



ĐTĐ và suy tim: chúng ta thấy gì qua các nghiên cứu?

Hi vọng từ các CVOTs của SGLT2i

Nội dung

1. Suy tim: tỉ lệ lưu hành, phân loại và cơ chế bệnh sinh
2. Tác động trên suy tim ở bệnh nhân ĐTĐ của các chiến lược quản lý đường huyết và thuốc ĐTĐ
3. Vai trò của SGLT2 ở bệnh nhân suy tim: các nghiên cứu đang thực hiện

Đái tháo đường là yếu tố nguy cơ suy tim độc lập với bệnh mạch vành và tăng huyết áp

Nguy cơ suy tim tăng gấp **2-4 lần** ở nam giới và **5 lần** ở nữ giới¹

BN Đái tháo đường chiếm **25%** tổng số BN trong các nghiên cứu lớn về suy tim⁴



Đái tháo đường kèm suy tim làm tăng tỷ lệ tử vong lên **10 lần** và tỷ lệ sống sau 5 năm chỉ có **12.5%**³

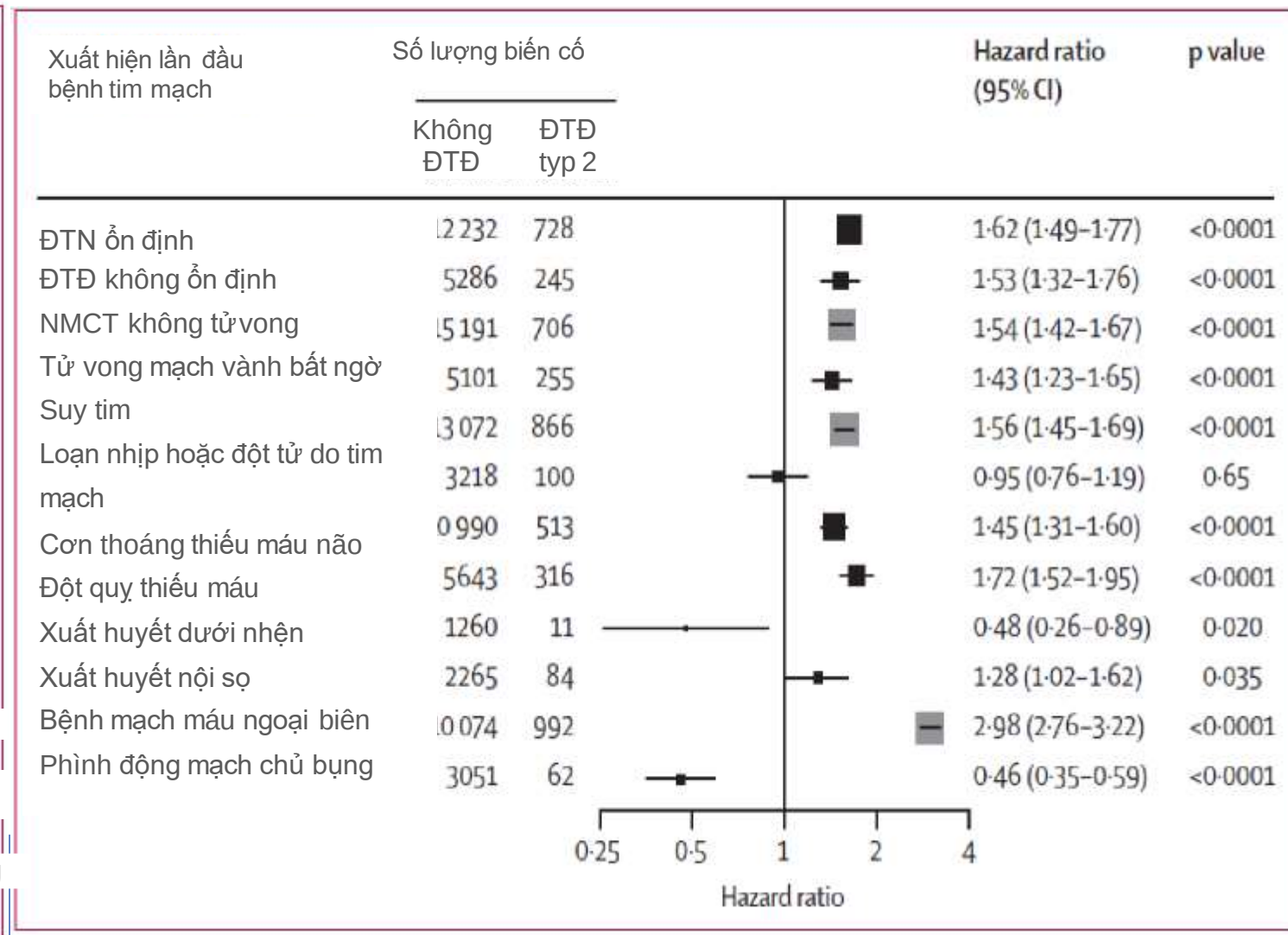
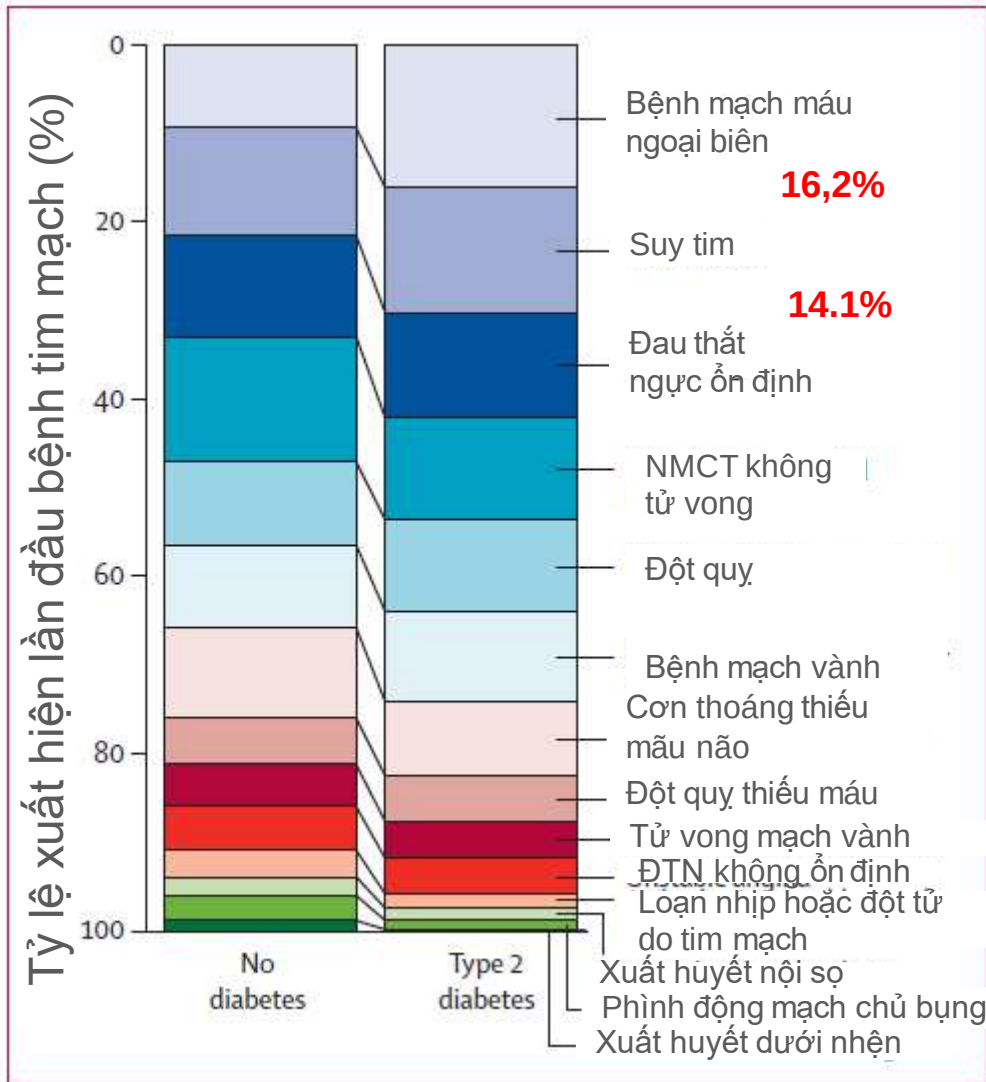
Tăng 1% HbA1c làm tăng 12% nguy cơ suy tim ở BN lớn tuổi bị đái tháo đường²

HF, heart failure; HbA1c, haemoglobin A1c.

Suy tim không hiếm gặp ở bệnh nhân đái tháo đường nếu so với các biến cố mạch máu lớn khác

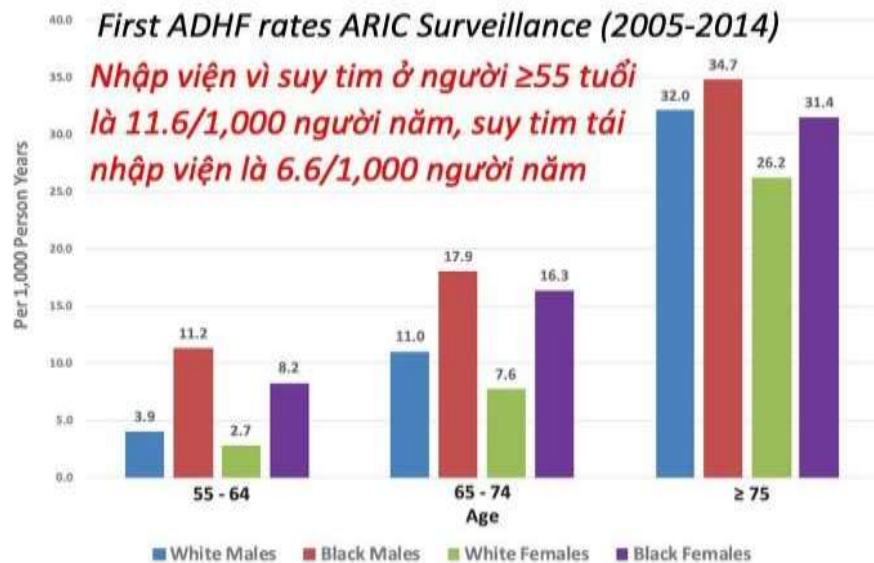
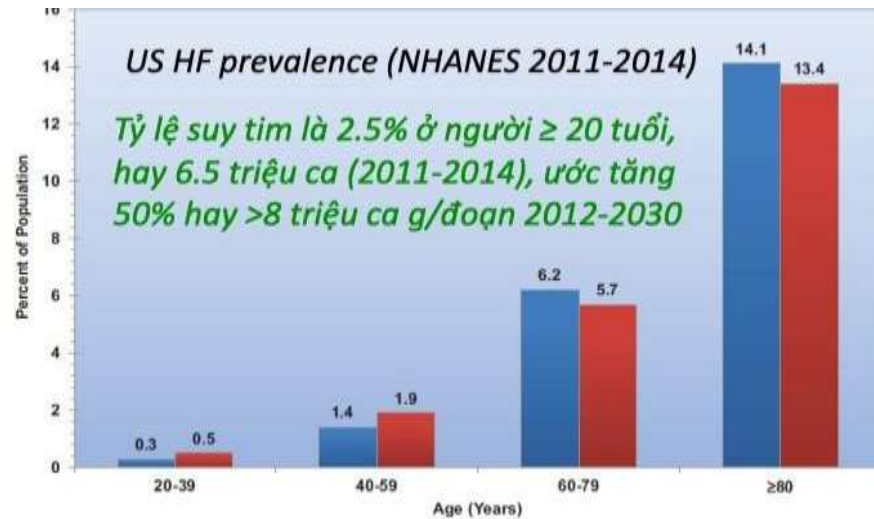
<https://trungtamthuoc.com/>

