

Glifloziny a diuretika.

Souček M.

Diuretika

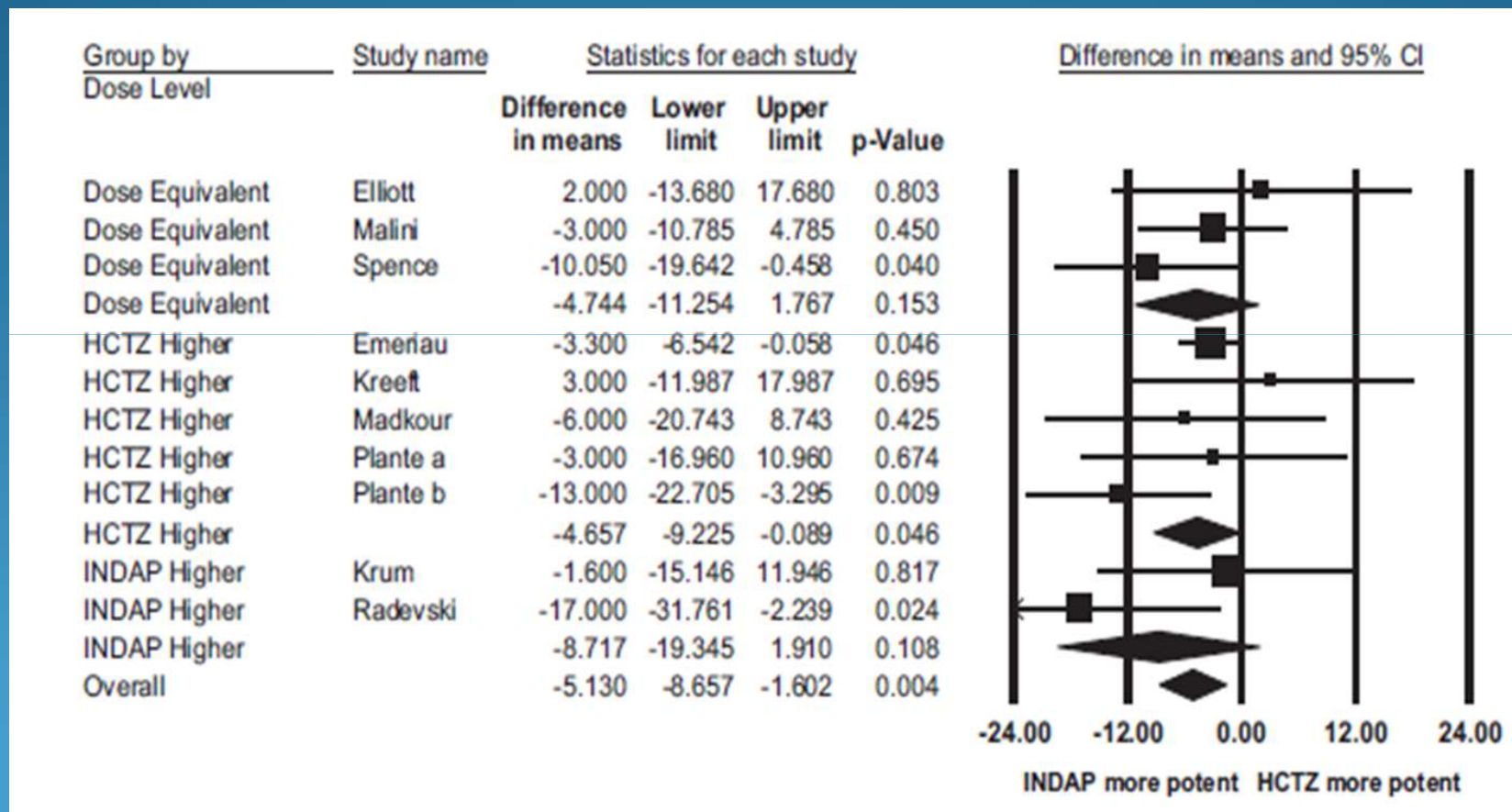
Sulfonamidová

- **thiazidová:** hydrochlorothiazid
- **nethiazidová** (thiazidům podobná, thiazidová analoga):
indapamid, chlortalidon

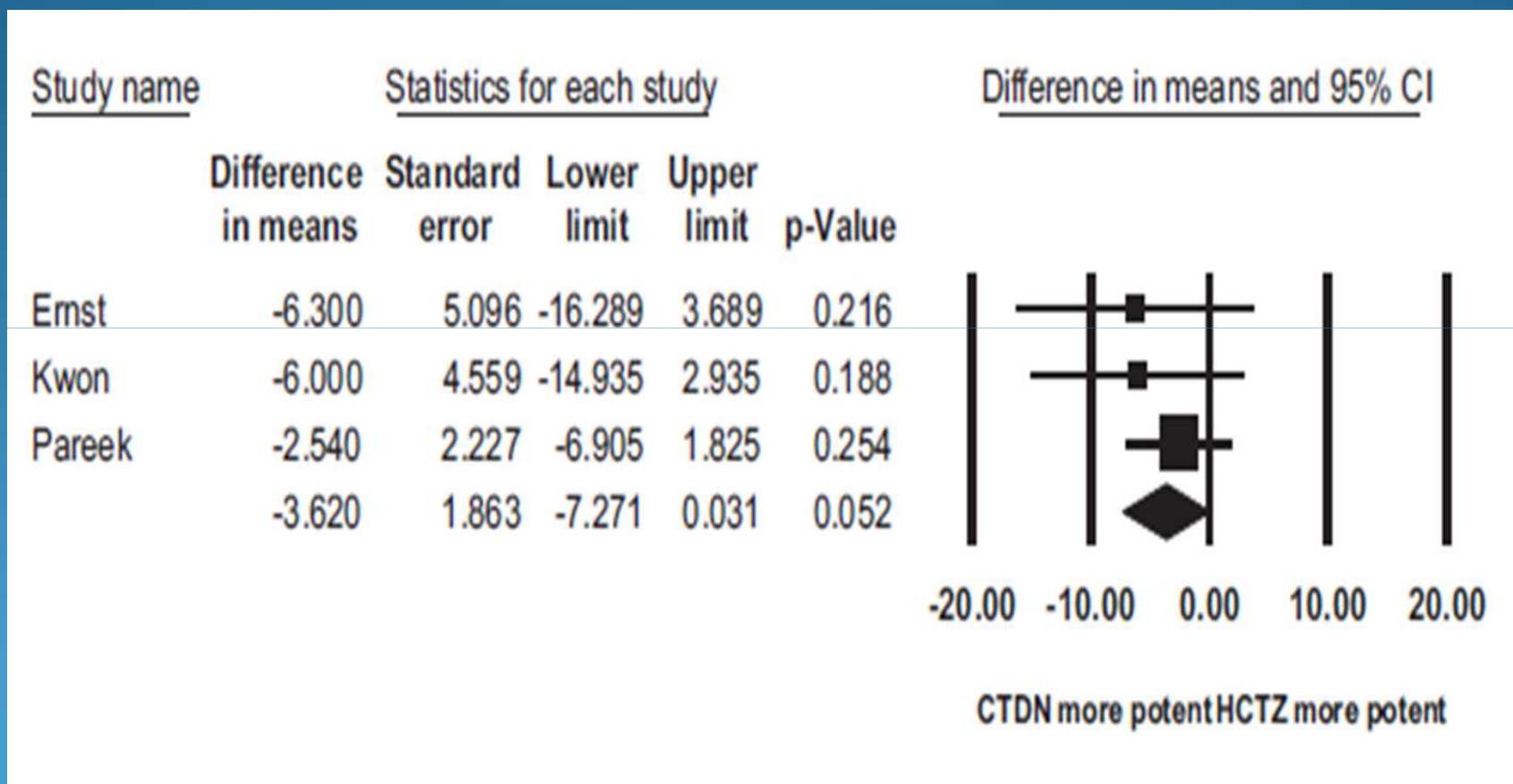
Preference nethiazidových diuretik - indapamid a chlortalidon
větší antihypertenzní účinek/delší doba působení/významnější
ovlivnění KV rizika

Kombinace thiazidu s amiloridem???

