

# Badanie EMPHASIS — eplerenon w łagodnej, skurczowej niewydolności serca

## Summary of the article:

Zannad F, McMurray JJV, Krum H et al.; for the EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*, 2011; 364: 11–21

Tomasz M. Rywik

Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii, Instytut Kardiologii, Warszawa

W przeprowadzonych przed kilku laty badaniach klinicznych *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES) i *Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study* (EPHESUS) wykazano korzystny wpływ inhibitorów aldosteronu na rokowanie pacjentów z niewydolnością serca (HF) w zaawansowanych postaciach choroby (NYHA III i IV) oraz u osób z pozawałową HF. Wyniki tych badań przyczyniły się do umieszczenia antagonistów aldosteronu jako leków z wyboru w zaawansowanej postaci HF. Celem przeprowadzonego ostatnio eksperymentu *Eplerenon In Mild Patients Hospitalisation and Survival Study in Heart Failure* (EMPHASIS), którego wyniki przedstawiono w omawianej pracy, była ocena przydatności eplerenonu, dodanego do standardowej terapii HF, u pacjentów z niewielkim nasileniem objawów klinicznych (NYHA II). Kryteria włączenia do badania obejmowały m.in.: wiek co najmniej 55 lat, objawy kliniczne odpowiadające klasie II wg NYHA, frakcję wyrzutową < 35% lub 30–35%, przy szerokości QRS > 130 ms. Dodatkowo niezbędnym wymogiem była hospitalizacja z powodów sercowo-naczyniowych lub stężenie BNP > 250 pg/ml. Głównym punktem końcowym badania były łącznie zgon sercowo-naczyniowe lub hospitalizacja z powodu HF. Do drugorzędowych punktów końcowych należały m.in.: punkt złożony z hospitalizacji z powodu HF lub zgon (niezależnie od jego przyczyny), wszystkie zgon (bez względu na przyczynę), zgon sercowo-naczyniowy, a także inne incydenty sercowo-naczyniowe. Od marca 2006 do maja 2010 r. do badania włączono łącznie 2737 chorych w 29 krajach. Do grupy eplerenonu losowo przydzielono 1364 osoby, a do grupy placebo — 1373.

Obie grupy były zbliżone pod względem charakterystyki wyjściowej. Średni wiek badanej populacji to 68 lat, a kobiety stanowiły ok. 22%. Średnie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego wynosiły odpowiednio 124 mm Hg i 75 mm Hg, a frakcji wyrzutowej ok. 26%. Najczęstszą przyczyną HF była etiologia niedokrwienna (ok. 69%). Spośród chorób współistniejących najczęściej stwierdzano nadciśnienie tętnicze (ok. 66%), przebyty zawał serca zanotowano u 50% osób, migotanie przedsionków — u ok. 31%, a cukrzycę — u 1/3 pacjentów. W badanej grupie ok. 85% osób otrzymało diuretyki, 77% — inhibitory ACE, a 86% — beta-adrenolityki. W momencie zakończenia projektu z badania wycofało się 222 (16,3%) pacjentów otrzymujących eplerenon i 228 (16,6%) osób z grupy placebo. Średni okres obserwacji odległej wynosił 21 miesięcy. Pierwszorzędowy (złożony) punkt końcowy wystąpił u 249 chorych z grupy eplerenonu (18,3%) oraz u 356 chorych z grupy placebo (25,9%). Ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego było niższe w grupie eplerenonu o 37% ( $p < 0,001$ ). Korzystny wpływ leku był niezależny m.in. od wieku, płci, ciśnienia tętniczego, częstości rytmu serca, wydolności nerek, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i migotania przedsionków. Dodatkowo ryzyko zgonu (niezależnie od jego przyczyny) oraz zgonu sercowo-naczyniowego było niższe w grupie eplerenonu (odpowiednio o 24%;  $p = 0,008$  i o 23%;  $p = 0,02$ ). Podobnie hospitalizacje z powodu HF i inne hospitalizacje (niezależnie od przyczyny prowadzącej do leczenia szpitalnego) stwierdzano rzadziej w grupie leczonej aktywnie (odpowiednio o 42%;  $p < 0,001$  i o 23%;  $p < 0,001$ ). Na podstawie dodatkowych analiz wykazano,

---

## Adres do korespondencji:

dr n. med. Tomasz M. Rywik, Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa, tel: +48 22 343 43 48; faks: +48 22 343 45 22, e-mail: rywikt@mp.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

że zdarzenia niepożądane wystąpiły w porównywalnym odsetku chorych w obu grupach (72% grupa eplerenonu i 73,6% grupa placebo), natomiast nieco częściej były one przyczyną wycofania z badania w grupie placebo (16,2% v. 13,8%;  $p = 0,09$ ). Na podstawie analiz bezpieczeństwa terapii stwierdzono, że w okresie obserwacji hiperkaliemię obserwowano częściej w grupie eplerenonu (8% v. 3,7%;  $p < 0,001$ ), a epizody hipokaliemii występowały częściej w grupie placebo (1,2% v. 2,2%;  $p = 0,05$ ). Nie stwierdzono różnic w częstości występowania niewydolności nerek, epizodów hipotensji czy też ginekomastii. Autorzy pracy za-

uważają, że chociaż przerwanie badania mogło być przedwczesne, uwzględniając korzystny efekt leku, to uzyskane wyniki są zgodne z danymi z badania RALES. Stosowanie eplerenonu w badanej populacji chorych z umiarkowanym nasileniem objawów klinicznych HF przyczyniło się do redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, prowadząc do zmniejszenia częstości hospitalizacji i zgonów sercowo-naczyniowych, a także śmiertelności ogólnej. Korzystny efekt terapii eplerenonem jako uzupełnienia standardowego leczenia stwierdzano również w zdecydowanej większości analizowanych podgrup.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono