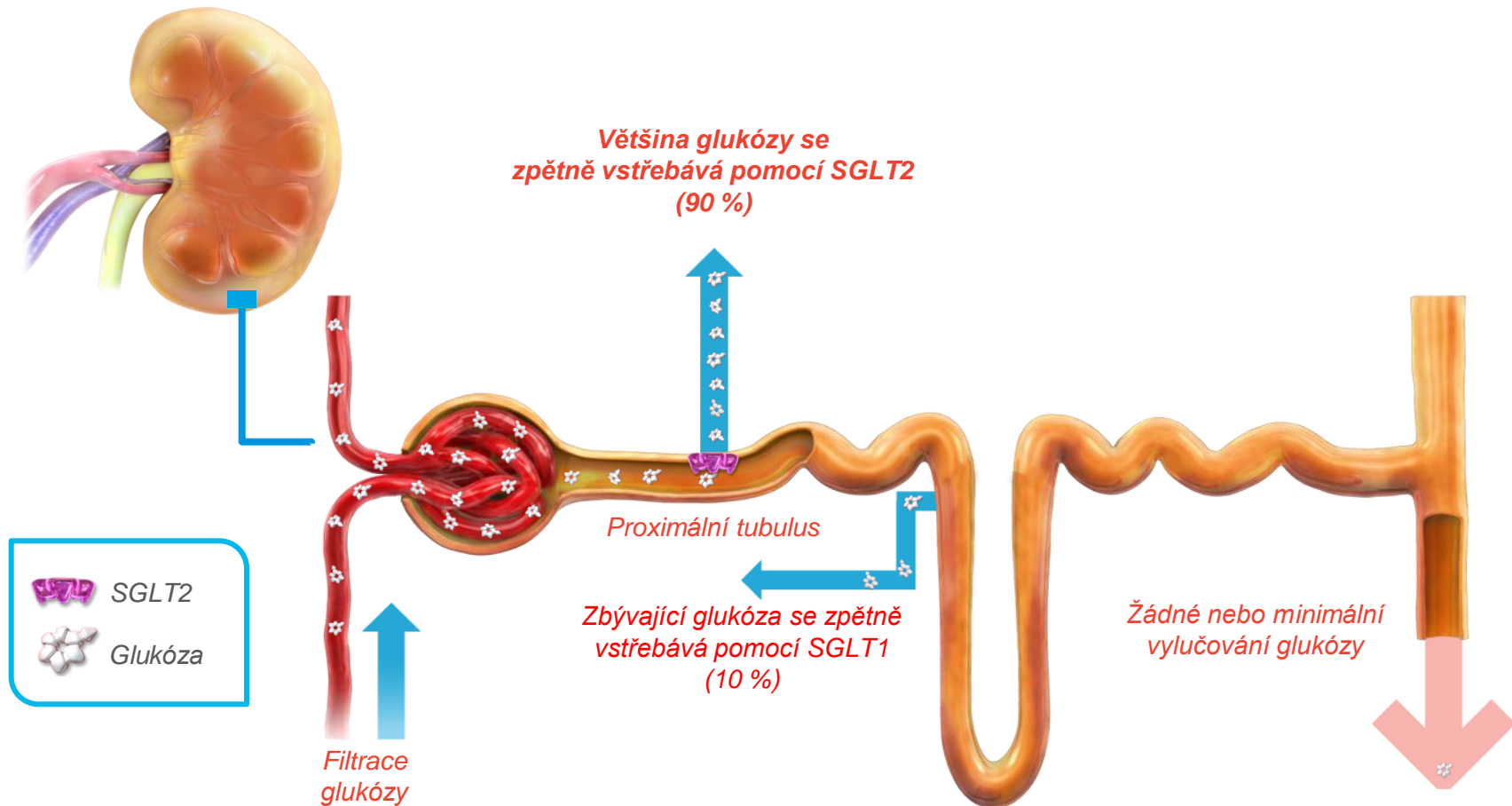
SGLT 2 inhibitory – Glifloziny

Sodium glukose co-transporter inhibitors

Glifloziny jsou molekuly, které umí zablokovat účinek klíčového SGLT 2. Praktickým důsledkem je vyloučení až 70 g glukózy močí za den, což představuje množství energie získané přibližně jedním hlavním jídlem. Při léčbě se pak kromě glykémie snižuje i hmotnost pacienta a mnohdy i krevní tlak.



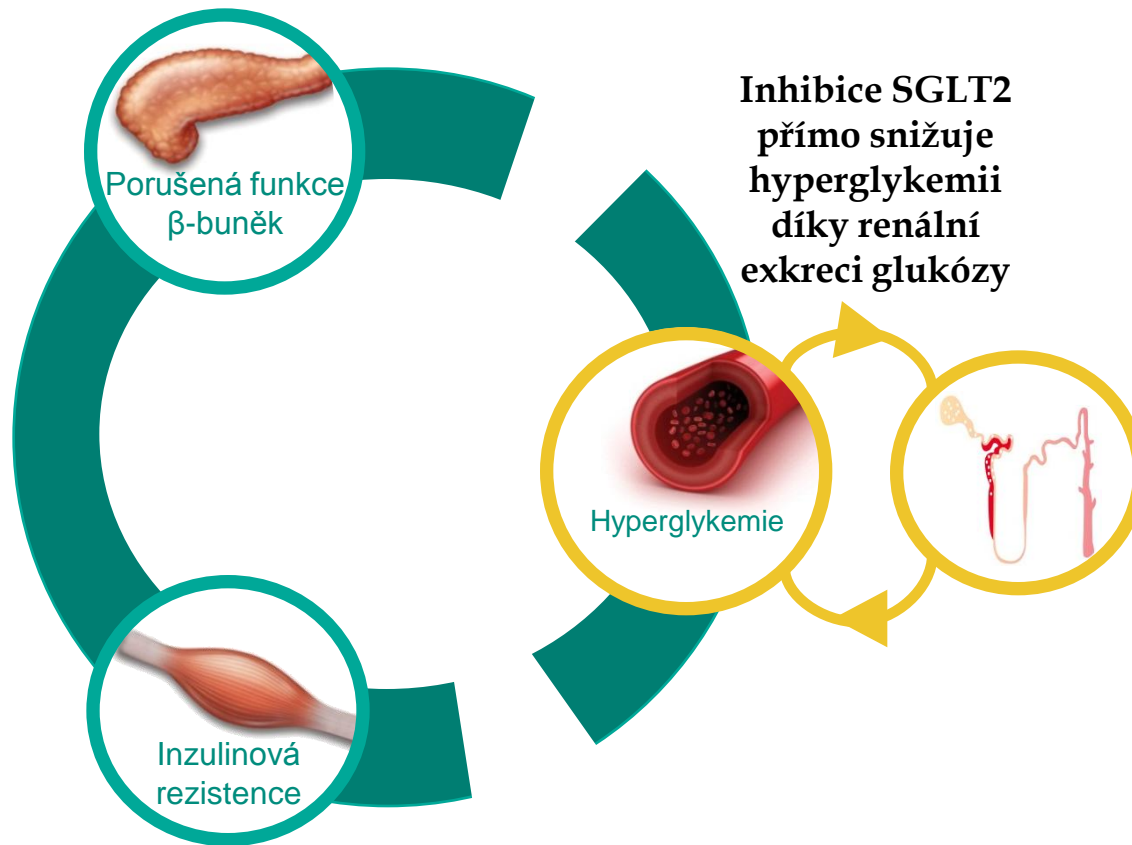
Normální transport glukózy v ledvinách¹⁻³



SGLT, sodíko-glukózový kotransportér.

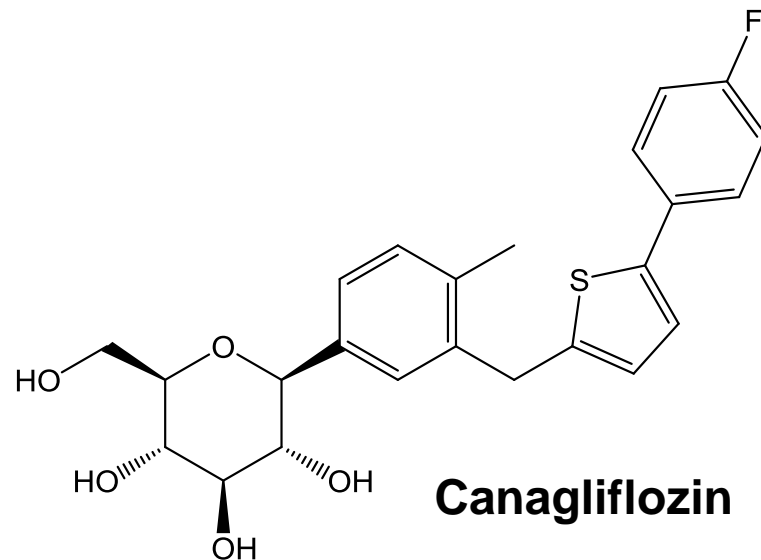
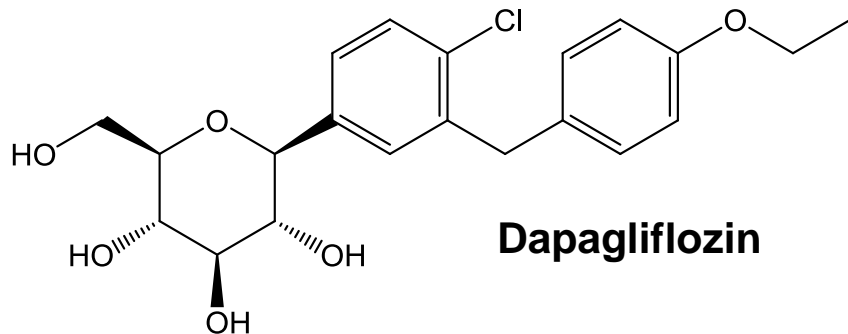
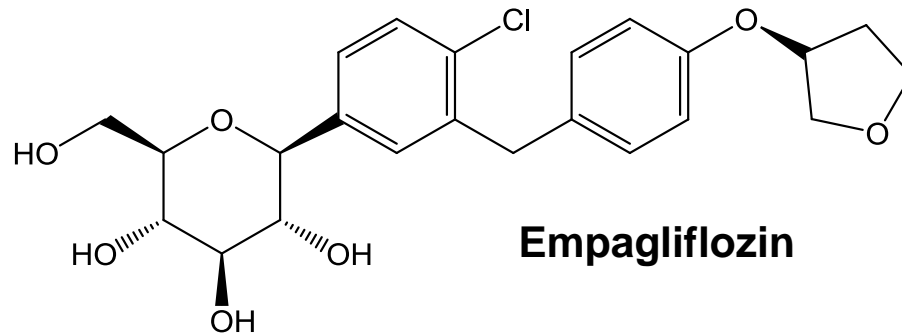
1. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;**280**:F10–18; 2. Lee YJ, et al. *Kidney Int Suppl* 2007;**106**:S27–35;
2. Hummel CS, et al. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;**300**:C14–21.

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



SGLT, sodiko-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.

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.

