

Streszczenie

Sponsor	Warszawski Uniwersytet Medyczny Ul. Żwirki i Wigury 61 02-091 Warszawa, Polska
Główni badacze Przedstawiciele sponsora	dr hab. n. med. Jolanta Siller-Matula prof. dr hab. n. med. Marek Postuła
Wskazanie	Pacjenci z ostrą/zdekompensowaną niewydolnością serca
Projekt i faza badania	Ogólnopolskie, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne w grupach równoległych, stratyfikowane w zależności od rodzaju inhibitora SGLT-2, kontrolowane placebo, - badanie III fazy.
Skrócony tytuł badania	Empagliflozyna i dapagliflozyna w ostrej niewydolności serca (badanie EMPATHY)
Słowa kluczowe	Inhibicja SGLT-2, dapagliflozyna, empagliflozyna, ostra niewydolność serca
Cele badania klinicznego	<p><i>Cel pierwszorzędowy:</i></p> <ol style="list-style-type: none">1. zbadanie wpływu inhibitorów SGLT-2 (Empagliflozyny i Dapagliflozyny) na kliniczne punkty końcowe u pacjentów z ostrą/zdekompensowaną niewydolnością serca (NS) niezależnie od frakcji wyrzutowej (HFrEF, HFmEF, HFpEF) lub statusu cukrzycy w ciągu 9 miesięcy od zdarzenia <p><i>Cel drugorzędowy:</i></p> <ol style="list-style-type: none">1. zbadanie i porównanie wpływu inhibitorów SGLT-2 na czynność serca w oparciu o badanie echokardiograficzne oraz biomarkery, w tym niekodujące RNA (ncRNA) i metabolity mikrobiomu u pacjentów z ostrą/zdekompensowaną NS2. ocena przydatności specyficznego krążącego ncRNA wraz z metabolitami mikrobiomu, biomarkerów związanych z procesami włóknienia, zapalenia i remodelingu serca oraz klasycznych biomarkerów do monitorowania terapii inhibitorami SGLT-2 i jej potencjalnego wpływu na ekspresję ncRNA związanego z patogenezą ostrej/zdekompensowanej NS3. zaproponowanie narzędzia predykcyjnego typu risk score dla przebiegu ostrej/zdekompensowanej NS i monitorowania terapii inhibitorami SGLT-2 w oparciu o jednoczesne wykorzystanie zarówno wybranego ncRNA, jak i biomarkerów związanych ze szlakami molekularnymi związanymi z progresją choroby.
Wyniki badania	<p><i>Wyniki pierwszorzędowe:</i></p> <p>Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy - zgon z wszystkich przyczyn lub pierwsze pogorszenie NS (zdefiniowanego jako pogorszenie oznak lub objawów NS, które wymagają intensyfikacji terapii diuretycznej lub jakiegokolwiek innej terapii dożylną dla NS lub mechanicznego wspomaganie wentylacji, nerek lub krążenia) lub rehospitalizacji z powodu NS (nieplanowana wizyta ambulatoryjna lub hospitalizacja z powodu objawów NS przez 3 miesiące).</p> <p><i>Wyniki drugorzędowe</i></p> <ol style="list-style-type: none">1. Złożony punkt końcowy - czas do pierwszego zdarzenia zgonu z wszystkich przyczyn lub pogorszenia NS (definiowanego jako pogorszenie oznak lub objawów NS, które wymagają intensyfikacji terapii diuretycznej lub jakiegokolwiek innej terapii dożylną dla NS lub mechanicznego wspomaganie wentylacji, nerek lub krążenia) lub rehospitalizacji z powodu NS (nieplanowana wizyta ambulatoryjna lub hospitalizacja z powodu objawów NS przez 9 mies.2. Różnica w liczbie ponownych hospitalizacji z powodu NS pomiędzy grupami leczenia: w 3 i 9 miesiącu.

