

# Nowe spojrzenie na niewydolność serca z towarzyszącą cukrzycą

New approach to heart failure in diabetes mellitus

Ewa Bies, Małgorzata Lelonek 

Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

## Streszczenie

Niewydolność serca (HF), mimo wprowadzenia złożonych modeli farmakoterapii, wciąż stanowi wyzwanie terapeutyczne, zwłaszcza gdy współtowarzyszy jej cukrzyca. W ostatnim czasie wyniki dużych badań klinicznych wykazały liczne korzyści ze stosowania inhibitorów kotransportera glukozy-sodowego 2 i agonistów glukagonopodobnego peptydu 1 jako leków nie tylko przeciwcukrzycowych, ale i obniżających ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz częstość hospitalizacji z powodu zaostrzeń HF. Znalazło to odzwierciedlenie w ostatnich wytycznych *American College of Cardiology* (ACC) z 2018 roku dotyczących ryzyka u pacjentów z cukrzycą i chorobami układu sercowo-naczyniowego oraz najnowszych wytycznych ACC/*American Heart Association* (AHA) z 2019 roku poświęconych prewencji pierwotnej chorób układu sercowo-naczyniowego.

Słowa kluczowe: niewydolność serca, cukrzyca, farmakoterapia

Folia Cardiologica 2019; 14, 4: 404–410

## Wstęp

Niewydolność serca (HF), mimo coraz lepszego poznania patofizjologii i przebiegu oraz stosowania zróżnicowanych schematów leczenia, nadal stanowi istotny problem kliniczny oraz socjoekonomiczny. Choć wiele nowych substancji wydawało się obiecujących w terapii HF, to większość z nich okazała się nieskuteczna. Zwracając uwagę na kwestie ekonomiczne, zaczęto badać dostępne już substancje w celu ich wykorzystania w nowych wskazaniach.

Występowanie wraz z niewydolnością serca cukrzycy typu 2 pogarsza rokowanie u pacjentów i zwiększa ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca. Dodatkowo HF sama w sobie zwiększa ryzyko zachorowania na cukrzycę około 4-krotnie, z kolei u pacjentów z cukrzycą 2,5 razy częściej

rozwija się HF [1]. Co ciekawe, pacjenci z cukrzycą mają o 75% większe ryzyko śmierci z powodu incydentu sercowo-naczyniowego niż w populacji ogólnej [1]. Wynika z tego, że cukrzyca i niewydolność serca wzajemnie indukują swój rozwój i obciążają rokowanie. Z tego też powodu, w terapii HF zwrócono uwagę na dostępne leki stosowane w cukrzycy i ich ewentualny korzystny wpływ na układ krążenia.

## Kardiomiopatia cukrzycowa

Cukrzyca wpływa na serce poprzez kilka mechanizmów. Jednym z nich jest makroangiopatia cukrzycowa powodująca chorobę wieńcową, niedokrwienie i uszkodzenie mięśnia sercowego. Współwystępowanie cukrzycy u pacjentów z HF pogarsza funkcję rozkurczową lewej komory (LV, *left ventricle*), zwiększając jej sztywność i masę. Dysfunkcja

rozkurczowa koreluje dodatkowo z markerami insulinooporności, tj. stężeniem glukozy na czczo, wartością hemoglobiny glikowanej oraz wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) [1]. Wyróżnia się dwa typy kardiomiopatii cukrzycowej – restrykcyjny, częściej spotykany u pacjentów z cukrzycą typu 2 i otyłością, oraz rozstrzeniowy, częstszy w cukrzycy typu 1. Do kardiomiopatii restrykcyjnej mogą predysponować hiperglikemia, hiperinsuliemia i lipotoksyczność, natomiast procesy autoimmunologiczne towarzyszą kardiomiopatii rozstrzeniowej.

