https://trungtamthuoc.com/

Cập nhật điều trị suy tim từ những bằng chứng - khuyến cáo mới

SC-VN-01429
Bài báo cáo được tài trợ bởi Boehringer Ingelheim vì mục đích cập nhật thông tin y khoa

https://trungtamthuoc.com/

Disclaimer

- This presentation is for scientific communication only and not intended to be promoted or recommending any indication, dosage or other claim not cover in the MoH-approved product information
- Empagliflozin is currently not indicated for heart failure treatment
- This presentation is financially supported by Boehringer Ingelheim.

https://trungtamthuoc.com/

Nội dung

1. Gánh nặng trong điều trị Suy tim hiện tại, đặc biệt ở BN ĐTĐ
2. Bằng chứng mới của thuốc SGLT-2i làm thay đổi tiếp cận điều trị ĐTĐ cũng như điều trị suy tim
3. Cập nhật các hướng dẫn quốc tế và cách tiếp cận mới hiện nay về vai trò của SGLT-2i trong điều trị suy tim

https://trungtamthuoc.com/

Gánh nặng suy tim trên toàn cầu

>60 triệu người mắc[1]

Suy tim

#1 Nguyên nhân nhập viện đầu tiên ở BN > 65 tuổi[2]

24% BN tái nhập viện trong vòng 30 ngày kể từ khi xuất viện[3]

HF*p*EF

~50% tổng số BN suy tim [6]

Là "khoảng xám" trong điều trị[7]

Bệnh đồng mắc

74% BN suy tim có ít nhất 1 bệnh đồng mắc [4]

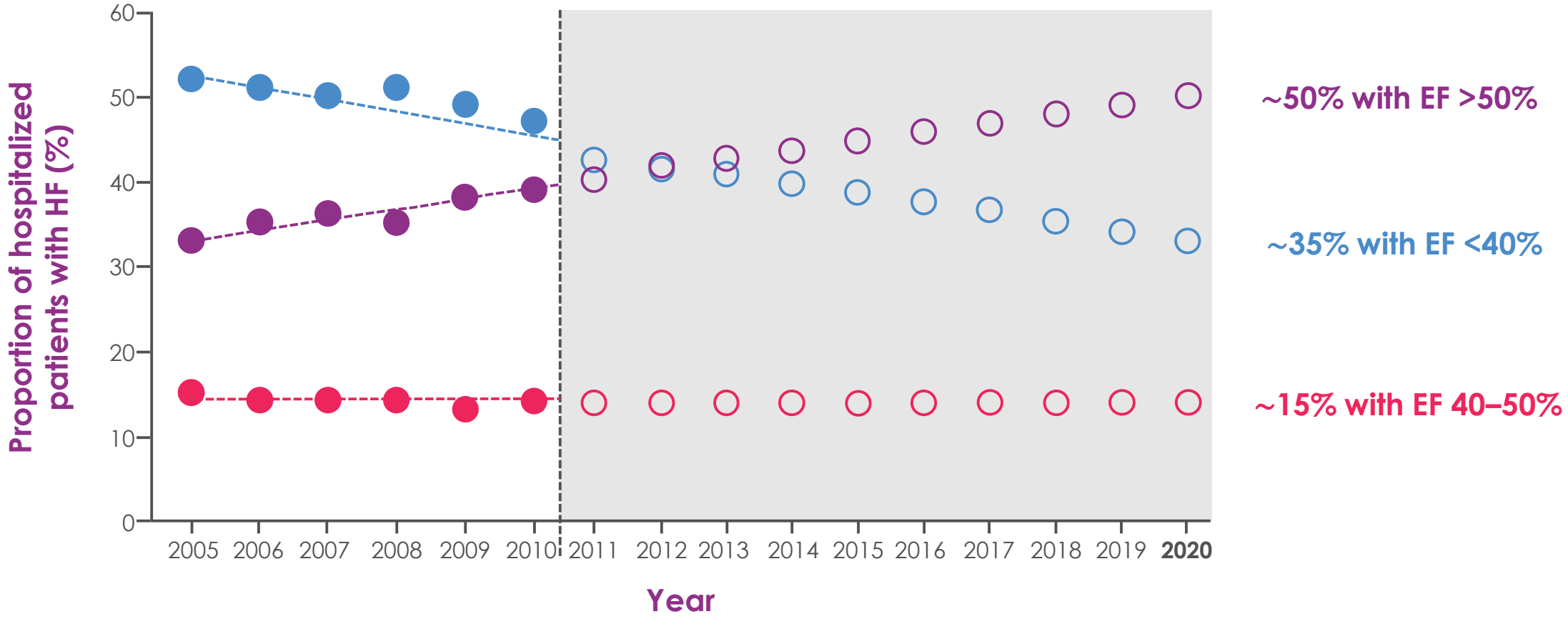
Bệnh đồng mắc là dấu chỉ làm xấu đi tiên lượng của BN[5]

HF, heart failure

1. GBD Study. *Lancet* 2017;390;1211–1259; 2. Azad N *et al. J Geriatr Cardiol* 2014;11:329–337; 3. Krumholz HM *et al. Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:407–413; 4. van Deursen VM *et al. Eur J Heart Fail* 2014;6:103–111; 5. Ponikowski P *et al. Eur Heart J* 2016;37:2129–2200; 6. Savarese G *et al. Card Fail Rev* 2017;3:7–11; 7. Roh J *et al. Circ Res* 2017;120;1253–1245

https://trungtamthuoc.com/

The proportion of hospitalized patients with HFpEF is projected to increase over time



EF, ejection fraction; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction.
Oktay AA *et al. Curr Heart Fail Rep.* 2013;10:401.

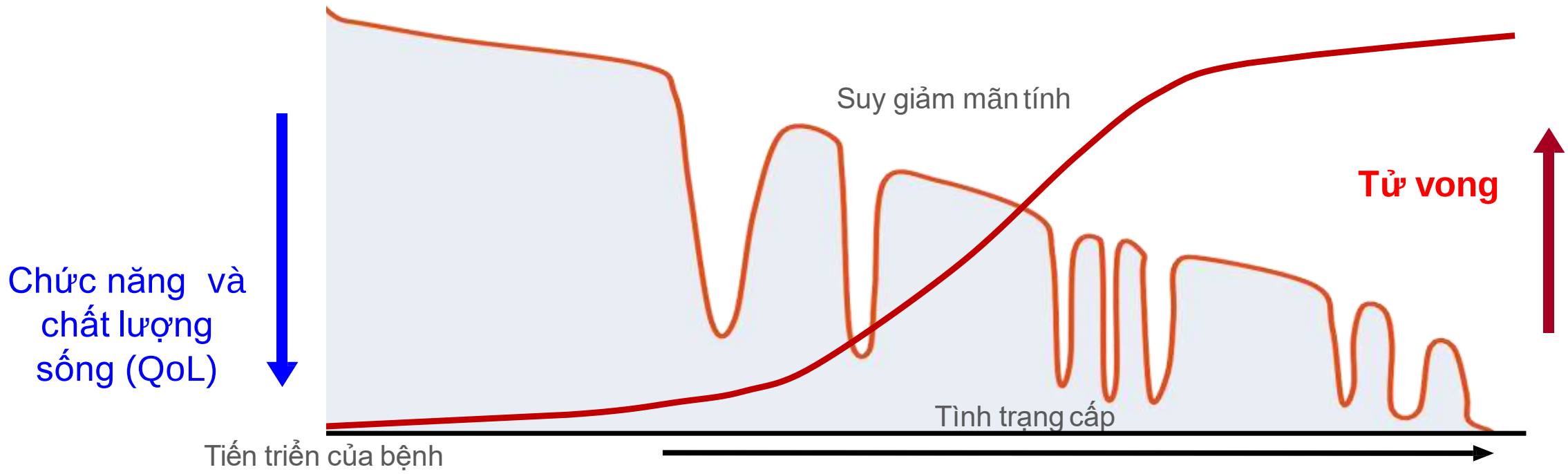
FOR INTERNAL USE ONLY. STRICTLY CONFIDENTIAL. DO NOT COPY, DETAIL, OR DISTRIBUTE EXTERNALLY.

Suy tim là bệnh tiến triển với bệnh suất và tử suất cao

https://trungtamthuoc.com/

ACROSS HF

- Với mỗi tình trạng cấp tính, tổn thương cơ tim làm xấu đi chức năng thất trái.
- Diễn tiến liên tục với nhiều lần suy tim cấp làm tăng tỉ lệ nhập viện và tử vong.



Adapted from Gheorghiade et al. 2005

Ahmed et al. Am Heart J 2006;151:444–50; Gheorghiade et al. Am J Cardiol 2005;96:11G–17G Gheorghiade & Pang. J Am Coll Cardiol 2009;53:557–73; Holland et al. J Card Fail 2010;16:150–6 Muntwyler et al. Eur Heart J 2002;23:1861–6

https://trungtamthuoc.com/

3 mục tiêu chính trong điều trị HFrEF:

(i) reduction in mortality,

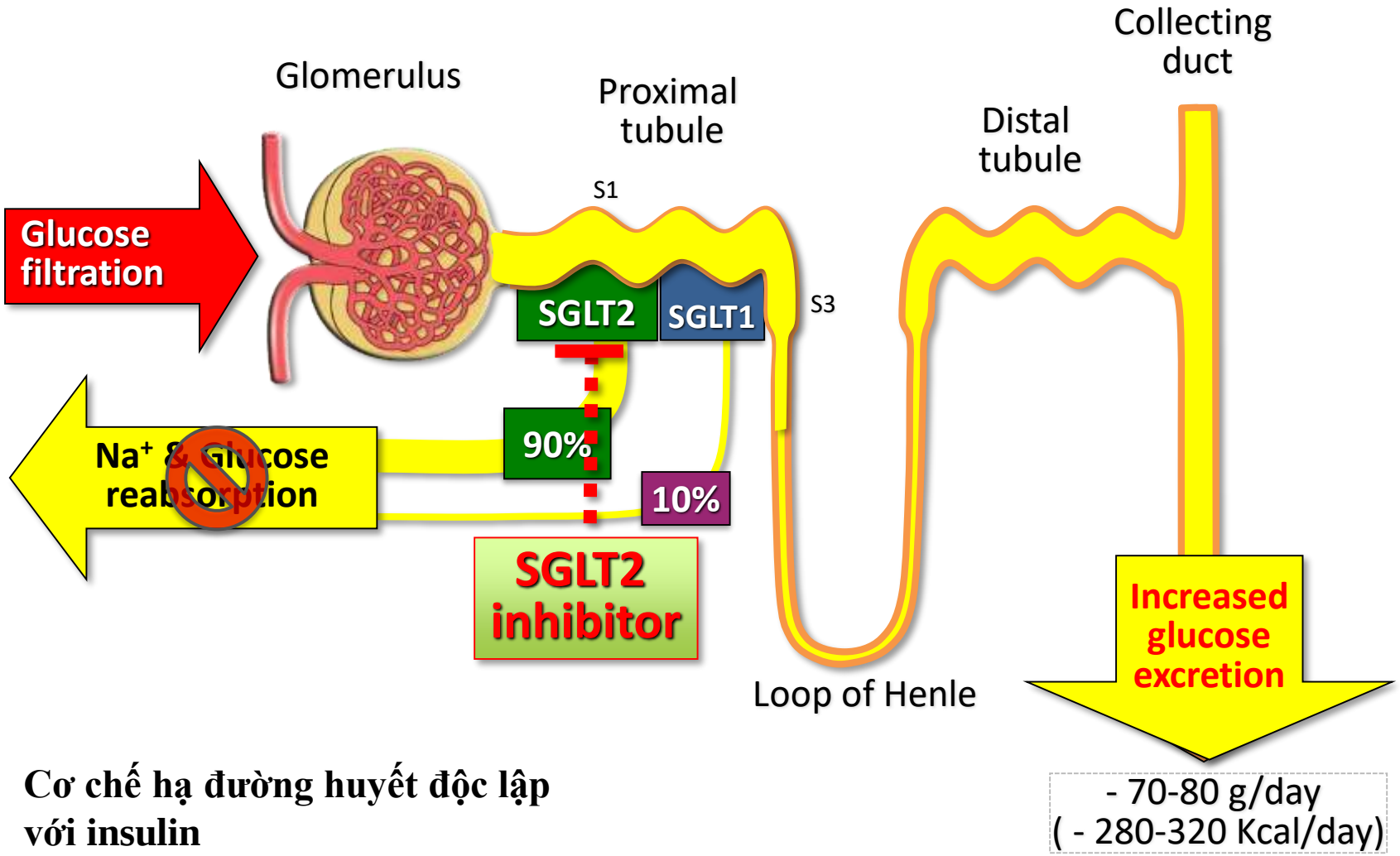
(ii) prevention of recurrent hospitalizations due to worsening HF

(iii) improvement in clinical status, functional capacity, and QoL.