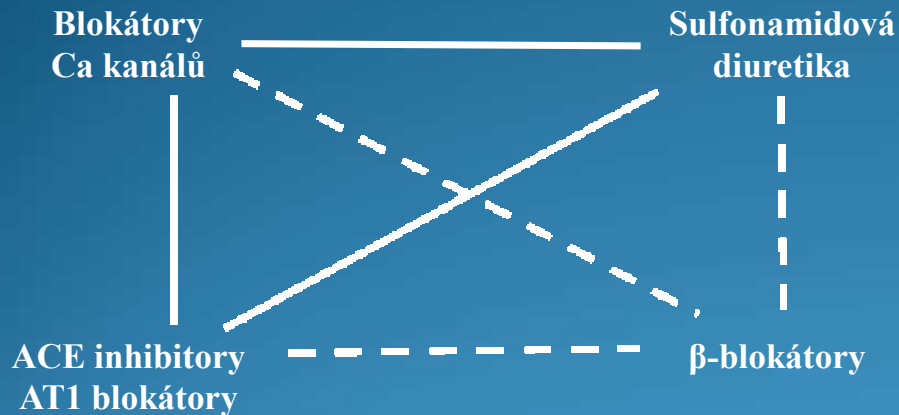
Srovnání indapamidu a hydrochlorothiazidu: TK



Srovnání chlortalidonu a hydrochlorothiazidu: TK



Preferované kombinace základních antihypertenzív



ACEI/sartan + diuretikum:

- stav po CMP (indapamid),
- hypertenze + HLKS,
- **hypertenze u DM 2. typu** a nefropatie: indapamid při $GF > 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$

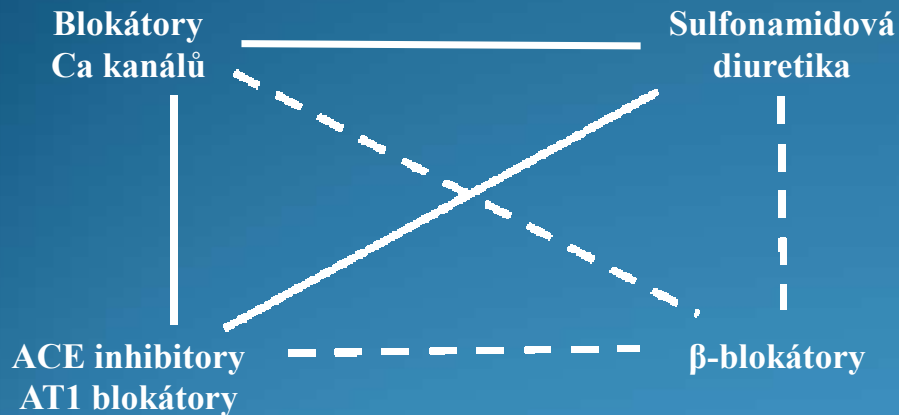
ACEI/sartan + BKK:

- nejširší použití, zejména při vysokém KV riziku;
- manifestní ateroskleróza,
 - nefropatie,
 - **diabetes mellitus 2. typu**

BKK + diuretikum

- dobrá antihypertenzní účinnost i schopnost snížit výskyt KV příhod (VALUE, COPE)

Méně vhodné kombinace základních antihypertenzív

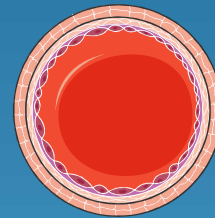


- **ACEI/sartan + beta-blokátor:** málo dat v primární prevenci (kombinace vhodná u hypertenze s ICHS, SS)
- **Diuretikum + beta-blokátor:** *riziko nežádoucích metabolických účinků, nižší adherence*
- **BKK + beta-blokátor:** nedostatek dat z prospektivních studií (dihydropyridiny), kombinace nondihydropyridinových BKK s BB kontraindikována
- **ACEI + sartan:** negativní výsledky studie ONTARGET a metaanalýz, malý aditivní antihypertenzní účinek

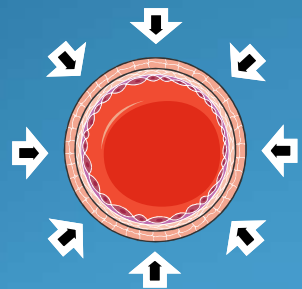
Úvod – patofyziologie hypertenze

ACE-inhibitory
AT1-blokátory
Ca-blokátory
 β -blokátory...

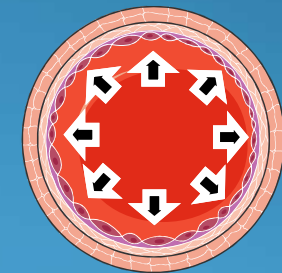
DIURETIKA
GLIFLOZINY?



CÉVA



ZVÝŠENÍ PERIFERNÍ
REZISTENCE

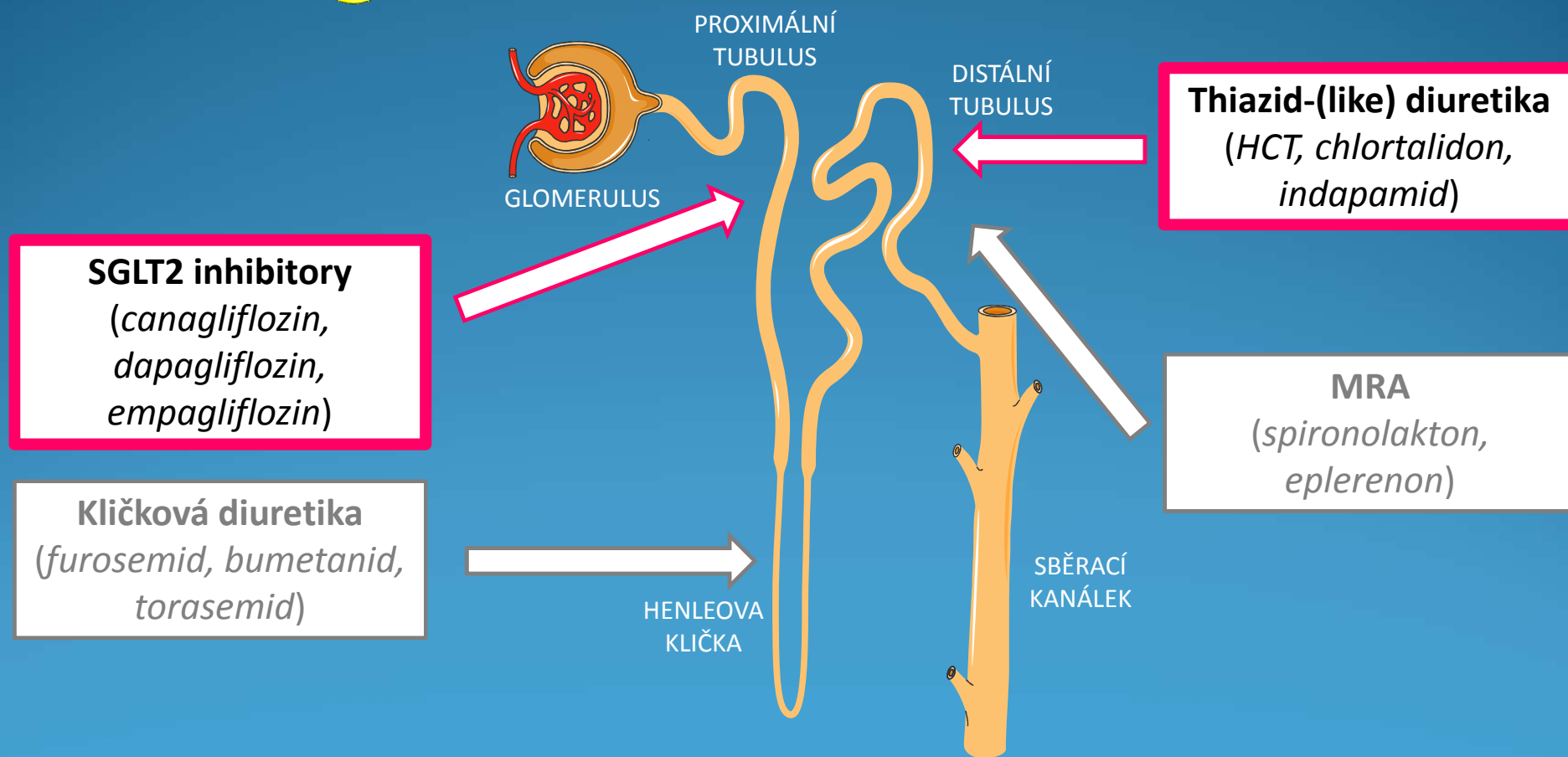


ZVÝŠENÍ OBJEMU
TĚLESNÝCH TEKUTIN



HYPERTENZE

Thiazid x gliflozin



Sulfonamidová diuretika

- **Nežádoucí účinky** (hypokalémie, hyperurikémie) jsou časté a silně závislé na dávce.
- **Negativní vliv na metabolismus glycidů** při dlouhodobém užívání mají především thiazidy.
- Při použití sulfonamidových diuretik v léčbě hypertenze je třeba **na prvním místě zvážit thiazidům podobná diuretika, u diabetiků indapamid.**
- Těžiště použití diuretik je v kombinální léčbě.

