

Semaglutid, 'Diüretiklerden Bağımsız Olarak' Kalp Yetmezliğine Yardımcı Oluyor

(the STEP-HFpEF programı)

Yeni bir analize göre, diyabet ve kilo verme ilacı Semaglutid, obeziteyle ilişkili ve ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetersizliği hastalarında diüretik kullanımına bakılmaksızın kalp yetersizliğiyle ilişkili semptomları ve fiziksel kısıtlamaları düzeltiyor.

STEP-HFpEF programından elde edilen araştırma, Avrupa Kardioloji Derneği Kalp Yetmezliği Derneği'nin (HFA-ESC) 2024 Kongresi'nde sunulmuş ve eş zamanlı olarak Avrupa Kalp Dergisi'nde yayınlanmıştır.

Semaglutid diüretik kullanımı ve dozunun alt grupları arasında **vücut ağırlığı, egzersiz fonksiyonu, inflamasyon ve konjesyon biyomarkerleri** üzerinde tutarlı faydalı etkiler üretti.

- Çalışmada semaglutidin günlük kulp- diüretik dozunda plaseboya göre yaklaşık %20 oranında azalmaya yol açtığı, kulp- diüretiklerine yeni başlanmasını %77 oranında azalttığı ve kulp- diüretik kesilmelerini 2,5 kattan fazla artırdığı bulundu.
- Bu sonuçlar semaglutidin, korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile obeziteye bağlı kalp yetmezliğinde hastalığı değiştirici etkilerini göstermektedir. Semaglutidin sendromun kendisinde bir miktar düzelme ile artık sadece kilo kaybından daha fazlasını sağladığına dair kanıtlar vardır.

Önemli Etkinin cevapsız Soruları

Fayda obezite, EF'den bağımsız ve tüm bu sınıfa ait mi?

İlacın kesilmesinden sonra rebound etki?

-
- Obezite hastalarında, bu, 1 yıl sonraki etkililik ve güvenliği ile böbrek veya başka yan etkilerin olup olmadığını içerir.
- Kalp yetersizliği olan hastalarda genellikle semaglutidin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundan ve obezite varlığından bağımsız olarak etkili olup olmadığını, etkilerinin ilaca spesifik mi yoksa tüm glukagon benzeri peptid 1 reseptör agonist analogları için ortak mı olduğunun ve hastalar ilacı bıraktıklarında ne olacağının gösterilmesi gerekir.

Ayrıca, çalışmalarda beyaz olmayan bireylerin yeterince temsil edilmemesi nedeniyle sonuçların farklı etnik gruplara genelleştirilip genelleştirilemeyeceği de net değildir.

Faydanın Olası Mekanizması

Semaglutidin plazma hacmi, natriürez ve kardiyak yapı ve fonksiyon verilerinde değişiklikleri teşvik ettiği mekanizma da şu anda belirsizdir.

- Çalışma sunumunda konferans izleyicilerine yapılan açıklamada, ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetersizliği hastalarına, dekonjesyon için birinci basamak tedavi olarak sıklıkla loop diüretikler verildiğini, ancak bunun elektrolit anormalliklerine, böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesine ve hipotansiyon gibi olumsuz nörohormonal patofizyolojik etkilere (en başta renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi [RAAS] ve sempatik sinir sistemi [SSS] aktivasyonu ile) neden olabileceği söylendi.

Diüretikleri Azaltmanın Faydaları

İlaçların ayrıca, ***ejeksiyon fraksiyonu korunmuş obeziteye bağlı kalp yetersizliği hastalarında konjesyonu gidermede daha az etkili olduğu ve "böbrek fonksiyonu üzerinde abartılı olumsuz etkilere sahip olduğu*** bulundu.

- STEP-HFpEF programı, Semaglutidin plasebo ile karşılaştırıldığında kalp yetersizliğiyle ilişkili semptomları, fiziksel kısıtlamaları ve egzersiz fonksiyonunu düzelttiği, inflamasyonu azalttığı ve daha fazla kilo kaybına yol açtığı gösterilmiştir.
- Mevcut analizde, haftada bir kez uygulanan 2,4 mg Semaglutidin diüretik dozları ve 52 hafta boyunca diüretik kullanımındaki değişikliklere göre etkinlik ve güvenliğini incelemek amacıyla, ***STEP-HFpEF ve STEP HFpEF DM*** olmak üzere iki çalışmadan elde edilen veriler bir araya getirildi.
- STEP-HFpEF çalışmalarında, vücut kitle indeksi > 30 olan 18 yaş ve üzeri 1145 hasta, ilk 16 hafta boyunca doz artırımı yapılarak standart bakım tedavisine ek olarak semaglutid veya plaseboya rastgele atandı.
- Hastalar 20, 36 ve 52. haftalarda diüretik kullanımı, türü ve dozu açısından değerlendirildi ve kulp- diüretikleri, tiyazid diüretikleri ve mineralokortikoid reseptör agonistlerinin hepsi diüretik olarak kabul edildi ancak sodyum-glikoz kotransporter 2 inhibitörleri diüretik olarak kabul edilmedi. Tüm diüretik dozları furosemid eşdeğerlerine dönüştürüldü.

Çalışma sonuçları

- Diüretik kullanım gruplarında semaglutidin standart bakım tedavisine eklenmesinin KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire)-Klinik Özet skorlarında plasebodan daha fazla

düzelmeğe yol açtığı bildirildi. Diüretik almayan hastaların skorları 3,2 puan arttı; > 40 mg/gün kulp- diüretikleriyle tedavi edilen hastaların puanları 11,6 puan arttı.

