proLékaře.cz | 2.8.2025

Efekt semaglutidu u srdcového zlyhávania so zachovalou ejekčnou frakciou – efekt vplyvu redukcie hmotnosti

Effects of semaglutide in heart failure with preserved ejection fraction – effect of weight reduction

Ján Murín
I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

Súhrn
Srdcové zlyhávanie (Heart Failure – HF) je častým ale i dôležitým a vážnym ochorením a jeho incidencia a prevalencia progresívne stúpajú. Patofyziológia HF so zachovalou ejekčnou frakciou (Heart Failure with preserved Ejection Fraction – HFpEF) je menej známa a títo pacienti bývajú obvykle vo vyššom veku. Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) u tohto typu HF je jeho dôležitou komorbiditou, ale aj obezita, o ktorej sa dnes predpokladá, že je to „stav prediabetu“, sa stáva novým a dôležitým rizikovým faktorom pre HFpEF. V klinickej štúdii STEP-HFpEF liečba semaglutidom zlepšovala symptómy, obmedzenia pri fyzickej aktivite a funkciu srdca pri telesnej záťaži, no a redukovala telesnú hmotnosť (TH) u pacientov s obezitným fenotypom HFpEF. Spomenutá štúdia prešetrovala účinky semaglutidu pomocou duálneho primárneho end-pointu (zmena skóre v Kansaskom dotazníku o kvalite života/Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Score – KCCQ a zmena TH) a pomocou analýzy sekundárnych end-pointov: zmena 6-minútovej vzdialenosti chôdzou (6-Minute Walk Distance – 6MWD), analýzou kompozitného výskytu príhod (úmrtie, výskyt prípadov HF, zmena KCCQ-S, zmena 6MWD) a zmenou sérovej hladiny C-reaktívneho proteinu (CRP) v jednotlivých triedach (1: BMI 30,0–34,9, 2: BMI 35–39,9 a 3: BMI ≥ 40 kg/m^2) obezity podľa stavu redukcie telesnej hmotnosti pri liečbe semaglutidom počas 52 týždňov. Semaglutid zlepšoval všetky hore uvedené príhody v celom spektre jednotlivých kategórií obezity. Semaglutidom liečení pacienti zaznamenali výraznejšie zlepšenie kvality života (KCCQ-S), tiež 6MWD a sérovej hladiny CRP u pacientov s väčšou redukciou TH. U pacientov s obezitným fenotypom HFpEF semaglutid zlepšil symptómy ochorenia, zlepšil obmedzenia pri telesnej aktivite, redukoval zápalovú aktivitu a TH vo všetkých kategóriách obezity. Semaglutid prejavil väčší klinický benefit u pacientov, u ktorých došlo k výraznejšiemu poklesu TH. Tieto údaje podporili skutočnosť, že semaglutidom vyvolaná redukcia TH je kľúčovou stratégiou liečby u pacientov s obezitným fenotypom HFpEF.

Kľúčové slová: obezitný fenotyp HFpEF – srdcové zlyhávanie so zachovalou ejekčnou frakciou – redukcia obezity – účinky semaglutidu – zlepšenie klinických príhod u HF

Summary
Heart failure (HF) is a frequent and important disease and its incidence and prevalence is progressively increasing. Pathophysiology of HF with preserved ejection fraction (HFpEF) is less well known, but these patients are more elderly. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is here an important comorbidity, but obesity supposed to be a pre-diabetes, becomes also a new and important risk factor for HFpEF. In the STEP-HFpEF trial, semaglutide improved symptoms, physical limitations and exercise function, and reduced body weight in patients with obesity phenotype of HFpEF. This study examined the effects of semaglutide on dual primary endpoints (change in Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Score/KCCQ-S, and body weight) and on the confirmatory secondary endpoints (change in 6-minute walk distance – 6MWD), hierarchial composite events (death, HF events, change in KCCQ-S, 6MWD) and change in C-reactive protein (CRP) across obesity classes I-III (BMI 30.0–34.9, 35–39.9 and ≥ 40.0 kg/m^2) and according to body weight reduction with semaglutide after 52 weeks. Semaglutide consistently improved all outcomes across obesity categories. In semaglutide–treated patients, improve-

proLékaře.cz | 2.8.2025

ments in KCCQ-S, 6MWD and CRP were greater with larger body weight reduction. In participants with obesity phenotype of HFpEF, semaglutide improved symptoms, physical limitations and exercise function and reduced inflammation and also body weight across obesity catogories. In semaglutide-treated patients, the magnitude of benefit was directly related to the extent of weight loss. Collectively, these data support semaglutide-mediated weight loss as a key treatment strategy in patients with obesity phenotype of HFpEF.

