

Studie DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure)

Jindřich Špinar, Lenka Špinarová

Interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny a LF MU, Brno

Na Evropském kardiologickém sjezdu 2022 byly prezentovány a současně publikovány výsledky studie DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure), zkoumající efekt SGLT2 inhibitoru dapagliflozinu na nemocné se srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí. Randomizováno bylo 6 263 nemocných na placebo a dapagliflozin. Statisticky významně vyšlo zhoršení srdečního selhání nebo kardiovaskulární úmrtní.

Poslední data ukazují, že mechanismus účinku gliflozinů je mnohem širší, než se předpokládalo, a že mají kardioprotektivní a nefropotektivní efekt a především že mají pozitivní metabolický efekt. To potvrzují především studie EMPEROR Preserved a DELIVER. Na základě těchto výsledků prof. Braunwald nazval SGLT2 inhibitory statiny 21. století.

Klíčová slova: SGLT2 dapagliflozin, srdeční selhání, mortalita, hospitalizace, zachovalá ejekční frakce.

The DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure) Trial

The results of the DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure) trial were presented at the 2022 European Cardiology Congress. The trial tested the effect of dapagliflozin in patients with heart failure and preserved ejection fraction. A total of 6263 patients were randomised to placebo or dapagliflozin. Dapagliflozin significantly decreased worsening of heart failure or cardiovascular death rates.

The latest data show that the mechanism of action of gliflozins is much broader than expected, especially the metabolic effect. This has been confirmed by the EMPEROR Preserved and DELIVER trials. Professor Braunwald called SGLT2 inhibitors the statins of the 21st century.

Key words: SGLT2 dapagliflozin, heart failure, mortality, hospitalisations, preserved ejection fraction.

Ve dnech 25.–29. 8. 2022 probíhal Evropský kardiologický sjezd v Barceloně a hlavním tématem sjezdu byly SGLT2 inhibitory a především výsledky studie DELIVER (the Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure Trial), která zkoumala, zda glifloziny zabra-

ňují progresi srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí. Glifloziny – SGLT2 inhibitory jsou novou lékovou skupinou, původně objevenou jako antidiabetika, nyní však již používaná i jako antihypertenziva a jako léky na srdeční selhání. V poslední době je často zmiňován pozitivní metabolický efekt, především snížení glykemie, glyko-

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog. 2023;22(3):151-154

<https://doi.org/10.36290/kar.2023.009>

Článek přijat redakcí: 11. 1. 2023

Článek přijat k tisku: 30. 3. 2023

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.

jindrich.spinar@fnusa.cz

vaného hemoglobinu a kyseliny močové. Pozitivní je i jejich efekt na snížení hmotnosti. U nemocných se srdečním selháním již mají jasná data u pacientů se sníženou ejekční frakcí, ale jsou již i studie u pacientů se zachovalou ejekční frakcí. V poslední době se jejich indikace rozšiřuje i na nemocné s akutním srdečním selháním. Pozitivní je, že se dostaly i do evropských a amerických doporučení pro léčbu srdečního selhání, které byly v letošním a loňském roce publikovány.

Mechanismus účinku gliflozinů je jednoduchý. Glukóza se jako cenný zdroj energie kompletně vstřebává zpět do organismu. V ledvinách je za toto zpětné vstřebávání zodpovědný takzvaný ko-transportér SGLT2. SGLT 2 „posílá“ zpět do oběhu 90 % glukózy, o vstřebání zbývajících množství se stará jeho „kolega“ ko-transportér SGLT 1, který je přítomen i v jiných částech těla, především ve střevech. Glifloziny jsou molekuly, které umí zablokovat účinek klíčového SGLT 2. Praktickým důsledkem je vyloučení až 70 g glukózy močí za den, což představuje množství energie získané přibližně jedním hlavním

