

Dapagliflozyna w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory – przewodnik klinicysty

Małgorzata Lelonek 

Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej Katedry Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Lelonek M. Clinician's guide for dapagliflozin use in heart failure with reduced ejection fraction.

Folia Cardiol. 2021; 16(3): 191–197. DOI: 10.5603/FC.2021.0022. Należy cytować wersję pierwotną

Streszczenie

Dapagliflozyna jest przedstawicielem nowej grupy leków w terapii niewydolności serca – inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2i). Na podstawie wyników badania DAPA-HF dapagliflozyna uzyskała rejestrację do stosowania w objawowej przewlekłej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory jako pierwszy SGLT2i. W pracy przedstawiono najważniejsze aspekty kliniczne dotyczące terapii tym lekiem.

Słowa kluczowe: niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową, inhibitory SGLT2, dapagliflozyna

Folia Cardiologica 2021; 16, 3: 198–204

Wprowadzenie

W Polsce na niewydolność serca (HF, *heart failure*) choruje około 1,2 miliona pacjentów [1]. Populacja chorych z HF systematycznie się powiększa i pochłania coraz większe nakłady finansowe, głównie związane z hospitalizacjami z powodu zaostrzenia HF. Należy pamiętać, że skuteczne leczenie HF oraz zapobieganie postępowi tej choroby jest możliwe. Pozostają do dyspozycji innowacyjne leki, w odniesieniu do których udokumentowano w krótkim czasie od rozpoczęcia ich stosowania istotne korzyści kliniczne, między innymi pod postacią redukcji ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu HF. Dapagliflozyna należy do tych terapii.

Mechanizm działania inhibitorów SGLT2

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2i, *sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors*), który znajduje się w bliższych kanalikach nerkowych, powodują wydalanie glukozy z moczem na drodze zmniejszenia reabsorpcji glukozy i obniżenia progu nerkowego dla glukozy [2]. Jest

to podstawowy mechanizm działania w leczeniu cukrzycy. **Glikozuria powoduje diurezę osmotyczną oraz jest związana z wystąpieniem ujemnego bilansu energetycznego, co wywołuje utratę masy ciała i poprawia wrażliwość tkanek na insulinę [3].** Efekt ten jest niezależny od insuliny oraz uzyskiwany bez ryzyka hipoglikemii.

Spośród innych korzystnych mechanizmów działania SGLT2i, szczególnie istotnych w HF, należy wymienić **zmniejszenie wchłaniania zwrotnego sodu w cewce nerkowej [4]. Nasiloną natriureza i diureza osmotyczna, zmniejszenie objętości osocza i ciśnienia tętniczego prowadzi do obniżenia obciążenia wstępnego i następczego lewej komory.** Natomiast zwiększone dostarczanie jonów sodu do płamki gęstej zmniejsza aktywację współczulną i układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA). Dodatkowo w miokardium **zwiększa się produkcja ciał ketonowych i ich wykorzystania, co powoduje poprawę metabolizmu mięśnia sercowego i hamowanie jego remodelingu [4].** Kolejnym korzystnym efektem SGLT2i jest **działanie nefroprotektoryjne** wynikające z obkurczenia nerkowej tętniczki doprowadzającej, co zmniejsza hiperfiltrację wewnątrz kłębuszka nerkowego i wydalanie albumin z moczem [5].

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Małgorzata Lelonek, Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90–549 Łódź, e-mail: małgorzata.lelonek@umed.lodz.pl

Wyniki badania DAPA-HF

Skuteczność kliniczną leku dapagliflozyna w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF, *heart failure reduced ejection fraction*) udokumentowano w badaniu DAPA-HF (*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure*) – wieloośrodkowym, prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy, kontrolowanym placebo, służącym ocenie skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w porównaniu z placebo [6]. Dapagliflozynę dodawano do standardowej terapii HFrEF zgodnej z aktualnymi wytycznymi, tj. inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*)/antagonisty receptora AT₁ dla angiotensyny II (ARB *angiotensin AT₁ receptor blocker*) lub antagonisty receptora angiotensyny i inhibitora neprylizyny (ARNI, *angiotensin receptor neprilysin inhibitor*) oraz beta-adrenolityku i/lub antagonisty receptora mineralokortykoidowego (MRA, *mineralocorticoid receptor antagonist*), w stabilnych dawkach, od co najmniej 4 tygodni. Badanie przeprowadzono z udziałem 4744 wykazujących objawy pacjentów w II–IV klasie niewydolności według *New York Heart Association* (NYHA), z przewlekłą HF z obniżoną frakcją wyrzutową nieprzekraczającą 40%.