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

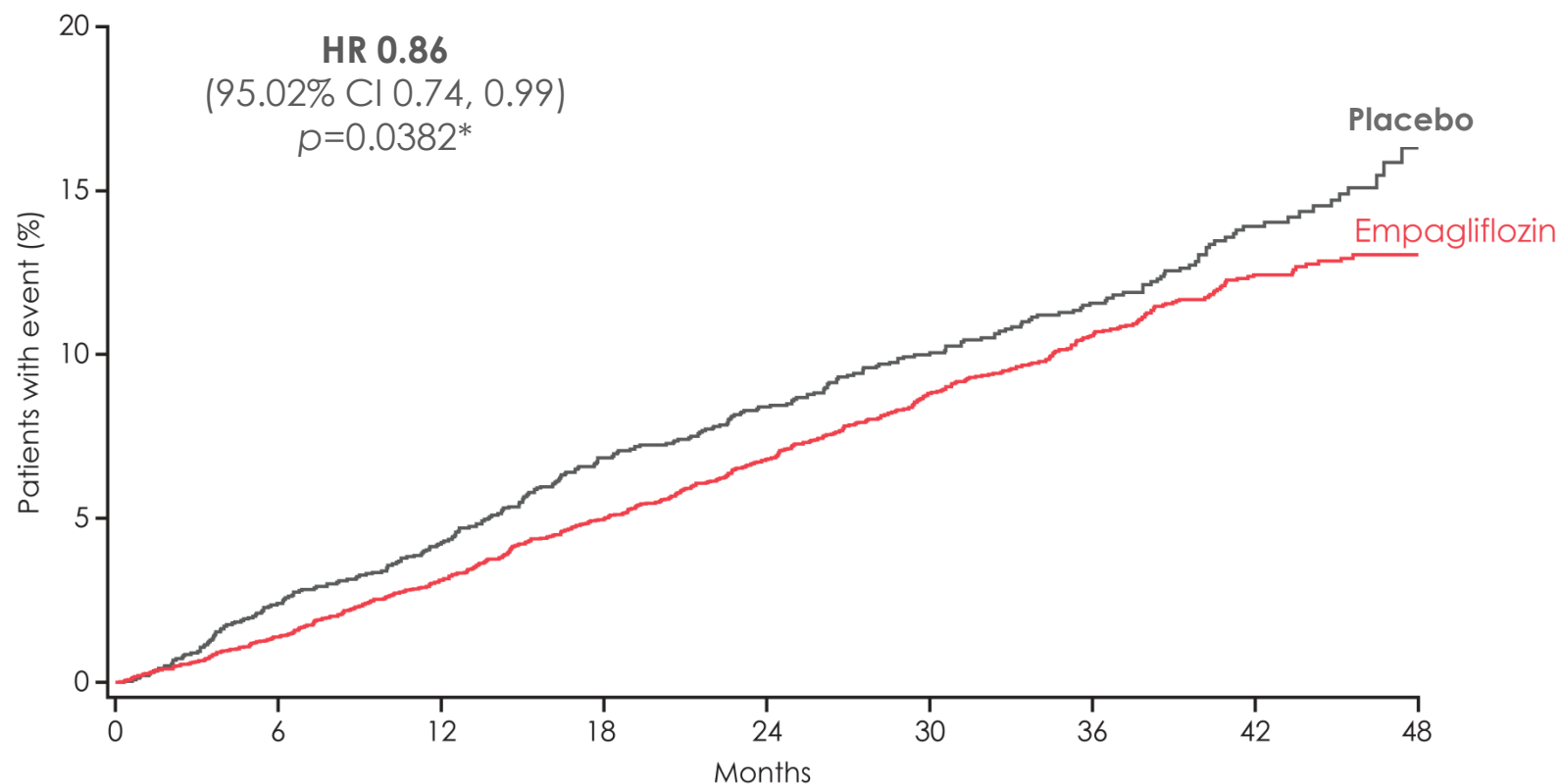
Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Silvio E. Inzucchi, M.D. for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

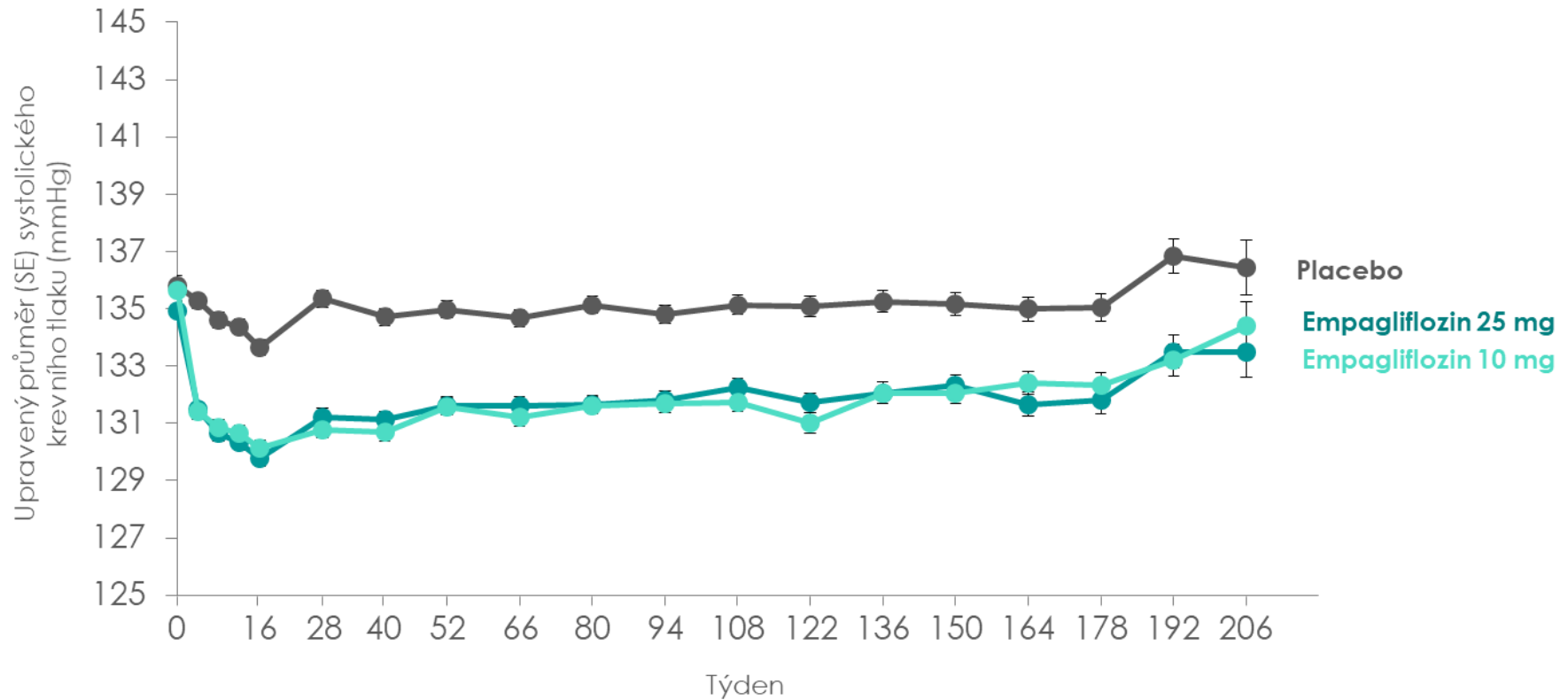
—Cumulative incidence function. MACE, Major Adverse Cardiovascular Event; HR, hazard ratio.

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



EMPA-REG OUTCOME™

Systolický TK v průběhu studie



Placebo	2322	2235	2203	2161	2133	2073	2024	1974	1771	1492	1274	1126	981	735	450	171
Empagliflozin 10 mg	2322	2250	2235	2193	2174	2125	2095	2072	1853	1556	1327	1189	1034	790	518	199
Empagliflozin 25 mg	2323	2247	2221	2197	2169	2129	2102	2066	1878	1571	1351	1212	1070	842	528	216

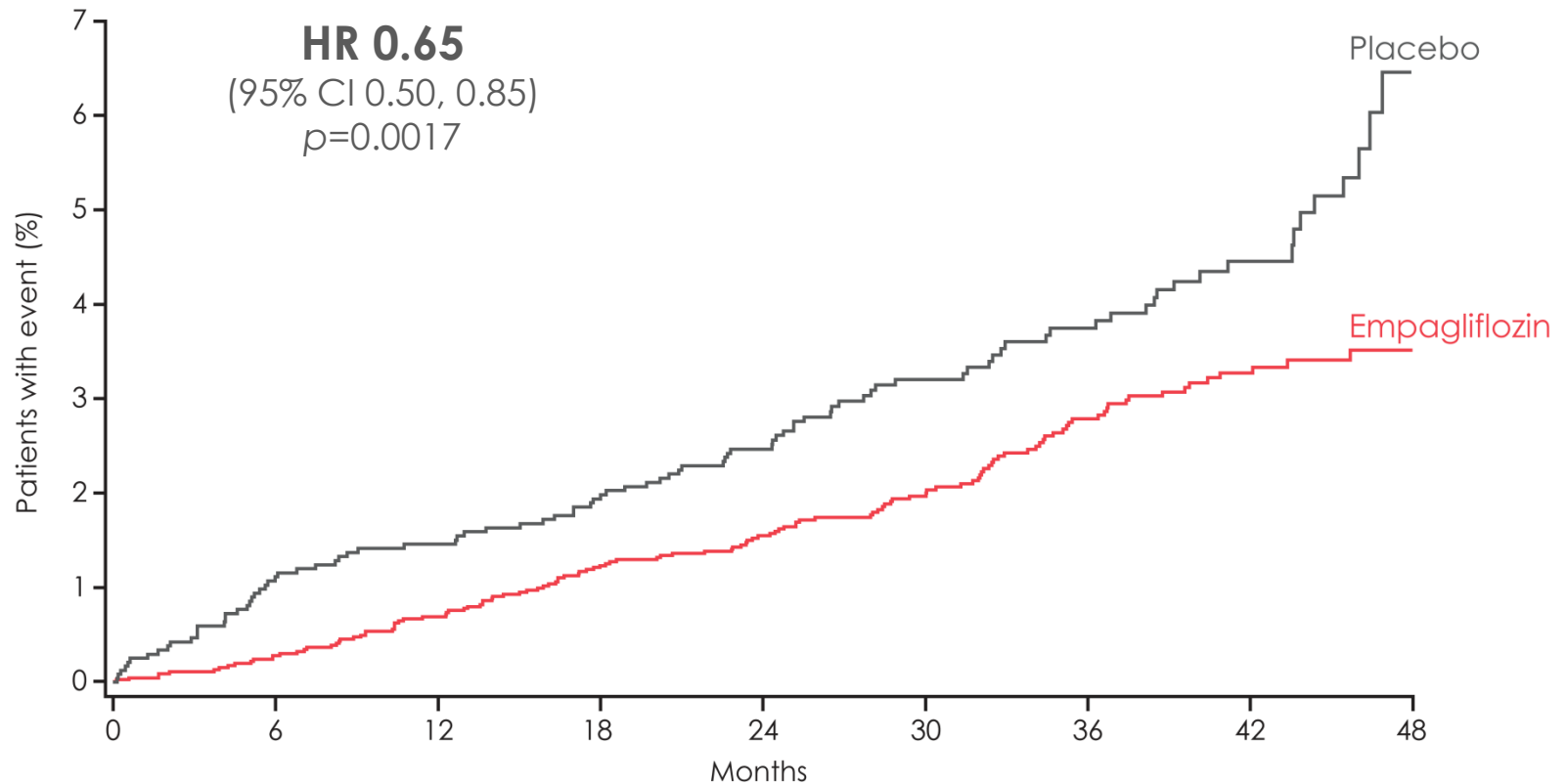
Všichni pacienti (včetně těch, kteří užili alespoň jednu tabletu) byli zařazeni do této analýzy (intent-to-treat)

Zinman B et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 N Engl J Med 2015; 373:2117-2128



