

EMPEROR reduced – empagliflozin u nemocných se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí

Jindřich Špinar, Lenka Špinarová, Jiří Vítovec

Interní kardio-angiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

Diabetes mellitus 2. typu je často přítomen u nemocných se srdečním selháním a je spojen s vysokou morbiditou a mortalitou. V posledních letech byly zaznamenány významné pokroky v léčbě diabetes mellitus 2. typu (T2DM) s několika antidiabetiky s neutrálním či dokonce pozitivním kardiovaskulárním efektem, jako např. sodium-glucose co-transportery typu 2 inhibitory (SGLT-2). Position paper Evropské kardiologické společnosti/Asociace srdečního selhání byl publikován v říjnu 2019 a v červnu 2020.

Na Evropském kardiologickém sjezdu v září 2020 byly prezentovány výsledky studie EMPEROR reduced. Jednalo se o studii fáze III, kdy bylo randomizováno 3730 nemocných NYHA II, III a IV s ejekční frakcí pod 40 %, aby dostali empagliflozin 10 mg denně nebo placebo k jejich doporučené medikaci.

Průměrná doba sledování byla 16 měsíců a po tuto dobu byl primární cíl (kardiovaskulární mortalita a hospitalizace pro srdeční selhání) u 361 nemocných z 1863 (19,4 %) na empagliflozinu a u 462 z 1867 nemocných (24,7 %) na placebo ($p < 0,001$). Efekt empagliflozinu na primární cíl byl stejný u nemocných s i bez diabetes mellitus a u nemocných léčených či neléčených sacubitril valsartanem. Především byl empagliflozinem snížen počet hospitalizací ($p < 0,001$). Snížení glomerulární filtrace bylo taktéž nižší na empagliflozinu než na placebo ($-0,2$ ml/min/1,73 m²/rok vs. $-2,3$ ml/min/1,73 m²/rok), $p < 0,001$ a byl doprovázen menším počtem nežádoucích renálních příhod.

Klíčová slova: SGLT2inhibitory, empagliflozin, srdeční selhání.

EMPEROR reduced – empagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is common in patients with chronic heart failure and is associated with high morbidity and mortality. Significant advances have recently occurred in the treatment of diabetes mellitus type 2 (T2DM) and cardiovascular diseases. Several new glucose lowering drugs have shown either neutral or positive cardiovascular effect especially on hospitalisations, but also on mortality. Some of these drugs have safety characteristics with strong practical implication in heart failure, for example sodium-glucose co-transporters type 2 inhibitors (SGLT-2). Position paper of the European Society of Cardiology/Heart Failure Association was published in October 2019 and in June 2020.

The results of EMPEROR reduced study were presented on European congress in september 2020. In this phase III, placebo-controlled trial, 3730 patients with New York Heart Association class II, III, or IV heart failure and an ejection fraction of 40% or less were randomly assigned to receive either empagliflozin (10 mg once daily) or placebo, in addition to recommended therapy. Over a median of 16 months, the primary outcome (cardiovascular mortality and hospitalisation for heart failure) occurred in 361 of 1863 patients (19.4%) in the empagliflozin group and in 462 of 1867 patients (24.7%) in the placebo group (hazard ratio, 0.75; 95% confidence interval [CI], 0.65 to 0.86; $P < 0.001$). The effect of empagliflozin on the primary outcome was consistent in patients with and without diabetes and in those taking and not taking sacubitril/valsartan. The rate of decline in eGFR was slower in the empagliflozin group than in the placebo group (-0.2 ml/min/1.73m²/year vs -2.3 ml/min/1.73m²/year), $P < 0.001$.