Do badania rekrutowano zarówno chorych na cukrzycę typu 2, jak i bez cukrzycy, których poddawano randomizacji w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej dapagliflozynę w dawce 10 mg raz/dobę lub placebo. Badanie DAPA-HF było pierwszym z zastosowaniem dapagliflozyny, w którym możliwe było włączenie chorych bez cukrzycy oraz z upośledzoną funkcją nerek, tj. z szacowanym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) między 30 a 60 ml/min/1,73 m².

Kryteria włączenia do badania i wyłączenia przedstawiono w tabeli 1.

Warto podkreślić, że populacja pacjentów w badaniu DAPA-HF była leczona optymalnie, tj. 94% otrzymywało ACEI/ARB/ARNI (w tym ARNI – 11%), 96% beta-adrenolityk oraz 71% MRA. W porównaniu z wcześniejszymi badaniami przeprowadzonymi w HFrEF większa część chorych badania DAPA-HF miała urządzenia wszczepialne – wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*) 26% i do terapii resynchronizującej (CRT, *cardiac resynchronization therapy*) 8%.

W okresie obserwacji (mediana 18,2 miesiąca), w porównaniu z placebo, **dapagliflozyna obniżyła o 26% ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego, na który składały się zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,**

Tabela 1. Kryteria włączenia i wyłączenia w badaniu DAPA-HF (źródło [6])

Główne kryteria włączenia
Mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 18 lat chorzy na cukrzycę typu 2 lub bez cukrzycy
Udokumentowane rozpoznanie objawowej HFrEF w okresie ≥ 2 miesięcy (II–IV klasa czynnościowa wg NYHA)
LVEF ≤ 40% w ciągu ostatnich 12 miesięcy
Zwiększone stężenie NT-proBNP (≥ 600 pg/ml lub ≥ 400 pg/ml, jeżeli hospitalizacja z powodu HF wystąpiła w ciągu 12 miesięcy, lub ≥ 900 pg/ml, jeżeli rozpoznano migotanie/trzepotanie przedsionków bez względu na wywiad hospitalizacji z powodu HF)
Optymalne standardowe leczenie farmakologiczne HF i elektroterapia (kardiowerter-defibrylator i/lub układ resynchronizujący)
Optymalne i stabilne (trwające ≥ 4 tygodnie) podstawowe leczenie standardowe z powodu HFrEF zgodnie z lokalnymi wytycznymi (chyba że takie leczenie jest przeciwwskazane lub nietolerowane), obejmujące ACEI/ARB lub ARNI, beta-adrenolityk i w stosownych przypadkach MRA
eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m ²
Główne kryteria wyłączenia
Terapia SGLT2i w okresie 8 tygodni przed włączeniem do badania lub nietolerancja SGLT2i
Cukrzyca typu 1
Objawowe niedociśnienie lub ciśnienie skurczowe < 95 mm Hg
Występująca obecnie ostra niewyrównana HF lub hospitalizacja z powodu niewyrównanej HF w okresie ostatnich 4 tygodni
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego (PCI lub CABG), naprawa/wymiana zastawki, wszczepienie stymulatora serca (CRT) w ciągu ostatnich 12 tygodni lub taki zabieg planowany na okres po randomizacji
Niewydolność serca z powodu kardiomiopatii zaciskającej, czynnego zapalenia mięśnia sercowego, zaciskającego zapalenia osierdzia, kardiomiopatii przerostowej lub niewyrównanej pierwotnej choroby zastawek
eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² lub szybko pogarszająca się czynność nerek

