

Studie EMPULSE

Lenka Špinarová, Jindřich Špinar, Jiří Vítovec

I. interní kardioangiologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny a LF MU, Brno

Glifloziny patří od publikace nových Guidelines pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání z roku 2021 ke čtyřem základním pilířům léčby chronického srdečního selhání (CHSS). Účinnost gliflozinů byla jasně prokázána u pacientů se sníženou ejekční frakcí bez ohledu na diabetes mellitus (studie DAPA-HF a EMPEROR Reduced). První studie u pacientů s dekompenzací SS byla studie SOLOIST WHF, která prokázala benefit sotagliflozinu u diabetiků. Studie EMPULSE hodnotila podávání empagliflozinu pacientům s akutním SS po stabilizaci klinického stavu bez ohledu na diabetes mellitus či hodnotu ejekční frakce. Došlo ke zlepšení primárního cíle: úmrtí, počet událostí srdečního selhání (hospitalizace pro srdeční selhání, urgentní návštěva pro srdeční selhání nebo neplánovaná ambulantní kontrola), doba do první události srdečního selhání a změna hodnoty v Kansaském dotazníku kvality života mezi vstupem a 90. dnem. Výsledek byl shodný i v podskupinách. Léčba byla dobře tolerována, se shodnými nežádoucími účinky jako v placebové větvi.

Klíčová slova: farmakoterapie, empagliflozin, dekompenzace srdečního selhání.

The EMPULSE Trial

Since the publication of the 2021 Guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure, gliflozins have been among the four cornerstones of the treatment for chronic heart failure (CHF). The efficacy of gliflozins has been clearly demonstrated in patients with reduced ejection fraction, regardless of the presence or absence of diabetes mellitus (the DAPA-HF and EMPEROR-Reduced trials). The SOLOIST-WHF was the first trial in patients with decompensated HF to have shown the benefit of sotagliflozin in diabetic patients. The EMPULSE trial evaluated the administration of empagliflozin in patients with acute HF following the stabilization of their clinical condition, regardless of diabetes mellitus or ejection fraction values. There was an improvement in the primary endpoint: death, rate of heart failure events (hospitalization for heart failure, urgent visit for heart failure, or unscheduled outpatient visit), time to first heart failure event, and change in the Kansas quality of life questionnaire between baseline and day 90. The results were consistent in the subgroups. The treatment was well tolerated, with the same adverse effects as in the placebo arm.

Key words: pharmacotherapy, empagliflozin, decompensated heart failure.

V roce 2021 se poprvé v Doporučeních Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání objevují glifloziny (inhibitory SGLT2) jako rovnocenný partner blokátorů RAAS (ACE inhibitorů/ARNI), betablokátorů a blokátorů minerálkortikoidních receptorů (MRA). Pro léčbu pacientů s již rozvinutým srdečním selháním je doporučený empagliflozin na základě studie EMPEROR reduced a dapagliflozin (na základě studie DAPA-HF) (1). Nedávné studie DAPA-HF a EMPEROR reduced potvrdily účinnost na snížení rizika zhoršení srdečního selhání (včetně

hospitalizace pro srdeční selhání) nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin pro dapagliflozin a empagliflozin i u pacientů bez diabetu mellitu (2).

Doposud provedené studie se zabývaly podáváním gliflozinů u stabilizovaných pacientů. První studie, ve které byl podáván sotagliflozin pacientům přijatým pro dekompenzaci srdečního selhání, byla studie SOLOIST-WHF (the Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients with 2 Type Diabetes Post Worsening Heart Failure). Jednalo se pouze o pacienty s diabetem mellitem. Po přidá-

ní sotagliflozinu oproti standardní terapii u pacientů hospitalizovaných pro zhoršení srdečního selhání došlo ke snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí, hospitalizace či urgentní návštěvy pro srdeční selhání. Limitací studie bylo, že nabrala menší množství pacientů, než byl původní plán a rovněž sledování bylo kratší a tím mohlo zkreslit sekundární cíl kardiovaskulární mortality (3).