Key words: SGLT2 inhibitors, empagliflozin, heart failure.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC, jindrich.spinar@fnusa.com

Interní kardio-angiologická klinika, FN USA, Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(1): 43–47

Článek přijat redakcí: 3. 12. 2020

Článek přijat po recenzích: 6. 1. 2021

Úvod

S prodlužujícím se věkem narůstá prevalence chronického srdečního selhání. Podle nedávného stanoviska Evropské kardiologické společnosti je prevalence chronického srdečního selhání v dospělé populaci 11,8 %, což je asi pětinašobek dříve udávaných hodnot a podílí se na tom pravděpodobně zavedení pojmu srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (5, 6, 7). Následkem zvyšující se proporce obezity v populaci stoupá rovněž i výskyt diabetes mellitus. Koexistence srdečního selhání s nízkou či zachovanou ejekční frakcí a diabetes mellitus je poměrně vysoká (8, 9, 10). Výskyt diabetes mellitus 2. typu u nemocných se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí se dle islandské studie pohyboval kolem 12 % již na začátku 21. století a tento výskyt rapidně narostl s definicí srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí. V klinických studiích byl výskyt diabetes mellitus u nemocných se srdečním selháním ještě vyšší (Tab. 1).

Ve studiích s akutním srdečním selháním byl výskyt diabetes mellitus ještě vyšší, např. ve studii TRUE-AHF 39 %, ve studii ASCEND-HF 42,6 % či ve studii RELAX-AHF 47 %. Možná je toto způsobeno i tím, že studie s akutním srdečním selháním jsou z posledních 5 let, zatímco studie s chronickým srdečním selháním jsou s výjimkou studie PARADIGM-HF z konce minulého století.

U nemocných s diabetes mellitus a kardiovaskulárním rizikem SGLT2 inhibitory snižují riziko hospitalizací pro srdeční selhání a závažné nežádoucí renální příhody, což je efekt, který není pozorován u jiných perorálních antidiabetik. Ve velkých klinických studiích snižovaly SGLT2 inhibitory riziko hospitalizací pro srdeční selhání o 30–35 %, a to především u nemocných s ejekční frakcí pod 30 % (1, 2). Kromě toho snižují riziko nežádoucích renálních příhod, včetně renálních transplantací (1, 3). Tento účinek není vysvětlitelný snížením glykemie, protože jiná antidiabetika snižují glykemie dokonce více (4).

Metodika

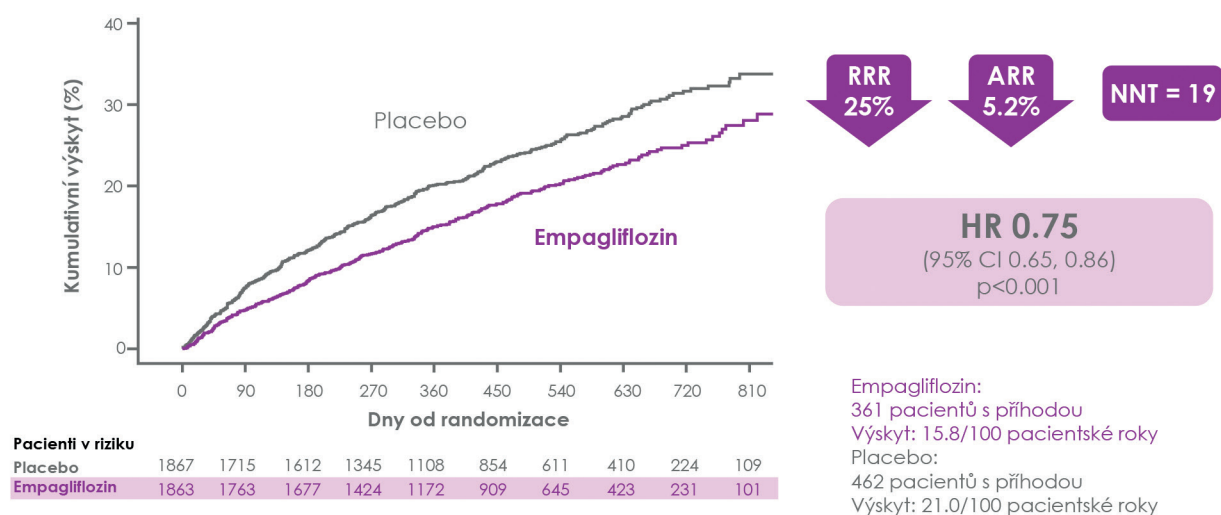
Emperor reduced byla randomizovaná, dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie (4, 9).