Key words: heart failure with preserved ejection fraction – improvement of clinical events in heart failure – obesity phenotype of HFpEF – obesity reduction – semaglutide effects

✉ **prof. MUDr. Ján Murín, CSc.** | jan.murin@gmail.com | www.fmed.uniba.sk
Doručené do redakcie | Received 1. 8. 2024
Prijaté po recenzii | Accepted 13. 10. 2024

Úvod

Prevalencia srdcového zlyhávania (Heart Failure – HF) so zachovalou ejekčnou frakciou (Heart Failure with preserved Ejection Fraction – HFpEF) vo svete stúpa a je záujem nájsť liečbu u tohoto ochorenia [1,2]. Asi 60 % chorých so HFpEF máva aj obezitu, a vtedy ide o osobitnú formu HFpEF. Táto forma máva viac symptómov HF, je tu horšia schopnosť pacienta zvládať telesné zaťaženie, býva tu horšia hemodynamika a tiež zvýšená náchylnosť k hospitalizáciám. No a táto „obezitná forma HFpEF" je odlišná od formy HFpEF u pacientov, ktorí nemajú obezitu [3,4].

V klinickej štúdii STEP-HFpEF liečba semaglutidom (2,4 mg týždenne subkutánne), teda receptorového agonistu glukagónu podobného peptidu 1, t. j. GLP1-RA, viedla k významnej redukcii symptómov HF, tiež k zlepšeniu fyzickej zdatnosti, k redukcii prejavov zápalu a k výraznejšiemu poklesu hmotnosti u pacientov v porovnaní s liečbou placebom [5,6].

Avšak nevieme, či pozorované účinky semaglutidu v spomenutej štúdii (STEP-HFpEF) varírujú s hodnotami obezity. Obezita sa tradične definuje podľa hodnoty indexu telesnej hmotnosti (Body Mass Index – BMI) ≥ 30 kg/m^2, ale pri tejto hodnote BMI u pacientov býva veľká variácia v množstve adipozity. V údajoch z USA máva asi tretina pacientov s obezitou, t. j. s obezitným fenotypom HFpEF, prítomnú obezitu 3. stupňa (BMI tu býva ≥ 40 kg/m^2) a asi 40 % pacientov s týmto fenotypom máva prítomnú obezitu 1. stupňa (BMI je tu v hodnotách 30–34,9 kg/m^2) [7].

V klinických štúdiách sa preukázalo, že intenzita symptómov HF, intenzita redukcie telesnej zdatnosti a intenzita hemodynamických abnormalít u obezitného fenotypu HFpEF sa zhoršuje s nárastom hodnoty BMI (t. j. s intenzitou obezity) [4,8]. Teda mohlo by sa uvažovať o tom, že klinický benefit liečby semaglutidom je daný redukciou hmotnosti a bude prítomný hlavne u pacientov so HFpEF a veľmi vysokou hodnotou BMI. Tiež nie je však jasné, či „veľkosť redukcie" hmotnosti pri liečbe semaglutidom asociuje s intenzitou benefitu klinického zlepšenia symptómov HF alebo asociuje s funkciou srdca pri záťaži alebo so systémovou inflamáciou v organizme.

Charakteristika štúdie STEP-HFpEF

Dizajn štúdie: Randomizovaná, medzinárodná dvojito-zaslepená placebom kontrolovaná štúdia, ktorá prešetrovala účinnosť a bezpečnosť semaglutidu (2,4 mg 1-krát týždenne subkutánne) oproti liečbe placebom (subkutánne 1-krát týždenne) u pacientov s obezitným fenotypom HFpEF bez prítomnosti diabetu [5]. Preskrínovali 817 pacientov a 529 z nich spĺňalo kritériá zaradenia, pričom do ramena liečby semaglutidom zaradili 263 a do ramena s placebom 266 osôb. Randomizácia zohľadnila hodnotu BMI < 30 a hodnotu BMI ≥ 35 kg/m^2. Liečba semaglutidom bola iniciovaná v dávke 0,25 mg týždenne (prvé 4 týždne) a dávka sa následne zvyšovala každé 4 týždne s cieľom dosiahnuť udržiavaciu dávku 2,4 mg týždenne v 16. týždni trvania štúdie. Trvanie celej (medián) štúdie bolo 52 týždňov (1 rok).

