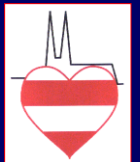


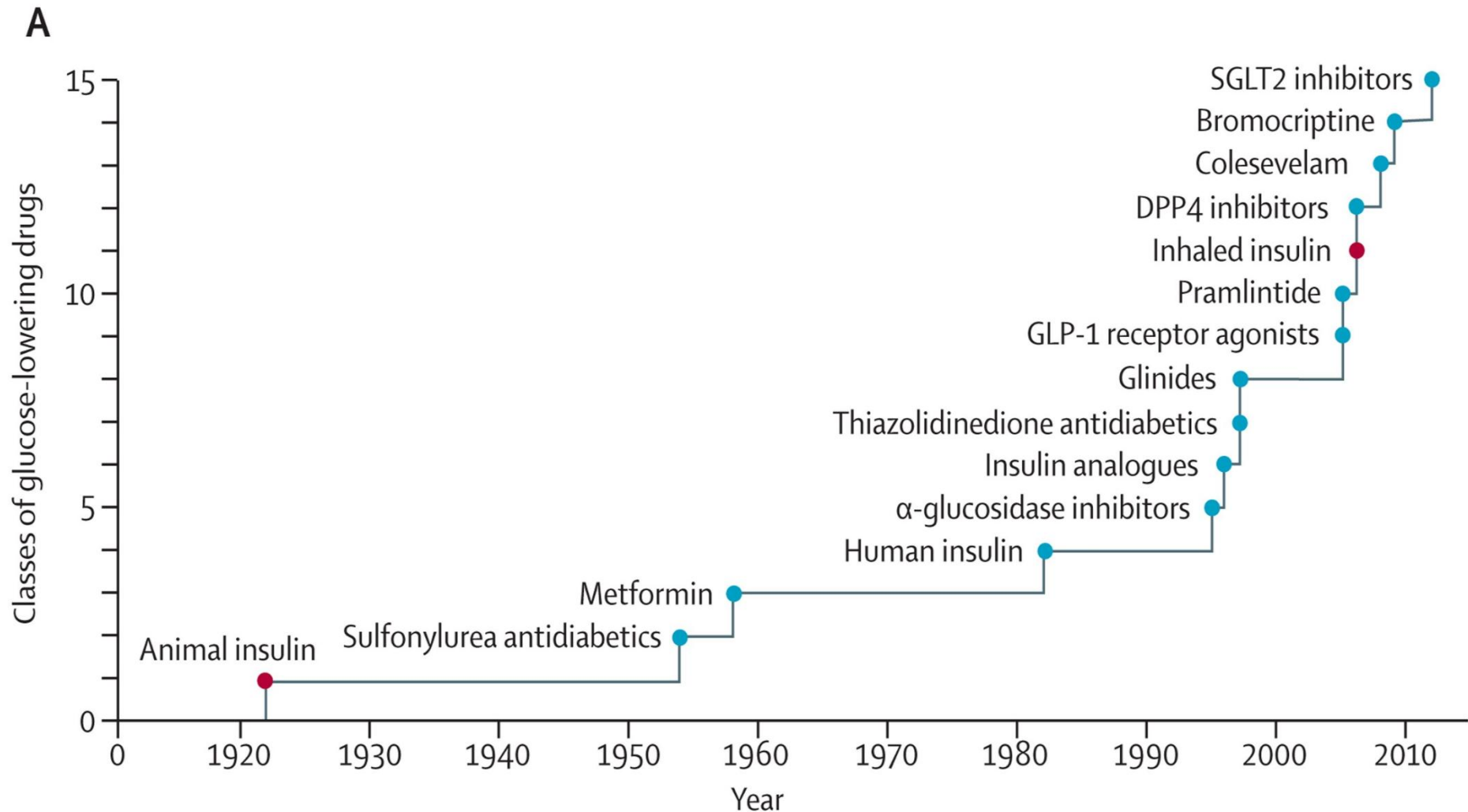
**PAD a KV riziko
(zvyšují PAD srdeční selhání?)**

Špínar J.

Interní kardiologická klinika FNB



Vývoj léků snižujících glukózu

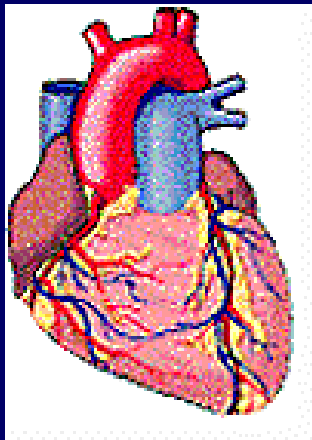


ADA/EASD doporučení: úvodní farmakologická léčba

- **Metformin (MET) zůstává optimálním lékem pro monoterapii u většiny pacientů**
- Dvojkombinační terapie je doporučena, **pokud je hodnota HbA1c $\geq 9\%$ (≥ 75 mmol/mol)** pro efektivnější dosažení cílových hodnot
- Pokud jsou hodnoty glykémie $\geq 16,7$ - $19,4$ mmol/l a/nebo je hodnota HbA1c ≥ 10 - 12% (≥ 86 - 108 mmol/mol), je **preferovaným úvodním režimem bazální inzulin + prandiální inzulin**

Metformin

U ChSS je doporučován MET jako lék první volby s výjimkou těžkých forem NYHA IV (III??) či dalších stavů rizikových pro vznik tkáňové hypoxie.



Sulfonylurea

- **Výhody** : účinnost,
bezpečnost (více jak 50. leté zkušenosti)
cena
- **Nevýhody** : vzestup hmotnosti
hypoglykemie
časnější selhání (ADOPT)

Dnes není doporučována 1. generace SU

Z 2. generace doporučovány modernější preparáty

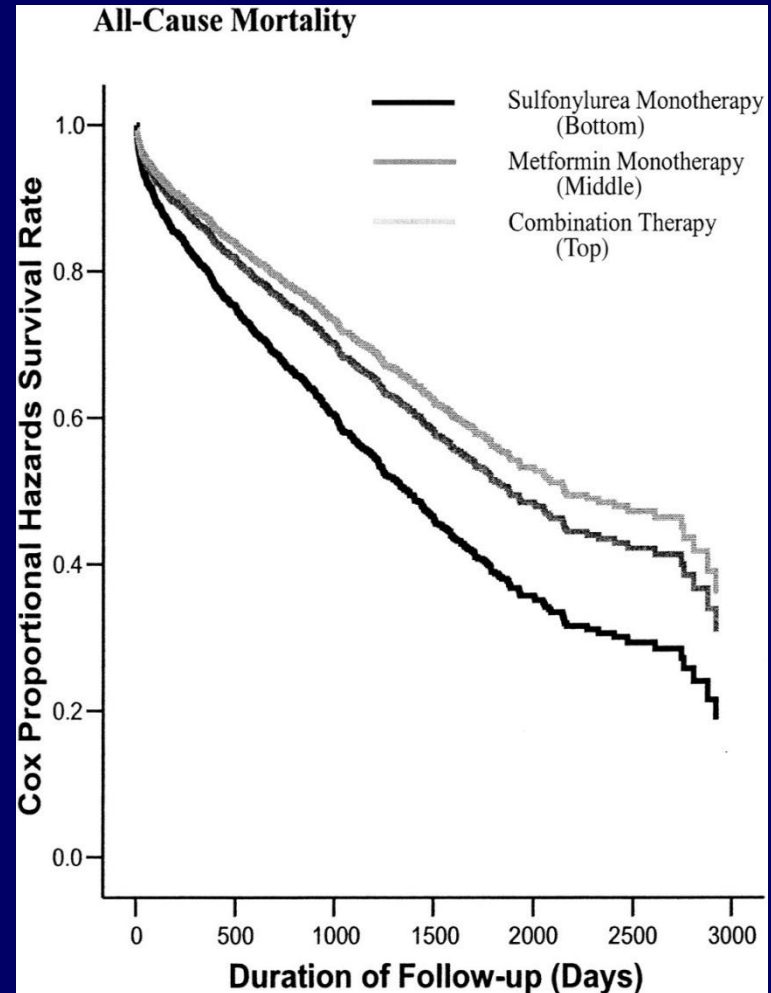
gliclazid (ADVANCE) a glimepirid

Registr PROSPERO – zvýšená mortalita prokázána pro glipizid.