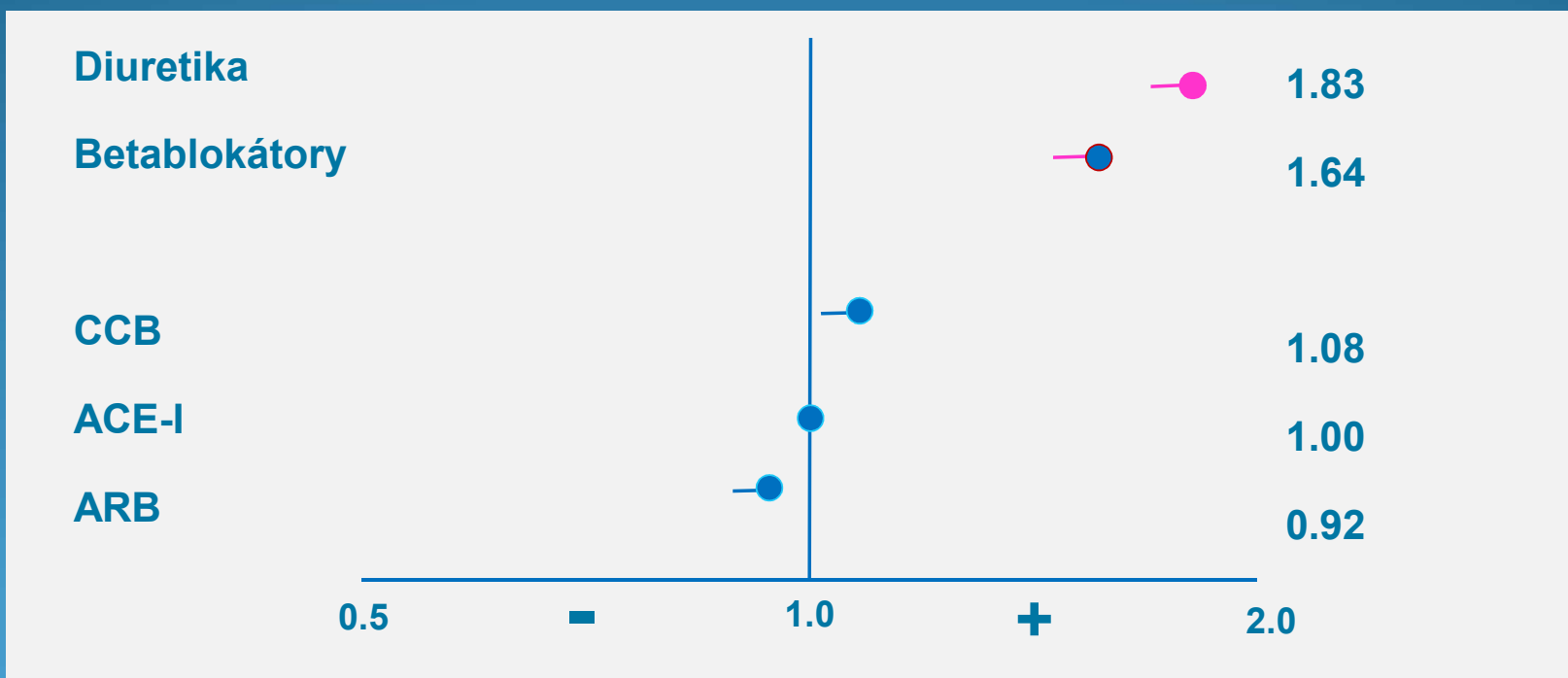
Antihypertenzní léčba a incidence nově vzniklého DM

Studie	% zvýšené incidence DM u pacientů užívajících diuretika, β -blokátory		
CAPPP	Diuretics, β -blockers	21%	v captopril
CHARM	Placebo \pm SOC	22%	v candesartan \pm SOC
INVEST	Atenolol \pm HCTZ or trandolapril	15%	v verapamil SR \pm HCTZ or trandolapril
INSIGHT	Co-amilozide \pm β -blocker	30%	v nifedipine GITS
LIFE	Atenolol	25%	v losartan
ALLHAT	Chlorthalidone	21% 43%	v amlodipine v lisinopril
HOPE	Placebo \pm SOC	34%	v ramipril \pm SOC
ASCOT	Atenolol \pm bendroflumethiazide	30%	v amlodipine \pm perindopril

Hansson L, et al. *Lancet* 1999; **353**: 611-6.
 Pfeffer MA, et al. *Lancet* 2003; **362**: 759-66.
 Pepine CJ, et al. *JAMA* 2003; **290**: 2805-16.
 Brown MJ, et al. *Lancet* 2000; **356**: 366-72.

Dählof B, et al. *Lancet* 2002; **359**: 995-1003.
 ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2002; **288**: 2981-97.
 HOPE Investigators. *N Engl J Med* 2000; **342**: 145-53.
 Dählof B, et al. *Lancet* 2005; **366**: 895-906.

ADHERENCE K LÉČBĚ pro jednotlivé třídy antihypertenziv



Relativní riziko přerušení léčby (95% CI): vztaženo k ACE inhibitorům;
pětileté sledování

Corrao et al., J Hypertens 2008

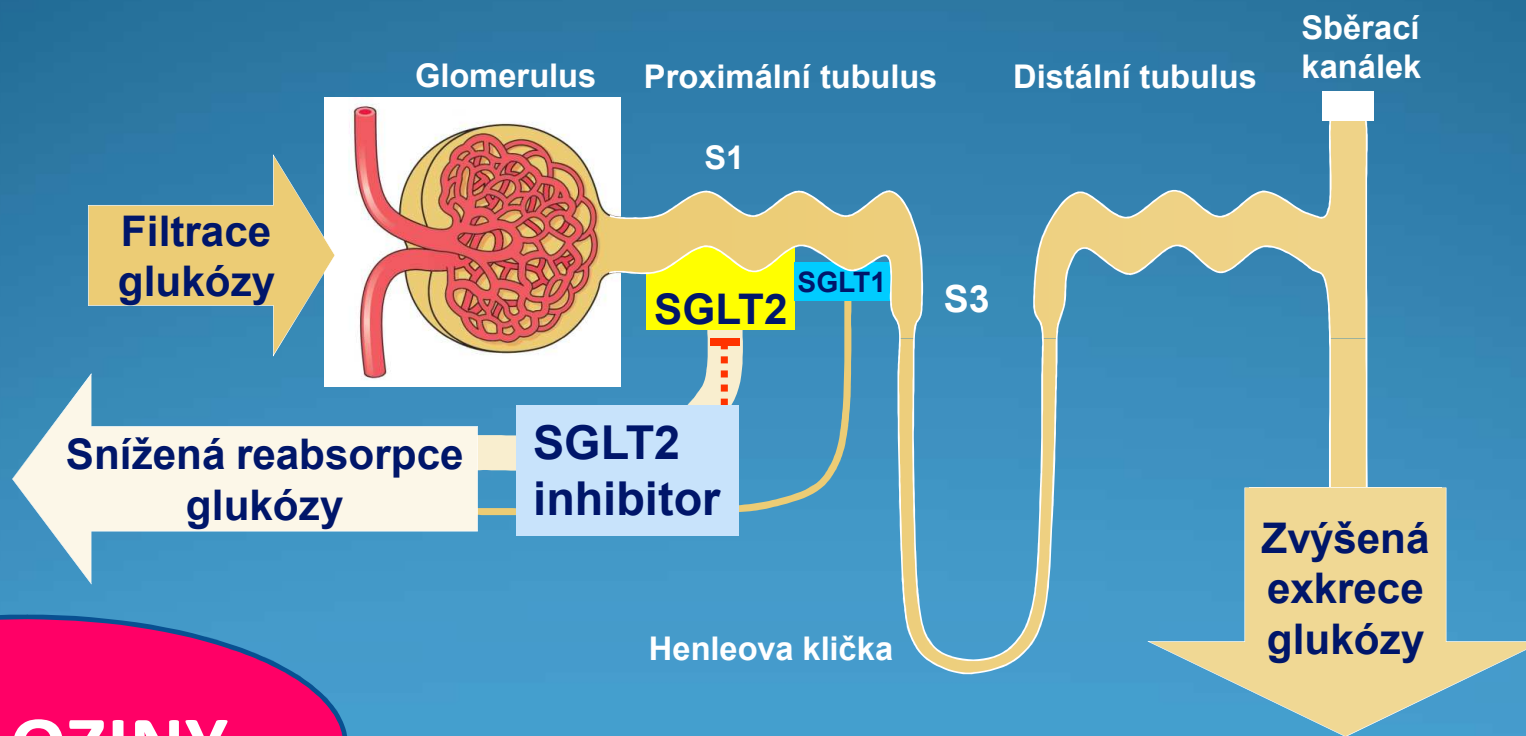
Diuretikum	Studie	Výsledek
Chlorthalidon (CTLD)	ALLHAT¹ N=33 357	CTLD nebyl horší než lisinopril, amlodipin v prevenci KV příhod i celkové mortality CTLD byl lepší v prevenci SS
	SHEP² N=4 736	CTLD versus placebo 33% redukce všech KV příhod 36% snížení rizika CMP (p=0.0003)
	MRFIT³ N=12 868	CTLD lepší než HCTZ
Indapamid (IDP)	PATS⁴ N=5 665	29% snížení rizika fatální a nefatální CMP (p=0.0009)
	HYVET⁵ N=3 845	Snížení rizika CMP o 30 % (p=0.06), celková mortalita o 21 % (p=0.02) KV úmrtí o 23 % (p=0.06).
	PROGRES N=9 000	28% snížení rizika CMP (p<0.0001)
	OSLO HT Trial⁷ N=785	5x vyšší riziko KV úmrtí při léčbě HCTZ vs placebo
HCTZ	ANBP-2	HCTZ – větší výskyt IM než při léčbě enalaprilem

SGLT 2 inhibitory.