ESC 2021 HF guidelines, European Heart Journal (2021) 00, 1128

https://trungtamthuoc.com/

Cơ chế tác dụng của SGLT-2i, khởi đầu ở BN ĐTĐ



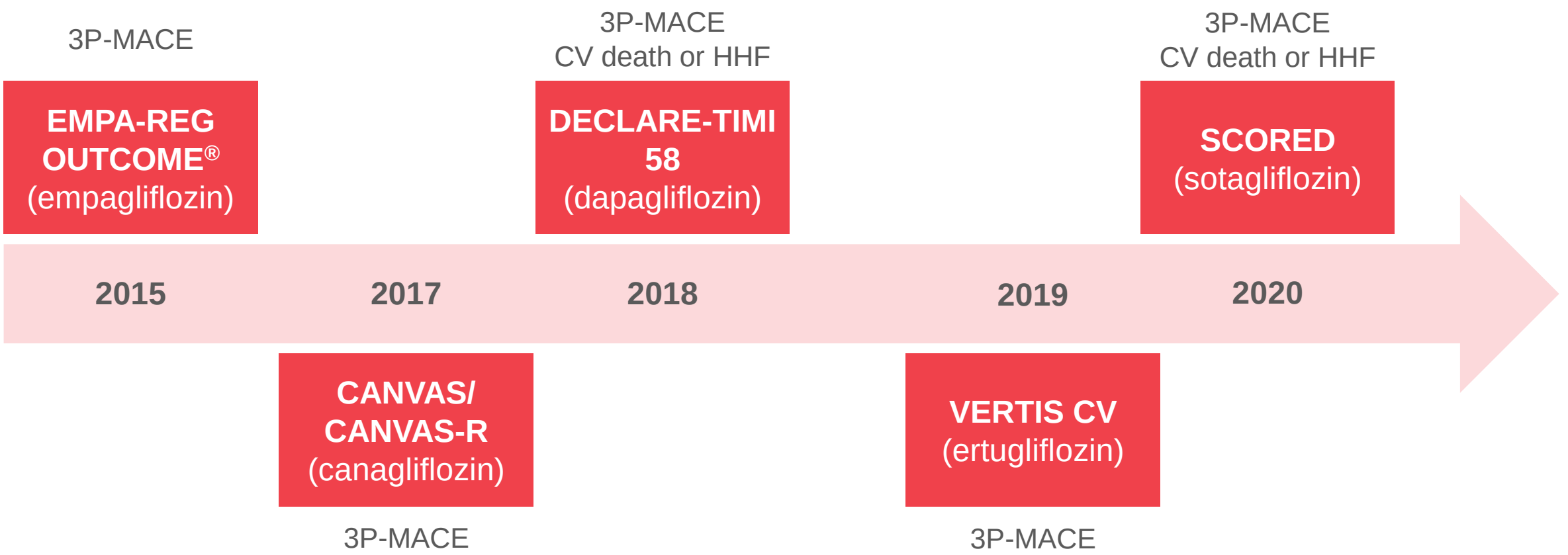
Cơ chế hạ đường huyết độc lập với insulin

Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001;280:F10-F18; Lee YJ *et al. Kidney Int Suppl.* 2007;106:S27-S35; Han S. *Diabetes.* 2008;57:1723-1729.

https://trungtamthuoc.com/

Thời gian các thử nghiệm CVOTs của SGLT-2i được công bố[1–5]

CVOTs are RCTs that are **primarily designed to assess CV outcomes**, typically with a composite primary outcome, such as 3P-MACE (CV death, non-fatal stroke or non-fatal myocardial infarction).



3P-MACE, 3-point major adverse CV event; CV, cardiovascular; CVOT, CV outcomes trial; HHF, hospitalisation for heart failure; SGLT2, sodium–glucose transporter 2.

1. Zinman et al. N Engl J Med 2015;373:2117–28. 2. Neal et al. N Engl J Med 2017;377:644–57. 3. Wiviott et al. N Engl J Med 2018;doi:10.1056/NEJMoa1812389. 4. NCT01986881. 5. NCT03315143.

https://trungtamthuoc.com/

SGLT2i đã chứng minh lợi ích tim mạch-thận ở BN ĐTĐ có nguy cơ TM cao qua các CVOTs

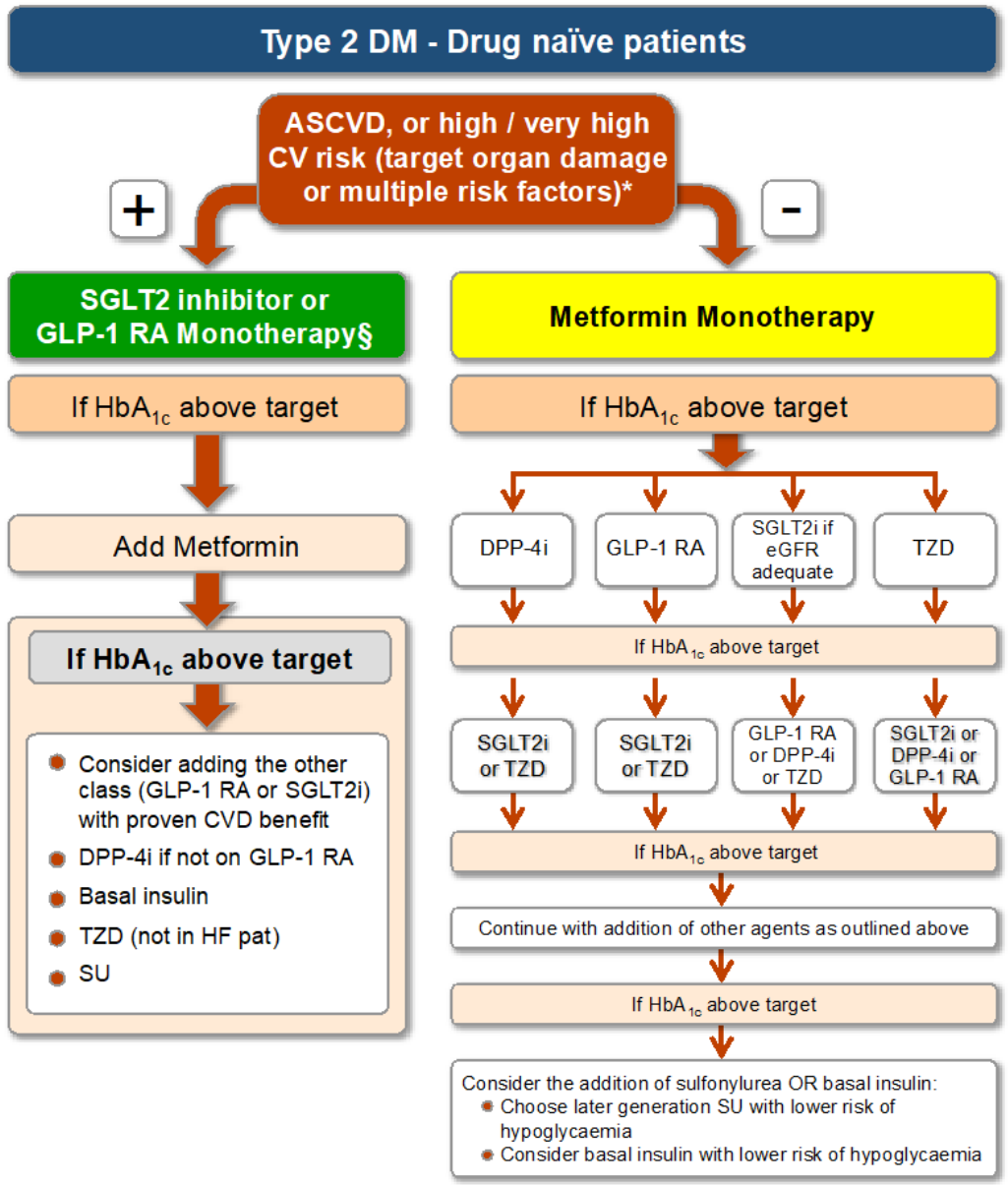
	MACE HR (95% CI)	CV Death HR (95% CI)	HHF HR (95% CI)	Renal outcomes HR (95% CI)
EMPA-REG OUTCOME[1]	**0.86** (0.74, 0.99)	**0.62** (0.49, 0.77)	**0.65** (0.50, 0.85)	**0.54** (0.40, 0.75)
CANVAS Program[2]	**0.86** (0.75, 0.97)	**0.87** (0.72, 1.06)	**0.67** (0.52, 0.87)	**0.60** (0.47, 0.77)
DECLARE-TIMI 58[3]	**0.93** (0.84, 1.03)	**0.98** (0.82 ,1.17)	**0.73** (0.61, 0.88)	**0.53** (0.43, 0.66)
VERTIS CV	**0.97** (0.85, 1.11)	**0.92** (0.77, 1.11)	**0.70** (0.54, 0.90)	**0.81** (0.64, 1.03)

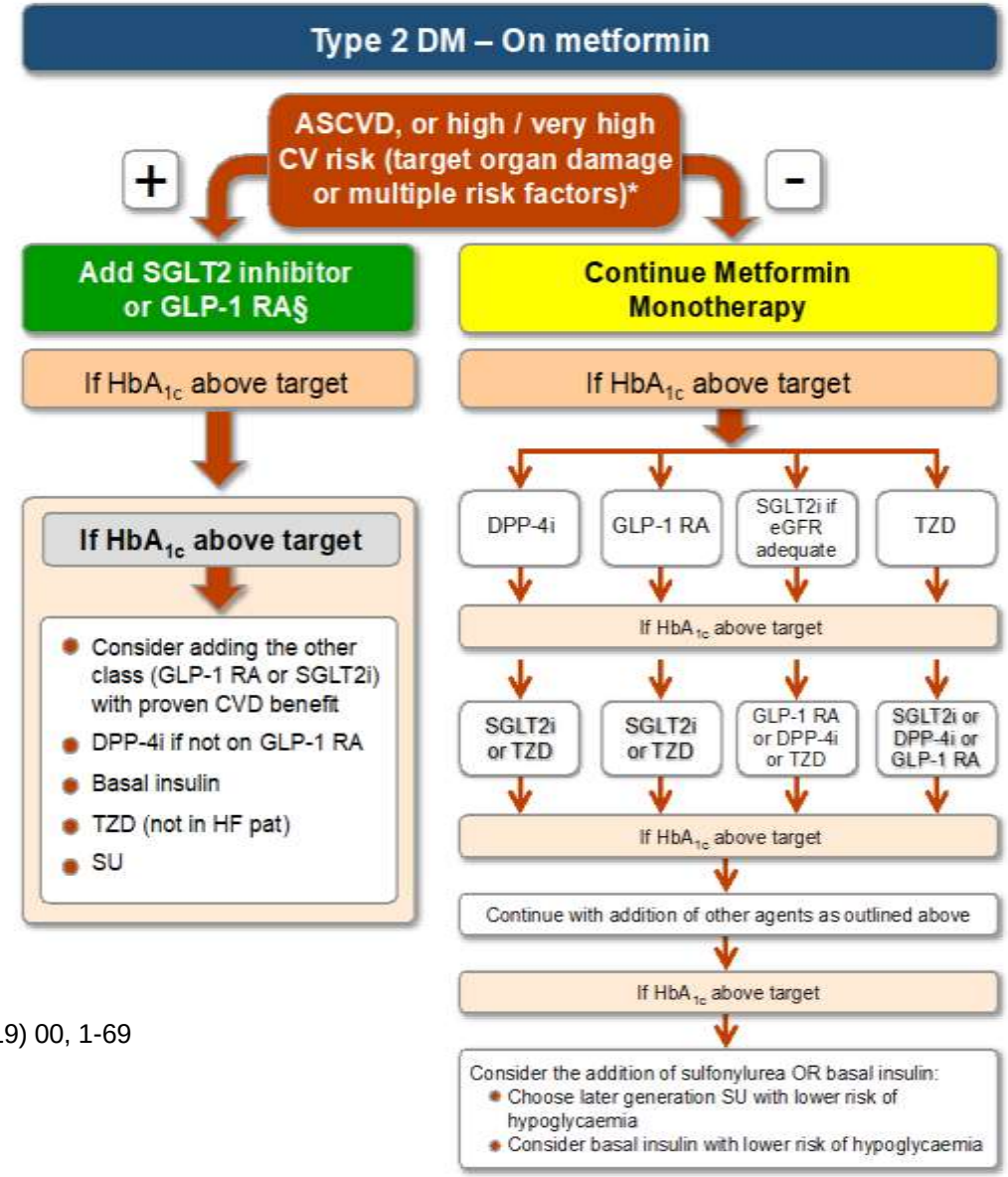
CV, cardiovascular; HHF, hospitalization for heart failure; MACE, major adverse cardiovascular events.

