

# Inhibitory SGLT2 – nowa grupa leków w terapii niewydolności serca

## SGLT2 inhibitors: a new class of medications in the treatment of heart failure

Katarzyna Leśniewska-Fuksiewicz<sup>1</sup>,  
Bartosz Jerczak<sup>1</sup>, Małgorzata Woźniak<sup>1</sup>,  
Agnieszka Pawlak<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Kardiologii Inwazyjnej Centralny Szpital  
Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych  
i Administracji w Warszawie

<sup>2</sup>Zakład Fizjologii Stosowanej, Instytut Medycyny  
Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego,  
Państwowa Akademia Nauk w Warszawie

### STRESZCZENIE

Niewydolność serca (HF) notuje się u 1–2% populacji dorosłych w krajach rozwiniętych, a wśród osób powyżej 70. roku życia może dotyczyć nawet ponad 10% populacji. Celem leczenia pacjentów z HF jest poprawa stanu klinicznego, wydolności fizycznej i jakości życia oraz zapobieganie hospitalizacjom i zmniejszenie śmiertelności. Do najnowszych leków, z którymi wiąże się duże nadzieje na leczenie chorych z HF, należą inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2i): empagliflozyna, dapagliflozyna oraz kanagliflozyna. Podstawowy mechanizm działania SGLT2i polega na zmniejszeniu reabsorpcji glukozy oraz pobudzeniu natriurezy. Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 działają korzystnie na profil lipidowy oraz zmniejszają stężenie kwasu moczowego we krwi. Ponadto, wykazano kardio- i nefroprotektoryjne działanie SGLT2i, które wydaje się wspólne dla całej grupy leków. W badaniach EMPA-REG OUTCOME, DELACARE-TIMI-58 oraz CANVAS udowodniono korzystny wpływ SGLT2i na redukcję śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2. W dwóch ostatnio opublikowanych badaniach klinicznych DAPA-HF oraz EMPEROR-REDUCED wykazano, że SGLT2i są lekami redukującymi ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z HF z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory również bez rozpoznanej cukrzycy. W niniejszym artykule przedstawiono mechanizm działania SGLT2i oraz ich rolę w leczeniu cukrzycy i HF na podstawie wyników najważniejszych badań klinicznych.

**Słowa kluczowe:** niewydolność serca, kotransporter sodowo-glukozowy 2, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2  
Kardiol. Inwazyjna 2020, 15 (3), 148–154

### ABSTRACT

Heart failure (HF) is a common condition affecting about 1–2% of global adult population and in those over the age 70, this increases to more than 10%. Treatment focus on improving the symptoms, quality of life, survival and reducing number of hospitalizations. Sodium/glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i, gliflozin) have been recently approved as a new class medications in type 2 diabetes (T2DM) and HF. Empagliflozin, canagliflozin and dapagliflozin are the members of gliflozin class. SGLT2i are decreasing kidney reabsorption of glucose inducing glucosuria and natriuretic effect which can be found as a gliflozin main mechanism of action. Gliflozins have been posited to exhibit protective effects on the heart and kidney also improving lipids level in blood serum. EMPAREG-OUTCOME, DECALRE-TIMI-58 and CANVAS trials revealed that SGLT2i reduce risk of cardiovascular death among adults suffering from diabetes. In two recently finished trials: DAPA-HF and EMPEROR-REDUCED patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction receiving gliflozins had a lower cardiovascular risk than those in placebo groups. In this paper we present SGLT-2 mechanism of action and clinical importance of this medications in T2DM and HF treatment.