- SGLT 2 inhibitory (**glifloziny**) tlumí v proximálním tubulu ledvin vstřebávání glukózy spolu se sodíkem s následnou osmotickou diurézou a natriurézou
- Zlepšují glykemický profil a pomáhají snižovat hmotnost

let1

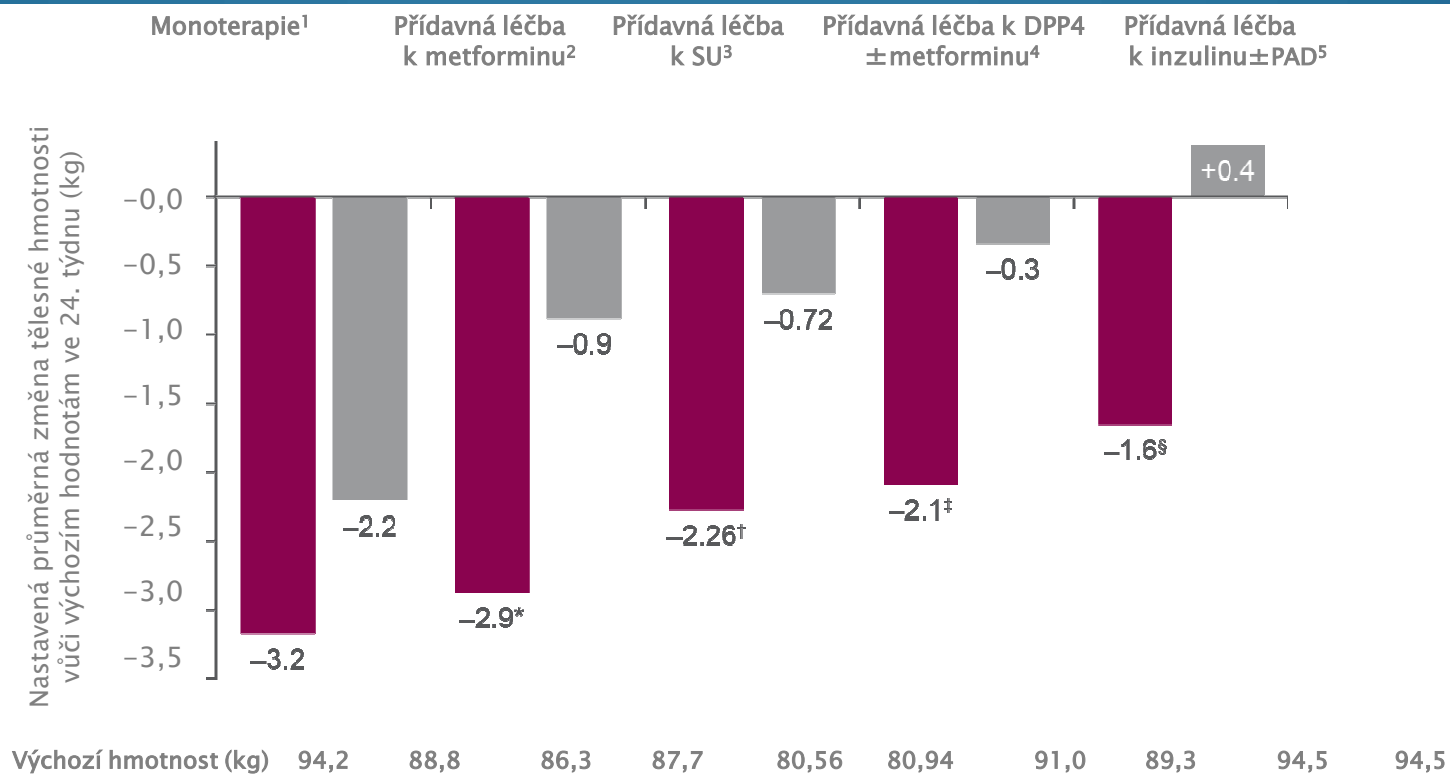
Inhibice SGLT2 redukuje renální reabsorpci glukózy



GLIFLOZINY

Dapagliflozin: redukce tělesné hmotnosti

■ Dapagliflozin
■ Placebo



Dapagliflozin není indikován pro léčbu obezity.⁶ Změny tělesné hmotnosti byly v klinických studiích hodnoceny jako sekundární ukazatele účinnosti.^{2,6}

*Statisticky významné vs. placebo s využitím Dunnett'sovy korelace ($p < 0,0001$); †Statisticky významné vs. placebo po následném ověřovacím testu ($p < 0,0001$);

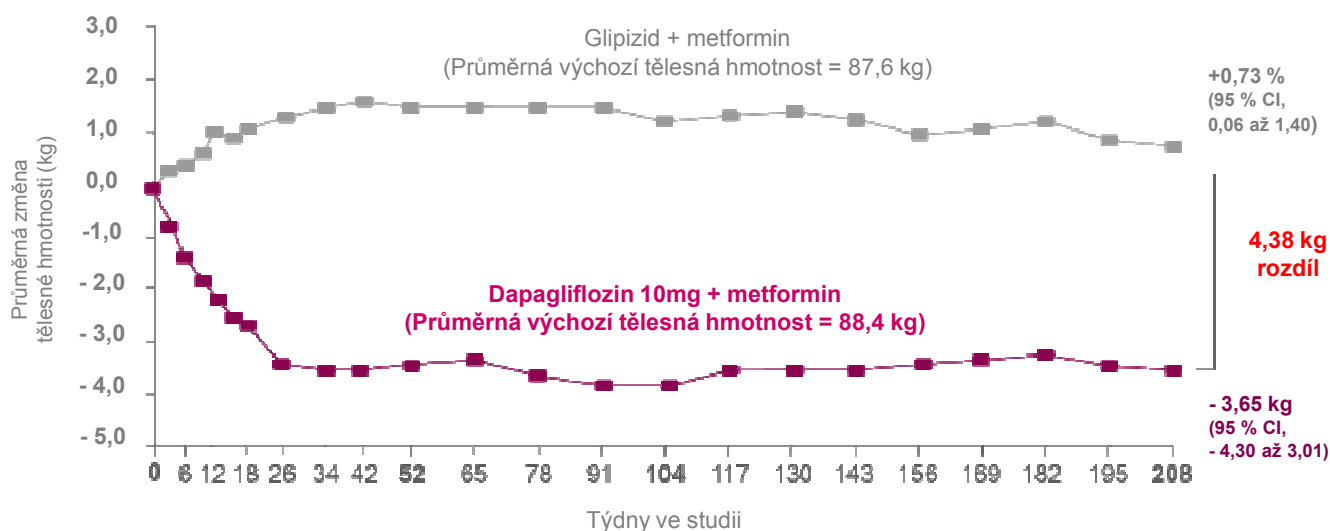
‡Statisticky významné vs. placebo ($p < 0,001$); §Statisticky významné vs. placebo ($p < 0,001$). Nastavená průměrná změna vůči výchozím hodnotám s využitím kovariační analýzy, nezahrnuje data po ukončení sledování (zahrnuje poslední provedené vyšetření).

1. Ferrannini E, et al. *Diabetes Care* 2010;**33**:2217–24; 2. Bailey CJ, et al. *Lancet* 2010;**375**:2223–33; 3. Strojek K, et al. *Diabetes Obes Metab* 2011;**13**:928–38;

4. Jabbour SA, et al. *Diabetes Care* 2014;**37**:740–50; 5. Wilding JPH, et al. *Ann Intern Med* 2012;**156**:405–15; 6. Dapagliflozin. Souhrn údajů o přípravku, 2014.