Tab. 1. Základní charakteristika nemocných ve studii DELIVER

	Dapagliflozin n = 3131	Placebo n = 3132
Věk (roky)	71,8 ± 9,6	71,5 ± 9,5
Ženy počet (%)	1 364 (43,6)	1 383 (44,2)
NYHA třída II počet (%)	2 314 (73,9)	2 399 (76,6)
NYHA třída III počet (%)	807 (25,8)	724 (23,1)
NYHA třída IV počet (%)	10 (0,3)	8 (0,3)
Ejekční frakce průměr (%)	54,0 ± 8,6	54,3 ± 8,9
< 49 % počet (%)	1 067 (34,1)	1 049 (33,5)
50–59 % počet (%)	1 133 (36,2)	1 123 (35,9)
> 60 % počet (%)	931 (29,7)	960 (30,7)
Diabetes mellitus počet (%)	1 401 (44,7)	1 405 (44,9)
Hypertenze	2 755 (88,0)	2 798 (89,3)
GFR (ml/min/1,73m ²)	61 ± 19	61 ± 19

Tab. 2. Hlavní výsledky studie DELIVER

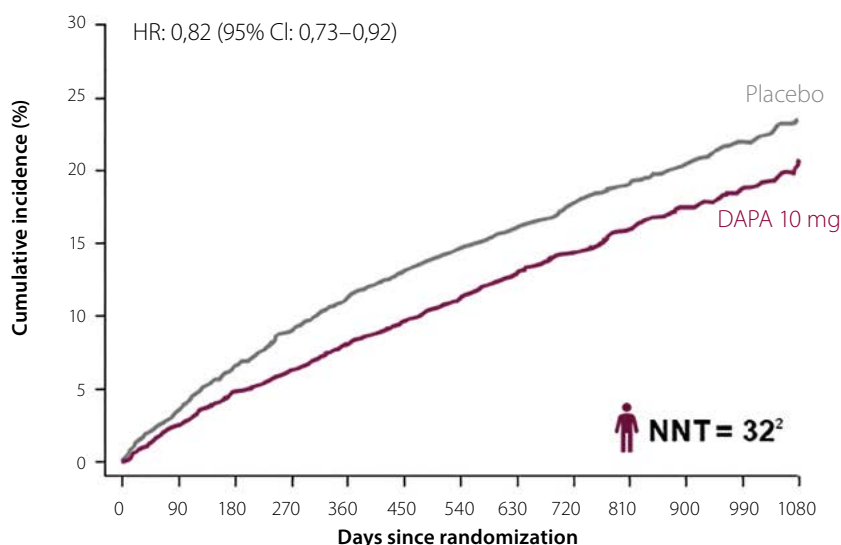
	Dapagliflozin (n = 3 131)	Placebo (n = 3 132)	p
Primární cíl n (%)	512 (16,4)	610 (19,5)	< 0,001
Hospitalizace či urgentní návštěva pro srdeční selhání	368 (11,8)	455 (14,5)	N/A
Hospitalizace pro srdeční selhání	329 (10,5)	418 (13,3)	N/A
Urgentní návštěva pro srdeční selhání	60 (1,9)	78 (2,5)	N/A
Zhoršení srdečního selhání nebo kardiovaskulární úmrtí	815 (26,0)	1 057 (33,8)	< 0,001
Kardiovaskulární úmrtí	231 (7,4)	261 (8,3)	N/A
Úmrtí z jakékoliv příčiny	497 (15,9)	526 (16,8)	N/A
Nežádoucí příhoda	3 126 (99,8)	3 127 (99,9)	N/A

Obr. 1. Primární cíl ve studii DELIVER

Dapagliflozin a riziko kardiovaskulárního úmrtí a zhoršení srdečního selhání u nemocných s LVEF > 40 %¹