**Key words:** heart failure, sodium/glucose cotransporter-2, sodium/glucose cotransporter-2 inhibitors  
Kardiol. Inwazyjna 2020, 15 (3), 148–154

## Wstęp

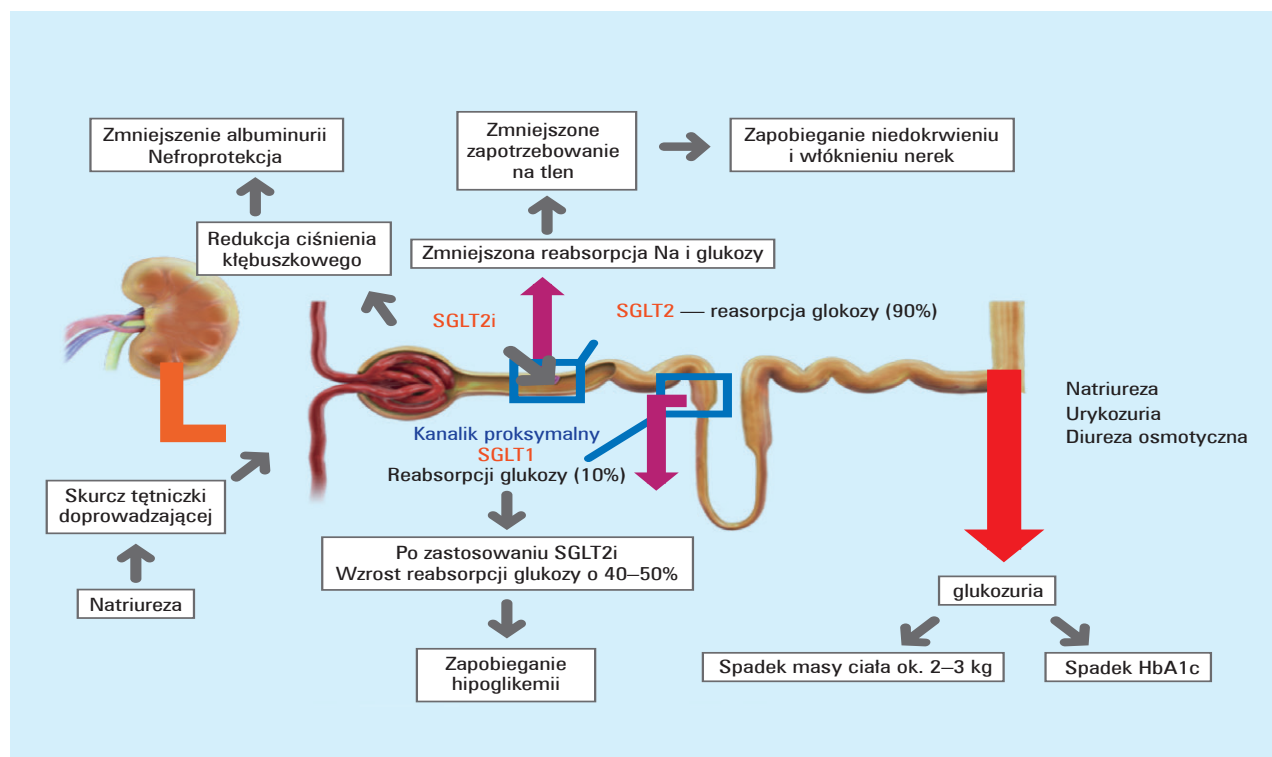
Niewydolność serca (HF, *heart failure*) notuje się u 1–2% populacji dorosłych w krajach rozwiniętych, a wśród osób powyżej 70. roku życia może dotyczyć nawet ponad 10% populacji. Wyniki europejskich badań obserwacyjnych (*European Society of Cardiology Heart Failure Pilot Survey* [ESC-HF pilot study]) wskazują na wysoką 12-miesięczną śmiertelność całkowitą wśród pacjentów z HF dochodzącą do 17% wśród osób hospitalizowanych i 7% wśród leczonych ambulatoryjnie. Znaczna część chorych wymaga hospitalizacji w ciągu obserwacji rocznej (odpowiednio 44% i 32%) [1]. Celem leczenia pacjentów z HF jest poprawa stanu klinicznego, wydolności wysiłkowej i jakości życia oraz zapobieganie hospitalizacjom i zmniejszenie śmiertelności. Standardowe leczenie farmakologiczne poprawiające rokowanie obejmuje inhibitory konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora dla angiotensyny i inhibitory neprylizyny (ARNI, *angiotensyn receptor neprilisin inhibitor*), beta-adrenolityki i antagonistów receptora mineralokortykoidowego, natomiast podstawą leczenia objawowego są diuretyki.