## Wpływ cukrzycy na gospodarkę energetyczną mięśnia sercowego

Mięsień sercowy pozyskuje energię głównie ze zużycia wolnych kwasów tłuszczowych (FFA, *free fatty acids*) i glukozy. Jednak dzięki cyklowi Randle'a wykazuje metaboliczną elastyczność i może się zaadaptować do aktualnych możliwości energetycznych organizmu. W HF początkowy pobór glukozy i FFA przez kardiomiocyty jest zwiększony, ale ich oksydacja w mitochondriach pozostaje zmniejszona, w wyniku czego dochodzi do akumulacji pośrednich produktów metabolizmu w cytozolu. W cukrzycy typu 2 zwiększone stężenia FFA pobudzają proliferację peroksyosomów i wzrost insulinooporności [1]. Minimalizuje to zużycie glukozy, przez co metabolizm mięśnia sercowego traci na elastyczności. Dominacja zużycia FFA w sercach chorych na cukrzycę przyczynia się do obniżenia efektywnej produkcji energii. Przede wszystkim dlatego, że oksydacja FFA wymaga większego zużycia tlenu niż w przypadku glukozy. Dodatkowo FFA indukują ekspresję białka rozprężającego, skutkując obniżeniem efektywności produkcji trifosforanu adenozy (ATP, *adenosine triphosphate*).

W cukrzycy zaopatrzenie kaloryczne szacuje się w odniesieniu do podwyższonych stężeń FFA i glukozy. Odmienne jest w HF, w której aktywacja współczulna indukuje lipolizę i uwalnianie FFA z tkanki tłuszczowej do osocza. Podwyższone stężenia FFA są związane z pogłębieniem dysfunkcji rozkurczowej.

Wzrasta stężenie ciał ketonowych w odpowiedzi na wyczerpanie energii lub głódzenie, będąc alternatywnym substratem energetycznym. Nie są one bezpośrednio dostępne z diety, lecz produkowane przez wątrobę w procesie niekompletnego utleniania FFA. Enzymy indukujące przemiany metaboliczne ciał ketonowych wykazują wzmoczoną aktywność w HF [1]. Ciała ketonowe są główną drogą pozyskiwania energii, natomiast pozostałe energetyczne szlaki metaboliczne zostają upośledzone. Co interesujące, ciała ketonowe indukują transport FFA do tkanki tłuszczowej, obniżając dzięki temu stężenie krążących FFA. To z kolei zwiększa wychwyt glukozy przez kardiomiocyty, poprawiając w ten sposób efektywność produkcji energii.

## Niewydolność serca a insulinooporność

Insulinooporność, czyli upośledzona zdolność komórek do pobierania glukozy z krwioobiegu w odpowiedzi na insulinę, wiąże się z nasiloną lipolizą, lipogenezą i glukoneogenezą, zwiększając dostarczanie substratów energetycznych do mięśnia sercowego. Jednakże przeciążenie serca tymi substratami zmniejsza efektywność ich oksydacji, prowadząc do niewydolności metabolicznej i, co za tym idzie, niewydolności miokardium, poprzez lipotoksyczność i glukotoksyczność [1]. W tym przypadku insulinooporność mięśnia sercowego może być swego rodzaju mechanizmem adaptacyjnym służącym zmniejszeniu obciążenia substratami.

## Dotychczasowe podejście do farmakoterapii u pacjentów z HF i towarzyszącą cukrzycą

W wytycznych *European Society of Cardiology* (ESC) z 2016 roku jako lek dla pacjentów z HF i współwystępującą cukrzycą wskazywano jedynie **metforminę**, lecz nie ze względu na działania poprawiające rokowanie, a jedynie to, że metformina nie wywołuje zaostrzeń HF w tej grupie pacjentów. Metformina jest lekiem stosowanym od wielu lat w leczeniu cukrzycy typu 2, mimo że mechanizm jej działania nie został do końca poznany. Hamując enzymy oddechowe w mitochondriach, spowalnia proces glukoneogenezy. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach dowiedziono, że – oprócz tych zmian, które powoduje w metabolizmie – zapobiega uszkodzeniom mięśnia sercowego po niedokrwieniu, ograniczając rozległość zawału i osłabiając poniedokrwienne remodeling miokardium [1]. Co więcej, metformina poprawia funkcję śródbłonna, ograniczając produkcję nadtlenu i zwiększając biodostępność tlenu azotu. Wzmacnia także efekt przeciwzapalny, osłabiając włóknienie miokardium. W jednym z badań randomizowanych metformina zmniejszyła śmiertelność i zapadalność na chorobę niedokrwinną serca u chorych na cukrzycę i wyniki te potwierdzono w badaniu kohortowym i metaanalizie [1]. Nie ma jednak, jak dotąd, żadnego badania prospektywnego, w którym podniesiono by kwestię metforminy u pacjentów z HF i cukrzycą. Autorzy wytycznych ESC z 2016 roku, wskazując metforminę jako lek I rzutu w tej grupie pacjentów, opierają się wyłącznie na serii badań kohortowych, w których wykazano zmniejszenie progresji HF i niższy odsetek incydentów kwasicy mleczanowej w tej grupie pacjentów [2]. Natomiast współistnienie terapii metforminą nie było związane z ograniczeniem obszaru niedokrwienia miokardium ani poprawą czynności skurczowej LV u chorych na cukrzycę i z ostrym zespołem wieńcowym.