1. Zinman B et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128. 2. Neal B et al. *N Engl J Med* 2017;377:644-657. 3. Wiviott SD et al. *N Engl J Med* 2019;380:347-357.

https://trungtamthuoc.com/

Phác đồ điều trị ở BN ĐTĐ típ 2 có bệnh tim mạch xơ vữa hoặc nguy cơ tim mạch cao/rất cao:
SGLT2i ngang vị trí với Metformin trên BN ASCVD, nguy cơ cao/rất cao BTM





European Heart Journal (2019) 00, 1-69

https://trungtamthuoc.com/

KHUYẾN CÁO THUỐC HẠ ĐƯỜNG HUYẾT Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG	Class	Level
Nhóm ức chế SGLT2		
Empagliflozin, Canagliflozin, hoặc dapagliflozin được khuyến cáo ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 kèm bệnh tim mạch, hoặc nguy cơ tim mạch cao/ rất cao để **giảm biến cố tim mạch**	I	A
Empagliflozin được khuyến cáo ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 kèm bệnh tim mạch để **giảm nguy cơ tử vong**	I	B
Nhóm đồng vận GLP1		
Liraglutide, semaglutide, hoặc dulaglutide được khuyến cáo ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 kèm bệnh tim mạch hoặc nguy cơ tim mạch cao/ rất cao để giảm biến cố tim mạch	I	A
Liraglutide được khuyến cáo ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 kèm bệnh tim mạch hoặc nguy cơ tim mạch cao/ rất cao để giảm nguy cơ tử vong	I	B
Nhóm Biguanide		
Metformin nên được cân nhắc ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 thừa cân, không kèm bệnh tim mạch và có nguy cơ tim mạch trung bình	IIa	C
Insulin		
Kiểm soát đường huyết với insulin nên được cân nhắc ở bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp kèm tăng đường huyết nặng (>10 mmol/L hoặc >180 mg/dL) với mục tiêu theo bệnh đồng mắc should be considered in patients with ACS with significant hyperglycaemia (>10 mmol/L or >180 mg/dL), with the target adapted according to comorbidities	IIa	C
Thiazolidinedione		
Thiazolidinedione không được khuyến cáo ở bệnh nhân kèm suy tim	III	A
Ức chế DPP4		
Saxagliptin is not recommended in patients with T2DM and a high risk of HF	III	B

European Heart Journal (2019) 00, 1-69

https://trungtamthuoc.com/

Thay đổi tiếp cận điều trị BN ĐTĐ

Truyền thống

TẬP TRUNG QUẢN LÝ ĐƯỜNG HUYẾT

Tiếp cận mới

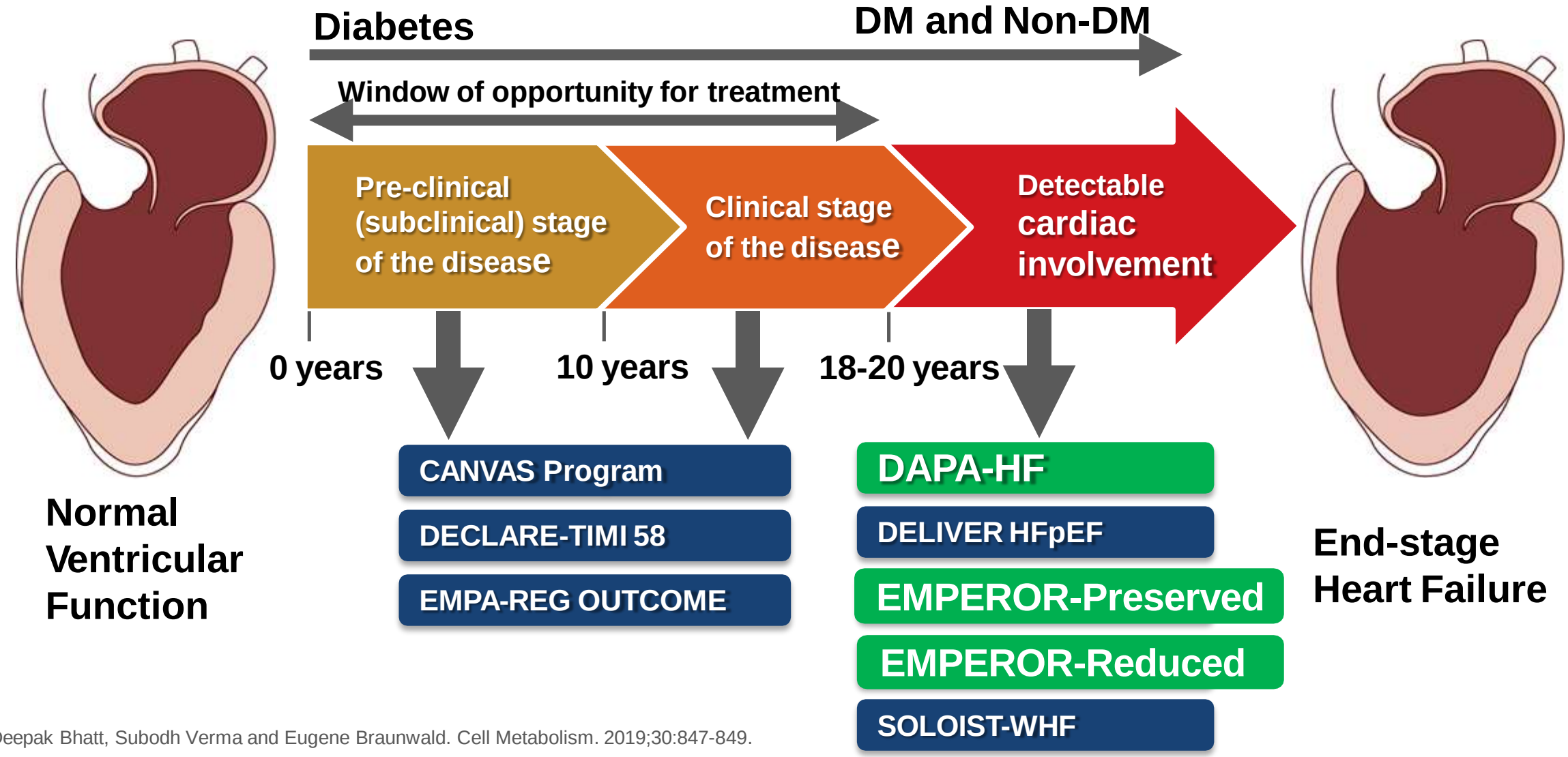
GIẢM BIẾN CỐ TIM MẠCH VÀ TỬ VONG

CAN THIỆP ĐA YẾU TỐ
(KIỂM SOÁT HUYẾT ÁP, STATIN, GIẢM CÂN)
+
THUỐC GIẢM BIẾN CỐ TIM MẠCH
(SGLT-2 i / GLP-1 Agonist)
+
GIẢM HbA1c
(NHẰM GIẢM BC MẠCH MÁU NHỎ)

https://trungtamthuoc.com/

Dải lợi ích của SGLT-2i trên phổ rộng BN suy tim và ĐTĐ:

Từ dự phòng suy tim ở BN ĐTĐ tới điều trị suy tim, không chỉ ở BN ĐTĐ



Deepak Bhatt, Subodh Verma and Eugene Braunwald. Cell Metabolism. 2019;30:847-849.

https://trungtamthuoc.com/

ESC 2020

EMPEROR-Reduced Trial

Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction

Milton Packer MD and Faiez Zannad MD, on behalf of the EMPEROR-Reduced Executive Committee, Trial Committees, Investigators and Coordinators

Baylor University Medical Center, Dallas TX, Imperial College, London UK
Université de Lorraine, Inserm INI-CRCT, CHRU, Nancy, France

Empagliflozin currently is not indicated for heart failure treatment

Packer et al. NEJM 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.

https://trungtamthuoc.com/

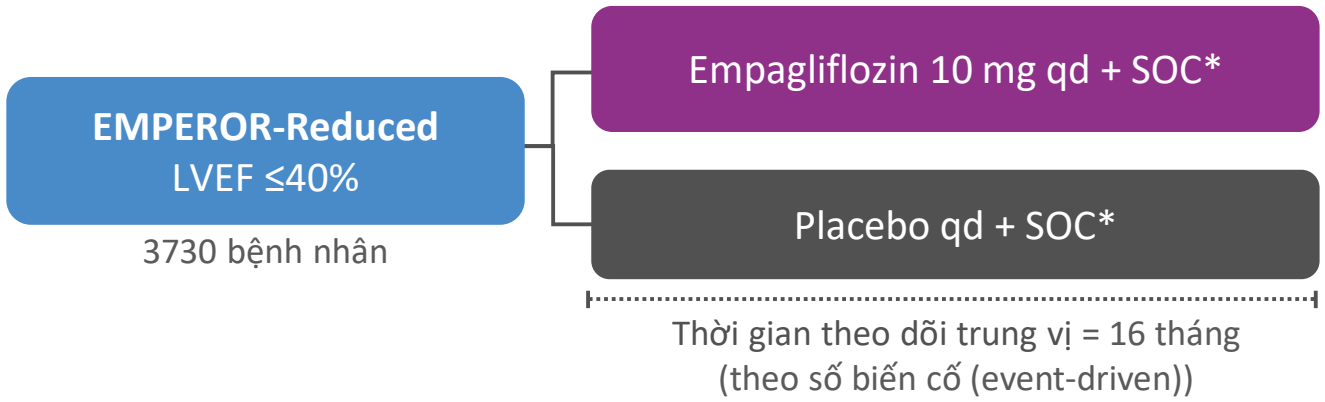
EMPEROR-Reduced: Thiết kế nghiên cứu

Thử nghiệm pha III mù đôi ngẫu nhiên đối chứng giả dược

Mục tiêu: Đánh giá tính an toàn và hiệu quả của empagliflozin so với giả dược khi thêm vào điều trị chuẩn theo hướng dẫn điều trị ở bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm

Dân số: ĐTĐ typ 2 và không ĐTĐ typ 2, tuổi ≥18, suy tim mạn (phân độ NYHA II–IV)

Thiết kế nghiên cứu [1–3]



3 Tiêu chí xác định ngay từ đầu [1,2]

1

TIÊU CHÍ CHÍNH

- Tử vong do tim mạch hoặc nhập viện do suy tim được thẩm định

2

3

TIÊU CHÍ THỨ PHÁT

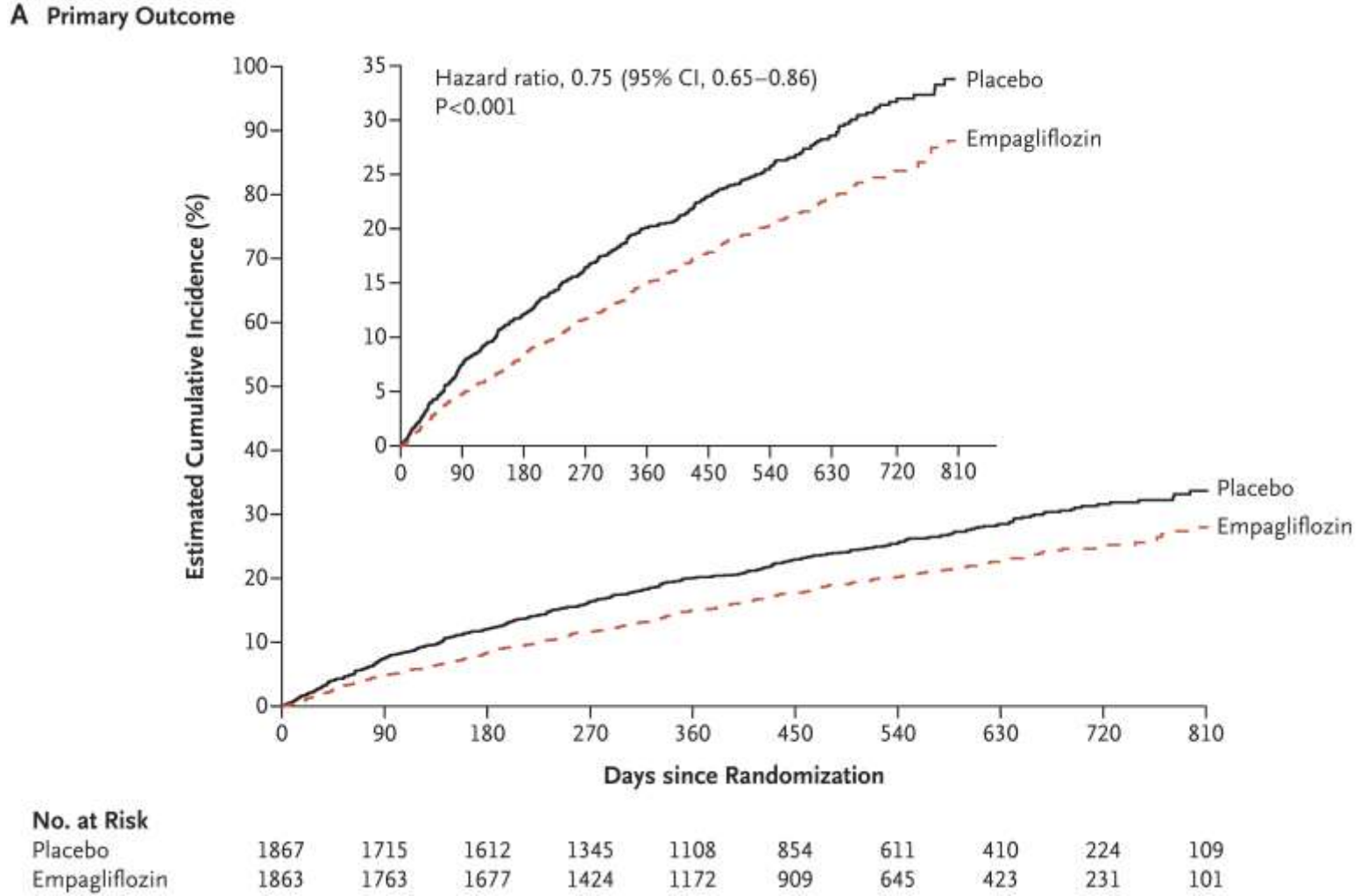
- Nhập viện do suy tim lần đầu và tái nhập viện được thẩm định
- Độ giảm eGFR

* Điều trị chuẩn theo hướng dẫn điều trị (Guideline-directed medical therapy)
CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR, estimated glomerular filtration rate
LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association; qd, once daily; SOC, standard of care; ĐTĐ, đái tháo đường

1. ClinicalTrials.gov. NCT03057977 (accessed Aug 2020); 2. Packer M *et al. Eur J Heart Fail* 2019;21:1270; 3. M. Packer, S. Anker, J. Butler et al. (2020). Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. New England Journal of Medicine. doi:10.1056/nejmoa2022190

https://trungtamthuoc.com/

EMPEROR-Reduced: Empagliflozin giúp giảm 25% biến cố tử vong do tim mạch hoặc nhập viện do suy tim



