**Stabilize edilmiş Akut KY'nin Zorlu Tedavi sürecinde Empagliflozin Etkili**

**EMPULSE**

*AHA. Kasım2021 -* SGLT2 inhibitörleri, 2021 ESC ve 2022 AHA/HFSA kılavuzlarında sınıf I tavsiye ile kronik KY için birinci basamak ajanlar arasında yerini alan ve “4’lü tedavi olarak adlandırlan yeni ilaç sınıfıdır, EMPULSE çalışması bu konuda katkı sağlayabilir ve akut KY ile hastaneye yatırılanlarda kronik KY gibi ayni şekilde tedaviye eklenebilir.

* Çalışmadaki bu tür 530 hastadan, stabilize olduktan hemen sonra günlük empagliflozin (Jardiance) tedavisine başlayanların, bir kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, sonraki 3 ay içinde KY nedeniyle ölme veya yeniden hastaneye yatma olasılığı daha düşüktü.
* Yaşam kalitesinde bir düzelme görüldü, vücut ağırlığında daha büyük bir azalma görüldü ve bu çok hassas ve durumu kötü hasta popülasyonunda herhangi bir güvenlik endişesi göülmedi (2021AHA Bilimsel toplantısında snuldu – *Makalenin sonunda yayınlanmış özeti verilmiştir*).
* Empagliflozin atanan hastaların, kardiyovasküler klinik çalışmalarında sonuçları ifade etmek için ortaya konulan bir yol olan plasebo ile karşılaştırıldığında; tedavinin kazanım oranına yansıtıldığı gibi, %36 daha fazla fayda gösterme olasılığı vardı. SGLT2 inhibitörünün primer sonlanım noktası için kazanma oranı 1,36'dır (%95 GA, 1,09 - 1,68, P = ,0054).
* Sonuç, ölüm, KY olaylarının sayısı, ilk KY olayına kadar geçen süre ve yaşam kalitesi skorlarındaki 90 günlük değişimi içeriyordu.

Kronik KY'de kullanılan ilaçlara (çoğunlukla diüretikler hariç beta-bloker ve RAAS inhibitörleri) dekompansasyondan hemen sonra başlanması konusunda pratikte isteksizlik vardır.

* Çalışmadaki empagliflozin, hastaneye yatıştan ortalama 3 gün sonra stabilize ortamda başlatıldı.
* Çalışma, doktorlara ilacın hastanede erken dönemde başlanmasının sadece güvenli değil, ayni zamanda hastanede erken başlandığında faydalı olduğu konusunda da güvence vermektedir.
* EMPULSE, diğer yeni çalışmalardan alınan pozitif destekle birleştiğinde, klinik pratiği değiştirmeli: “SGLT2 inhibitörü tedavisinin başlatılmasının geciktirilmesi, hastaları gereksiz zararlara maruz bırakabileceğinin ve sağlık durumunun iyileştirilmesinde gecikmelere yol açabileceğinin açık bir şekilde kabul edilmesiyle birlikte KY ile hastaneye yatırılan hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin hastanede erken başlanması beklentidir,.
* EF'den bağımsız olarak KY'li hastalar için, SGLT2 inhibitörlerinin bir kez stabilize edildikten sonra ve kontrendikasyon yokluğunda hastane içinde erken başlanması yeni bir bakım standardı olarak düşünülmelidir.
* Deneme ayrıca, stabilize edildikten sonra KYdEF ile hastaneye yatırılan hastalarda KYdEF'nin kılavuzunyönlendirdiği tıbbi tedavisinin dört ayağı (Beta-bloker- MRA- SGLT2i ve ACEİ/ ARB/ ARNİ]’den birisi ) olarak adlandırılan "eşzamanlı veya hızlı ardışık başlatma" stratejisine yeni bir ağırlık kazandırmaktadır.
* EMPULSE çalışmasındaki hastalar yeni bir KY tanısıyla çalışmaya alındıkları için, tanımları gereği, hepsi kronik kılavuza yönelik KY tedavisi almıyordu.
* Bununla birlikte, bu tür hastalar çalışma müdahalesinden eşit şekilde yararlandı,

Voors AA , Angermann CE  , Teerlink JR , Collins SP,Kosiborod M et al. **The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. Nature Medicine | VOL 28 | March 2022 | 568–574**

**Akut kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda SGLT2 inhibitörü empagliflozin: çok uluslu bir randomize çalışma**

**ÖZET**

SGLT2 inhibitörü empagliflozin, kronik KY hastalarında kardiyovasküler ölüm veya KY nedeniyle hastaneye yatış riskini azaltır, ancak empagliflozin'in akut KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda başlandığında klinik sonuçları düzeltip düzeltmediği bilinmemektedir.