Sulfonylurea a metformin

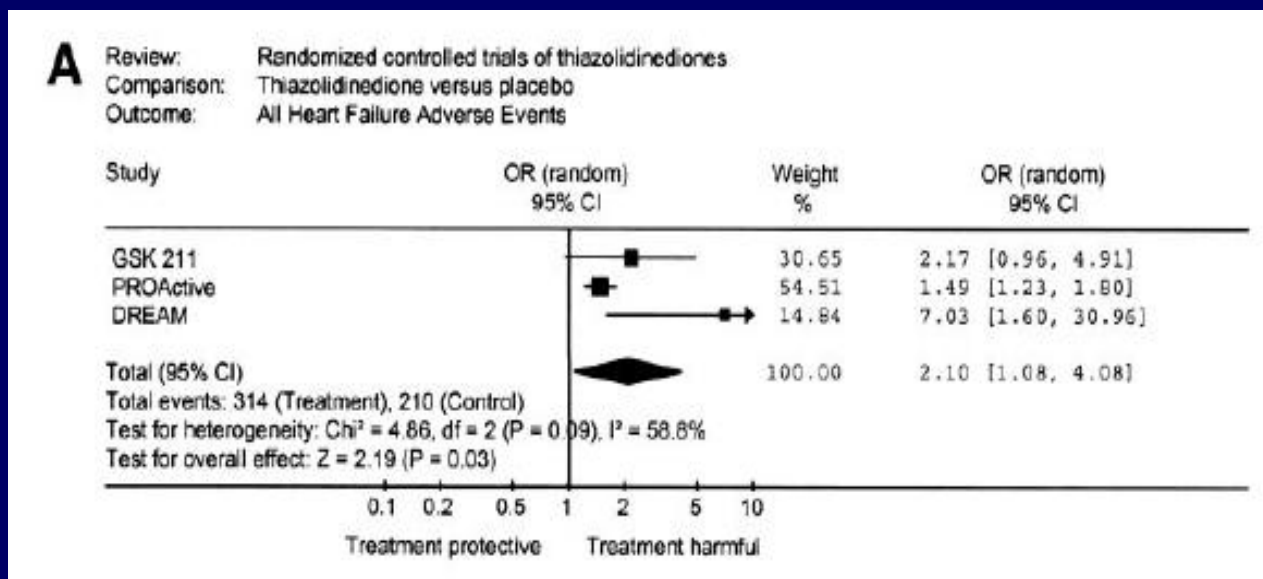
Canada Saskatchewan Health Databases 12 272 nových uživatelů PAD; 1 823 se srdečním selháním. 208 léčeno metforminem v monoterapii, 773 užívalo kombinaci metforminu se sulfonylureovými (SU) PAD a 852 zůstávalo na monoterapii SU.

Mortalita v důsledku ChSS byla po MET 33 % a při kombinaci MET + SU 31 %, zatímco pouze po SU byla mortalita na srdeční selhání 52 %.



Diabetes Care 28:2345-2351, 2005

Thiazolidindiony (glitazony)



CONCLUSIONS — Analýza potvrdila zvýšené riziko srdečního selhání po TZD. Autoři odhadují počet nemocných s novým výskytem ChSS po TZD více jak 50 během 2,2 let. Existující doporučení by měla být revidována a toto riziko zavzít do charakteristiky TZD

Studie PROactive: vyhodnocení rizika pro kardiovaskulární systém u 5238 pacientů s cukrovkou 2. typu



Orální pioglitazon
(n=2605)

Placebo
(n=2633)

Režim pioglitazonu byl titrován následovně:

- ✓ 15 mg pro první měsíc
- ✓ 30 mg pro druhý měsíc
- ✓ 45 mg poté, aby byla dosažena maximálně snášená dávka

Primární složený cílový ukazatel studie byla doba od randomizace k některému z následujících

Úmrtí z jakéhokoli důvodu

Nefatální infarkt myokardu (včetně klinicky němých infarktů myokardu)

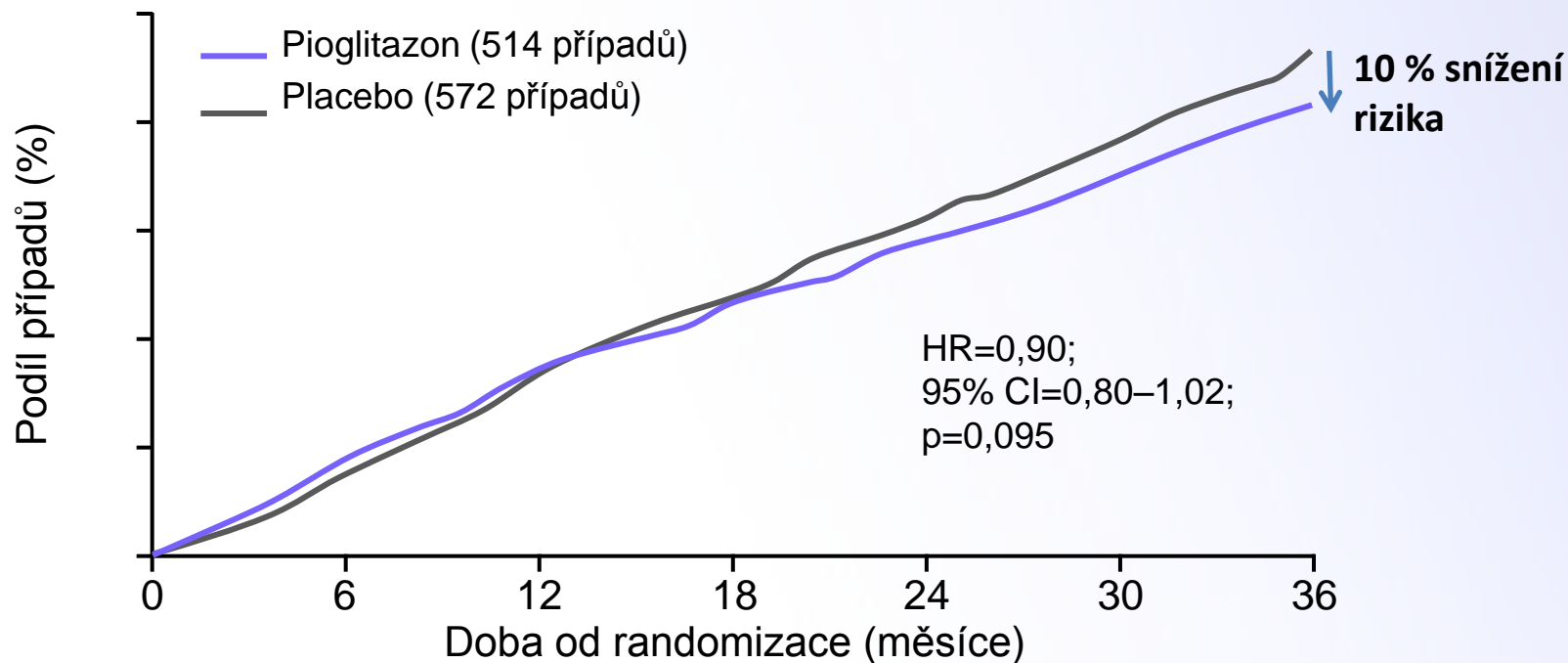
Mrtvice

Akutní koronární syndrom

Chirurgická nebo endovaskulární intervence na koronárních artériích nebo na artériích v noze

Amputace nad kotníkem

Studie PROactive : primární složený cílový ukazatel



Doba do primárního cílového ukazatele (úmrtí z jakékoli příčiny, nefatální infarkt myokardu včetně klinicky němého infarktu myokardu, mrtvice, ACS, amputace nohy, koronární revaskularizace nebo revaskularizace nohy¹)

Tips from Other Journals

Ro
Is

25 673 pts

R vs P

Úmrtí +15%

Am

Bac
ass
(CH
also
stro

CHSS hosp. + 13%

individually. Head-to-head comparisons of these two drugs have been rare, and have generally not addressed long-term clinical outcomes. Winkelmayer and colleagues compared cardiovascular outcomes and mortality rates between patients starting rosiglitazone and pioglitazone.

Research

Adverse cardiovascular
rosiglitazone: populati

39 736 pts

R vs P

Úmrtí + CHSS

t with pioglitazone and

BMJ 2009 ; 339 doi: http://dx.doi.o
Cite this as: BMJ 2009;339:b2942

igust 2009)

Article

Related content

6,9% vs 5,3%

eer review

David N Juurlink, division head^{1 2 3 4 5}
Peter C Austin, senior scientist^{4 5 7}, J

p < 0,001

Lipscombe, assistant professor^{5 6},
mad M Mamdani, centre director^{2 4 5 8}

FDA požadavky na kardiovaskulární cíle s novými perorálními antidiabetiky

Guidance for Industry

**Diabetes Mellitus — Evaluating
Cardiovascular Risk in New
Antidiabetic Therapies to
Treat Type 2 Diabetes**

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

December 2008
Clinical/Medical

2008 FDA doporučení pro perorální antidiabetika zdůrazňují nutnost kardiovaskulární bezpečnosti (účinnosti) před samotným snížením glykémie.

