

What is new in patients with HFpEF?

Čo je nové u pacientov s HFpEF?

Danková M, Gonçalvesová E

Kardiologická klinika LFUK a NÚSCH a. s., Bratislava, Slovenská republika

Danková M, Gonçalvesová E. **What is new in patients with HFpEF?** Cardiology Lett. 2022;31(2):107–111

Abstract. Heart failure with preserved ejection fraction is common in the population of patients with heart failure syndrome and treatment is difficult. Whereas heart failure with a reduced ejection fraction can be treated with drugs that act to attenuate the overactivation of endogenous neurohormonal systems, therapeutic options for patients with heart failure and a preserved ejection fraction are limited. EMPEROR-Preserved (The Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) was carried out to evaluate the effects of SGLT2 inhibition with empagliflozin on major heart failure outcomes. Treatment with empagliflozin significantly reduced the combined risk of cardiovascular death or hospitalization for heart failure in patients with heart failure and a preserved ejection fraction, regardless of the presence or absence of diabetes. This is the first evidence of efficacy of drug treatment for heart failure with preserved ejection fraction. Fig. 2, Tab. 2, Ref. 15, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk
Key words: heart failure – preserved ejection fraction – empagliflozin

Danková M, Gonçalvesová E. **Čo je nové u pacientov s HFpEF?** Cardiology Lett. 2022;31(2):107–111

Abstrakt. Srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou je časté v populácii pacientov so syndrómom srdcového zlyhávania a liečba je obťažná. Kým pacienti so srdcovým zlyháváním s redukovanou ejekčnou frakciou môžu byť liečení medikamentmi, ktoré ovplyvňujú nadmernú aktiváciu neurohumorálneho systému, terapeutické možnosti pre pacientov so srdcovým zlyháváním so zachovanou ejekčnou frakciou sú limitované. Štúdia EMPEROR-Preserved (The Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) u pacientov so srdcovým zlyháváním so zachovanou ejekčnou frakciou bola realizovaná s cieľom posúdiť efekt inhibície SGLT2 prostredníctvom empagliflozínu. Liečba empagliflozínom signifikantne znížila kombinované riziko kardiovaskulárnej mortality alebo hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie u pacientov so srdcovým zlyháváním so zachovanou ejekčnou frakciou, bez ohľadu na prítomnosť alebo neprítomnosť diabetu. Je to vôbec prvý dôkaz účinnosti liečby u pacientov so srdcovým zlyháváním so zachovanou ejekčnou frakciou. Obr. 2, Tab. 2, Lit. 15, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk
Kľúčové slová: srdcové zlyhávanie – zachovaná ejekčná frakcia – empagliflozín

Srdcové zlyhávanie (SZ) so zachovanou ejekčnou frakciou ľavej komory (HFpEF) je klinický syndróm charakterizovaný normálnou alebo takmer normálnou systolickou funkciou LK. Táto klinická jednotka predstavuje zásadný a narastajúci medicínsky problém najmä vďaka zvyšujúcej sa prevalencii (1). Prevalencia HFpEF sa v populácii pacientov so syndrómom chronického srdcového zlyhávania odhaduje na 50 %. Pričom prognóza pacientov s HFpEF je po hospitalizácii z dôvodu SZ

rovnaká ako u pacientov s redukovanou ejekčnou frakciou LK (HFrEF). Riziko úmrtia je v priebehu piatich rokov takmer 65 % (2, 3, 4). Diagnostika môže byť obťažná. Podľa recentných odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti pre diagnostiku a liečbu srdcového zlyhávania, by mala diagnóza HFpEF obsahovať: znaky a príznaky srdcového zlyhávania, hodnotu ejekčnej frakcie ľavej komory ≥ 50 % a objektívny dôkaz štrukturálnych a/alebo funkčných abnormalít pozostá-

vajúcich z prítomnosti ľavokomorovej diastolickej dysfunkcie, zvýšených plniacich tlakov so zvýšenými hodnotami nátriuretických peptidov (1).