Pacienti a sledování

Zařazování byli muži i ženy starší 18 let s chronickým srdečním selháním NYHA II, III a IV a s ejekční frakcí levé komory < 40%. Pacienti měli mít maximální léčbu srdečního selhání, tedy diuretika, ACE inhibitory, sartany nebo sacubitril/valsartan, betablokátory, blokátory mineralkortikoidních receptorů, a pokud bylo indikováno, i přístrojovou

Obr. 1. Primární kompozitní cíl úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání

Primární cíl: KV mortalita nebo hospitalizace pro srdeční selhání



ARR, absolute risk reduction; RRR, relative risk reduction; NNT: Number needed to treat
Data on file; Parket et al. NEJM 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2022190

Obr. 1

Tab. 1. Výskyt diabetes mellitus u nemocných se srdečním selháním v klinických studiích

Studie s HFrEF	Prevalence T2DM	Studie s HFpEF	Prevalence T2DM
PARADIGM-HF	35%	I-Preserve	27%
SHIFT	30%	PEP-CHF	21%
EchoCRT	41%	DIG-PEF	29%
HF-Action	32%	CHARM preserved	28%
SENIORS	26%	TOPCAT	33%
MERIT HF	25%		
CHARM added	29%		

Tab. 2. Baseline charakteristika nemocných

Charakteristika	Empagliflozin (n = 1863)	Placebo (n = 1867)
Věk (roky)	67,2 ± 10,8	66,5 ± 11,2
Ženy — počet (%)	437 (23,5)	456 (24,4)
Rasa — počet (%)		
Bílá	1325 (71,1)	1304 (69,8)
Černá	123 (6,6)	134 (7,2)
Asiati	337 (18,1)	335 (17,9)
Jiná nebo chybějící	78 (4,2)	94 (5,0)
NYHA klasifikace — počet (%)		
Třída II	1399 (75,1)	1401 (75,0)
Třída III	455 (24,4)	455 (24,4)
Třída IV	9 (0,5)	11 (0,6)
Body mass index (kg/m ²)	28,0 ± 5,5	27,8 ± 5,3
Tepová frekvence (tepy/min)	71,0 ± 11,7	71,5 ± 11,8
Systolický krevní tlak (mmHg)	122,6 ± 15,9	121,4 ± 15,4
Ejekční frakce levé komory (%)	27,7 ± 6,0	27,2 ± 6,1
Počet (%) s ejekční frakcí ≤ 30 %	1337 (71,8)	1392 (74,6)
Medián NT-proBNP (IQR), pg/mL	1887 (1077, 3429)	1926 (1153, 3525)
Počet (%) s NTproBNP ≥ 1000 pg/ml	1463/1862 (78,6)	1488/1866 (79,7)
Příčina srdečního selhání – počet (%)		
Ischemická	983 (52,8)	946 (50,7)
Neischemická	880 (47,2)	921 (49,3)
Pozitivní kardiovaskulární anamnéza – počet (%)		
Hospitalizace pro srdeční selhání v posledních 12 měsících	577 (31,0)	574 (30,7)
Fibrilace síní	664 (35,6)	705 (37,8)
Diabetes mellitus	927 (49,8)	929 (49,8)
Hypertenze	1349 (72,4)	1349 (72,3)
Odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR)		
Průměr (ml/min/1,73 m ²)	61,8 ± 21,7	62,2 ± 21,5
Počet (%) s GFR <60 ml/min/1,73 m ²	893/1862 (47,9)	906/1866 (48,5)
Medikace pro srdeční selhání – počet (%)		
ACE-I	867 (46,5)	836 (44,8)
ARA	451 (24,2)	457 (24,5)
Angiotensin receptor neprilysin inhibitory	340 (18,3)	387 (20,7)
Antagonisté mineralokortikoidních receptorů	1306 (70,1)	1355 (72,6)
Beta blokátory	1765 (94,7)	1768 (94,7)
Přístrojová léčba – počet (%)		
ICD s i bez BIV	578 (31,0)	593 (31,8)
BIV s i bez ICD	220 (11,8)	222 (11,9)

léčbu (defibrilátory či kardiostimulátory). Cílem bylo zařadit maximální počet pacientů s ejekční frakcí < 30 %.

Screening trval 4–28 dní, a pokud nemocní splňovali vstupní kritéria, byli randomizováni na placebo nebo empagliflozin 10 mg denně. Pacienti byli pravidelně sledováni s posouzením NYHA klasifikace, Kansaského dotazníku (KCCQ) a nežádoucích účinků. Kromě vitálních funkcí byli pravidelně sledovány některé biomarkery jako glykovaný hemoglobin, natriuretické peptidy a renální funkce. Glomerulární filtrace byla měřena i 30 dní po ukončení studie.

Cílem studie byla doba k první příhodě definované jako kardiovaskulární úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání.

Studie byla definována, že bude ukončena po dosažení 841 primárních cílů. Předpokládalo se 15% roční výskyt primárního cíle, proto protokol plánoval dobu sledování 18 měsíců při zařazení 2 800–4 000 nemocných.

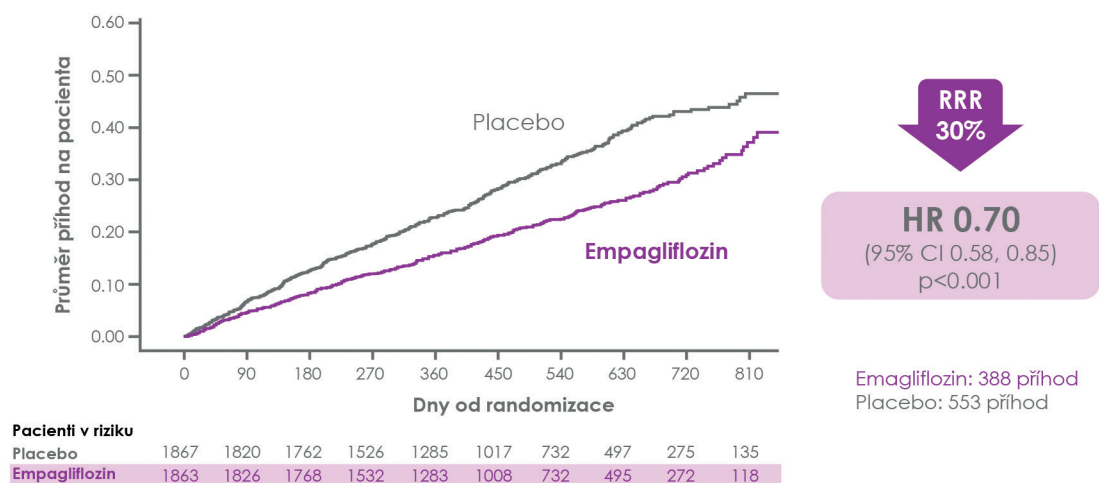
Výsledky

Nemocní byli zařazováni od 25. 4. 2017 do 8. 11. 2019 v 565 centrech ve 20 zemích. Vstupní charakteristika nemocných se nelišila (Tab. 2). Polovina nemocných měla anamnézu diabetes mellitus, 73 % mělo ejekční frakci < 30 %, 79 % mělo NTproBNP > 1000 pg/ml a 48 % mělo eGFR <60 ml/min/1,73 m² a téměř 20 % užívalo sacubitril valsartan.

Studie byla ukončena pro úmrtí, nežádoucí účinky, nebo na přání pacienta u 482 nemocných užívajících empagliflozin a 511 užívajících placebo. U 21 (0,6 %) nemocných nebyl znám jejich stav při ukončení studie. Průměrná doba sledování byla 16 měsíců.

