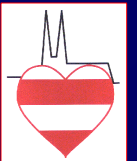


Diabetes mellitus a srdeční onemocnění

Špinar J.

Interní kardiologická klinika FNB



Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology

**Petar M. Seferović^{1*}, Mark C. Petrie², Gerasimos S. Filippatos³, Stefan D. Anker⁴,
Giuseppe Rosano⁵, Johann Bauersachs⁶, Walter J. Paulus⁷, Michel Komajda⁸,
Francesco Cosentino⁹, Rudolf A. de Boer¹⁰, Dimitrios Farmakis²,
Wolfram Doehner¹¹, Ekaterini Lambrinou¹², Yuri Lopatin¹³, Massimo F. Piepoli¹⁴,
Michael J. Theodorakis¹⁵, Henrik Wiggers¹⁶, John Lekakis², Alexandre Mebazaa¹⁷,
Mamas A. Mamas¹⁸, Carsten Tschöpe¹⁹, Arno W. Hoes²⁰, Jelena P. Seferović²¹,
Jennifer Logue²², Theresa McDonagh²³, Jillian P. Riley²⁴, Ivan Milinković¹,
Marija Polovina¹, Dirk J. van Veldhuisen²⁵, Mitja Lainscak²⁶, Aldo P. Maggioni²⁷,
Frank Ruschitzka²⁸, and John J.V. McMurray²⁹**

2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD

The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Authors/Task Force Members: Francesco Cosentino* (ESC Chairperson) (Sweden), **Peter J. Grant*** (EASD Chairperson) (United Kingdom), **Victor Aboyans** (France), **Clifford J. Bailey¹** (United Kingdom), **Antonio Ceriello¹** (Italy), **Victoria Delgado** (Netherlands), **Massimo Federici¹** (Italy), **Gerasimos Filippatos** (Greece), **Diederick E. Grobbee** (Netherlands), **Tina Birgitte Hansen** (Denmark), **Heikki V. Huikuri** (Finland), **Isabelle Johansson** (Sweden), **Peter Juni** (Canada), **Maddalena Lettino** (Italy), **Nikolaus Marx** (Germany), **Linda G. Mellbin** (Sweden), **Carl J. Östgren** (Sweden), **Bianca Rocca** (Italy), **Marco Roffi** (Switzerland), **Naveed Sattar¹** (United Kingdom), **Petar M. Seferović** (Serbia), **Miguel Sousa-Uva** (Portugal), **Paul Valensi** (France), **David C. Wheeler¹** (United Kingdom)

Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of The Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.

Authors:

Petar M. Seferovic¹, Piotr Ponikowski², Stefan D. Anker³, Johann Bauersachs⁴, Ovidiu Chioncel⁵, John G. F. Cleland⁶, Rudolf A. de Boer⁷, Heinz Drexel⁸, Tuvia Ben Gal⁹, Loreena Hill¹⁰, Tiny Jaarsma¹¹, Ewa A. Jankowska², Markus S. Anker¹², Mitja Lainscak¹³, Basil S. Lewis¹⁴, Theresa McDonagh¹⁵, Marco Metra¹⁶, Davor Milicic¹⁷, Wilfried Mullens¹⁸, Massimo F. Piepoli¹⁹, Giuseppe Rosano²⁰, Frank Ruschitzka²¹, Maurizio Volterrani²², Adriaan A. Voors⁷, Gerasimos Filippatos²³, Andrew J. S. Coats²⁴

1. SGLT2 inhibitors

Consensus recommendation.

- The 2016 Guideline indicated that empagliflozin **should be considered** in patients with T2DM “in order to prevent or delay the onset of heart failure or prolong life”⁸.
- The 2019 expert consensus was that canagliflozin and dapagliflozin **should also be considered** for patients with T2DM and either established CV disease or at high CV risk in order to prevent or delay the onset of and hospitalisations for HF.
- At this stage, no specific recommendations for the use of SGLT2 inhibitors in patients with established HF can be made.

Komplikace diabetu 2. typu



Korelace mezi snížením glykémie a komplikacemi diabetu (studie UKPDS¹)

- Narůstající riziko srdečního onemocnění, mozkové mrtvice, selhání ledvin a slepoty¹
- Celkové riziko úmrtí u diabetiků je dvakrát vyšší než u zdravých jedinců²
- CV komplikace jsou hlavní příčinou úmrtí u pacientů s diabetem 2. typu³

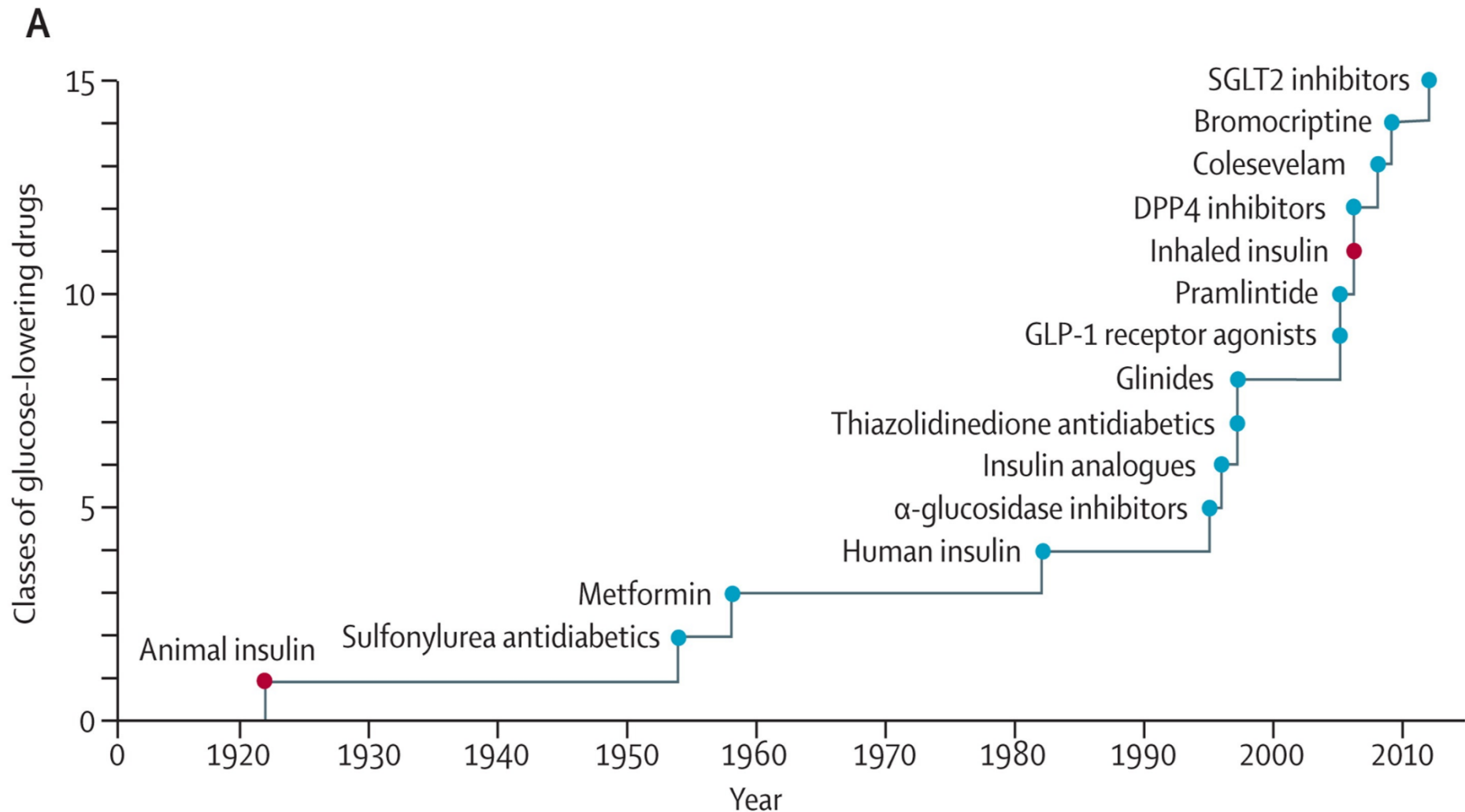
– Více než 60% pacientů zemře v důsledku srdečního onemocnění³

PVD=Periferní cévní onemocnění

HbA1c = glykovaný hemoglobin

Hodnocené ukazatele	Míra snížení rizika snížení HbA1c o 1%	CV při
Úmrtí související s diabetem	21%	
Úmrtí z jakékoliv příčiny	 14%	
Infarkt myokardu	14%	
Mozková mrtvice	12%	
Srdeční selhání	16%	
Amputace/ fatální PVD	43%	
Mikrovaskulární onemocnění	 37%	

Vývoj léků snižujících glukózu

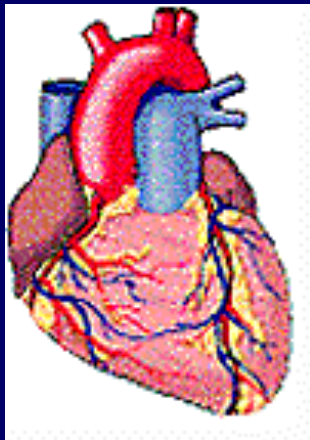


ADA/EASD doporučení: úvodní farmakologická léčba

- **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 $\geq 10-12\%$ ($\geq 86-108$ 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

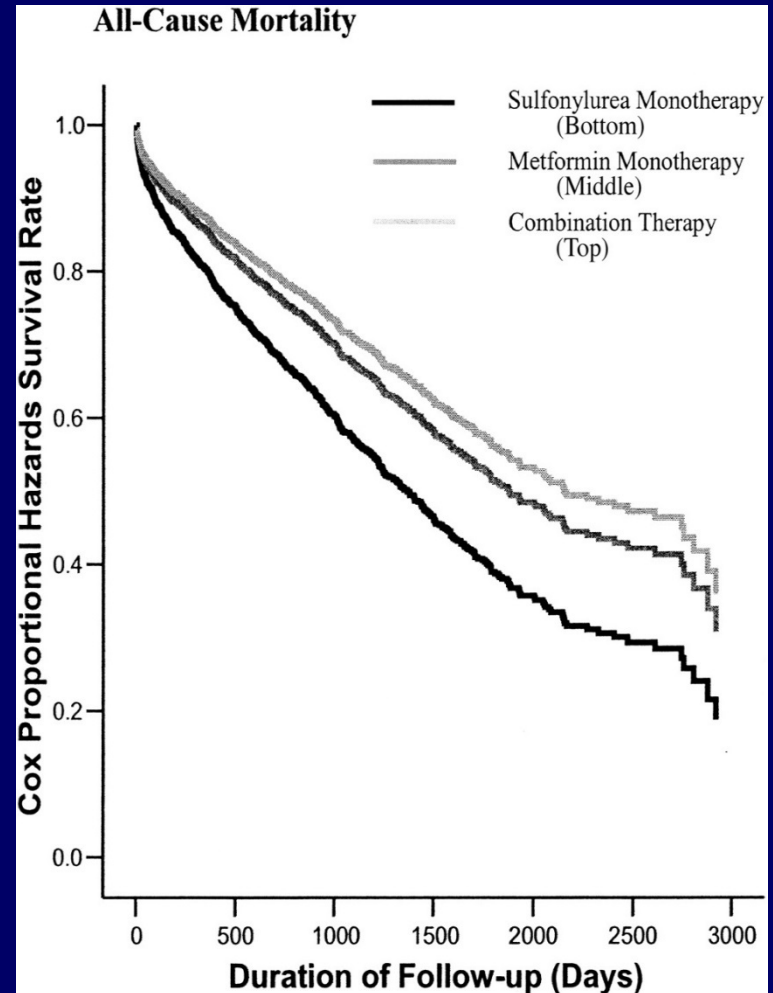
gliclazid (ADVANCE) a glimepirid

Registr PROSPERO – zvýšená mortalita prokázána pro glipizid.

Sulfonylurea a metformin

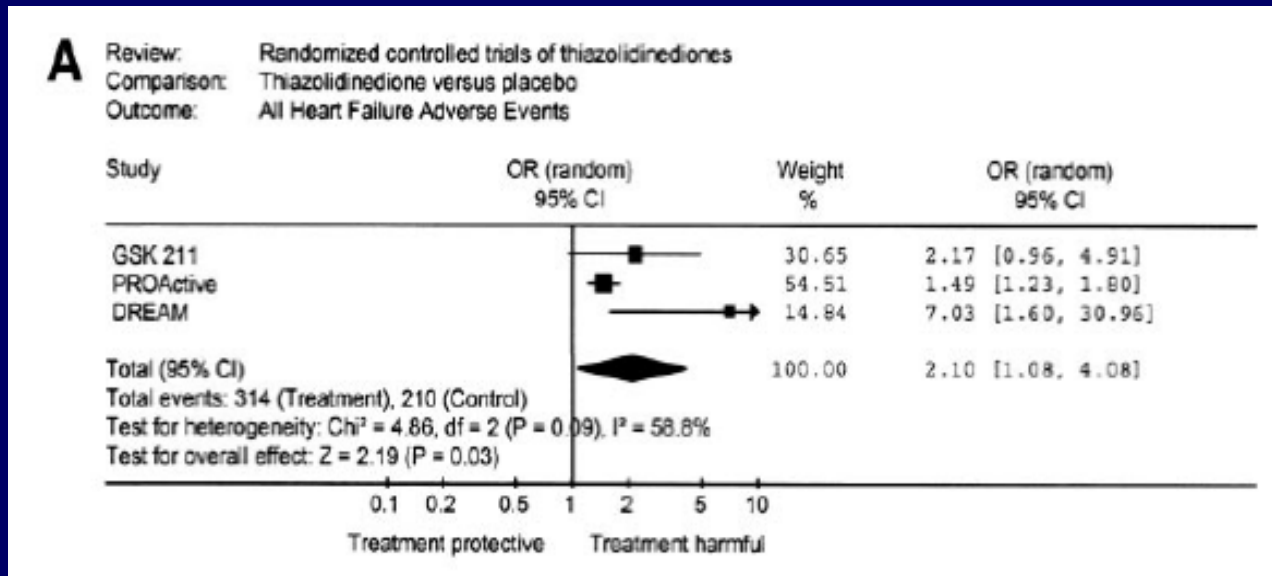
Canada Saskatchewan Health Databases 12 272 nových uživatelů PAD; 1 823 se srdečním selháním. 208 léčeno metforminem v monoterapii, 773 užívalo kombinaci metforminu se sulfonylureovými (SU) PAD a 852 zůstávalo na monoterapii SU.