ĐTĐ Típ 2 và bệnh tim mạch: nghiên cứu đoàn hệ trên 1.921.260 người

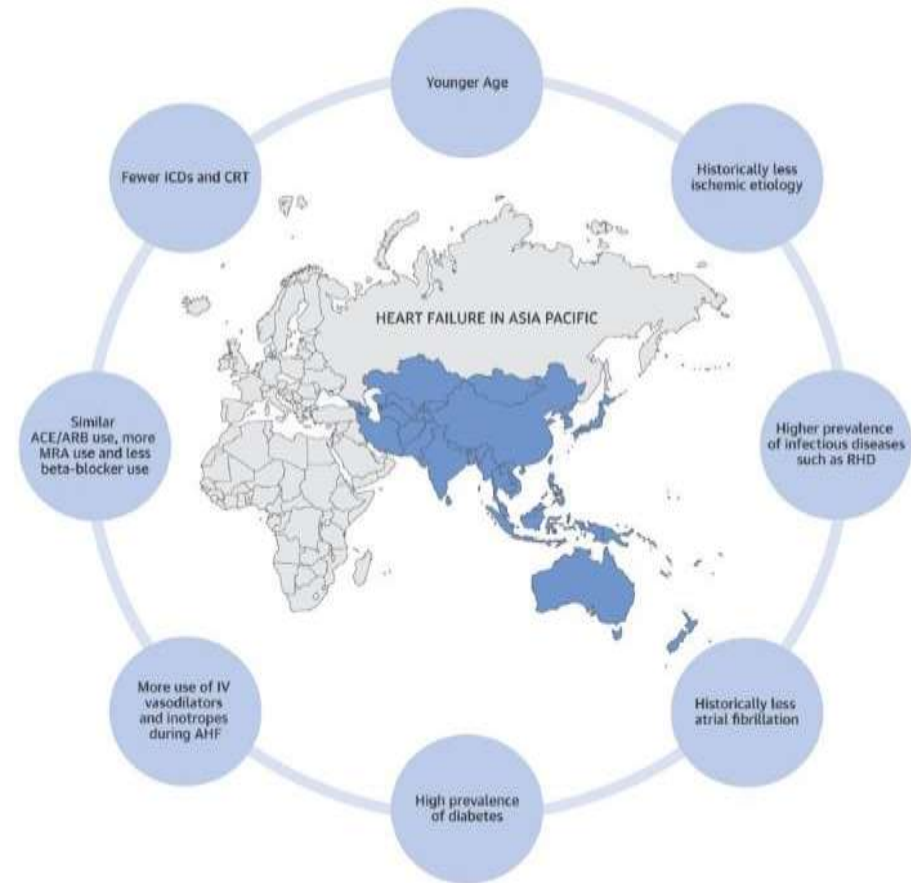


Bệnh nhân suy tim châu Á thường kèm đái tháo đường

<https://trungtamthuoc.com/>



Kiểu hình bệnh nhân suy tim châu Á



Nguyên nhân suy tim ở người đái tháo đường

Do các bệnh đồng mắc khi ĐTD

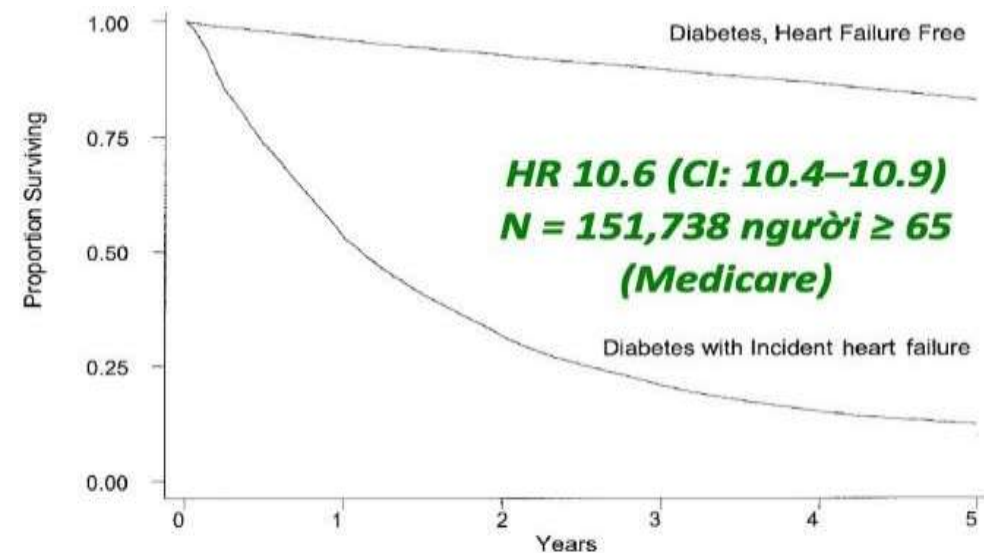
- Bệnh mạch vành
- Tăng huyết áp
- Béo phì

Bệnh cơ tim do ĐTD: tác động trực tiếp lên cơ tim do đường máu cao và sản phẩm chuyển hóa đường (AGE)

- Xơ hóa cơ tim và RLCN tâm trương
- Rối loạn điều hòa canxi và RLCN
- Tăng tự do, oxy hóa, viêm
- Nhiễm mỡ tế bào
- RLCH tế bào cơ tim

Phối hợp các yếu tố trên

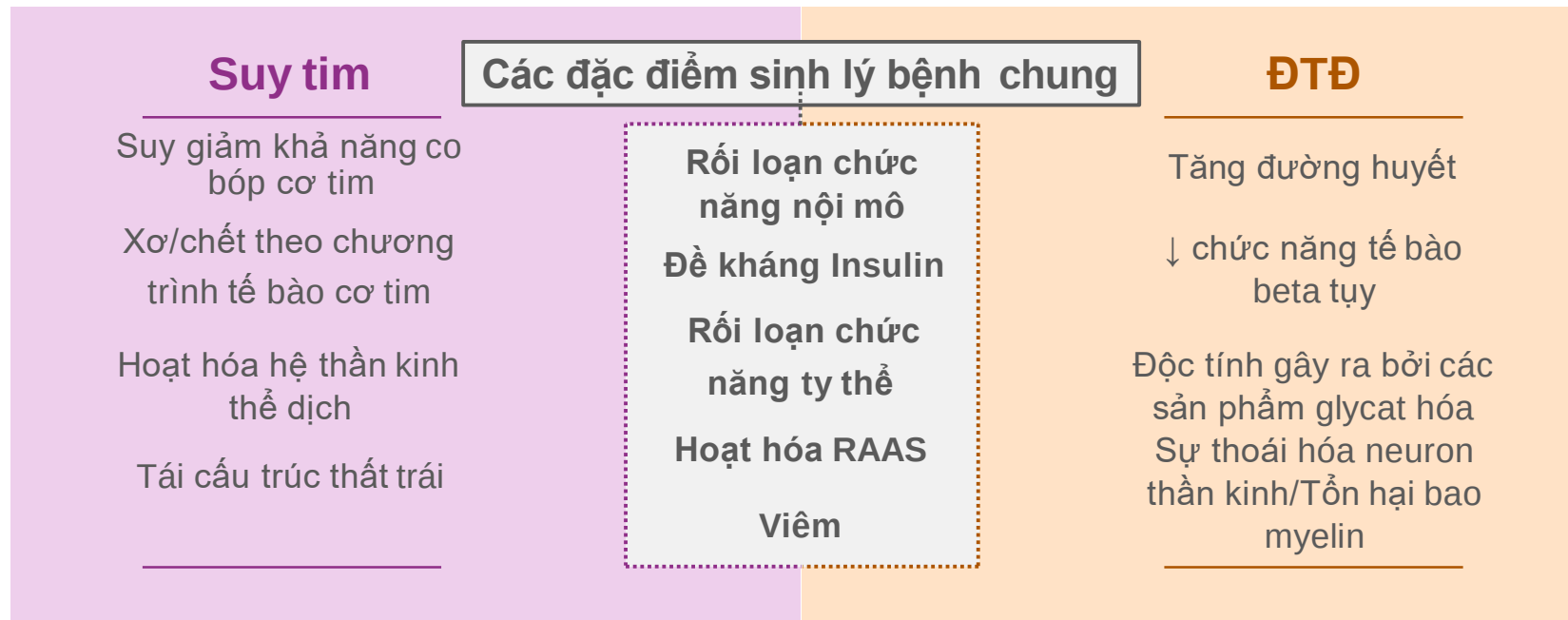
AGE: advanced glycation end product
RLCN: rối loạn chức năng
RLCH: rối loạn chuyển hóa