Liečebné stratégie, ktoré boli u pacientov s HFrEF spojené so znížením morbidít a zlepšením prognózy, sa ukázali byť u pacientov s HFpEF neúspešné. V doposiaľ realizovaných klinických štúdiách u pacientov s HFpEF sa ukázalo, že lieky modifikujúce priebeh ochorenia pri HFrEF majú u pacientov s HFpEF vplyv na zníženie mortality a morbidít v porovnaní s placebom neutrálny (5). Odporúčania pre terapiu HFpEF sú preto značne limitované. Zameriavajú sa na zmiernenie prejavov kongescie pomocou diuretík (trieda I, úroveň dôkazov C, 1) a pomerne všeobecné odporúčania na ovplyvnenie základných rizikových faktorov a kardiovaskulárnych i nekardiovaskulárnych komorbidít, ako je napríklad redukcia hmotnosti u obezických pacientov s cieľom zvýšiť záťažovú kapacitu a zmierniť symptómy, liečba arteriálnej hypertenzie, koronárnej choroby, chlopňových chýb či amyloidózy (1, 6). Existuje preto naliehavá klinická potreba účinnej a bezpečnej liečby v tejto skupine pacientov. Zdá sa, že inhibítory sodíkového-glukózového kotransportéra 2 (SGLT-2) by mohli byť chýbajúcim článkom aj v liečbe pacientov s HFpEF.

Presný mechanizmus priaznivých výsledkov inhibície SGLT-2 u pacientov so srdcovým zlyhávaním nie je známy. Nedá sa vysvetliť len diuretickým účinkom, priaznivým vplyvom na krvný tlak a kompenzáciu diabetu. Niektoré predpokladané dráhy sú skôr špekulatívne. Predpokladajú sa priame priaznivé účinky na diastolickú funkciu prostredníctvom zníženej tuhosti myofibrilov a pleiotropný efekt SGLT-2 (7). V súčasnosti sú známe výsledky štúdie s empagliflozínom pri HFpEF, výsledky štúdie s dapagliflozínom v rovnakej skupine pacientov by mali byť známe v roku 2022 (8).

Štúdia EMPEROR-Preserved

Po priaznivých výsledkoch SGLT-2 inhibítorov v populácii pacientov s HFrEF bola dizajnovaná štúdia so zameraním na skupinu pacientov s HFpEF. The Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with preserved ejection fraction – EMPEROR Preserved bola medzinárodná multicentrická, placebom kontrolovaná štúdia fázy III, do ktorej bolo zaradených 5 988 symptomatických pacientov s HFpEF (s ejekčnou frakciou LK > 40 %) s diabetom 2. typu, aj bez diabetu. Podmienkou bola zvýšená koncentrácia NT-proBNP (viac ako 300 pg/ml u pacientov bez fibrilácie predsiení a viac ako 900 pg/ml u pacientov s fibriláciou predsiení), dôkaz štrukturálnych zmien na srdci, alebo dokumentovaná hospitalizácia pre SZ v minulosti. Priemerný vek účastníkov štúdie bol 72 rokov, zastúpenie žien predstavovalo 45 %. Priemerná hodnota ejekčnej frakcie LK bola 54 %, vybrané základné charakteristiky sú uvedené v **tabuľke 1** (9).