Hospitalizace pro srdeční selhání

snížení rizika o 35%



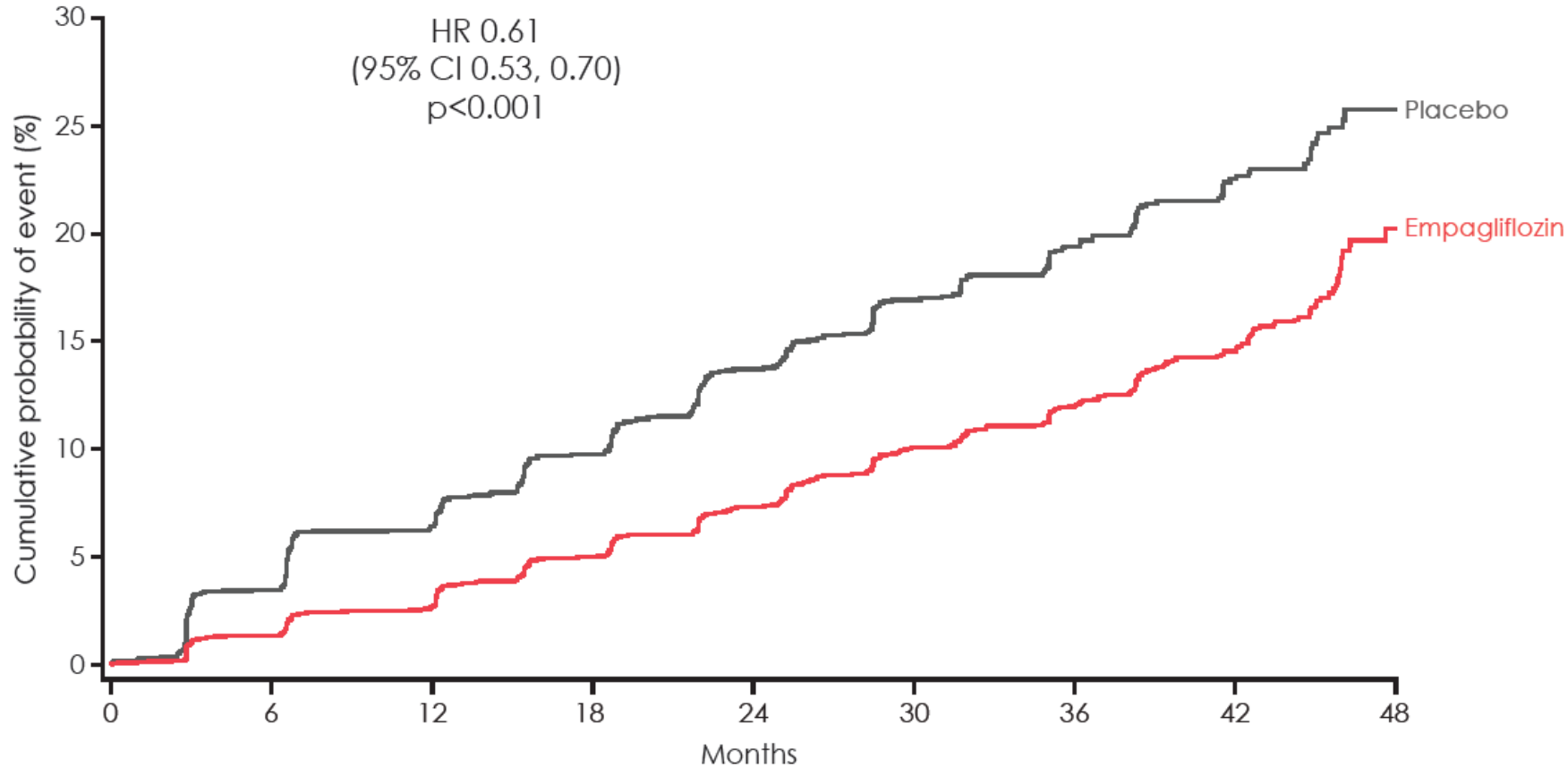
No. of patients

Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

Cumulative incidence function. HR, hazard ratio

Nově vzniklá nebo zhoršující se nefropatie

snížení rizika o 39%



No. of patients

Empagliflozin	4124	3994	3848	3669	3171	2279	1887	1219	290
Placebo	2061	1946	1836	1703	1433	1016	833	521	106

Kaplan-Meier estimate. Patients treated with at least one dose of study drug.

Hazard ratios are based on Cox regression analyses. HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

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

CANVAS

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

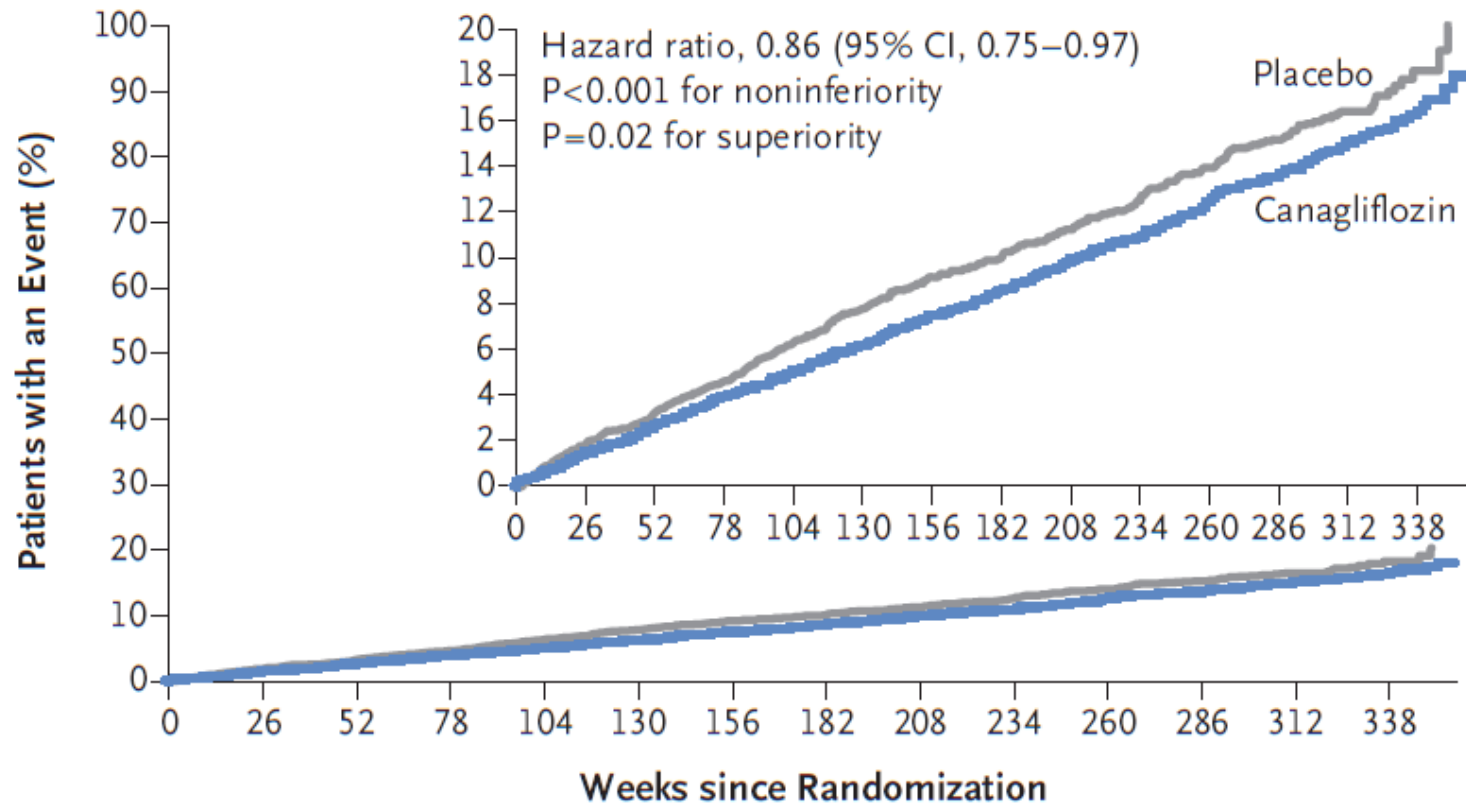
ORIGINAL ARTICLE

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*

Primary MACE Outcome in CANVAS

A. CV Death, Nonfatal Myocardial Infarction, or Nonfatal Stroke



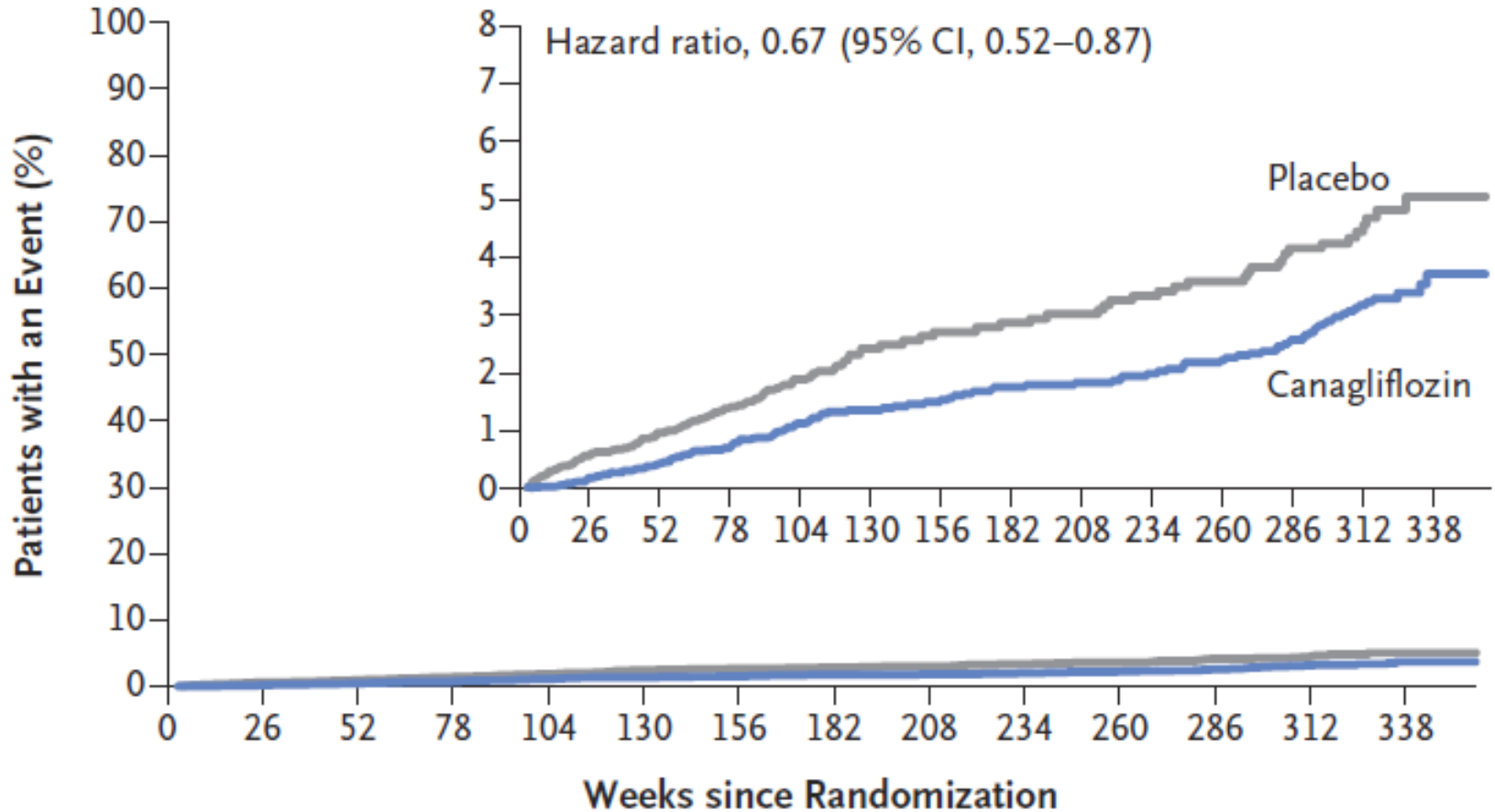
No. at Risk

Placebo	4347	4239	4153	4061	2942	1626	1240	1217	1187	1156	1120	1095	789	216
Canagliflozin	5795	5672	5566	5447	4343	2984	2555	2513	2460	2419	2363	2311	1661	448