Studie EMPULSE byla další studií, která sledovala podání gliflozinů, tentokrát empagliflozinu, u pacientů s dekompenzací srdečního selhání. Poprvé byla přednesena

na sjezdu American Heart Association (AHA) 2021 v Bostonu, USA.

Vstupním kritériem byla diagnóza akutního srdečního selhání (de novo nebo dekompenzace chronického srdečního selhání) bez ohledu na přítomnost diabetu mellitu

a hodnotu ejekční frakce levé komory. Při přijetí museli mít pacienti trvalou klidovou dušnost nebo dušnost při minimální námaze a současně museli mít známky dekompenzace. Přítomny musely být nejméně 2 z následujících: známky městnatosti na RTG snímku,

poslechové chrůpky, klinicky relevantní otok nebo zvýšenou náplň krčních žil.

Randomizace proběhla od 24 hodin do 5 dnů od přijetí do nemocnice. Podmínkou byla stabilizace stavu pacienta: systolický krevní tlak > 110 mm Hg bez symptomů hypotenze v posledních 6 hodinách, nezvyšování intravenózních diuretik v posledních 6 hodinách, žádné intravenózní vazodilatátory, včetně nitrátů v posledních 6 hodinách, žádné intravenózní pozitivně inotropní látky v posledních 24 hodinách a současně hladina NT-proBNP > 1600 pg/ml nebo BNP > 400 pg/ml. U pacientů s fibrilací síní byla požadována hodnota natriuretických peptidů o 50 % vyšší. Museli být léčeni minimálně dávkou 40 mg Furosemidu intravenózně.

Vylučovací kritéria byla: kardiogenní šok, sekundární srdeční selhání (př. u srdečního infarktu nebo plicní embolie), plánovaná revascularizace, větší kardiokirurgický zákrok nebo implantace přístroje, akutní koronární syndrom, srdeční infarkt, mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická mozková ataka v posledních 90 dnech, eGFR < 20 mL/min/1,73 m² nebo diabetes mellitus 1. typu.

Pacienti byli randomizováni k podání placeba nebo 10 mg empagliflozinu. Doba sledování byla 90 dnů. Do studie bylo zařazeno 265 pacientů do větve s empagliflozinem a stejný počet do placebové větve.

Vstupní charakteristiku ukazuje tab. 1., doprovodnou medikaci tab. 2.

Tab. 1. Vstupní charakteristika souboru

	Empagliflozin (n = 265)	Placebo (n = 265)
Věk, roky, medián	71 (62–78)	70 (59–78)
Ženy, n (%)	86 (32,5)	93 (35,1)
Diabetes, n (%)	124 (46,8)	116 (43,8)
Hypertenze, n (%)	205 (77,4)	221 (83,4)
EF LK < 40 %, n (%)	182 (68,7)	172 (64,9)
EF LK > 40 %, n (%)	76 (28,7)	93 (35,1)
EF, %, medián	31 (23–45)	32 (22,5–49,0)
Chybějící EF LK, n (%)	7 (2,6)	0
Dekompenzace CHSS, n (%)	177 (66,8)	178 (67,2)
ASS de novo, n (%)	88 (33,2)	87 (32,8)
KCCQ skóre, medián	37,5 (20,8–58,3)	39,6 (22,4–58,3)
NT-proBNP, pg/ml, medián	3299 (1843–6130)	3106 (1588–6013)
sTK, mm Hg, medián	120 (109–135)	122 (110–138)
eGFR, ml/min/1,73 m ² , medián	50 (36–65)	54 (39–70)

ASS – akutní srdeční selhání, EF LK – ejekční frakce levé komory, eGFR – glomerulární filtrace
CHSS – chronické srdeční selhání, KCCQ – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, NT-proBNP – N terminal pro B typu natriuretického peptide, sTK – systolický tlak krve