* Bu çift kör çalışmada (EMPULSE; NCT04157751), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu(SVEF)'den bağımsız olarak primer akut de novo (yeni) veya dekompanse kronik KY tanısı alan 530 hasta, günde bir kez 10 mg empagliflozin veya plasebo almak üzere randomize edildi.
* Hastalar klinik olarak stabil olduklarında (hastaneye kabulden randomizasyona kadar geçen medyan süre, 3 gün) hastane içinde randomize edildi ve 90 güne kadar tedavi edildi.
* Çalışmanın primer sonucu, ‘**Kazanım oranı’** kullanılarak herhangi bir nedene bağlı ölüm, KY olaylarının sayısı ve ilk KY olayına kadar geçen sürenin hiyerarşik bir bileşimi veya KCCQ Toplam Semptom Skorunda başlangıca göre 5 puan veya daha fazla fark olarak tanımlanan klinik faydaydı.
* Empagliflozin ile tedavi edilen daha fazla hasta plaseboya kıyasla klinik fayda sağladı (katmanlı kazanma oranı, 1,36; %95 güven aralığı, 1,09–1,68; P= 0,0054), birincil son noktasını karşıladı.
* Hem akut de novo hem de dekompanse kronik KY için klinik fayda; EF'ye veya diyabetin varlığı veya yokluğuna bakılmaksızın gözlendi.
* Empagliflozin iyi tolere edilmiştir; empagliflozin ve plasebo ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %32,3 ve %43,6'sında ciddi yan etkiler bildirilmiştir. Bu bulgular, akut KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda empagliflozin başlanmasının iyi tolere edildiğini ve tedaviye başladıktan sonraki 90 gün içinde önemli klinik fayda sağladığını göstermektedir.



**Figür2. Birincil etkinlik sonucu ve bileşenleri.** Katmanlı kazanma oranı, KY durum katmanları içinde parametrik olmayan genelleştirilmiş bir ikili karşılaştırma kullanılarak hesaplandı; veriler, nokta tahmini ve iki taraflı bir P değeri ile %95 GA olarak sunulur. Kazanma oranının bileşenleri için yüzdeler randomize karşılaştırmaları yansıtmaz. Genel olay sayısı ve KCCQ-TSS verileri için lütfen **Tablo 2** 'ya bakın.

**\***90 günlük tedaviden sonra ölüm, KYG sayısı, ilk KYG'ye kadar geçen süre ve KCCQ-TSS'de başlangıca göre değişimin hiyerarşik bileşimi.



Figür3. **Önceden belirlenmiş tüm alt gruplarda birincil etkinlik sonucu.** Kazanma oranları, alt grup katmanları içinde parametrik olmayan genelleştirilmiş bir ikili karşılaştırma kullanılarak hesaplandı; veriler, nokta tahminleri ve iki taraflı etkileşim P değerleri ile %95 GA olarak sunulur. Çoklu test için herhangi bir ayarlama yapılmadı.