CANVAS

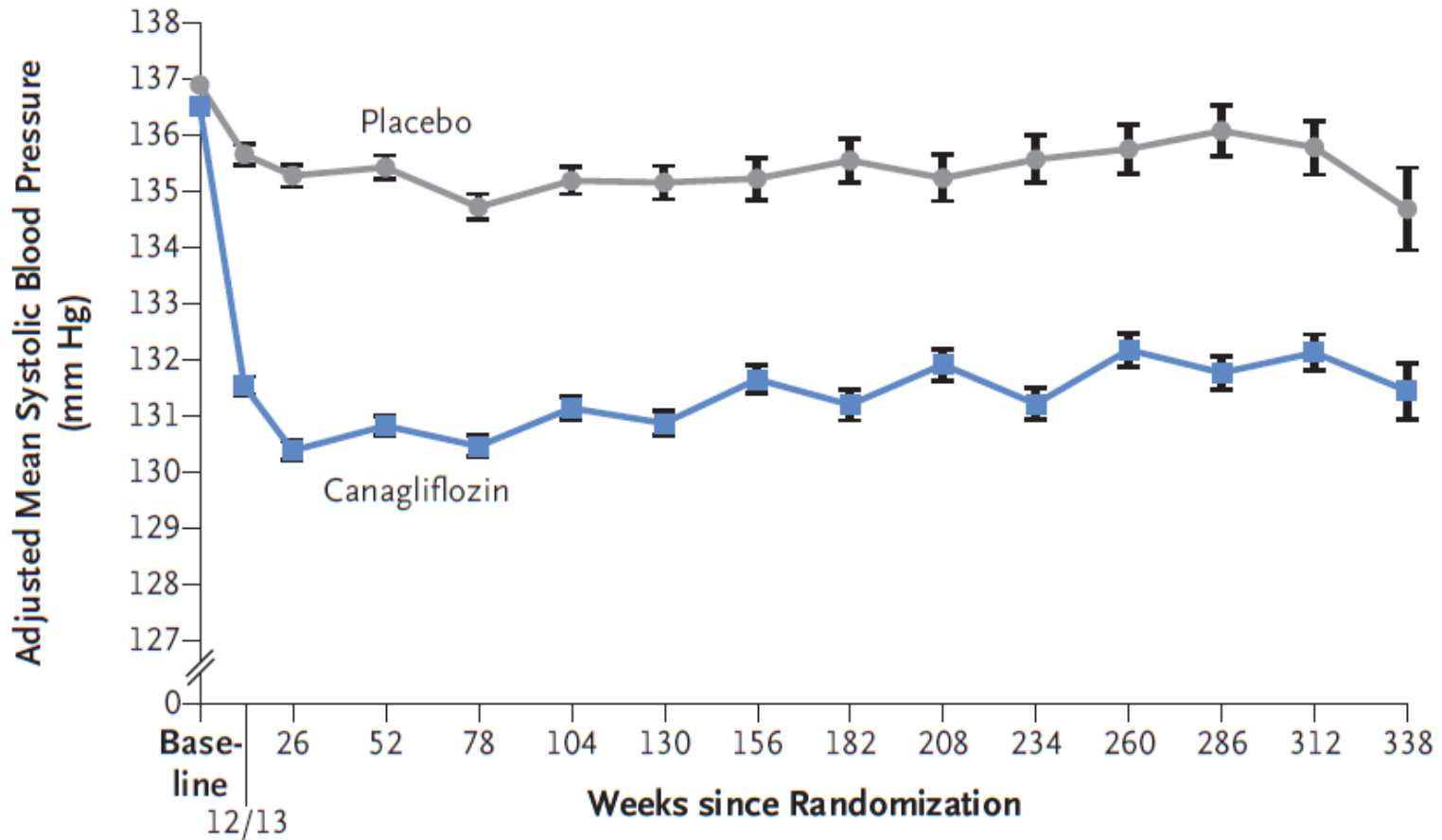
hospitalizace pro srdeční selhání

Hospitalization for Heart Failure



Effects of Canagliflozin on Systolic Blood Pressure in CANVAS

Note: this is an additional benefit of canagliflozin and not approved indication



No. of Patients

Placebo	4247	4032	3945	3707	2979	1629	1038	939	922	836	828	763	713	252
Canagliflozin	5652	5355	5293	5049	4338	2883	2255	2049	2092	1908	1936	1782	1675	567

CANVAS

Canagliflozin and the Risk of Leg and Foot Amputations

Jun 4, 2016

[f Facebook](#)

[t Twitter](#)

[in LinkedIn](#)

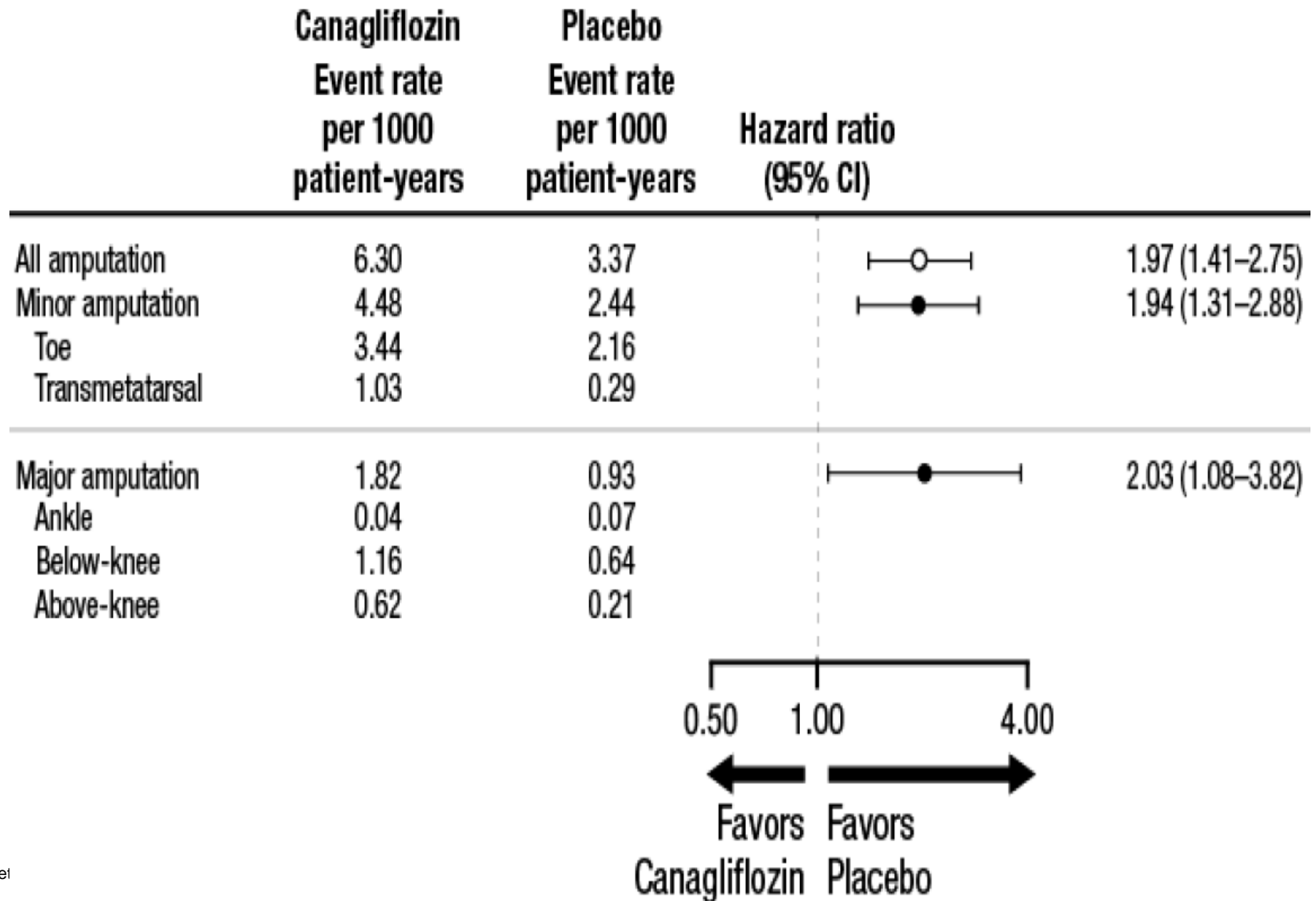
FDA issues alert about interim safety results from ongoing clinical trial, but study of potential canagliflozin amputation risk is ongoing.

The FDA has not determined whether canagliflozin increases the risk of leg and foot amputations. They are currently investigating this new safety issue and will update the public when they have more information.

7 z 1000 pts/rok na 100mg canagliflozinu
5 z 1000 pts/rok na 300mg canagliflozinu
3 z 1000 pts/rok na placebo

CANVAS Program

Velký počet malých i velkých amputací



CREDESCENCE

v

ORIGINAL ARTICLE FREE PREVIEW

Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy

Vlado Perkovic, M.B., B.S., Ph.D., Meg J. Jardine, M.B., B.S., Ph.D., Bruce Neal, M.B., Ch.B., Ph.D., Severine Bompont, B.Sc., Hidde J.L. Heerspink, Pharm.D., Ph.D., David M. Charytan, M.D., Robert Edwards, M.P.H., Rajiv Agarwal, M.D., George Bakris, M.D., Scott Bull, Pharm.D., Christopher P. Cannon, M.D., George Capuano, Ph.D., et al., for the CREDESCENCE Trial Investigators*

SGLT2 inhibition lowers risk of kidney failure in patients with T2DM and kidney disease

Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy

LITERATURE - PERKOVIC V, JARDINE MG, NEAL B ET AL., - NEW ENGL J MED. 2019. APRIL 14, DOI: 10.1056/NEJMOA1811744

Presented during *ISN-WCN 2019* in Melbourne, Australia on April 15, 2019.



CREDENCE

Main results

- The primary composite outcome was seen significantly less frequently in the canagliflozin group than in the placebo group (43.2 vs 61.2 per 1000 patient-years, HR: 0.70, 95% CI: 0.58-0.86, P=0.00001).
- The rate of serious adverse events was similar between groups (HR: 1.0, 95% CI: 0.88-1.14, P=0.99). The rate of hypotension was also similar between groups (HR: 0.60, 95% CI: 0.54-0.86, P=0.00001).
- The rate of dialysis, kidney transplantation or renal death was also reduced (HR: 0.60, 95% CI: 0.54-0.97).

Rates of adverse events and serious adverse events were similar between groups. No significant difference was seen in the risk of lower-limb amputation (12.3 vs. 11.2 per 1000 PY with canagliflozin vs. placebo, HR: 1.1, 95%CI: 0.79-1.56) and fractures (HR: 0.98, 95%CI: 0.70-1.37).

???