HFrEF (*heart failure reduced ejection fraction*) – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory; NYHA – *New York Heart Association*; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory; NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; HF (*heart failure*) – niewydolność serca; ACEI (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) – inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB (*angiotensin AT₁ receptor blocker*) – antagonist receptoru AT₁ dla angiotensyny II; ARNI (*angiotensin receptor neprilysin inhibitor*) – antagonist receptoru angiotensyny i inhibitora neprylizyny; MRA (*mineralocorticoid receptor antagonist*) – antagonist receptoru mineralokortykoidowego; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) – współczynnik przesączania kłębuszkowego; SGLT2i (*sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors*) – inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2; PCI (*percutaneous coronary intervention*) – przeszczepna interwencja wieńcowa; CABG (*coronary artery bypass grafting*) – pomostowanie aortalno-wieńcowe; CRT (*cardiac resynchronization therapy*) – terapia resynchronizująca

Tabela 2. Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe w badaniu DAPA-HF (źródło [6])

Wynik	Dapagliflozyna n = 2373	Placebo n = 2371	Współczynnik ryzyka 95% CI	Wartość p
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy	386 (16,3)	502 (21,2)	0,74 (0,65–0,85)	< 0,001
Hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF	237 (10,0)	326 (13,7)	0,70 (0,59–0,83)	–
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	227 (9,6)	273 (11,5)	0,82 (0,69–0,98)	–
Hospitalizacja z powodu HF	231 (9,7)	318 (13,4)	0,70 (0,59–0,83)	–
Pilna wizyta z powodu HF	10 (0,4)	23 (1,0)	0,43 (0,20–0,09)	–
Drugorzędowe punkty końcowe				
Zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizacja z powodu HF	382 (16,1)	495 (20,9)	0,75 (0,65–0,85)	< 0,001
Wszystkie hospitalizacje z powodu HF i zgony sercowo-naczyniowe	567	742	0,75 (0,65–0,88)	< 0,001
Zgon z dowolnej przyczyny	276 (11,6)	329 (13,9)	0,83 (0,71–0,97)	0,022**
Zmiana w KCCQ* w 8. miesiącu badania	6,1 ± 18,6	3,3 ± 19,2	1,18 (1,11–1,26)	< 0,001
Pogorszenie funkcji nerek	28 (1,2)	39 (1,6)	0,71 (0,44–1,16)	–

*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) obejmuje zakres od 0 do 100 punktów; wysokie wyniki świadczą o mniejszym nasileniu objawów niewydolności serca (HF, heart failure); **[7]; CI (confidence interval) – przedział ufności

hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta związana z HF niezakończona hospitalizacją ($p < 0,0001$) (tab. 2). Korzystny efekt pod postacią redukcji ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego udokumentowano już od 28. dnia terapii tym lekiem (współczynnik ryzyka [HR, hazard ratio] 0,51, 95-proc. przedział ufności [CI, confidence interval] 0,28–0,94; $p = 0,03$). Redukcję ryzyka udokumentowano w odniesieniu do składowych pierwszorzędowego punktu końcowego liczonych osobno (tab. 2). W badaniu udokumentowano również korzyści w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia drugorzędowych punktów końcowych (tab. 2), do których należały [6]:

- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu HF;
- całkowita liczba hospitalizacji (pierwszych i kolejnych) z powodu HF i zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny;
- poprawa jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) po 8. miesiącu obserwacji w porównaniu z jakością życia na początku badania;
- wystąpienie pogorszenia funkcji nerek, tj. utrzymujący się spadek wartości eGFR o 50% albo więcej lub schyłkowa niewydolność nerek (zdefiniowana jako trwałe obniżenie eGFR < 15 ml/min/1,73 m², przewlekła

dializa lub przeszczepienie nerki) lub zgon z przyczyn nerkowych.

Korzyści kliniczne w badaniu DAPA-HF odnosili zarówno pacjenci ze współistniejącą cukrzycą typu 2, jak i bez cukrzycy. Dapagliflozyna jest jedynym SGLT2i, który redukuje ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz z jakiegokolwiek przyczyny wśród chorych z HFrEF (odpowiednio o 18% i 17%). Szczegółowe wyniki badania DAPA-HF przedstawiono w tabeli 2.