Tab. 2. Doprovodná medikace

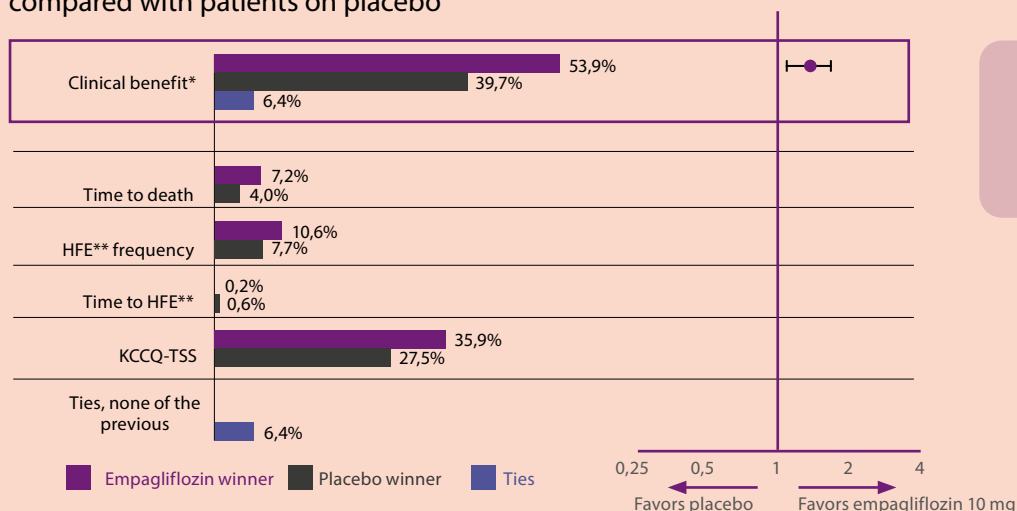
Medikace (n, %)	Empagliflozin (n = 265)	Placebo (n = 265)
ACEi a/nebo ARB a/nebo ARNI	186 (70,2)	185 (69,8)
ACE inhibitor	88 (33,2)	89 (33,6)
ARB	64 (24,2)	52 (19,6)
ARNI	36 (13,6)	45 (17,0)
MRA	151 (57,0)	125 (47,2)
Beta blokátor	213 (80,4)	208 (78,5)

ACEi – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu, ARB – blokátor receptoru pro angiotenzin, ARNI – inhibitor receptoru pro angiotenzin a neprylizinu, MRA – antagonisté minerálních kortikoidních receptorů