Účastníkom štúdie bolo odporúčané zachovať fyzickú aktivitu stredného stupňa (tolerovanú u pacientov so HFpEF), obmedziť príjem soli, mäsa, saturovaných tukov, cukru a zvýšiť príjem jedla s nízkymi kalóriami. Vhodné a odporúčané bolo ukončiť fajčenie. Vhodní pre zaradenie do štúdie boli pacienti s ejekčnou frakciou ľavej komory (EFĽK) ≥ 45 %, v NYHA triedach II-IV, s BMI ≥ 30 kg/m^2, s prítomnosťou klinických prejavov HF (podľa Kansaského dotazníka) a s objektívnymi prejavmi (aspoň jedným z prejavov) prítomnosti HF (teda pozornosť bola sústredená na výber správnych pacientov s obezitným typom HFpEF):

- so zvýšeným plniacim tlakom ľavej komory (ĽK) ≥ 15 mm Hg v kľude, či ≥ 25 mm Hg pri telesnej záťaži (pri katetrizačnom vyšetrení)
- so zvýšenou sérovou hladinou NT-proBNP (≥ 220 pg/ml, ak bol BMI < 35 a pri sínusovom rytme; alebo ≥ 660 pg/ml, ak bol BMI < 35 a osoba trpela perzis-

proLékaře.cz | 2.8.2025

tentnou/paroxyzmálnou fibriláciou predsení; alebo s hodnotou NT-proBNP ≥ 125 pg/ml, ak bol BMI ≥ 35 pri sínusovom rytme; alebo ≥ 375 pg/ml, ak bol BMI ≥ 35 a zaradený trpel perzistentnou/permanentnou fibriláciou predsení a súčasne trpel zaradený aj echokardiografickými abnormalitami (aspoň jednou abnormalitou): buď
  - so septálnou hodnotou é < 7 cm/s alebo s laterálnou hodnotou é < 10 cm/s, či s priemernou hodnotou E/é 15
  - alebo bola prítomná hodnota tlaku krvi v pľúcnej artérii so systolickým tlakom > 35 mm Hg
  - alebo bola prítomná dilatácia ľavej predsiene (podľa parametrov lokálneho laboratória); mohla byť aj hypertrofia ĽK (septálna alebo na zadnej stene ĽK ≥ 1,2 cm)
- alebo bola prítomná hospitalizácia pre HF v predošlom roku s potrebou trvalej diuretickej liečby a pri echokardiografických parametroch (ako už bolo hore uvedené)

Vylučovacie kritériá štúdie: predošlý či plánovaný bariatrický zákrok, zmena telesnej hmotnosti (TH) > 5 kg v posledných 3 mesiacoch pred randomizáciou, hodnota systolického TK > 160 mm Hg, hodnota HbA_{1c} ≥ 6,5 % či klinicky známy diabetes.

Stratifikácia pacientov podľa BMI bola nasledovná: trieda 1 (30–34,9), trieda 2 (35–39,9) alebo trieda 3 (≥ 40,0).

Ciele štúdie:
- duálny primárny end-point – zmena skóre Kansaského dotazníka u zaradeného (vstupne a na konci štúdie) a percento zmeny TH zaradeného (vstupne a na konci štúdie)
- druhotné end-pointy:
  - funkcia srdca pri záťaži (6MWD s hodnotením prejdenej vzdialenosti v metroch) a
  - celkový klinický benefit (analyzované hierarchickým spoločným end-pointom): celková mortalita, príhody so HF, zmeny Kansaského dotazníka v percentách, zmeny vo vzdialenosti počas 6MWD, zmena hodnoty sérovej hladiny CRP (vstupne a na konci štúdie)
  - bezpečnosť liečby: vážne nežiaduce účinky, nežiaduce účinky, ktoré boli príčinou prerušenia skúmanej liečby
  - štatistická analýza vykonaná expertmi v štatistike v kooperácii s vedúcimi klinikmi štúdie