Korzyści w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego ze stosowania dapagliflozyny były podobne niezależnie od wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory, etiologii HF, sposobu leczenia w zakresie grup leków i dawek standardowej terapii oraz niezależnie od zastosowanej elektroterapii (ICD/CRT) i czasu trwania choroby. Udokumentowano, że chorzy z długotrwałą, bo od ponad 5 lat, HF również odnosili korzyści z terapii dapagliflozyną [8]. Pozytywne efekty terapii tym lekiem dotyczyły osób ze wszystkich klas według NYHA, przy czym były większe w niższej klasie czynnościowej, tj. II klasie według NYHA. Dlatego z włączeniem dapagliflozyny nie należy czekać do wystąpienia bardziej nasilonych objawów HF, lecz rozpocząć to leczenie wcześniej.

Korzyści ze stosowania dapagliflozyny były podobne we wszystkich analizowanych kategoriach wyjściowego

skurczowego ciśnienia tętniczego (p dla interakcji 0,78), aczkolwiek bardziej korzystali pacjenci z wyższym ciśnieniem tj. wyższym lub równym 130 mm Hg (HR 0,67; 95% CI: 0,60–0,97) w porównaniu do najniższego, tj. wynoszącego poniżej 110 mm Hg (HR 0,76; 95% CI: 0,51–0,87) [9].

Z analiz badania DAPA-HF wiadomo, że redukcja ryzyka bezwzględne dla pierwszorzędnego punktu końcowego była najwyższa w grupie po przebytej hospitalizacji z powodu HF w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania (absolutna redukcja ryzyka [ARR, *absolute risk reduction*] 9,9%) w porównaniu z pacjentami hospitalizowanymi dawniej, tj. ponad 12 miesięcy (ARR 4,1%) lub chorymi bez wywiadu hospitalizacji (ARR 2,1%) – p dla interakcji 0,052. Oznacza to, że **terapię dapagliflozyną powinno się inicjować wcześniej po hospitalizacji z powodu HF** [10].

Na podstawie wyników badania DAPA-HF Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) i amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Agency*) zatwierdziły w 2020 roku dapagliflozynę do stosowania w leczeniu pacjentów z objawową przewlekłą HFrEF. **Produkt leczniczy Forxiga™ jest pierwszym preparatem z grupy SGLT2i zarejestrowanym do stosowania w leczeniu HFrEF.**

Celem publikacji jest przedstawienie lekarzom praktykom wskazówek do stosowania dapagliflozyny w HFrEF.

U kogo włączać dapagliflozynę w niewydolności serca?

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) dapagliflozyna jest wskazana do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej HFrEF [11]. Według danych dużego amerykańskiego rejestru GWTG-HF 81% pacjentów z HFrEF można uznać za kwalifikujących się do leczenia dapagliflozyną zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi [12].

Optymalny kandydat do terapii dapagliflozyną charakteryzuje się [6]:

- HFrEF z frakcją wyrzutową nie większą niż 40%;
- objawami HF od II do IV klasy czynnościowej według NYHA, aczkolwiek doświadczenia ze stosowaniem dapagliflozyny u pacjentów w IV klasie według NYHA jest ograniczone ze względu na relatywnie małą liczbę takich pacjentów włączonych do badania DAPA-HF;
- skurczowym ciśnieniem tętniczym wyższym lub równym 95 mm Hg;
- tym, że jest poddany standardowej terapii HFrEF, tj. beta-adrenolityk, inhibitor układu renina-angiotensyna (ACEI/ARB lub ARNI) oraz MRA, jeśli zalecane;
- klirensiem kreatyniny wyższym lub równym 30 ml/min/1,73 m².

U pacjentów z HFrEF nie ma konieczności zmiany dawki dapagliflozyny w związku z zaburzeniami czynności nerek [9]. Natomiast doświadczenia z zastosowania

dapagliflozyny w leczeniu HF u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min) są ograniczone.

Nie ma również konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby [11].

Jak zainicjować leczenie dapagliflozyną?