Yếu tố nguy cơ suy tim

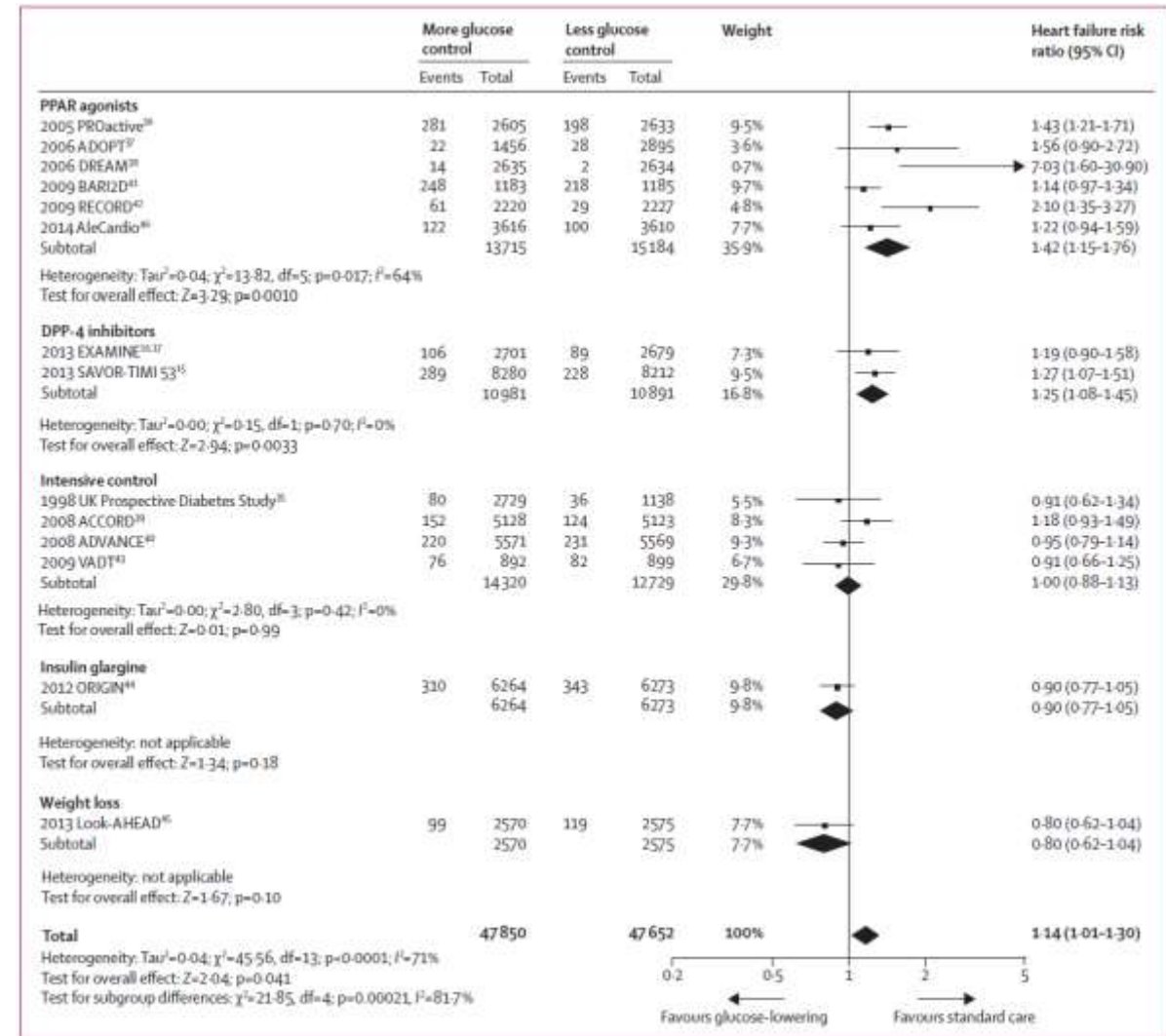
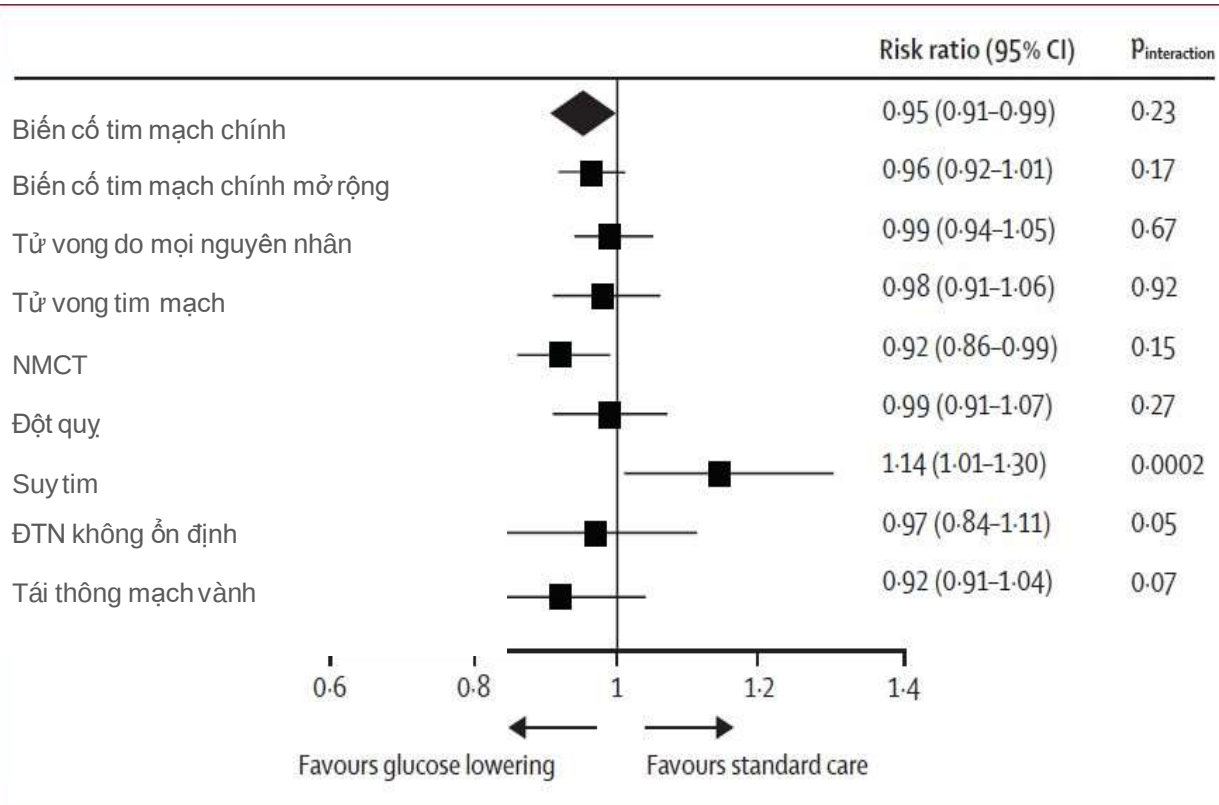
	Hazard ratio	95% CI	P
Tuổi tại thời điểm ban đầu (mỗi 5 năm)	1.40	1.35-1.45	0.001
Bệnh tim mạch thiếu máu	2.36	2.06-2.69	0.001
BMI (mỗi 2.5 đơn vị)	1.12	1.09-1.15	0.001
HbA1c trung bình (mỗi %)	1.32	1.23-1.41	0.001
Thời gian mắc ĐTD (mỗi năm)	1.05	1.03-1.07	0.001
Đạm niệu vi thể*	0.78	0.65-0.93	0.006
Tiểu đái*	1.25	1.08-1.46	0.004
Suy thận giai đoạn cuối*	1.54	1.04-2.30	0.032
Huyết áp tâm Trùng TB (mỗi 5mmHg)	1.10	1.04-1.16	0.001
Sử dụng insulin*	1.25	1.06-1.48	0.007
Sử dụng SU*	0.99	0.85-1.17	0.892
Sử dụng metformin*	1.02	0.86-1.22	0.849
Giới tính nữ*	0.97	0.85-1.10	0.656

Suy tim và ĐTĐ chia sẻ chung một số cơ chế bệnh sinh giống nhau



Kiểm soát chặt đường máu và suy tim?

<https://trungtamthuoc.com/>



Ảnh hưởng của thuốc ĐTĐ lên biến cố tim mạch chính không song hành với suy tim

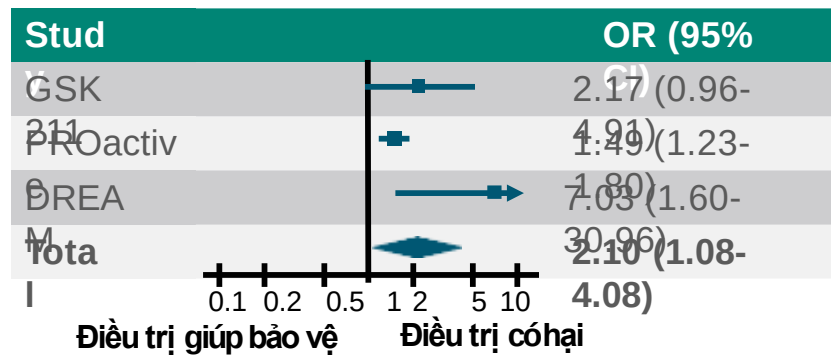
	MACE outcome	HF Outcome	Use in HF
	<i>Tử vong TM/NMCT/TBMN *</i>	<i>Tử vong + tái nhập viện do suy tim</i>	<i>**</i>
Insulin	↔	↔	✓
Metformin	↔	↔	✓
SU	?↔	?↔	✓
TZD	Rosiglitazone ↔	↑	✗
	Pioglitazone ↓		
GLP-1 A	Lixisenatide ↔	↔	✓
	Liraglutide ↓		
DPP4-i	↔	Saxagliptin ↑	Thận trọng
		Alogliptin ↑ns	Thận trọng
		Sitagliptin ↔	✓
SGLT2-i	↓	↓	✓