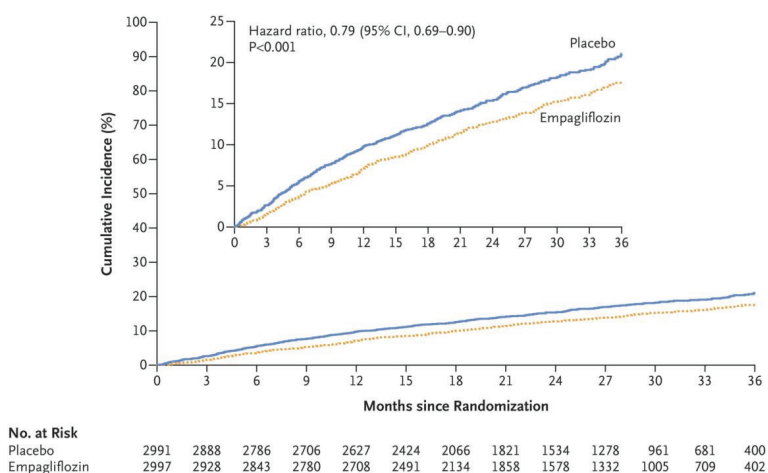
Pacienti boli randomizovaní v pomere 1 : 1 (empagliflozín 10 mg denne verus placebo) k štandardnej liečbe srdcového zlyhávania a komorbidít. Primárny kompozitný ukazovateľ bol zložený z úmrtí z kardiovaskulárnych príčin alebo hospitalizácie pre SZ. Prvým sekundárnym cieľom boli hospitalizácie pre SZ zahŕňajúce prvé alebo opakujúce sa udalosti. Druhým sekundárnym cieľom bola miera poklesu odhadovanej glomerulárnej filtrácie (eGFR) počas liečby.

V priebehu mediánu sledovania 26 mesiacov došlo k naplneniu primárneho cieľového ukazovateľa u 415 z 2 997 pacientov (13,8 %) v empagliflozínovom ramene a u 511 z 2 991 pacientov (17,1 %) v placebovom ramene (6,9 verus 8,7 udalostí na 100 pacient/rokov). V empagliflozínovom ramene bolo riziko udalostí primárneho koncového ukazovateľa znížené o 21 % s významnou štatistickou signifikanciou (HR

Tabuľka 1 Základné charakteristiky pacientov v EMPEROR-Preserved (9)

Parameter	Empagliflozín (n = 2 997)	Placebo (n = 2 991)
Vek (roky)	71,8 ± 9,3	71,9 ± 9,6
Ženy (%)	1 338 (45)	1 338 (45)
Diabetes mellitus (%)	1 466 (49)	1 472 (49)
Ischemické SZ (%)	1 079 (36)	1 038 (35)
NYHA trieda II (%)	2 432 (81)	2 451 (82)
EFLK (%)	54,3 ± 8,8	54,3 ± 8,8
NTproBNP (medián, IQR, pg/ml)	994 (501, 1 740)	946 (498, 1 752)
Fibrilácia predsiení	1 543 (51)	1 514 (51)
Glomerulárna filtrácia (ml/min/1,73 m ²)	60,6 ± 19,8 (50 % < 60)	60,6 ± 19,9 (50 % < 60)
Inhibítory RAAS +/- ARNI	2 428 (81)	2 404 (80)
MRA	1 119 (37)	1 125 (38)
Betablokátory	2 598 (87)	2 569 (86)
Statíny	2 042 (68)	2 089 (70)

ARNI – inhibítor neprilyzínu a receptorov pre angiotenzín II, EFLK – ejekčná frakcia ľavej komory, IQR – interkvartilové rozpätie, MRA – antagonisti mineralokortikoidných receptorov, NTproBNP – N terminálny fragment nátriuretického peptidu B, NYHA – New York Heart Association, RAAS – inhibítory renín-angiotenzín-aldosterónového systému, SZ – srdcové zlyhávanie



Obrázok 1 EMPEROR Preserved – primárny zložený koncový ukazovateľ (kardiovaskulárne úmrtie alebo potreba hospitalizácie pre SZ) (9)

= 0,79; 95 % CI 0,69 – 0,90; p = 0,0003). Treba zdôrazniť, že na výsledku sa podieľalo najmä zníženie rizika hospitalizácií z dôvodu SZ (**obrázok 1**).