Do najnowszych leków, z którymi są wiązane duże nadzieje w leczeniu HF, należą inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2i, *sodium/glucose cotransporter-2 inhibitors*): empagliflozyna, dapagliflozyna oraz kanagliflozyna. W wielośrodkowych, badaniach klinicznych z randomizacją oceniających kardiologiczne bezpieczeństwo zastosowania SGLT2i wykazano ich kardioprotekcyjne działanie przekładające się na zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

## Mechanizm działania

W komórkach nabłonka części początkowej cewki bliższej nefronu znajduje się kotransporter sodowo-glukozowy 2 (SGLT2, *sodium/glucose cotransporter-2*) odpowiadający za około 90% (wg niektórych źródeł 97%) reabsorpcji zwrotnej glukozy, pozostała część przypada na SGLT1 znajdujący się w dalszej części cewki [2]. Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 różnią się selektywnością w stosunku do SGLT2. Najbardziej selektywnym SGLT2i jest empagliflozyna [3]. Przewlekła hiperglikemia potęguje ekspresję SGLT2, prowadząc do zwiększonej reabsorpcji zwrotnej glukozy, co wiąże się ze zwiększonym zapotrzebowaniem komórek na energię, ich wyczerpaniem oraz takimi konsekwencjami, jak: uwalnianie cytokin prozapalnych, zamiana fibroblastów w miofibroblasty, rozwój przewlekłej choroby nerek, zmniejszona produkcja erytropoetyny (EPO) czy niedokrwistość ze zmniejszonym dostarczaniem tlenu do narządów [4]. Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2, blokując SGLT2 i ograniczając wchłanianie zwrotne glukozy z moczu, nie dopuszczają do rozwoju patologicznych procesów opisanych powyżej. Mechanizmem zapobiegającym rozwojowi hipoglikemii podczas stosowania SGLT2i jest kompensacyjny wzrost o 40–50% reabsorpcji glukozy przez SGLT1 w dalszej części cewki [3].

Podstawowe efekty działania SGLT2i wynikają ze zwiększonego wydalania glukozy z moczem i związanej z tym diurezy osmotycznej oraz z pobudzenia natriurezy (ryc. 1). Konsekwencją jest poprawa wyrównania metabolicznego ze spadkiem hemoglobiny glikozylowanej (HbA<sub>1c</sub>) o średnio 0,7–1,0% [5], utrata masy ciała średnio o 2–3 kg, obniżenie ciśnienia tę-



Rycina 1. Mechanizm działania SGLT2i. Zmodyfikowano za [5]

niczego (BP, *blood pressure*) skurczowego o średnio 4–6 mm Hg, rozkurczowego o 1–2 mm Hg. Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 działają również korzystnie na profil lipidowy oraz zmniejszają stężenie kwasu moczowego we krwi [2, 5].

Wykazane w badaniach klinicznych działanie kardio- i nefroprotektoryjne, wydające się wspólne dla całej grupy leków, jest złożone i nie do końca poznane. Poniżej zostanie przedstawionych kilka proponowanych mechanizmów tego działania.

### Działanie kardioprotekcyjne

Wpływ SGLT2i na układ krążenia jest wieloczynnikowy i niezależny od samego spadku HbA<sub>1c</sub>. Flozyny działają korzystnie na istotne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak masa ciała, ciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek, profil lipidowy, funkcja śródbłonna i sztywność tętnic, co jednak nie tłumaczy ich pozytywnego wpływu na serce w obserwacji krótkoterminowej. Mechanizmy odpowiedzialne za działanie kardioprotekcyjne SGLT2i obejmują wpływ na hemodynamikę serca, poprawę metabolizmu serca i bioenergetyki, zwiększenie zaopatrzenia w tlen poprzez wzrost hematokrytu, hamowanie wymiany Na/H w kardiomiocytach, modyfikację produkcji adipokin i cytokin, zmniejszenie aktywacji układu współczulnego oraz hamowanie włóknienia miokardium [2, 5].