Thiazolidinedione với biến cố suy tim

<https://trungtamthuoc.com/>

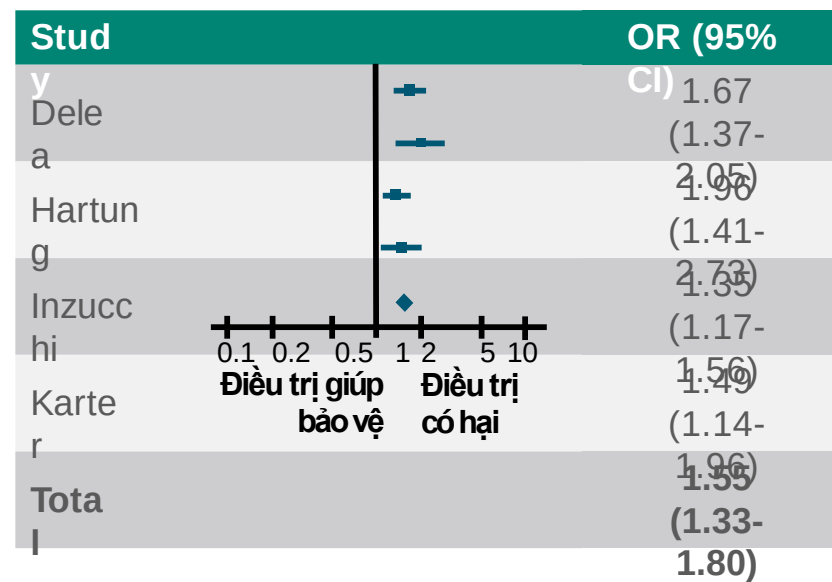
Các thử nghiệm ngẫu nhiên của TZDs

- Nhóm so sánh: TZD sv giả dược
- Tiêu chí: tất cả biến cố liên quan suy tim



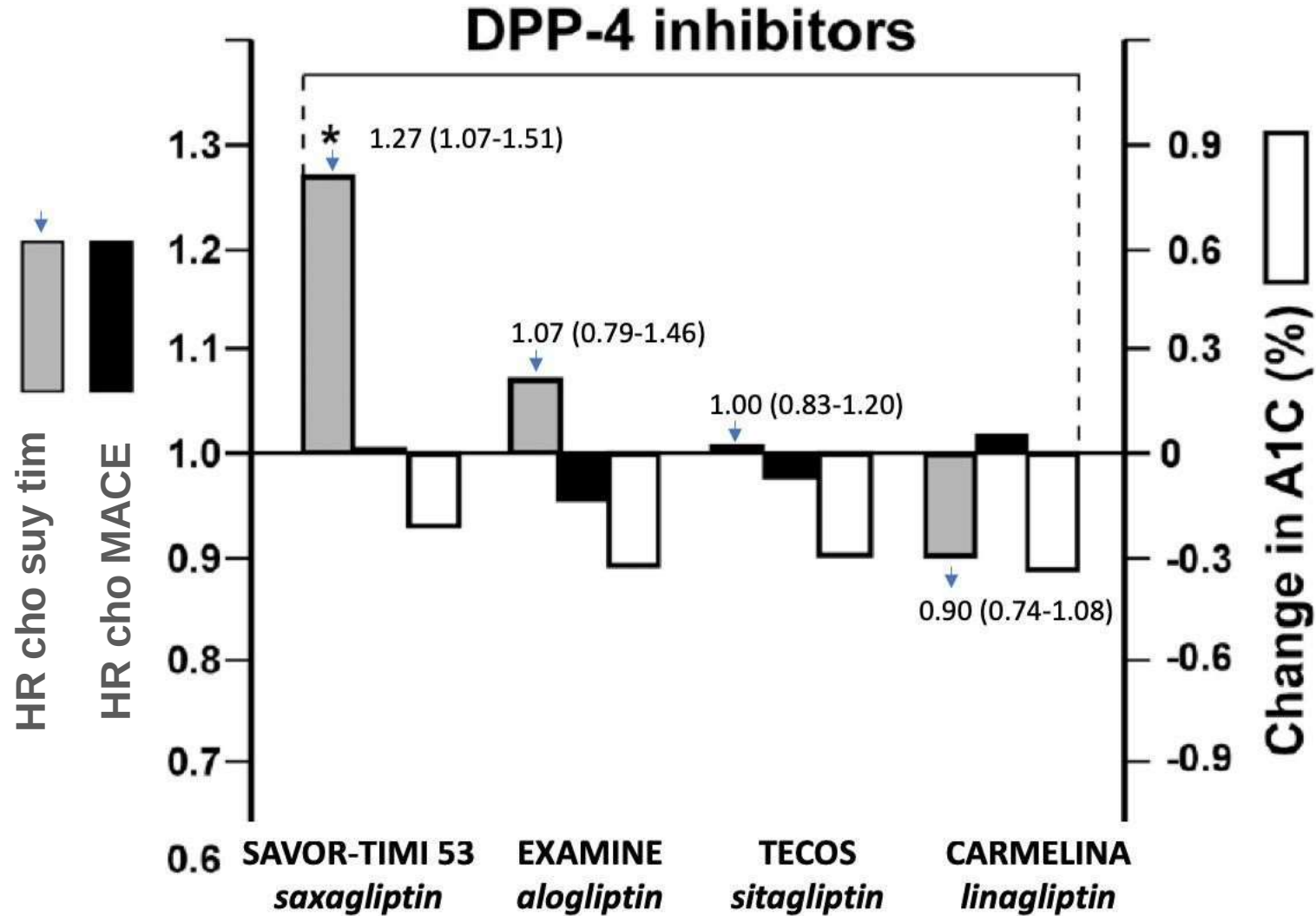
Nghiên cứu quan sát của TZDs và suy tim

- Nhóm so sánh: sử dụng TZD sv không sử dụng TZD
- Tiêu chí: Suy tim



DPP4i với biến cố tim mạch

<https://trungtamthuoc.com/>



Tóm tắt kết cục tim mạch của các thuốc GLP-1 và SGLT2i

Thuốc (nghiên cứu chính)	Tiêu chí chính	Tiêu chí phụ	GV danh	Tử vong chung	Nhập viện do suy tim
Lixisenatide ELIXA	1.02 (0.89–1.17) Tử vong tim mạch, NMCT, đột quy, ĐTN không ổn định	1.00 (0.90–1.11) Tử vong tim mạch, NMCT, đột quy, ĐTN không ổn định, nhập viện do suy tim, tái thông mạch vành	0.98 (0.78–1.22)	0.94 (0.78–1.13)	0.96 (0.75–1.23)
Liraglutide LEADER	0.87 (0.78–0.97) Tử vong tim mạch, NMCT, đột quy	0.88 (0.81–0.96) Tử vong tim mạch, NMCT, đột quy, ĐTN không ổn định hoặc nhập viện do suy tim, tái thông mạch vành	0.78 (0.66–0.93)	0.85 (0.74–0.97)	0.87 (0.73–1.05)
Semaglutide SUSTAIN-6	0.74 (0.58–0.95) Tử vong tim mạch, NMCT, đột quy	0.74 (0.62–0.89) Tử vong tim mạch, NMCT, đột quy, ĐTN không ổn định hoặc nhập viện do suy tim, tái thông mạch vành	0.98 (0.65–1.48)	1.05 (0.74–1.50)	1.11 (0.77–1.61)
Exenatide EXSCEL	0.91 (0.83–1) Tử vong tim mạch, NMCT, đột quy	Xem cột tiếp theo	0.88 (0.76–1.02)	0.86 (0.77–0.97)	0.94 (0.78–1.13)
<i>SGLT2 inhibitors</i>					
Empagliflozin EMPA-REG	0.86 (0.74–0.99) Tử vong tim mạch, NMCT, đột quy	0.89 (0.78–1.01) Tử vong tim mạch, NMCT, đột quy, ĐTN không ổn định cần nhập viện	0.62 (0.49–0.77)	0.68 (0.57–0.82)	0.65 (0.50–0.85)
Canagliflozin CANVAS	0.86 (0.75–0.97) Tử vong tim mạch, NMCT, đột quy	Xem cột tiếp theo	0.87 (0.72–1.06)	0.87 (0.74–1.01)	0.67 (0.52–0.87)
Dapagliflozin DECLARE-TIMI 58	0.93 (0.84–1.03) Tử vong tim mạch, NMCT, đột quy	Xem cột tiếp theo	0.98 (0.82–1.17)	0.93 (0.82–1.04)	0.73 (0.61–0.88)
	0.83 (0.73–0.95) Tử vong tim mạch hoặc nhập viện do suy tim				

Tác dụng không đồng nhất lên suy tim của liraglutide

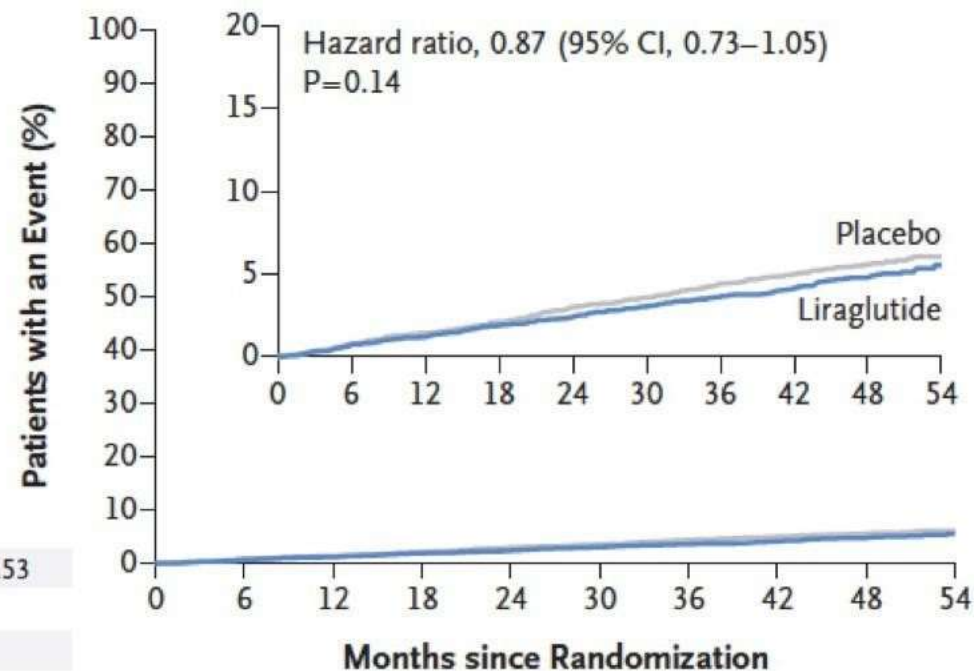
Nghiên cứu LEADER (N=9,341)
Đái đường týp 2, nguy cơ tim mạch cao

Phân tích dưới nhóm

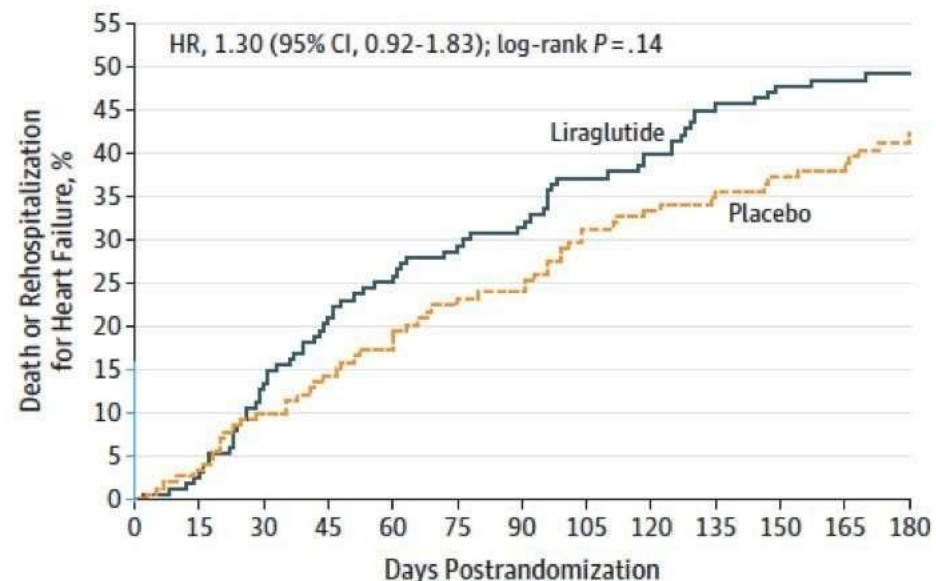
Chronic heart failure			0.53
Yes		0.94 (0.72–1.21)	
No		0.85 (0.76–0.96)	