Požadavky FDA na hodnocení CV výstupů ve studiích s novými antidiabetiky

- U několika vyvíjených anebo již schválených látek ze skupiny antidiabetik vzrůstají obavy týkající se jejich CV bezpečnosti¹
- V červenci 2008 vydala FDA Komise pro endokrinologické a metabolické lékové poradenství směrnici ve které doporučuje:²
 - Ustavení nezávislé komise, hodnotící CV cíle ze všech studií fáze II a III
 - Zařazování pacientů s vyšším rizikem CV příhod do budoucích kontrolovaných studií
 - Provedení meta-analýzy CV příhod v již provedených klinických studiích fáze II / III
 - Provádění studií CV bezpečnosti i po schválení léčiva ke klinickému použití ²
- Přístup FDA je takový, že veškerá antidiabetická léčba se považuje z CV hlediska za poškozující, není-li prokázán opak¹
- Směrnice EMA vyžadují provedení studie CV bezpečnosti pouze v případě existence specifického požadavku nebo když se u dané látky vyskytne podezření na možná kardiovaskulární rizika spojená s léčbou ¹

Studie s novým léky

- **GLP-1 agonisté:** *EXLIXA (lixisenatid); LEADER (liraglutid); EXSCEL (exenatid); REWIND (dulaglutid) a FREEDOM (ITCA650 exenatid SC pump)*
- **DPP-4 inhibitory:** *EXAMINE (alogliptin); SAVOR-TIMI 53 (saxagliptin); TECOS (sitagliptin) and CAROLINA (linagliptin)*
- **SGLT2 inhibitory:** *DECLARE-TIMI58 (dapagliflozin); CANVAS (canagliflozin); a EMPA-REG (empagliflozin)*

ORIGINAL ARTICLE

Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Benjamin M. Scirica, M.D., M.P.H., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H.,
Eugene Braunwald, M.D., P. Gabriel Steg, M.D., Jaime Davidson, M.D.,
Boaz Hirshberg, M.D., Peter Ohman, M.D., Robert Frederick, M.D., Ph.D.,
Stephen D. Wiviott, M.D., Elaine B. Hoffman, Ph.D.,
Matthew A. Cavender, M.D., M.P.H., Jacob A. Udell, M.D., M.P.H.,
Nihar R. Desai, M.D., M.P.H., Ofri Mozenson, M.D., Darren K. McGuire, M.D.,
Kausik K. Ray, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D., and Itamar Raz, M.D.,
for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators*

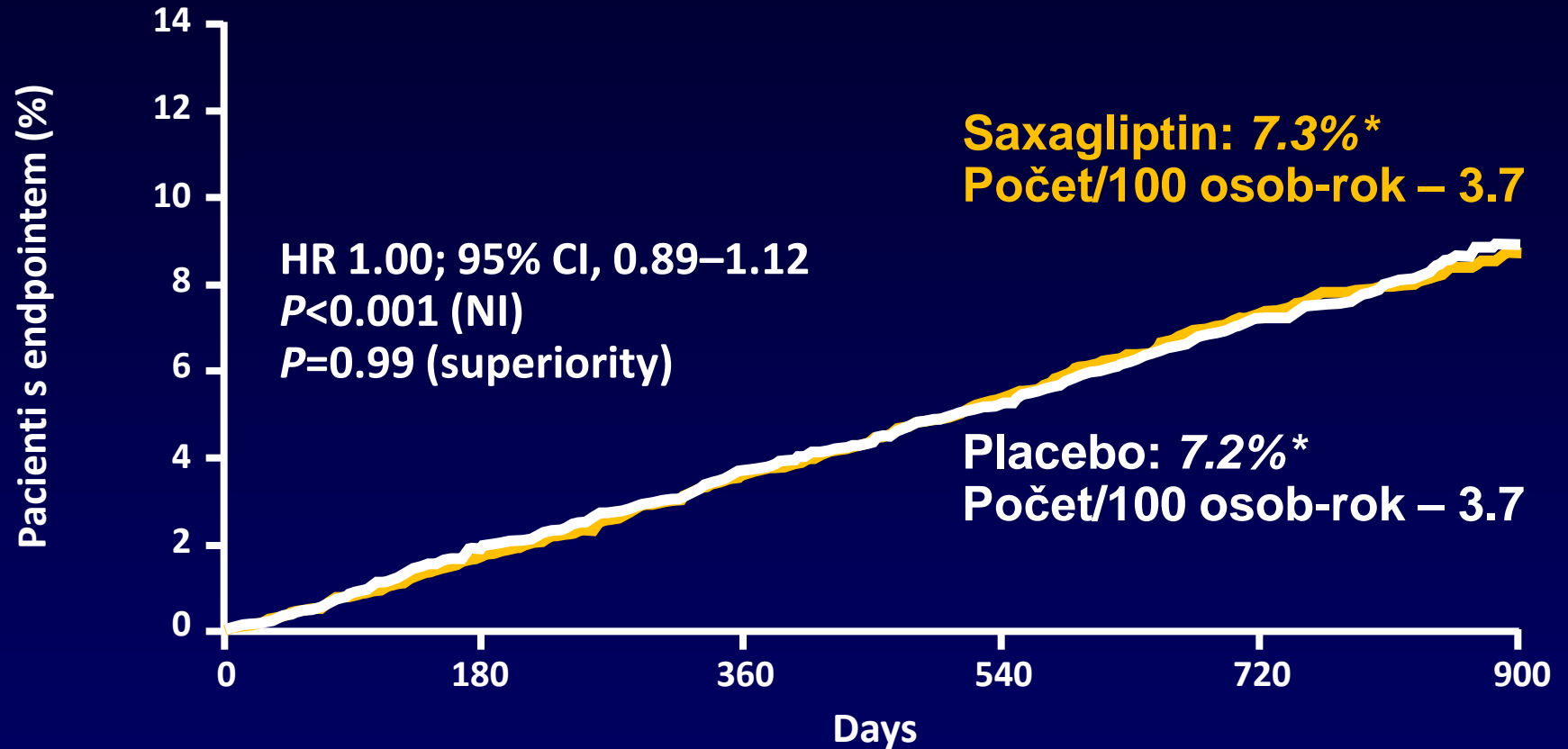
Zpráva ze sjezdu ESC 2013

Studie SAVOR-TIMI 53 a EXAMINE byly prezentovány na ESC 2013 – nová data pro DPP-4 inhibitory

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

Primární cíl – KV úmrtí, nefatální IM, nefatální ischemická CMP



	0	180	360	540	720	900
Placebo	8212	7983	7761	7267	4855	851
Saxagliptin	8280	8071	7836	7313	4920	847

*K-M event rates are presented after 2 yrs.

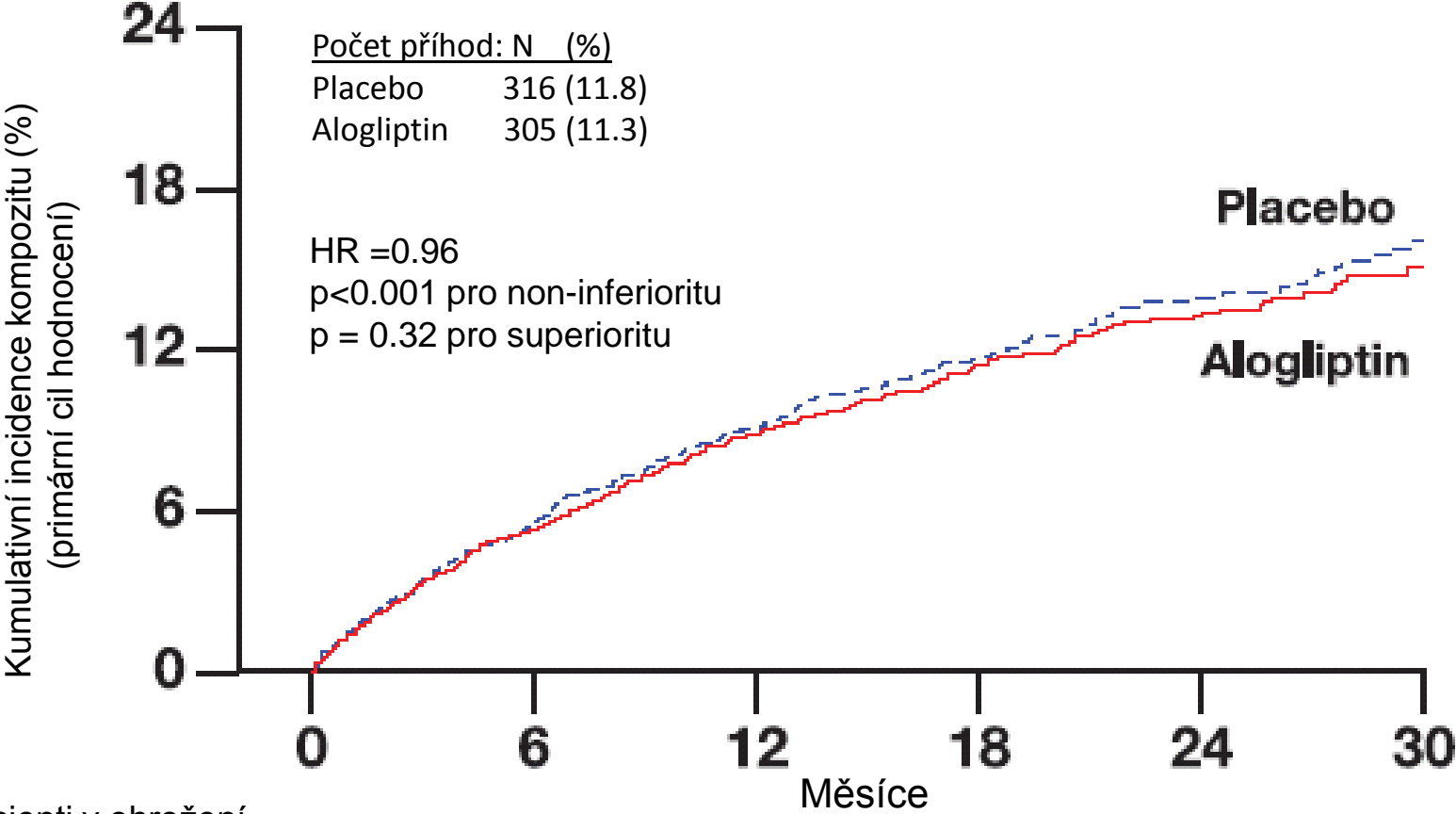
HR: hazard ratio; K-M: Kaplan-Meier; Pbo: placebo; Saxa: saxagliptin

Scirica BM, et al. *N Engl J Med*. 2013.10.1056/NEJMoa1307684.