RRR 25%

ARR 5.2%

NNT = 19

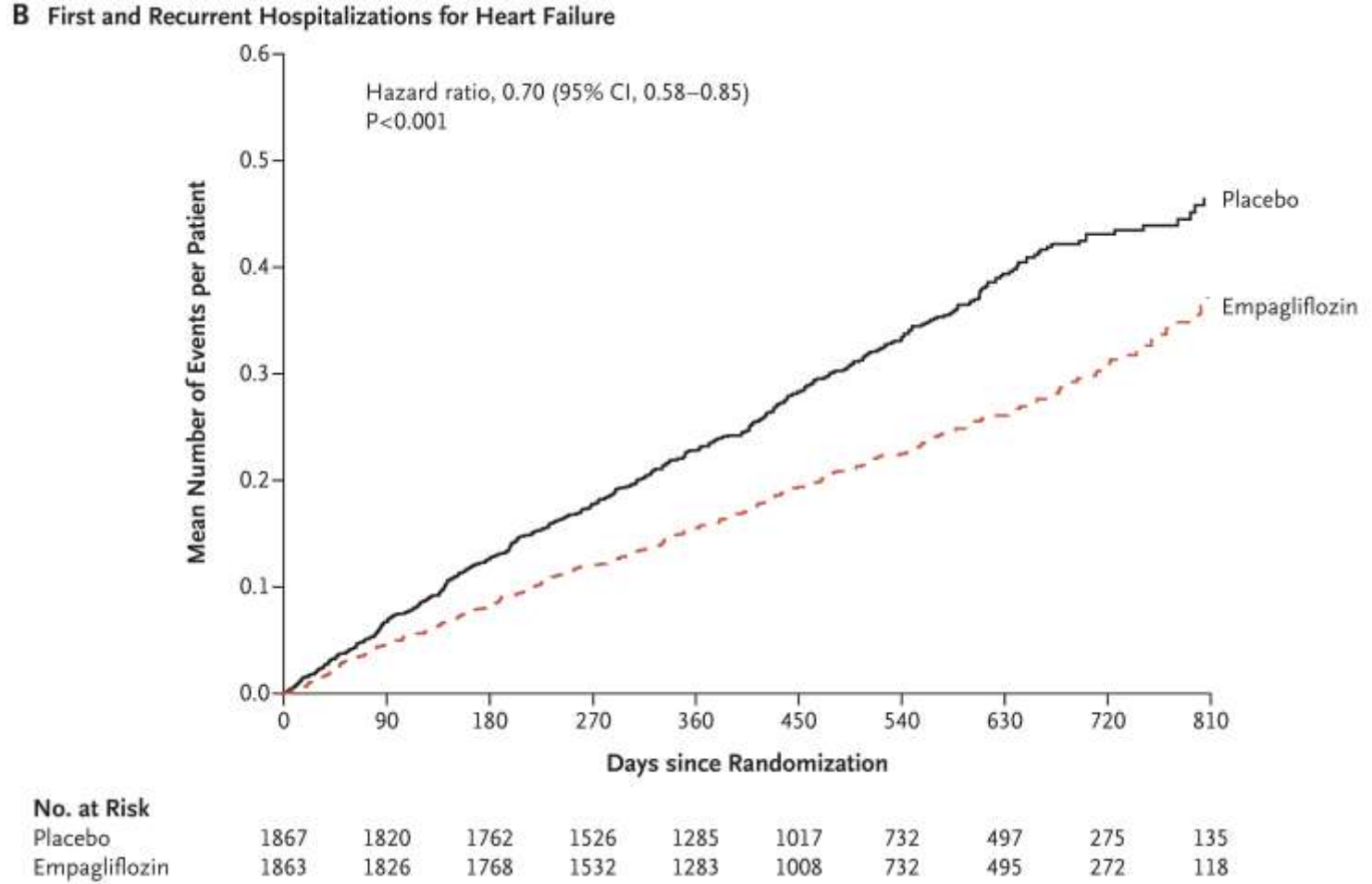
HR 0.75
(95% CI 0.65, 0.86)
p<0.001

Empagliflozin:
361 bệnh nhân có biến cố
Tỷ lệ: 15.8/100 bệnh nhân-năm
Placebo:
462 bệnh nhân có biến cố
Tỷ lệ: 21.0/100 bệnh nhân-năm

Cox regression model including covariates age, baseline eGFR, geographic region, baseline diabetes status, sex, LVEF and treatment
CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LVEF, left ventricular ejection fraction; ARR, absolute risk reduction; RRR, relative risk reduction. NNT: Number needed to treat
M. Packer, S. Anker, J. Butler et al. (2020). Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. doi:10.1056/nejmoa2022190

https://trungtamthuoc.com/

EMPEROR-Reduced: Empagliflozin làm giảm 30% tổng số lần nhập viện do suy tim lần đầu và tái nhập viện với p < 0.001



RRR 30%

HR 0.70
(95% CI 0.58, 0.85)
p<0.001

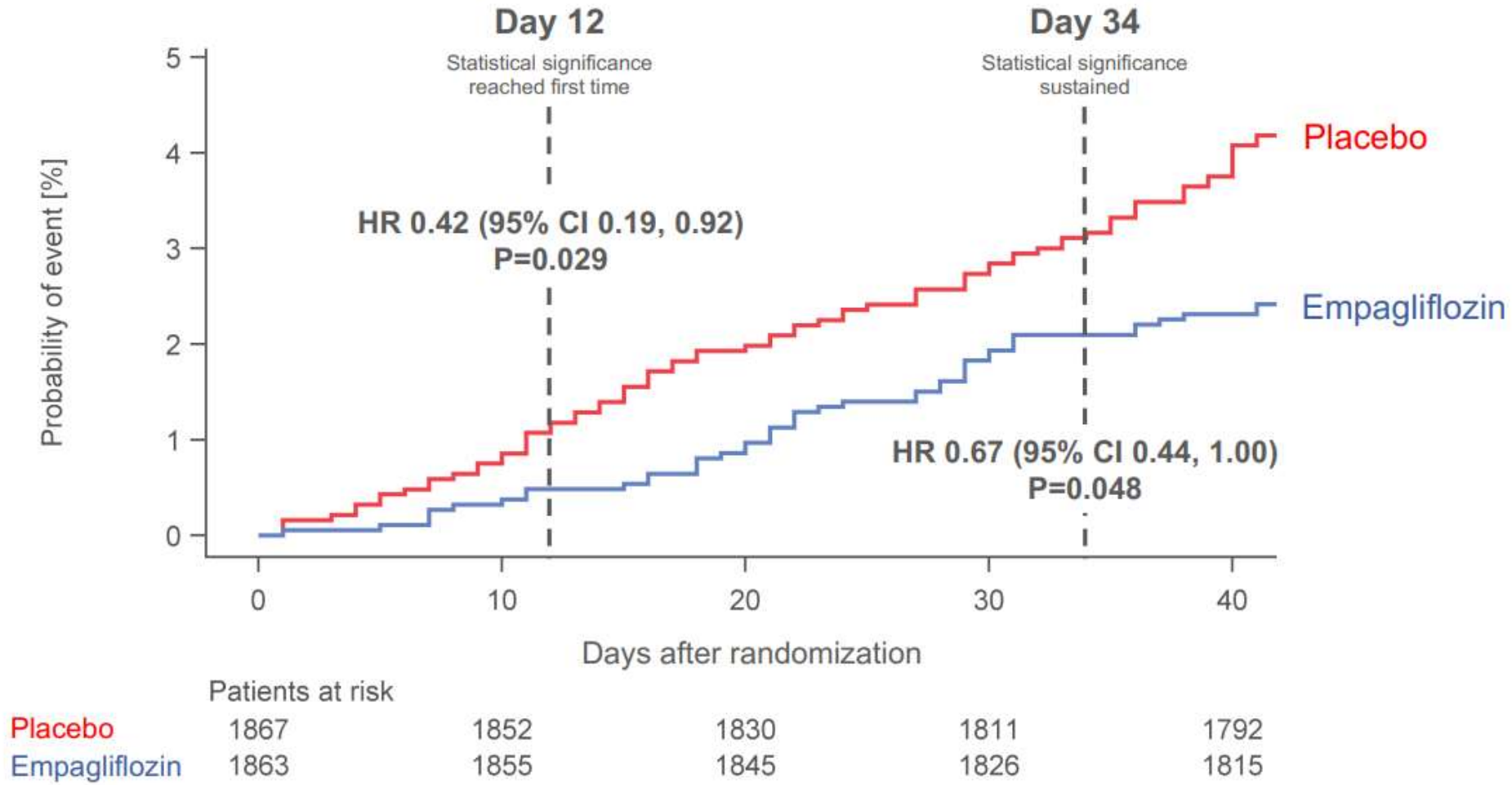
Empagliflozin: 388 biến cố
Placebo: 553 biến cố

Analysis of first and recurrent HHF accounting for CV death as terminal event using a joint frailty model. Model includes covariates age, baseline eGFR, treatment, region, baseline diabetes status, sex, and baseline LVEF, estimated dependence between adjudicated HHF and adjudicated CV death, and variance of frailty.
CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HHF, hospitalisation for heart failure; LVEF, left ventricular ejection fraction
M. Packer, S. Anker, J. Butler et al. (2020). Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. doi:10.1056/nejmoa2022190

Benefits on major outcomes with empagliflozin seen after only 12 days of treatment

https://trungtamthuoc.com/

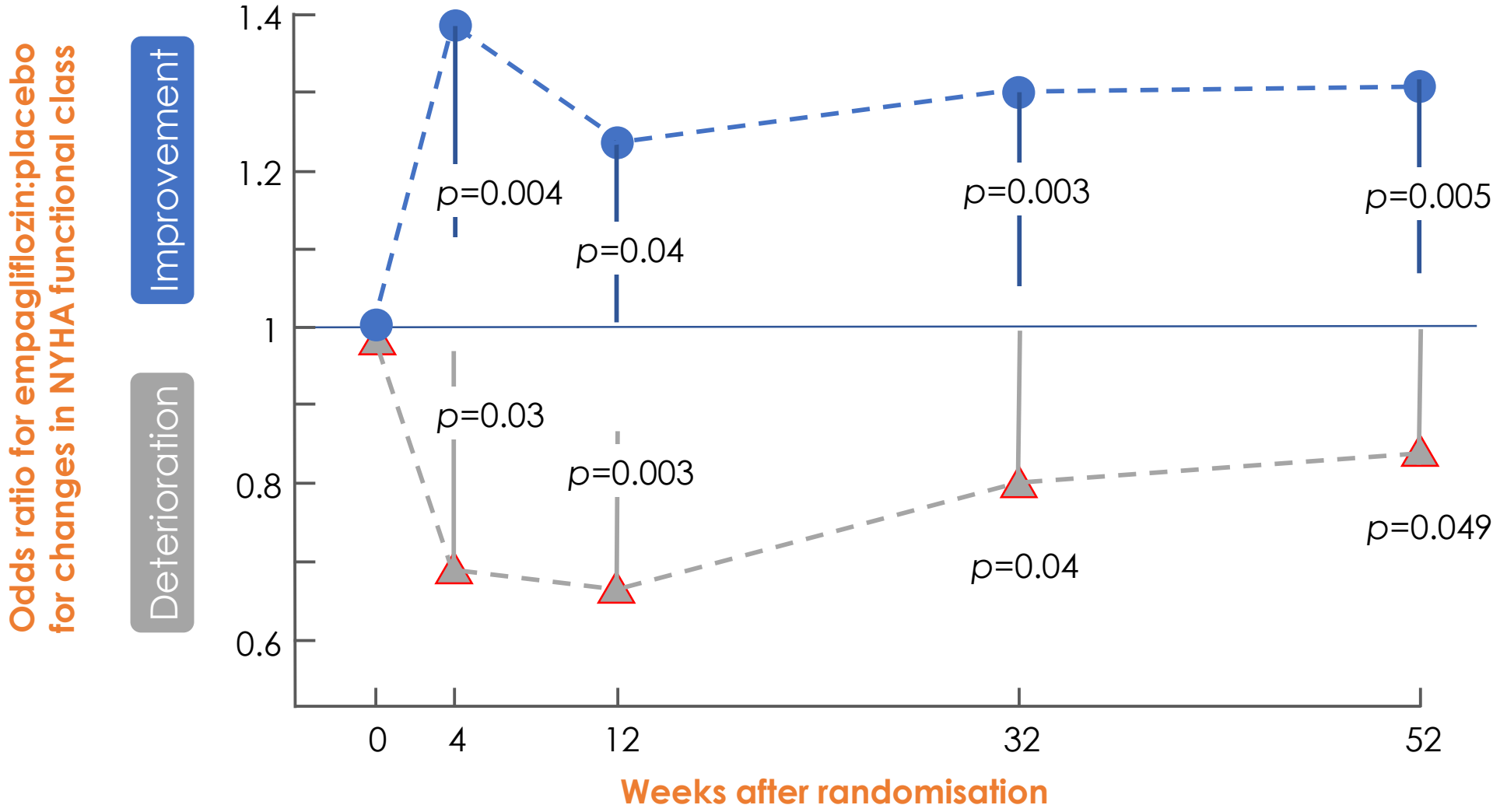
Time to first event analysis of all-cause mortality, heart failure hospitalization or emergent/urgent care visit for worsening heart failure



Circulation. 2021;143:326–336. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783

https://trungtamthuoc.com/

Lợi ích của empagliflozin theo phân độ NYHA, xuất hiện chỉ sau 4 tuần & duy trì ổn định trong suốt 1 năm



Packer M, et al. Circulation 2021; 143: 326-336.

https://trungtamthuoc.com/

Primary endpoint results of modern trials

	Active Arm		Placebo/comparator		HHF+CV death*		
	n (%)	Events/100 patient-yrs	n (%)	Events/100 patient-yrs	HR:	ARR†	NNT †
EMPEROR-Reduced[1]	361 (19.4%)	15.8	462 (24.7%)	21	0.75 (0.65, 0.86)	5.2	**19** Over 16 months
DAPA HF[2]	386 (16.3%)	11.6	502 (21.2%)	15.6	0.74 (0.65, 0.85)	4.9	21 Over 18 months
PARADIGM-HF[3,4]	914 (21.8)	10.5	1117 (26.5%)	13.2	0.80 (0.73, 0.87)	4.7	21 Over 27 months
VICTORIA[5]	897 (35.5%)	33.6	972 (38.5%)	37.8	0.90 (0.82, 0.98)	3	36 Over 11 months

