

Supplementary material

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. Kardiologia Pol. 2021; 79: 363-371. doi:10.33963/KP.15859

Please note that the journal is not responsible for the scientific accuracy or functionality of any supplementary material submitted by the authors. Any queries (except missing content) should be directed to the corresponding author of the article.

Opinia ekspertów Asocjacji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotycząca zastosowania dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory

Autorzy: Jadwiga Nessler¹, Aleksander Siniarski¹, Przemysław Leszek², Janusz Gumprecht³, Jarosław Drożdż⁴, Jarosław Kaźmierczak⁵, Adam Witkowski⁶, Andrzej Gackowski¹, Ewa A. Jankowska⁷, Tomasz Kukulski⁸, Małgorzata Lelonek⁹, Piotr Rozentryt¹⁰, Piotr Rubiś¹¹, Piotr Ponikowski⁷

Afilacje:

1. Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
2. Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii, Narodowy Instytut Kardiologii im. Stefana kardynała Wyszyńskiego w Warszawie
3. Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
4. Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
5. Klinika Kardiologii z Intensywnym Nadzorem Kardiologicznym Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

6. Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Narodowy Instytut Kardiologii im. Stefana kardynała Wyszyńskiego w Warszawie
7. Katedra i Klinika Chorób Serca, Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
8. I Katedra i Klinika Kardiologii, Wad Wrodzonych i Elektroterapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
9. Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
10. III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
11. Klinika Chorób Serca i Naczyń, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Tytuł skrócony: Dapagliflozyna w niewydolności serca

Słowa kluczowe: dapagliflozyna, flozyny, niewydolność serca, opinia, ekspertów

Adres korespondencyjny: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Nessler, Kierownik Kliniki Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego; ul. Prądnicka 80; 31-202 Kraków; tel.: 12-614-2218; e-mail: jnessler@interia.pl

EPIDEMIOLOGIA NIEWYDOLNOŚCI SERCA

Niewydolność serca (HF, ang. *heart failure*) jest problemem zdrowotnym charakterystycznym dla starzejącej się populacji obciążonej chorobami serca i naczyń [1]. Jak wynika z danych epidemiologicznych HF dotyka około 64 milionów ludzi na całym świecie [2], a liczba ta, bez wątpienia, wzrośnie w związku z wydłużaniem się życia społeczeństwa [3]. Ryzyko zachorowania na HF wzrasta wraz z wiekiem i wynosi odpowiednio 28,5% dla kobiet oraz 33% dla mężczyzn powyżej 55. roku życia [4]. HF wiąże się ze złym rokowaniem o czym świadczy wysoki wskaźnik śmiertelności (ok. 40% pacjentów umiera po 5 latach od pierwszej hospitalizacji z powodu HF) i bardzo wysokie wskaźniki hospitalizacji [5][6]. W Polsce aż 53% pacjentów z HF jest ponownie przyjmowanych do szpitala, a co czwarty chory wraca do szpitala przed upływem 30 dni od wypisu [5][6]. Podczas gdy śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych (s-n) uległa obniżeniu na przestrzeni ostatnich lat, to niestety nie dotyczyła ona zgonów z powodu HF [7,8]. Prognozy na najbliższe lata wskazują, że liczba osób dotkniętych HF wzrośnie o blisko 25%, co spowoduje znaczne obciążenie społeczeństwa [9]. Dlatego HF obecnie postrzegana jako epidemia XXI wieku.

W Polsce brak jest rejestru chorych z HF. Prezentowane w różnych źródłach dane różnią się istotnie między sobą. Według opracowań własnych uzyskanych w oparciu o dane NFZ na HF choruje około 1,2 miliona Polaków, a co roku umiera 140 tysięcy z nich. W 2017 roku Polska znalazła się na 5. miejscu wśród krajów Unii Europejskiej pod względem liczby chorych z HF (1 130 na 100 tys. ludności) oraz na 1. miejscu wśród 34 krajów Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD, ang. *Organisation for Economic Co-operation and Development*) pod względem liczby hospitalizacji z powodu HF (547 na 100 tys. ludności [10,11]. Aktualną sytuację w Polsce dotyczącą HF w najbardziej pełny sposób, przedstawia przygotowany przez Ministerstwo Zdrowia Raport dotyczący HF (w ramach projektu pt.: *Mapy potrzeb zdrowotnych – Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych*), bazujący na danych Narodowego Funduszu Zdrowia (2009-2018), oraz Ministerstwa Cyfryzacji (2013-2018) [12].

