proLékaře.cz | 2.7.2025

EMPEROR reduced – srdeční a renální cíle s empagliflozinem u nemocných se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí

J. Špinar, L. Špinarová, J. Vítovec
Interní kardioangiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Východiska: U nemocných s diabetes mellitus (DM) 2. typu a u nemocných s mírným srdečním selháním (SS) s i bez DM snižují inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) závažné příhody SS. Jsou potřeba další důkazy pro SGLT2 inhibitory pro nemocné se SS, především u těch s významně sníženou ejekční frakcí a se zvýšenými natriuretickými peptidy bez ohledu na přítomnost DM. *Metodika:* Jednalo se o studii fáze III, kdy bylo randomizováno 3 730 nemocných NYHA II, III a IV s ejekční frakcí < 40, aby dostali empagliflozin 10 mg denně nebo placebo k jejich doporučené medikaci. Primární kombinovaný cíl byl kardiovaskulární úmrtí a hospitalizace pro zhoršení SS. Dalším sekundárním cílem bylo ovlivnění renálních funkcí. *Výsledky:* Průměrná doba sledování byla 16 měsíců a po tuto dobu byl primární cíl u 361 nemocných z 1 863 (19,4 %) na empagliflozinu a u 462 z 1 867 nemocných (24,7 %) na placebu (p < 0,001). Efekt empagliflozinu na primární cíl byl stejný u nemocných s i bez DM a u nemocných léčených či neléčených sakubitril/valsartanem. Především byl empagliflozinem snížen počet hospitalizací (p < 0,001). Snížení glomerulární filtrace bylo taktéž nižší na empagliflozinu než na placebu (–0,2 ml/min/1,73 m^2/rok vs. –2,3 ml/min/1,73 m^2/rok; p < 0,001) a byl doprovázen menším počtem nežádoucích renálních příhod. Výskyt hypotenze, renální dysfunkce či hypoglykemie byl v obou skupinách stejný. *Závěr:* Mezi širokým spektrem nemocných se SS se sníženou ejekční frakcí snižuje empagliflozin riziko kardiovaskulárních úmrtí a hospitalizací pro SS, bez ohledu na přítomnost DM.

Klíčová slova

empagliflozin – srdeční selhání – diabetes mellitus

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

Abstract

*Background: I*n patients with type 2 diabetes and in those with primarily mild heart failure with and without diabetes, inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) reduce the risk of serious heart failure (HF) events. More evidence is needed regarding the effects of SGLT2 inhibitors in patients across the broad spectrum of HF, including those with markedly reduced ejection fraction and higher natriuretic peptide levels, regardless of the presence of diabetes. *Methods:* In this phase III, placebo-controlled trial, we randomly assigned 3,730 patients with New York Heart Association class II, III, or IV HF and an ejection fraction of 40 % or less to receive either empagliflozin (10 mg once daily) or placebo, in addition to recommended therapy. The primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes and hospitalization for worsening heart failure. Another secondary enpoint was effect on renal functions. *Results:* Over a median of 16 months, the primary outcome occurred in 361 of 1,863 patients (19.4%) in the empagliflozin group and in 462 of 1,867 patients (24.7%) in the placebo group (HR 0.75; 95% 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 total number of hospitalizations for heart failure was lower in the empagliflozin group than in the placebo group (HR 0.70; 95% CI, 0.58 to 0.85; P<0.001). The rate of decline in eGFR was slower in the empagliflozin group than in the placebo group (–0.2 ml/min/1.73m^2/year vs. –2.3 ml/min/1.73m^2/year; P < 0.001), and was accompanied by a lower frequency of serious renal outcomes. The frequency of adverse events related to hypotension, renal dysfunction and hypoglycemia did not differ between treatment groups. *Conclusions:* Among a broad spectrum of patients with HF and a reduced ejection fraction, empagliflozin reduced the risk of death from cardiovascular causes or hospitalization for HF, regardless of the presence or absence of diabetes and background therapy for HF.

Key words

empagliflozin – heart failure – diabetes mellitus

Úvod

U nemocných s diabetes mellitus (DM) a kardiovaskulárním rizikem snižují inhibitory sodíko-glukózového kontransportéru 2 (SGLT2 inhibitory) riziko hospitalizací pro srdeční selhání (SS) 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 SS o 30–35 %, a to především u nemocných s ejekční frakcí < 30 % [1,2]. Kromě toho snižují riziko nežádoucích renálních příhod, vč. renál-

proLékaře.cz | 2.7.2025

Tab. 1. Baseline charakteristika nemocných.