Z kolei stosowanie **insuliny** egzogennej pobudza aktywność układu autonomicznego i powoduje wzrost oporu obwodowego, przerost miokardium i naczyń [3]. Ponadto w trakcie stosowania insuliny dochodzi do dysfunkcji

śródbłonka. Wymienionym zmianom towarzyszą progresja HF i wzrost ryzyka śmiertelności. Insulina zatrzymuje również sód i powoduje retencję wody, co u pacjentów z HF może wywoływać zaostrzenie choroby i obrzęki [4]. Podobne działania wykazują **glitazony**, które w szczególności w połączeniu z insuliną powodują zatrzymanie płynów, obrzęki, zwiększenie masy ciała (u 15% leczonych w 1. tygodniu, przyrost masy ciała nawet do 5 kg w ciągu 6 miesięcy) i złamania patologiczne. W trakcie terapii glitazonami można stwierdzić przejściowe obniżenie stężenia hemoglobiny, bezpośredni efekt toksyczny na miocyty i niekorzystny wpływ na zjawisko remodelingu [4]. Mimo że w literaturze istnieją dane wskazujące na korzystne efekty glitazonów u chorych z HF – zmniejszają one naczyniową oporność na insulinę i prowadzą do obniżenia ciśnienia następczego, a także poprawiają funkcję śródbłonki i czynność miokardium poprzez lepsze wykorzystanie glukozy kosztem zmniejszenia wykorzystania FFA oraz doprowadzają do regresji przerostu mięśnia sercowego – stosowanie ich w tej grupie pacjentów jest wysoce ryzykowne [5].

### Inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 i agonści glukagonopodobnego peptydu 1 – nowe podejście w populacji pacjentów kardiologicznych

Autorzy rekomendacji *American College of Cardiology* (ACC) z 2018 roku po raz pierwszy wysoko pozycjonują inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT-2, *sodium-glucose co-transporter-2*) i agonistów glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*) jako grupy leków wykazujących korzyści kliniczne u pacjentów z HF i cukrzycą [5]. Udokumentowano, że leki te ograniczają negatywne efekty sercowo-naczyniowe u chorych na cukrzycę, co zapoczątkowało opracowanie nowego wzorca postępowania nie tylko w kontroli samej cukrzycy, ale również poszerzenie tej strategii o prewencję zdarzeń sercowo-naczyniowych będących główną przyczyną zgonów u pacjentów z tej grupy. Podobne stanowisko przedstawia *American Heart Association* (AHA). W opublikowanych w 2019 roku wytycznych ACC/AHA w prewencji pierwotnej chorób układu sercowo-naczyniowego inhibitory SGLT2 i antagonistów GLP-1 można rozważyć u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, którzy mimo modyfikacji stylu życia i terapii metforminą wymagają leczenia hipotensyjnego [6].

**Inhibitory SGLT-2** są znane jako stosunkowo nowe doustne leki przeciw cukrzycowe w farmakoterapii cukrzycy typu 2. W dużych randomizowanych badaniach klinicznych, przeprowadzonych u pacjentów z cukrzycą i towarzyszącą chorobą sercowo-naczyniową, wykazano, że dwa leki z tej grupy – empagliflozyna oraz kanagliflozyna – obniżają częstość incydentów sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji

z powodu HF (tab. 1) [5]. Poza wpływem na stężenie glukozy we krwi leki te powodują zwiększone wydalanie sodu z moczem oraz nasilają diurezę, zmniejszają masę ciała, a także obniżają skurczowe ciśnienie tętnicze. Może to wynikać z ich wpływu na układ współczulny i hamowanie pompy sodowo-wodorowej, co prawdopodobnie zmniejsza uszkodzenie serca, hipertrofię, włóknienie, remodeling oraz dysfunkcję skurczową [5]. Leki z tej grupy mogą zmieniać szlak metaboliczny miokardium, wykorzystując oksydację bogatszych energetycznie ciał ketonowych zamiast FFA lub glukozy, co poprawia funkcjonowanie i wydajność pracy mięśnia sercowego. W tym miejscu warto też wspomnieć o ostatnio opublikowanych wynikach badania DECLARE [7]. W badaniu tym analizowano korzyści sercowo-naczyniowe u chorych na cukrzycę wynikające ze stosowania innego inhibitora SGLT-2 – dapagliflozyny. Jak się okazało, dapagliflozyna nie wpływała na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE [*major adverse cardiac event rates*] definiowanych jako zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar mózgu), odnotowano natomiast zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz redukcję częstości hospitalizacji z powodu zaostrzeń HF [7].

W terapii inhibitorami SGLT-2 trzeba pamiętać o działaniach niepożądanych. Niezbyt groźnym, lecz uciążliwym działaniem niepożądanym jest zwiększone ryzyko infekcji grzybiczych. Zazwyczaj nie są one groźne i łatwo poddają się leczeniu przeciwgrzybicznemu. W literaturze opisano również pojedyncze przypadki wzrostu ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej, dlatego pacjenci stosujący inhibitory SGLT-2 powinni być poinstruowani, że w przypadku wystąpienia objawów, takich jak nudności, wymioty lub ból brzucha, powinni niezwłocznie zaprzestać przyjmowania tych leków i zasięgnąć pomocy specjalisty [5]. Dotyczy to zarówno empagliflozyny i kanagliflozyny, jak i dapagliflozyny, co potwierdzono w badaniu DECLARE [7].

**Agonści GLP-1** również wykazują korzyści u pacjentów z HF i cukrzycą. Oprócz obniżania stężenia glukozy poprzez intensyfikację glukozozależnej sekrecji insuliny i osłabienia produkcji glukagonu, a także opóźniania opróżniania żołądka, grupa ta – jak wykazuje się w większości badań klinicznych – obniża ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (tab. 2). Dotyczy to głównie długodziałających agonistów GLP-1, tj. liraglutidu. Udokumentowano, że obniżają ciśnienie skurczowe od 1 do 6 mm Hg, a także zmniejszają stężenie lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoproteins*). W badaniach na zwierzętach leki z tej grupy ograniczały rozległość niedokrwienia w ostrych zespołach wieńcowych i poprawiały funkcję miokardium po reperfuzji oraz zmniejszały poniedokrwienny remodeling lewej komory. Poprawiały funkcję LV u pacjentów z HF głównie poprzez zwiększenie wykorzystania glukozy przez kardiomyocyty. W innym badaniu obniżały ciśnienie tętnicze, uwalniając przedsionkowy peptyd natriuretyczny [5]. Pozytywne efekty sercowo-naczyniowe obserwowano przede

Tabela 1. Podsumowanie badań klinicznych dotyczących inhibitorów kotransportera glukozy-sodowego 2

Parametr	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS/CANVAS-R	DECLARE
Liczba pacjentów	n = 7020	n = 10 142	N = 17 160
Lek	Empagliflozyna	Kanagliflozyna	Dapagliflozyna
Dawka	10 lub 25 mg/dobę p.o.	100 lub 300 mg/dobę p.o.	10 mg/dobę p.o.
Średni czas obserwacji (lata)	3,1	2,4	4,2
Wyjściowa wartość HbA <sub>1c</sub> (%)	8,1	8,2	8,3
Średni okres trwania cukrzycy (lata)	N/A*	13,5	10,5
Stosujący metforminę (%)	74	77	82
Stosujący statynę (%)	77	75	75
Występowanie choroby układu sercowo-naczyniowego (%)	> 99	66	41
Pierwotny punkt końcowy** (HR [95% CI])	0,86 (0,74–0,99)	0,86 (0,75–0,97)	0,83 (0,73–0,95)
Zgon z powodów CV (HR [95% CI])	0,62 (0,49–0,77)	0,87 (0,72–1,06)	0,98 (0,82–1,17)
Epizod ACS (niezależnie od następstw) (HR [95% CI])	0,87 (0,70–1,09)	0,89 (0,73–1,09)	0,89 (0,77–1,01)
Udar (niezależnie od następstw) (HR [95% CI])	1,18 (0,89–1,56)	0,87 (0,69–1,09)	1,01 (0,84–1,21)
Ogólna śmiertelność (HR [95% CI])	0,68 (0,57–0,82)	0,87 (0,74–1,01)	0,93 (0,84–1,03)
Hospitalizacja z powodu HF (HR [95% CI])	0,65 (0,50–0,85)	0,67 (0,52–0,87)	0,73 (0,61–0,88)