Według opinii ekspertów leczenie dapagliflozyną u chorego z HFrEF należy rozpoczynać wcześniej, najlepiej jeszcze przed wypisaniem ze szpitala lub podczas kontrolnej wizyty ambulatoryjnej bezpośrednio po wypisaniu chorego ze szpitala z powodu zaostrzenia HFrEF [13]. Dapagliflozynę można dodawać do każdej terapii przewlekłej HFrEF [6] – zarówno farmakoterapii, jak i elektroterapii oraz niezależnie od wielkości dawek przyjmowanych leków. Zgodnie z ChPL w HFrEF zalecaną dawką dapagliflozyny jest 10 mg podawane raz/dobę. Lek chory może przyjmować o każdej porze dnia, niezależnie od spożywanych posiłków (łącznie z posiłkiem lub pomiędzy nimi).

Lek można dodawać niezależnie od statusu cukrzycy oraz jej leczenia, przy czym w przypadku równoczesnej terapii pochodnymi sulfonilomocznika i/lub insuliną należy rozważyć zmniejszenie o około 30% dawek tych leków ze względu na ryzyko wystąpienia hipoglikemii [9]. Należy pamiętać, że przy eGFR poniżej 45 ml/min/1,73 m² skuteczność SGLT2i w obniżaniu glikemii może być niewystarczająca i w związku z tym należy rozważyć dodatkowe leczenie przeciwcukrzycowe w celu poprawy kontroli glikemii [11].

Bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny

Dapagliflozyna jest stosowana w praktyce klinicznej w leczeniu cukrzycy typu 2 od 8 lat, na świecie w 2019 roku leczono nią ponad 2,5 mln pacjentów [14]. Z przeprowadzonych badań klinicznych oraz obserwacji RWE (*real-world evidence*) i kilkuletnich doświadczeń wynika, że **dapagliflozyna jest lekiem bezpiecznym. Zdarzenia niepożądane (AE, *adverse events*), poważne AE oraz te, które prowadziły do przerwania leczenia dapagliflozyną, występują rzadko i z podobną częstością jak w grupie przyjmującej placebo** [6]. Dane dotyczące bezpieczeństwa terapii z AE przedstawiono w tabeli 3.

Do najczęściej rejestrowanych AE w badaniu DAPA-HF były niedobór płynów i zdarzenia związane z nerkami (w tym poważne: 38 w grupie leczonej dapagliflozyną vs. 65 w grupie przyjmującej placebo; p = 0,009) [6]), natomiast zakażenia zewnętrznych narządów płciowych oraz infekcje układu moczowego stanowiły marginalny problem.

Zgodnie z ChPL w przypadku wystąpienia infekcji grzybiczych zewnętrznych narządów moczowo-płciowych

Tabela 3. Zdarzenia niepożądane dotyczące dapagliflozyny na podstawie wyników badania DAPA-HF (źródło [6])

Zdarzenie niepożądane, n (%)	Dapagliflozyna n = 2368	Placebo n = 2368	Wartość p
Niedobór płynów	178 (7,5)	162 (6,8)	0,40
Zdarzenia niepożądane związane z czynnością nerek	153 (6,5)	170 (7,2)	0,36
Złamania	49 (2,1)	50 (2,1)	1,00
Amputacje	13 (0,5)	12 (1,3)	1,00
Ciężka hipoglikemia	4 (0,2)	4 (0,2)	nd
Cukrzycowa kwasica ketonowa	3 (0,1)	0	nd
Zgorzel Fourniera	0	1 (< 0,1)	nd
Poważne zakażenia układu moczowego	14 (0,6)	17 (0,7)	
Poważne zakażenia narządów płciowych	0	1 (0,0)	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	111 (4,7)	116 (4,9)	0,79

nd – nie dotyczy

o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia nie ma konieczności przerwania leczenia dapagliflozyną. Zaleca się leczenie miejscowe preparatem przeciwgrzybiczym lub przyjęcie pojedynczej dawki leku przeciwgrzybiczego.