Nghiên cứu FIGHT (N=300)
Bệnh nhân suy tim nặng, có giảm LVEF

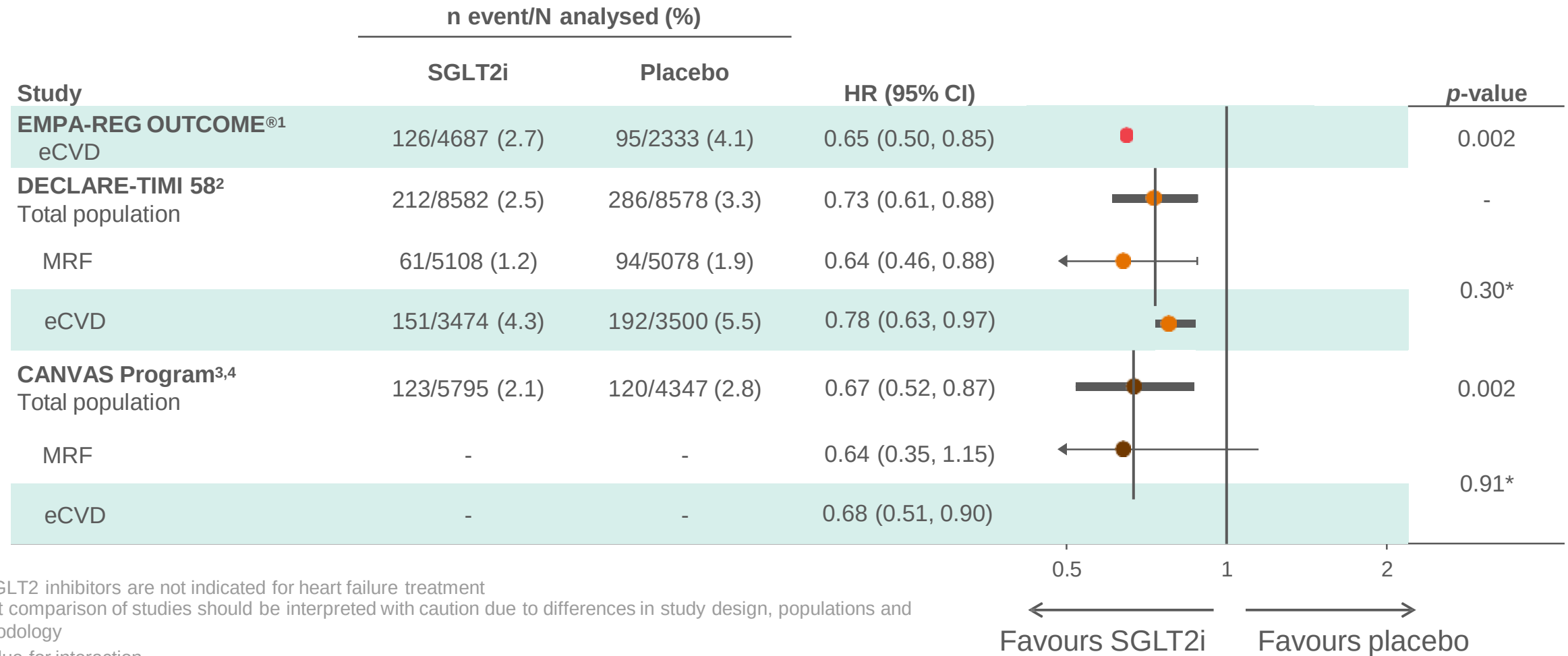
Hospitalization for Heart Failure



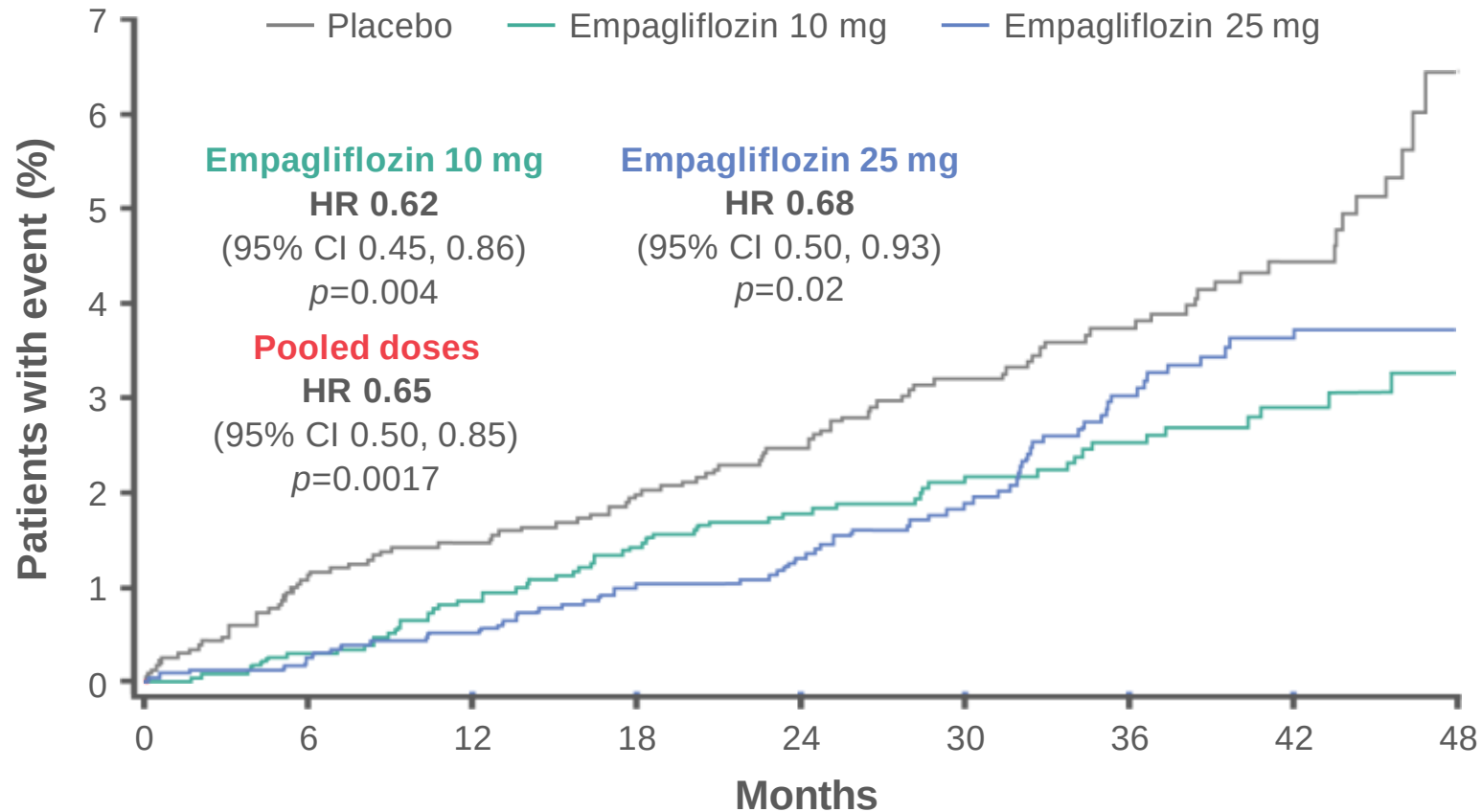
B Time to death or rehospitalization for heart failure



Tác động trên kết cục suy tim của SGLT2i từ các CVOTs



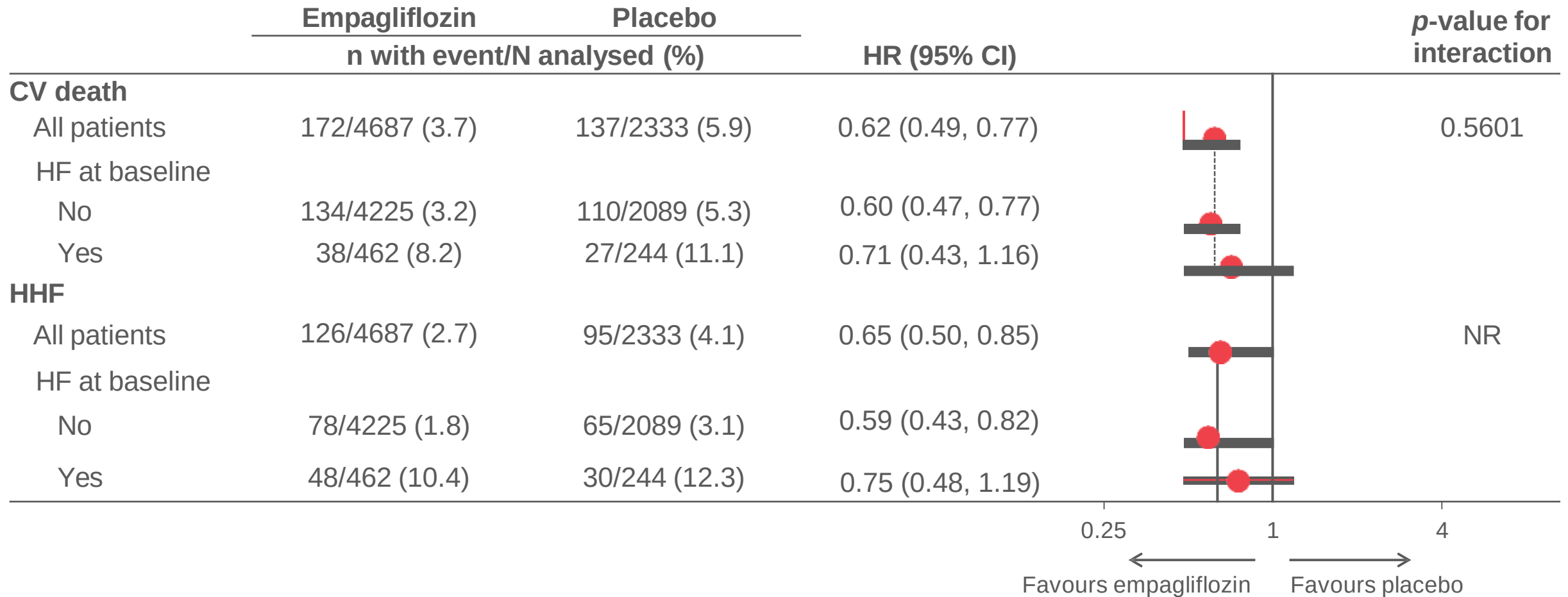
Giảm nguy cơ nhập viện do suy tim sớm và duy trì suốt thời gian thử nghiệm và nhất quán ở cả 2 liều