Výsledky štúdie

Randomizácia pacientov sa uskutočnila v období 3/2021 – 3/2022. Účastníkov štúdie bolo 529 osôb (belosi 96 %), medián vstupnej hodnoty BMI bol 37 kg/m^2, 180 účastníkov (34 %) bolo v triede 1 obezity, 171 účastníkov (32,3 %) bolo v triede 2 obezity a 178 účastníkov (33,7 %) bolo v triede 3 obezity. Medián TH účastníkov bol 105,1 kg. Medián sérovej hodnoty NT-proBNP bol 450,8 pg/ml. Vstupná liečba zaradených osôb bola nasledovná: diuretiká (80,7 %), mineralokortikoidné receptorové antagonisty (34,8 %) a inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 – SGLT2i (3,6 %). V porovnaní s pacientmi s menšou intenzitou obezity boli pacienti s ťažšou formou obezity mladší, častejšie to boli ženy, mali nižšie hodnoty sérového NT-proBNP, ale mali výraznejšie zhoršenie symptómov HF. Tiež mali väčšie obmedzenia v telesnej aktivite, čo bolo odhalené zmenami údajov Kansaského dotazníka, ale aj zhoršením 6MWD, no a tiež mali vyššiu triedu klasifikácie NYHA a mali i vyššie sérové hladiny CRP. Neboli rozdiely v hodnotách systolického TK ale ani v liečebnom prístupe k HF – pričom výnimkou bolo, že v podskupine zaradených s nižšou intenzitou obezity bolo vyššie užívanie SGLT2i a v podskupine zaradených s vyššou intenzitou obezity bolo vyššie užívanie kľučkových diuretík vo vyššej dávke. Nebol rozdiel v prevalencii hypertenzie, predsieňovej fibrilácie či vo výskyte syndrómu spánkového apnoe v jednotlivých triedach obezity. Zaradení s vyššími stupňami obezity mali zriedkavejšie anamnézu ischemickej choroby srdca.

Regresná štatistická analýza preukázala, že nárast hodnoty BMI asocioval s nižšími hodnotami údajov v Kansaskom dotazníku, tiež s nižšou krokovou vzdialenosťou 6MWD a s vyššou sérovou hladinou CRP pri vstupnom vyšetrení. Tieto údaje boli prítomné i pri zohľadnení veku, pohlavia, triedy NYHA, prítomnosti predsieňovej fibrilácie ako aj prítomnosti ischemickej choroby srdca.

V porovnaní s liečbou placebom zlepšila liečba semaglutidom parametre kvality života podľa Kansaského dotazníka (o 16,6 bodov vs len o 8,7 bodov v prípade liečby placebom, p < 0,001) a zlepšila, t. j. redukovala BMI vo všetkých kategóriách obezity (o 13,3 % vs len o 2,6 %, p < 0,001). Liečba semaglutidom zlepšila vzdialenosť chôdzou u zaradených pri 6MWD (o 21,5 m vs len o 1,2 m, p < 0,001). Táto liečba podporila jednoznačne všetky parametre kompozitného hierarchického end-pointu (teda prispela k tzv. wins-forme výsledku, teda k „výhre“), ale redukovala aj systémovú inflamáciu hodnotenú parametrom CRP v sére, a to v každej triede intenzity obezity. Percentuálna redukcia sérovej hodnoty NT-proBNP (od začiatku štúdie až po 1 rok liečby) činila v semaglutidovom ramene liečby 20,9 % vs v placebovom ramene liečby len 5,3 % (p < 0,05). Výskyt hospitalizácií či urgentnej vizity na centrálnom príjme pre prítomné HF bol len u jednej osoby

proLékaře.cz | 2.8.2025

v semaglutidovom ramene liečby a bol u 12 osôb v placebovom ramene liečby (p < 0,05).

U pacientov liečených semaglutidom poklesla TH o menej než 5 % u 33 účastníkov (proporčne u 13,4 % zaradených), poklesla o 5 % až o menej ako 10 % u 51 účastníkov (proporčne u 20,7 % zaradených), poklesla o 10 % až o menej ako 15 % u 54 účastníkov (proporčne u 22 % zaradených), poklesla o 15 % až o menej ako o 20 % u 50 účastníkov (proporčne u 2,3 % zaradených), no a nakoniec poklesla o viac ako o 20 % u 58 účastníkov (proporčne u 23,6 % účastníkov).