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

Pacienti
randomizováni

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)

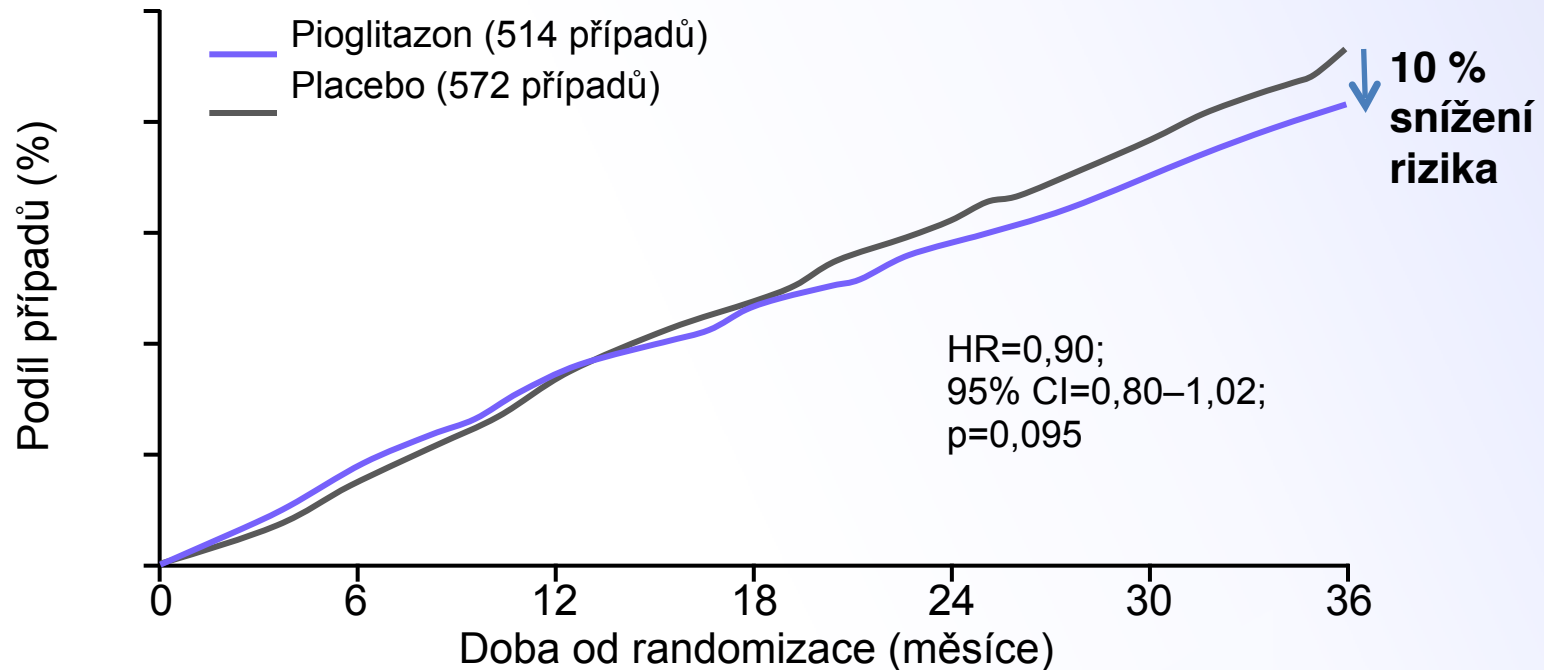
Mrtvice

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 F

Back
asso
(CHF
also
strok

CHSS hosp. + 13%

sis
re
ll,

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: population

39 736 pts

R vs P

Úmrtí + CHSS

t with pioglitazone and

BMJ 2009 ; 339 doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b2942
Cite this as: BMJ 2009;339:b2942

August 2009)

Article

Related content

6,9% vs 5,3%

Peer review

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

p < 0,001

L 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.

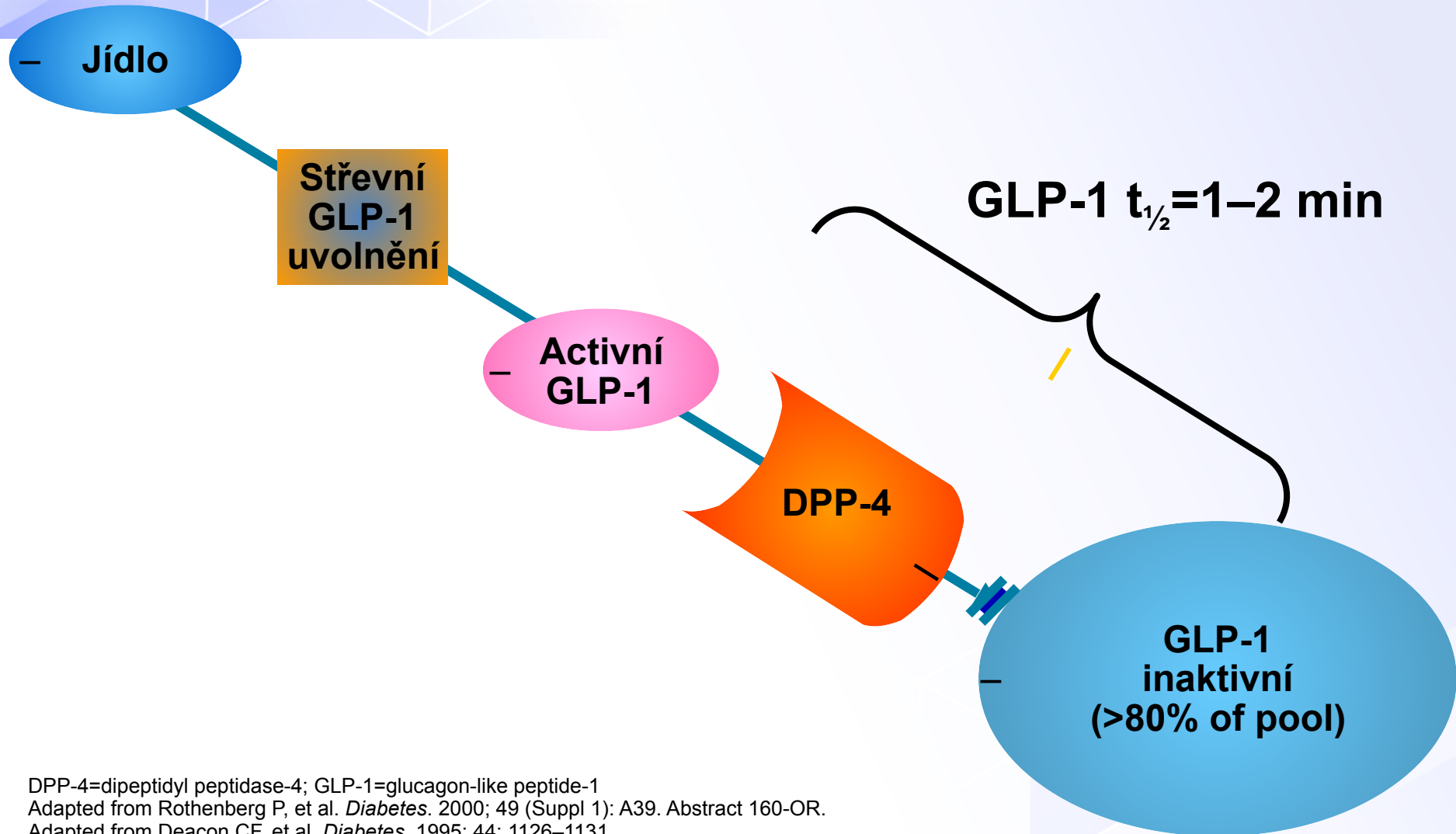
Požadavky FDA na hodnocení CV výstupů ve studiích s novými antidiabetiky

- U několika vyvíjených anebo již schválených látek ze skupiny antidiabetik vzrůstají obavy týkající se jejich CV bezpečnosti¹
- V červenci 2008 vydala FDA Komise pro endokrinnologické 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 použití²
- 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 léčbou¹

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)*

Inhibice DPP-4 zvyšuje aktivitu GLP-1



DPP-4=dipeptidyl peptidase-4; GLP-1=glucagon-like peptide-1
Adapted from Rothenberg P, et al. *Diabetes*. 2000; 49 (Suppl 1): A39. Abstract 160-OR.
Adapted from Deacon CF, et al. *Diabetes*. 1995; 44: 1126–1131.