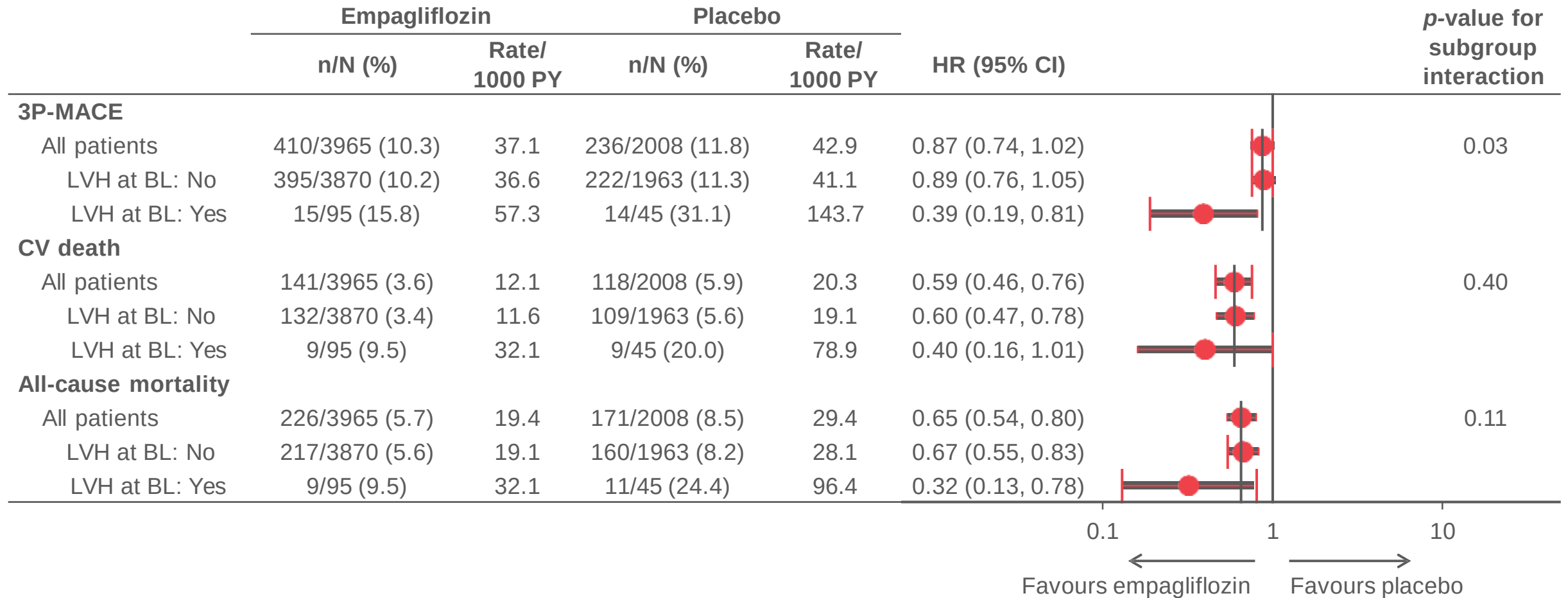
No. at risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168
Empagliflozin 10 mg	2345	2306	2256	2204	1981	1473	1240	804	188
Empagliflozin 25 mg	2342	2308	2267	2223	2007	1477	1247	830	207

Empagliflozin làm giảm tử vong tim mạch và nhập viện do suy tim nhất quán ở bệnh nhân có hay không có suy tim lúc ban đầu

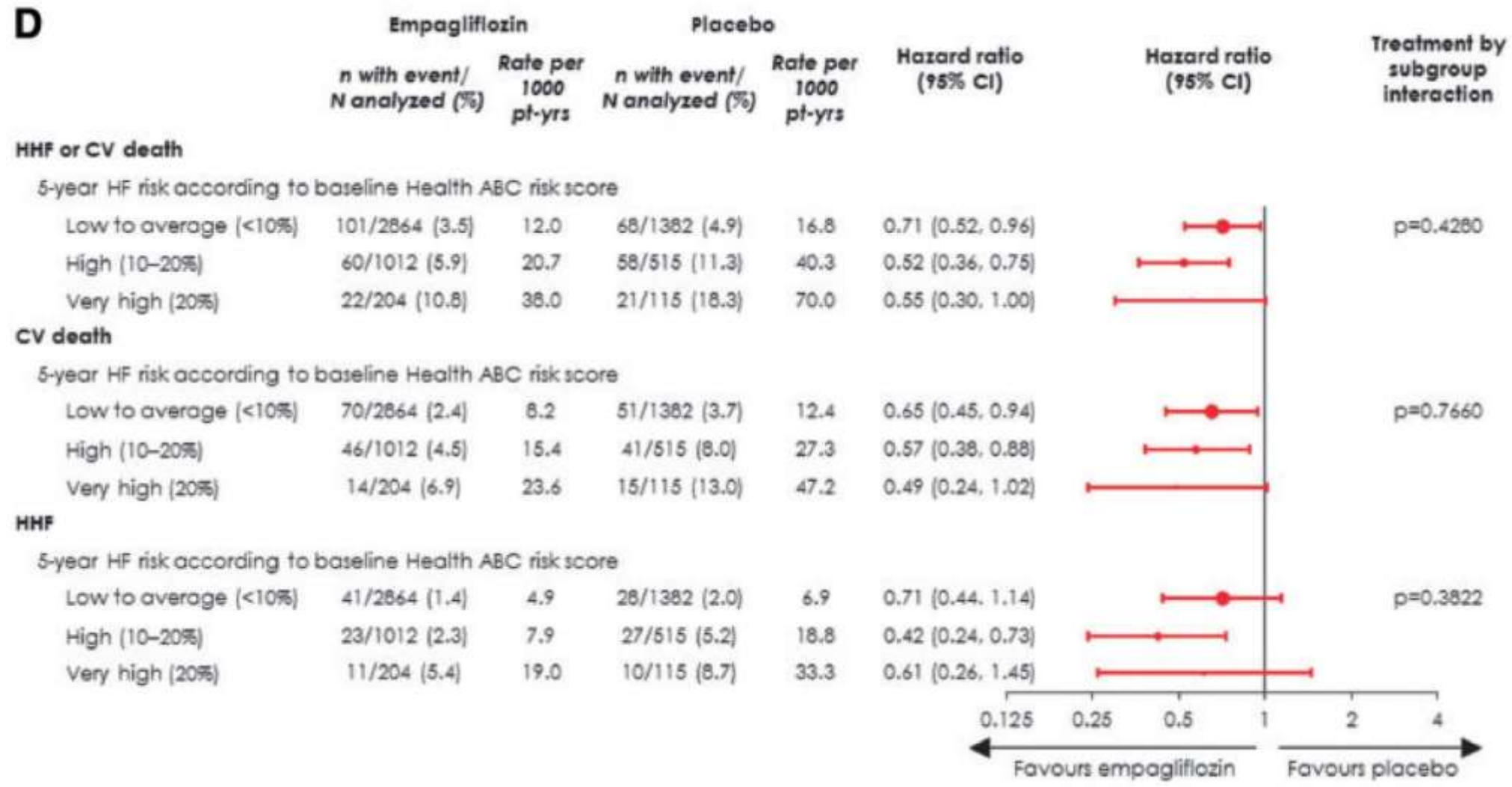


Empagliflozin làm giảm tử vong tim mạch và tử vong do mọi nguyên nhân nhất quán ở bệnh nhân có hoặc không có phì đại thất trái lúc ban đầu



Empagliflozin cho thấy lợi ích trên các kết cục tim mạch tương đương ở các mức độ suy tim

<https://trungtamthuooc.com/>



EMPRISE: đặc điểm ban đầu của bệnh nhân

<https://trungtamthuoc.com/>

	DPP-4i (n=17,551)	Empagliflozin (n=17,551)	Standardised differences*
Age, years, mean (SD)	58.76 (9.09)	58.71 (8.96)	0.01
Male	9435 (53.8)	9441 (53.8)	0.00
History of CV disease	4330 (24.7)	4309 (24.6)	0.00
Ischaemic heart disease	3191 (18.2)	3146 (17.9)	0.01
Previous coronary revascularisation	819 (4.7)	811 (4.6)	0.00
Ischaemic or haemorrhagic stroke	924 (5.3)	938 (5.3)	0.00
Heart failure	852 (4.9)	870 (5.0)	0.00
PAD or surgery	941 (5.4)	913 (5.2)	0.01
Hypertension	13,373 (76.2)	13,362 (76.1)	0.00
CKD	1270 (7.2)	1221 (7.0)	0.01

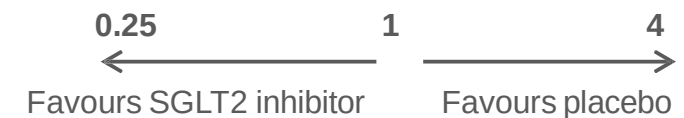
Data are n (%) unless otherwise stated

*Balance between treatments was assessed by calculating standardised differences for each covariate, with meaningful imbalances set at values greater than 0.1 CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; EMPA, empagliflozin; MI, myocardial infarction; PAD, peripheral arterial disease

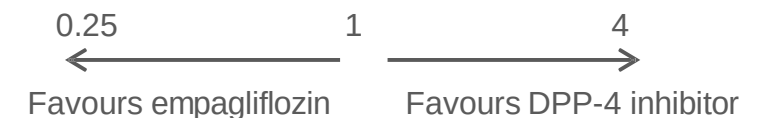
Tác động trên kết cục giảm nhập viện do suy tim của empagliflozin nhất quán từ RCT đến thực hành lâm sàng

Study	SGLT2 inhibitor n with event/N analysed (%)	Placebo n with event/N analysed (%)	HR (95% CI)	p-value
EMPA-REG OUTCOME^{®1}				
eCVD	126/4687 (2.7)	95/2333 (4.1)	0.65 (0.50, 0.85)	<0.001
DECLARE-TIMI 58²				
MRF	61/5108 (1.2)	94/5078 (1.9)	0.64 (0.46, 0.88)	0.30*
ASCVD	151/3474 (4.3)	192/3500 (5.5)	0.78 (0.63, 0.97)	
CANVAS Program³				
MRF	—	—	0.64 (0.35, 1.15)	0.91*
eCVD	—	—	0.68 (0.51, 0.90)	

EMPRISE complements the results from EMPA-REG OUTCOME[®] and indicates that the **HHF findings translate into routine clinical practice**



	Empagliflozin	DPP-4 inhibitor		
EMPRISE^{4†}				
Without CVD	17/13,243 (0.1)	47/13,243 (0.4)	0.35 (0.20, 0.61)	—
With CVD	63/4217 (1.5)	120/4217 (2.8)	0.53 (0.39, 0.72)	