**Tablo1.** **Başlangıçtaki hastaların özellikleri**

|  | **Empagliflozin (*n* = 265)Median (IQR) or *n* (%)** | **Plasebo (*n* = 265)Medyan (IQR) or *n* (%)** |
| --- | --- | --- |
| **Yaş (yıllar)** | **71 (62–78)** | **70 (59–78)** |
| **Cinsiyet** |
| **Erkek** | **179 (67.5)** | **172 (64.9)** |
| **Kadın** | **86 (32.5)** | **93 (35.1)** |
| **Irk veya etnik grup** |
|  |
| **Beyaz** | **211 (79.6)** | **202 (76.2)** |
| **Siyah** | **21 (7.9)** | **33 (12.5)** |
| **Asyalı** | **32 (12.1)** | **25 (9.4)** |
| **Diğer/karışık ırk** | **1 (0.4)** | **4 (1.5)** |
| **Eksik**  | **0** | **1 (0.4)** |
| **Coğrafi bölge** |
| **Avrupa** | **168 (63.4)** | **171 (64.5)** |
| **Kuzey Amerika** | **66 (24.9)** | **69 (26.0)** |
| **Asya** | **31 (11.7)** | **25 (9.4)** |
| **NYHA sınıfı** |
| **I** | **8 (3.0)** | **6 (2.3)** |
| **II** | **95 (35.8)** | **91 (34.3)** |
| **III** | **134 (50.6)** | **145 (54.7)** |
| **IV** | **26 (9.8)** | **23 (8.7)** |
| **Eksik** | **2 (0.8)** | **0** |
| **KCCQ-TSS** | **37.5 (20.8–58.3)** | **39.6 (22.4–58.3)** |
| **NT-proBNP (pg ml−1)** | **3,299 (1,843–6,130)** | **3,106 (1,588–6,013)** |
| **Kan basıncı (mmHg)** |
| **Sistolik** | **120 (109.0–135.0)** | **122 (110.0–138.0)** |
| **Diyastolik** | **72.0 (64.0–82.0)** | **74.0 (67.0–80.0)** |
| **vücut kitle indeksi(kg m−2)** | **28.35 (24.54–32.46)** | **29.08 (24.69–33.60)** |
| **SVEF (%)** | **31.0 (23.0-45.0)** | **32.0 (22.5–49.0)** |
| **≤40%** | **182 (68.7)** | **172 (64.9)** |
| **>40%** | **76 (28.7)** | **93 (35.1)** |
| **Eksik** | **7 (2.6)** | **0** |
| **Estimated GFR (ml min−1 1.73 m−2)** | **50.0 (36.0–65.0)** | **54.0 (39.0–70.0)** |
| **<30 ml min−1 1.73 m−2** | **27 (10.2)** | **24 (9.1)** |
| **Eksik**  | **16 (6.0)** | **14 (5.3)** |
| **Hemoglobin (g dl−1)** | **13.2 (11.8–14.8)** | **13.4 (11.8–14.8)** |
| **Tıbbi hikaye** |
| **Diyabet** | **124 (46.8)** | **116 (43.8)** |
| **Hipertansiyon** | **205 (77.4)** | **221 (83.4)** |
| **Miyokart infarktüsü** | **66 (24.9)** | **62 (23.4)** |
| **Atriyal fibrilasyon** | **134 (50.6)** | **128 (48.3)** |
| **Koroner arter bypas greft veya Perkutan koroner girişim** | **78 (29.4)** | **78 (29.4)** |
| **Kalp kapak hastalığı** | **173 (65.3)** | **167 (63.0)** |
| **KY durumu** |
| **Dekompanse Kronik KY** | **177 (66.8)** | **178 (67.2)** |
| **Akut yeni** | **88 (33.2)** | **87 (32.8)** |
| **İlaçlar** |
| **ACE inhibitor ve/veya ARB ve/veya 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-bloker** | **213 (80.4)** | **208 (78.5)** |
| **Kulp diüretik** | **233 (87.9)** | **204 (77.0)** |