2018 American Heart Association Scientific Sessions – Chicago, IL

November 10 - November 14

SCIENTIFIC SESSIONS 2018

Chicago, Illinois
November 10-12



SCIENTIFIC 20
SESSIONS 18

ORIGINAL ARTICLE

Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

S.D. Wiviott, I. Raz, M.P. Bonaca, O. Mosenzon, E.T. Kato, A. Cahn, M.G. Silverman, T.A. Zelniker, J.F. Kuder, S.A. Murphy, D.L. Bhatt, L.A. Leiter, D.K. McGuire, J.P.H. Wilding, C.T. Ruff, I.A.M. Gause-Nilsson, M. Fredriksson, P.A. Johansson, A.-M. Langkilde, and M.S. Sabatine, for the DECLARE-TIMI 58 Investigators*

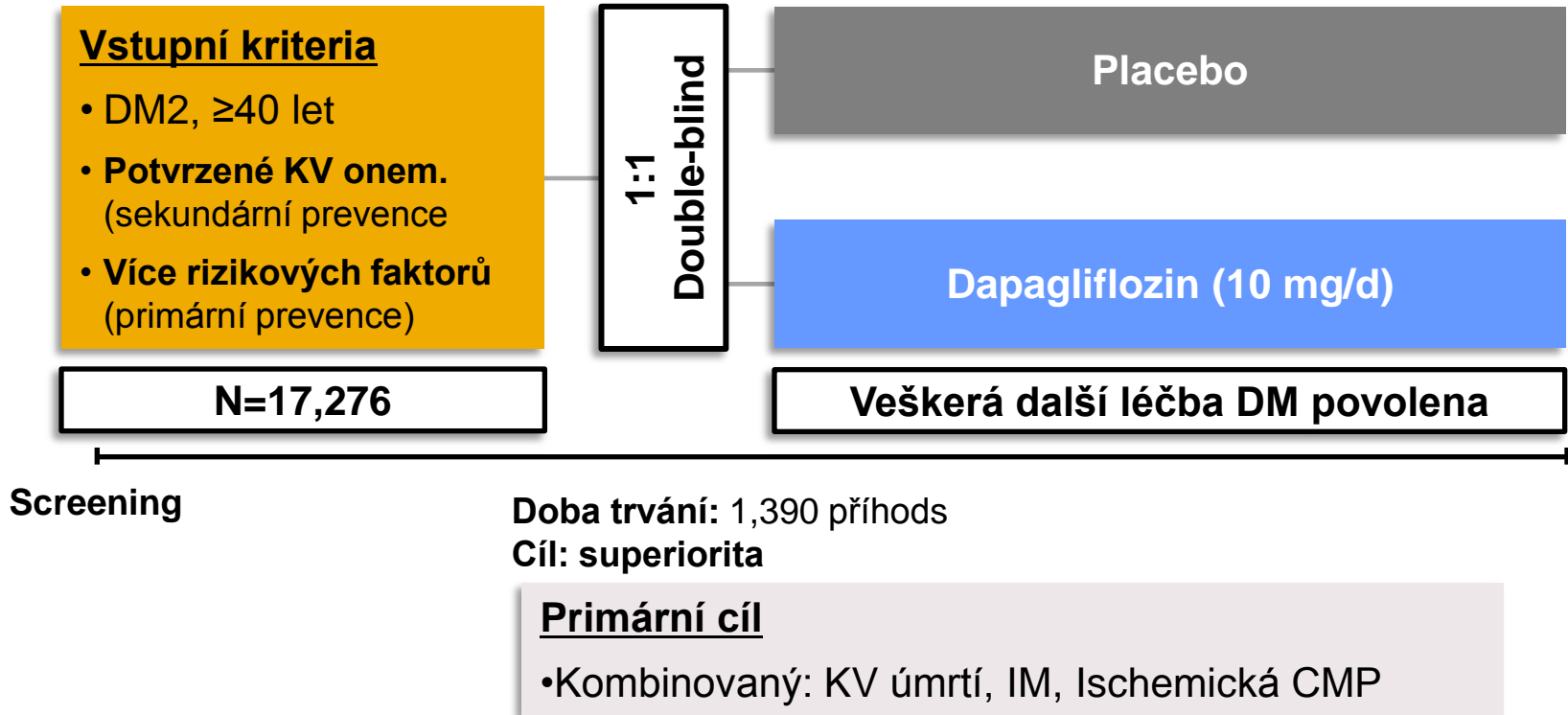
ABSTRACT

BACKGROUND

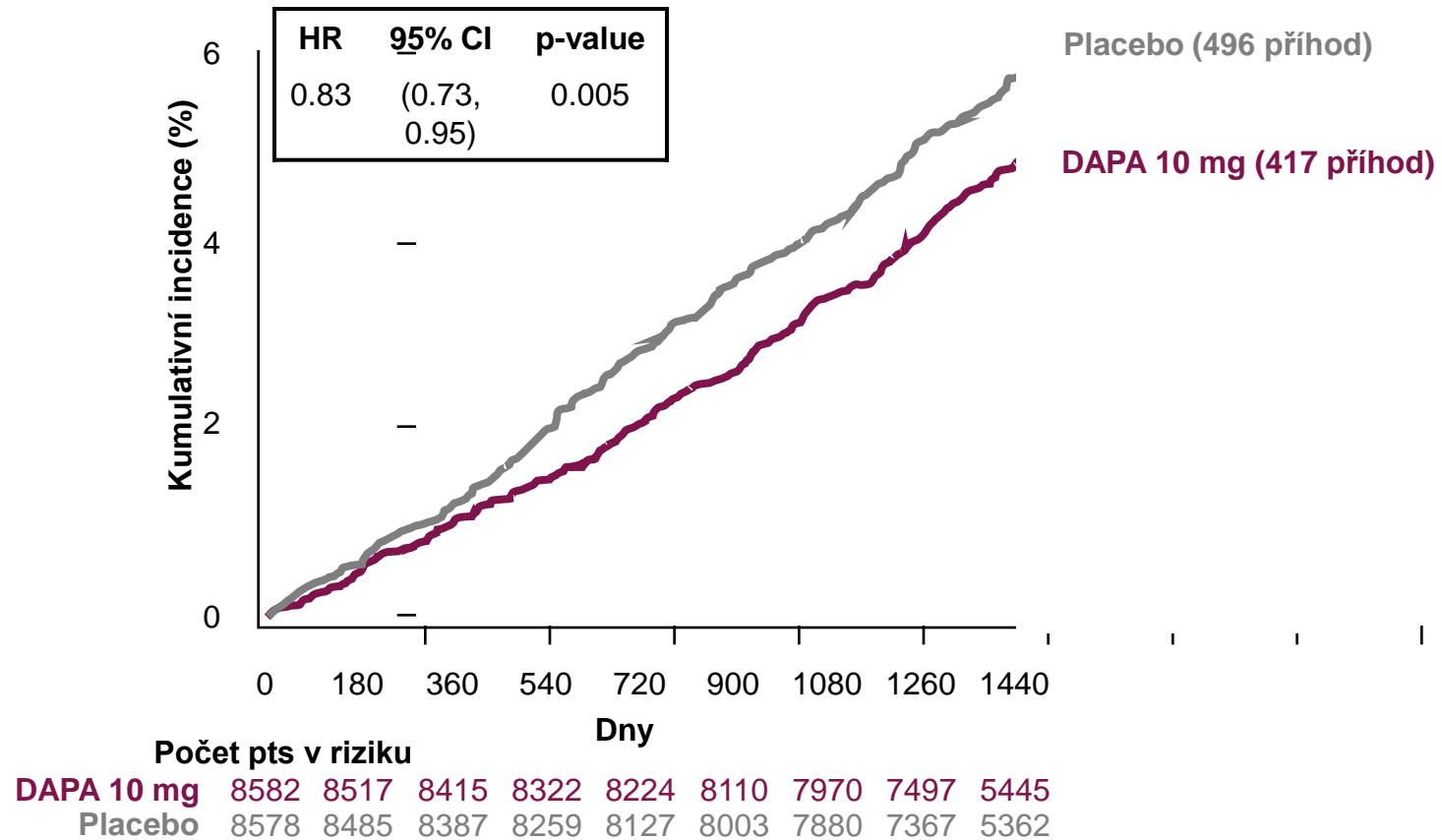
The cardiovascular safety profile of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2 that promotes glucosuria in patients with type 2 diabetes, is undefined.

DECLARE

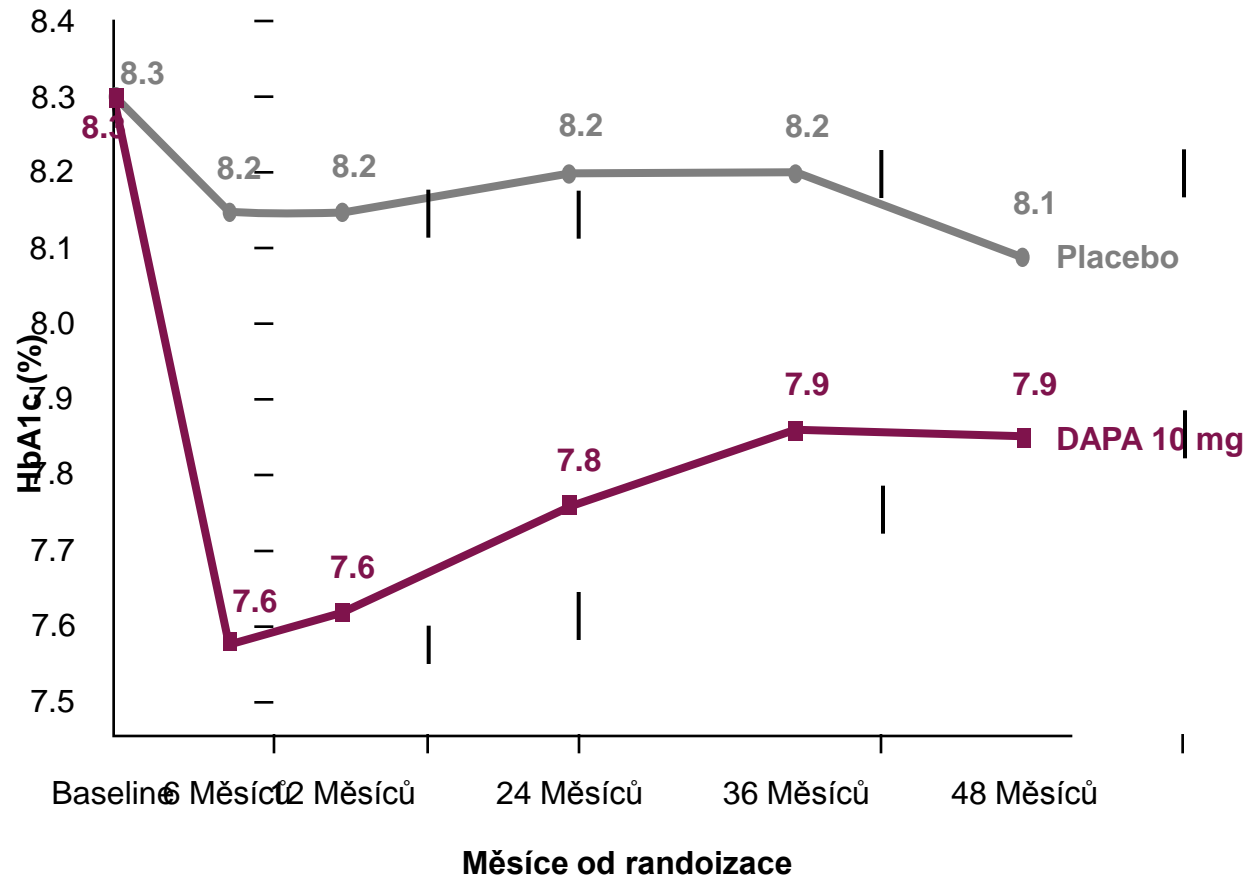
(Dapagliflozin Effects on CardiovascuLAR Events)