Comparison of studies should be interpreted with caution due to differences in study design, populations and methodology

*The primary end-point for DAPA-HF was a composite of worsening heart failure or CV death. An episode of worsening heart failure was defined as either an unplanned hospitalisation or as an urgent visit resulting in intravenous therapy for heart failure. †ARR and NNT information is unpublished and has been calculated. ARR was estimated as the absolute difference in the proportion of events by treatment arm. NNT=1/ARR

ARR, absolute risk reduction; HHF, hospitalisation for heart failure; NNT, number needed to treat; yrs, years

1. Packer et al. NEJM 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.; 2. McMurray JJV *et al. N Engl J Med*. 2019;381:1995; 3. McMurray JJV, *et al. N Engl J Med*. 2014;371:993; Butler J *et al. Circulation*. 2020;doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047086;
5. Armstrong PW *et al. N Engl J Med*. 2020;382:1883

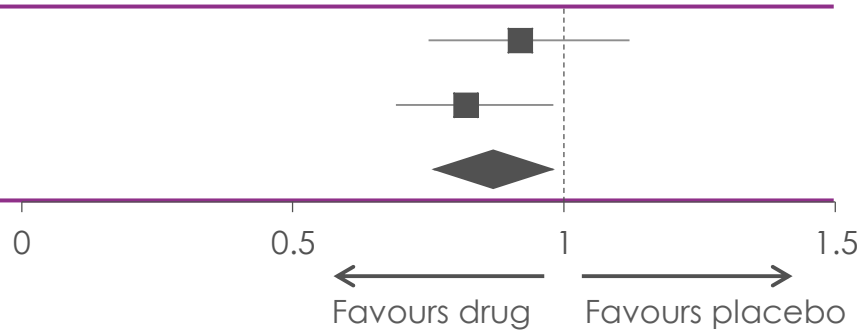
https://trungtamthuoc.com/

Meta-analysis of DAPA-HF and EMPEROR-Reduced

CV death

Trial	SGLT2i, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	HR (95% CI)
EMPEROR-Reduced	187/1863 (10.0)	202/1867 (10.8)	0.92 (0.75, 1.12)
DAPA-HF	227/2373 (9.6)	273/2371 (11.5)	0.82 (0.69, 0.98)
Total			0.86 (0.76, 0.98)

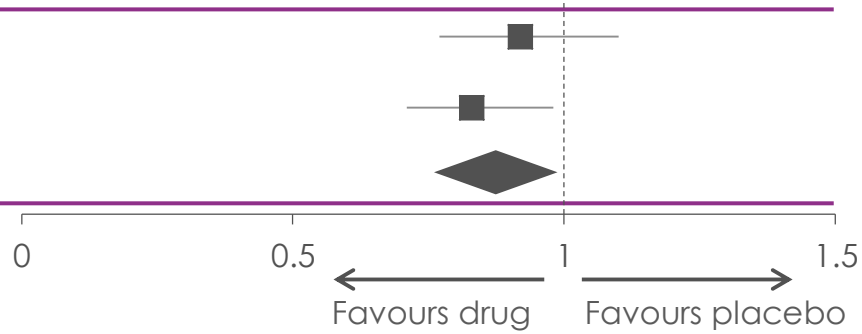
Test for overall treatment effect, *p*=0.027
Test for heterogeneity of effect, *p*=0.40



All-cause death

Trial	SGLT2i, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	HR (95% CI)
EMPEROR-Reduced	249/1863 (13.4)	266/1867 (14.2)	0.92 (0.77, 1.10)
DAPA-HF	276/2373 (11.6)	329/2371 (13.9)	0.83 (0.71, 0.97)
Total			0.87 (0.77, 0.98)

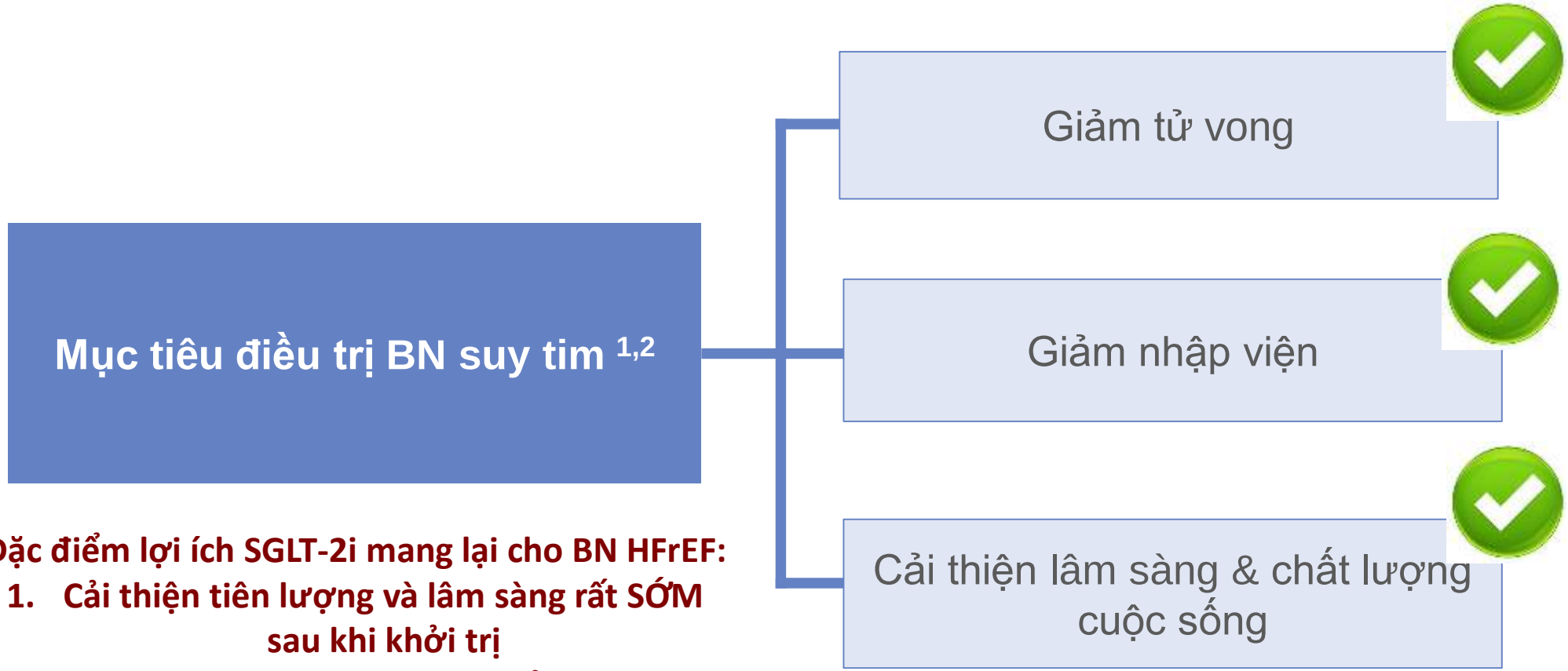
Test for overall treatment effect, *p*=0.018
Test for heterogeneity of effect, *p*=0.39



HF, heart failure; SGLT2i, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor
Zannad et al. The Lancet 2020. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31824-9

https://trungtamthuoc.com/

SGLT2i đáp ứng mục tiêu điều trị suy tim (HFrEF)



Đặc điểm lợi ích SGLT-2i mang lại cho BN HFrEF:

1. **Cải thiện tiên lượng và lâm sàng rất SỚM sau khi khởi trị**
2. **Độc lập tình trạng ĐTĐ của BN**
3. **An toàn và dung nạp tốt**

HF, heart failure; HF*r*EF, heart failure with reduced ejection fraction

1. McMurray JJ *et al. Eur Heart J* 2012;33:1787; 2. Yancy CW *et al*. *Circulation* 2013;128:e240; 3. McMurray JJ, Pfeffer MA. *Lancet* 2005;365:1877

https://trungtamthuoc.com/

Drugs recommended in all patients with HFrEF

Recommendations	Class[a]	Level[b]
ACEi is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitilization and death.	I	A
Beta-blocker is recommended for patients with stable HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A
MRA is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.		
Dapagliflozin or empagliflozin are recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACEi in patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	B

New!

ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; HF, heart failure; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist.

ESC 2021 HF guidelines, European Heart Journal (2021) 00, 1128

[a]Class of recommendation. [b]Level of evidence

FOR INTERNAL USE ONLY. STRICTLY CONFIDENTIAL. DO NOT COPY, DETAIL, OR DISTRIBUTE EXTERNALLY.

https://trungtamthuoc.com/

Pharmacological treatments to be considered in patients with (NYHA class II–IV) HFmrEF

Recommendations	Class[a]	Level[b]
Diuretics are recommended in patients with congestion and HFmrEF in order to alleviate symptoms and signs.	I	C
An ACE-I may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	IIb	C
A beta-blocker may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	IIb	C
An MRA may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	IIb	C
Sacubitril/valsartan may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	IIb	C

[a]Class of recommendation. [b]Level of evidence

HF, heart failure; LVEF, left ventricular ejection fraction; TSAT, transferrin saturation.

ESC 2021 HF guidelines, European Heart Journal (2021) 00, 1128

https://trungtamthuoc.com/

Recommendations for treatment of patients with heart failure with preserved ejection fraction

Recommendations	Class[a]	Level[b]
Screening for, and treatment of, aetiologies, and cardiovascular and non-cardiovascular comorbidities is recommended in patients with HFpEF.	I	C
Diuretics are recommended in congested patients with HFpEF in order to alleviate symptoms and signs.	I	C

There are no treatments indicated to reduce the risk of HHF or CV death

[a]Class of recommendation. [b]Level of evidence.
CV, cardiovascular; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HHF, hospitalization for heart failure.

FOR INTERNAL USE ONLY. STRICTLY CONFIDENTIAL. DO NOT COPY, DETAIL, OR DISTRIBUTE EXTERNALLY.
ESC 2021 HF guidelines, European Heart Journal (2021) 00, 1128

https://trungtamthuoc.com/

EMPEROR-Preserved – Study Design

Phase III randomised double-blind placebo-controlled trial

Aim: to evaluate efficacy and safety of empagliflozin versus placebo, on top of standard of care, in **patients with HFpEF** with or without diabetes

Population: T2DM & non-T2DM, aged ≥18 years, chronic HF (NYHA class II–IV), eGFR≥20

EMPEROR-Preserved
LVEF >40%

5988 patients

Patients with structural heart disease or HHF within 12 months of screening

- Empagliflozin 10 mg once daily + standard of care
- Placebo once daily + standard of care

Median follow-up = 26 months

COMPOSITE PRIMARY ENDPOINT

Time to first event of adjudicated cardiovascular death or adjudicated HHF

SECONDARY ENDPOINTS

- First and recurrent adjudicated HF hospitalisation events
- Slope of change in eGFR (CKD-EPI)

ESC 2021
HOTLINE session

EMPEROR-Preserved

Effect of empagliflozin on CV death and HF hospitalisations in patients with HFpEF, with and without diabetes

https://trungtamthuoc.com/

EMPEROR-Preserved: Characteristics of patients at baseline

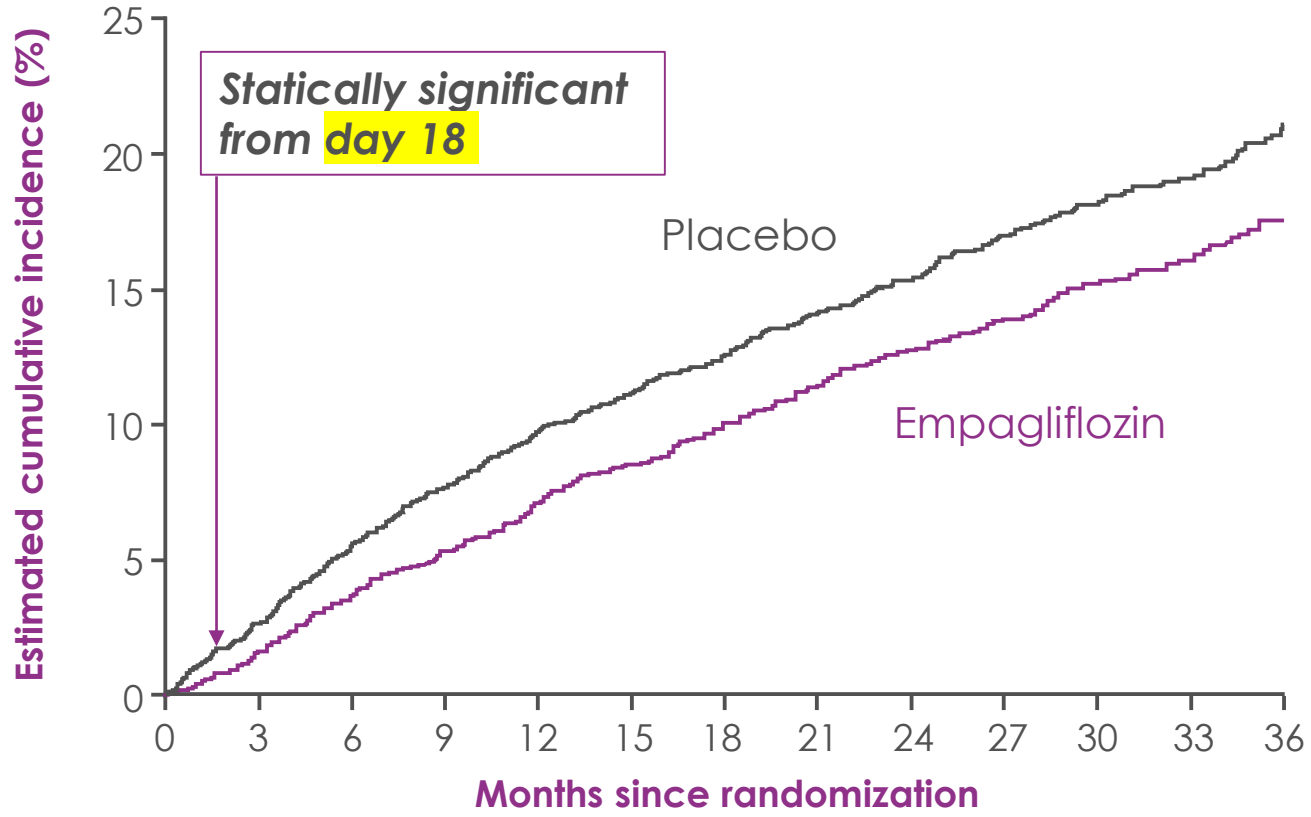
Two-thirds of the patients had an LVEF ≥50%