Väčší stupeň redukcie hmotnosti asocioval so zlepšením kvality života podľa Kansaského dotazníka, asocioval aj so zlepšením vzdialenosti pri 6MWD a tiež s redukciou sérovej hodnoty CRP. Spomenutá asociácia nebola zmenená zohľadnením parametrov veku, pohlavia, triedy NYHA u HF, anamnézy predsieňovej fibrilácie, prítomnosti ischemickej choroby srdca ani zohľadnením vstupných hodnôt CRP a NT-proBNP v sére pri zaradení pacientov do štúdie.

Analýza lineárnou regresiou preukázala, že 10 % redukcia hmotnosti semaglutidovou liečbou asociovala so zlepšením parametrov skóre v Kansaskom dotazníku (o 6,4 bodov), tiež s predĺžením vzdialenosti pri 6MWD (o 14,4 metrov) a tiež s redukciou sérovej hodnoty CRP (o 28 %), a to aj po zohľadnení vstupného veku, pohlavia, hmotnosti, triedy NYHA, prítomnosti ischemickej choroby srdca, predsieňovej fibrilácie a tiež vstupných hodnôt sérovej hladiny CRP a NT-proBNP.

Bezpečnosť liečby – tolerabilita – podskupine zaradených k liečbe semaglutidom sa vyskytlo menej vážnych nežiaducich účinkov liečby ako v podskupine zaradených k liečbe placebom, a to v každej triede obezity. V podskupine zaradených k liečbe semaglutidom sa vyskytlo podobné (nízkopočetné) prerušenie liečby pre výskyt nežiaducich príhod ako v podskupine liečených placebom. Výskyt úmrtí bol nasledovný: v semaglutidovej podskupine liečených to boli 2 osoby (trieda 1 obezity), žiadna osoba (trieda 2 obezity) a jedna osoba (trieda 3 obezity), v placebovej poskupine liečených to nebola žiadna osoba (trieda 1 obezity), a ďalej 2 osoby (trieda 2 obezity) a 2 osoby (trieda 3 obezity).

Diskusia k výsledkom

V tejto analýze výsledkov štúdie STEP-HFpEF semaglutid v porovnaní s liečbou placebom zlepšil symptómy HF u zaradených, zvýšil fyzickú zdatnosť účastníkov, redukoval hmotnosť zaradených a tiež systémovú inflamáciu hodnotenú sérovou hladinou CRP, a to vo všetkých kategóriách (triedach) obezity. Semaglutidová liečba preukázala asociáciu medzi redukciou hmotnosti u zaradených a zlepšením symptómov HF, tiež zlepšením ich fyzickej zdatnosti, ako aj redukciou systémovej inflamácie – a to i pri zohľadnení vstupných charakteristík u zaradených, t. j. ich veku, pohlavia a aj vstupnej hmotnosti. Uvedené údaje preukazujú, že účinky liečby semaglutidom pri redukcii hmotnosti nie sú obmedzené len na účastníkov s veľmi vysokými hodnotami BMI, ale jestvujú v celom spektre hmotnosti u zaradených. Je to dôležité zistenie i pre súčasnú klinickú prax. Asi 40 % pacientov s obezitným fenotypom HFpEF máva obvykle len miernu obezitu v triede 1), ale aj tieto osoby profitujú z liečby semaglutidom. Vzťah medzi redukciou hmotnosti a zlepšením symptómov i prejavov HF podporuje hypotézu, že obezita samotná je príčinou vývoja obezitného fenotypu HFpEF, i keď nemôžeme celkom opomenúť aj „iné“ (t. j. neobezitné) príčiny vývoja spomenutého fenotypu HFpEF. Tieto údaje tiež preukazujú celkom jasne, že redukcia hmotnosti redukuje ťažkosti srdcového zlyhávania u chorých s obezitným fenotypom HFpEF.

Pacienti s obezitným fenotypom HFpEF majú obvykle iné patofyziologické charakteristiky oproti pacientom s inými fenotypmi HFpEF. Ide tu o väčšiu objemovú expanziu, o vyššie plniace tlaky srdca, o ťažšie prejavy pravostranného HF a o väčšiu expanziu epikardiálnej tukovej masy, ktorá sťažuje rozťažlivosť srdca pri jeho naplňovaní krvou [4]. Štúdia tiež preukázala, že pacienti s obezitným fenotypom HFpEF bývajú vekom mladší a mávajú nižšie sérové hladiny natriuretických peptidov (t. j. aj NT-proBNP) [4], ale na druhej strane mávajú zaradenie vo vyššej NYHA klinickej triede [4], mávajú intenzívnejšie vyjadrené symptómy HF, mávajú horšiu telesnú zdatnosť odolať telesnej záťaži [8] a majú aj výraznejšie vyjadrenú celkovú inflamáciu (t. j. vyššie CRP v sére), než je to u osôb so HF ale bez prítomnosti obezity. Teda možno potvrdiť i touto štúdiou prítomnosť obezitného fenotypu HFpEF.