Dapagliflozin jako přídatná léčba k metforminu vs. SU: pokles tělesné hmotnosti přetrvával po dobu 4 let¹

Léčba dapagliflozinem v délce 52 týdnů vedla k poklesu tělesné hmotnosti o -3,2 kg vs. přírůstek hmotnosti +1,4 kg při léčbě glipizidem (p < 0,0001)²



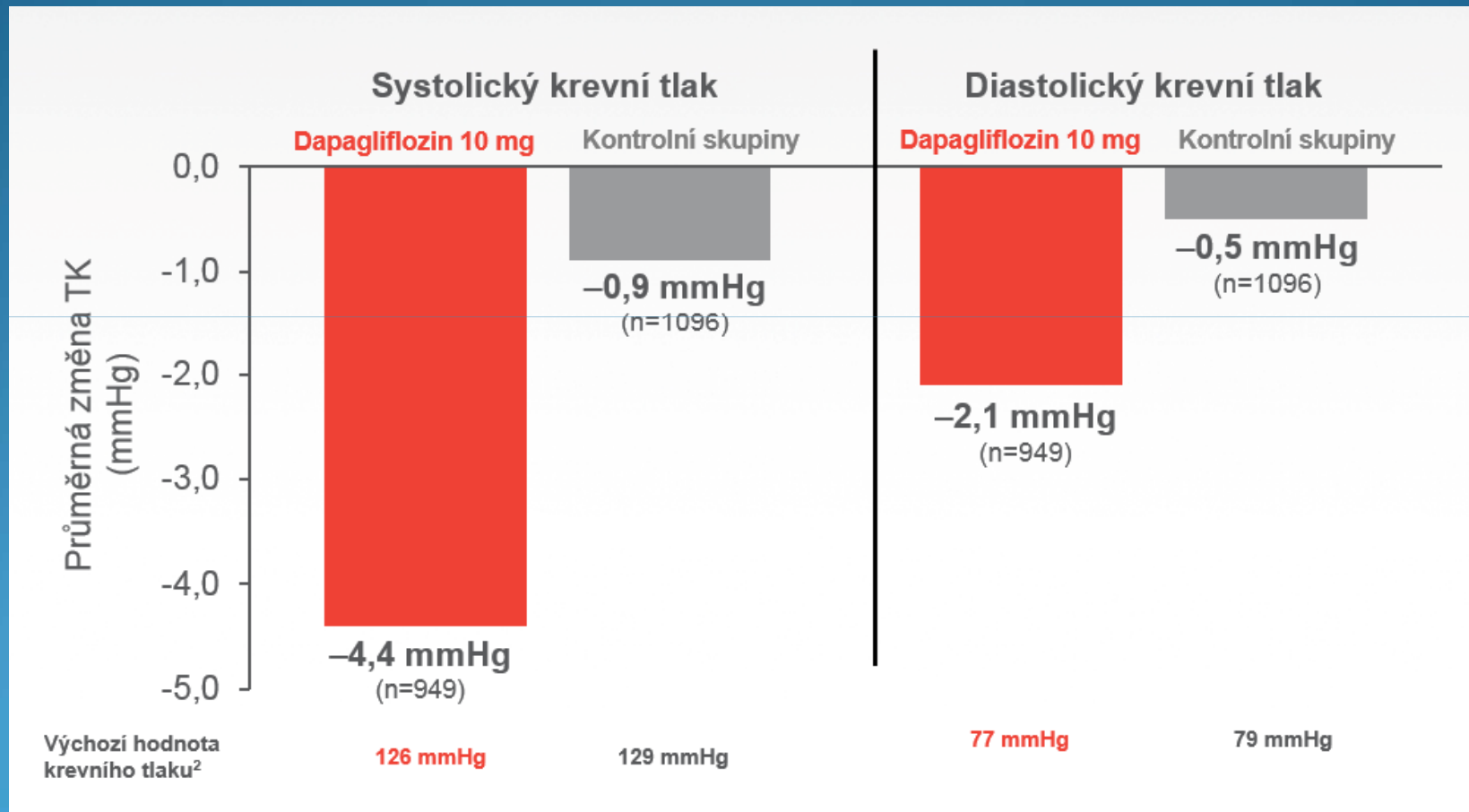
Velikost vzorku (zahrnuje výsledky po přerušení léčby)

Dapagliflozin + metformin	400	323	234	159
Glipizid + metformin	401	315	211	140

Dapagliflozin není indikován pro léčbu obezity.³ Změny tělesné hmotnosti byly v klinických studiích hodnoceny jako sekundární cílové ukazatele.^{3,4} Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, non-inferiorní studie (Fáze III) s paralelními skupinami v délce 52 týdnů, kontrolovaná glipizidem, s dvojitě zaslepeným prodlouženým sledováním, která hodnotila účinnost a bezpečnost léčby dapagliflozinem 10 mg + metformin (1 500–2 000 mg/den) vs. glipizid + metformin (1 500–2 000 mg/den) u pacientů s neuspokojivými hodnotami glykémie (HbA_{1c} >6,5 % a ≤10 %) na monoterapii metforminem.¹ Data zobrazují nastavené průměrné změny vůči výchozím hodnotám na základě dlouhodobých opakovaných měření ve smíšeném modelu. *Riziko hypoglykémie u léčby dapagliflozinem bylo závislé na typu souběžně podávané léčby.³

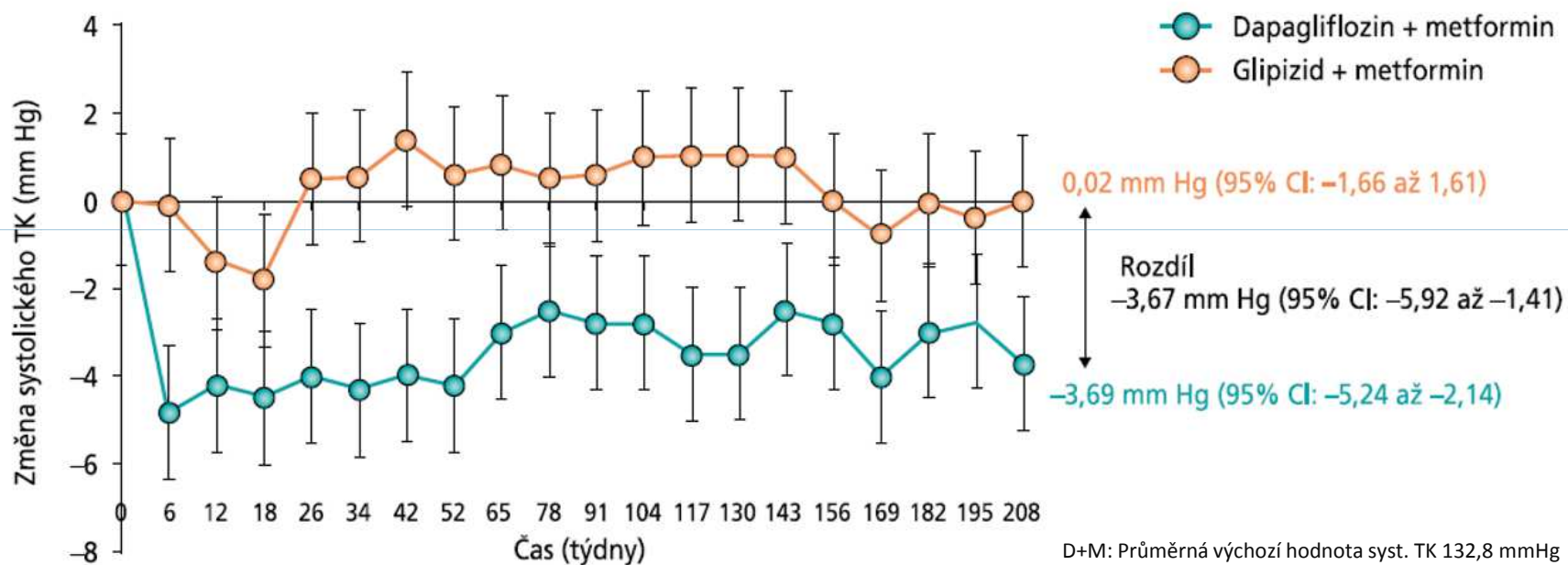
1. Del Prato S, et al. Presented at the 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions, Chicago, USA. 21–25 June 2013. Abstract 62-LB;
2. Nauck MA, et al. *Diabetes Care* 2011;34:2015–22; 3. Dapagliflozin. Souhrn údajů o přípravku, 2014; 4. Bailey CJ, et al. *Lancet* 2010;375:2223–33.