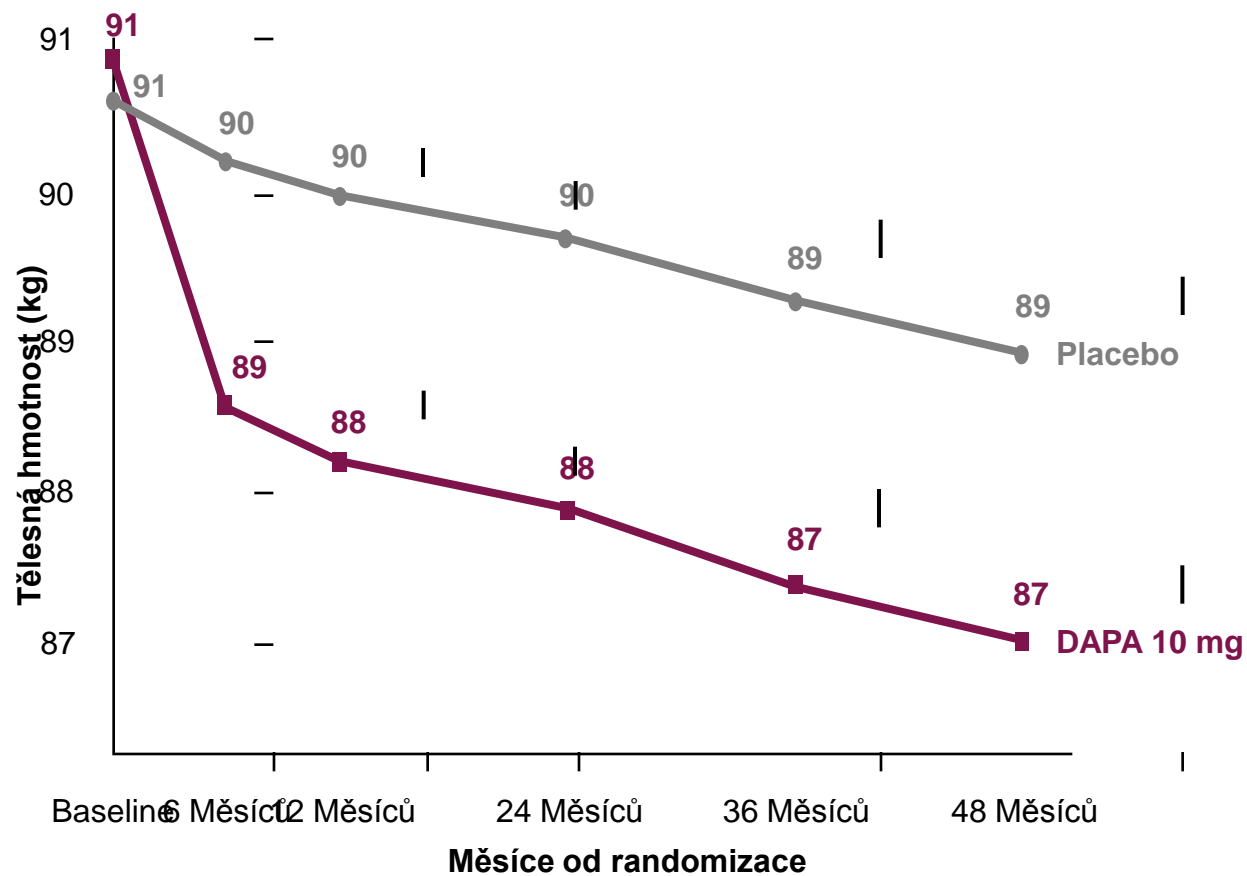
Primární cíl: hospitalizace pro srdeční selhání a KV úmrtí