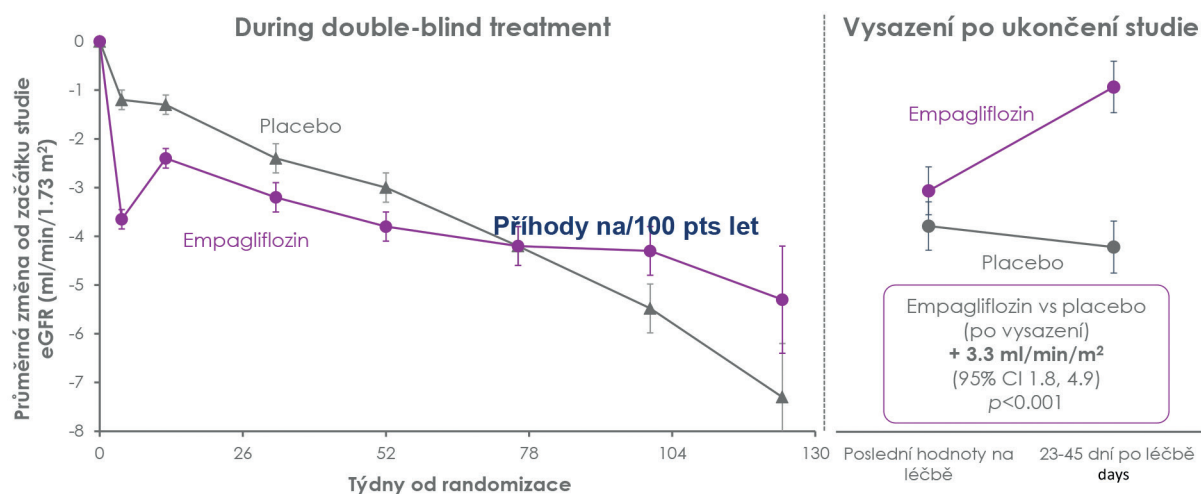
Výsledky

Primární kompozitní cíl úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání byl u 361 nemocných (19,4 %) na empagliflozinu a u 462 nemocných (24,7 %) na placebo ($p < 0,001$) (Obr. 1).

Obr. 2. Hospitalizace pro srdeční selhání**Základní sekundární cíl: celkový počet hospitalizací pro srdeční selhání (první i opakované)**

Data on file; Parket et al. NEJM 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2022190

Obr. 2

Obr. 3. Renální funkce**Změna v GFR od začátku studie**

Obr. 3

MMRM includes age and baseline eGFR (CKD-EPI) as linear covariates and baseline score by visit, visit by treatment, sex, region, baseline LVEF, week reachable and baseline diabetes as fixed effects. * (CKD-EPI); † Analysis was performed in 966 patients with paired data. CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LVEF, left ventricular ejection fraction; MMRM, mixed model repeated measures. Data on file; Parket et al. NEJM 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2022190

Počet pacientů léčených empagliflozinem potřebných na zabránění jedné příhody z primárního cíle byl 19.

Účinek empagliflozinu byl podobný ve všech předdefinovaných podskupinách, včetně nemocných s i bez diabetes mellitus. Lehce vyšší byl u nemocných s ejekční frakcí 30 % a méně. Nebyl rozdíl mezi nemocnými léčenými a neléčenými sacubitril valsartanem.

Empagliflozin byl účinný i ve dvou předdefinovaných sekundárních cílech. Počet hospitalizací pro srdeční selhání byl statisticky významně nižší ($p < 0,001$) (Obr. 2) a pokles glomerulární filtrace byl menší po empagliflozinu ($p < 0,001$) (Obr. 3). Pozitivní účinek byl pozorován i na kvalitu života a na celkový počet hospitalizací. Nebyl rozdíl ve výskytu nového diabetes mellitus. Celkem 249 (13,4 %)

nemocných ve skupině empagliflozinu a 266 (14,2 %) v placebové skupině zemřelo (NS).