Dapagliflozin - snížení hodnot krevního tlaku



Dapagliflozin/metformin

- dlouhodobé snížení systolického TK (4 roky)



D+M (n =) 399

SU+M (n =) 396

323

314

234

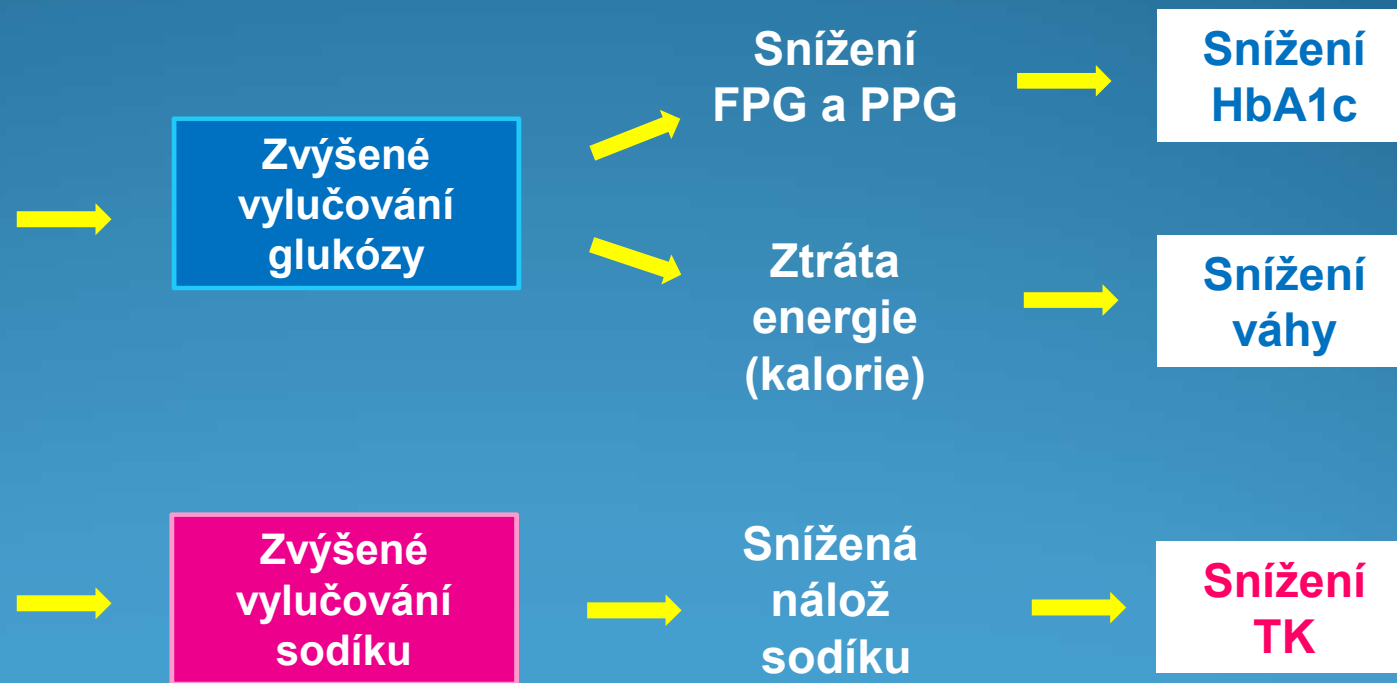
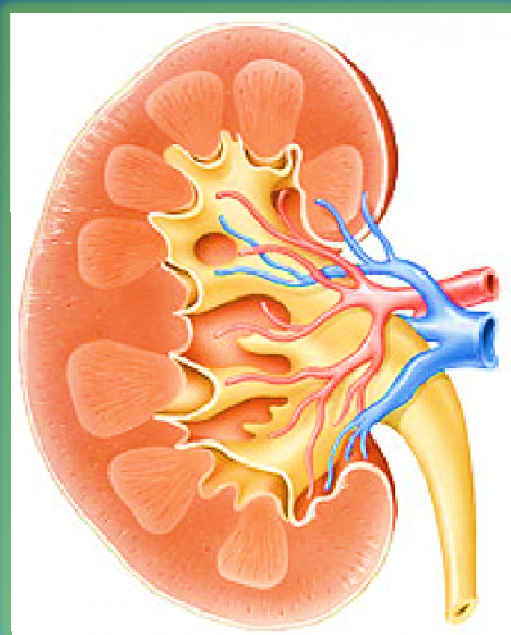
211

159

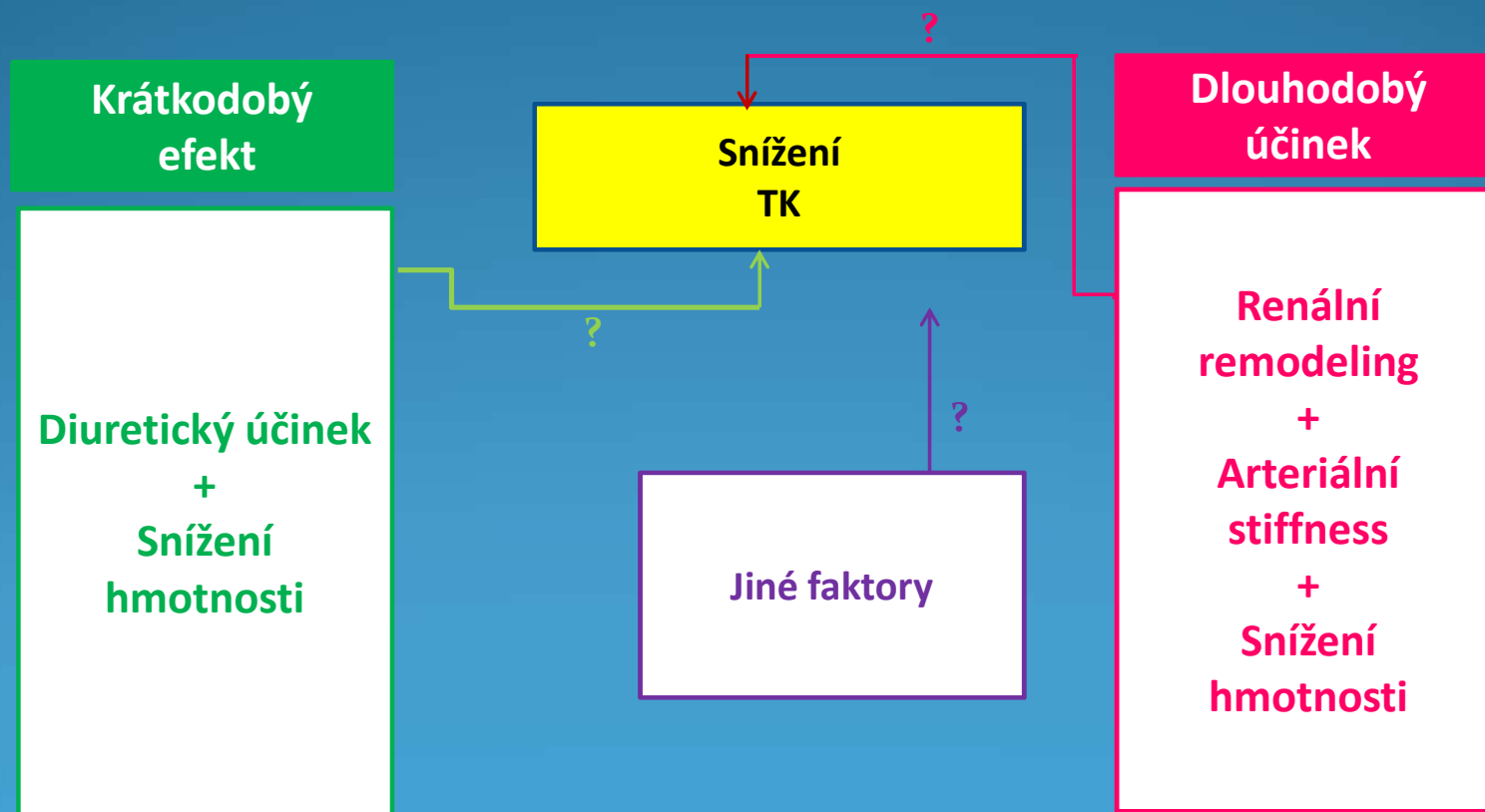
140

D+M: Průměrná výchozí hodnota syst. TK 132,8 mmHg
SU+M: Průměrná výchozí hodnota syst. TK 133,4 mmHg

Klinické účinky inhibice SGLT2 na základě mechanismu účinku



Mechanismus snížení krevního tlaku – v krátkodobém a dlouhodobém horizontu



Studie

- Změna nízkodávkovaného thiazidu za SGLT2 inhibitor u diabetiků 2. typu

Změna z nízkodávkového thiazidu za SGLT 2 inhibitor zlepšuje metabolické parametry bez negativního efektu na krevní tlak u pacientů s DM 2. typu a hypertenzí

Tomohiko Kimura, Junpei Sanada, Masahi Shimoda et al.