	Empagliflozin (n=2997)	Placebo (n=2991)
NYHA functional class, n (%)		
Class I	3 (0.1)	1 (<0.1)
Class II	2432 (81.1)	2451 (81.9)
Class III	552 (18.4)	531 (17.8)
Class IV	10 (0.3)	8 (0.3)
BMI, kg/m^2	29.77±5.8	29.90±5.9
Heart rate, bpm	70.4±12.0	70.3±11.8
Systolic BP, mmHg	131.8±15.6	131.9±15.7
LVEF, %	54.3±8.8	54.3±8.8
>40 to <50%, n (%)	995 (33.2)	988 (33.0)
≥50 to <60%, n (%)	1028 (34.3)	1030 (34.4)
≥60%, n (%)	974 (32.5)	973 (32.5)

Values are mean ± standard deviation unless stated otherwise.
BMI, body mass index; BP, blood pressure; bpm, beats per minute.
Anker S *et al. N Engl J Med*. 2021;XX:XXX.

https://trungtamthuoc.com/

Empagliflozin demonstrated a clinically meaningful 21% RRR in the composite primary endpoint of CV death or HHF



Patients at risk

Placebo	2991	2888	2786	2706	2627	2424	2066	1821	1534	1278	961	681	400
Empagliflozin	2997	2928	2843	2780	2708	2491	2134	1858	1578	1332	1005	709	402

RRR 21%

ARR 3.3%

NNT*=31

HR: 0.79
(95% CI: 0.69, 0.90)
p<0.001

Empagliflozin:
415 (13.8%) patients with event
Rate: 6.9/100 patient-years
Placebo:
511 (17.1%) patients with event
Rate: 8.7/100 patient-years

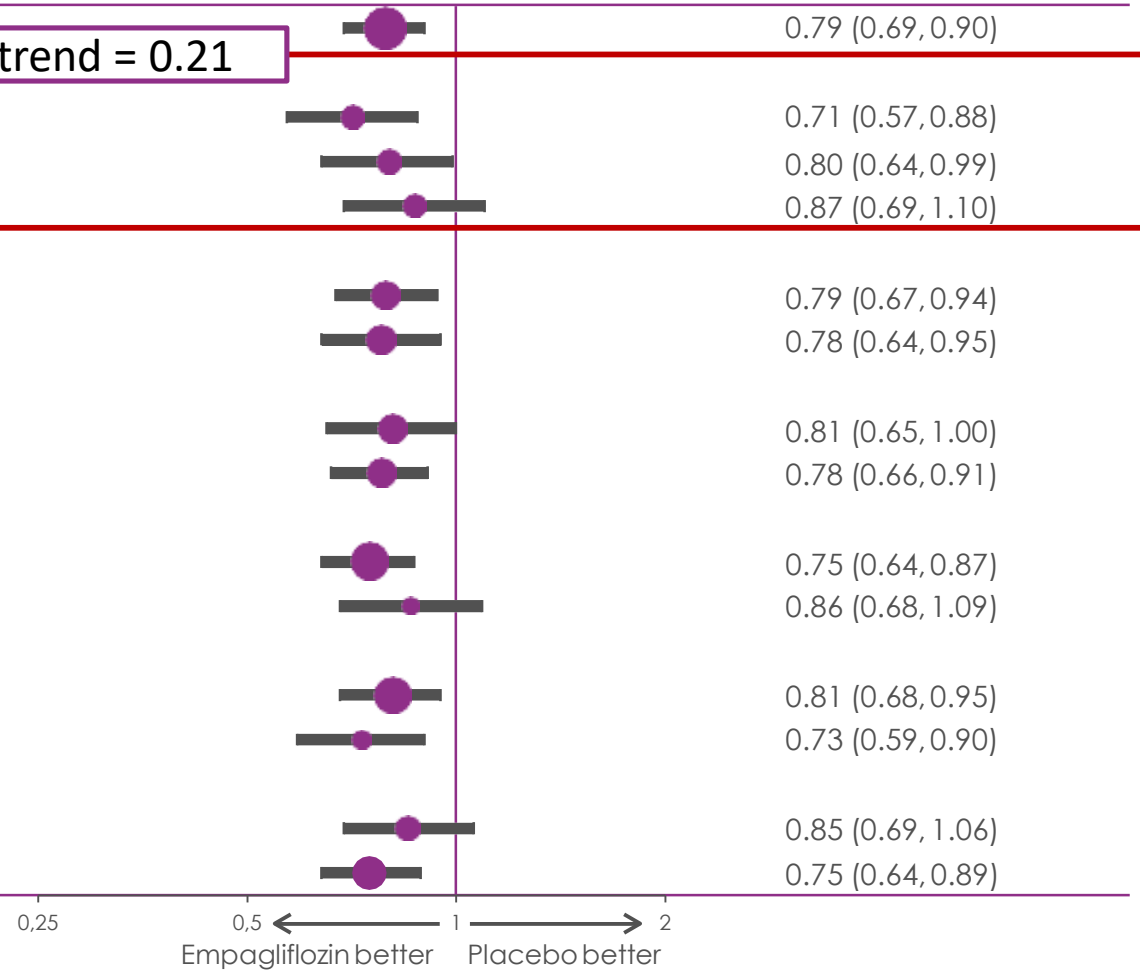
*During a median trial period of 26 months. ARR, absolute risk reduction; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HHF, hospitalization for heart failure; HR, hazard ratio; NNT, number needed to treat; RRR, relative risk reduction. Anker S *et al*. *N Engl J Med*. 2021;XX:XXX.

FOR INTERNAL USE ONLY. STRICTLY CONFIDENTIAL. DO NOT COPY, DETAIL, OR DISTRIBUTE EXTERNALLY.

https://trungtamthuoc.com/

EMPEROR-Preserved is the first and only study to demonstrate a consistent, clinically meaningful benefit across all prespecified subgroups (2/3)

	Empagliflozin	Placebo	HR (95% CI)
	n with event/N analysed		
Overall	415/2997	511/2991	0.79 (0.69, 0.90)
Baseline LVEF			
<50%	145/995	193/988	0.71 (0.57, 0.88)
≥50% to <60%	138/1028	173/1030	0.80 (0.64, 0.99)
≥60%	132/974	145/973	0.87 (0.69, 1.10)
Baseline diabetes status			
Diabetes	239/1466	291/1472	0.79 (0.67, 0.94)
No diabetes	176/1531	220/1519	0.78 (0.64, 0.95)
Baseline eGFR (CKD-EPI)			
≥60 mL/min/1.73 m²	152/1493	189/1505	0.81 (0.65, 1.00)
<60 mL/min/1.73 m²	263/1504	321/1484	0.78 (0.66, 0.91)
Baseline NYHA class			
II	275/2435	361/2452	0.75 (0.64, 0.87)
III/IV	140/562	150/539	0.86 (0.68, 1.09)
HF hospitalization in ≤12 months			
No	258/2298	319/2321	0.81 (0.68, 0.95)
Yes	157/699	192/670	0.73 (0.59, 0.90)
Cause of HF			
Ischaemic	157/1079	177/1038	0.85 (0.69, 1.06)
Non-ischaemic	258/1917	334/1953	0.75 (0.64, 0.89)



Anker S *et al. N Engl J Med.* 2021;XX:XXX.

https://trungtamthuoc.com/

EMPEROR-Preserved – ESC 2021:
Meet all 3 hierarchically specified endpoints at P<0.001

		EMPEROR-Preserved
Primary endpoint: **Adjudicated CV death or HHF**	Confirmatory* ✓	**HR: 0.79** (95% CI: 0.69, 0.90) *p*<0.001
Key secondary endpoint: **Adjudicated first and recurrent HHF**	Confirmatory† ✓	**HR: 0.73** (95% CI: 0.61, 0.88) *p*<0.001
Key secondary endpoint: **eGFR slope**	Confirmatory‡ ✓	**+1.36** mL/min/1.73 m^2 per year *p*<0.001

*Cox regression with a=0.0497. †Joint frailty model that included CV death as source of information censoring. ‡Random coefficient model. See slide notes for more information.
Anker S *et al. N Engl J Med*. 2021;XX:XXX.

https://trungtamthuoc.com/

EMPEROR-Preserved in the Context of Other Studies

Trial	Treatment arms	Primary endpoint	Results (HR and 95% CI)	Risk reduction	P-value
EMPEROR-Preserved (2021)	**Empagliflozin vs placebo**	**CV death + HHF**	**0.79 (0.69–0.90)**	**-21%**	**0.0003**
PARAGON-HF (2019)	Sacubitril/valsartan vs valsartan	CV death + total (first and recurrent) HHF	0.87 (0.75–1.01)	-13%	0.06
TOPCAT (2014)	Spironolactone vs placebo	CV death + HHF + aborted cardiac arrest	0.89 (0.77–1.04)	-11%	0.14
I-PRESERVE (2008)	Irbesartan vs placebo	All-cause mortality + CV Hospitalization	0.95 (0.86–1.05)	-5%	0.35
PEP-CHF (2006)	Perindopril vs placebo	All-cause mortality + HHF	0.92 (0.70–1.21)	-8%	0.55
CHARM-Preserved (2003)	Candesartan vs placebo	CV death + HHF	0.86 (0.74–1.00)	-14%	0.05

https://trungtamthuoc.com/

Effect of empagliflozin on heart failure outcomes Consistent in continuum range of LVEF

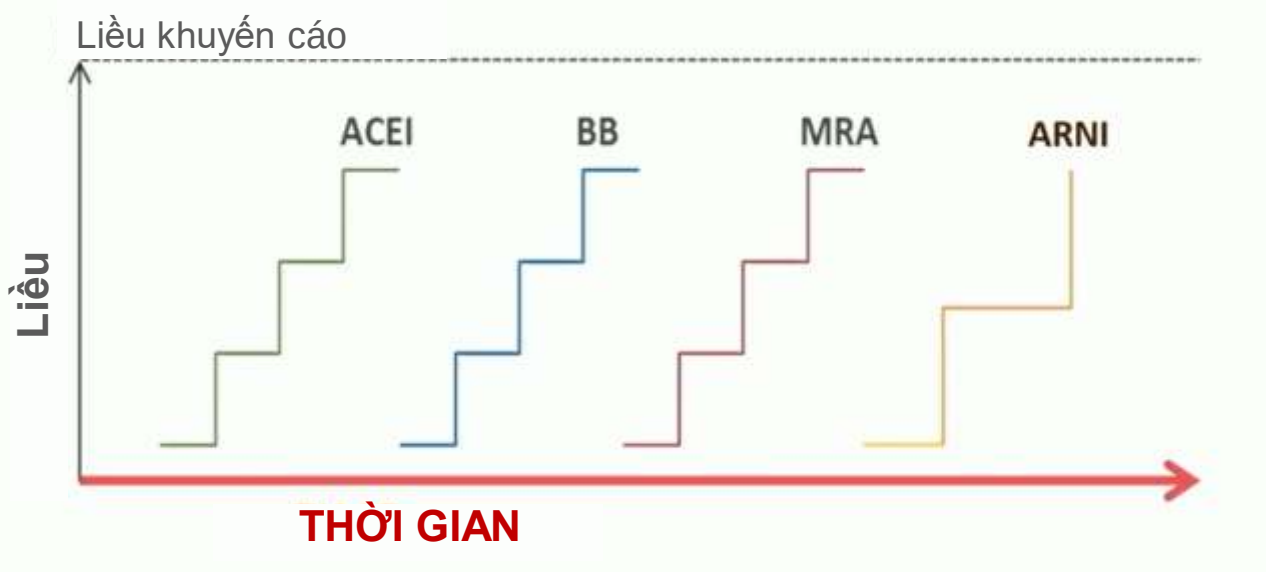
	EMPEROR-Reduced EF ≤ 40%		EMPEROR-Preserved EF > 40%
Cardiovascular death or hospitalization for heart failure	0.75 (0.65 – 0.86) [823 events]	⟷	0.79 (0.69 – 0.90) [926 events]
Time to first heart failure hospitalization	0.69 (0.59 – 0.81) [588 events]	⟷	0.71 (0.60 – 0.83) [611 events]
Time to cardiovascular death	0.92 (0.75 – 1.12) [389 events]	⟷	0.91 (0.76 – 1.09) [463 events]
Total (first and recurrent) hospitalizations for heart failure	0.70 (0.58 – 0.85) [941 events]	⟷	0.73 (0.61 – 0.88) [948 events]