	<p>3. Różnica w liczbie hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (SN) pomiędzy grupami leczenia: - przedział czasowy: w 3 i 9 miesiącu.</p> <p>4. Różnica w liczbie hospitalizacji z przyczyn innych niż SN między grupami leczenia: - ramy czasowe: w 3 i 9 miesiącu.</p> <p>5. Czas do orzekania zgonu z powodu SN - przedział czasowy: w 3 i 9 miesiącu.</p> <p>6. Czas do orzekania o wszystkich przyczynach zgonu - przedział czasowy: w 3 i 9 miesiącu.</p> <p>7. Czas do rozpoznania zawału mięśnia sercowego - przedział czasowy: 3 i 9 miesięcy.</p> <p>8. eGFR (Estimated Glomerular Filtration Rate) (CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation)) CR nachylenie zmiany w stosunku do wartości wyjściowej: w 3 i 9 miesiącu.</p> <p>9. Różnica w liczbie readmisji do szpitala z powodu niewydolności serca pomiędzy grupami leczenia- przedział czasowy: w 3 i 9 miesiącu.</p> <p>10. Różnica w liczbie readmisji do szpitala z jakiegokolwiek przyczyny pomiędzy grupami leczenia- przedział czasowy: w 3 i 9 miesiącu.</p> <p>11. Różnica w długości pobytu w szpitalu pomiędzy grupami leczenia po rozpoczęciu leczenia w ramach badania - ramy czasowe: w 3 i 9 miesiącu.</p> <p>12. Różnica w liczbie przypadków nowego początku migotania przedsionków (AF) i ponownego wystąpienia AF pomiędzy grupami leczenia- ramy czasowe: w 3 i 9 miesiącu.</p> <p>13. Różnica w zmianie frakcji wyrzutowej w badaniu echokardiograficznym pomiędzy grupami leczenia od randomizacji do 3 i 9 miesiąca.</p> <p>14. Różnica w zmianie funkcji rozkurczowej lewej komory w badaniu echokardiograficznym od randomizacji do 3 i 9 miesiąca.</p> <p>15. Różnica w zmianie analizy odkształcenia lewej komory (LV) w echokardiografii od randomizacji do 3 i 9 miesiąca.</p> <p>16. Uśredniona w czasie proporcjonalna zmiana NT-proBNP od wartości wyjściowej przez 3 i 9 miesięcy.</p> <p>17. Medycyna spersonalizowana oparta na podejściu biomarkerowym- uśredniona w czasie proporcjonalna zmiana ekspresji wybranych ncRNA związanych z przerostem, zapaleniem, włóknieniem, apoptozą, stabilnością elektryczną pomiędzy grupami leczenia i grupą placebo od linii podstawowej poprzez 3 i 9 miesiąc.</p> <p>18. Medycyna spersonalizowana oparta na podejściu biomarkerowym- uśredniona w czasie proporcjonalna zmiana ekspresji PCT- prokalcytoniny, ANP- przedsionkowego peptydu natriuretycznego, FGF-23- czynnika wzrostu fibroblastów-23, GDF-15- czynnika różnicowania wzrostu-15, IL-2- interleukiny 2, IL-6- interleukiny 6 pomiędzy grupami leczenia a grupą placebo od linii podstawowej poprzez miesiące 3 i 9.</p> <p>19. Medycyna spersonalizowana oparta na podejściu biomarkerowym- asocjacja pomiędzy pierwszorzędownymi i drugorzędownymi klinicznymi punktami końcowymi a metabolitami mikrobiomu na poziomie podstawowym w obu grupach leczenia i placebo w obserwacji długoterminowej (3 i 9 miesiąc).</p> <p>20. Medycyna spersonalizowana oparta na podejściu biomarkerowym- asocjacja pomiędzy pierwszorzędownymi i drugorzędownymi klinicznymi punktami końcowymi a metabolitami mikrobiomu na poziomie wyjściowym w obu grupach leczenia i placebo w obserwacji długoterminowej (3 i 9 miesiąc).</p> <p>21. Badanie efektywności kosztowej.</p> <p>22. Efekt stosowania inhibitorów SGLT-2 w zależności od charakterystyki klinicznej jak wiek, płeć.</p> <p>23. Badanie objawów, funkcjonowania i jakości życia.</p> <p>24. Badanie dotyczące polifarmacji.</p> <p>25. Wpływ inhibitorów SGLT-2 na włóknienie mięśnia sercowego na podstawie rezonansu magnetycznego (MR).</p>
<p>Cele dotyczące bezpieczeństwa</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Śmiertelność z wszystkich przyczyn - Liczba poważnych zdarzeń niepożądanych - Liczba zdarzeń hipoglikemicznych - Liczba zakażeń narządów płciowych - Liczba zdarzeń związanych z kwasem ketonowym