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*

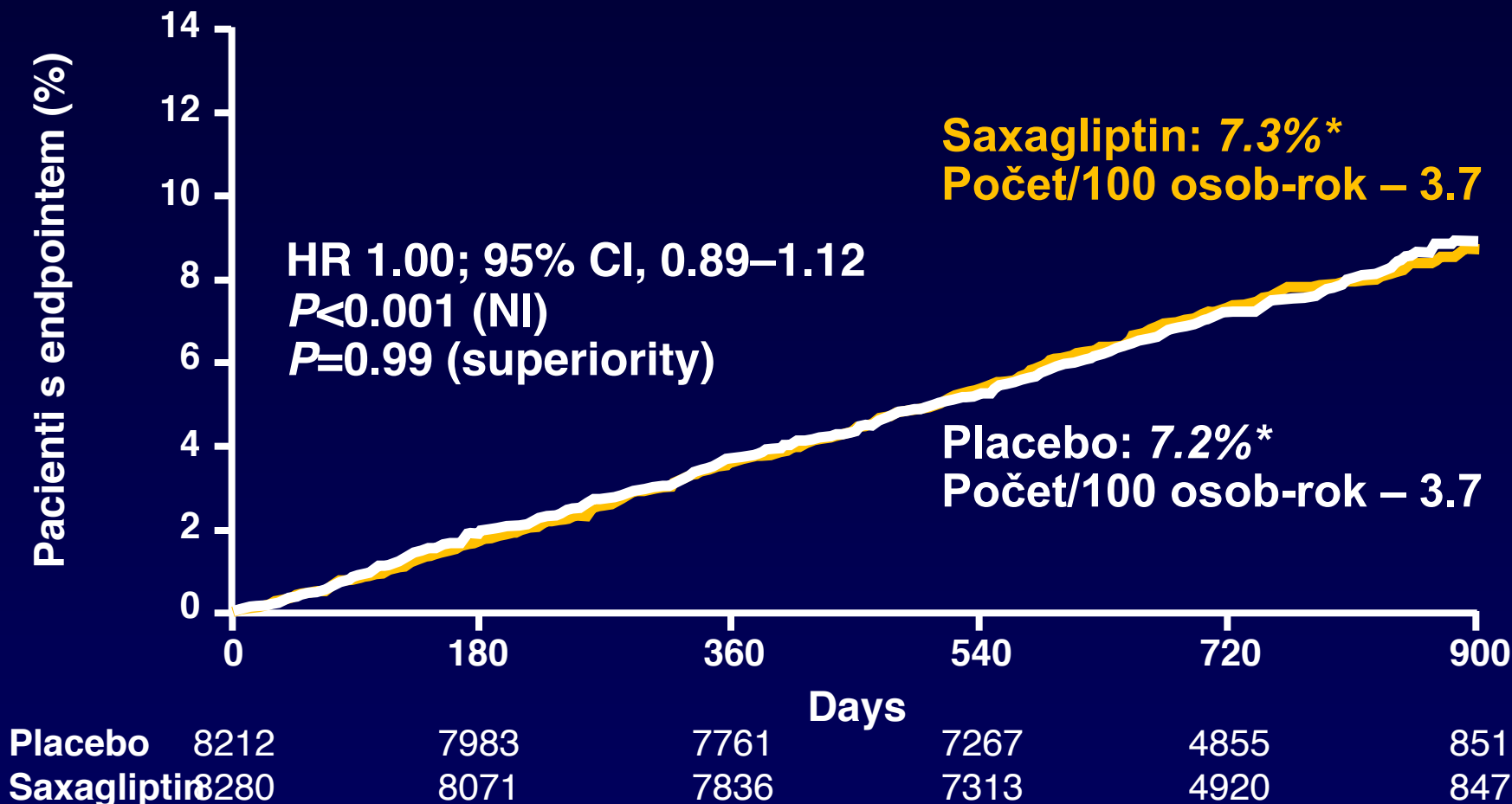
Zpráva ze sjezdu ESC 2013

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



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

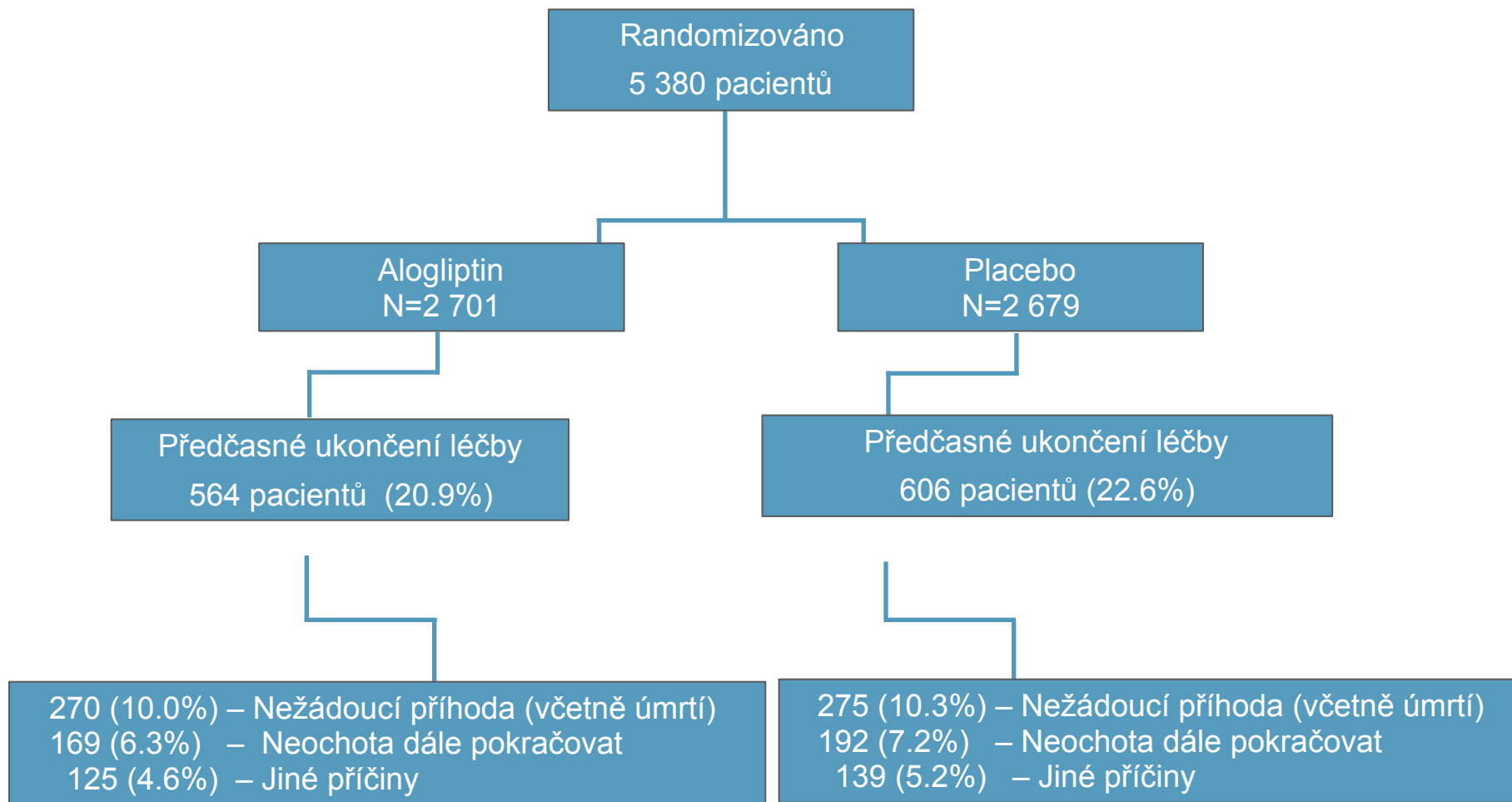
HR: hazard ratio; K-M: Kaplan-Meier; Pbo: placebo; Saxa: saxagliptin

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

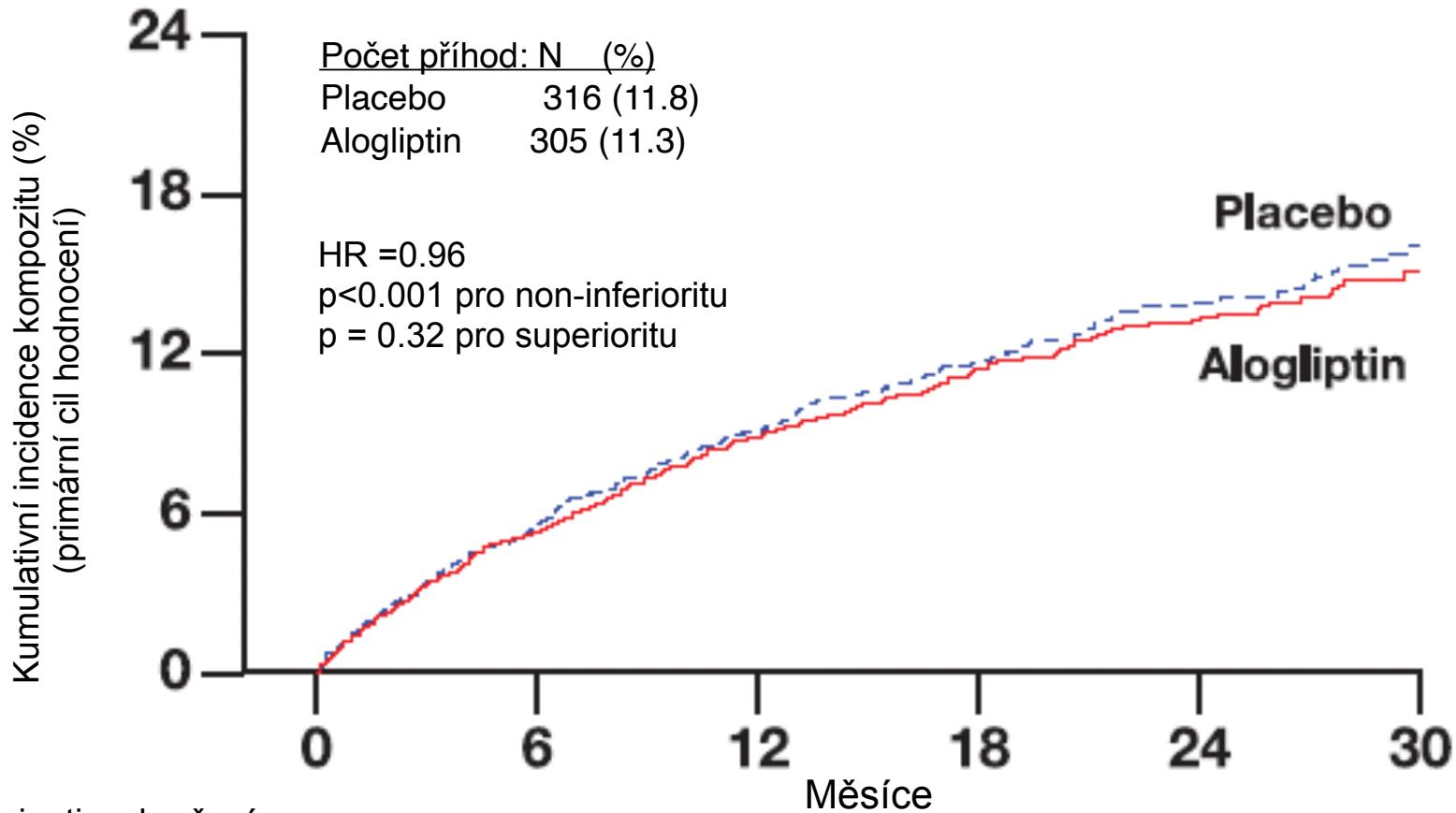
Jednotlivé součásti sekundárního cíle

Účinnost	Saxagliptin n (%)* (N = 8,280)	Placebo n (%)* (N = 8,212)	HR (95% CI)	P value
KV úmrtí 1.22)	0.72	269 (3.2)	260 (2.9)	1.03 (0.87–
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. 0.18		423 (5.2)	459 (5.6)	0.91 (0.80–1.04)

– EXAMINE: Uspořádání studie a rozdělení pacientů



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



Pacienti v ohrožení

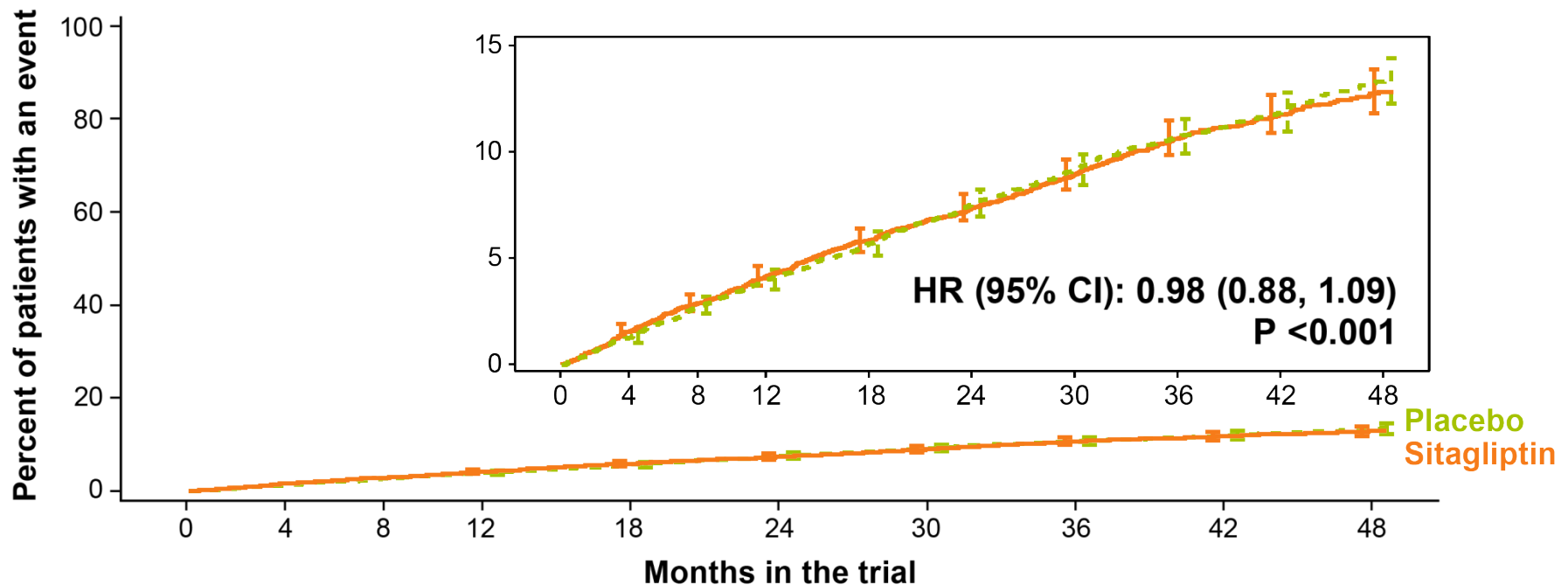
Placebo (n):	2679	2299	1891	1375	805	286
Alogliptin (n):	2701	2316	1899	1394	821	296

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

Antidiabetic drugs and heart failure outcomes

Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors

Medication	Placebo controlled RCT	No of patients	Patients with HF	Median follow-up (years)	HF outcome
Saxagliptin	SAVOR-TIMI 53	8280	13%	2.1	Hospitalization for HF* 1.27 (1.07–1.51)
Alogliptin	EXAMINE	2701	28%	1.5	Hospitalization for HF* 1.07 (0.79–1.46)
Sitagliptin	TECOS	7257	18%	3.0	Hospitalization for HF* 1.00 (0.83–1.20)
Vildagliptin	VIVID	254	All patients NYHA class I-III HF and EF <40%	1.0	No effect on LVEF but demonstrated an increase in LV volumes