Charakteristika	Empagliflozin (n = 1 863)	Placebo (n = 1 867)
věk (roky)	67,2 ± 10.8	66,5 ± 11.2
ženy – počet (%)	437 (23,5)	456 (24,4)
rasa – počet (%)		
bílá	1 325 (71,1)	1 304 (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	1 399 (75,1)	1 401 (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 (mm hg)	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 %	1 337 (71,8)	1 392 (74,6)
median NT-proBNP (IQR), pg/ml	1 887 (1 077, 3 429)	1 926 (1 153, 3525)
Počet (%) s NTproBNP ≥ 1 000 pg/ml	1 463/1 862 (78,6)	1 488/1 866 (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	1 349 (72,4)	1 349 (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	893/1 862 (47,9)	906/1 866 (48,5)
medikace pro srdeční selhání – počet (%)		
ACEI	867 (46,5)	836 (44,8)
AIIA	451 (24,2)	457 (24,5)
angiotenzin receptor neprilysin inhibitory	340 (18,3)	387 (20,7)
antagonisté mineralokorticoidních receptorů	1 306 (70,1)	1 355 (72,6)
betablokátory	1 765 (94,7)	1 768 (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)

NT-proBNP – mozkový natriuretický peptid; ACEI – inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu; AIIA – antagonisté AII; ICD – implantabilní kardioverter defibrilátor; BIV – biventrikulární stimulace

ních transplantací [1,3]. Tento účinek není vysvětlitelný snížením glykemie, protože jiná antidiabetika snižují glykemii dokonce více [4].

Metodika

Studie EMPEROR reduced byla randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie.

Pacienti a sledování

Zařazováni byli muži i ženy starší 18 let s chronickým SS NYHA II, III a IV a s ejekční frakcí levé komory < 40 %. Pacienti měli mít maximální léčbu SS, tedy diuretika, ACE inhibitory, sartany nebo sakubitril/valsartan, betablokátory, blokátory mineralokortikoidních receptorů a pokud bylo indikováno i přístrojovou 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 (eGFR) byla měřena i 30 dní po ukončení studie.

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

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

Výsledky

Nemocní byli zařazováni v 565 centrech ve 20 zemích od 25. 4. 2017 do 8. 11. 2019. Vstupní charakteristika nemocných se neliší (tab. 1). Polovina nemocných měla anamnézu DM, 73 % mělo ejekční frakci < 30 %, 79 % mělo NTproBNP ≥ 1 000 pg/ml a 48 % mělo eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 a téměř 20 % užívalo angiotenzin receptor neprilysin inhibitor.

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.

Primární kompozitní cíl úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro SS byla u 361 nemocných (19,4 %) na empagliflozinu a u 462 nemocných (24,7 %) na placebu (p < 0,001) (tab. 2, graf 1).