Z przeprowadzonych subanaliz badania DAPA-HF wynika, że dapagliflozyna była bezpieczna i dobrze tolerowana niezależnie od płci, współistnienia cukrzycy, funkcji nerek oraz kategorii wiekowej [6]. U pacjentów 75-letnich i starszych lat poważne AE nerkowe występowały w grupie leczonej dapagliflozyną rzadziej niż w grupie przyjmującej placebo (p dla interakcji 0,031) [15]. W populacji pacjentów z eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² leczonych dapagliflozyną ryzyko wystąpienia poważnych AE było istotnie niższe niż w grupie otrzymującej placebo (p = 0,03) [16].

Epizody poważnej hipoglikemii oraz cukrzycowej kwasicy ketonowej w badaniu DAPA-HF były pojedyncze i występowały **wyłącznie u chorych na cukrzycę typu 2** (odpowiednio 0,4% i 0,3%) [6].

Ważną informacją w kontekście standardowej terapii HFrEF jest to, że dapagliflozyna może obniżyć ryzyko umiarkowanej/ciężkiej hiperkaliemii u pacjentów leczonych MRA [17].

Wskazówki praktyczne

W związku z możliwością wystąpienia objawów niedoboru płynów i hipotensji podczas stosowania dapagliflozyny należy poinformować pacjenta o ewentualnej potrzebie modyfikacji dawek stosowanych dotychczas leków diuretycznych, leków w terapii nadciśnienia tętniczego oraz stosowanych w leczeniu HF, jak również przypomnieć o odpowiednim nawodnieniu. Ryzyko wystąpienia objawów

niedoboru płynów i hipotensji jest zwiększone w populacji osób z hipotensją w wywiadzie oraz u pacjentów w podszym wieku [11].

Podczas terapii dapagliflozyną wynik badania ogólnego moczu wykazuje obecność glukozy, co wynika z mechanizmu działania leku. Wydalanie glukozy z moczem może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem zakażeń zewnątrznych narządów moczowo-płciowych, rzadziej układu moczowego. Należy rozważyć przerwanie stosowania dapagliflozyny w trakcie leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub ogólnego zakażenia wywodzącego się z dróg moczowych. W trakcie terapii dapagliflozyną należy zwrócić uwagę pacjenta na higienę okolic intymnych z uwzględnieniem codziennej zmiany bielizny, noszenia luźnej bawełnianej bielizny, unikania środków mogących powodować podrażnienia oraz zapachowych detergentów.

Podczas leczenia dapagliflozyną w badaniu DAPA-HF obserwowano poniższe zmiany [6]:

- obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego (śr. o 1,92 mm Hg);
- obniżenie stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) (śr. o 196 pg/ml);
- zmniejszenie masy ciała (śr. o 0,88 kg);
- obniżenie wartości hemoglobiny glikowanej u pacjentów z cukrzycą (śr. o 0,21%);
- wzrost hematokrytu (śr. o 2,31%);
- wzrost stężenia kreatyniny (śr. o 0,07 mg/dl).

Lekarz może się spodziewać przejściowego obniżenia eGFR podczas leczenia początkowego dapagliflozyną, głównie w pierwszych 2 tygodniach. Zjawisko to jest

związane z obkurczeniem tętniczki doprowadzającej, co wynika z odruchu cewkowo-kłębuszkowego, który jest uruchamiany przez zwiększony napływ sodu do plamki gęstej. W dalszej obserwacji badania DAPA-HF tempo zmian eGFR w grupie leczonej dapagliflozyną było wolniejsze niż w grupie przyjmującej placebo, co jest wyrazem efektu nefroprotekcijnego. W całej obserwacji badania w grupie leczonej dapagliflozyną udokumentowano zmniejszenie średniej wartości eGFR o około 4 ml/min/1,73 m², natomiast po 12 miesiącach wartość eGFR była podobna w obu grupach terapeutycznych [6].

Funkcję nerek należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną oraz monitorować, wykonując oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi i wartości eGFR przynajmniej raz w roku. Jeśli w trakcie terapii dapagliflozyną dojdzie do obniżenia eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m², to zaleca się ocenę stanu nawodnienia, ciśnienia tętniczego oraz innych odwracalnych czynników warunkujących pogorszenie czynności nerek (np. inne leki, badania obrazowe z użyciem środka kontrastowego), ich korektę oraz wykonanie kontrolnego oznaczenia eGFR z indywidualną decyzją, czy kontynuować terapię dapagliflozyną dostosowaną do sytuacji klinicznej.