#### Hemodynamika

Korzystne oddziaływanie na hemodynamikę serca wynika z obniżenia preload poprzez pobudzenie diurezy oraz *afterload* poprzez obniżenie BP i zmniejszenie sztywności tętnic. Istotne jest to, że SGLT2i obniżają BP bez przyspieszenia częstości rytmu serca (HR, *heart rate*) co jest skutkiem zmniejszenia aktywacji układu współczulnego. W badaniach wykazano, że u chorych z HR > 70/min w trakcie leczenia SGLT2i dochodzi do spadku HR, a w przypadku HR < 70/min pozostaje ono stabilne [4].

#### Metabolizm

W prawidłowych warunkach 95% energii dla mięśnia pochodzi z metabolizmu oksydacyjnego w mitochondriach. W tych procesach są wykorzystywane wolne kwasy tłuszczowe (FFA 70% [*free fatty acids*]), glukoza (20%) oraz mleczany, aminokwasy i ciała ketonowe. Zdrowe serce jest w stanie modyfikować udział poszczególnych substratów w produkcji energii w zależności od ich dostępności, poziomu perfuzji tkanek, obciążenia i wpływu hormonów. W cukrzycy dochodzi do przestawienia metabolizmu na większe wykorzystanie wolnych kwasów tłuszczowych. Poprzez wzrost produkcji związków pośrednich FFA dochodzi do dysfunkcji mięśnia sercowego. Inhibitory kotransportera sodowo-

-glukozowego 2 przyczyniają się do wzrostu stężenia ciał ketonowych. Dzieje się to poprzez wzrost stosunku glukagonu do insuliny. Obniżenie stężenia glukozy we krwi powoduje zmniejszenie wydzielania endogennej insuliny, prowadzi też do redukcji dawek insulin egzogennych u osób w trakcie insulinoterapii. Równocześnie dochodzi do zwiększenia produkcji glukagonu poprzez hamowanie SGLT2 w komórkach  $\alpha$ . Wzrost stosunku glukagonu do insuliny sprzyja lipolizie i ketogenezie. Zwiększone użycie  $\beta$ -hydroksymaślanu jako substratu do produkcji energii przekłada się na powstawanie mniejszej ilości reaktywnych form tlenu, stabilizację potencjału błony komórkowej, hamowanie pro-przerostowych szlaków transkrypcyjnych [2].

#### Hamowanie wymiany Na/H

Kolejna hipoteza dotycząca działania kardioprotekcyjnego SGLT2i opiera się na założeniu, że leki te bezpośrednio hamują wymiennik Na/H, którego ekspresja jest zwiększona w niewydolnym miokardium i prowadzi do przerostu mięśnia sercowego oraz jego uszkodzenia związanego ze wzrostem wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia i sodu. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że empagliflozyna w tym mechanizmie prowadzi do obniżenia poziomu wapnia i sodu w cytoplazmie, a zwiększa stężenie wapnia w mitochondriach [2].

#### Adipokiny

W patogenezie HF biorą udział adipokiny, które są uwalniane przez nasierdziową i okołonaczyniową tkankę tłuszczową. Niektóre z nich jak leptyna mają działanie prozapalne, inne, jak adiponektyna, działają przeciwzapalnie i kardioprotekcyjnie. Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 sprzyjają utrzymaniu równowagi pomiędzy adipokinami pro- i przeciwzapalnymi. W trakcie stosowania dapagliflozyny stwierdzono również redukcję nasierdziowej tkanki tłuszczowej [2].

#### Włóknienie

Przedstawiono także dane, że SGLT2i hamują włóknienie mięśnia sercowego [2].

#### Wzrost hematokrytu

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 poprzez hamowanie włóknienia nerek powodują wzrost wydzielania EPO i wzrost hematokrytu. Prowadzi to do lepszego zaopatrzenia w tlen różnych narządów, w tym serca.