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

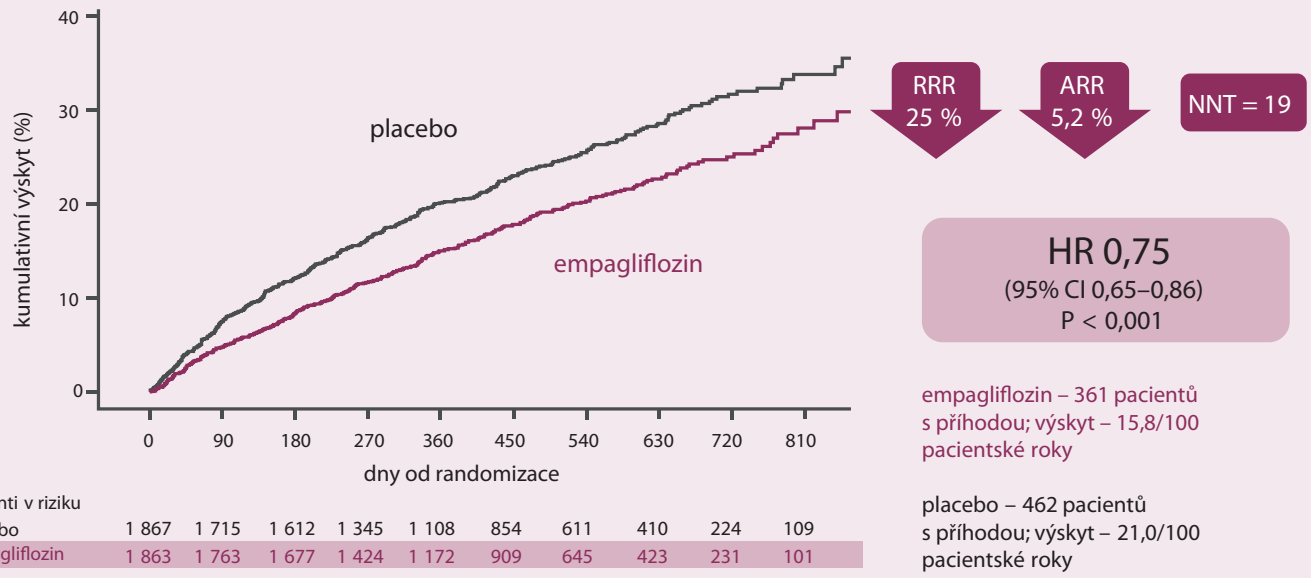
Účinek empagliflozinu byl podobný ve všech předdefinovaných podskupinách, vč. nemocných s i bez DM. Lehce vyšší byl u nemocných s ejekční frakcí ≤ 30 %. Nebyl rozdíl mezi nemocnými léčenými a neléčenými sacubitril valsartanem.

Empagliflozin byl účinný i ve dvou předdefinovaných sekundárních cílech. Počet hospitalizací pro SS byl statisticky významně nižší (p < 0,001) (graf 2) a pokles glomerulární filt-

proLékaře.cz | 2.7.2025

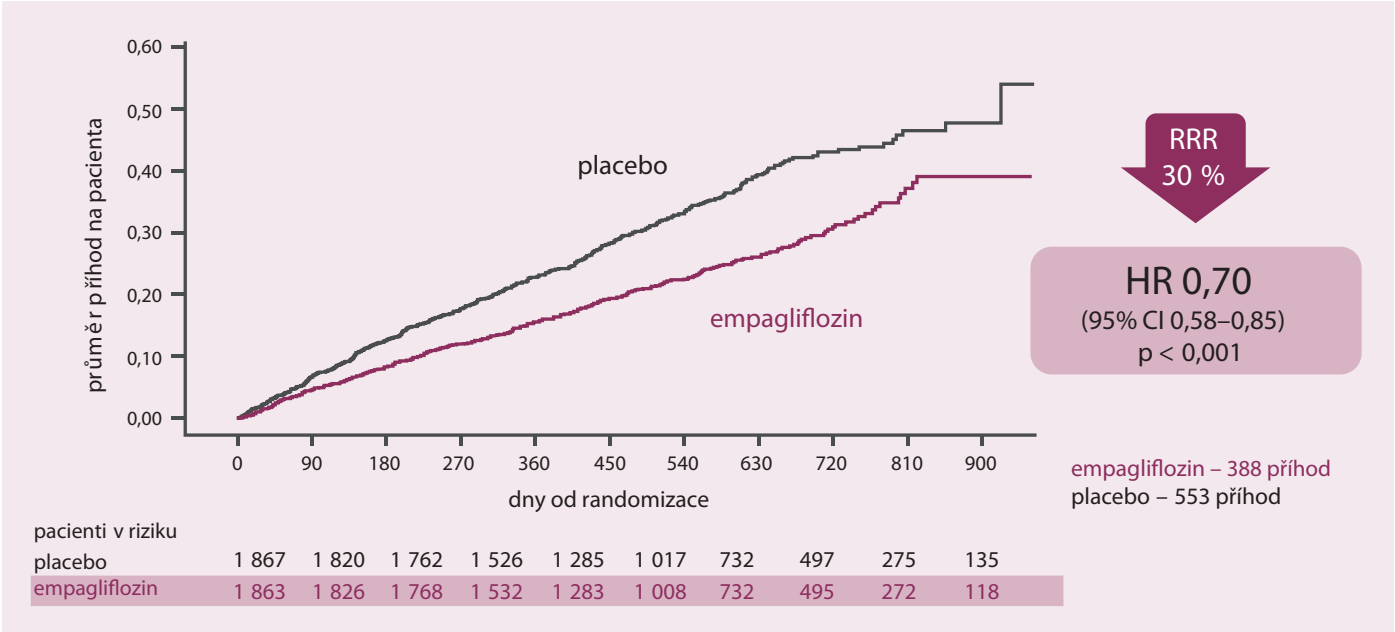
Tab. 2. Primární a sekundární kardiovaskulární cíle.