Obr. 1. Primární kombinovaný cíl studie

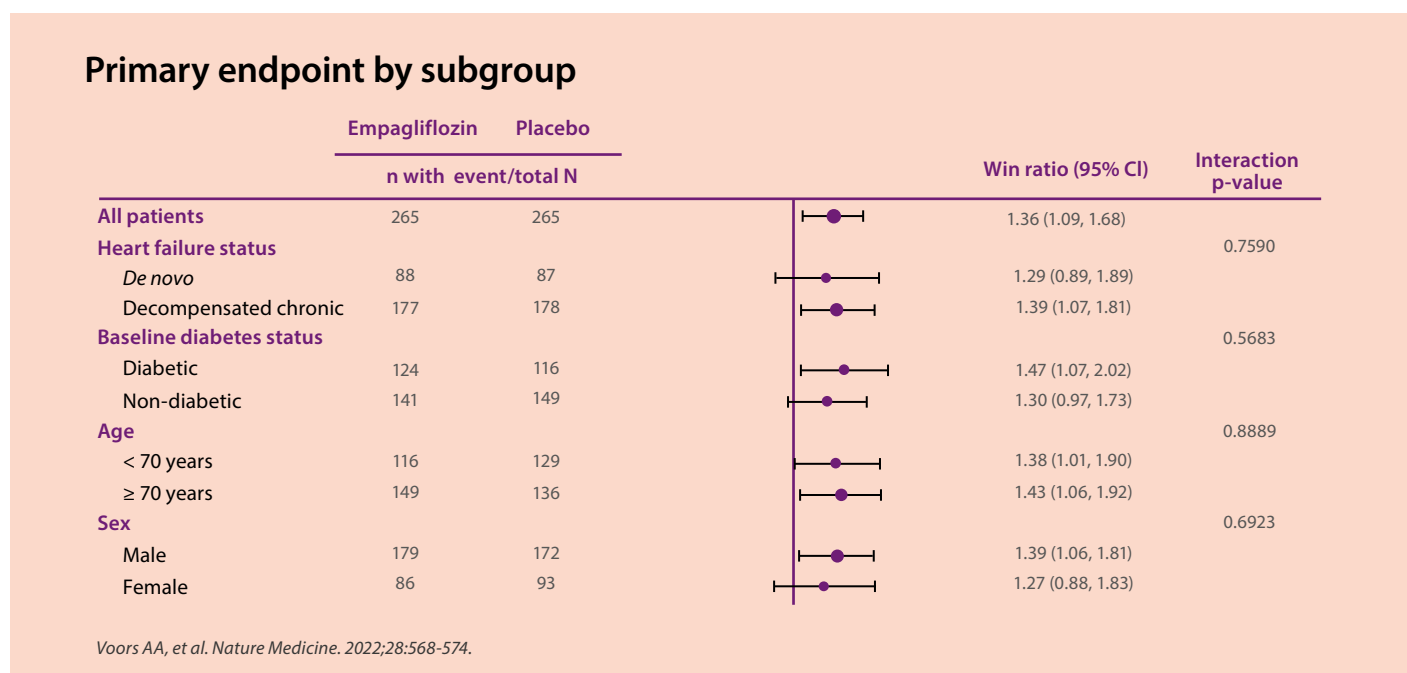
Primary endpoint

Patients treated with empagliflozin were 36% more likely to experience a clinical benefit*