## Działanie nefroprotekcyjne

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2, pobudzając natriurezę, przywracają prawidłowe sprzężenie zwrotne między cewkami nerkowymi a kłębuszkami oraz poprawiają filtrację kłębuszkową (ryc. 1) [6]. Konsekwencją jest zmniejszenie albuminurii. W początkowym okresie stosowania SGLT2i dochodzi do czynnościowego zmniejszenia szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*), co jednak w konsekwencji ma działanie ochronne dla nerek [7]. Drugi mechanizm wynika z odwrócenia niekorzystnych procesów związanych ze zwiększonym zapotrzebowaniem energetycznym komórek cewek bliższych w warunkach hiperglikemii [4].

Podsumowując, działanie SGLT2i nie ogranicza się tylko do obniżenia stężenia glukozy we krwi oraz spadku HbA<sub>1c</sub>. Istnieje wiele mechanizmów odpowiedzialnych za hamowanie rozwoju powikłań mikro- i makroangiopatycznych cukrzycy.

## SGLT2i w cukrzycy i niewydolności serca

W sierpniu 2019 roku Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) we współpracy z Europejskim Towarzystwem Badań nad Cukrzycą (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*) opublikowało uaktualnione wytyczne dotyczące cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób układu sercowo-naczyniowego w których zostały wzięte pod uwagę wyniki dużych wieloośrodkowych badań klinicznych w tym nad flozynami [8]. Najnowsze wytyczne zawierają wiele istotnych zmian w porównaniu z poprzednimi — z 2013 roku. Jedną z kluczowych i najważniejszych jest schemat leczenia chorych na cukrzycę z HF, w którym główną rolę pełnią nowe doustne leki hipoglikemizujące w tym SGLT2i: empagliflozyna, kanagliflozyna oraz dapagliflozyna [8].

Obecne dane naukowe pokazują korzystne efekty terapeutyczne zastosowania SGLT2i u chorych ze współistniejącą cukrzycą oraz HF, zmniejszając ryzyko hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Jednym z pierwszych leków o udokumentowanej skuteczności jest empagliflozyna. W badaniu EMPA-REG OUTCOME [9] losowo podawano pacjentom 10 mg lub 25 mg empagliflozyny lub placebo raz dziennie. Pierwszorzędownym punktem końcowym był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu. Do badania włączono 7020 pacjentów (mediana czasu obserwacji 3.1 roku). Wykazano, że empagliflozyna zmniejszyła ryzyko hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF o 35%. Zmniejszenie liczby hospitalizacji zaobserwowano już w ciągu pierwszego miesiąca i utrzymywało się przez cały okres trwania badania. Powyższe korzyści odnotowano w obu badanych dawkach. W innych opracowaniach wykazano

redukcję złożonego punktu końcowego (hospitalizacji i zgonów z powodu HF) nawet o 39% [10].

Zastosowanie empagliflozyny wiązało się również z utratą masy ciała i obniżeniem BP bez zwiększenia HR [9, 11]. Wśród pacjentów otrzymujących empagliflozynę stwierdzono zwiększony odsetek zakażeń układu moczowo-płciowego (działanie niepożądane obserwowane wśród wszystkich SGLT2i związane ze wzrostem glukozurii w nerkach) [9].

Oceny bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego i skuteczności działania kanagliflozyny podjęto się w badaniu CANVAS [12]. Obserwacją objęto ponad 10 tysięcy pacjentów z cukrzycą i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym przez średnio 3,6 roku. Pierwszorzędownym punktem końcowym był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu. Jednym z kryteriów wyłączających podobnie jak w badaniu EMPA-REG OUTCOME była niewydolność nerek definiowana jako eGFR poniżej 30 ml/min. Uczestnicy otrzymywali kanagliflozynę w dawce 300 mg lub 100 mg bądź placebo. Pacjenci leczeni kanagliflozyną mieli istotnie niższe ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca i udaru mózgu. W późniejszej subanalizie wykazano również mniejsze ryzyko hospitalizacji z powodu HF, progresji albuminurii oraz pogorszenia funkcji nerek [13].