\*57% chorych na cukrzycę o czasie trwania > 10 lat, \*\*zgon z przyczyn CV, zawał serca niezakończony zgonem (z wyłączeniem niemego epizodu), udar niezakończony zgonem; p.o. (per os) – doustnie; HbA<sub>1c</sub> – hemoglobina glikowana; HR (hazard ratio) – współczynnik ryzyka; CI (confidence interval) – przedział ufności; ACS (acute coronary syndrome) – ostry zespół wieńcowy; CV (cardiovascular) – sercowo-naczyniowe; HF (heart failure) – niewydolność serca

wszystkim u chorych z wywiadem obciążonym w zakresie układu krążenia, dlatego są rekomendowane w ramach prewencji wtórnej.

Ich głównymi działaniami niepożądanymi są dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego – nudności i wymioty. Wyjściem w tej sytuacji są rozpoczęcie od małych dawek leku i stopniowe ich zwiększanie oraz edukacja pacjenta dotycząca wielkości spożywanych posiłków. Agoniści GLP-1 mogą również zwiększać częstość zapalenia pęcherzyka żółciowego, ostrego zapalenia trzustki bądź raka trzustki, jakkolwiek dotychczas nie potwierdzono pewnego związku między stosowaniem tych leków a wymienionymi wyżej jednostkami chorobowymi [5].

### Nowy schemat terapii dla pacjentów z HF i cukrzycą

Na obecnym etapie wiedzy inhibitory SGLT2 należy rozważać u pacjentów z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w celu zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia HF i hospitalizacji z powodu HF [8]. Rozpoczynając terapię inhibitorami SGLT-2, spośród których najmocniej rekomendowanym obecnie lekiem jest empagliflozyna, powinno się rozpoczynać od najmniejszej

dostępnej dawki. Do utrzymania korzystnego efektu sercowo-naczyniowego nie jest konieczne zwiększanie dawki, ale trzeba mieć na uwadze, że może ona zostać zwiększona z powodów pozasercowych (tab. 3). Spośród agonistów GLP-1 najbardziej obiecująco w badaniach rokuje liraglutyd. Terapię tym lekiem powinno się rozpoczynać od dawki minimalnej, którą należy stopniowo zwiększać do maksymalnej dawki tolerowanej, pamiętając, że stężenie terapeutyczne służące obniżeniu ryzyka sercowo-naczyniowego wynosi 1,18 mg/dobę (tab. 4).

Pacjenci rozpoczynający terapię inhibitorami SGLT-2 powinni zostać poinformowani o wspomnianych wcześniej działaniach niepożądanych. Dodatkowo, w związku ze zwiększoną diurezą, którą mogą nasilać jednocześnie przyjmowane diuretyki pętlowe, chorzy muszą monitorować objawy odwodnienia, na przykład omdlenia ortostatyczne. Inhibitory SGLT-2 mogą także przejściowo zmniejszać szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*), dlatego warto kontrolować funkcję nerek przez pierwsze kilka tygodni po wdrożeniu leku. Pacjentów rozpoczynających terapię agonistami GLP-1 należy uprzedzić o możliwych objawach ze strony przewodu pokarmowego – nudnościach, wymiotach, które nie świadczą o patologii i samoograniczają się z czasem (ryc. 1) [5].