**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

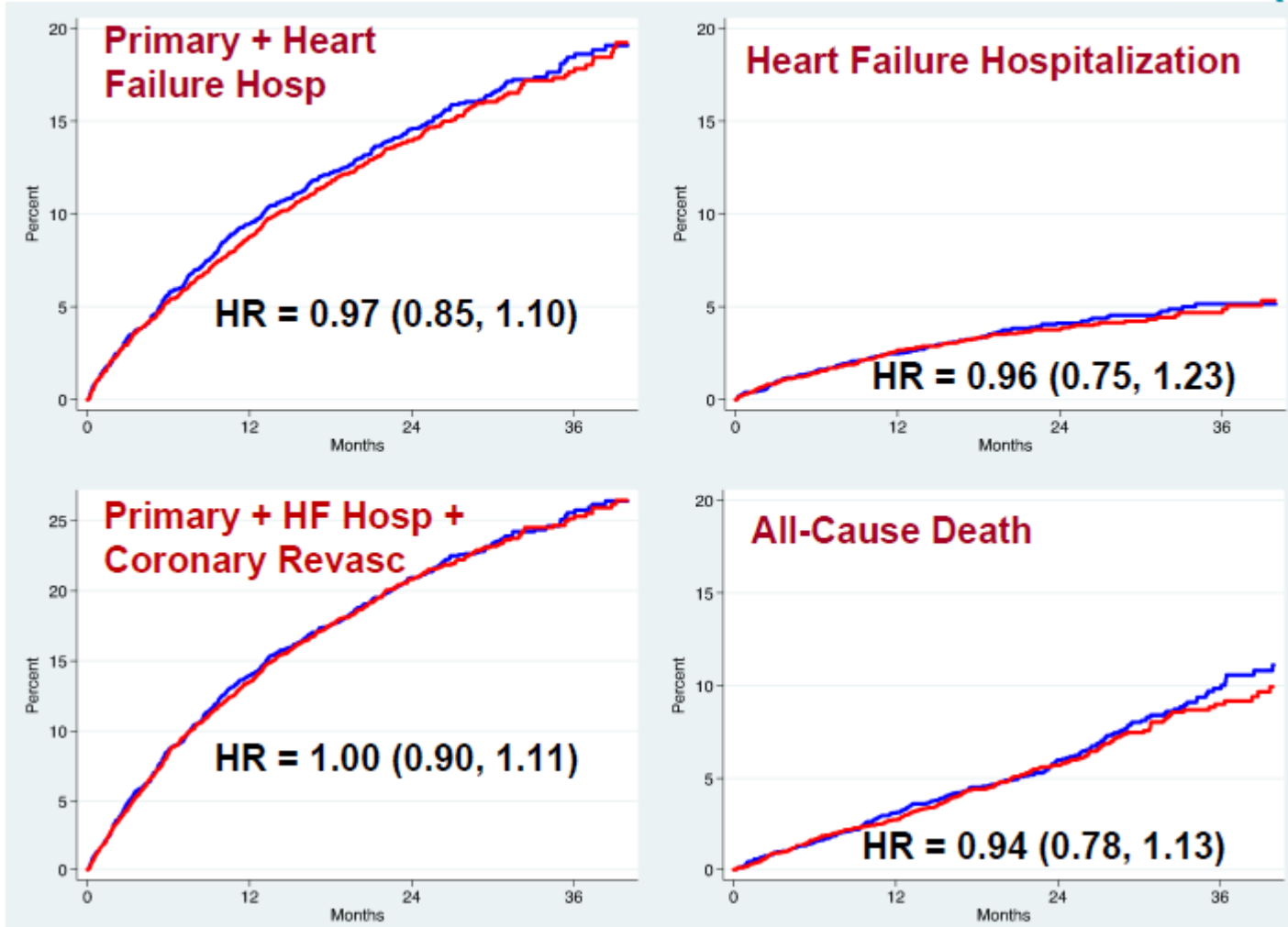
STUDY NAME: The ELIXA Trial - SESSION NAME: Hot Line III - Diabetes Mellitus/Pharmacology

31 Aug 2015

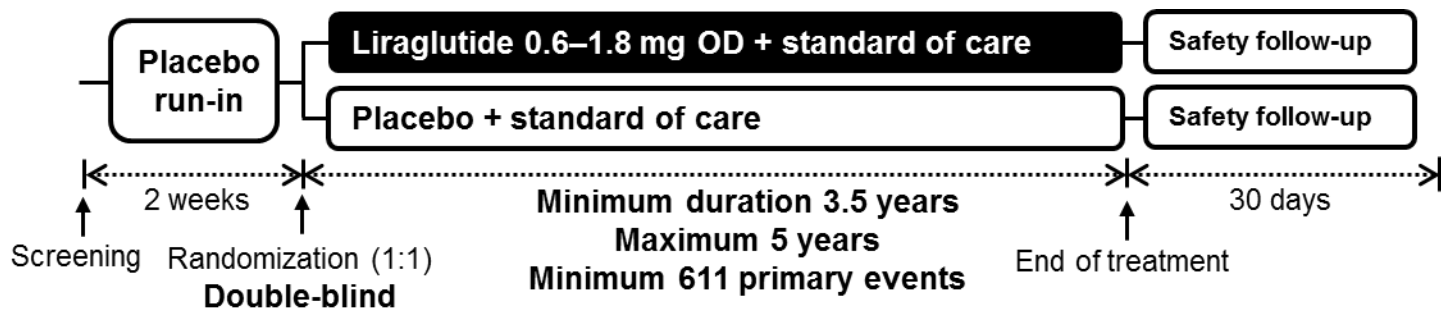
In patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome, the glucose-lowering medication lixisenatide did not increase or decrease the rate of cardiovascular (CV) events compared to

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

Lixisenatide & CV Outcomes



LEADER: Study design



Key inclusion criteria

- T2DM, HbA_{1c} ≥7.0%
- Antidiabetic drug naïve; OADs and/or basal/premix insulin
- Age ≥50 years and established CV disease or chronic renal failure
- **or**
- Age ≥60 years and risk factors for CV disease

Key exclusion criteria

- T1DM
- Use of GLP-1RAs, DPP-4i, pramlintide, or rapid-acting insulin
- Familial or personal history of MEN-2 or MTC

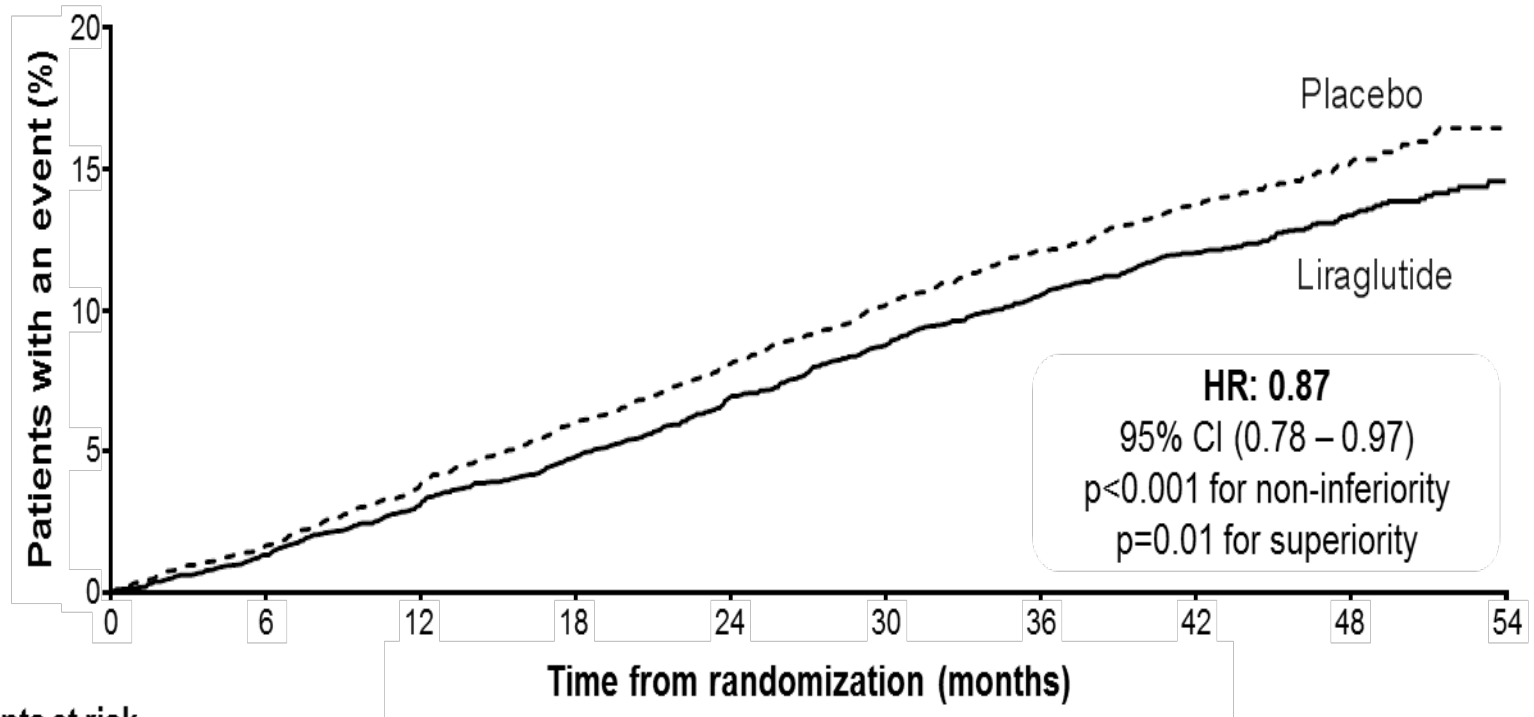
CV: cardiovascular; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP-1RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA_{1c}: glycated hemoglobin; MEN-2: multiple endocrine neoplasia type 2; MTC: medullary thyroid cancer; OAD: oral antidiabetic drug; OD: once daily; T2DM: type 2 diabetes mellitus.

Presented at the American Diabetes Association 76th Scientific Sessions, Session 3-CT-SY24. June 13 2016, New Orleans, LA, USA.

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.

Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial



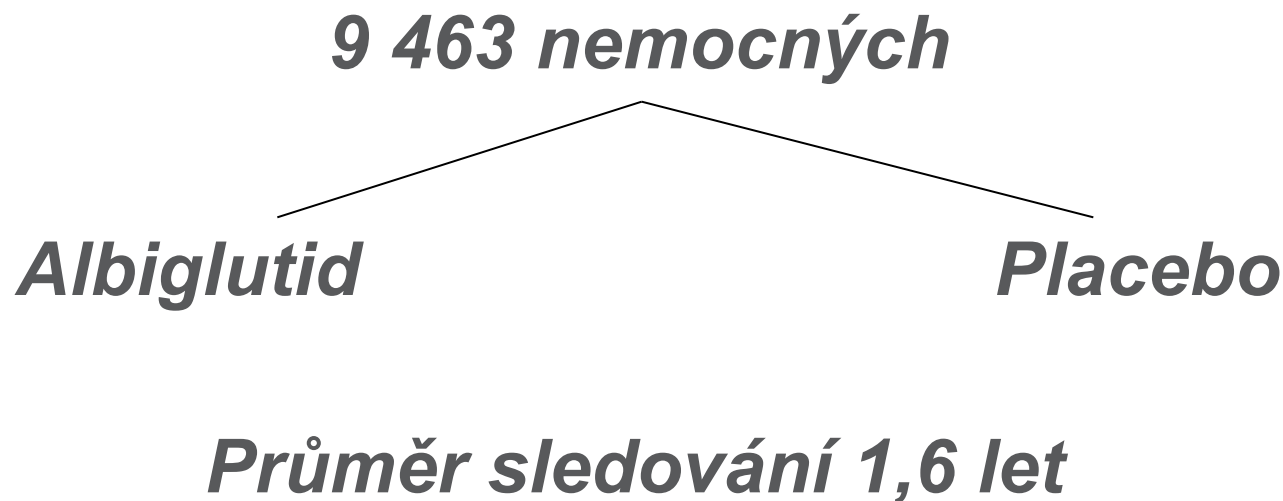
*Adrian F Hernandez, Jennifer B Green, Salim Janmohamed, Ralph B D'Agostino Sr, Christopher B Granger, Nigel P Jones, Lawrence A Leiter, Anne E Rosenberg, Kristina N Sigmon, Matthew C Somerville, Karl M Thorpe, John JV McMurray, Stefano Del Prato, for the Harmony Outcomes committees and investigators**

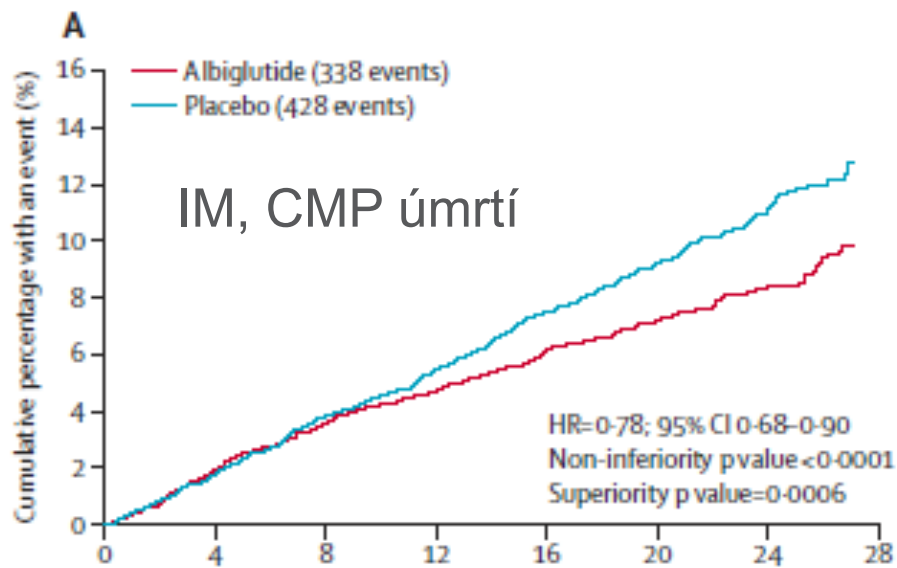
Summary

Background Glucagon-like peptide 1 receptor agonists differ in chemical structure, duration of action, and in their effects on clinical outcomes. The cardiovascular effects of once-weekly albiglutide in type 2 diabetes are unknown. We aimed to determine the safety and efficacy of albiglutide in preventing cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke.

Lancet 2018; 392: 1519–29

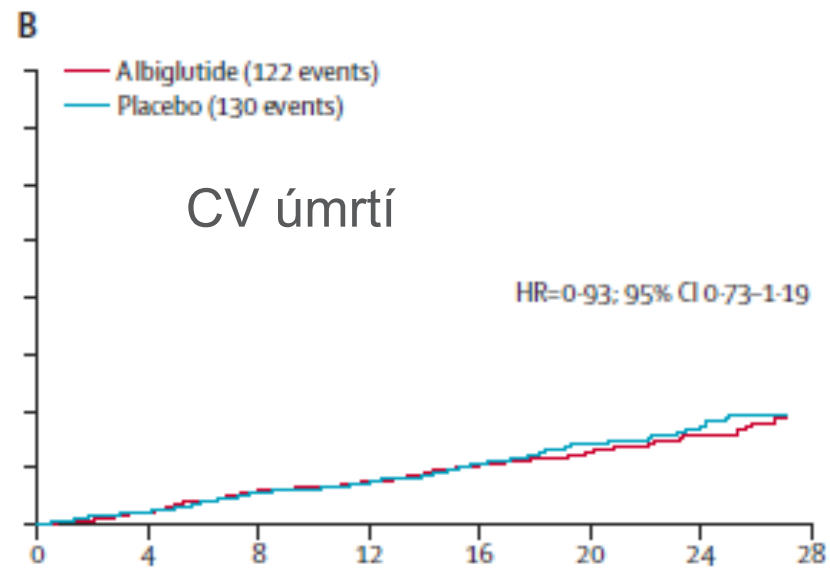
Published Online
October 2, 2018



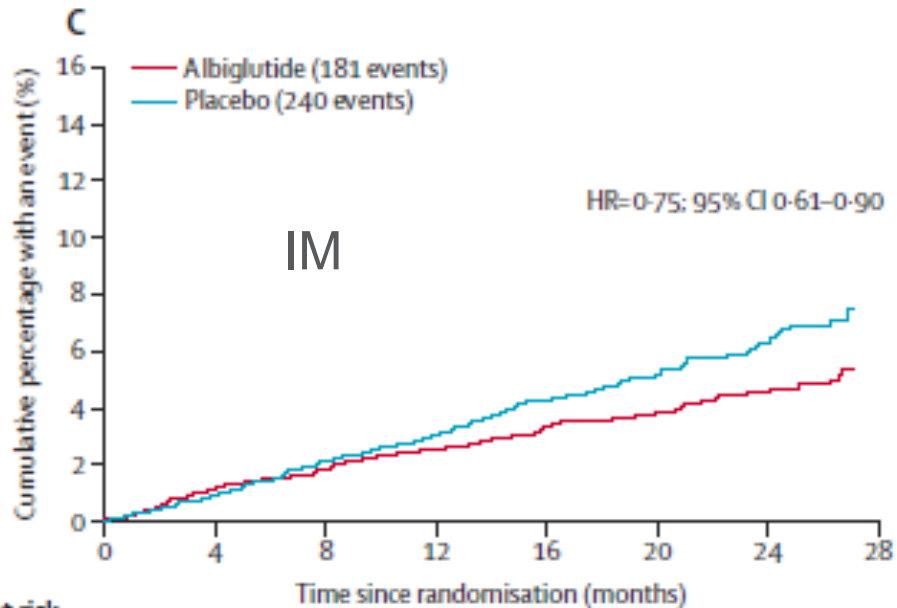


Number at risk

Albiglutide	4731	4613	4503	4239	3148	2142	1064	..
Placebo	4732	4603	4460	4208	3074	2077	1030	..

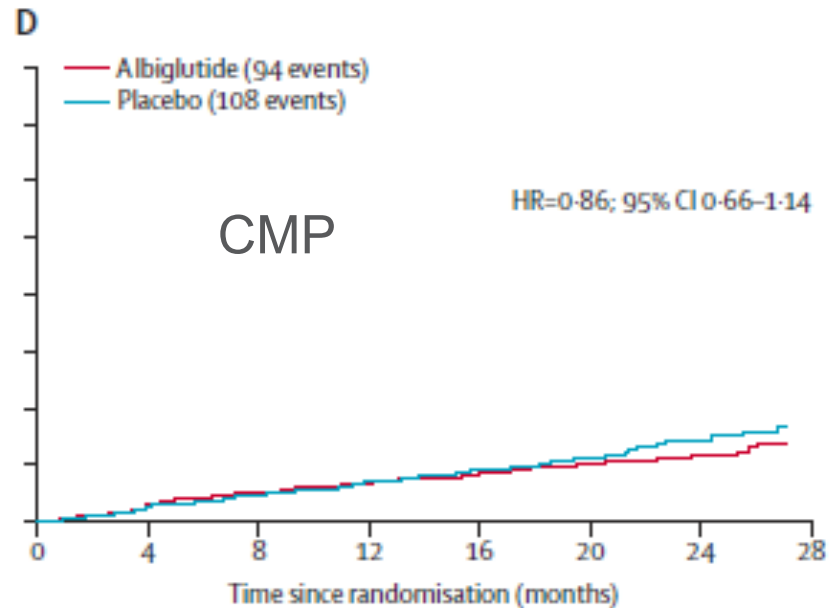


Albiglutide	4731	4681	4611	4379	3274	2234	1121	..
Placebo	4732	4662	4580	4373	3245	2226	1121	..



Number at risk

Albiglutide	4731	4635	4543	4286	3184	2167	1080	..
Placebo	4732	4624	4496	4262	3124	2122	1056	..



Albiglutide	4731	4658	4570	4328	3233	2205	1103	..
Placebo	4732	4640	4543	4318	3194	2178	1093	..

T2DM treatment and HF outcomes

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists

Results of RCTs with GLP-1 receptor agonists suggest a **neutral effect** on the risk of HF hospitalization

Medication	Placebo controlled RCT	No of patients	Patients with HF	Median follow-up	HF outcome
Lixisenatide	ELIXA ¹	6068	22%	2.1 years	Hospitalization for HF* 0.96 (0.75-1.23)
Liraglutide	LEADER ²	9340	18%	3.8 years	Hospitalization for HF* 0.97 (0.73 – 1.05)
Semaglutide	SUSTAIN-6 ³	3297	24%	2.1 years	Hospitalization for HF* 1.11 (0.77 – 1.61)
Exenatide	EXSCEL ⁴	14 752	16% (mostly HFpEF or HFmrEF)	3.2 years	Hospitalization for HF* 0.94 (0.78 – 1.13)

*Data presented as HR with 95% confidence interval

GLP1 novinky

***Dulaglutid (Trulicity) – aplikace 1x týdně
Program AWARD***

***Fixní kombinace
analoga GLP1 + dlouhodobě působící inzulin
v předplněném peru***

Xulotophy : Inzulin degludek + liraglutid

Suliqua : inzulin glargin + lixisenatid

1 denně

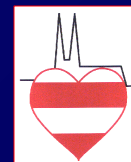
1835 – Petersen

Florizin z kůry jabloně

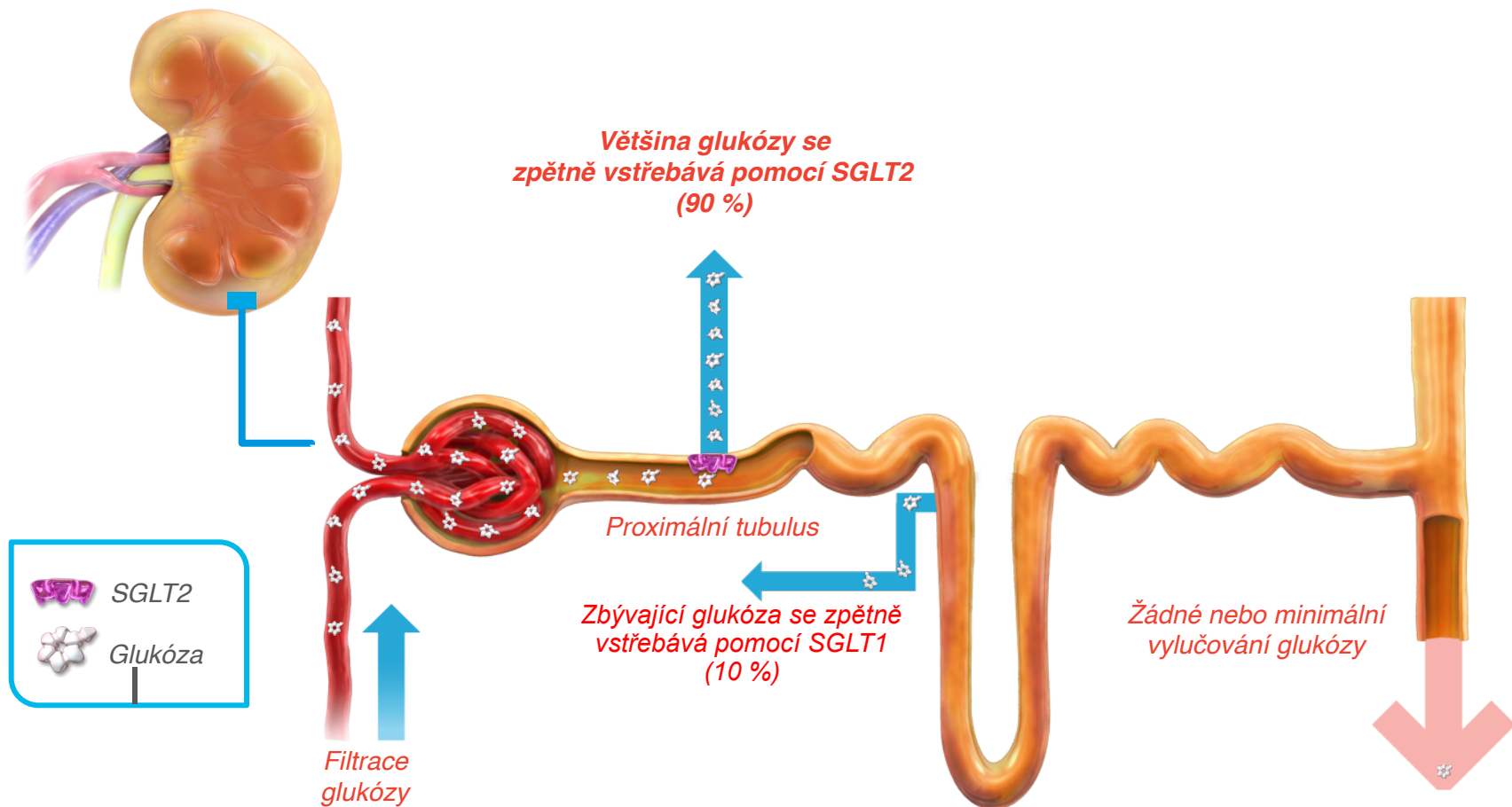
Florizin je látka přirozeně se vyskytující v řadě ovocných stromů. Známá je především svojí schopností zabraňovat vstřebávání glukózy ve střevě prostřednictvím kotransportéru SGLT.



ANTIMALARIUKUM



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

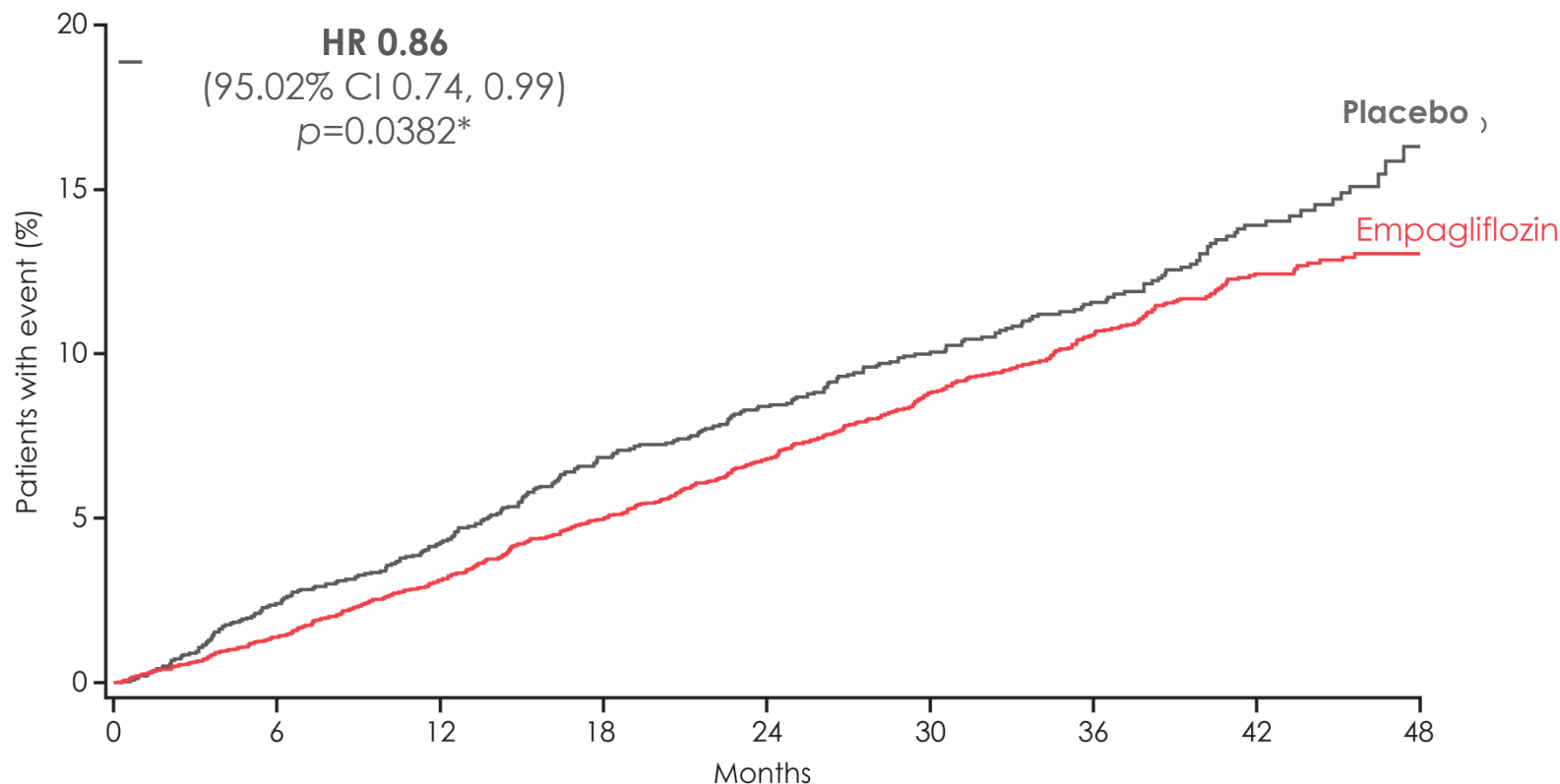
Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