Cukrzycowa kwasica ketonowa

Cukrzycowa kwasica ketonowa w trakcie terapii SGLT2i nie występuje u pacjentów z HFrEF bez cukrzycy. Natomiast u pacjentów z cukrzycą typu 2 występuje rzadko (w badaniu DAPA-HF w grupie chorych na cukrzycę typu 2 leczonych dapagliflozyną zidentyfikowano 3 takie przypadki) [6] i może mieć miejsce w przypadku nieznacznie podwyższonej glikemii. Częściej zdarza się przy terapii insuliną, przy niezadawalającej kontroli glikemii i w pierwszych 2 miesiącach terapii. Cukrzycowa kwasica ketonowa może mieć przebieg zagrażający życiu. Należy informować pacjentów o objawach kwasicy ketonowej i konieczności zgłoszenia się do lekarza, jeśli wystąpią, oraz o konieczności przerwania terapii SGLT2i. Wznowienie leczenia SGLT2i jest możliwe po uzyskaniu stabilizacji stanu klinicznego oraz obniżeniu stężenia ciał ketonowych (oznaczać we krwi), gdy zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Do objawów cukrzycowej kwasicy ketonowej należą: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, nadmierne pragnienie, szybkie i głębokie oddechy połączone ze „śłodkim”, owocowym zapachem oddechu, splątanie, nietypowe zmęczenie lub uczucie senności.

Zaleca się **ocenę ryzyka cukrzycowej kwasicy ketonowej**, które jest podwyższone w następujących sytuacjach:

- stany prowadzące do ograniczenia spożycia pokarmów lub ciężkiego odwodnienia;
- nagły spadek stężenia insuliny;

- podwyższone zapotrzebowanie na insulinę z powodu ostrego stanu chorobowego, zabiegów chirurgicznych, nadużywania alkoholu;
- niska rezerwa czynnościowa komórek beta, na przykład u pacjentów z cukrzycą typu 2 i z niskim stężeniem peptydu C lub utajoną chorobą autoimmunologiczną dorosłych oraz u chorych po zapaleniu trzustki.

Środki ostrożności

Dapagliflozynę należy stosować z ostrożnością w następujących sytuacjach:

- w ciężkich zaburzeniach funkcji nerek;
- w przypadku wywiadu cukrzycowej kwasicy ketonowej;
- w przypadku powtarzających się infekcji układu moczowo-płciowego;
- leczenie należy czasowo przerwać u pacjentów z cukrzycą typu 2 hospitalizowanych z powodu ciężkich ostrych chorób oraz przed zabiegami chirurgicznymi (3-dniowa przerwa przed zabiegiem).

W trakcie terapii dapagliflozyną przeciwwskazane jest nadużywanie alkoholu oraz stosowanie diet ketogenicznych.

Przeciwwskazania do stosowania dapagliflozyny

Zgodnie z ChPL [11] stosowanie preparatu Forxiga™ jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Tabletki zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Przeciwwskazaniem do stosowania dapagliflozyny są również II i III trymestr ciąży.

Podsumowanie

Inhibitory SGLT2 są przełomem w leczeniu chorych z HFrEF. Dapagliflozyna jest pierwszym SGLT2i zarejestrowanym w leczeniu przewlekłej HFrEF. To lek dobrze tolerowany, bezpieczny i łatwy w stosowaniu. Korzystny efekt leczenia dapagliflozyną udokumentowano niezależnie od podstawowej terapii HFrEF oraz dawek przyjmowanych leków i elektroterapii. Wskazuje to na komplementarne działanie dapagliflozyny w stosunku do innych terapii HFrEF. Dapagliflozyna jest lekiem modyfikującym przebieg HFrEF, redukuje częstość hospitalizacji z powodu HF, zgonów sercowo-naczyniowych i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny oraz poprawia jakość życia u chorych z HFrEF niezależnie od współwystępowania cukrzycy typu 2.