**Tabela 2.** Podsumowanie badań klinicznych dotyczących agonistów glukagonopodobnego peptydu 1 w kontekście efektów sercowo-naczyniowych

Parametr	LEADER	SUSTAIN-6	EXS-CEL	ELIXA
Liczba pacjentów	9340	3297	14 752	6068
Lek	Liraglutyd	Semaglutyd	Exenatyd QW	Liksisenatyd
Dawka	1,8 mg lub maksymalna dawka tolerowana/dobę	0,5 mg lub 1 mg/tydz.	2 mg/tydz.	10 µg lub 20 µg/dobę
Średni czas obserwacji (lata)	3,8	2,1	3,2	2,1
Wyjściowa wartość HbA <sub>1c</sub> (%)	8,7	8,7	8,0	7,7
Średni okres trwania cukrzycy (lata)	12,8	13,9	12	9,3
Stosujący metformię (%)	76	73	77	66
Stosujący statynę (%)	72	73	74	93
Występowanie choroby naczyniowo-sercowej/HF	81/18	72/24	73,1/16,2	100/22
Pierwotny punkt końcowy* (HR [95% CI])	0,87 (0,78–0,97)	0,74 (0,58–0,95)	0,91 (0,83–1,00)	1,02 (0,89–1,17)
Zgon z powodu CV (HR [95% CI])	0,78 (0,66–0,93)	0,98 (0,65–1,48)	0,88 (0,76–1,02)	0,98 (0,78–1,22)
Epizod ACS (niezależnie od następstw) (HR [95% CI])	0,86 (0,73–1,00)	0,74 (0,51–1,08)	0,97 (0,85–1,10)	1,03 (0,87–1,22)
Udar (niezależnie od następstw) (HR [95% CI])	0,86 (0,71–1,06)	0,61 (0,38–0,99)	0,85 (0,70–1,03)	1,12 (0,79–1,58)
Ogólna śmiertelność (HR [95% CI])	0,85 (0,74–0,97)	1,05 (0,74–1,50)	0,86 (0,77–0,97)	0,94 (0,78–1,13)
Hospitalizacja z powodu HF (HR [95% CI])	0,87 (0,73–1,05)	1,11 (0,77–1,61)	0,94 (0,78–1,13)	0,96 (0,75–1,23)

\*Zgon z przyczyn CV, zawał serca niezakończony zgonem (z wyłączeniem niemego epizodu), udar niezakończony zgonem; QW (*quaque*) – raz na tydzień; HbA<sub>1c</sub> – hemoglobina glikowana; HF (*heart failure*) – niewydolność serca; HR (*hazard ratio*) – współczynnik ryzyka; CI (*confidence interval*) – przedział ufności; CV (*cardiovascular*) – sercowo-naczyniowe; ACS (*acute coronary syndrome*) – ostry zespół wieńcowy

**Tabela 3.** Rekomendowane dawki i wskazania dotyczące inhibitorów kotransporteru glukozowo-sodowego 2 na podstawie stanowiska eksperckiego *American College of Cardiology* (ACC) 2018 [5] i wytycznych ACC/*American Heart Association* (AHA) 2019 [6]

Parametr	Empagliflozyna	Kanagliflozyna	Dapagliflozyna [7]
Dawki	10 mg p.o./dobę 25 mg p.o./dobę	100 mg p.o./dobę Można zwiększyć do 300 mg/dobę	10 mg p.o./dobę
Wskazania zatwierdzone przez FDA	Poprawia kontrolę glikemii u chorych na DM2 Obniża ryzyko zgonu z przyczyn CV u dorosłych z DM2 i chorobą CV	Poprawia kontrolę glikemii u chorych na DM2	Poprawia kontrolę glikemii u chorych na DM2
Modyfikacja dawki	eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> – bez zmian eGFR < 45 – nie zwiększać dawki, odstawić w przypadku trwałego obniżenia eGFR	eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> – bez zmian eGFR 45–59 – nie przekraczać 100 mg/dobę eGFR < 45 – nie zwiększać dawki, odstawić w przypadku dalszego obniżenia eGFR	eGFR < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> – nie stosować leku

p.o. (*per os*) – doustnie; FDA – *Food and Drug Administration*; DM2 (*type 2 diabetes*) – cukrzyca typu 2; CV (*cardiovascular*) – sercowo-naczyniowe; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej

## Podsumowanie

Rozwój farmakoterapii cukrzycy i udokumentowanie w odniesieniu do dwóch grup leków – inhibitorów SGLT2 i agonistów GLP-1 – korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy

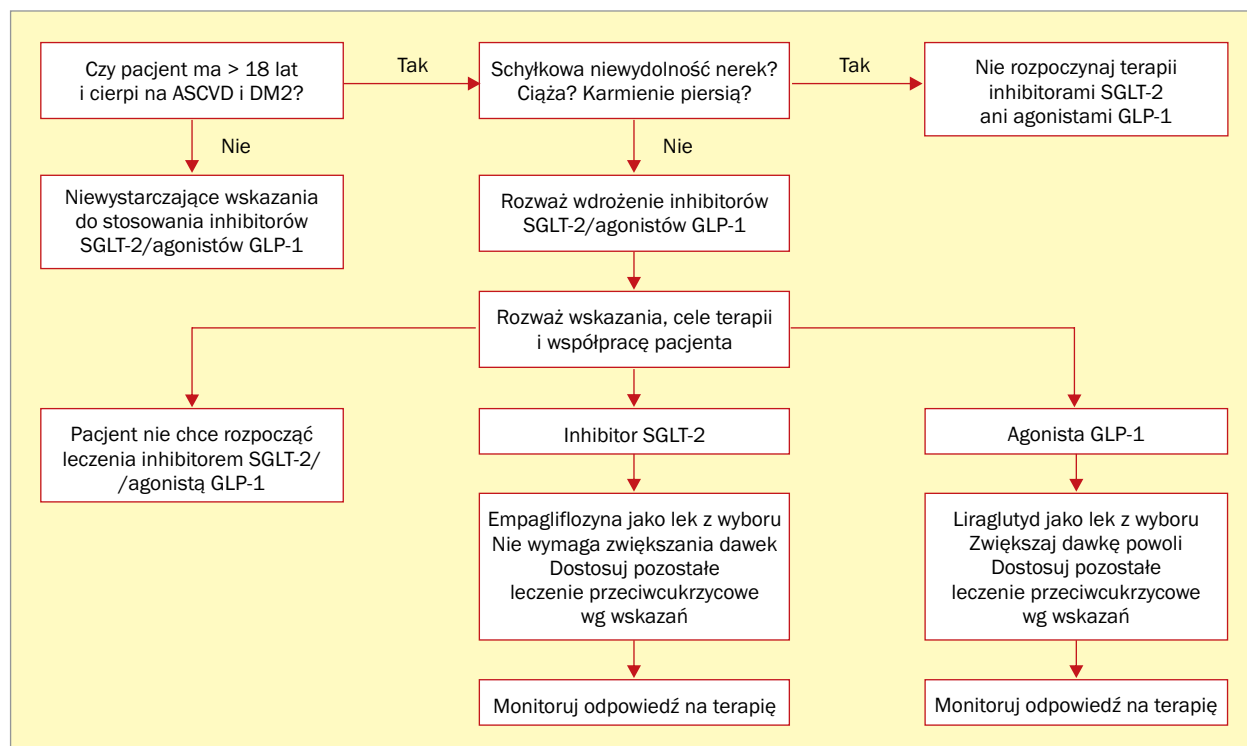
przyczynia się do nowego spojrzenia na pacjenta z HF i współistniejącą cukrzycą. Obecnie wyzwaniem dla specjalistów jest wdrożenie nowych terapii u pacjentów z HF i cukrzycą według schematu proponowanego przez ACC 2018. Nowe leki przeciwcukrzycowe znalazły swoje miejsce



Tabela 4. Rekomendowane dawki i wskazania dla agonistów glukagonopodobnego peptydu 1

Parametr	Liraglutyd	Semaglutyd	Liksisenatyd	Eksenatyd QW
Dawki	Początkowo 0,6 mg s.c./ /dobę  Zwiększać powoli do 1,8 mg lub maksymalnej dawki to- lerowanej	Początkowo 0,25 mg s.c./tydz.  Zwiększać powoli do maksymalnej dawki tolerowanej	10 µg s.c./dobę, jeśli tolerowane – do 20 µg/dobę	2 mg s.c./tydz.
Wskazania zatwierdzone przez FDA	Poprawiają kontrolę glikemii u chorych na DM2  Obniżają ryzyko MI, CVA i zgonu z powodu CV u pa- cjentów z DM2 i chorobą CV	Poprawiają kontrolę glikemii u chorych na DM2	Poprawiają kontrolę glikemii u chorych na DM2	Poprawiają kontrolę glike- mii u chorych na DM2
Modyfikacje dawki	Zwiększać powoli, by ograni- czyć nudności i wymioty  Odstawić w przypadku po- dejrzenia zapalenia trzustki  Nie ma potrzeby zmiany dawki w przypadku upośle- dzenia funkcji nerek lub wątroby	Zwiększać powoli, by ograniczyć nudności i wymioty  Odstawić w przypadku podejrzenia zapalenia trzustki	Zwiększać powoli, by ograniczyć nudności i wymioty  Odstawić w przypadku podejrzenia zapalenia trzustki  CrCL ≥ 30 ml/min – nie zmieniać dawki  CrCL 15–29 – monito- rować funkcję nerek  CrCL < 15 – nie sto- sować	Odstawić w przypadku podejrzenia zapalenia trzustki  CrCL ≥ 60 ml/min – nie zmieniać dawki  CrCL 30–59 wzmoczyć obserwację  CrCL < 30 – nie stosować