Pokles glykovaného hemoglobinu

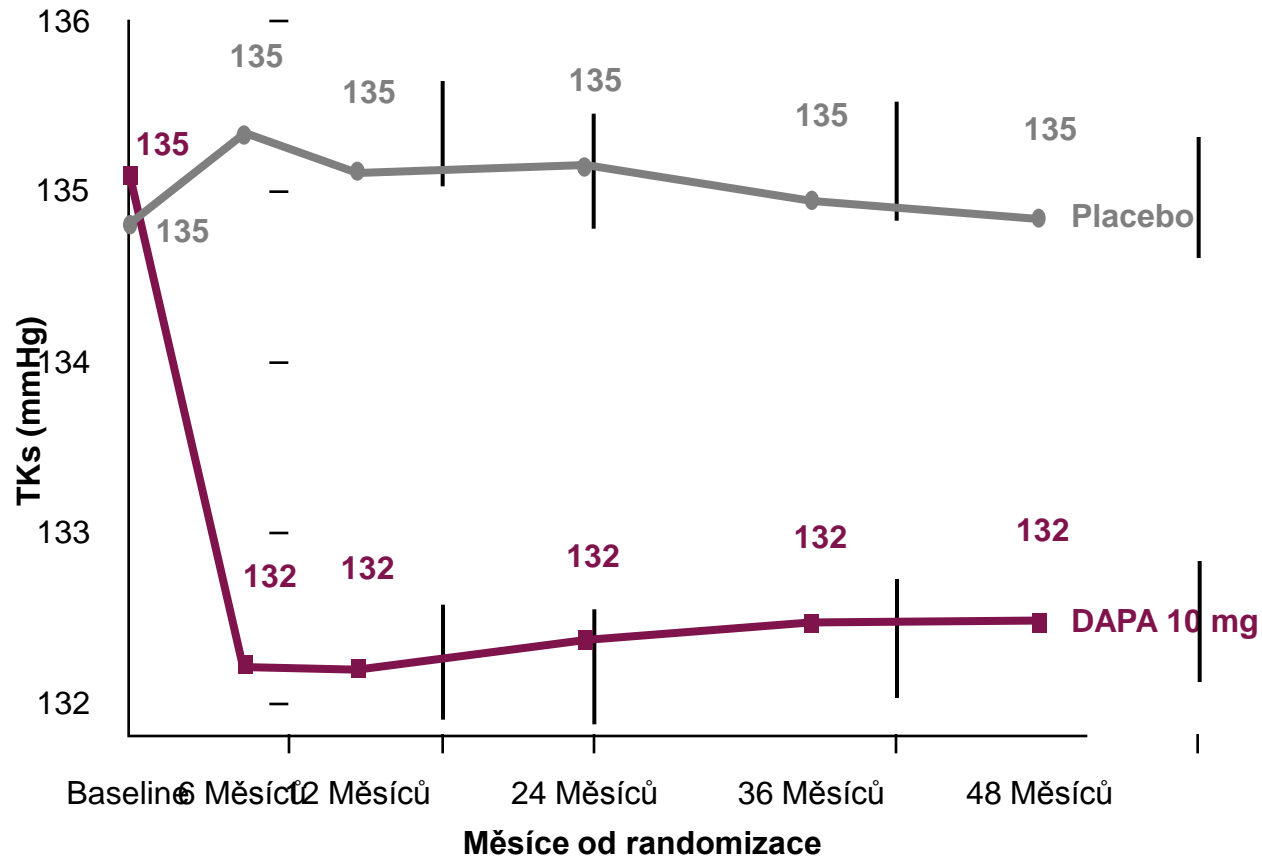


Pokles hmotnosti

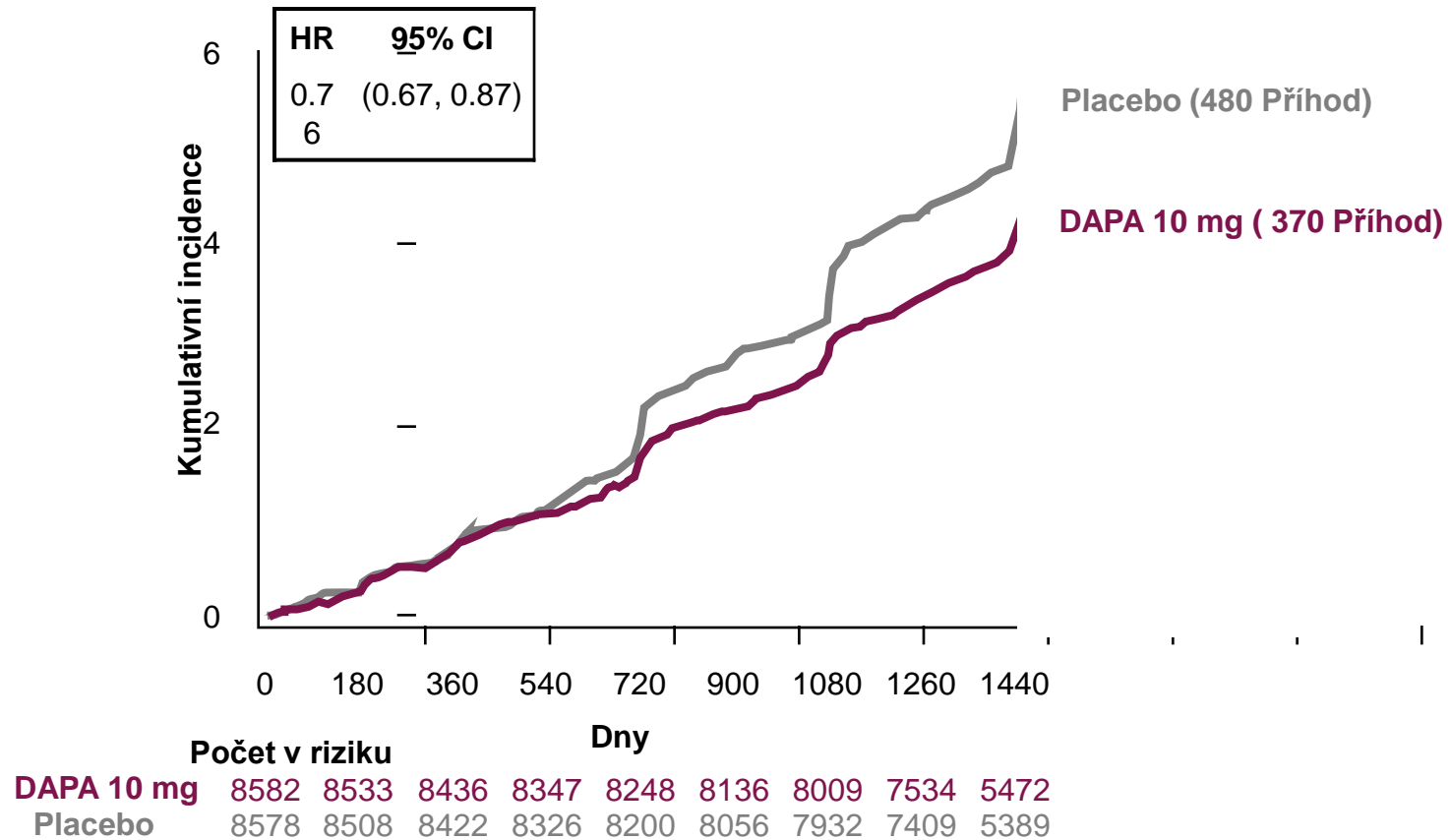




Pokles systolického krevního tlaku

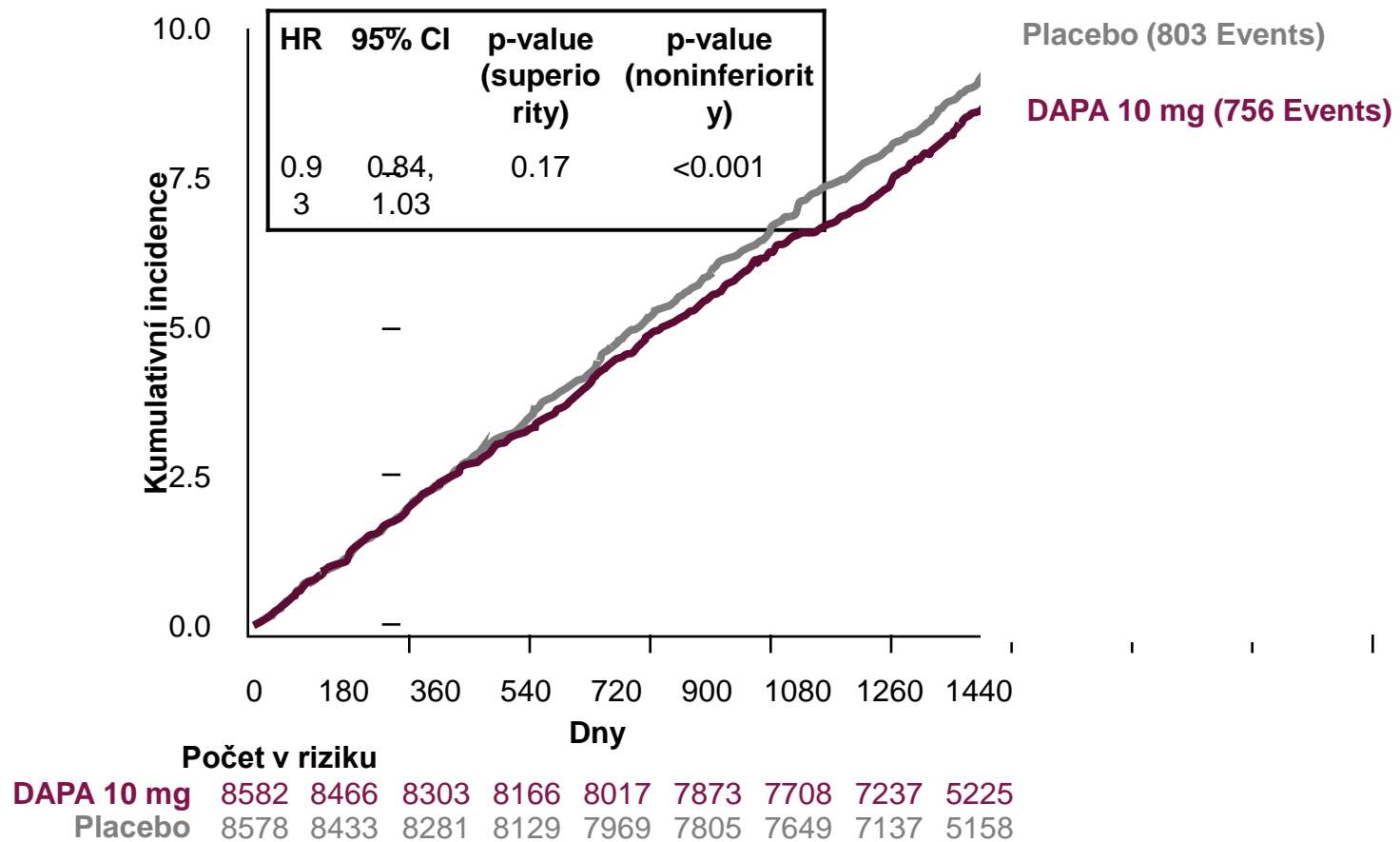


Sekundární cíl: Renální kompozitní cíl

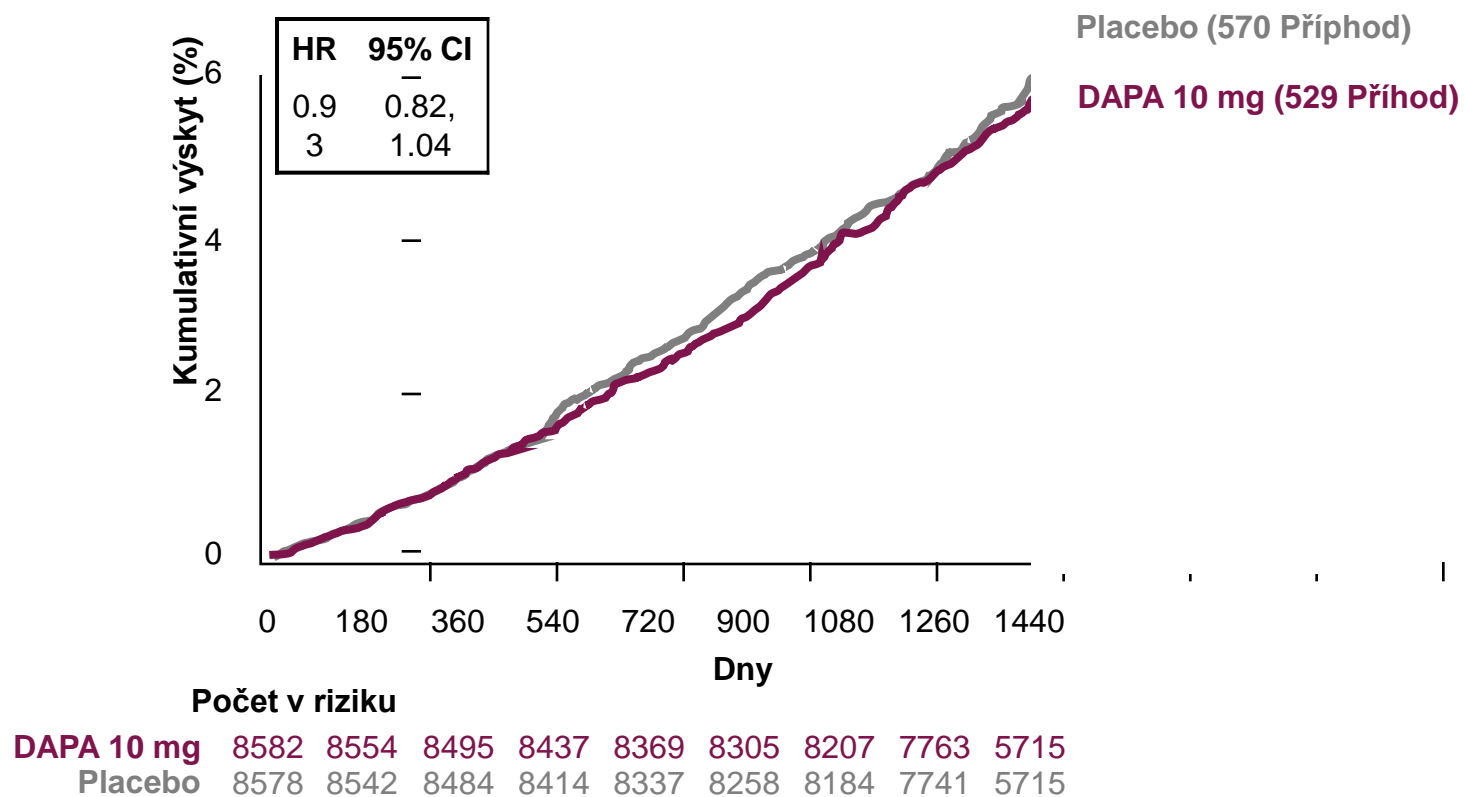


Wiviott SD et al. Online ahead of print. *New Engl J Med.* 2018.

Primární cíl: MACE (KV úmrtí, IM, CMP)

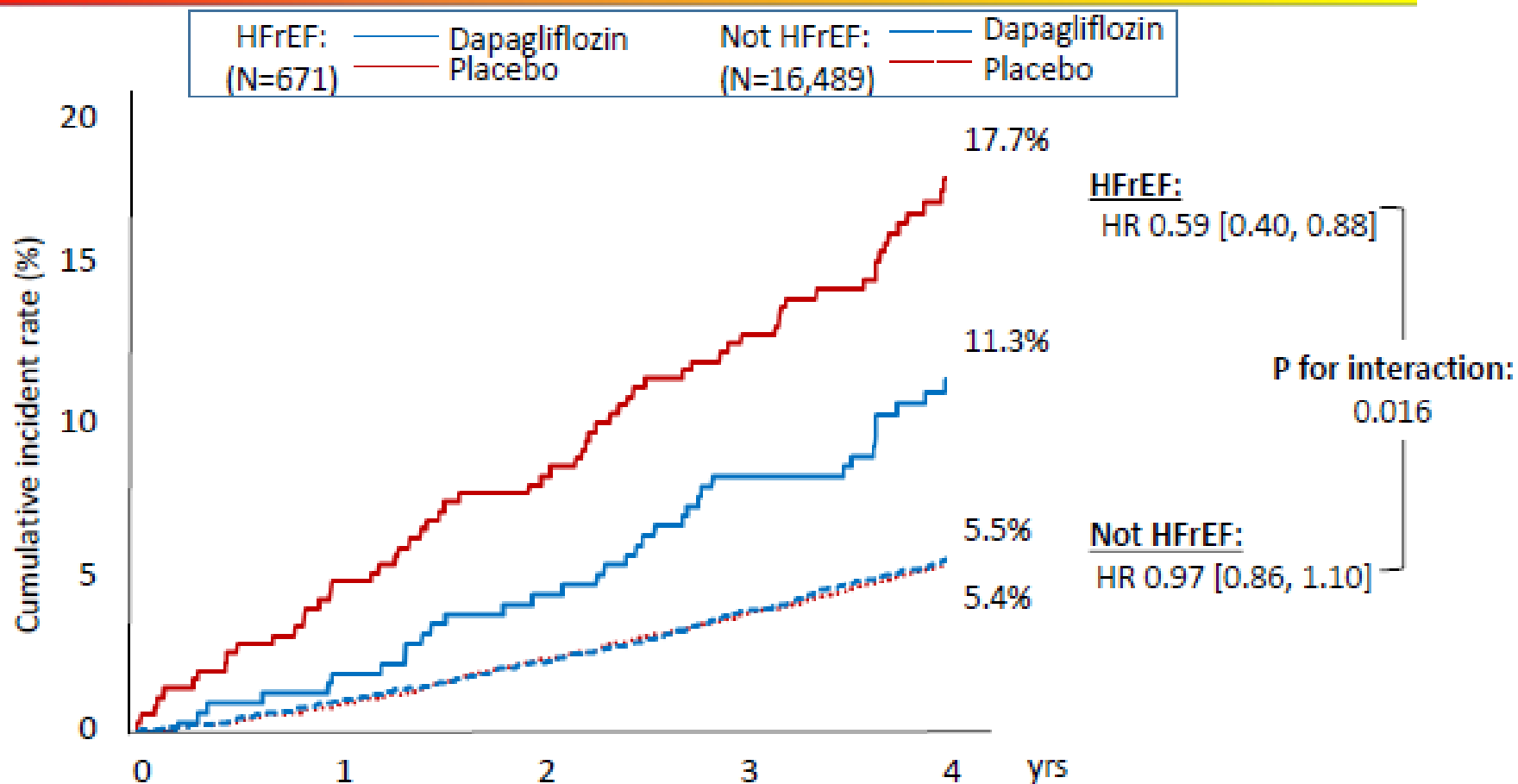


Sekundární cíl: Celková mortalita



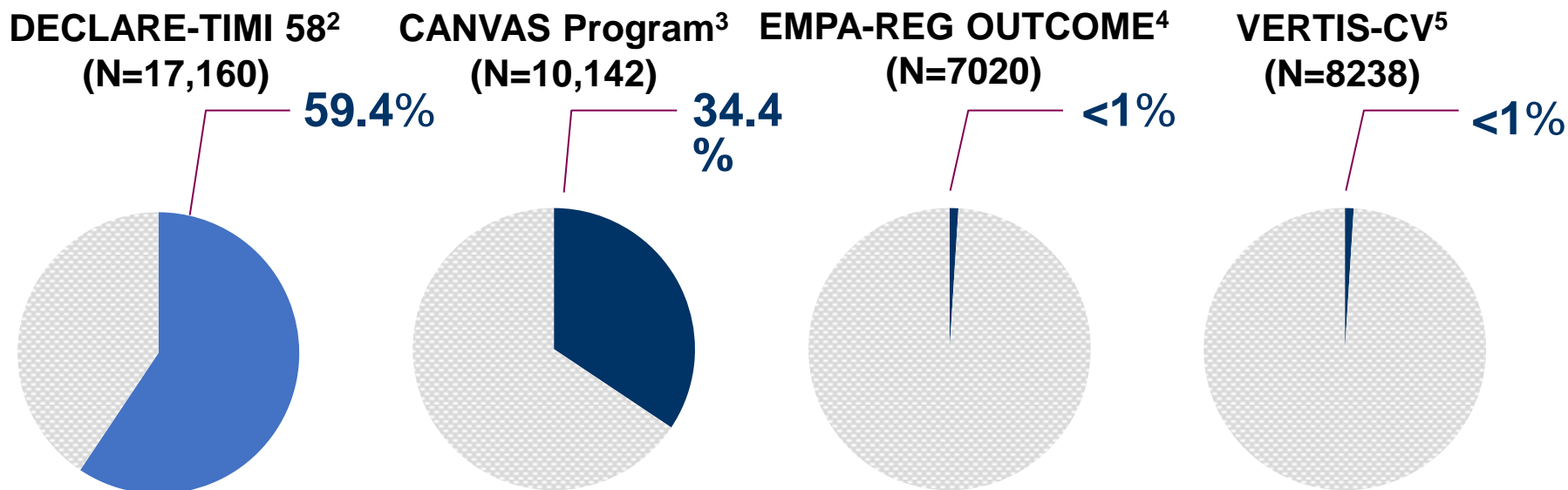
Wiviott SD et al. Online ahead of print. *New Engl J Med.* 2018.