Jednotlivé součásti sekundárního cíle

Účinnost	Saxagliptin n (%)* (N = 8,280)	Placebo n (%)* (N = 8,212)	HR (95% CI)	P value
KV úmrtí	269 (3.2)	260 (2.9)	1.03 (0.87–1.22)	0.72
IM	265 (3.2)	278 (3.4)	0.95 (0.80–1.12)	0.52
Ischemická CMP	157 (1.9)	141 (1.7)	1.11 (0.88–1.39)	0.38
Hosp pro NAP	97 (1.2)	81 (1.0)	1.19 (0.89–1.60)	0.24
Hosp pro SS	289 (3.5)	228 (2.8)	1.27 (1.07–1.51)	0.007
Hosp pro koron. revasc.	423 (5.2)	459 (5.6)	0.91 (0.80–1.04)	0.18

EXAMINE : Alogliptin + standardní léčba ve srovnání s placebem + standardní léčbou nezvyšuje výskyt MACE



Pacienti v ohrožení

Placebo (n):	2679	2299	1891	1375	805	286
Alogliptin (n):	2701	2316	1899	1394	821	296

MACE: závažné kardiovaskulární příhody (CV úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální mozková mrtvice)

White WB, et al. *N Engl J Med* 2013;369:1327–1335

KV úmrtí podle anamnézy SS

	All patients		History of HF prior to randomization		No history of HF prior to randomization	
	Alogliptin N=2701	Placebo N=2679	Alogliptin N=771	Placebo N=762	Alogliptin N=1930	Placebo N=1917
CV death*, n (%)	112 (4.1)	130 (4.9)	55 (7.1)	69 (9.1)	57 (3.0)	61 (3.2)
Hazard ratio for CV death	0.85		0.77		0.92	
95% CI**	0.66, 1.10		0.54, 1.09		0.64, 1.32	
P-value	0.212		0.141		0.643	

Hospitalizace pro SS podľa anamnézy SS

	All patients		History of HF prior to randomization		No history of HF prior to randomization	
	Alogliptin N=2701	Placebo N=2679	Alogliptin N=771	Placebo N=762	Alogliptin N=1930	Placebo N=1917
HHF, n (%)	106 (3.9)	89 (3.3)	63 (8.2)	65 (8.5)	43 (2.2)	24 (1.3)
Hazard ratio (HHF)	1.19		1.00		1.76	
95% CI*	0.90, 1.58		0.71, 1.42		1.07, 2.90	
P-value	0.220		0.996		0.026	

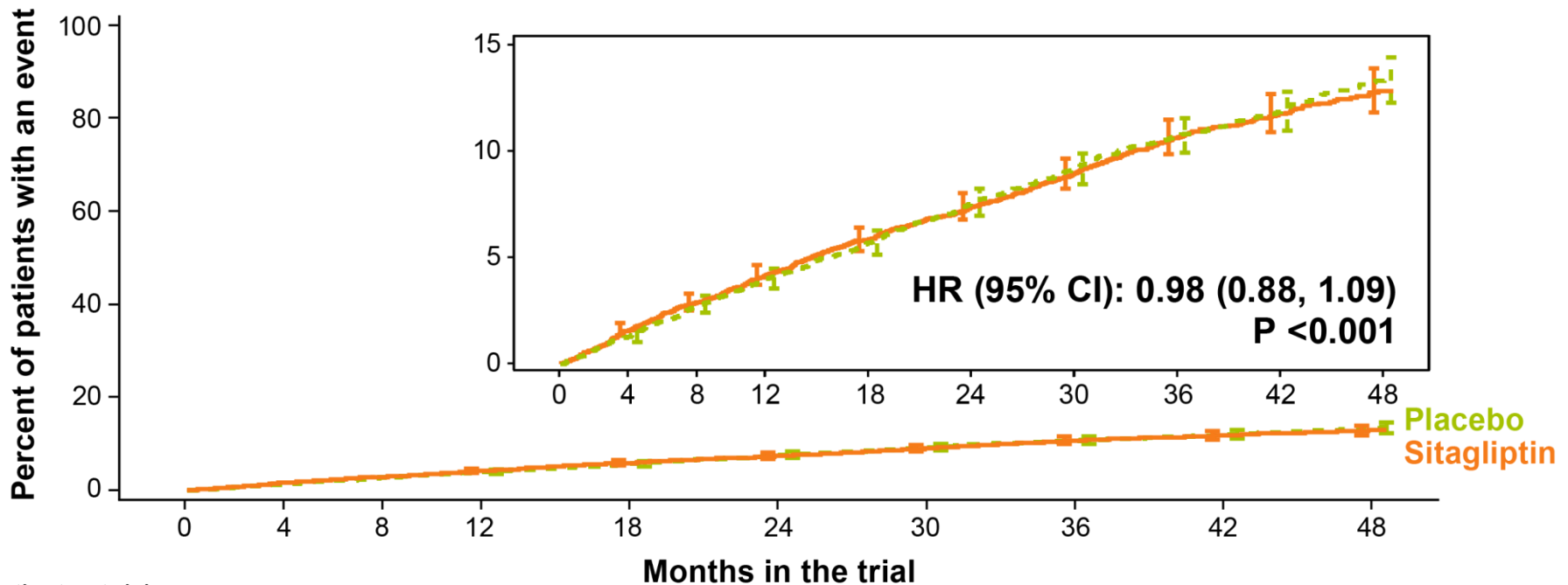


Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin (TECOS)



Primární KV výsledky*

PP Analýza pro non- inferioritu



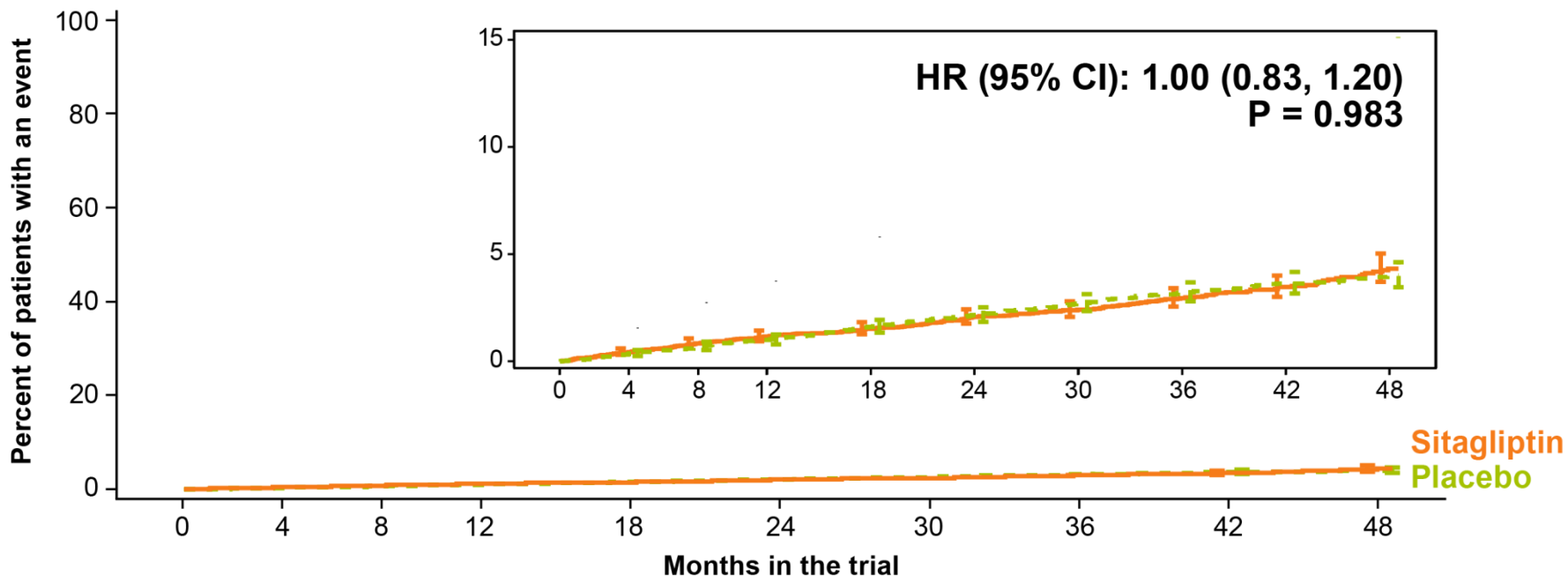
Patients at risk:

Sitagliptin	7,257	6,857	6,519	6,275	5,931	5,616	3,919	2,896	1,748	1,028
Placebo	7,266	6,846	6,449	6,165	5,803	5,421	3,780	2,743	1,690	1,005

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

Hospitalizace pro srdeční selhání *

analýza ITT



Patients at risk:

Sitagliptin	7,332	7,189	7,036	6,917	6,780	6,619	4,728	3,515	2,175	1,324
Placebo	7,339	7,204	7,025	6,903	6,712	6,549	4,599	3,443	2,131	1,315

* Adjusted for history of heart failure at baseline

Tab. 8. Celková úmrtnost

TECOS celková úmrtnost		
sitagliptin	placebo	P
547 (7,5 %)	537 (7,3 %)	NS
SAVOR celková úmrtnost		
saxagliptin	placebo	P
420 (4,9 %)	378 (4,2 %)	0,15
EXAMINE celková úmrtnost		
alogliptin	placebo	P
153 (5,7 %)	173 (6,5 %)	0,23

ELIXA



**EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®**



LOG IN TO MY ESC



SEARCH



SOCIAL MEDIA



CONTACT

**BECOME
A
MEMBER**

CLICK HERE

OUR MISSION: TO REDUCE THE BURDEN OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN EUROPE

THE ESC

CONGRESSES & EVENTS

GUIDELINES & EDUCATION

CARDIOLOGY TOPICS

WHO ARE YOU ? ▾

[Home](#) / [The ESC](#) / [ESC Press Office](#) / [Press releases](#) / [Last 5 years](#)

PRESS RELEASES

[Archives](#)

[ESC Press Releases](#)

[Multilingual](#)

ELIXA Trial Shows CV Safety of Lixisenatide

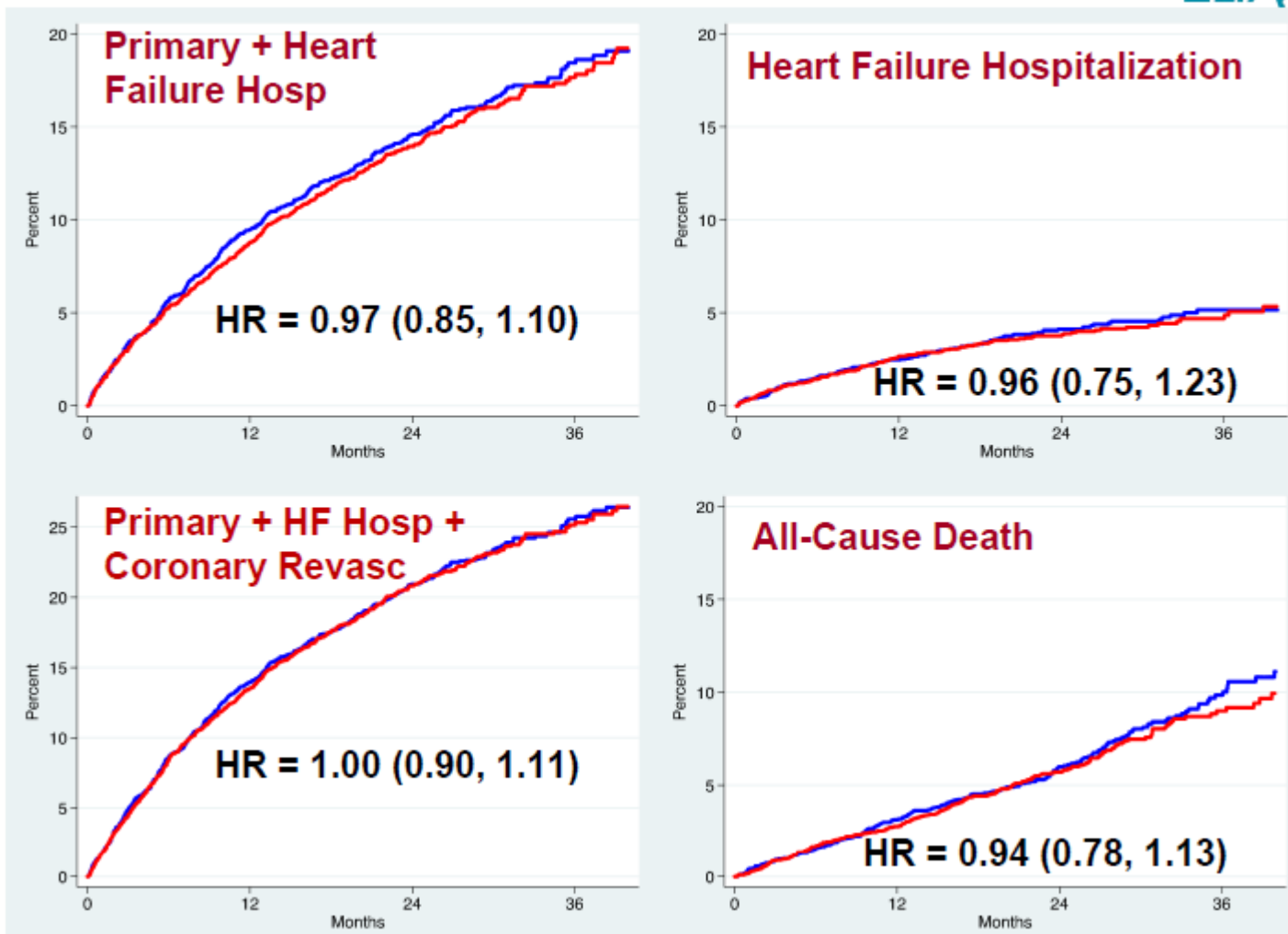
STUDY NAME: The ELIXA Trial - SESSION NAME: Hot Line III - Diabetes Mellitus/Pharmacology

31 Aug 2015

In patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome, the glucose-lowering medication lixisenatide did not increase or decrease the rate of cardiovascular (CV) events compared to

Lixisenatide + standardní léčba ve srovnání s placebem + standardní léčbou nezvyšuje výskyt MACE