Empagliflozin is not indicated for the treatment of heart failure

Comparisons of trials should be interpreted with caution due to differences in study design, populations and methodology. Definitions of HHF vary between studies

*p-value for interaction; †Broad heart failure definition. See slide notes for definitions and abbreviations

1. Zinman B et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117; 2. Wiviott S et al. *N Engl J Med* 2018; 2018;380:347;

3. Mahaffey KW et al. *Circulation* 2018;137:323; 4. Paterno E et al. *AHA* 2018; poster 1112

Các thuốc ĐTĐ cùng nhóm liệu có chung hiệu quả trên biến cố tim mạch

Table 2. Class effect of newer drugs			
Outcome	DPP-4i	GLP-1 RAs	SGLT-2i
HF	NO 3/4 Neutral°	YES 5/5 Neutral	YES 3/3 Reduction
MACE	YES Neutral	NO 3/5 Reduction	NO 2/3 Reduction
CV death	YES Neutral	NO 1/5 Reduction	NO 1/3 Reduction

For scientific communication only
Please refer to local product
information



2019 Update to: Management of
Hyperglycemia in Type 2 Diabetes,
2018. A Consensus Report by the
American Diabetes Association
(ADA) and the European
Association for the Study of
Diabetes (EASD)

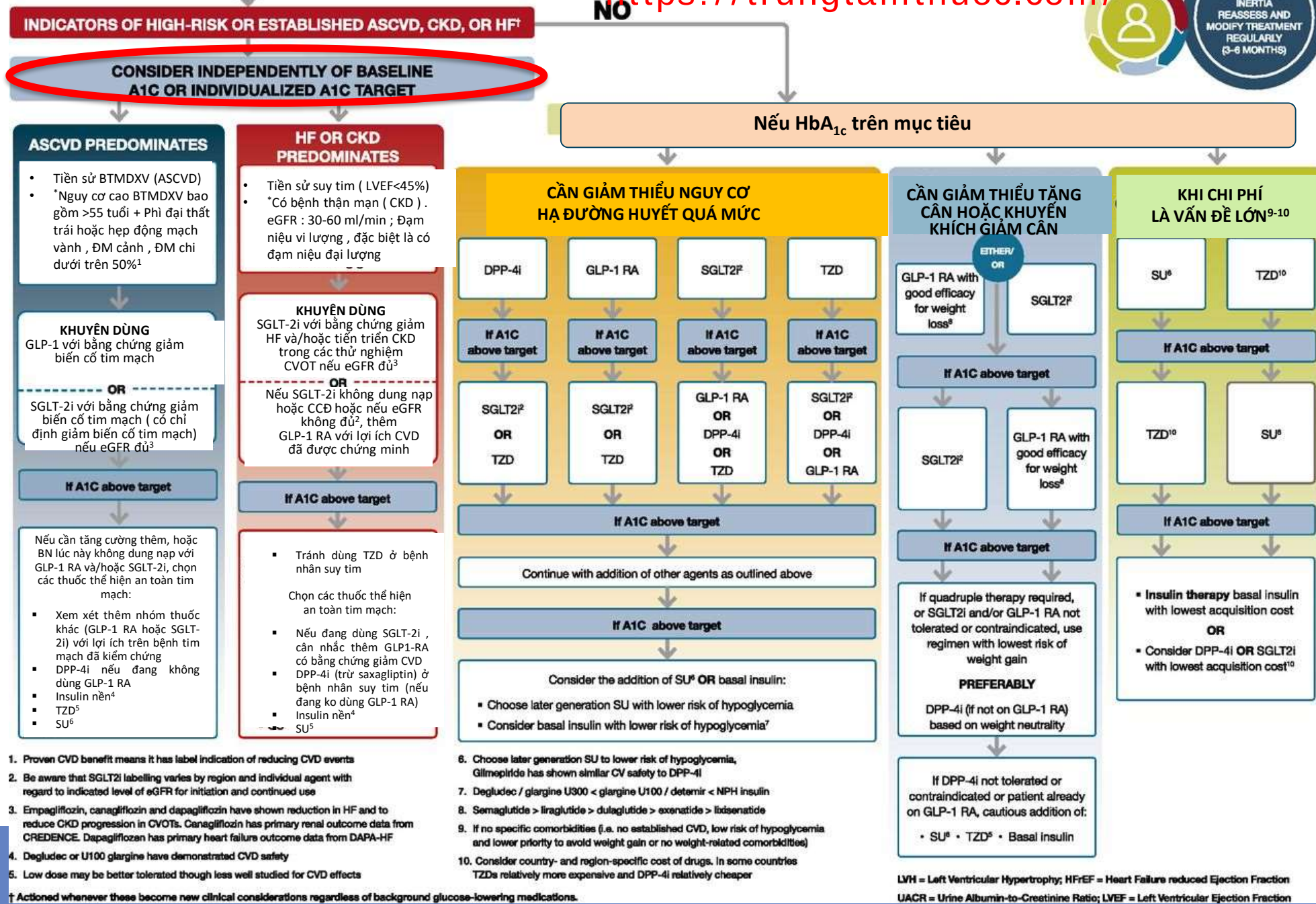
John B. Buse,¹ Deborah J. Wexler,^{2,3}
Apostolos Tsapas,⁴ Peter Rossing,^{5,6}
Geltrude Mingrone,^{7,8,9} Chantal Mathieu,¹⁰
David A. D'Alessio,¹¹ and
Melanie J. Davies¹²

<https://doi.org/10.2337/dci19.0055>





2019 Update to : Management of hyperglycemia in type 2 diabetes . A consensus report of ADA and EASD.

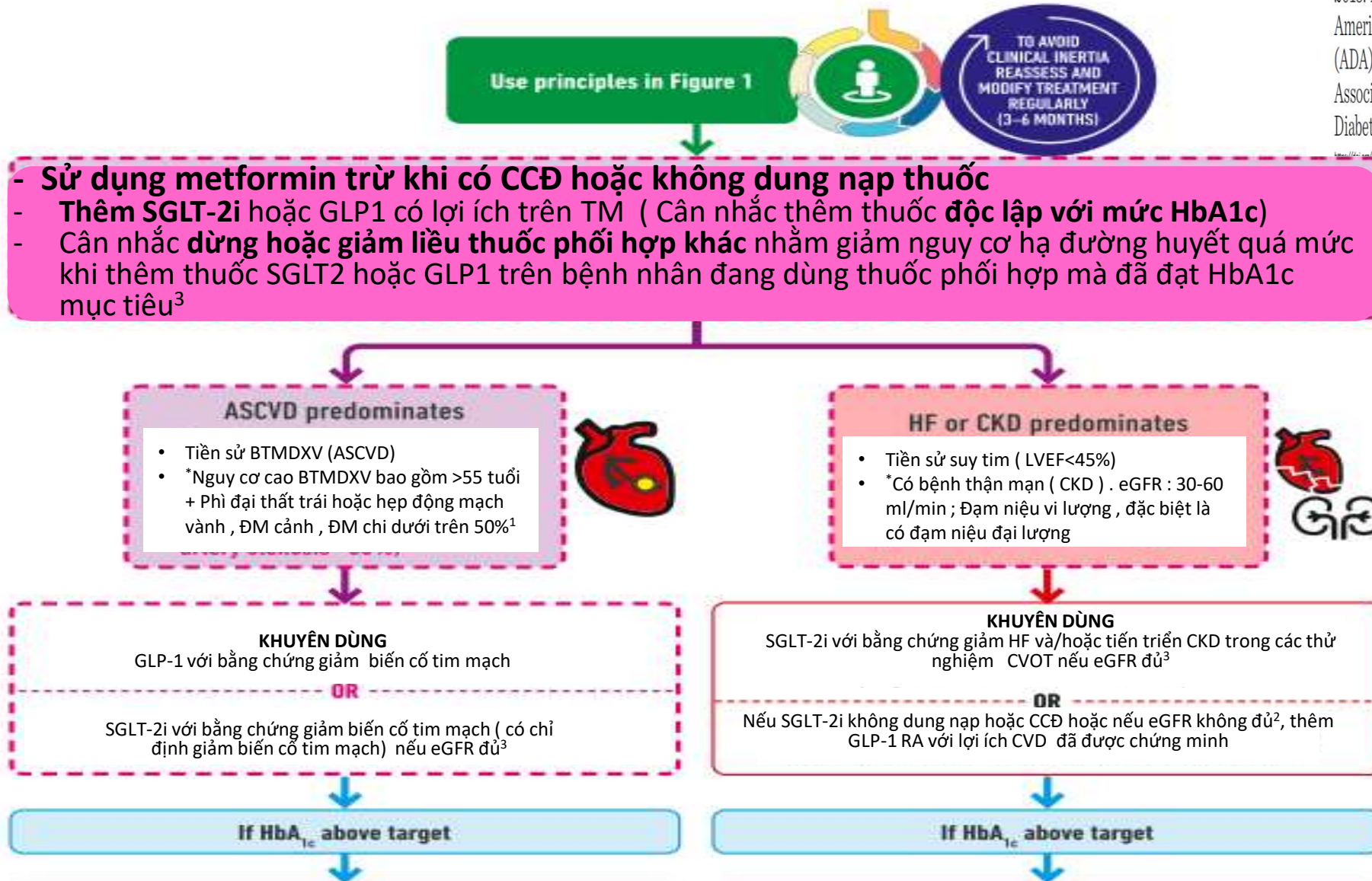


2019 Update ADA/EASD Consensus

<https://trungtamthuoc.com/>

2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

John B. Buse,¹ Deborah J. Wexler,^{2,3} Apostolos Tzioupas,⁴ Peter Rossing,^{5,6} Geltrude Mingrone,^{7,8,9} Chantal Mathieu,¹⁰ David A. D'Alessio,¹¹ and Melanie J. Davies¹²