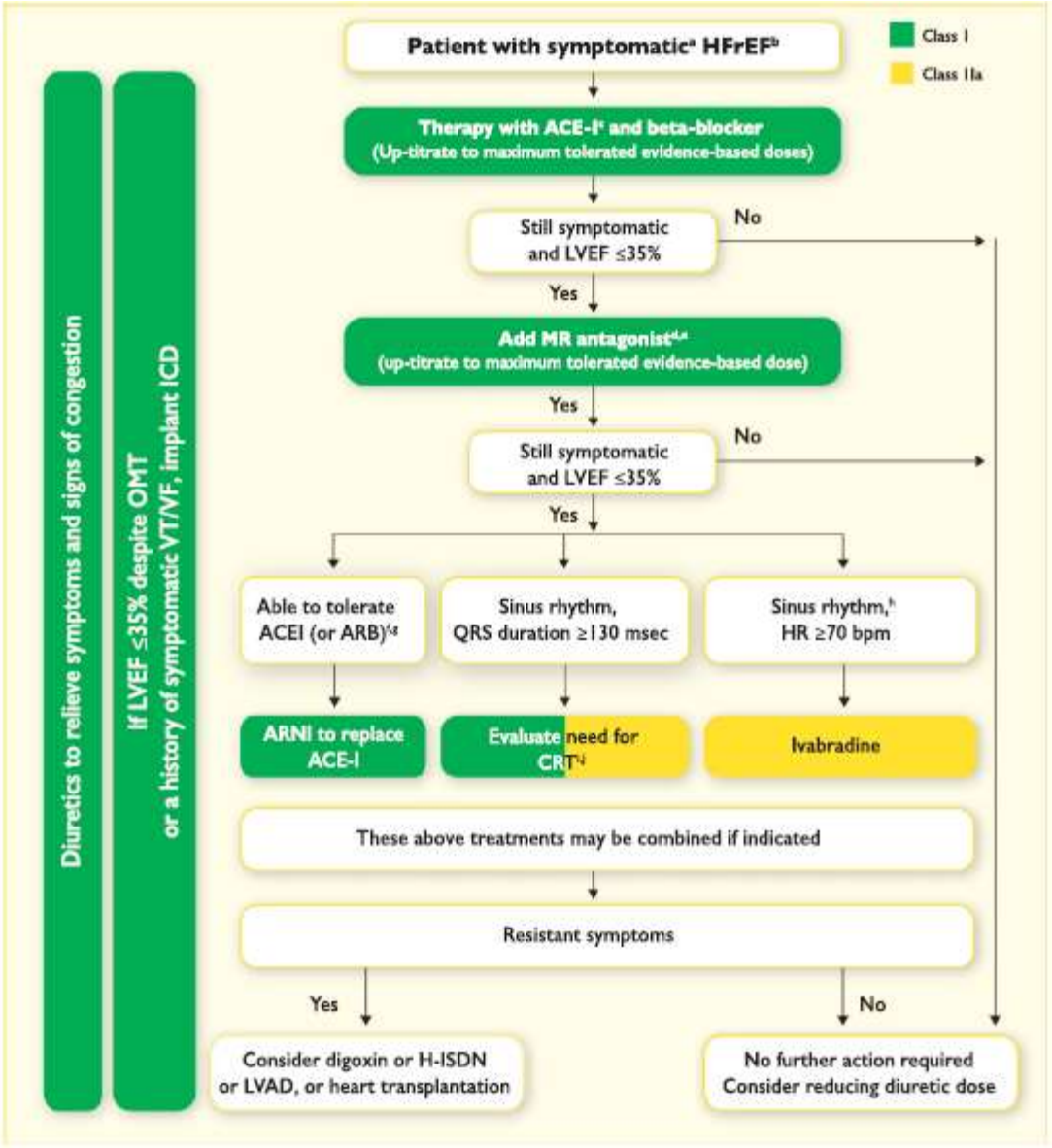
Anker S *et al. N Engl J Med*. 2021
M. Packer, et al. *New England Journal of Medicine*.

Khuyến cáo ESC 2016: Lưu đồ lựa chọn thuốc cho BN HFrEF

https://trungtamthuoc.com/

Cách tiếp cận từng bậc truyền thống

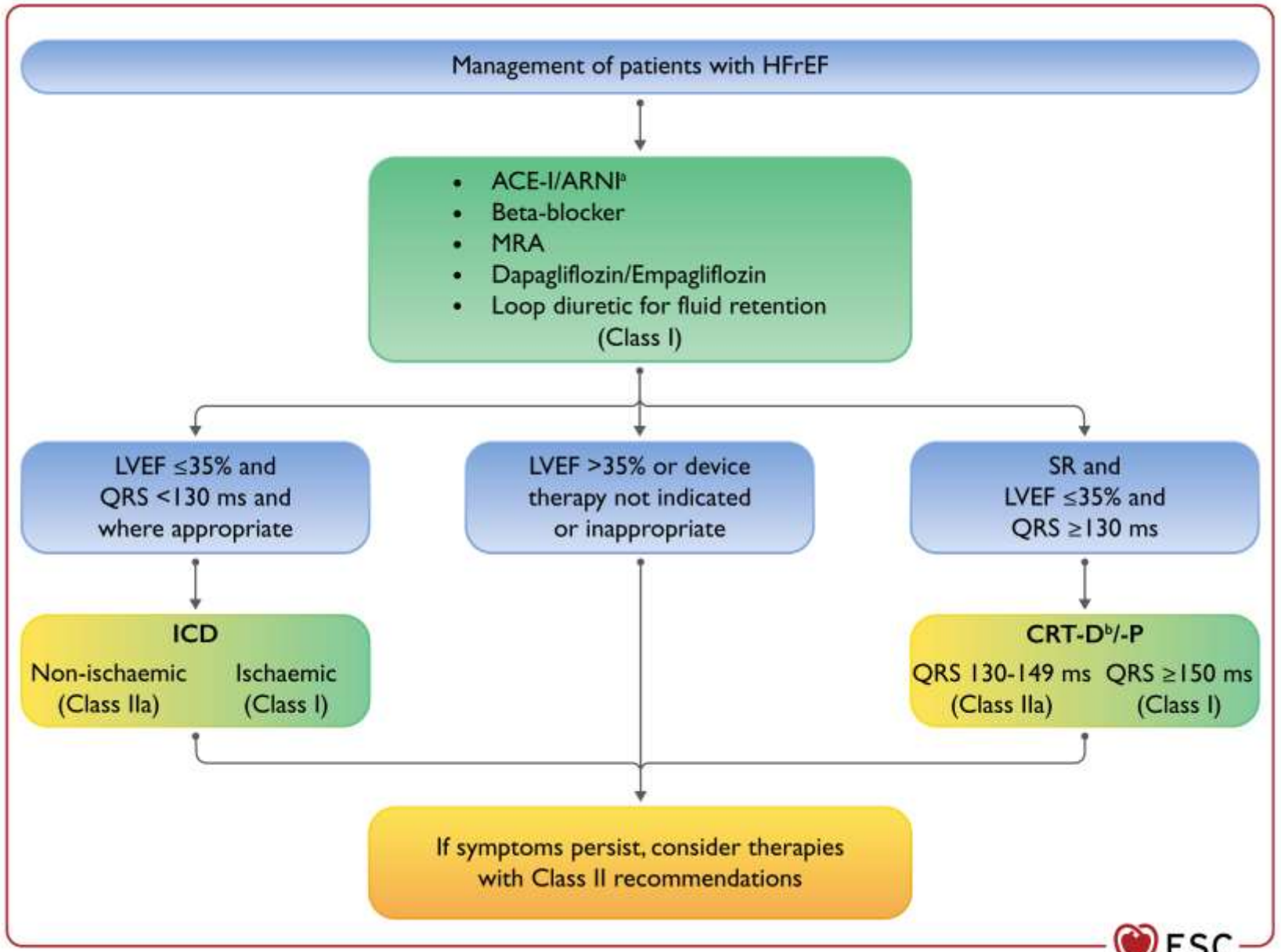




European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200

https://trungtamthuoc.com/

2021 HFrEF therapeutic algorithm



ESC 2021 HF guidelines, European Heart Journal (2021) 00, 1128

Quan điểm mới điều trị HF EF: Khởi trị đồng thời 4 thuốc nền tảng

https://trungtamthuoc.com/

Early relative risk reduction			Initiation and optimization of medication dosing				
Outcomes	Change, %	CDMMT	Day 1	Days 7-14	Days 14-28	Days 21-42	After day 42
CV death or HF hospitalization	-42	ARNI	Initiate at low dose	Continue	Titrate, as tolerated	Titrate, as tolerated	Maintenance or additional titration of the 4 foundational therapies
Death	-25	β-Blocker	Initiate at low dose	Titrate, as tolerated	Titrate, as tolerated	Titrate, as tolerated	Consideration of EP device therapies or transcatheter mitral valve repair
CV death or HF hospitalization	-37	MRA	Initiate at low dose	Continue	Titrate, as tolerated	Continue	Consideration of add-on medications or advanced therapies, if refractory
Death, HF hospitalization,or emergency/ urgent visit for worsening HF	-58	SGLT2i	Initiate	Continue	Continue	Continue	Manage comorbidities

Clinical benefits of all medications are apparent within 30 days of initiation

JAMA Cardiol 2021 Jul 1;6(7):743-744. doi: 10.1001/jamacardio.2021.0496.

https://trungtamthuoc.com/

Recommendations for pre-discharge and early post-discharge follow-up of patients hospitalized for acute heart failure

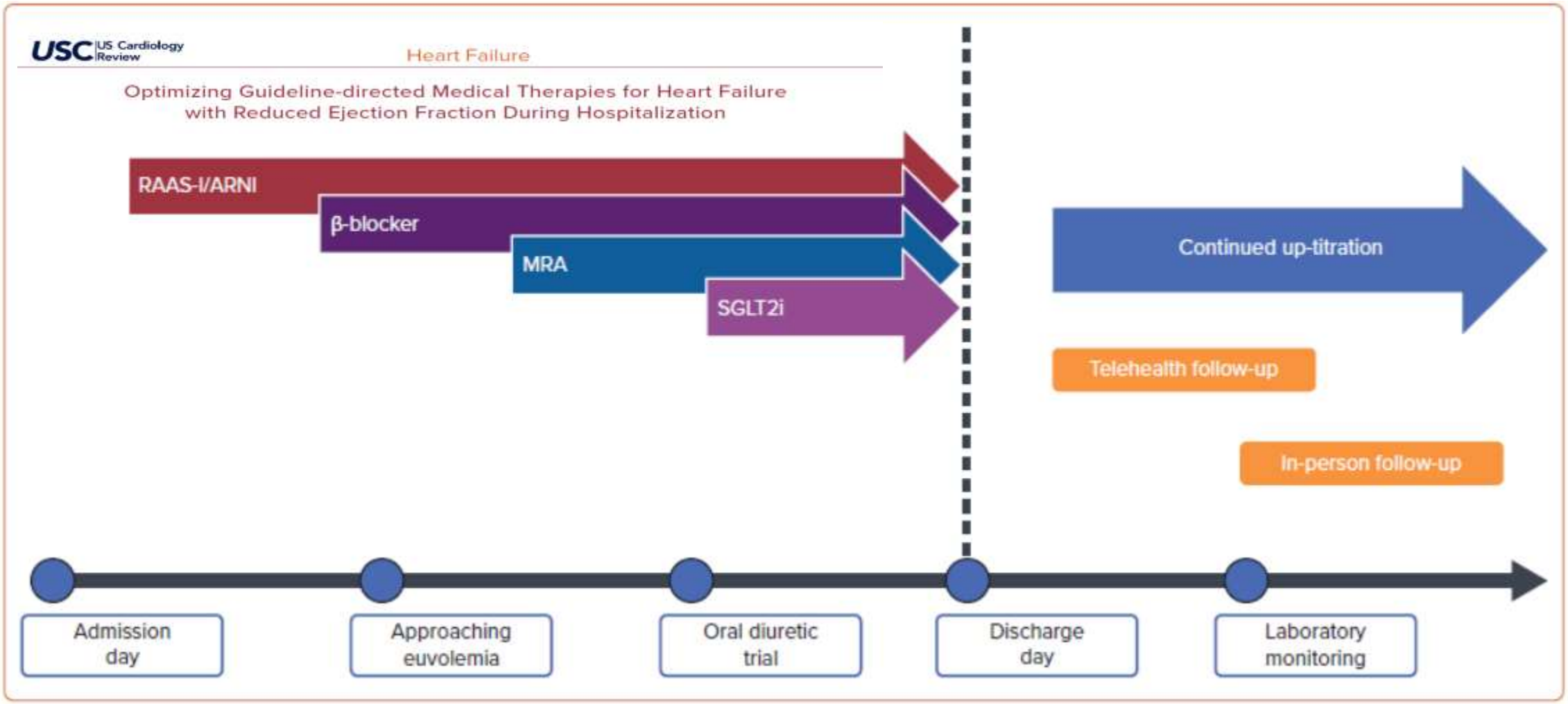
Recommendations	Class[a]	Level[b]
It is recommended that patients hospitalized for HF be carefully evaluated to exclude persistent signs of congestion before discharge and to optimize oral treatment.	I	C
It is recommended that evidence-based oral medical treatment be administered before discharge.	I	C
An early follow-up visit is recommended at 12 weeks after discharge to assess signs of congestion, drug tolerance and start and/or uptitrate evidence-based therapy..	I	C
Ferric carboxymaltose should be considered for iron deficiency, defined as serum ferritin <100 ng/mL or serum ferritin 100299 ng/mL with TSAT <20%, to improve symptoms and reduce rehospitalizations.	IIa	B

ESC 2021 HF guidelines, European Heart Journal (2021) 00, 1128

[a]Class of recommendation. [b]Level of evidence

https://trungtamthuoc.com/

Các thuốc khởi trị HFrEF và thay đổi trong chiến lược điều trị?