Primary endpoint Composite of CV Death or Worsening HF^a



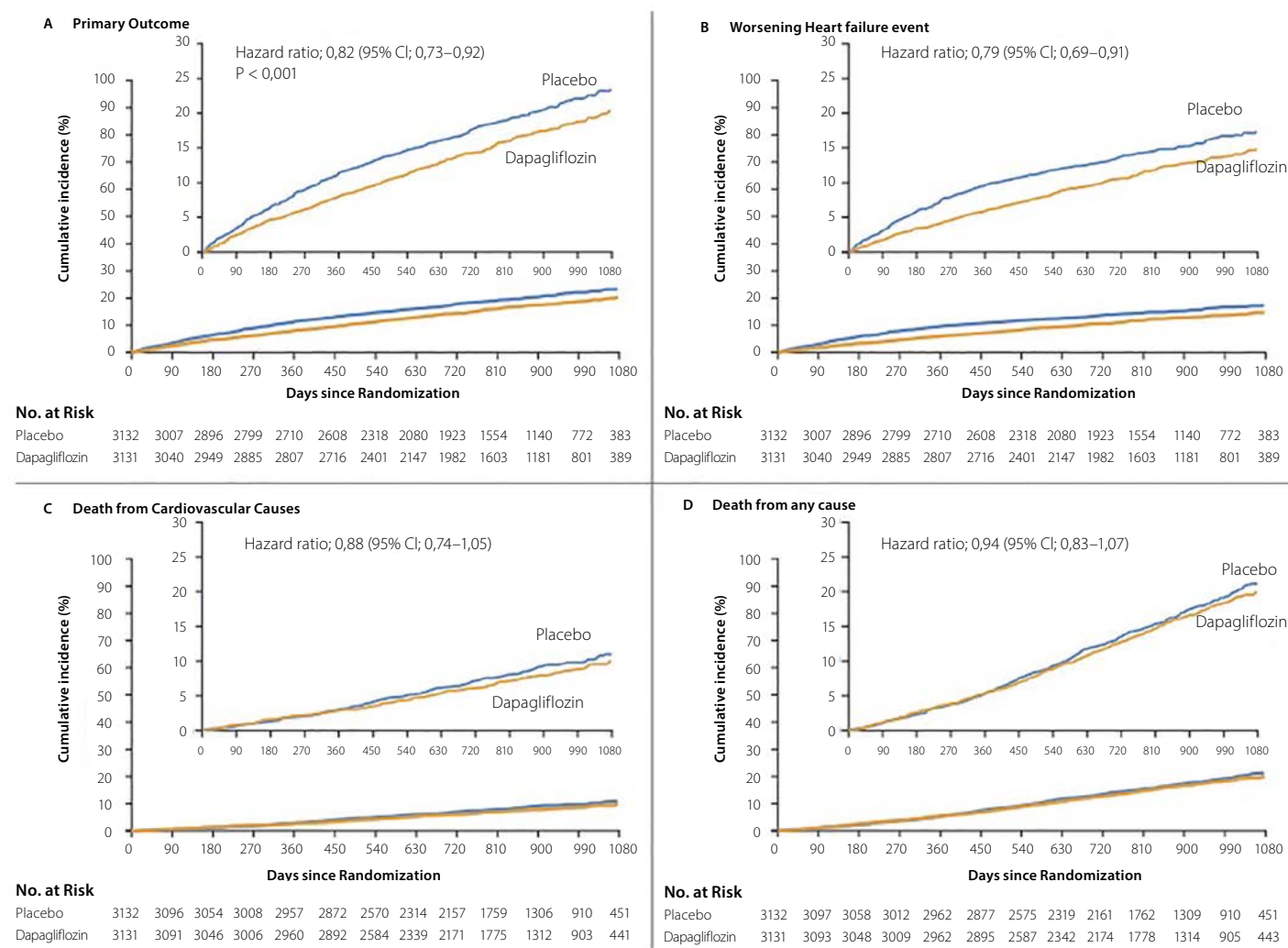
18 % RRR

3,1% ARR
p = 0,0008²^ahHF or an urgent HF visit.

1. Solomon SD et al. Online ahead of print. N Engl J Med. 2022; 2. Solomon SD. Presented at: ESC Congress; August 26-29, 2022; Barcelona, Spain.

ARR = absolute risk reduction; CV = cardiovascular; DAPA = dapagliflozin; HF = heart failure; hHF = hospitalization for heart failure; HR = hazard ratio; LVEF = left ventricular ejection fraction; RRR = relative risk reduction

Obr. 2. Primární a sekundární cíle ve studii DELIVER



K analýze NT-proBNP bylo použito log-transformované modelování s použitím geometrických průměrů.

V případě všech poměrů rizik nebo rozdílů mezi léky bez hodnoty p nebyla šířka intervalů spolehlivosti upravena o vícečetná srovnání; intervaly proto nelze použít k dovození konečných léčebných účinků.

jídlem. Při léčbě se pak kromě glykemie snižuje i hmotnost pacienta a laicky řečeno pacient nadbytečný cukr vymočí. Poslední data ale ukazují, že mechanismus účinku gliflozinů je mnohem širší, že mají kardioprotektivní a nefroprotektivní efekt a především, že mají pozitivní metabolický efekt.