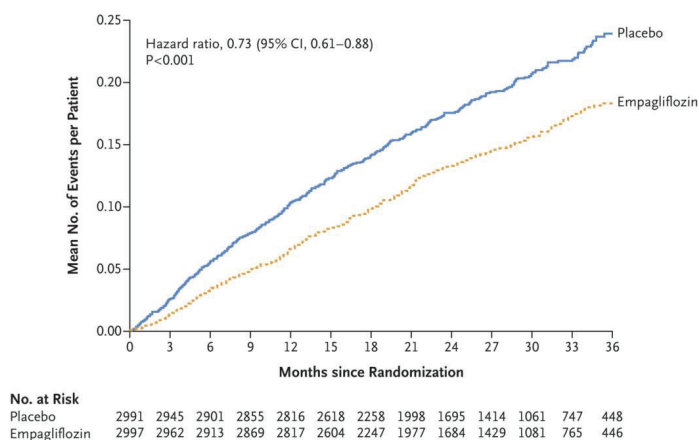
Výsledky štúdie boli konzistentné naprieč všetkými vopred špecifikovanými podskupinami pacientov, vrátane pacientov s diabetom a bez diabetu alebo s ejekčnou frakciou LK < 50 %, 50 % až < 60 % aj 60 % a viac. Počet pacientov, ktorých je potrebné liečiť empagliflozínom, aby sa predišlo jednej príhode primárneho koncového ukazovateľa (NNT-number needed to treat), predstavoval 31 (95 % CI 20 – 69).

Celkový počet hospitalizácií z dôvodu srdcového zlyhávania (prvý sekundárny cieľ) bol v empagliflozínovom ramene oproti placebo znížený o 27 % (HR 0,73; 95 % CI 0,61 – 0,88; p < 0,001). Pokles eGFR (druhý sekundárny cieľ) bol v skupine s empagliflozínom pomalší oproti pla-

cebu (-1,25 verus -2,62 ml/min/1,73 m²/rok; p < 0,0001), **obrázok 2**.

Vzhľadom na bezpečnostný profil liečiva sa v ramene s empagliflozínom vyskytli závažné nežiaduce udalosti u 47,9 % pacientov, v ramene s placebo u 51,6 % pacientov. Najčastejšie bola dokumentovaná hypotenzia (10,4 % empagliflozín verus 8,6 % placebo). Nekomplikované urogenitálne infekcie boli podľa očakávania častejšie u pacientov liečených empagliflozínom. Väčšinou boli miernej intenzity, dobre liečiteľné a bez rekurencií (9).

V doplnujúcich dátach aktuálnych odporúčaní ESC pre diagnostiku a liečbu SZ sú zhrnuté aj štúdie, ktoré mali za cieľ zníženie morbi-mortalitných ukazovateľov u pacientov s HFpEF. Aj keď sa odlišovali v definícii HFpEF, sledovaný primárny ukazovateľ bol zväčša kompozitný (**tabuľka 2**)



Obrázok 2 EMPEROR Preserved – sekundárny koncový ukazovateľ – prvé a rekurentné hospitalizácie pre SZ (9)

Tabuľka 2 Porovnanie vybraných ukazovateľov v štúdiách pacientov s HFpEF (5, 10, 11, 12, 13, 14)

Štúdia	Liečivo	Medián sledovania	Primárny cieľ – rozdiel
PEP-CHF	Perindopril vs. placebo	2,1 roka	Zložený z celkovej mortality alebo KV hospitalizácie (36 % vs. 37 % = NS)
I-PRESERVE	Irbesartan vs. placebo	4,1 roka	Zložený z celkovej mortality alebo hospitalizácie pre SZ (24 % vs. 25 % = NS)
CHARM-Preserved	Kandesartan vs. placebo	3,0 roka	Trend smerom k redukcii kombinovanej KV mortality alebo hospitalizácii pre SZ (p = 0,051)
TOPCAT	Spironolaktón vs. placebo	3,3 roka	Zložený z KV úmrtia, odvrátenej náhlej srdcovej smrti alebo hospitalizácie pre SZ (19 % vs. 20 % = NS)
PARAGON-HF	Sacubitril/valsartan vs. valsartan	35 mesiacov	Trend smerom k redukcii v celkovom počte hospitalizácií pre SZ (p = 0,056)