- Buna karşılık, **semaglutid'in diüretik dozu veya kullanılan diüretiklerden bağımsız olarak vücut ağırlığını azaltmada sürekli etkili** olduğu ve hastaların çalışma süresi boyunca vücut ağırlıklarının %6,9-%9,4'ünü kaybettiği söylendi.
- Ayrıca 6 dakikalık yürüme mesafesini, **C-reaktif protein** ve **N-terminal pro b- tipi natriüretik peptit** seviyelerini de düzeltti.

- Çalışma boyunca plasebo grubundakilere göre semaglutid verilen hastaların **kulp-diüretik** dozlarını azaltma olasılıkları önemli ölçüde daha yüksek, dozlarını artırma olasılıkları da daha düşüktü: Ortalama olarak semaglutid kullananlar kulp- diüretik dozlarını %17 oranında azaltırken, plasebo grubu dozlarını %2,4 oranında artırdı ve bu da tahmini 11,8 mg/günlük bir tedavi farkıyla sonuçlandı.
- Semaglutid gruplarının plasebo alanlara kıyasla yeni bir **kıvrım- diüretiğine** başlama olasılıkları da %20,1'e karşı %6,1 ile önemli ölçüde daha düşüktü ve kıvrım- diüretiklerini bırakma olasılıkları %5,9'a karşı %2,3 ile daha yüksekti.

Semaglutide and Diuretic Use in Obesity-Related Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Pooled Analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF-DM trials

Sanjiv J Shah, Kavita Sharma, Barry A Borlaug, Javed Butler, Melanie Davies, Dalane W Kitzman, Mark C Petrie, Subodh Verma, Shachi Patel, Khaja M Chinnakondepalli

European Heart Journal, ehae322, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae322>

Obeziteyle İlgili Kalp Yetmezliğinde Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonu ile Semaglutid ve Diüretik Kullanımı:

STEP-HFpEF ve STEP-HFpEF-DM çalışmalarının birleştirilmiş analizi

Özet

Arka plan ve Amaçlar- STEP-HFpEF çalışma programında, semaglutid tedavisi, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu obeziteyle ilişkili kalp yetersizliği (HFpEF [*heart failure with preserved ejection fraction*]) olan hastalarda birden fazla faydalı etkiyle sonuçlandı. Etkinlik, başlangıç diüretik kullanımına göre değişebilir ve semaglutid tedavisi diüretik dozunu değiştirebilir

Metodlar- KYKEF ve vücut kitle indeksi ≥ 30 kg/m² olan katılımcıları 52 hafta boyunca haftada bir kez semaglutid 2,4 mg veya plaseboya rastgele ayıran STEP-HFpEF ve STEP-HFpEF-DM çalışmalarından (n=1145) elde edilen birleştirilmiş verilerin önceden belirlenmiş bu analizinde, etkililik ve güvenlik son noktalarının başlangıç diüretik kullanımına göre farklılık gösterip

göstermediğini ve semaglutidin 52 haftalık tedavi süresi boyunca kulp- diüretik kullanımı ve doz değişiklikleri üzerindeki etkisi incelendi.

Bulgular- Başlangıçta, diüretiksiz (n=220), sadece non-kulp- diüretik (n=223) ve kulp- diüretikli (<40 [n=219], 40 [n=309] ve >40 [n=174] mg/gün furosemid eşdeğeri) gruplarda, hipertansiyon ve atriyal fibrilasyonun prevalansı progressif artıyordu; ve obezite ve kalp yetersizliğinin şiddeti de artıyordu.

- 52 haftalık tedavi boyunca semaglutid, diüretik kullanım kategorilerinde vücut ağırlığındaki değişim üzerinde tutarlı bir faydalı etkiye sahipti (plaseboya göre ayarlanmış ortalama fark, diüretiksiz durumdan en yüksek kulp- diüretik doz kategorisine kadar
- - %8,8 [95% CI -10,3, -6,3] ile -%6,9 [95% CI -9,1, -4,7] arasında değişiyordu; etkileşim P=0,39).
- KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire)-klinik özet skoru düzelmesi, kulp- diüretiği kullanan hastalarda kulp- diüretiği kullanmayan hastalara göre daha fazlaydı (düzeltilmiş ortalama fark plaseboya kıyasla: +9,3 [6,5; 12,1] vs. +4,7 puan [1,3, 8,2]; P=0,042).
- Semaglutid, diüretik alt gruplarda tüm sekonder etkinlik son noktalarında (6 dakikalık yürüme mesafesi dahil) tutarlı faydalı etkilere sahipti (etkileşim P=0,24-0,92).
- Güvenlik ayrıca diüretik alt gruplar arasında semaglutid'i plaseboya göre daha avantajlı buldu. Başlangıçtan 52 haftaya kadar, kulp- diüretik dozu semaglutid grubunda %17 azalırken plasebo grubunda %2,4 arttı (P<0,0001). Semaglutid (plaseboya kıyasla) başlangıçtan 52. Haftaya kadar daha büyük olasılıkla kulp- diüretik doz azaltma (odds ratio[OR]= 2,67 [95% CI 1,70, 4,18]) ve daha düşük olasılıkla doz artışına neden oldu(OR = 0.35 [95% CI 0.23, 0.53]; P<0.001 herikisi için)

Sonuçlar- Obeziteyle ilişkili HFpEF'li hastalarda semaglutid, diüretik kullanım alt grupları arasında kalp yetersizliğiyle ilişkili semptomları ve fiziksel sınırlamaları düzeltti ve başlangıçta kulp- diüretikleri alan hastalarda daha belirgin faydalar sağladı.

Semaglutid ile plaseboya kıyasla vücut ağırlığında azalmalar ve egzersiz fonksiyonunda düzelmeler tüm diüretik kullanım kategorilerinde tutarlıydı.

Semaglutid ayrıca başlangıç ve 52 hafta arasında kulp- diüretik kullanımında ve dozunda azalmaya yol açtı.