Konflikt interesów

Wykłady dla AstraZeneca.

Piśmiennictwo

1. Ministerstwo Zdrowia. Mapy potrzeb zdrowotnych. <http://mpz.mz.gov.pl/mapy-kardiologiczne/#tab-2018> (September 15, 2020).
2. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018; 61(10): 2108–2117, doi: [10.1007/s00125-018-4670-7](https://doi.org/10.1007/s00125-018-4670-7), indexed in Pubmed: [30132036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30132036/).
3. Kaneto H, Obata A, Kimura T, et al. Beneficial effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for preservation of pancreatic β -cell function and reduction of insulin resistance. *J Diabetes*. 2017; 9(3): 219–225, doi: [10.1111/1753-0407.12494](https://doi.org/10.1111/1753-0407.12494), indexed in Pubmed: [27754601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27754601/).
4. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation*. 2016; 134(10): 752–772, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887), indexed in Pubmed: [27470878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27470878/).
5. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, et al. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2018; 94(1): 26–39, doi: [10.1016/j.kint.2017.12.027](https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.027), indexed in Pubmed: [29735306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29735306/).
6. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381(21): 1995–2008, doi: [10.1056/NEJMoa1911303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303).
7. McMurray JJV, Solomon S, Docherty K, et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF) in context. *Eur Heart J*. 2020; 42(13): 1199–1202, doi: [10.1093/eurheartj/ehz916](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz916).
8. Yeoh SuE, Dewan P, Jhund PS, et al. DAPA-HF Investigators and Committees. Patient characteristics, clinical outcomes, and effect of dapagliflozin in relation to duration of heart failure: is it ever too late to start a new therapy? *Circ Heart Fail*. 2020; 13(12): e007879, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007879](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007879), indexed in Pubmed: [33164553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33164553/).
9. Serenelli M, Böhm M, Inzucchi SE, et al. Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF). *Eur Heart J*. 2020; 41(36): 3402–3418, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa496](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa496), indexed in Pubmed: [32820334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32820334/).
10. Berg DD, Jhund PS, Docherty KF, et al. Time to clinical benefit of dapagliflozin and significance of prior heart failure hospitalization in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.1001/jamacardio.2020.7585](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.7585), indexed in Pubmed: [33595593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33595593/).
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Forxiga. https://www.astrazeneca.pl/content/dam/az-pl/SPC/SPC_Forxiga_10mg.pdf (March 26, 2021).
12. Vaduganathan M, Greene SJ, Zhang S, et al. Applicability of US Food and Drug Administration labeling for dapagliflozin to patients with heart failure with reduced ejection fraction in US clinical practice: the Get With the Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF) Registry. *JAMA Cardiol*. 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1001/jamacardio.2020.5864](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.5864), indexed in Pubmed: [33185662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33185662/).
13. Nessler J, Siniarski A, Leszek P, et al. Expert opinion of the Heart Failure Working Group of the Polish Cardiac Society on the use of dapagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Kardiol Pol*. 2021; 79(3): 363–370, doi: [10.33963/KP.15859](https://doi.org/10.33963/KP.15859), indexed in Pubmed: [33687868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33687868/).
14. JRaz I. DECLARE-TIMI 58 Trial Rationale, Design, Outcome Selection, Baseline Characteristics, and Effect on Cardiovascular Risk Factors. Presented at ADA 79th Scientific Sessions; June 7–11, 2019; San Francisco.
15. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to age: insights from DAPA-HF. *Circulation*. 2020; 141(2): 100–111, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044133](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044133), indexed in Pubmed: [31736328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31736328/).
16. Solomon SD, Jhund P, Kosiborod MN et al. Effect of Dapagliflozin on Renal Function in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The DAPA-HF Trial. Presented at ASN Kidney Week, November 5–10, 2019, Washington.
17. Kristensen SL, Docherty KF, Jhund PS, et al. Dapagliflozin reduces the risk of hyperkalaemia in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a secondary analysis DAPA-HF. *Eur Heart J*. 2020; 41(Suppl_2), doi: [10.1093/ehjci/ehaa946.0939](https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.0939).