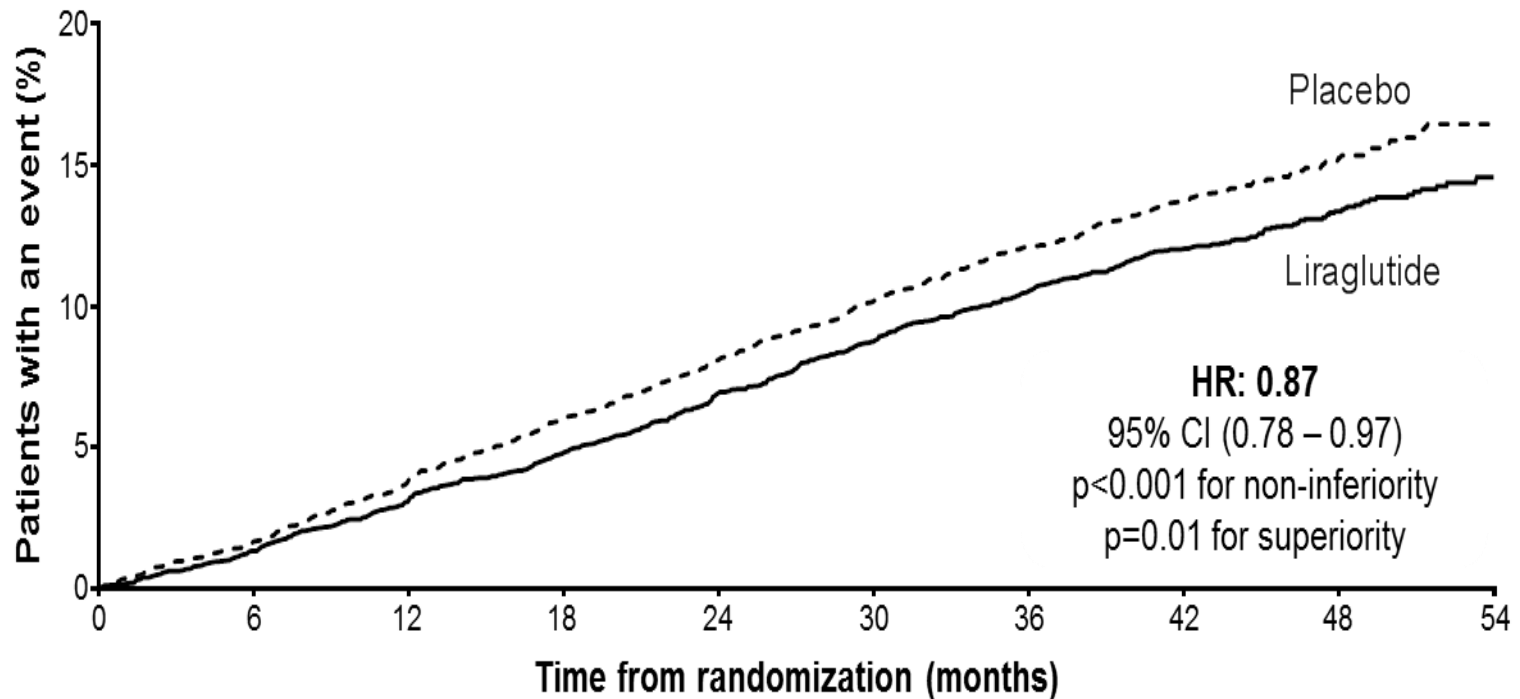
Lixisenatide & CV Outcomes



LEADER

Primary outcome

CV death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke

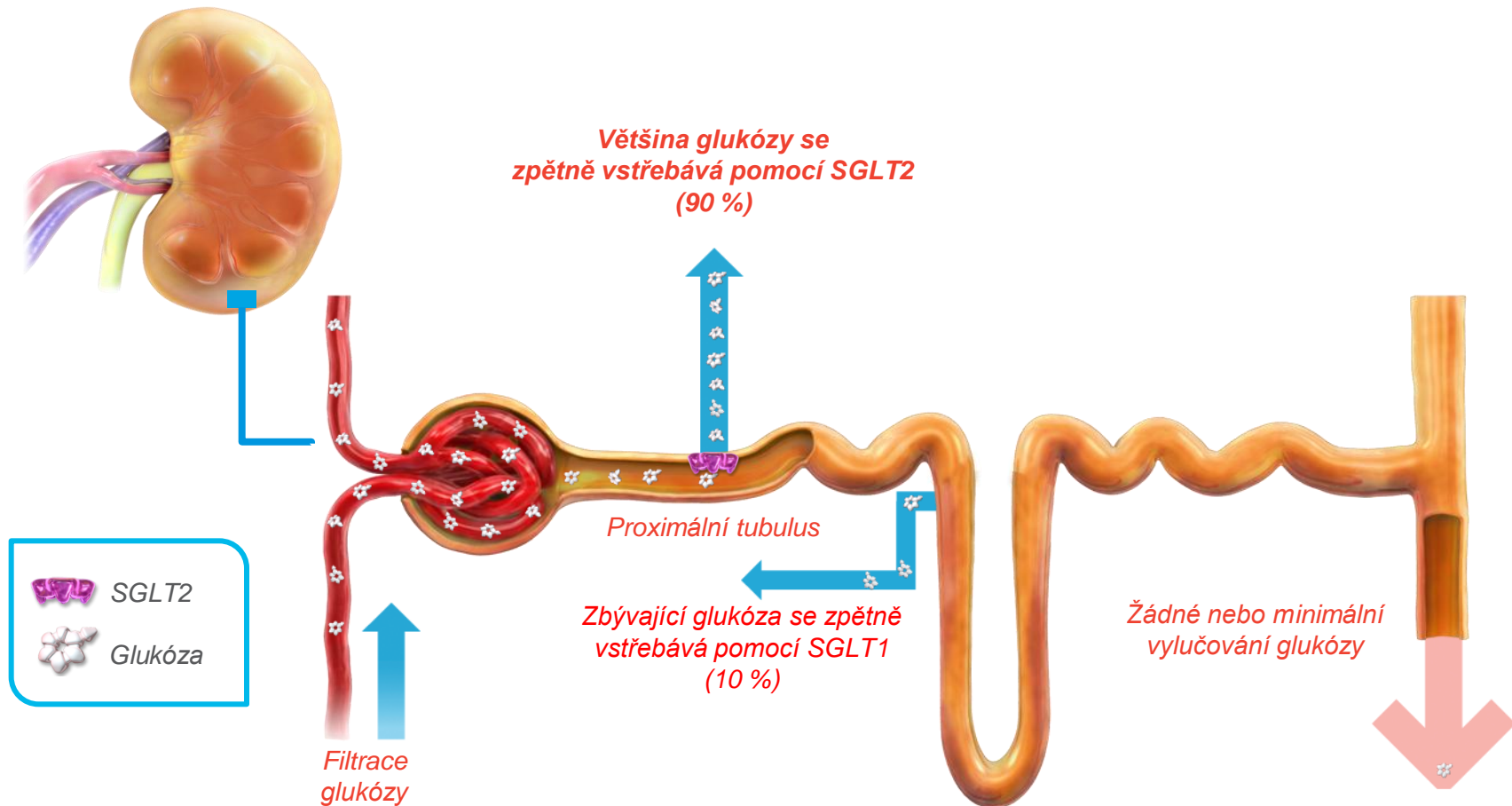


Patients at risk

Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Placebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407

–The primary composite outcome in the time-to-event analysis was the first occurrence of death from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke. The cumulative incidences were estimated with the use of the Kaplan–Meier method, and the hazard ratios with the use of the Cox proportional-hazard regression model. The data analyses are truncated at 54 months, because less than 10% of the patients had an observation time beyond 54 months. CI: confidence interval; CV: cardiovascular; HR: hazard ratio.

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.

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

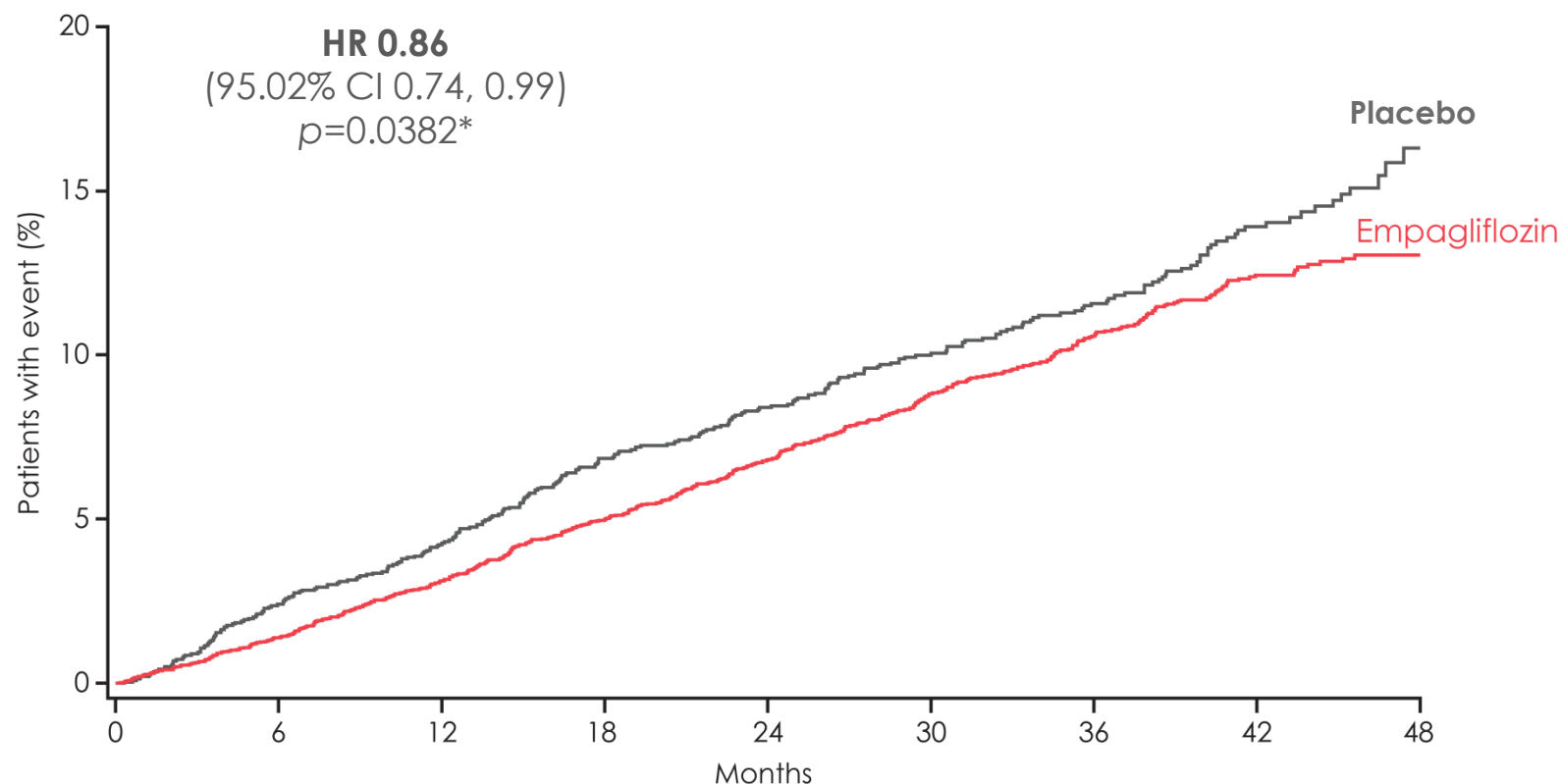
Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

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 $p \leq 0.0498$)