DOI:https://doi.org/10.15420/usc.2020.29

https://trungtamthuoc.com/

KẾT LUẬN

1. Suy tim hiện nay đang gánh nặng điều trị lớn về tiên lượng & lâm sàng. Mục tiêu điều trị suy tim cần làm giảm tử vong, giảm nhập viện và cải thiện lâm sàng cho BN.

2. Vai trò của thuốc SGLT-2:

   - BN ĐTĐ típ 2, thuốc ức chế SGLT2 cho thấy **hiệu quả giảm tử vong do tim mạch (empagliflozin),** giảm tình trạng nhập viện do suy tim. Kết quả này thể hiện vai trò phòng ngừa diễn tiến suy tim ở BN ĐTĐ.
   - BN HFrEF, HFpEF có/ không có ĐTĐ: Dữ liệu gần đây cho thấy vai trò của SGLT-2i trong giảm tử vong, tái nhập viện vì suy tim và tình trạng lâm sàng, QoL.

3. ESC 2021 đưa SGLT-2i là 1 trong những lựa chọn nền tảng (IA) ở BN HFrEF, với cách tiếp cận tích cực nhằm làm giảm tử vong, nhập viện và cải thiện lâm sàng cho BN, đòi hỏi BS lâm sàng cân nhắc sử dụng sớm SGLT-2i ở BN HFrEF giai đoạn ổn định và sau đợt cấp.

https://trungtamthuoc.com/

T6 & T8.2021: Empagliflozin được phê duyệt chỉ định tại châu Âu và Mỹ ở BN HFrEF, với eGFR ≥ 20mL/ph/1.73m^2

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Type 2 diabetes mellitus

Jardiance is indicated for the treatment of adults with insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise

Heart failure

Jardiance is indicated in adults for the treatment of symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction.

Heart failure (with or without type 2 diabetes mellitus)	≥20	Recommended daily dose is 10 mg empagliflozin.
	<20	Empagliflozin is not recommended.

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_en.pdf

https://trungtamthuoc.com/

Câu hỏi: mức eGFR nào để khởi trị SGLT2i? (trả lời dựa trên số liệu)

Phụ thuộc vào tại sao bạn sử dụng SGLT-2i

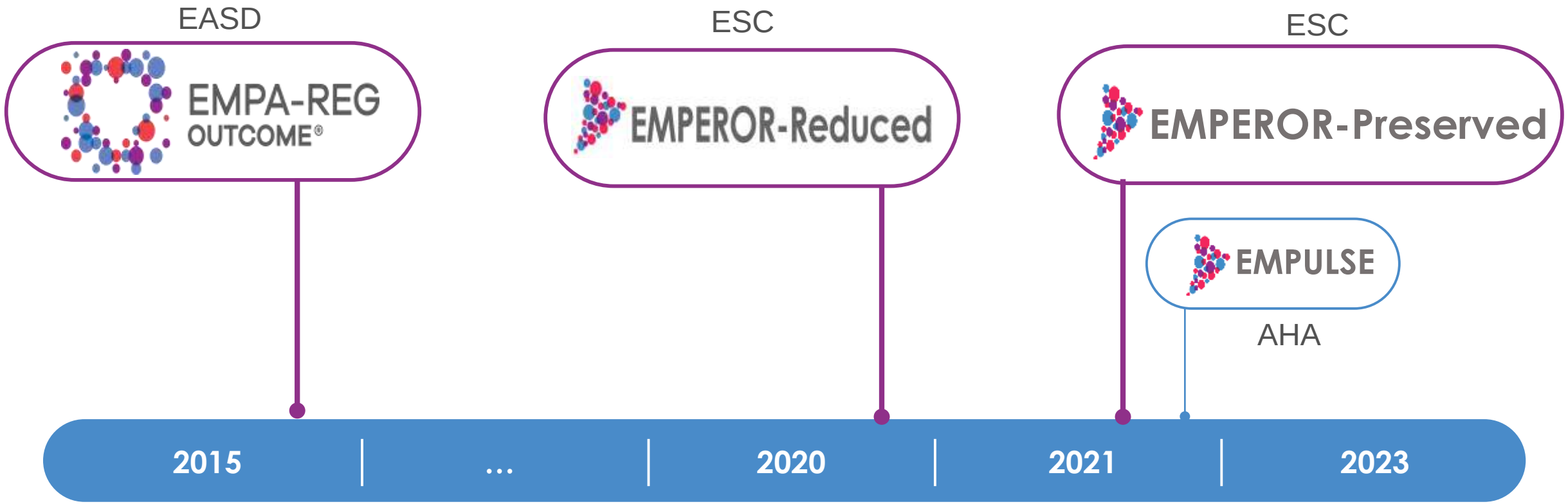
Empagliflozin
Dapagliflozin

	CKD1	CKD2	CKD3a	CKD3b	CKD4	ESKD
eGFR	≥90 ml/min/1.73m²	<90 to ≥60 ml/min/1.73m²	<60 to ≥45 ml/min/1.73m²	<45 to ≥30 ml/min/1.73m²	<30 to ≥15 ml/min/1.73m²	<15 ml/min/1.73m²

https://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Jardiance/jardiance.pdf
https://den8dhaj6zs0e.cloudfront.net/50fd68b9-106b-4550-b5d0-12b045f8b184/0be9cb1b-3b33-41c7-bfc2-04c9f718e442/0be9cb1b-3b33-41c7-bfc2-04c9f718e442_viewable_rendition__v.pdf

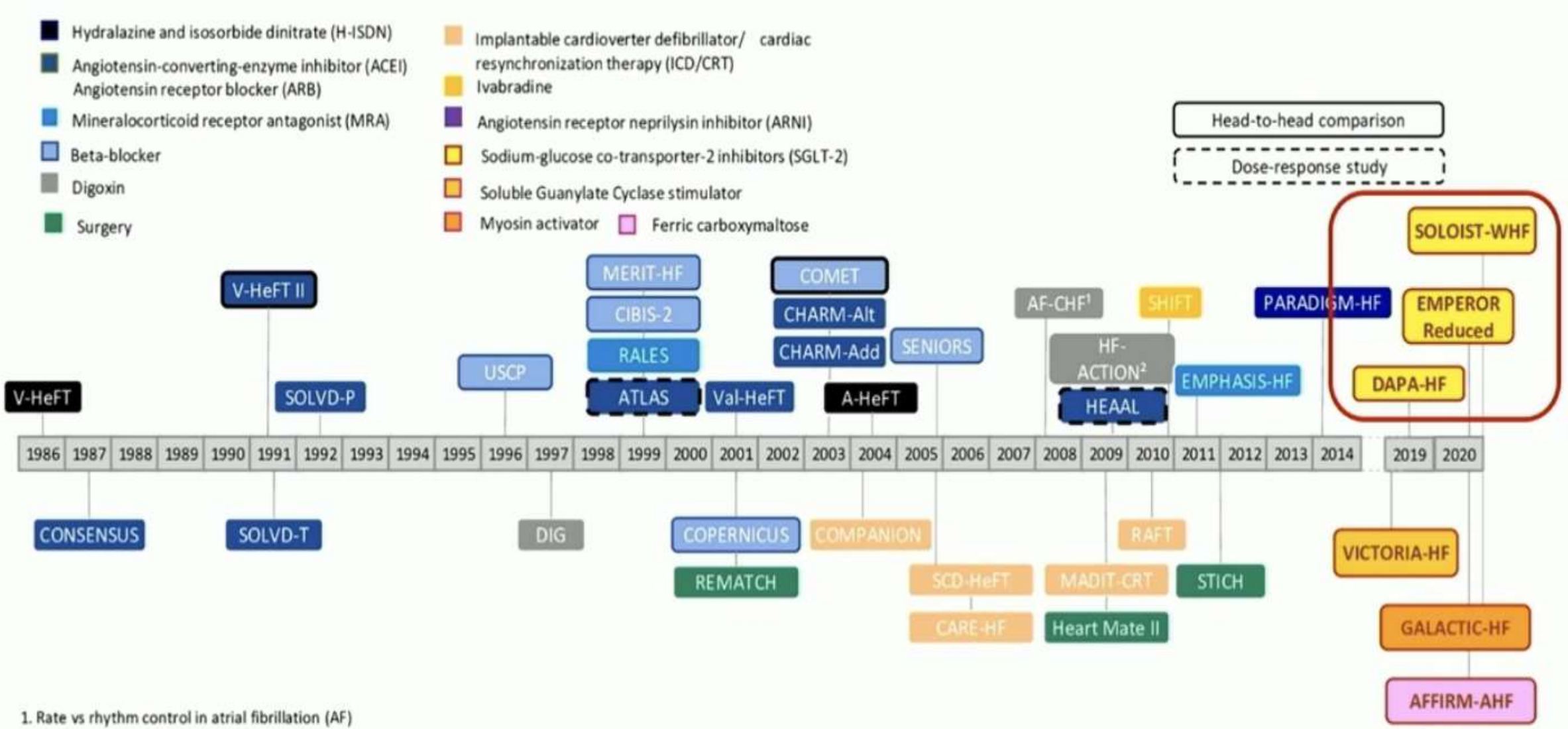
https://trungtamthuoc.com/

Dòng thời gian chương trình nghiên cứu của empagliflozin ở BN ĐTĐ và BN suy tim



https://trungtamthuoc.com/

Các thử nghiệm nền tảng trong điều trị BN HFrEF

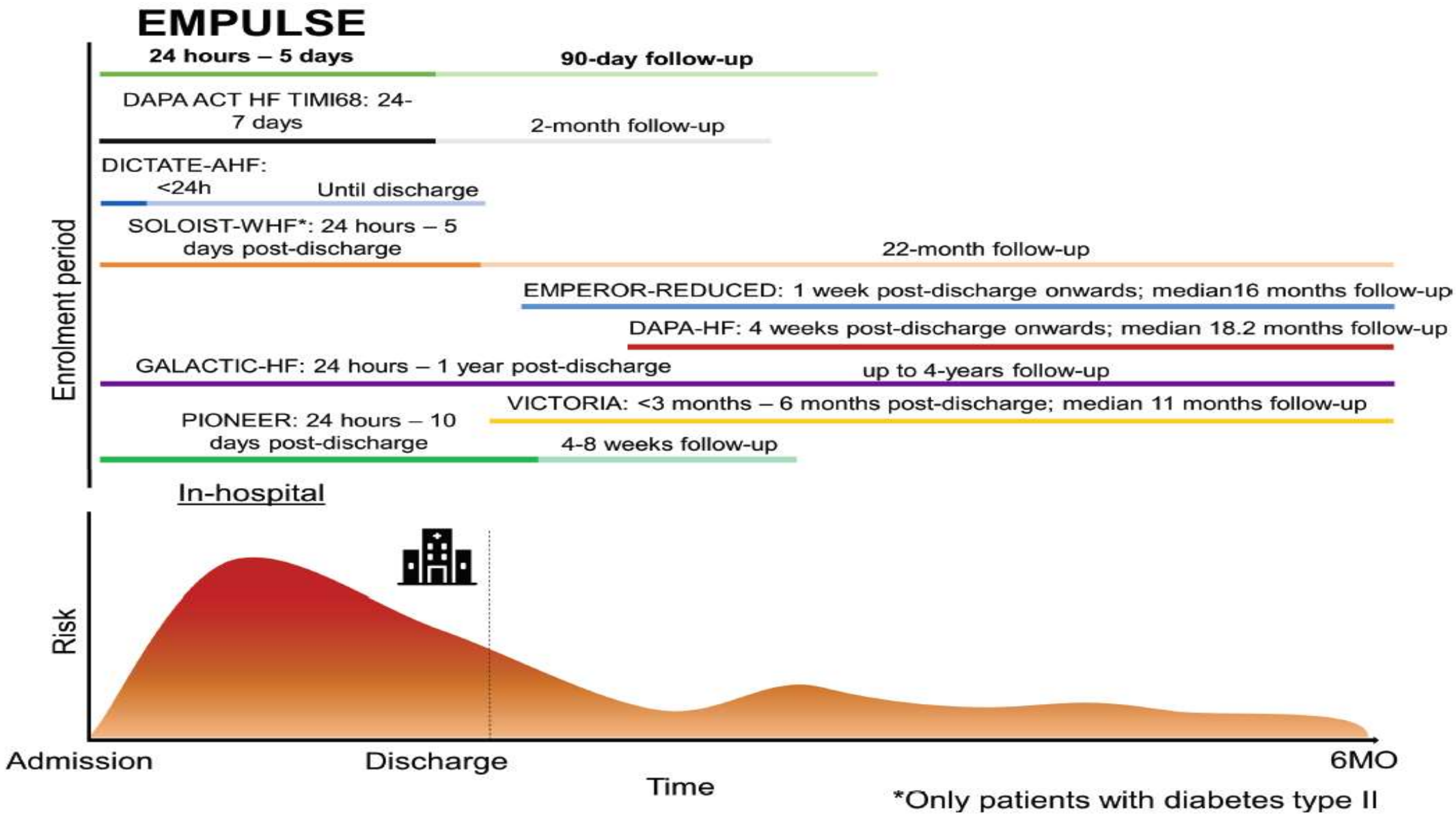


1. Rate vs rhythm control in atrial fibrillation (AF)
2. Exercise prescription

Tomasoni D, Adamo M, Anker MS, von Haehling S, Coats AJS, Metra M. ESC Heart Fail. 2020 Dec 5;7(6):3505–30.

https://trungtamthuoc.com/

Các nghiên cứu ở BN HF giai đoạn cấp & mạn



Euro J Heart Fail (2021) **23**, 826–834