

# Empagliflozin po infarktu myokardu

Butler J, Jones WS, Udell JA, et al. Empagliflozin after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2024;390:1455–1466.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** EMPACT-MI - empagliflozin - infarkt myokardu - klinická studie

Pacienti po infarktu myokardu mají zvýšené riziko srdečního selhání a úmrtí. Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) zlepšují kardiovaskulární výsledky u diabetiků, pacientů s chronickým selháním ledvin a pacientů se srdečním selháním. Studie EMMY (Impact of Empagliflozin on Cardiac Function and Biomarkers of Heart Failure in Patients with Acute Myocardial Infarction) prokázala u pacientů po infarktu snížené hodnoty natriuretického peptidu, vyšší ejekční frakci levé komory a nižší srdeční objem. Studie však nehodnotila klinické výsledky.<sup>1</sup> Studie DAPA-MI (Dapagliflozin Effects on Cardiometabolic Outcomes in Patients with an Acute Heart Attack) dosáhla jen malého počtu klinických příhod a nemohla zjistit vliv dapagliflozinu na počet úmrtí nebo hospitalizací.<sup>2</sup>

Komentovaný článek popisuje výsledky studie EMPACT-MI (Study to Evaluate the Effect of Empagliflozin on Hospitalization for Heart Failure and Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction). Šlo o dvojité zaslepenou, randomizovanou, placebem kontrolovanou studii řízenou příhodami. Sponzory studie byly společnosti Boehringer Ingelheim a Eli Lilly. Pracovníci obou sponzorujících společností se účastnili tvorby protokolu, byli zastoupeni v řídicí komisi a prováděli statistické analýzy. Bezpečnostní data monitorovala nezávislá komise a klíčové výsledky byly ověřeny nezávislým statistikem. Studijní centra se nacházela v Severní a Jižní Americe, Evropě a Asii, celkem 451 center ve 22 zemích.

Pacienti byli muži i ženy starší 18 let, kteří byli hospitalizováni pro infarkt myokardu maximálně 14 dnů před randomizací a měli nově zjištěnou ejekční frakci méně než 45 % a/nebo známky převodnění, jež si vyžádaly léčbu během úvodní hospitalizace. Dále museli pacienti vykazovat ještě alespoň jeden „obohacující“ faktor, kterými byly: věk 65 let a více, nově vzniklá ejekční frakce méně než 35 %, anamnéza infarktu myokardu, fibrilace síní nebo diabetu 2. typu, odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) méně než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tělesného povrchu, zvýšená kon-

centrace natriuretického peptidu nebo kyseliny močové, zvýšený tlak v plicnici nebo v pravé komoře, postižení tří koronárních tepen, onemocnění periferních tepen nebo neprovedená revaskularizace pro indexový infarkt myokardu. Pacienti s anamnézou srdečního selhání nebo užívající inhibitory SGLT2 byli vyřazeni.

Zařazení pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k empagliflozinu 10 mg/den nebo placebo, obojí přidáné k obvyklé léčbě. Sledování probíhalo převážně distančně pomocí webové aplikace nebo telefonicky. Pacienti měli distanční návštěvu po 14 dnech od randomizace, prezenční návštěvu po šesti měsících a distanční návštěvu každých dalších šest měsíců. Data o jiné medikaci byla sledována šest měsíců, poté se uvádělo pouze užívání inhibitorů SGLT2 mimo studijní protokol nebo kombinovaná léčba inhibitory SGLT2 a SGLT1. Byly hlášeny pouze závažné nežádoucí účinky, nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby a příhody zvláštního významu (ketoacidóza, amputace dolní končetiny, poškození jater a kontrastová nefropatie).

Primární výsledný ukazatel byl složen z první hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z jakékoliv příčiny. Klíčové sekundární výsledné ukazatele zahrnovaly celkové množství hospitalizací pro srdeční selhání nebo úmrtí z jakékoliv příčiny, celkové množství neplánovaných hospitalizací pro kardiovaskulární onemocnění nebo úmrtí z jakékoliv příčiny a celkové množství hospitalizací pro infarkt myokardu nebo úmrtí z jakékoliv příčiny. Příhody byly hodnoceny proškolenými investigátory v příslušných centrech a nebyly centrálně ověřovány.

Pokud jde o statistickou analýzu, odhadovalo se, že 532 příhod primárního cílového ukazatele bude mít 85% sílu, aby se zjistilo 23% snížení rizika ve skupině s empagliflozinem proti skupině s placebem. Původní protokol plánoval zařadit 3 312 pacientů, toto číslo mohlo být zvýšeno na 5 000, pokud by nárůst počtu příhod byl pomalejší. Později byl počet pacientů zvýšen na 6 500, beze změny cílového počtu příhod. Analýza byla provedena na principu intention-to-treat pomocí Coxova modelu proporcionál-

ního rizika. Data pacientů bez primárního výsledného ukazatele byla cenzorována k datu poslední kontroly.