Parametr	Empagliflozin (n = 1 863)	počty/ 100 pacienta-roků	Placebo (n = 1 867)	počty/ 100 pacienta-roků	HR nebo rozdíl (95% CI)	p
Primární složený cíl – počet (%)	361 (19,4)	15,8	462 (24,7)	21	0,75 (0,65–0,86)	< 0,001
hospitalizace pro srdeční selhání – počet (%)	246 (13,2)	10,7	342 (18,3)	15,5	0,69 (0,59–0,81)	
kardiovaskulární smrt – počet (%)	187 (10,0)	7,6	202 (10,8)	8,1	0,92 (0,75–1,12)	
Sekundární cíle						
celkový počet hospitalizací pro srdeční selhání	388	–	553	–	0,7 (0,58–0,85)	< 0,001
eGFR (CKD-EPI) změna od baseline – průměr (SE)	–0,2 (0,2)	–	–2,3 (0,2)	–	2,1 (1,5–2,7)	< 0,001
Další předdefinované cíle						
kompozitní renální cíl – počet (%)	30 (1,6)	1,6	58 (3,1)	3,1	0,5 (0,32–0,77)	
změna v KCCQ v 52 týdnu – počet (%)	5,8 (0,4)	–	4,1 (0,4)	–	1,7 (0,5–3,0)	
celkový počet hospitalizací	1 413	–	1 616	–	0,85 (0,76–0,96)	
celková mortalita – počet (%)	249 (13,4)	10,1	266 (14,2)	10,7	0,92 (0,77–1,10)	
nový diabetes mellitus – počet (%)	71 (11,2)	9,3	80 (12,6)	10,6	0,86 (0,62–1,19)	
Laboratorní a jiná měření (změna od baseline do 52 týdne)						
glykovaný hemoglobin u nemocných s diabetem – průměr (SE)	–0,29 ± 0,03	–	–0,10 ± 0,03	–	–0,19 (–0,27 až –0,10)	< 0,001
hematokrit (%) – průměr (SE)	2,08 ± 0,10	–	–0,31 ± 0,10	–	2,4 (2,12–2,68)	< 0,001
NT-proBNP (pg/ml) – průměr (IQR)	–247 (–912, 260)		–145 (–766, 567)	–	0,87 (0,82–0,93)	< 0,001
hmotnost (kg) – průměr (SE)	–0,73 ± 0,13	–	0,08 ± 0,13	–	– 0,82 (–1,18 až –0,45)	< 0,001
systolický krevní tlak (mm Hg) – průměr (SE)	–2,4 ± 0,4	–	–1,7 ± 0,4	–	– 0,7 (–1,8–0,4)	0,218