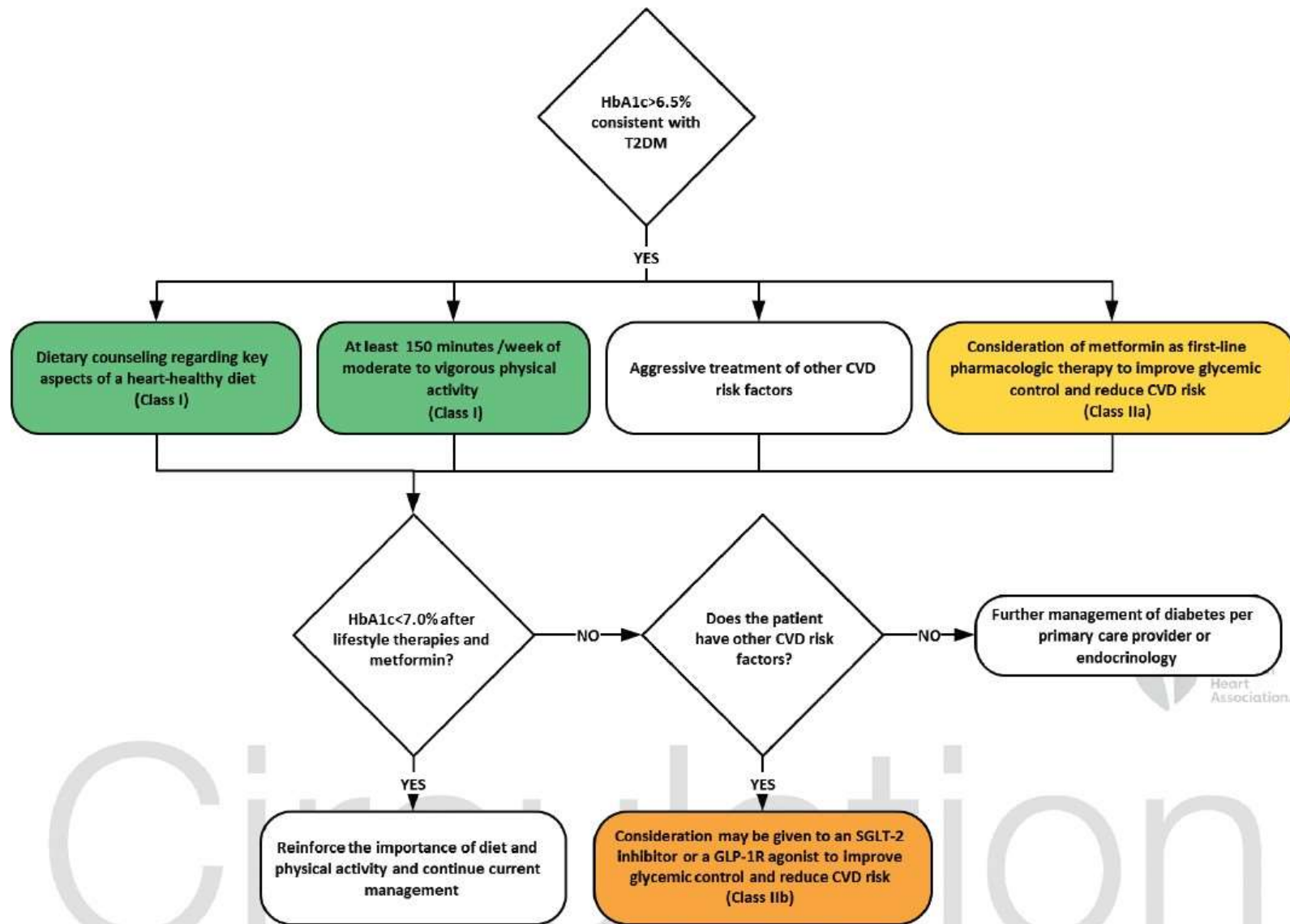
2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary

Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Geriatric Society, the American Society of Preventive Cardiology, and the Preventive Cardiovascular Nurses Association

© American College of Cardiology Foundation and American Heart Association

Phòng ngừa tiên phát bệnh tim mạch ở BN ĐTĐ típ 2

<https://trungtamthuoc.com/>



Heart Association.

Phòng ngừa tiên phát bệnh tim mạch ở BN ĐTĐ típ 2

IIb	B-R	4. For adults with T2DM and additional ASCVD risk factors who require glucose-lowering therapy despite initial lifestyle modifications and metformin, it may be reasonable to initiate a sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitor or a glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) agonist to improve glycemic control and reduce CVD risk (S4.2-9–S4.2-14).
------------	------------	--

Thử nghiệm của SGLT2i ở người suy tim mạn

Đánh giá kết cục

	EMPEROR-Preserved ¹ (empagliflozin)	EMPEROR-Reduced ² (empagliflozin)	Dapa-HF ³ (dapagliflozin)	SOLOIST-WHF ^{4,5} (sotagliflozin)
Sample size	4126	2850*	4500	6667 [‡]
Key inclusion criteria	- Patients with chronic HF, with and without diabetes[†] - Elevated NT-proBNP - eGFR ≥ 20 ml/min/1.73 m²		- Symptomatic HFrEF[†] - Elevated NT-proBNP - eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m²	- T2D - Chronic HF - Elevated NT-proBNP - Hospital admission for worsening HF and haemodynamically stable
	HFpEF (LVEF >40%)	HFrEF (LVEF $\leq 40\%$)	HFrEF (LVEF $\leq 40\%$)	
Primary endpoint	Time to first event of adjudicated CV death or adjudicated HHF		Time to first occurrence of CV death, HHF or urgent HF visit	Time to first event of CV death or HHF
Key secondary endpoints	- All-cause mortality - All-cause hospitalisation - Time to first occurrence of sustained reduction of eGFR - Change from baseline in KCCQ		- Total number of HHF and CV death - Time to death from any cause - Composite of $\geq 50\%$ sustained eGFR decline, ESRD or renal death - Change from baseline in KCCQ	- Total number of CV death, HHF or urgent HF visit - Composite of $\geq 50\%$ sustained eGFR decline, chronic dialysis, renal transplant or sustained eGFR < 15 ml/min/1.73 m²
Start date	March 2017	March 2017	February 2017	May 2018
Expected completion date	June 2020	June 2020	December 2019	January 2021

For scientific communication only. Please refer to local product information

*NT-proBNP-based enrichment of the population with patients at higher severity of HF; [†]NYHA class II–IV; [‡]Patient numbers different between CT.gov and other referenceSee slide notes for abbreviations 1. ClinicalTrials.gov NCT03057951; 2. ClinicalTrials.gov NCT03057977; 3. ClinicalTrials.gov NCT03036124; 4. ClinicalTrials.gov NCT03521934; 5. EU Clinical Trials Register 2017-003510-16. www.clinicaltrialsregister.eu (all accessed July 2018)



Thử nghiệm của SGLT2i ở người suy tim mạn

Đánh giá cơ năng

<https://trungtamthuoc.com/>

	EMPERIAL-Preserved ¹	EMPERIAL-Reduced ²
Study drug	Empagliflozin 10 mg qd	Empagliflozin 10 mg qd
Sample size	300	300
Key inclusion criteria	- Chronic HF NYHA class II–IV - Walking distance in the 6-minute walk test ≤350 m	
	HFpEF (LVEF >40%)	HFrEF (LVEF ≤40%)
Primary endpoint	Change from baseline to Week 12 in exercise capacity (6-minute walk test)	
Secondary endpoints	Change from baseline to Week 12 in: - KCCQ-TSS <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score</i> - CHQ-SAS dyspnoea score <i>Chronic Heart Questionnaire Self-Administered Standardised</i> - Clinical Congestion Score, PGI-S of HF symptoms, PGI-S of dyspnoea, PGI-C of HF symptoms, PGI-C in dyspnoea, NT-proBNP Change from baseline to Week 6 in exercise capacity (6MWT)	
Start date	March 2018	March 2018
Expected completion date	June 2019	June 2019

For scientific communication only. Please refer to local product information

HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; LVEF, left ventricular ejection fraction

1. ClinicalTrials.gov. NCT03448419; 2. Abraham WT et al. ESC-HF 2018; poster P303; 3. ClinicalTrials.gov. NCT03448406;

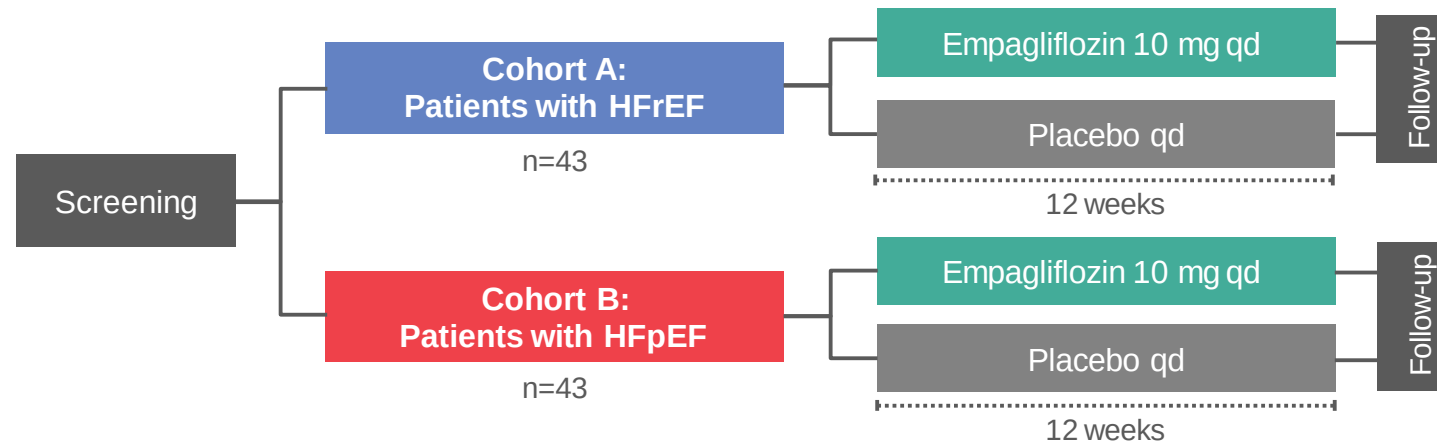


Thử nghiệm của SGLT2 ở người suy tim mạn Đánh giá chuyển hóa (nghiên cứu cơ chế)

Phase III randomised double-blind placebo-controlled study (EMPA VISION HF)

Aim: A mechanistic CMR and CPET study to assess effects of empagliflozin treatment on cardiac metabolism (energetics) and function in patients with HFpEF and HFrEF

Population: Chronic HF (HFrEF or HFpEF) with or without diabetes



For scientific communication only. Please refer to local product information

KẾT LUẬN

<https://trungtamthuoc.com/>

- Đái tháo đường là yếu tố nguy cơ suy tim độc lập với bệnh mạch vành và tăng huyết áp
- Việc bảo vệ bệnh nhân đái tháo đường typ 2 khỏi các biến cố tim mạch, đặc biệt nhập viện do suy tim là điều cần thiết
- Các thuốc ức chế SGLT2 cho thấy hiệu quả giảm nhập viện do suy tim ở BN đái tháo đường typ 2
- Khuyến cáo ADA 2020 hướng dẫn sử dụng thuốc SGLT2i là lựa chọn hàng đầu sau Met cho các bệnh nhân đái tháo đường có kèm suy tim
- Khuyến cáo AHAACC 2019 lần đầu tiên đưa thuốc SGLT2i như là liệu pháp giúp phòng ngừa tiên phát biến cố tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường có kèm yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch do xơ vữa (IIB)