Nálezy zo štúdie STEP-HFpEF podporujú aj výsledky štúdie SECRET, v ktorej nefarmakologická redukcia TH účastníkov prostredníctvom kalorickej reštrikcie zlepšila záťažovú kapacitu pacientov s obezitným fenotypom HFpEF [9]. Štúdiia STEP-HFpEF sa priamo sústredila na asociáciu farmakologicky redukovanej TH s klinickým benefitom, teda s redukciou symptómov HF, so zlepšením parametrov Kansaského dotazníka o kvalite života týchto pacientov, tiež so zlepšením 6MWD a s potlačením celkovej inflamácie, teda s redukciou CRP v sére. Ale benefit redukcie hmotnosti nebude jediným činiteľom úspechu štúdie STEP-HFpEF, lebo semaglutidová liečba redukovala aj sérovú hladinu NT-proBNP, t. j. redukovala i hemodynamickú kongesciu v organizme [5].

Štúdia STEP-HFpEF má aj isté obmedzenia:

- Väčšina zaradených boli príslušníci europoidnej rasy a neboli tu zaradení diabetici. Iná štúdia testuje se-

proLékaře.cz | 2.8.2025

maglutid u pacientov s obezitným fenotypom HFpEF a súčasne s diabetom [6].
- Venovala sa vplyvu liečby semaglutidom na symptómy a na prejavy HF, tiež na vplyv systémovej inflamácie, ale nevenovala sa výskytu hospitalizáciám pre HF.
- Len 1-ročné trvanie štúdie sa pokladá za relatívne krátke časové obdobie.
- Využívanie liečby SGLT2i tu bolo nízke, sčasti i preto, že diabetici neboli do štúdie zaradení. Ale z nedávnej literatúry vieme, že účinky súčasnej liečby semaglutidom a SGLT2i sú komplementárne, t. j. vzájomne sa dopĺňajú v prospech pacientov. Toto bude iste riešiť ďalšia štúdia, a je to i štúdia STEP-HFpEF DM, v ktorej asi tretina zaradených (32 %) užíva obe liečivá [6].
- BMI treba pokladať za „hrubý" ukazovateľ adipozity, lebo nezohľadňuje kvantitu i kvalitu viscerálneho tuku u pacientov, a o ktorom sú údaje, že adipozita hrá významnú nepriaznivú úlohu u HFpEF [4,10].

Posolstvo

V klinickej štúdii STEP-HFpEF zlepšila liečba semaglutidom u pacientov s obezitným fenotypom HFpEF symptómy HF, zlepšila tiež schopnosť odolať lepšie zvýšenej telesnej aktivite a redukovala systémovú inflamáciu (redukcia CRP v sére), ale redukovala i TH zaradených vo veľkom spektre (triedy 1–3) obezity. Benefit liečby asocioval významne s redukciou obezity. Semaglutid týmto pacientom významne pomáha a liečba je bezpečná.

Dodatok z údajov Amerického kardiologického kongresu v apríli 2024

Profesor M. Kosiborod (Kansas City, USA) prezentoval na kongrese American Congress of Cardiology (ACC) 2024 v Atlante aj hlavné výsledky štúdie 3. fázy STEP-HFpEF DM s názvom Once-weekly semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction, obesity and type 2 diabetes.

Štúdiu realizovali hlavne preto, že sa preukázala v poslednej dobe vysoká prevalencia DM2T u pacientov so HFpEF, ktorí mávajú väčšie symptómy HF a horšiu funkciu srdca.

V tejto štúdii randomizovali 617 dospelých s DM2T a súčasne so HFpEF, ktorí obdržali tiež liečbu semaglutidom v dávke 2,4 mg subkutánne týždenne (pričom nárast dávky na hodnotu 2,4 mg trval 16 týždňov) a štúdia (placebom kontrolovaná) trvala tiež 52 týždňov.