KV – kardiovaskulárne, NS – nesignifikantný, SZ – srdcové zlyhávanie

(5). Inhibícia renín-angiotenzín-aldosterónového systému v štúdiách PEP-CHF, rovnako I-PRESERVE nebola u pacientov s HFpEF spojená s očakávaným znížením rizika úmrtia a hospitalizácií (10, 11). V štúdiu CHARM-Preserved (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) s kandesartanom verzus placebo, bol primárny kompozitný ukazovateľ znížený na hranici štatistickej významnosti a hospitalizácie z dôvodu SZ boli redukované o 16 % (p = 0,047) (12). Spironolaktón v štúdiu TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist) zahŕňal pomerne dobre liečenú skupinu pacientov (až 78 % malo betablokátor, 84 % ACE-I alebo sartan) s EF ľavej komory nad 45 %. Vo výsledku sa síce nedosiahla štatisticky významná redukcia kompozitného cieľa, avšak hospitalizácie z dôvodu SZ sa znížili významne (13). V súvislosti s prelomovými výsledkami štúdie sakubitril/valsartanu u pacientov so SZ s redukovanou ejekčnou frakciou sa od ARNI veľa očakávalo aj v štúdiu PARAGON-HF (The Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction). Sakubitril/valsartan v porovnaní s valsartanom znížil riziko KV úmrtia a hospitalizácie pre SZ o 13 % (HR 0,87), tento rozdiel však nedosiahol štatistickú signifikanciu. Analýzou podskupín sa zistilo, že zníženie primárneho ukazovateľa bolo významné u žien a u pacientov s EFLK < medián 57 %. Sakubitril/valsartan si tak azda nájde uplatnenie pre pacientov so stredne redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory (14).

EMPEROR Preserved je doposiaľ jedinou štúdiou, kde prídavná liečba štatisticky významne znížila zložený ukazovateľ. Aj keď samotná kardiovaskulárna mortalita nebola znížená významne, efekt na pokles hospitalizácií z dôvodu SZ bol významne vyšší v porovnaní s podobnými predchádzajúcimi štúdiami, a to bez zreteľa na to, či pacient má alebo nemá diabetes mellitus.

Záver

Inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 sú podľa recentných odporúčaní pre srdcové zlyhávanie jedným zo základných kameňov liečby pacientov s HFpEF (1).

Je pravdepodobné, že výsledky štúdie EMPEROR-Preserved aj ďalších štúdií s SGLT-2 inhibítormi budú odporúčania v skupine pacientov s HFpEF v blízkej budúcnosti meniť. Na základe priaznivých výsledkov empagliflozínu Európska lieková agentúra recentne rozšírila jeho indikáciu pri symptomatickom srdcovom zlyhávaní bez ohľadu na ejekčnú frakciu ľavej komory (15). Zostáva otáznosť, nakoľko slovenská legislatíva umožní liečiť slovenských pacientov podľa európskych štandardov.

Literatúra

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021;00:1-128. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
- Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (AD-HERE) Database. J Am Coll Cardiol 2006;47:76-84. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.022.
- Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, et al. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2011;13:18-28. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq121.
- Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. Circulation 2012;126:65-75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: supplementary data. Eur Heart J 2021;00:1-42. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
- Omar W, Pandey A, Haykowsky MJ, Berry JD, Lavie CJ. The evolving role of cardiorespiratory fitness and exercise in prevention and management of heart failure. Curr Heart Fail Rep 2018;15:7580.
- Pabel S, Hamdani N, Singh J, et al. Potential Mechanisms of SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Heart Failure with Preserved Fraction. Front. Physiol 2021;12:752370. doi.org/10.3389/fphys.2021.752370
- Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction:

- rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:1217-1225. doi: 10.1002/ejhf.2249
9. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451-1461. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038
10. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338-2345. doi: 10.1093/eurheartj/ehl250
11. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359(23): 2456–2467. doi: 10.1056/NEJMoa0805450.
12. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-781. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14 285-7.
13. Pitt B, Pfeffer MA, Assman SF, et al. The TOPCAT Investigators. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383-1392. doi: 10.1056/NEJMoa1313 731.
14. Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS, et al. The PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609-1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655.
15. European Commission. Union Register of medicinal products for human use. Available at: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h930.htm>.