**Tablo 2.** Primer **ve sekonder sonuçlar**

|  | **Empagliflozin (*n* = 265)** | **Plasebo (*n* = 265)** |  | ***P*** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Primer sonlanım noktası** |  |  | **Kazanım oranı (95% CI)a** |  |
|  **Primer son nokta (%kazanımlar)b** | **53.89** | **39.71** | **1.36 (1.09–1.68)** | 0.0054 |
|  **Ölüm zamanı (%kazanımlar)** | **7.15** | **4.01** |  |  |
|  **KYO sıklığı (%kazanımlar)c** | **10.59** | **7.65** |  |  |
|   **İlk KYO zamanı (%kazanımlar)** | **0.24** | **0.57** |  |  |
| **Başlangıçtan 90 güne KCCQ-TSS’de değişiklik ≥5 puan fark (%kazanım)d** | **35.91** | **27.48** |  |  |
|   **Bağlantıların yüzdesi** | **6.41** | **6.41** |  |  |
| **Tüm çalışma popülasyonunda ayrı ayrı tanımlanan bileşenler** |
| **Ölümler, *n* (%)** | 11 (4.2) | 22 (8.3) |  |  |
| **KYO’lu hastalar, *n* (%)** | 28 (10.6) | 39 (14.7) |  |  |
| **KYO’lar, *n*** | 36 | 52 |  |  |
|  **Başlangıçtan 90d güne KCCQ-TSS değişikliği**  | **Sekonder sonlanım noktasına bakın** |  |  |
| **Sekonder sonlanım noktaları** |  |  | **Hazard ratio (95% CI)** |  |
|   Çalışma sonu ziyaretine kadar KVÖ veya KYO 100 hasta yılı başına olaylar (95% GA) | 34 (12.8), 55.01 (38.10–74.99) | 49 (18.5), 80.45 (59.52–104.49) | **0.69 (0.45–1.08)** |  |
|  |  |  | **Odds ratio (95% CI)** |  |
|   90 günde KCCQ-TSS’de ≥10 puan düzelme, n (%) | 220.1 (83.1) | 202.1 (76.3) | **1.522 (0.927–2.501)** |  |
|  |  |  | **Ayarlanmış ortalama fark (95% GA)** |  |
|   **Başlangıçtan 90 güne ayarlanmış ortalama KCCQ-TSS (%95 GA)** | 36.19 (33.28–39.09) | 31.73 (28.80–34.67) | **4.45 (0.32–8.59)** |  |
|  **Diüretik cevabı (Ortalama günlük döngü diüretik dozu başına kg kilo , kaybı)e**, **ayarlanmış ortalama (%95 GA)e**  |  |  |  |  |
| **15 günde** | **−3.33 (−4.38 to −2.29)** | **−1.02 (−2.04 to 0.00)** | **−2.31 (−3.77 to −0.85)** |  |
| **30 günde** | **−3.80 (−5.39 to −2.20)** | **−1.01 (−2.59 to 0.57)** | **−2.79 (−5.03 to −0.54)** |  |
|  |  |  | **Adjusted geometric mean ratio (95% CI)** |  |
| **30. günde NT-proBNP'de başlangıca göre AUC değişimi, düzeltilmiş geometrik ortalama (%95 Ga)d** | **24.07 (22.61–25.62)** | **26.77 (25.15–28.48)** | **0.90 (0.82–0.98)** |  |
|  |  |  | **Adjusted mean difference (95% CI)** |  |
| **Çalışma ilacına başlanmasından ilk hastaneden taburcu olduktan sonraki 30 gün sonrasına kadar hayatta kalan ve hastaneden ayrı kalan günlerin yüzdesi, ortalama (s.d.)** | **81.37 (18.62)** | **80.90 (21.25)** | **0.47 (−2.97 to 3.91)** |  |
| **Çalışma ilacının başlatılmasından ilk hastaneden taburcu olduktan sonraki 30 gün sonrasına kadar canlı ve hastane dışında geçen gün sayısı, ortalama (s.d.)** | **28.00 (6.15)** | **27.47 (6.63)** | **NA** |  |
| **Çalışma ilacına başlanmasından randomizasyondan sonraki 90  güne kadar hayatta kalan ve hastane dışında kalan günlerin yüzdesi, ortalama (s.d.)** | **87.55 (19.54)** | **85.79 (22.76)** | **1.76 (−1.91 to 5.43)** |  |
| **Çalışma ilacı başlangıcından randomizasyondan sonraki 90  güne kadar hayatta kalma ve hastaneden ayrılma günleri, ortalama (s.d.)** | **78.29 (20.17)** | **76.13 (22.85)** | **NA** |  |
|  |  |  | **Odds ratio (95% CI)** |  |
| **İlk hastaneden taburcu olduktan sonra 30 güne kadar KY nedeniyle hastaneye yatışlar, n (%)** | **14 (5.3)** | **12 (4.5)** | **1.179 (0.534–2.601)** |  |
| **<30 ml min−1 1.73 m−2, *n* (%)Başlangıç eGFR'si ≥30 ml dk-1 1,73 m-2 olan hastalarda kronik diyaliz veya böbrek nakli oluşumu veya sürekli ≥%40 eGFR CKD-EPIcr azalması veya sürekli eGFRCKD-EPIcr <15 ml dk-1 1,73 m-2, başlangıç eGFR <30 ml min-1 1,73 m-2 olan hastalar için sürekli eGFRCKD-EPIcr <10 ml dak-1 1,73 m-2, n (%)** | **0** | **2 (0.8)** | **Bir modele sığdırmak mümkün değil** |  |

**Kısaltmalar**: AUC- Area under the curve; CKD-EPIcr- Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation using serum creatinine concentration; CVÖ- Kardiyovasküler ölüm; KYO- Kalp yetersizliği olayı; KCCQ-TSS- Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire total symptom score eGFR, estimated glomerular filtration;

rate; NA-Uygulanamaz. Primer son nokta için katmanlı kazanma oranı, kalp yetmezliği durum katmanları içinde parametrik olmayan genelleştirilmiş bir ikili karşılaştırma kullanılarak hesaplandı. İkincil uç noktalar için tehlike oranı Cox orantılı tehlike modeli kullanılarak hesaplandı, olasılık oranları lojistik regresyon modelleri kullanılarak hesaplandı, düzeltilmiş geometrik ortalama oran ANCOVA ile, ve düzeltilmiş ortalama farklar, uygun olduğu şekilde, tekrarlanan ölçümler için ANCOVA veya karma etkiler modelleri ile hesaplanmıştır. oklu test için herhangi bir ayarlama yapılmadı. Veriler, uygun olduğunda iki taraflı P değerleri ile nokta tahminleri ve %95 GA olarak verilmiştir.

**a**- simptotik kullanılarak hesaplanan varyans normal U istatistik yaklaşımı; **b** - çiftler, Mantel-Haenszel yaklaşımına benzer ağırlıklar uygulanarak, katmanlı bir kazanma oranı için katmanlar içinde analiz edilir. **c**- sıklık, iki sansür zamanından öncesine kadar olan olaylara bağlıdır. **d**- 100 yinelemeli çoklu değerlendirmeye dayalıdır. **e**- süre içinde 1 günden fazla diüretik kullanmayan hastalar hariç; birimler 40 mg/kg i.v. furosemid (veya 80 mg oral furosemid). Tek doz 40 mg furosemide eşdeğer loop diüretik dozu, 20 mg torasemid veya 1 mg bumetanid olarak tanımlanır.