	<ul style="list-style-type: none"> - Zmiany parametrów czynności wątroby (AST, ALT, GGT) - Zmiany parametrów funkcji nerek (kreatynina, eGFR)
Liczba pacjentów	1364 pacjentów
Harmonogram	<p>W odniesieniu do badania klinicznego: Wniosek do Komisji Bioetycznej: LIPIEC/2020 R. Wniosek do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych (UPRL): LIPIEC/2021 R. Przyjęcie pierwszego pacjenta: WRZESIEŃ/2022 Ostatni pacjent: SIERPIEŃ/2024 Przyjęcie ostatniego pacjenta: LUTY/2025 Blokada bazy danych: KWIECIEŃ/2025 Pierwsze dostępne wyniki: WRZESIEŃ/2025 Raport z badania klinicznego: GRUDZIEŃ/2026</p> <p>W odniesieniu do pacjentów: Czas trwania leczenia: 9 miesięcy</p>
Główne kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci w wieku 18 lat zdolni do wyrażenia pisemnej świadomej zgody - Obecnie hospitalizowani z powodu pierwotnego rozpoznania ostrej/zdekompensowanej NS (HF_rEF, HF_mrEF, HF_pEF), z uwzględnieniem objawów i oznak przeciążenia płynami, niezależnie od frakcji wyrzutowej lub statusu cukrzycy - U pacjentów z HF_pEF rozpoznanie musi być potwierdzone zgodnie z aktualną definicją HF_pEF (za pomocą badań nieinwazyjnych: dowody na strukturalne lub funkcjonalne zmiany w sercu widoczne w badaniu echokardiograficznym lub poprzez badania inwazyjne jak ocena LVEDP lub cewnikowanie prawego serca). - Randomizowani nie wcześniej niż 24 godziny i do 10 dni po początkowej prezentacji objawów, gdy nadal są hospitalizowani - Stabilne w rozumieniu: skurczowe ciśnienie krwi (SBP)>100 mmHg przez poprzednie 6 godzin) - Brak intensyfikacji dożylnych leków moczopędnych w ciągu ostatnich 6 godzin, - Brak stosowania dożylnych leków rozszerzających naczynia krwionośne w ciągu ostatnich 6 godz, - Brak stosowania dożylnych leków inotropowych lub lewosimendanu w ciągu ostatnich 24 godzin przed randomizacją - Podwyższone NT-proBNP >600 pg/ml w trakcie bieżącej hospitalizacji u pacjentów z HF_rEF i >300 pg/ml u pacjentów z HF_mrEF lub HF_pEF (lub powyżej 900 pg/ml, jeśli migotanie przedsionków jest obecne przy przyjęciu niezależnie od EF). - eGFR >20 ml/min/1,73m²

Główne kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> - Kwasica ketonowa w wywiadzie - Cukrzyca typu 1 - Inhibitor SGLT-2 stosowany przed włączeniem do badania lub znane uczulenie na inhibitory SGLT-2 - Aktualna aktywna choroba nowotworowa z przewidywanym czasem życia krótszym niż 2 lata - Zatorowość płucna, wypadek naczyniowo-mózgowy jako pierwotny powód obecnej hospitalizacji - Kardiomiopatia na podłożu chorób naciekowych (np. amyloidoza), choroby akumulacyjne (np. hemochromatoza, choroba Fabry'ego), dystrofia mięśniowa, kardiomiopatia o odwracalnych przyczynach (np. kardiomiopatia stresowa), przerostowa kardiomiopatia obturacyjna lub znane zwężenie osierdzia - Jakakolwiek ciężka (obstrukcyjna lub niedomykalna) choroba zastawkowa serca, co do której oczekuje się, że doprowadzi do operacji w okresie badania - Kobiety w wieku rozrodczym, zdefiniowane jako wszystkie kobiety zdolne fizjologicznie do zajścia w ciążę - pH krwi < 7,32 - >1 epizod ciężkiej hipoglikemii w ciągu ostatnich 6 miesięcy w trakcie leczenia insuliną lub sulfonylomocznikiem - Ostre objawowe zakażenie dróg moczowych lub zakażenie narządów płciowych
Leki stosowane w badaniu	<p>Substancja czynna 1: Empagliflozyna Nazwa handlowa: Jardiance Producent: Boehringer Ingelheim Substancja czynna 2: Dapagliflozyna Nazwa handlowa: Forxiga Producent: Astra Zeneca</p>
Plan leczenia	<p>Empagliflozyna, 10mg raz dziennie podawana doustnie lub placebo Dapagliflozyna, 10mg raz dziennie podawana doustnie lub placebo</p>