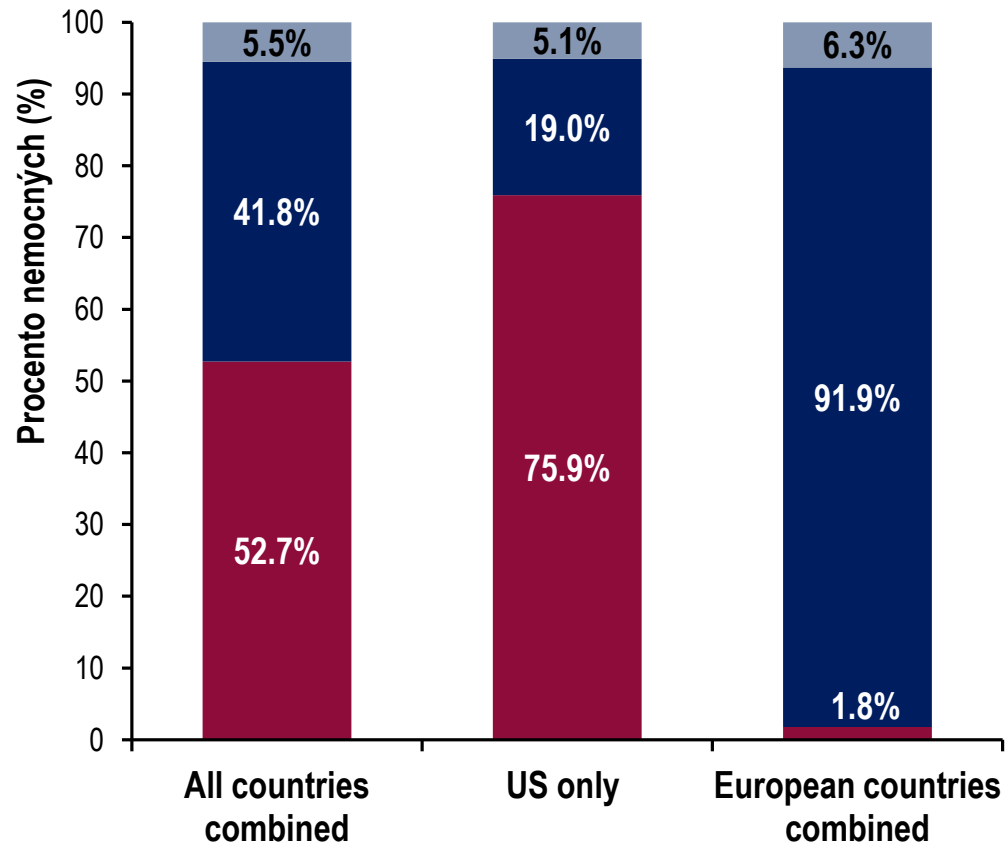


CVD REAL

rozdělení SGLT-2 inhibitorů

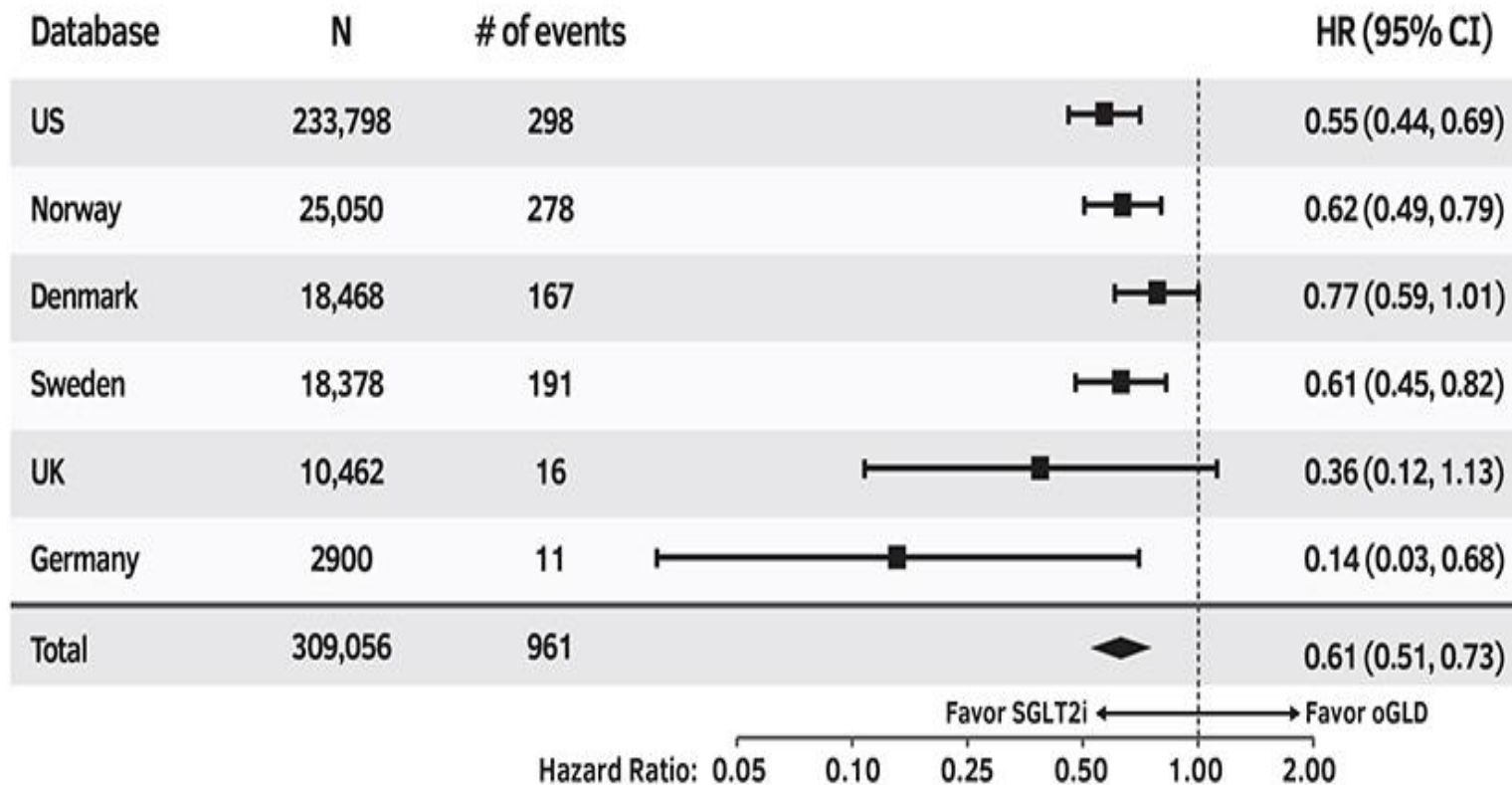
■ Canagliflozin ■ Dapagliflozin □ Empagliflozin

HHF (N=309,046)



CVD REAL

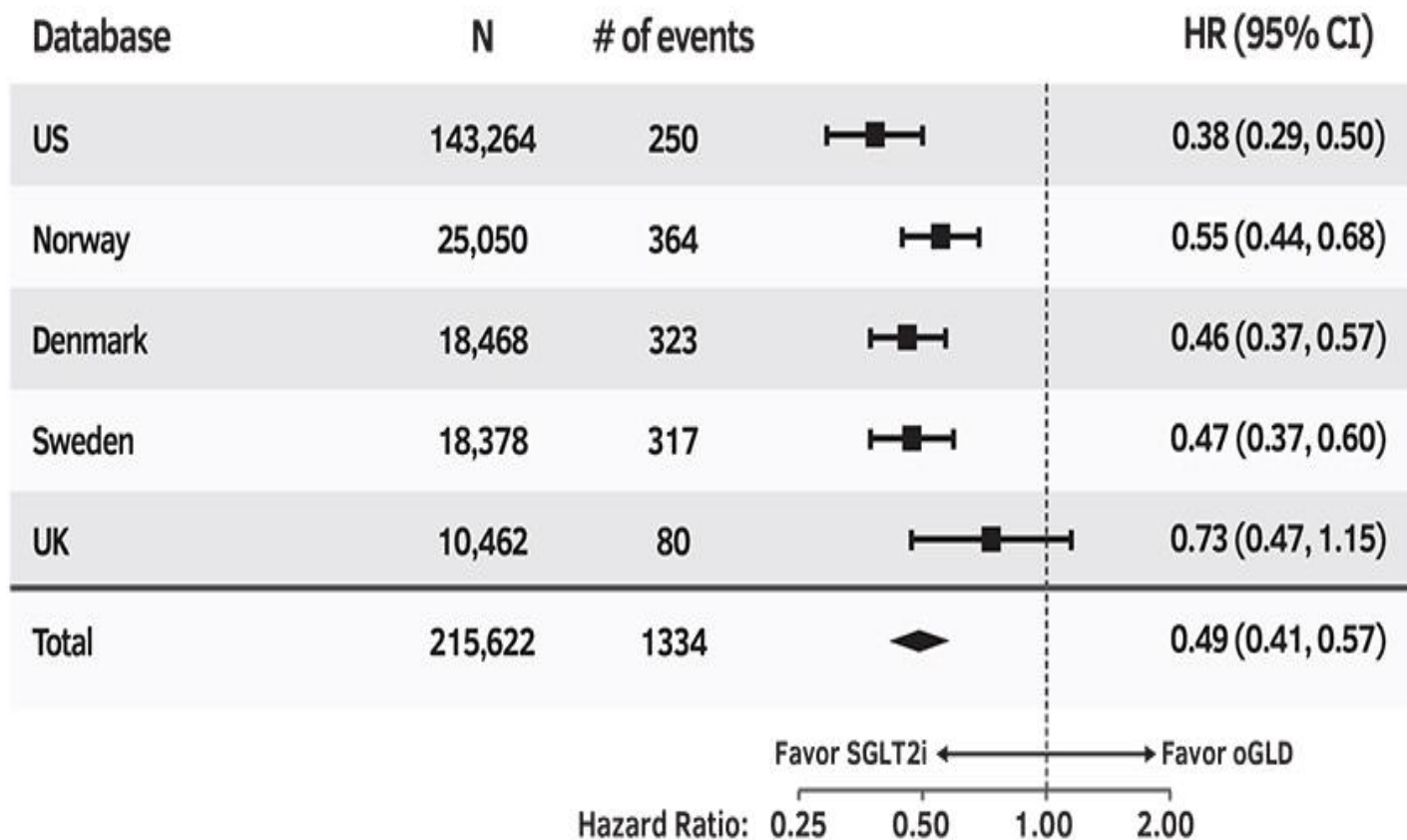
Hospitalizace pro srdeční selhání



P-hodnota pro SGLT2 inhibitory vs jiná perorální antidiabetika: <0.001

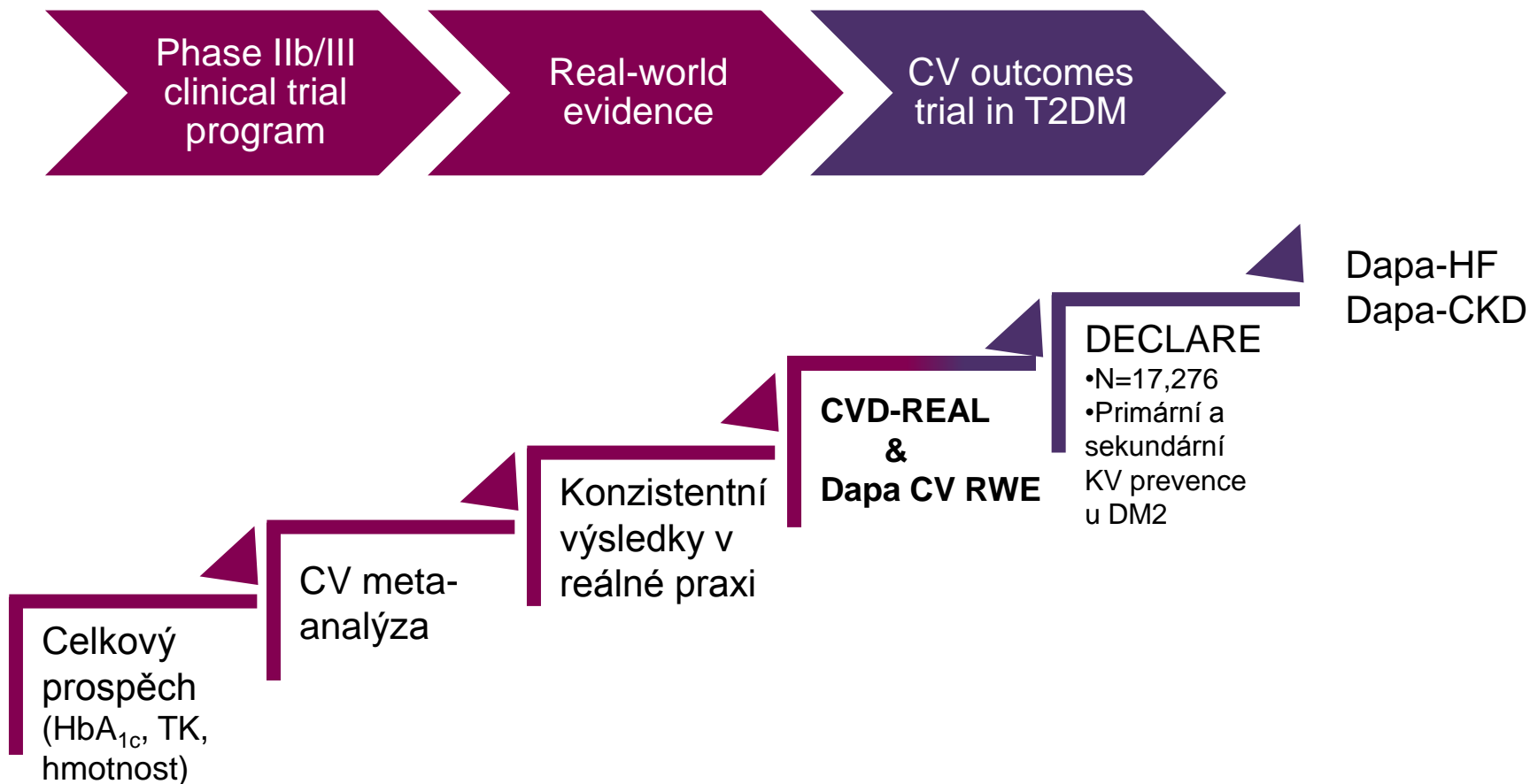
CVD REAL

Celková mortalita



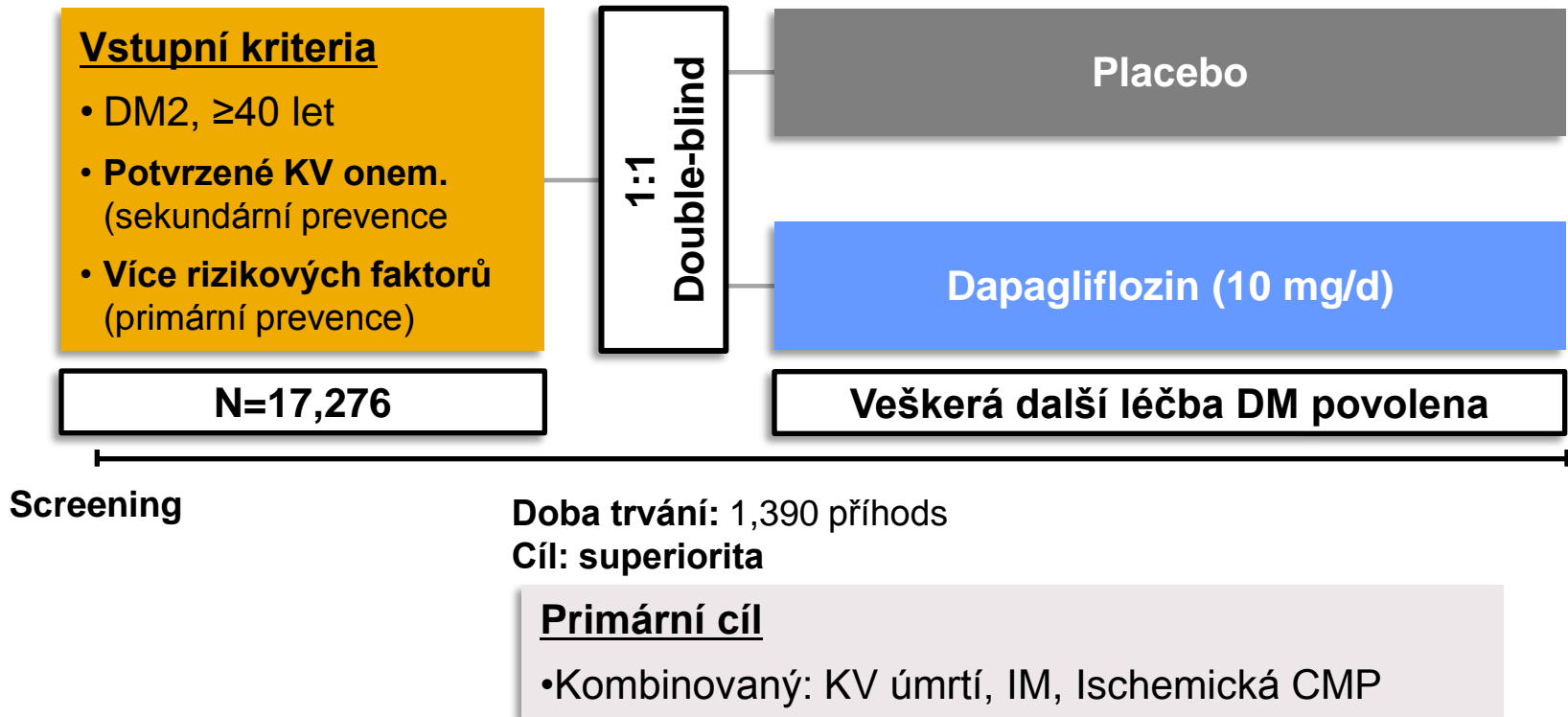
P-hodnota pro SGLT2 inhibitory vs jiná perorální antidiabetika: <0.001

Program studií s dapagliflozinem



DECLARE

(Dapagliflozin Effects on CardiovascuLAR Events)



Děkuji za pozornost