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 $p \leq 0.0498$)



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

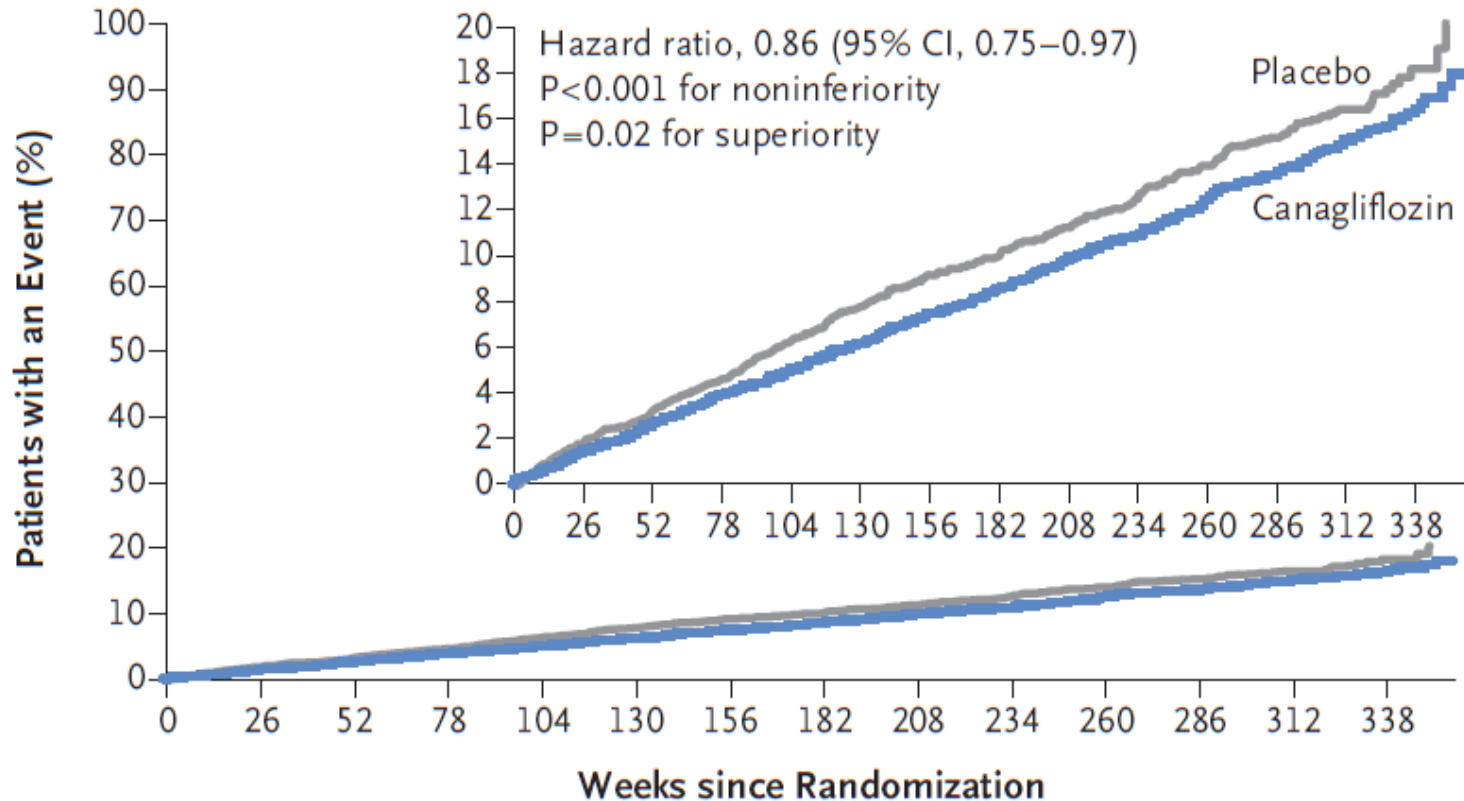
Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes

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

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*

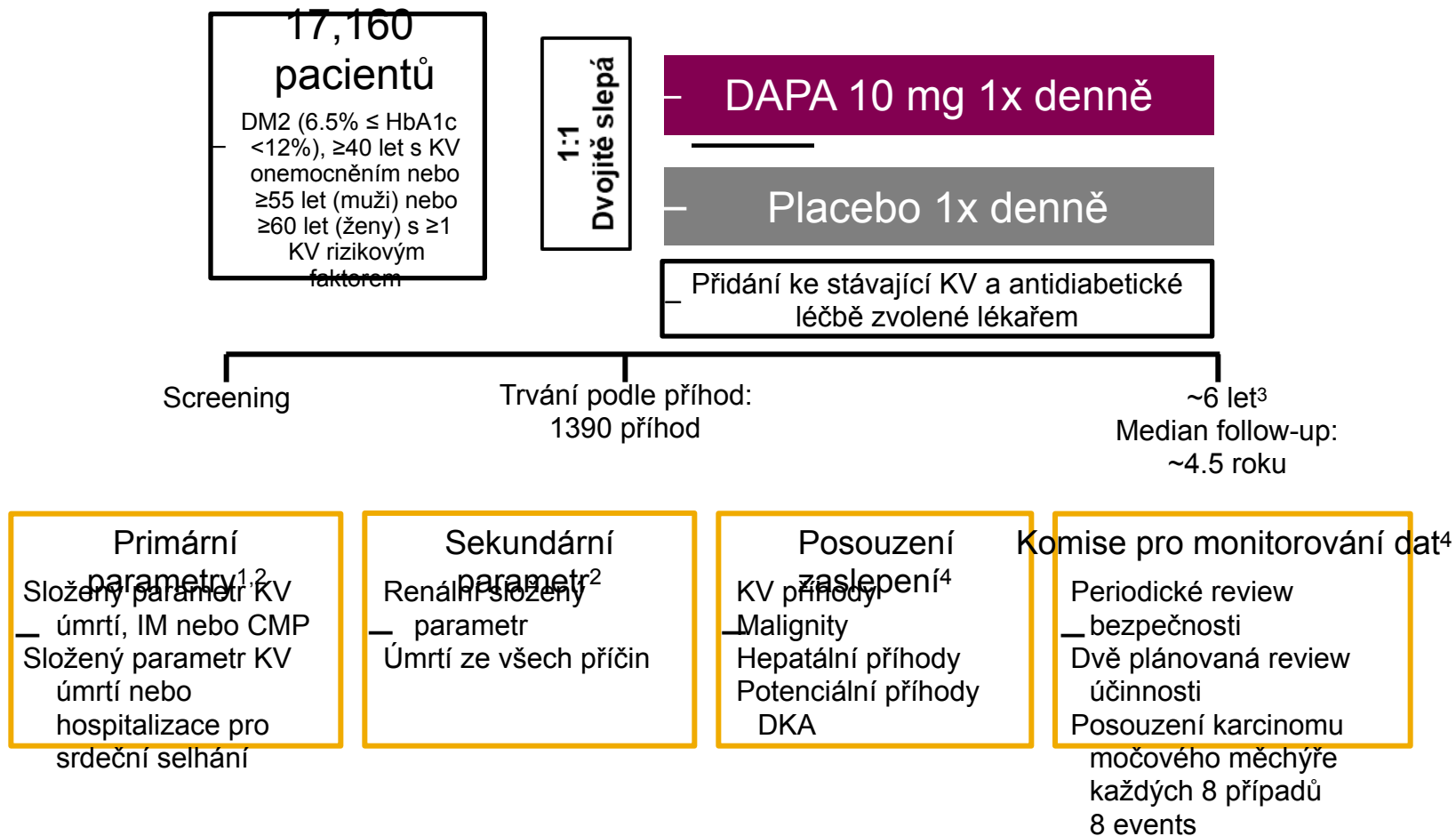
ABSTRACT

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-TIMI 58: Multicentrická randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná kardiovaskulární studie fáze 3

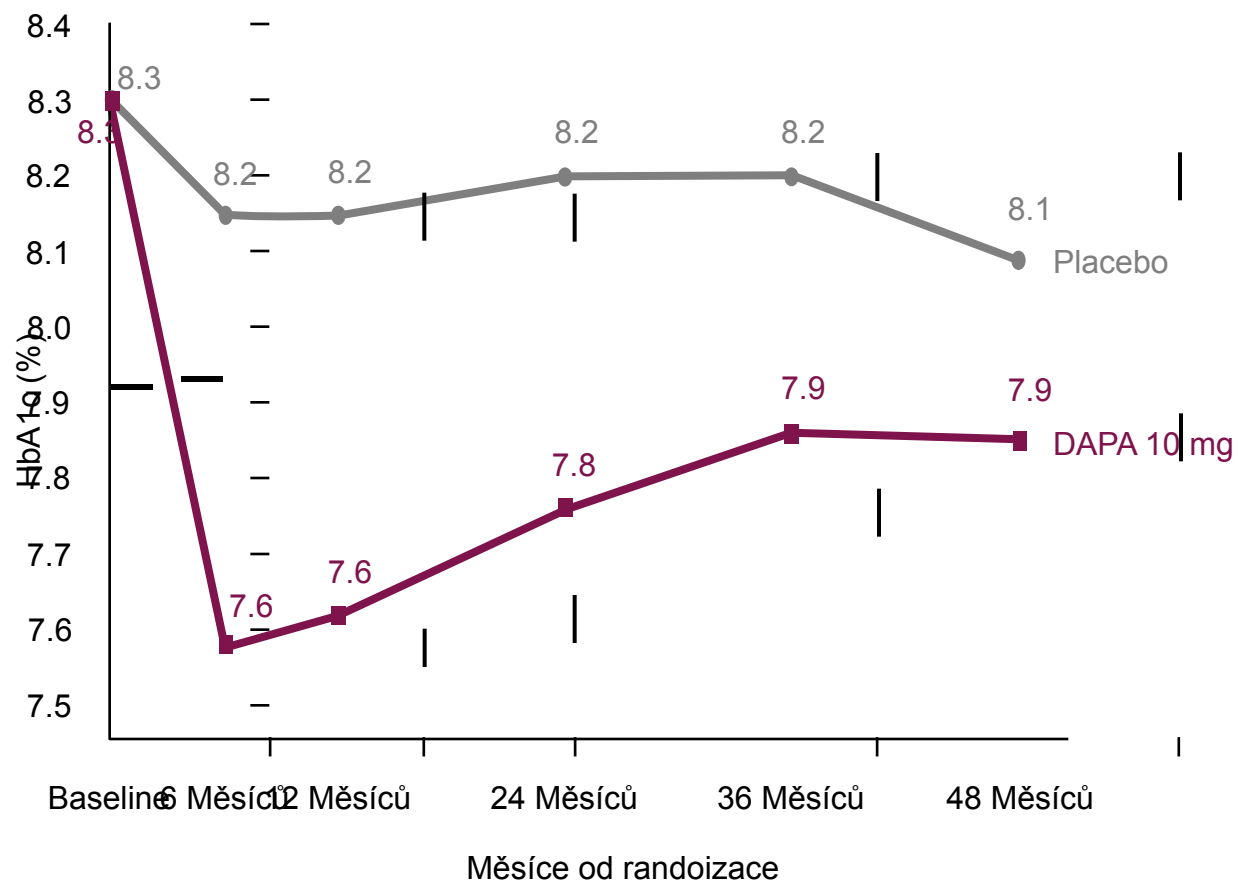
Design studie^{1,2}



KV, kardiovaskulární; CMP, cévní mozková příhoda; DAPA, dapagliflozin; DKA, diabetická ketoacidóza; HbA1c, glykovaný hemoglobin; IM, infarkt myokardu; DM2, diabetes 2. typu.