Metody

- 50 účastníků
- HbA1c více 6 %
- Hypotenziva: thiazidové diuretikum, ACEi/sartan případně v kombinaci s CCB
- Neměli jiné vážnější onemocnění
- Bez KS v medikaci

Metody

- U 31 lidí (22 mužů a 9 žen) změna v léčbě – thiazidové diuretikum za SGLT2 inhibitor ipragliflozin (50 mg)
- Sledovány změny v krevním tlaku, metabolických parametrech a složení tělesné hmoty na začátku a za 3 měsíce po změně léčby
- Jako srovnávací skupina použito 19 pacientů, u kterých thiazidové diuretikum bylo ponecháno

Charakteristika souboru

	Skupina G – gliflozin	Skupina T – thiazid
Počet osob	31	19
Věk (roky)	68,9±8,5	70,5±8,9
Trvání DM (roky)	16,2±9,4	19,2±10,2
BMI (kg/m ²)	27,7±5,2	25,9±3,9
Hmotnost (kg)	74,5±19,4	66,1±9,4
HbA1c (%)	7,1±1,0	6,6±0,6

Výsledky

SKUPINA G - gliflozin	na začátku	po 3 měsících	
STK (mmHg)	131,2±12,9	132,1±13,2	NS
DTK (mmHg)	74,5±9,9	75,8±11,2	NS
TF (/min)	71,0±16,3	68,0±11,8	NS

SKUPINA G - gliflozin	na začátku	po 3 měsících	
HbA1c (%)	7,1±1,0	6,7±0,9	<0,0001
Lačná glykemie (mg/dl)	141,2±42,8	118,9±26,5	<0,005
Inzulin (mcU/ml)	8,1±5,5	6,4±4,4	<0,01
Kyselina močová (mg/dl)	6,0±1,3	5,0±1,1	<0,0001

SKUPINA G - gliflozin	na začátku	po 3 měsících	
Hmotnost (kg)	74,5±19,4	73,1±19,4	<0,0001
BMI (kg/m ²)	27,7±5,2	27,2±5,2	<0,0005
Tělesný tuk (kg)	25,5±12,1	24,4±12,4	<0,0005
Aktivní tělesná hmota (kg)	26,9±6,2	26,8±6,4	NS

SKUPINA G - gliflozin	na začátku	po 3 měsících	
HDL (mg/dl)	51,6±13,8	55,8±15,9	<0,05
LDL (mg/dl)	92,0±23,6	92,4±23,5	NS
TG (mg/dl)	102,8±51,4	89,5±47,1	NS

SKUPINA G - gliflozin	na začátku	po 3 měsících	
Na v moči (mEq/l)	120,6±42,3	114,6±33,5	NS
Albumin v moči (mg/g Cr)	165,2±335,5	108,8±190,4	<0,05

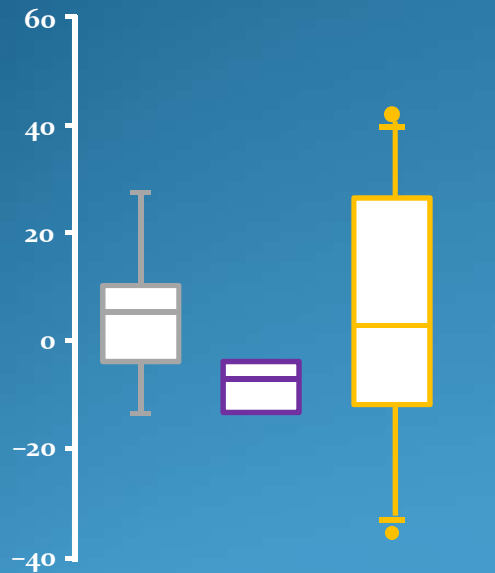
SKUPINA G - thiazid	na začátku	po 3 měsících	
STK (mmHg)	134,7±14,7	132,6±18,8	NS
DTK (mmHg)	71,1±8,7	69,7±11,1	NS
TF (/min)	71,3±13,6	76,0±12,4	NS
HbA1c (%)	6,6±0,6	6,5±0,7	NS
Kyselina močová (mg/dl)	5,7±1,3	5,9±1,4	NS
Hmotnost (kg)	66,1±9,4	65,2±9,3	<0,03
BMI (kg/m ²)	25,9±3,9	25,6±4,0	<0,04
HDL (mg/dl)	53,8±16,8	56,7±20,5	NS
LDL (mg/dl)	84,5±24,1	91,2±24,3	<0,01

Diskuse

- Antihypertenzní účinek thiazidů a gliflozinů srovnatelný
- Pokles hmotnosti v obou skupinách lze přičítat i sezónním vlivům a změnám v četnosti fyzické aktivity
- Glifloziny mají ve srovnání s thiazidy příznivý vliv na metabolismus glukózy, lipidů, a hladinu kyseliny močové

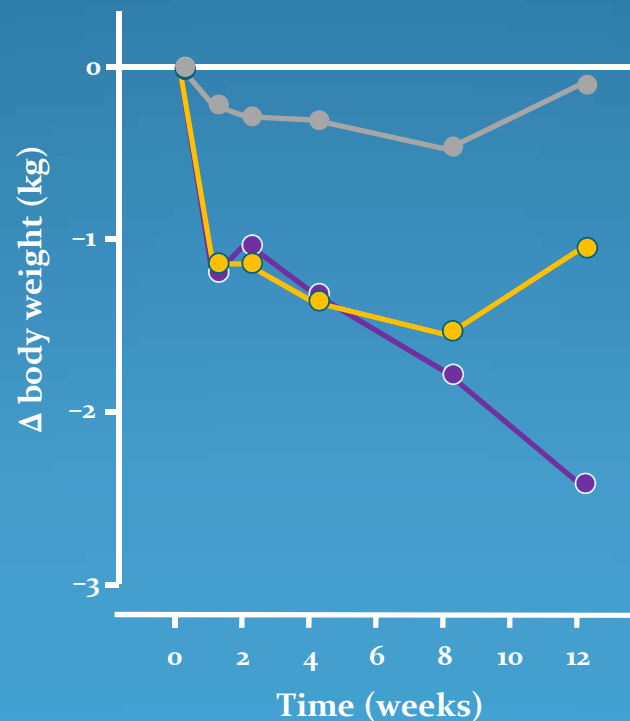
Osmotic Diuretic and Natriuretic Effects of Dapagliflozin vs. HCTZ

Plasma volume

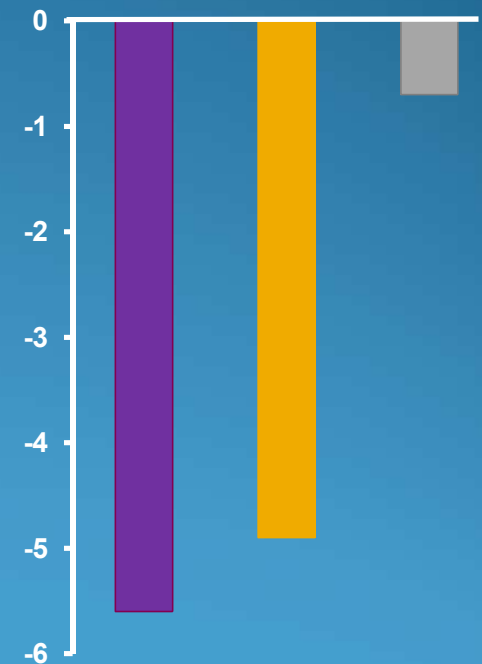


- Placebo
- Dapagliflozin
- Hydrochlorothiazide

Body weight



24-hour SBP



SBP, systolic blood pressure
Lambers Heerspink HJ, et al. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:853-862.

Diskuse

- Z výsledků se zdá, že u DM 2. typu s hypertenzí je do kombinace k ACEi/sartanu a CCB gliflozin vhodnější než thiazid.
- Nicméně ještě třeba provést studie na větším počtu pacientů.

**Děkuji za pozornost
a přeji hezký zbytek dne**

Dapagliflozin zlepšuje endoteliální dysfunkci, snižuje tuhost aorty a snižuje index odporu renálních tepen u diabetiků 2. typu

Anna Solini, Livia Giannini, Marta Segheri et al.