Diskuze

Léčba empagliflozinem snížila primární cíl o 25 %, což bylo dáno především snížením hospitalizací pro srdeční selhání, které byly sníženy o 31 %. Toto bylo pozorováno u nemocných s i bez léčby sacubitril valsartanem a u nemocných s i bez diabetes mellitus. Kromě toho empagliflozin snížil celkový počet hospitalizací a měl účinek na zpomalení zhoršování renálních funkcí. Tyto výsledky jsou plně srovnatelné s podobnou studií s dapagliflozinem publikovanou před rokem – studie DAPA-HF (5). Studie EMPEROR reduced zařadila ale těžší pacienty než studie DAPA HF, především s významně nižší ejekční frakcí levé komory, čemuž odpovídá i to, že primární cíl byl o 40 % vyšší ve studii s empagliflozinem. Tato studie ukazuje i na to, že nemocní s výrazně nižší ejekční frakcí budou mít pravděpodobně větší prospěch z léčby SGLT2 inhibitory. Prospěch z léčby je především ve snížení hospitalizací pro srdeční selhání. Snížení celkové mortality ve studii s empagliflozinem bylo 8 %, ve studii s dapagliflozinem 18 %.

Důležitá je i informace, že empagliflozin snížil počet nemocných se zhoršením renálních funkcí. V subanalýze snížení renálních funkcí bylo

pozorováno jen u placebové skupiny, nikoliv u empagliflozinové. Toto odpovídá efektu SGLT2 inhibitorů u nemocných s diabetes mellitus ale bez srdečního selhání. Tento pozitivní efekt nebyl snížen nežádoucími účinky, i když uroinfekce byly mírně častější v empagliflozinové skupině. Nelišil se výskyt hypoglykemií, amputací dolních končetin ani zlomenin nohou. Nebyl pozorován pokles krevního tlaku, bylo pozorováno mírné snížení natriuretických peptidů a hmotnosti. V roce 2021 by měla být ukončena a prezentována podobná studie s empagliflozinem, tentokrát ale u nemocných se zachovanou ejekční frakcí – studie EMPEROR PRESERVED.

Závěr

Empagliflozin významně snížil kombinovaný primární cíl hospitalizace pro srdeční selhání a kardiovaskulární mortalitu. Dále zabránil zhoršení renálních funkcí u pacientů se srdečním selháním a nízkou ejekční frakcí. Tyto výsledky podporují zavedení SGLT2 inhibitorů do klinické praxe u nemocných se srdečním selháním. Na základě výsledků studií DAPA HF a EMPEROR REDUCED se předpokládá změna indikace SGLT2 inhibitorů u nemocných se srdečním selháním na IA – tedy jsou vždy indikovány a je to potvrzeno 2 velkými mortalitními studiemi.

LITRATURA

1. Lo KB, Gul F, Ram P, Kluger AY et al. The effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cardio-renal Med.* 2020; 10: 1–10.
2. Kato ET, Silverman MG, Mosenson O, Zelniker TA et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2019; 139: 2528–2536.
3. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7: 845–854.
4. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *NEJM* 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2022190
5. Seferovic PM, Fragasso G, Petrie M et al. Sodium- glucose co-transporter2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of heart failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1495–1503, doi:10.1002/ehf. 1954
6. Seferovic PM, Coats AJ, Ponikowski P et al. European Society of Cardiology/ Heart Failure Association position paper on the role and safety new glucose lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 196–213, doi:10.1002/ehf. 1673.
7. Špinar J, Hradec J, Špinarová L, Vítovec J. Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology. 2016; 58: 530–568.
8. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Léčba diabetes mellitus u kardiovaskulárních onemocnění. *Acta Medicinæ* 2019; 12: 48–53.
9. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. EMPEROR reduced – empagliflozin u nemocných se srdečním selháním a nízkou ejekční frakcí. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2020; 2: 62–66.
10. Táborský M, Linhart A, Špinar J et al. Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 při srdečním selhání: více než jen kontrola glykemie. Odborné stanovisko Asociace srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti - souhrn dokumentu připravený ČKS. *Cor et Vasa* 2020; 62(5): 521–526. DOI: 10.33678/cor.2020.090.