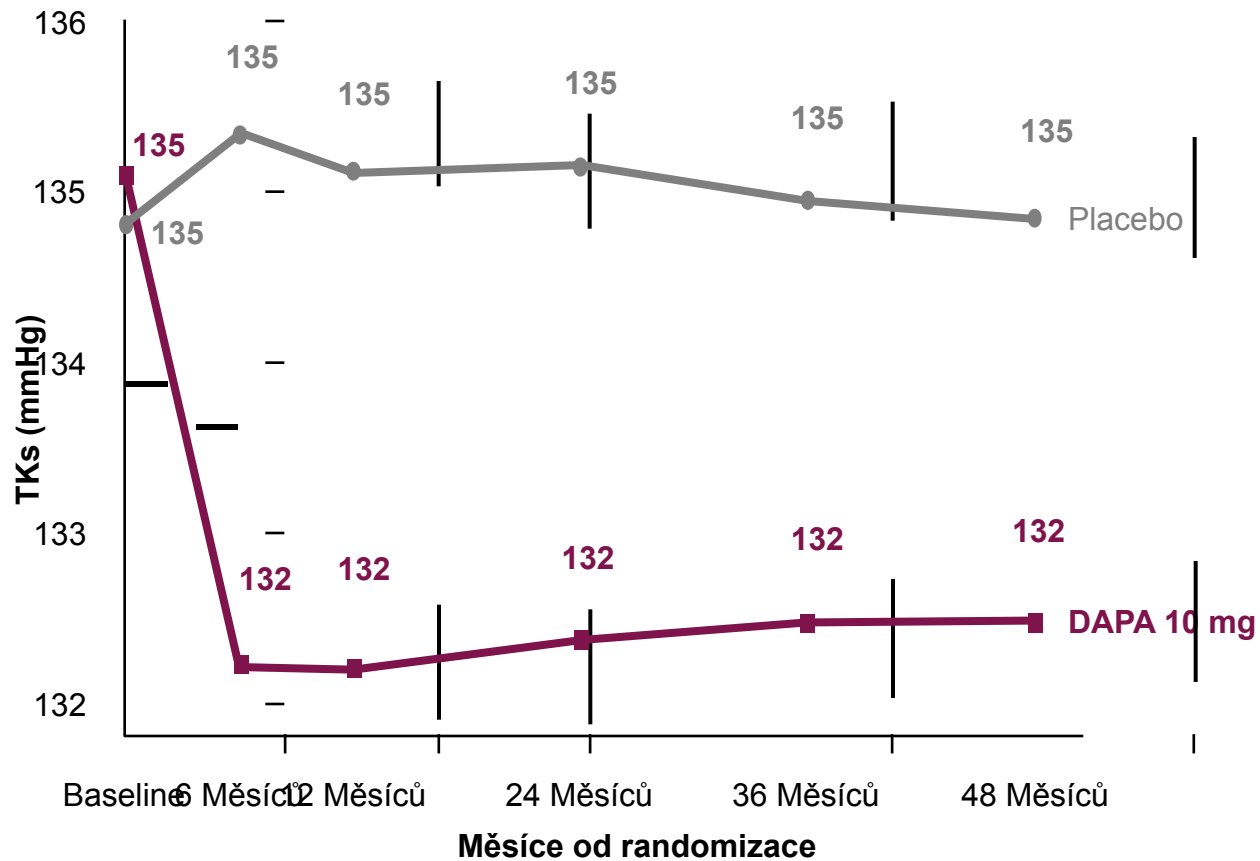
1. Raz I et al. Poster presented at: 77th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 9-13, 2017; San Diego, CA. Poster 1245-P; 2. Raz I et al. Poster presented at: 53rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes; September 11–15, 2017; Lisbon, Portugal. Poster 1129; 3. Study NCT01730534. ClinicalTrials.gov website. Accessed December 13, 2017; 4. In House Data, AstraZeneca Pharmaceuticals LP. CSP D1693C00001; 5. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. H1 2017 results. Published July 27, 2017. 2. Raz I et al. Article doi: 10.1111/dom.13217