Metody

- Studie se zúčastnily 2 skupiny
 - 16 diabetiků 2. typu, kteří 2 dny užívali dapagliflozin (10 mg)
 - Skupina 10 pacientů, která medikovala hydrochlorothiazid (12,5 mg)

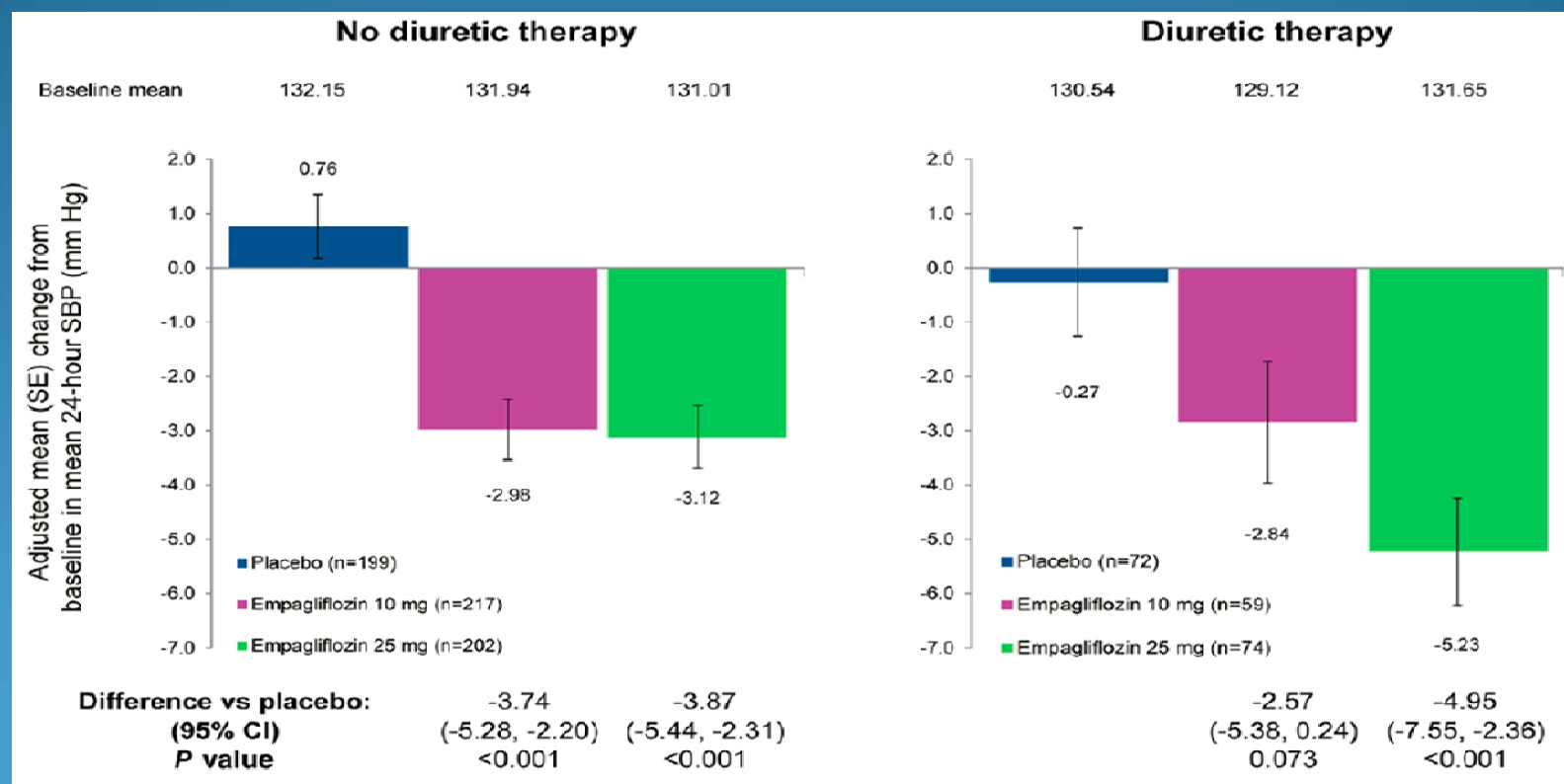
Metody

- Na endotelu závislá a nezávislá (NTG) vazodilatace arteria brachialis - průtok měřen UZ
- Index odporu renálních arterií – UZ měření průtoku interlobárnými renálními tepnami, rovněž v klidu a po aplikaci NTG
- Aortální tuhost stanovena z rychlosti šíření pulzové vlny – mezi arteria carotis a femoralis

Metody

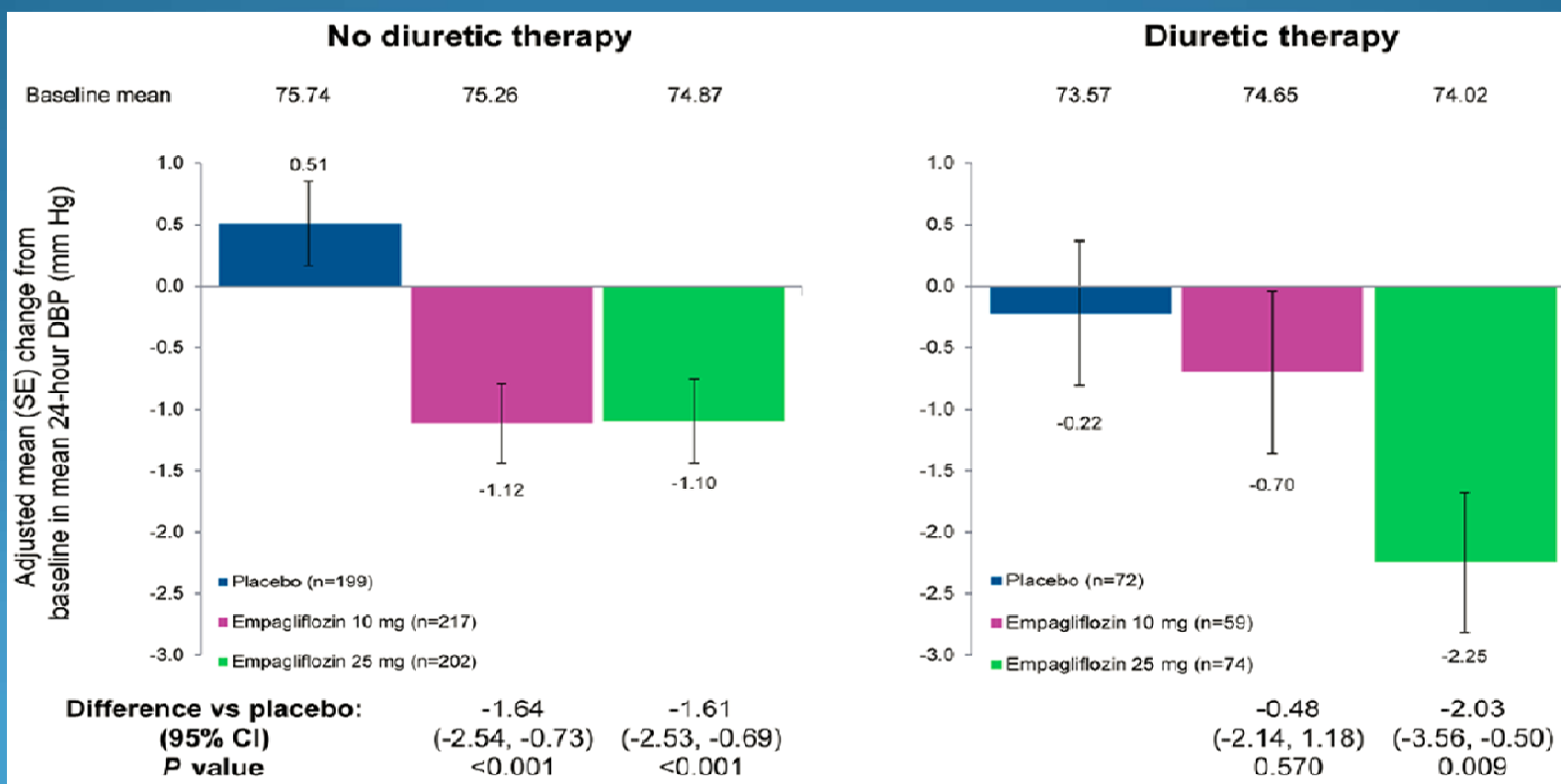
- Po 2 dnech dapagliflozinu zlepšení hemodynamických parametrů – zvýšení průtoku arteria radialis po kompresi manžetou
- Snížení rychlosti pulzové vlny, snížení indexu odporu v renálních arteriích
- Tyto změny nebyly ve skupině léčené thiazidy

Empagliflozin snížil systolický TK srovnatelně u pacientů s i bez diuretik



Mancia G. Et al. Impact of Empagliflozin on Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension by Background Antihypertensive Medication. *Hypertension*. 2016 Dec;68(6):1355-1364. Epub 2016 Oct 10.

Empagliflozin snížil diastolický TK srovnatelně u pacientů s i bez diuretik



Mancia G. Et al. Impact of Empagliflozin on Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension by Background Antihypertensive Medication. *Hypertension*. 2016 Dec;68(6):1355-1364. Epub 2016 Oct 10.