Średnia różnica w stężeniu hemoglobiny glikowanej między grupą kanagliflozynową a grupą placebo wynosiła -0,58%, masy ciała -1,60 kg, BP skurczowym -3,93 mm Hg zaś BP rozkurczowym -1.39 mm Hg [12]. Obserwowane działania niepożądane były na ogół zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania innych SGLT2i. Należy jednak zaznaczyć, że ryzyko amputacji palców stóp, stóp lub kończyn dolnych było w tej grupie istotnie wyższe, przy czym 71% badanych miało amputację na poziomie palca lub śródstopia [12].

Ostatnim z SGLT2i zalecanym w wytycznych ESC z 2019 jest dapagliflozyna. W badaniu DECLARE-TIMI 58 poddano analizie wystąpienie poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, *major adverse cardiac events*) definiowanych jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar niedokrwienny mózgu oraz łącznej ocenie zgonu sercowo-naczyniowego lub hospitalizacji z powodu HF [14]. Zaletą badania był długi czas obserwacji (śr. 4,2 roku) oraz bardzo duża liczba chorych (> 17 000). Warto zaznaczyć, że kryterium wyłączającym z badania był eGFR poniżej 60 ml/min. Pacjenci otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg/dobę lub placebo (w stosunku 1:1). Zastosowanie innych leków hipoglikemizujących leżało w gestii lekarza prowadzącego. W badaniu DECLARE-TIMI 58 zaobserwowano istotnie niższy odsetek złożonego wyniku zgonów sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF grupie z dapagliflozyną w porównaniu z placebo (4,9% v. 5,8%) wynikający z niższej liczby hospitalizacji z powodu HF. Nie odnotowano istotności w odniesieniu do odsetka

zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub z jakiegokolwiek innej przyczyny, co kontrastuje z wynikami badania EMPA-REG OUTCOME. Różnice te mogą wynikać z wykluczenia z badania populacji chorych z eGFR poniżej 60 ml/min, która wydawała się odnosić większe korzyści w zakresie śmiertelności z zastosowania SGLT2i niż inne populacje.

W badaniu nie potwierdzono doniesień z zastosowaniem SGLT2i o zwiększonym ryzyku działań niepożądanych takich jak udar, amputacje, złamania oraz raka pęcherza moczowego [14, 15]. Częstość występowania kwasicy cukrzycowej oraz zakażeń narządów płciowych była wyższa w grupie z dapagliflozyną niż w grupie placebo, co jest zgodne z obserwacjami w badaniach nad innymi SGLT2i.

### SGLT2i w niewydolności serca

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 z uwagi na swoją funkcję natriuretyczną, glukozuryczną oraz postulowaną funkcję metaboliczną zostały uznane za potencjalnie przydatne w terapii HF. Retencja płynów i sodu, uszkodzenie śródbłonna oraz włóknienie miokardium w patofizjologii HF są uważane za potencjalny punkt uchwytu tych leków w uzyskiwaniu efektu terapeutycznego, jednak określenie wszystkich sposobów oddziaływania SGLT2i wymaga dalszych badań [16, 17]. Punktem wyjścia do zaprojektowania i przeprowadzenia badań klinicznych analizujących wpływ terapeutyczny SGLT2i u pacjentów z HF bez współistniejącej cukrzycy było uzyskanie niezwykle obiecujących wyników dotyczących redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF w grupie chorych z cukrzycą w wyżej omówionych badaniach takich jak EMPAREG-OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58.

Pierwszym zakończonym i opublikowanym badaniem sprawdzającym wpływ stosowania SGLT2i u pacjentów z HF z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, *HF with reduced ejection fraction*) był wielośrodkowy, wykonany metodą podwójnie ślepej próby eksperyment kliniczny z randomizacją — DAPA-HF [18]. Do badania zakwalifikowano 4744 pacjentów z rozpoznaną, objawową HF z frakcją wyrzutową lewej  $\leq 40\%$ , z istotnie podwyższonymi wartościami NT-proBNP (*N-terminal pro b-type natriuretic peptide*). W grupie tej 42% chorych posiadało wyjściowo rozpoznaną cukrzycę typu 2, większość była leczona standardowymi lekami w terapii HFrEF, takimi jak beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny/sartany/antagoniści receptorów angiotensyny i neprylizyny, diuretyki czy antagoniści receptora mineralokortykoidowego. Średni czas trwania obserwacji pacjentów w trakcie badania wyniósł około 18 miesięcy. Po tym czasie udowodniono istotną statystycznie redukcję liczby zaostrzeń HF wymagających hospitalizacji oraz śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z pacjentami z grupy placebo. Zaobserwowano również zmniejszenie dolegliwości spowodowanych HF, odnotowywa-