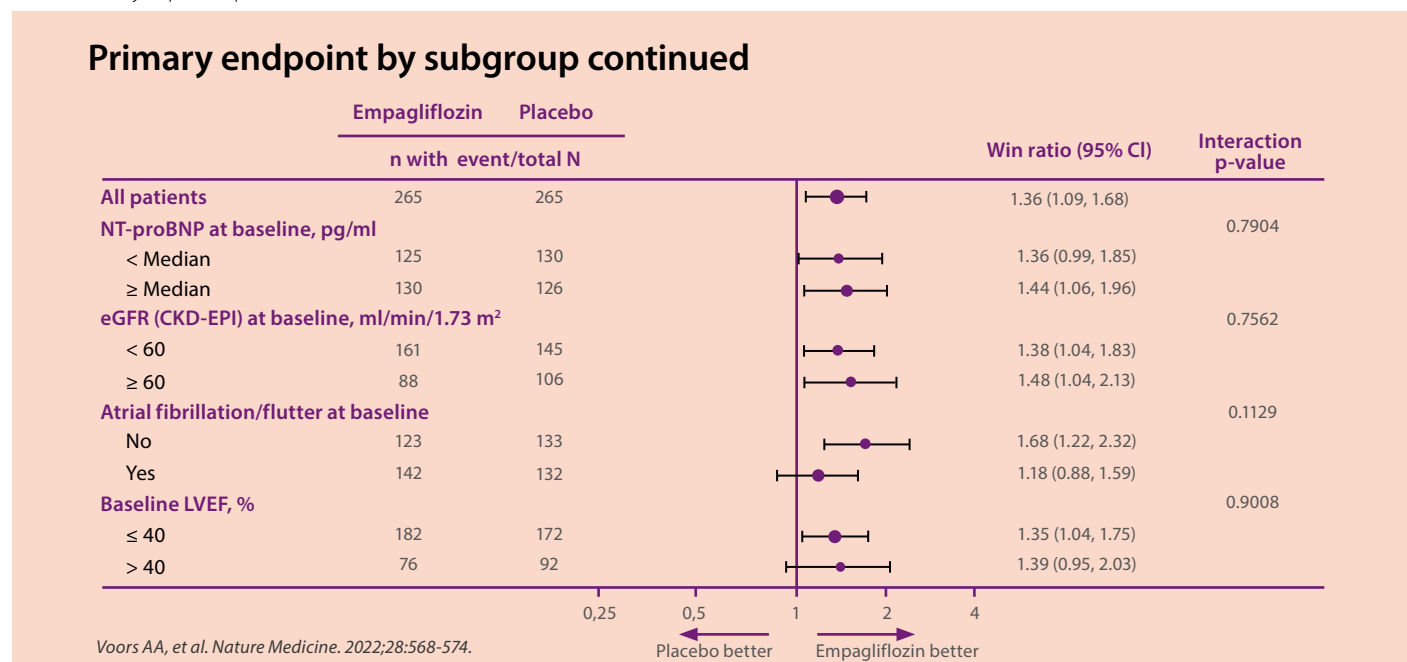


Voors AA, et al. Nature Medicine 2022;28:568-574.

Obr. 2. Analýza podskupin



Obr. 3. Analýza podskupin



Tab. 3. Nežádoucí účinky speciálního zájmu

	Empagliflozin		Placebo	
	n (%)	Počet na 100 pac. let	n (%)	Počet na 100 pac. let
Nežádoucí účinky				
Akutní renální selhání	20 (7,7)	34,69	32 (12,1)	55,69
Jaterní poškození	10 (3,8)	17,16	13 (4,9)	21,94
Močová infekce	11 (4,2)	18,80	17 (6,4)	29,23
Infekce genitálu	3 (1,2)	5,05	1 (0,4)	1,67
Volumová deplece	33 (12,7)	60,46	27 (10,2)	48,35
Hypotenze	27 (10,4)	48,58	27 (10,2)	48,35
Hypoglykemie	5 (1,9)	8,51	4 (1,5)	6,67
Zlomenina	4 (1,5)	6,69	3 (1,1)	4,99

Primární cíl studie byl kompozitní, skládající se ze čtyř složek: úmrtí, počet událostí srdečního selhání (hospitalizace pro srdeční selhání,

urgentní návštěva pro srdeční selhání nebo neplánovaná ambulantní kontrola), doba do první události srdečního selhání a změna hod-

noty v Kansaském dotazníku kvality života mezi vstupem a 90 dnem. Statistické hodnocení bylo prováděno na základě tzv. win ratio (vítězný poměr), který se získá jako počet vítězství v léčené větvi oproti počtu vítězství v placebové větvi.

Tento primární cíl byl splněný, protože pacienti léčení empagliflozinem dosáhli o 36 % častěji klinického prospěchu, než pacienti léčení placebem ($p < 0,0054$).

Při analýze podskupin byl výsledek konzistentní, vždy ve prospěch podávání empagliflozinu, ať se jednalo o typ srdečního selhání,

pohlaví, hodnotu ejekční frakce, přítomnost diabetu, fibrilace síní, hodnotu natriuretických peptidů, hodnotu ledvinných funkcí či věk.

Počet jakýchkoliv nežádoucích účinků byl srovnatelný: 182 (70 %) v léčené větvi a 204 (77,3 %) v placebové větvi. Nežádoucí účinky, které vedly k přerušení léčby byly častější

v placebové větvi 34 vs. 22 (12,9 vs 8,5 %), počet závažných nežádoucích účinků byl rovněž vyšší v placebové větvi 115 (43,6 %) vs. 84 (32,3 %) oproti léčeným. Nežádoucí účinky speciálního zájmu ukazuje tab. 3

Závěr: Ve shodě s autory studie lze říci, že empagliflozin vedl k významnému klinickému

benefitu do 90 dnů, došlo k méně úmrtím nebo hospitalizacím pro srdeční selhání, zlepšil kvalitu života a byl dobře tolerovaný (4).

Empagliflozin prokázal svou účinnost a bezpečnost u pacientů s dekompenzací srdečního selhání, bez ohledu na přítomnost diabetu mellitu či výši ejekční frakce.

LITERATURA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Europ Heart J*. 2021;42:3599-3726.
2. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with reduced ejection fraction: a meta analy-

sis of the EMPEROR Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396:819-29.

3. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and recent Worsening Heart Failure. *New Engl J Med*. 2021;384:117-28.

4. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nature Medicine*. 2022;28:568-574. <https://doi.org/s41591-021-01659-1>.