Duálnym primárnym end-pointom bola jednak zmena telesnej hmotnosti, ale aj modifikácia zlepšenia symptómov HF analyzovaná Kansaským dotazníkom. Charakteristiky zaradených: 44 % žien, vek (medián) 69 rokov, hodnota BMI 37 kg/m^2, hodnota NT-proBNP 493 pg/ml a vstupná bodová hodnota Kansaského dotazníka bola 59 bodov. Tretina zaradených už bola liečená SGLT2i.

Výsledky

- Na konci štúdie, t. j. po roku liečby, v ramene semaglutidovej liečby došlo k významnej redukcii bodov Kansaského dotazníka (o 13,7 bodov) vs k redukcii len o 6,4 bodov v ramene liečby placebom, štatistický významný rozdiel ($p < 0,001$).
- Redukcia TH po roku liečby bola v ramene liečby semaglutidom o 9,8 % vs v ramene placebovej liečby len o 3,4 % s rozdielom o 6,4 %, a tento rozdiel bol tiež štatisticky významný ($p < 0,001$).
- Na konci ročnej liečby bol významný efekt liečby semaglutidom vs liečby placebom pri 6MWD, tiež pri redukcii sérovej hladiny CRP, ale i sérovej hladiny NT-proBNP, ale bol tu aj väčší pokles výskytu symptómov HF.

Výskyt vážnych nežiaducich príhod liečbou bol u 17,7 % účastníkov v ramene liečby semaglutidom a 28,8 % v ramene liečby placebom, štatistický rozdiel bol významný ($p = 0,002$). Tiež výskyt KV-porúch bol v ramene liečby semaglutidom 6,1 % a v ramene liečby placebom 13,1 %. Neboli u zaradených zaznamenané prejavy hypoglykémie a ani prejavy retinálnych porúch.

Dá sa teda povedať, že výsledky oboch klinických štúdií, t. j. STEP u HFpEF a s obezitou ako aj štúdia STEP u HFpEF a s DM2T, preukázali, že liečba semaglutidom je prínosom u obezitného fenotypu HFpEF a nezáleží na tom, či liečení pacienti majú alebo nemajú súčasne aj prítomnosť DM2T [11].

Literatúra

1. Redfield MM, Borlaug B. Heart failure with preserved ejection fraction: a review. JAMA 2023; 329(10): 827–838. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.2020>.
2. Borlaug BA, Sharma K, Shah SJ et al. Heart failure with preserved ejection fraction: JACC Scientific Statement. J Am Coll Cardiol 2023; 81(18): 1810–1834. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2023.01.049>.
3. Kitzman DW, Shah SJ. The HFpEF obesity phenotype: the elephant in the room. J Am Coll Cardiol 2016; 68(2): 200–203. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.019>.
4. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru et al. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation 2017; 136(1): 6–19. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807>.
5. Kosiborod MN, Abildstrom SZ, Borlang BA, et al. Once weekly semaglutide in heart failure with preserved ejection fraction and obesity (STEP-HfpEF trial). New Engl J Med 2023; 389(12): 1069–1084. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2306963>.
6. Kosiborod MN, Abildstrom SZ, Borlang BA et al. Design and baseline characteristics of STEP-HFpEF program evaluating semaglutide in patients with obesity HFpEF phenotype. JACC Heart Fail 2023; 11(8 Pt 1): 1000–1010. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2023.05.010>.

proLékaře.cz | 2.8.2025

7. Morgen CS, Haase ChL, Oral TK et al. Obesity, cardiorenal comorbidities and risk of hospitalization in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Mayo Clin Proc 2023; 98(10): 1458–1468. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2023.07.008>.

8. Reddy YNV, Rikhi A, Obokata M et al. Quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: importance of obesity, functional capacity, and physical inactivity. Eur J Heart Fail 2020; 22(6): 1009–1018. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1788>.

9. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. JAMA 2016; 315(1): 36–46. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.17346>.

10. Sorimachi H, Obokata M, Takahashi N et al. Pathophysiologic importance of visceral adipose tissue in women with heart failure and preserved ejection fraction. Eur Heart J 2021; 42(16): 1595–1605. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa823>.

11. Kosiborod MN. Once-weekly semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction, obesity and type 2 diabetes: main results from the STEP-HFpEF DM trial. FCR 1, Session 403, ACC 2024 Scientific Session, 6–8 April, Atlanta, USA.