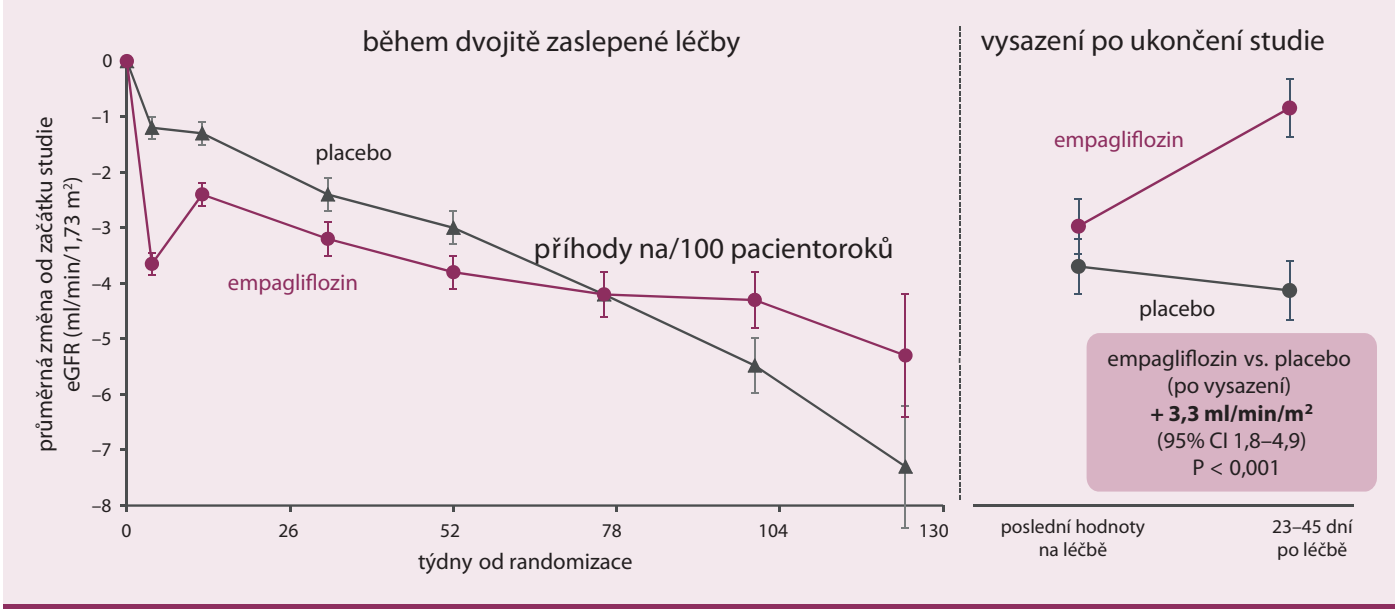


Graf 1. Primární kompozitní cíl úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání [6].
ARR – snížení absolutního rizika; RRR – snížení relativního rizika; NNT – počet k léčbě

proLékaře.cz | 2.7.2025



Graf 2. Hospitalizace pro srdeční selhání [6].
RRR – snížení relativního rizika



Graf 3. Renální funkce [6].

race byl menší po empagliflozinu (p < 0,001) (graf 3). Pozitivní účinek byl pozorován i na kvalitu života a na celkový počet hospitalizací. Nebyl rozdíl ve výskytu nového DM. Celkem 249 (13,4 %) nemocných ve skupině empagliflozinu a 266 (14,2 %) v placebové skupině zemřelo (NS). Změny v laboratorních parametrech ukazuje tab. 2.

Diskuze

Léčba empagliflozinem snížila primární cíl o 25 %, což bylo dáno především snížením hospitalizací pro SS, které byly sníženy o 31 %. Toto bylo pozorováno u nemocných s i bez léčby sakubitril/valsartanem a u nemocných s i bez DM. 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 publikované před rokem – studie DAPA-HF [5]. Studie EMPEROR reduced ovšem zavzala 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 SS. 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 a ne u empagliflozinové. Toto odpovídá efektu SGLT2 inhibitorů u nemocných s DM, ale bez SS. Tento pozitivní efekt nebyl snížen nežádoucími účinky, i když uroinfekce byly mírně častější v empagliflozinové skupině. Nelišil se výskyt hypoglykemií, amputací dol-

proLékaře.cz | 2.7.2025

ních končetin ani zlomenin nohou. Nebyl pozorován pokles krevního tlaku, bylo pozorováno mírné snížení natriuretických peptidů a hmotnosti.

Závěr

Empagliflozin významně snížil kombinovaný primární cíl hospitalizace pro SS a kardiovaskulární mortalitu. Dále zabránil zhoršení renálních funkcí u pacientů se SS a nízkou ejekční frakcí. Tyto výsledky podporují zavedení SGLT2 inhibitorů do klinické praxe u nemocných se SS.

Litreatura

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. Cardiorenal Med 2020; 10(1): 1–10. doi: 10.1159/000503919.
2. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. Circulation 2019; 139(22): 2528–2536. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130.
3. Neuen BL, Young T, Heerspink HJ 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(11): 845–854. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30256-6.
4. Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: a paradigm shift in understanding their mechanism of action. Diabetes Care 2020; 43(3): 508–511. doi: 10.2337/dci19-0074.
5. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019; 381: 1995–2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
6. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. NEJM 2020. Online ahead of print. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.

Doručeno do redakce: 7. 9. 2020
Přijato po recenzi: 15. 9. 2020

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