nych w kwestionariuszu *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) w grupie przyjmującej dapagliflozynę. Co najważniejsze, nie zaobserwowano różnic w otrzymanych wynikach pomiędzy grupą pacjentów z oraz bez cukrzycy co może być kolejnym dowodem na niezależne działanie kardioprotekcyjne SGLT2i. Dodatkowo korzyść ze stosowania dapagliflozyny odnotowano w każdej grupie chorych niezależnie od płci, wieku, rasy, występowania otyłości oraz przewlekłej choroby nerek z eGFR do 30 [19]. W zastrzeżeniach do wyników badacze zaznaczyli, że pacjenci z pierwotnie bardziej nasilonymi objawami HF (III i IV w skali *New York Association* [NYHA]) odnosili mniejsze korzyści z wymienionego leczenia niż pacjenci z objawami zakwalifikowanymi jako NYHA II. Wyniki te wydają się dobrym punktem wyjścia do przeprowadzenia dalszych badań w grupie chorych z ciężką i schyłkową HF, biorąc pod uwagę, że tylko 33% pacjentów włączonych do badania zaliczono do grupy z objawami w skali NYHA III i IV. W związku z omówionymi wynikami badania DAPA-HF amerykańska agencja żywności i leków (FDA, *Food and Drug Administration*) 5 maja 2020 roku zaakceptowała dapagliflozynę jako lek wskazany do terapii HFrEF [20]. Stanowi to pierwszy przypadek w historii, kiedy lek pierwotnie dedykowany do terapii hipoglikemizującej uzyskał wskazanie w leczeniu HF bez rozpoznanej cukrzycy.

Na ostatnim kongresie ESC w 2020 w Amsterdamie przedstawiono wyniki badania EMPEROR-REDUCED sprawdzającego działanie empagliflozyny w grupie chorych z HFrEF [21]. Średni czas obserwacji pacjentów wyniósł 16 miesięcy. Wynik badania wykazał redukcję złożonego punktu końcowego, w skład którego wchodziła liczba zgonów z powodów sercowo-naczyniowych oraz ryzyko hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF. Wynik ten został osiągnięty głównie dzięki zmniejszeniu liczby hospitalizacji, przy nieistotnym zmniejszeniu liczby zgonów. Do badania włączono chorych z ciężką postacią HF (wymagane wyższe wartości NT-proBNP przy włączeniu do badania, wyróżniono grupy z  $EF \leq 35\%$  i  $EF \leq 30\%$ ). Korzyści odniesiono również u pacjentów z bardzo ciężką dysfunkcją lewej komory. Wyniki badania dostarczyły argumentów również za nefroprotektynym działaniem empagliflozyny. Uzyskano istotną statystycznie redukcję „nerkowego” punktu końcowego obejmującego spadek eGFR, przewlekłą hemodializę oraz konieczność transplantacji nerki.

Na tym samym kongresie zaprezentowano również wyniki 3 fazy badania DAPA-CKD [22]. U zakwalifikowanych chorych z przewlekłą chorobą nerek przyjmujących dapagliflozynę uzyskano redukcję pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego obejmującego pogorszenie funkcji nerek lub zgonu z powodu nerkowego lub sercowo naczyniowego. Osiągnięto również istotną statystycznie redukcję wszystkich drugorzędowych punktów końcowych w porównaniu z placebo: 1) złożonego punktu końcowego obejmującego obniżenie  $eGFR \geq 50\%$ , rozpoznania schyłkowej niewydolności