Pokles glykovaného hemoglobinu

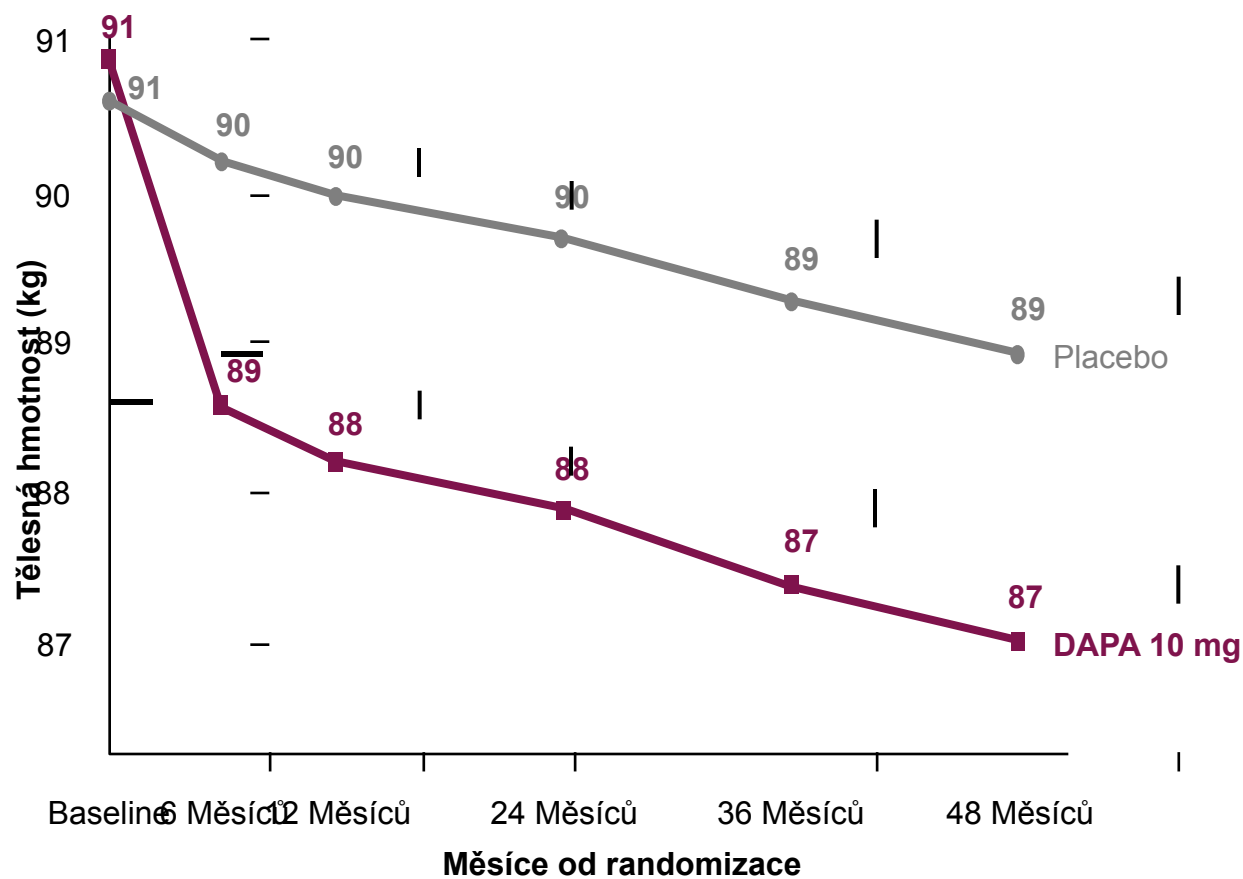




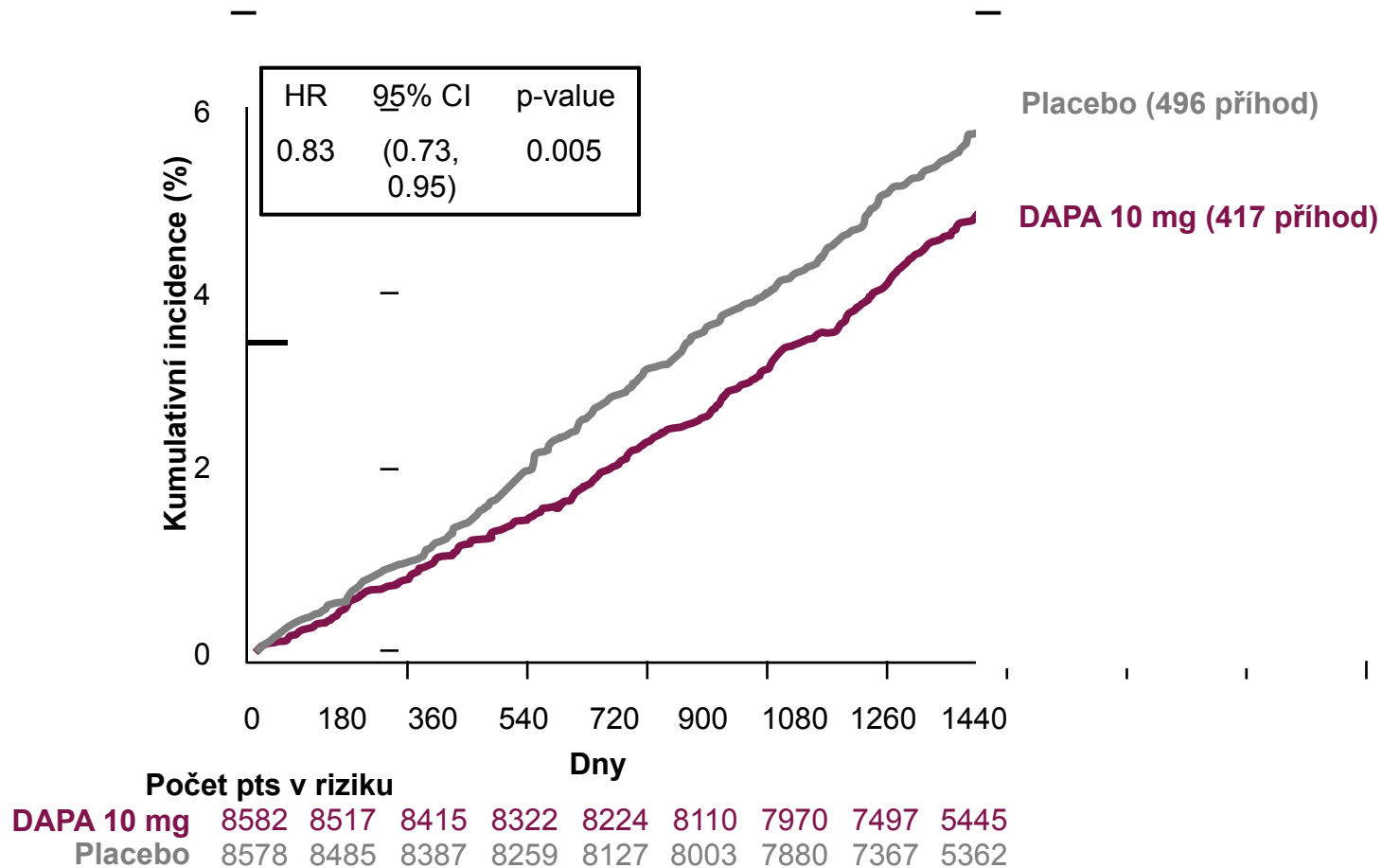
Pokles systolického krevního tlaku



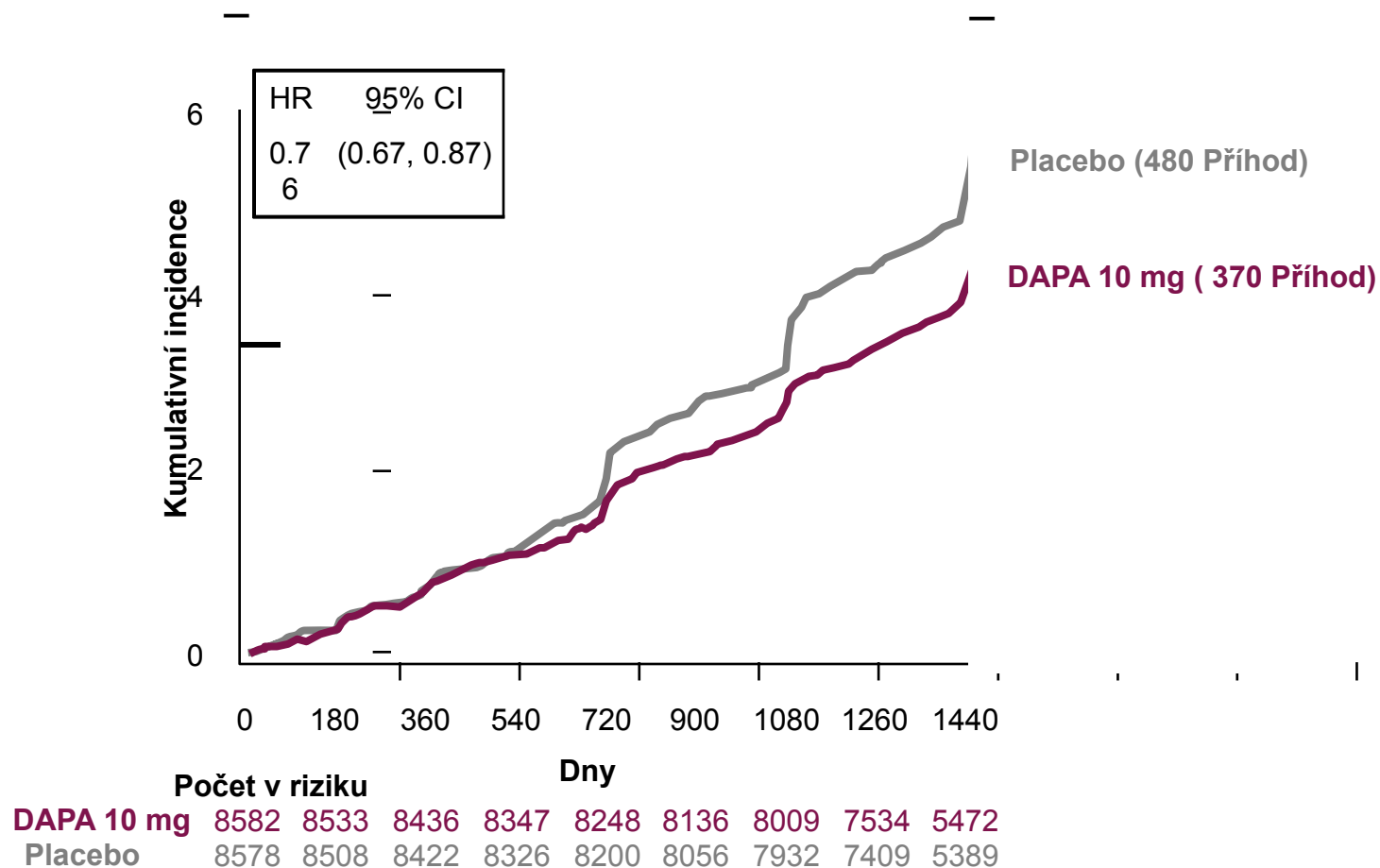
Pokles hmotnosti



Primární cíl: hospitalizace pro srdeční selhání a KV úmrtí



Sekundární cíl: Renální kompozitní cíl



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

FUTURE: CVO trials with SGLT-2 inhibitors: a paradigm shift

EMPAGLIFLOZIN	Study population	Treatment	Primary outcome
EMPEROR-Reduced (NCT03057977) Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction	Patients with HFrEF, with or without T2DM	Empagliflozin vs. placebo on top of guideline-based medical therapy	CV death or HF hospitalization (time frame: up to 38 months)
EMPEROR-Preserved (NCT03057951) Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction	Patients with HFpEF, with or without T2DM	Empagliflozin vs. placebo on top of guideline-based medical therapy	CV death or HF hospitalization (time frame: up to 38 months)
Empire HF (NCT03198585) Empagliflozin in Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction	Patients with HFrEF, with or without T2DM	Empagliflozin vs. placebo on top of guideline-based medical therapy	Change in plasma concentrations of NT-proBNP (time frame: 90 days) as a measure of treatment impact on HF.
DAPAGLIFLOZIN			
Dapa-HF (NCT03036124) Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure	Patients with HFrEF, with or without T2DM	Dapagliflozin vs. placebo	CV death or HF hospitalization, or an urgent HF visit (time frame: from randomization up to approximately 3 years).

Antidiabetic drugs and the risk of heart failure

Antidiabetic drugs with unfavorable or uncertain effects on the risk of heart failure



- ❖ **Thiazolidinediones** (pioglitazone and rosiglitazone)
- ❖ **Sulphonylurea**
- ❖ **DPP-4** (saxagliptin, alogliptin (?))

Antidiabetic drugs with a neutral effect on the risk of heart failure



- ❖ **Insulin-glargine**
- ❖ **GLP-1 receptor agonists** (lixisenatide, liraglutide, semaglutide, exenatide)
- ❖ **DPP-4 inhibitor:** sitagliptin

Antidiabetic drugs with a beneficial effect on the risk of heart failure



- ❖ **Metformin**
- ❖ **SGLT-2 inhibitors** (empagliflozin, canagliflozin)

SGLT2 inhibitors

A paradigm shift

Established

**SGLT2 inhibitors:
Beneficial for
prevention of HF in
patients with T2D.**

Future?

**SGLT2 inhibitors:
Beneficial for
treatment of HF in
patients without
T2D?**

kardiorenální efekt SGLT2

nefro
protekce

hospitali-
zace
pro SS

velké
nežádoucí
KV příhody

DM
a
potvrzené
KV onemocnění

sekundární prevence

SGLT2 snižují SS
jsou nefroprotektivní a snižují KV příhody

DM a vícečetné rizikové faktory

primární prevence

SGLT2 snižují SS
jsou nefroprotektivní, ale nesnižují KV příhody

SGLT2 inhibitory posun v indikacích

současnost

SGLT2 inhibitory
prospěšné v prevenci SS
u nemocných s DM

budoucnost?

SGLT2 inhibitor
prospěšné v léčbě SS
u nemocných bez DM

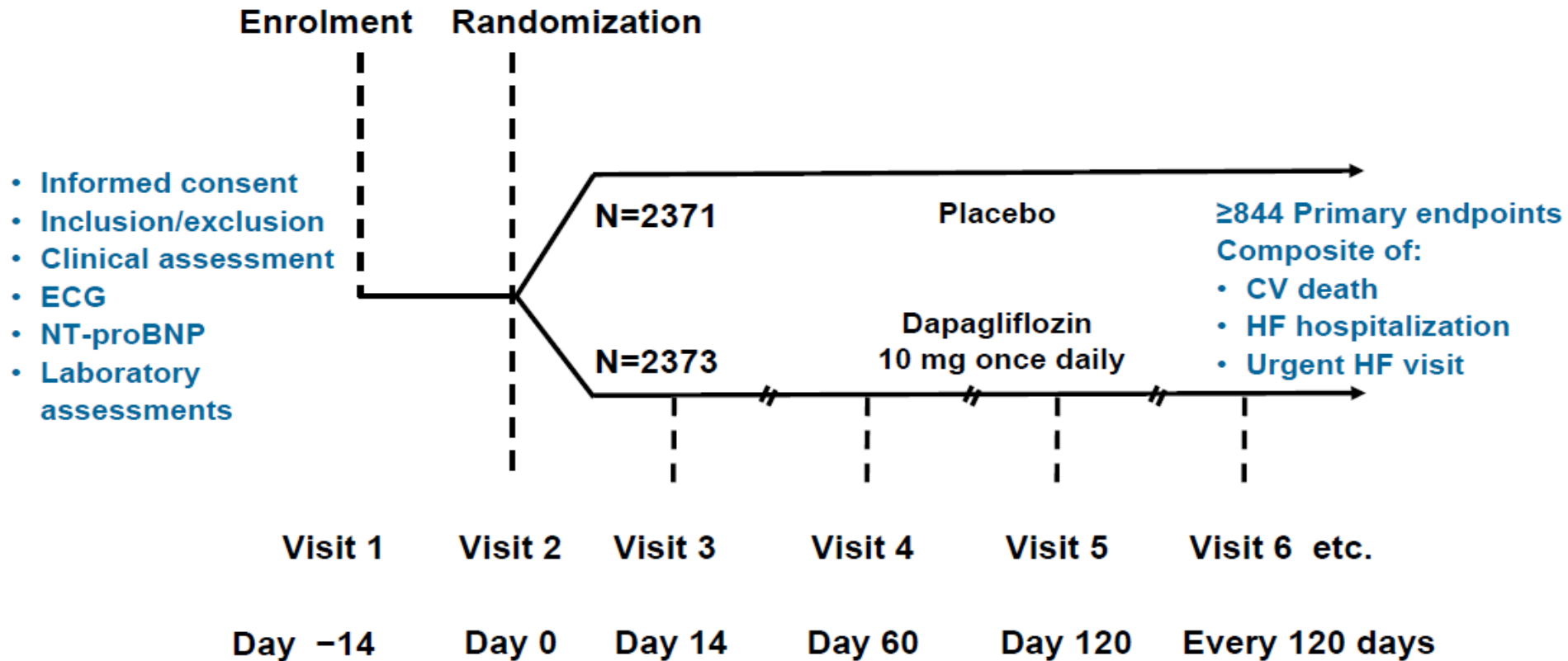
Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

John McMurray

BHF Cardiovascular Research Centre,
University of Glasgow & Queen Elizabeth
University Hospital, Glasgow



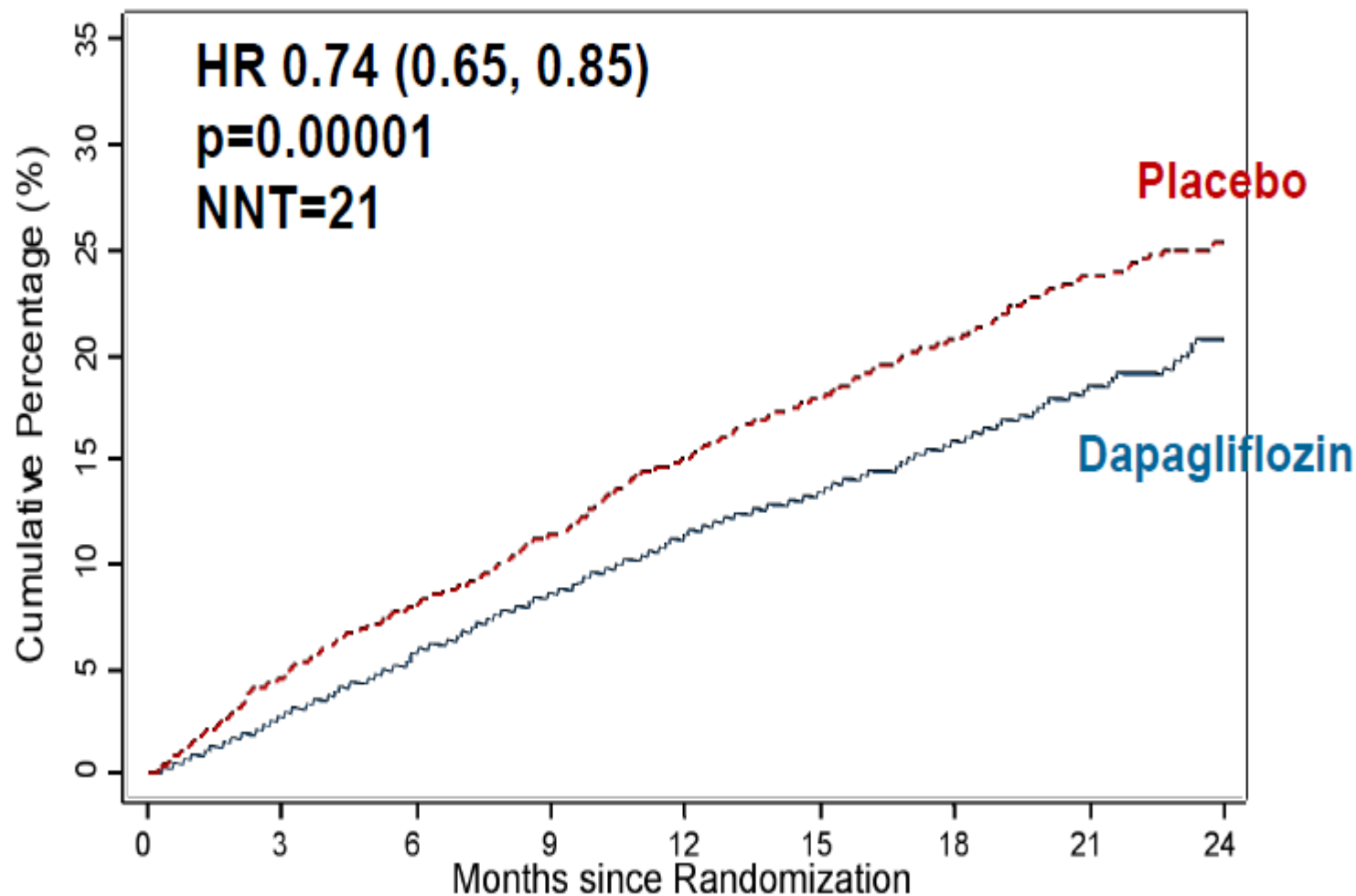
DAPA-HF Design



Pacienti se srdečním selháním s i bez diabetu

Primary composite outcome

CV Death/HF hospitalization/Urgent HF visit



Number at Risk

Dapagliflozin	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Placebo	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

Change in recommendations

2013	2019
BP targets	
BP target <140/85 mmHg for all	Individualized BP targets are recommended SBP to 130 mmHg and, if well tolerated, <130 mmHg, but not <120 mmHg In older people (>65 years) target SBP to a range of 130 - 139 mmHg DBP to <80 mmHg but not <70 mmHg On-treatment SBP to <130 mmHg should be considered for patients at high risk of cerebrovascular events or diabetic kidney disease
Lipid targets	
In DM at high CV risk, an LDL-C target of <2.5 mmol/L (<100 mg/dL) In DM at very high CV risk, an LDL-C target of <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) is recommended	In patients with T2DM at moderate CV risk, an LDL-C target of <2.5 mmol/L (<100 mg/dL) is recommended In patients with T2DM at high CV risk, an LDL-C target of <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) is recommended In patients with T2DM at very high CV risk, an LDL-C target of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) is recommended
Antiplatelet therapy	
Aspirin for primary prevention is not recommended in DM at low CVD risk	Aspirin (75 - 100 mg/day) for primary prevention may be considered in patients with DM at very high/high risk in the absence of clear contraindications Aspirin for primary prevention is not recommended in patients with DM at moderate CV risk
Glucose-lowering treatment	
Metformin should be considered as first-line therapy in patients with DM	Metformin should be considered in overweight patients with T2DM without CVD and at moderate CV risk

Glucose-lowering treatment

Empagliflozin, canagliflozin, or dapagliflozin are recommended in patients with T2DM and CVD, or at very high/high CV risk, to reduce CV events

Empagliflozin is recommended in patients with T2DM and CVD to reduce the risk of death

Liraglutide, semaglutide, or dulaglutide are recommended in patients with T2DM and CVD, or very high/high CV risk, to reduce CV events

Liraglutide is recommended in patients with T2DM and CVD, or at very high/high CV risk, to reduce the risk of death

Saxagliptin is not recommended in patients with T2DM and a high risk of HF

SGLT2 jsou lékem první volby u diabetiků s KV onemocněním

SGLT2 v budoucnosti budou lékem na srdeční selhání

I u pacientů bez diabetes mellitus

Děkuji za pozornost