s.c. (subcutaneously) – podskórnie; FDA – Food and Drug Administration; DM2 (type 2 diabetes) – cukrzyca typu 2; MI (myocardial infarction) – zawał serca; CVA (cerebrovascular accident) – zdarzenie mózgowo-naczyniowe; CV (cardiovascular) – sercowo-naczyniowe; CrCL (creatinine clearance) – klirens kreatyniny



Rycina 1. Schemat postępowania według American College of Cardiology (ACC) 2018 w terapii nowymi lekami przeciwcukrzycowymi (na podstawie [5]); ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease) – miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego; DM2 (type 2 diabetes) – cukrzyca typu 2; SGLT-2 (sodium-glucose co-transporter-2) – kotransporter glukozy-sodowy 2; GLP-1 (glucagon-like peptide-1) – glukagonopodobny peptyd 1

w wytycznych dotyczących prewencji pierwotnej chorób układu sercowo-naczyniowego opublikowanych w 2019 roku.

Warto również nadmienić, że trwają badania służące ocenie inhibitorów SGLT2 w HF zarówno ze współistniejącą cukrzycą, jak i bez tej jednostki chorobowej.

## Konflikt interesów

Udział w badaniu *Emperial*.

### Abstract

Despite the introduction of complex pharmacological approaches, heart failure (HF) is still a therapeutic challenge, especially when it is associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Recently, large clinical trials have shown multiple benefits from using sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 agonists not only in the field of diabetes but also as agents reducing the risk of cardiovascular events and the frequency of hospitalisation due to HF deterioration. This has been reflected in the recent American Heart Association (ACC) 2018 guidelines for risk reduction in patients with T2DM and cardiovascular diseases, and in the ACC/American Heart Association (AHA) 2019 guidelines for primary prevention of cardiovascular diseases.

Key words: heart failure, diabetes, pharmacotherapy

Folia Cardiologica 2019; 14, 4: 404–410

### Piśmiennictwo

1. Maack C, Lehrke M, Baks J, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association – European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2018; 39(48): 4243–4254, doi: [10.1093/eurheartj/ehy596](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy596), indexed in Pubmed: [30295797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30295797/).
2. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Kardiol Pol*. 2016; 1037–1147, doi: [10.5603/kp.2016.0141](https://doi.org/10.5603/kp.2016.0141), indexed in Pubmed: [27748494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27748494/).
3. MacDonald M, Petrie M, Fisher M, et al. Pharmacologic management of patients with both heart failure and diabetes. *Curr Heart Fail Rep*. 2009; 6(2): 126–132, doi: [10.1007/s11897-009-0019-3](https://doi.org/10.1007/s11897-009-0019-3).
4. Banasiak W, Ponikowski P. Niewydolność serca u chorych na cukrzycę. *Choroby Serca Naczyn*. 2006; 3(1): 7–12.
5. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2018 ACC Expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(24): 3200–3223, doi: [10.1016/j.jacc.2018.09.020](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.020), indexed in Pubmed: [30497881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30497881/).
6. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2019 [Epub ahead of print]: CIR000000000000678, doi: [10.1161/CIR.000000000000678](https://doi.org/10.1161/CIR.000000000000678), indexed in Pubmed: [30879355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30879355/).
7. Wiviott S, Raz I, Bonaca M, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380(4): 347–357, doi: [10.1056/nejmoa1812389](https://doi.org/10.1056/nejmoa1812389).
8. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of The Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1002/ejhf.1531](https://doi.org/10.1002/ejhf.1531), indexed in Pubmed: [31129923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31129923/).