nerek lub śmierci z powodu niewydolności nerek; 2) złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z powodów sercowo-naczyniowych lub hospitalizację z powodu zaostrzenia HF; 3) śmiertelności całkowitej. Należy w tym miejscu również wspomnieć o toczących się badaniach klinicznych sprawdzających właściwości terapeutyczne SGLT2i u chorych z HF z zachowaną bądź pośrednią frakcją wyrzutową (HFpEF [HF with preserved EF], HFmEF [HF with mid-range EF]), takich jak DETERMINE-HF i DELIVER w przypadku dapagliflozyny, oraz EMPEROR-PRESERVED dla empagliflozyny. Z dużą nadzieją oczekuje się wyników kolejnych badań, ponieważ być może nadchodzi rewolucja w farmakoterapii HF.

## Piśmiennictwo:

1. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37(27): 2129–2200, doi: [10.1093/eurheartj/ehw128](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128), indexed in Pubmed: [27206819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27206819/).
2. Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia*. 2018; 61(10): 2079–2086, doi: [10.1007/s00125-018-4654-7](https://doi.org/10.1007/s00125-018-4654-7), indexed in Pubmed: [30132033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30132033/).
3. Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, et al. SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(16), doi: [10.3390/ijerph16162965](https://doi.org/10.3390/ijerph16162965), indexed in Pubmed: [31426529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31426529/).
4. Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J Cardiol*. 2018; 71(5): 471–476, doi: [10.1016/j.jcc.2017.12.004](https://doi.org/10.1016/j.jcc.2017.12.004), indexed in Pubmed: [29415819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29415819/).
5. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, et al. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation*. 2017; 136(17): 1643–1658, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012), indexed in Pubmed: [29061576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29061576/).
6. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019; 393(10166): 31–39, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X), indexed in Pubmed: [30424892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30424892/).
7. Garofalo C, Borrelli S, Liberti ME, et al. SGLT2 Inhibitors: Nephroprotective Efficacy and Side Effects. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(6), doi: [10.3390/medicina55060268](https://doi.org/10.3390/medicina55060268), indexed in Pubmed: [31212638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31212638/).
8. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2020; 41: 255–323.
9. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(22): 2117–2128, doi: [10.1056/NEJMoa1504720](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720), indexed in Pubmed: [26378978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378978/).
10. van de Borne P et al. ESC-HF 2016. Poster P2231.
11. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016; 37(19): 1526–1534, doi: [10.1093/eurheartj/ehv728](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv728), indexed in Pubmed: [26819227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26819227/).
12. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377(7): 644–657, doi: [10.1056/NEJMoa1611925](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925), indexed in Pubmed: [28605608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28605608/).
13. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6(9): 691–704, doi: [10.1016/S2213-8587\(18\)30141-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30141-4), indexed in Pubmed: [29937267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29937267/).
14. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. 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), indexed in Pubmed: [30415602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415602/).
15. Grzeszczak W. Stosowanie dapagliflozyny a ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2 — wyniki badania DECLARE-TIMI 58; Choroby cywilizacyjne w praktyce lekarskiej. *Kardiologia/Diabetologia* 2019.
16. Docherty K, Jhund P, Inzucchi S, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *European Heart Journal*. 2020; 41(25): 2379–2392, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa183](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa183).
17. 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/).
18. McMurray J, Solomon SD, Inzucchi SE. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019; 21: 1995–2008.
19. Kaplinsky E. DAPA-HF trial: dapagliflozin evolves from a glucose-lowering agent to a therapy for heart failure. *Drugs Context*. 2020; 9, doi: [10.7573/dic.2019-11-3](https://doi.org/10.7573/dic.2019-11-3), indexed in Pubmed: [32165892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32165892/).
20. FDA approves new treatment for a type of heart failure <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-type-heart-failure>.
21. Packer M, Anker SD, Butler J. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Eng J Med*. 2020; 383: 1413–1424.
22. Hidde H, Stefansson BV, Chertow GM. Rationale and protocol of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35: 274–282.

### Adres do korespondencji:

Katarzyna Leśniewska-Fuksiewicz  
Klinika Kardiologii Inwazyjnej CSK MSWiA  
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa  
e-mail: kt.lesniewska@gmail.com