All Cause Mortality by HFrEF vs not HFrEF subgroups



DECLARE měl největší počet nemocných v primární prevenci

U pacientů s DM 2. typu většina nemá potvrzené KV onemocnění¹



CV, cardiovascular; eCVD, established CV disease; SGLT2i, sodium glucose co-transporter 2 inhibitor; T2D, type 2 diabetes

1. Einarson TR, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:83; 2. Raz I, et al. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1102–1110; 3. Neal B, et al. *N Engl J Med* 2017;377:644–657; 4. Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128;

5. Cannon CP et al. Poster presented at: American College of Cardiology 67th Annual Scientific Session; March 10-12, 2018; Orlando, FL; *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:A1825.

Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis

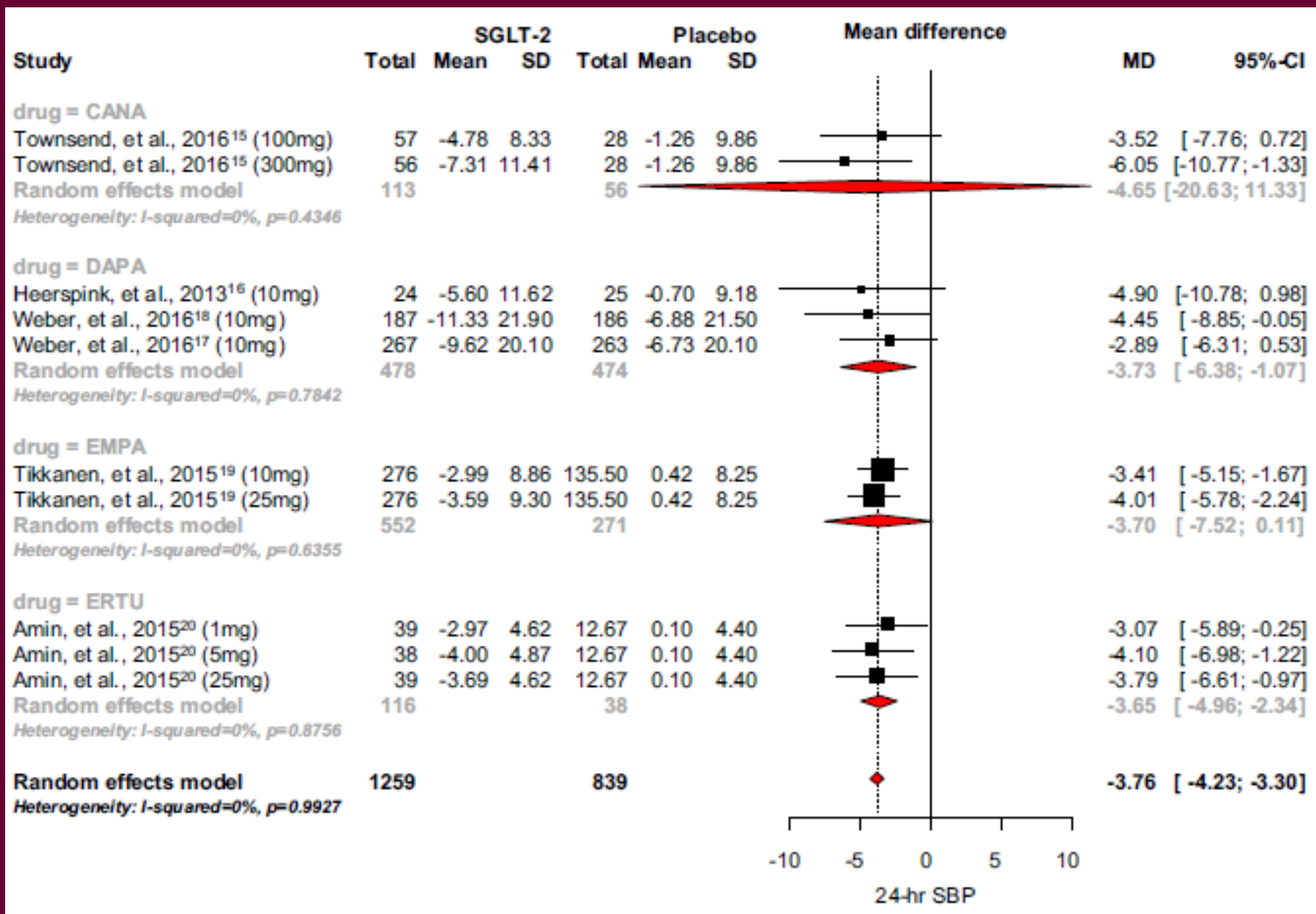
William L. Baker, PharmD; Leo F. Buckley, PharmD; Michael S. Kelly, PharmD; John D. Bucheit, PharmD; Eric D. Parod, PharmD; Roy Brown, MLIS; Salvatore Carbone, MS; Antonio Abbate, MD, PhD; Dave L. Dixon, PharmD

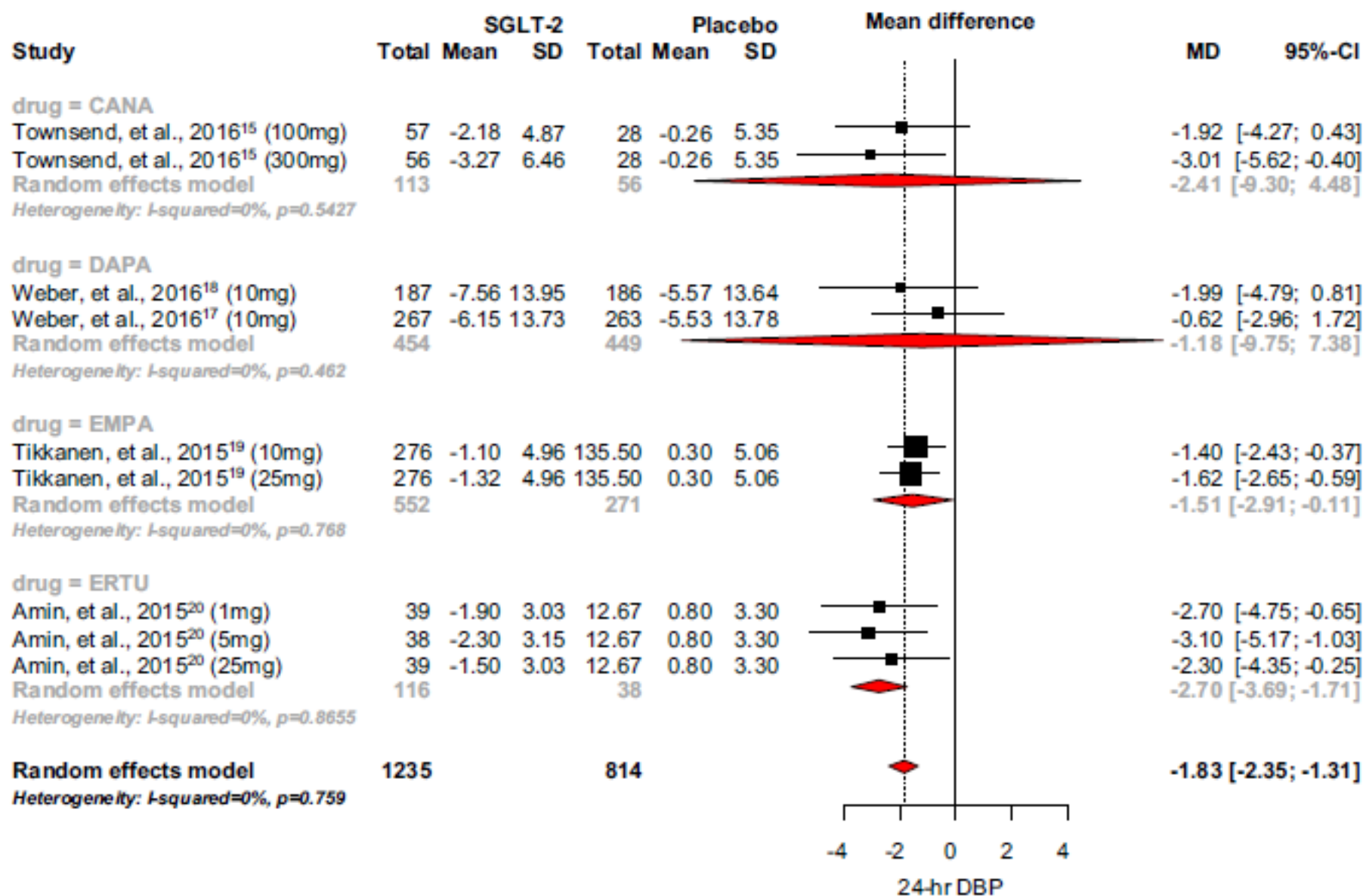
Background—Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors are a novel class of antihyperglycemic agents that improve glycemic control by increasing glycosuria. Additional benefits beyond glucose lowering include significant improvements in seated clinic blood pressure (BP), partly attributed to their diuretic-like actions. Less known are the effects of this class on 24-hour ambulatory BP, which is a better predictor of cardiovascular risk than seated clinic BP.

Methods and Results—We performed a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials to investigate the effects of SGLT2 inhibitors on 24-hour ambulatory BP. We searched all studies published before August 17, 2016, which reported 24-hour ambulatory BP data. Mean differences in 24-hour BP, daytime BP, and nighttime BP were calculated by a random-effects model. SGLT2 inhibitors significantly reduce 24-hour ambulatory systolic and diastolic BP by -3.76 mm Hg (95% CI, -4.23 to -2.34 ; $I^2=0.99$) and -1.83 mm Hg (95% CI, -2.35 to -1.31 ; $I^2=0.76$), respectively. Significant reductions in daytime and nighttime systolic and diastolic BP were also found. No association between baseline BP or change in body weight were observed.

Conclusions—This meta-analysis shows that the reduction in 24-hour ambulatory BP observed with SGLT2 inhibitors is a class effect. The diurnal effect of SGLT2 inhibitors on 24-hour ambulatory BP may contribute to their favorable effects on cardiovascular outcomes. (*J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005686. DOI: 10.1161/JAHA.117.005686.)

Key Words: ambulatory blood pressure monitoring • diabetes mellitus • diabetic therapy/glitazones • high blood pressure • hypertension • metformin • sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors







Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus

Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials

Zelniker T.A. et al: Circulation 2019; 139: 2022-2031

RESULTS: In total, data from 8 trials and 77 242 patients, 42 920 (55.6%) in GLP1-RA trials, and 34 322 (44.4%) in SGLT2i trials, were included. Both drug classes reduced MACE in a similar magnitude with GLP1-RA reducing the risk by 12% (hazard ratio [HR], 0.88; 95% CI, 0.84–0.94; $P<0.001$) and SGLT2i by 11% (HR, 0.89; 95% CI, 0.83–0.96; $P=0.001$). For both drug

SGLT2i reduced hospitalization for heart failure by 31% (HR, 0.69; 95% CI, 0.61–0.79; $P<0.001$), whereas GLP1-RA did not have a significant effect (HR, 0.93; 95% CI, 0.83–1.04; $P=0.20$).

CONCLUSIONS: In trials reported to date, GLP1-RA and SGLT2i reduce atherosclerotic MACE to a similar degree in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease, whereas SGLT2i have a more marked effect on preventing hospitalization for heart failure and progression of kidney disease.

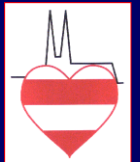
GLIFLOZINY Z POHLEDU KARDIOLOGA

3 zodpovězené otázky

Snižují hospitalizace pro SS

Snižují krevní tlak

Jsou renoprotektivní



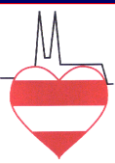
GLIFLOZINY Z POHLEDU KARDIOLOGA

3 nezodpovězené otázky

Jsou účinné u HF pEF ?

Jsou účinné v primární prevenci ?

Jsou účinné u nemocných se
srdečním selháním bez DM?



DĚKUJI ZA POZORNOST