SGLT2 inhibitory získaly již v roce 2015 první data o příznivém efektu na nemocné se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí. V poslední době se jejich data ale rozšiřují i na nemocné se zachovalou ejekční frakcí. V roce 2021 byla publikována studie EMPEROR Preserved. Jednalo se o dvojité slepou studii, do které bylo zařazeno 5 988 pacientů se srdečním selháním NYHA II-IV a ejekční frakcí > 40 %, kteří byli randomizováni na empagliflozin (10 mg denně) nebo placebo. Primární

cíl byl složený kardiovaskulární úmrtí a hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání. V průměrné době sledování 26,2 měsíců se primární cíl vyskytl u 415 ze 2 997 (13,8 %) nemocných na empagliflozinu a u 511 z 2 991 (17,1 % nemocných na placebo (p < 0,001)). Tento výsledek byl především z důvodu hospitalizace pro srdeční selhání. Pozitivní efekt empagliflozinu byl bez ohledu na ejekční frakci < 50 %, 50–60 %, > 60 % a bez ohledu na přítomnost diabetes mellitus. Počet hospitalizací byl nižší u nemocných na empagliflozinu (p < 0,001). Nekomplikovaný urogenitální zánět a hypotenze byly častěji hlášeny na empagliflozinu. V roce 2022 byla publikována subanalýza potvrzující, že empagliflozin zlepšuje i kvalitu života. Empagliflozin snižuje kardiovaskulární úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání a kvalitu života u pacientů se srdečním selháním se

zachovalou ejekční frakcí bez ohledu na přítomnost diabetes mellitus.

Na ESC 2022 prezentoval prof. Solomon z Harvardu studii DELIVER, která současně vyšla v časopise *New England Journal of Medicine* (1). Studie potvrzuje příznivý efekt gliflozinů, konkrétně dapagliflozinu u nemocných se srdečním selháním a zachovalou a mírně sníženou ejekční frakcí.

Screenováno bylo 10 418 nemocných ve 353 centrech ve 20 zemích. Studie DELIVER randomizovala 6 263 nemocných se srdečním selháním a ejekční frakcí nad 40 % na dapagliflozin 10 mg denně a placebo **přidané k zavedené medikaci. Základní charakteristiku nemocných ukazuje tabulka 1.**

Průměrná doba sledování byla 2,3 roky a primární cíl (hospitalizace pro srdeční selhání

a/nebo kardiovaskulární úmrtí) se vyskytl 512 z 3131 (16,4 %) na dapagliflozinu a u 610 z 3132 (19,5 %) na placebo. Počet kardiovaskulárních úmrtí a prvních či opakovaných hospitalizací byl nižší na dapagliflozinu než na placebo. Statisticky **významné bylo zhoršení srdečního selhání nebo kardiovaskulární úmrtí**. Hlavní výsledky ukazuje tabulka 2 a obrázky 1 a 2.

V předchozí studii DAPA HF dapagliflozin snižoval riziko srdečního selhání či kardiovas-

kulárního úmrtí u nemocných se srdečním selháním a ejekční frakcí 40 % a méně. Studie DELIVER rozšiřuje tyto výsledky na nemocné s ejekční frakcí nad 40 % a plně tak podporuje výsledky studie EMPEROR Preserved s empagliflozinem u nemocných se srdečním selháním a ejekční frakcí 40 % a více. Tyto výsledky ukazují, že SGLT2 inhibitory jsou prospěšné u všech nemocných se srdečním selháním bez ohledu na ejekční frakci.

Poslední doporučení Amerických kardiologických společností (American Heart Association, American College of Cardiology a Heart Failure Society of America) **dávají SGLT2 inhibitorům třídu IIa a úroveň znalostí B pro léčbu srdečního selhání s mírně sníženou a zachovalou ejekční frakcí** (2, 3). Studie DELIVER toto podporuje, a to přesto, že kardiovaskulární úmrtí nebylo v této studii statisticky významně sníženo.

LITERATURA

1. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. *European Journal of Heart failure*. 2020;22:2283-2392. doi:10.1002/ejhf.2064.
2. Solomon SC, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in

- heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *NEJM*; doi: 10.1056/Moa2206286.
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guidelines for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical

- Practise Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):e263-e421.
4. Špinar J, Špinarová L, Vitovec J. Studie Deliver (Dapagliflozin evaluation to improve lives of patients with preserved ejection fraction heart failure. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence*. 2022;2:119-121.