Od prosince 2020 do března 2023 bylo randomizováno 3 260 pacientů k empagliflozinu a 3 262 pacientů k placebo (celkem 6 522 z 6 610, kteří prošli screeningem), v obou skupinách bylo přibližně 25 % žen a 32 % diabetiků. Většinu pacientů tvořili běloši zařazení v evropských centrech. Během sledování s mediánem délky 17,9 měsíce bylo naplnění primárního cílového ukazatele dosaženo u 267 (8,2 %) pacientů ve skupině s empagliflozinem a u 298 (9,1 %) pacientů ve skupině s placebem. Incidence byla 5,9, resp. 6,6 příhody na 100 pacientů (poměr rizik [HR] 0,90; 95% interval spolehlivosti [CI], 0,76–1,06;  $p = 0,21$ ). K první hospitalizaci pro srdeční selhání došlo u 118 (3,6 %) pacientů ve skupině s empagliflozinem a u 153 (4,7 %) pacientů v placebové skupině (HR 0,77; 95% CI 0,60–0,98). Úmrtí nastalo u 169 (5,2 %), resp. 178 (5,5 %) pacientů (HR 0,96; 95% CI 0,78–1,19). Nežádoucí účinky se mezi skupinami nelišily.

V diskusi se autoři zamýšlejí nad příčinami negativního výsledku studie. Primární cílový ukazatel byl z 52 % tvořen úmrtími, která v časně fázi po infarktu myokardu nemusejí být ovlivnitelná glifloziny. Počet hospitalizací pro srdeční

selhání byl numericky nižší v empagliflozinové skupině. Výsledky mohly být ovlivněny pandemií covidu-19 a lokálními válkami (výzkumná centra byla i na Ukrajině). Počet hospitalizací pro srdeční selhání v době pandemie významně poklesl, často proto, že pacienti byli léčeni mimo nemocnici. Kardiální selhání, které nevedlo k hospitalizaci, nebylo ve studii EMPACT-MI sledováno, pouze uváděno jako nežádoucí příhoda. Revaskularizace myokardu může u některých pacientů natolik snížit riziko vzniku dalších komplikací, že další léčba už neznamená rozdíl. V souladu s předchozími studiemi byla u léčených pacientů menší incidence první hospitalizace pro srdeční selhání i celkový počet hospitalizací z důvodu srdečního selhání. Studie potvrdila velmi dobrý bezpečnostní profil empagliflozinu.

Podle autorů jsou hlavními limitacemi studie následující fakta. Neprovádělo se centrální ověření cílových ukazatelů. Nebylo hodnoceno kardiální selhání léčené ambulantně. V souboru nebyly dostatečně zastoupeny ženy, starší osoby a některé rasové a etnické minority.

Závěr vyplývající ze studie EMPACT-MI tedy zní, že empagliflozin nesnižuje sdružené riziko hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z jakékoliv příčiny.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

Studie EMPACT-MI je považována za „negativní“ studii. Podle pravidel pro hodnocení klinických studií je to nepochybně jediný možný závěr. Z hlediska informací o léčbě srdečního selhání je ovšem nutno zdůraznit několik pozitivních informací.

Studie randomizovala 98,7 % pacientů, kteří prošli screeningem. Na rozdíl od jiných studií budou tedy posuzováni jedinci pravděpodobně lépe reprezentovat reálnou populaci pacientů, ovšem za předpokladu, že nebyli velmi selektivně předvybíráni už pro screening.

Populace ve studii byla extrémně riziková z hlediska srdečního selhání a úmrtí – kromě infarktu a snížené funkce levé komory nebo převodnění měli ještě další rizikový faktor. Přesto se počet zařazených pacientů musel téměř zdvojnásobit, aby bylo v rozumném čase dosaženo předem specifikovaného počtu hospitalizací pro srdeční selhání nebo úmrtí. To je velmi dobrá zpráva o stavu současných možností medicíny a jejich vlivu na osud pacientů.

Empagliflozin vedl ke snížení množství hospitalizací pro srdeční selhání, což je patrné už z komentovaného článku. V následné publikaci<sup>3</sup> autoři podrobněji hodnotili paramet-

ry kardiálního selhání, kde byl prokázán signifikantní rozdíl ve prospěch empagliflozinu jak v čase do první hospitalizace, tak v užívání diuretik, antagonistů mineralokortikoidních receptorů, přípravku sakubitril/valsartan a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu. Signifikantně bylo sníženo i množství epizod srdečního selhání léčených ambulantně, které v rámci uspořádání studie byly hodnoceny jako nežádoucí příhody, nikoliv jako příhody zahrnuté do výsledných kritérií. Proto lze tyto výsledky označit jenom jako informativní, přestože jsou statisticky signifikantní. Navíc jsou plně v souladu s kardiiovaskulárními účinky gliflozinů v dosud provedených studiích.

Otázkou je, proč nebyla ovlivněna mortalita. Hodnocení probíhalo v době covidové pandemie a dva zúčastněné regiony byly zasaženy válkou. I když pacienti přímo nezemřeli v důsledku těchto okolností, roli mohla hrát snížená dostupnost lékařské péče nebo obavy pacientů tuto péči vyhledat. S takovým rozsahem zevních vlivů se v rozvinutých zemích obvykle nepočítá a lze jen doufat, že nezasáhnou do dalších klinických hodnocení.

## LITERATURA

1. von Lewinski D, Kolesnik E, Tripolt NJ, et al. Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial. *Eur Heart J* 2022;43:4421–4432.
2. James S, Erlinge D, Storey RF, et al. Dapagliflozin in Myocardial Infarction without Diabetes or Heart Failure. *NEJM Evid* 2024;3:EVI-Doa2300286.
3. Hernandez AF, Udell JA, Jones WS, et al. Effect of Empagliflozin on Heart Failure Outcomes After Acute Myocardial Infarction: Insights From the EMPACT-MI Trial. *Circulation* 2024;149:1627–1638.