W oparciu o przeprowadzoną analizę wiemy, że w latach 2009-2018 w Polsce na HF leczyło się 2 327 399 osób. W powyższej populacji dominowały kobiety stanowiące 56,3%. W

latach 2013-2018 zaobserwowano stopniowy wzrost chorobowości średnio o 11,6% z 1 122 877 (2890 na 100 000 ludności) w 2013 roku do 1 242 129 (3233 na 100 000 ludności) w 2018 roku. Wzrost ten najbardziej widoczny był w grupie kobiet i chorych z etiologią niedokrwienną.

W analizie chorobowości uwagę zwraca istotny spadek liczby osób chorujących na HF w wieku 73 lat, co związane jest z obserwowanymi trendami demograficznymi – mniejsza populacja osób urodzonych w 1945 roku (zatem tuż po wojnie). Chorobowość wśród mężczyzn posiada dwa szczyty – jeden w okolicy 68 roku życia, a drugi po 80 roku życia.

Rozkład chorobowości wśród kobiet znacząco różni się od rozkładu wśród mężczyzn, co ma także pokrycie w demografii. Wśród kobiet drugi szczyt chorobowości jest znacznie większy i dodatkowo przesunięty nieco w prawo – na lata 80-87.

Niewątpliwie optymistyczną informacją jest fakt, że w latach 2014-2018 zaobserwowano zmniejszenie zapadalności rejestrowanej HF z 440 do 331 na 100 tys. ludności. Tak więc, gdy w 2014 roku liczba pacjentów z nowo postawionym rozpoznaniem HF wyniosła aż 169 tys. (w tym kobiet 93,6 tys. – 55,3%; mężczyzn 75,8 tys. – 44,7%), w 2018 roku zaobserwowano istotną redukcję do 127 tys. nowych chorych (kobiety: 64,4 tys. – 50,8%; mężczyźni 62,6 tys. – 49,2%). Co ciekawe, obserwowana redukcja silniej wyrażona była w populacji kobiet. Dotyczyła ona częściej grupy chorych z etiologią niedokrwienną HF, co pośrednio wskazuje na poprawę opieki nad chorych z chorobą niedokrwienną serca.

NIEZASPOKOJONE POTRZEBY W LECZENIU CHORYCH Z NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA.

Na przestrzeni ostatnich lat w diagnostyce i leczeniu pacjentów z HF z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF) nastąpił istotny postęp, którego konsekwencją była redukcja śmiertelności sercowo-naczyniowej i całkowitej. Stosowanie β -blokerów, inhibitorów układu renina-angiotensyna aldosteron (RAA), w tym: inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI) lub blokerów receptora angiotensyny (ARB) oraz antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA) było przez ostatnie lata solidną podstawą potrójnej terapii HFrEF zmieniając częściowo przebieg naturalnej historii choroby pacjentów z HF. Pomimo tego przeżycie 5 letnie w przebiegu HF jest nadal gorsze od obserwowanego w niektórych typach nowotworów, zarówno w populacji mężczyzn, jak i kobiet za wyjątkiem raka płuca [13]. Potwierdzają to także ostatnie analizy danych z *UK Clinical Practice Research Datalink* obejmujące 55 959 chorych (≥ 45 lat) z nowym rozpoznaniem HF. Wynika z nich, że w ostatnich 17 latach uzyskano jedynie niewielką poprawę rokowania w odniesieniu do przeżycia zarówno rocznego, 5-letniego jak i 10-letniego [14]. Pacjenci z HF, nawet leczeni tak optymalnie jak w badaniu PARADIGM-HF m.in. z zastosowaniem nowoczesnego leku z grupy antagonistów receptorów angiotensyny II i inhibitora neprylizyny (ARNI), dzięki któremu charakteryzowali się istotnie lepszym rokowaniem (w porównaniu do placebo), są nadal narażeni na ryzyko postępu choroby, a więc zgonu i nawracających hospitalizacji, co wskazuje na obecność rezydualnego ryzyka powikłań w tej grupie chorych. Dlatego nadal jest zapotrzebowanie na nowe, skuteczne terapie w leczeniu HF. Pacjenci z HF są bardzo trudną do leczenia populacją z uwagi na częstą obecność schorzeń towarzyszących. Jak wynika z bazy danych *ESC Heart Failure Pilot Study* aż 74% pacjentów z HF ma przynajmniej jedno schorzenie współistniejące, a 20-25% — 5 schorzeń [15]. Do najczęściej występujących należy choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2. (T2DM), przewlekła obturacyjna choroba płuc, niewydolność nerek i anemia [16]. Częstym schorzeniem wiążącym się z HF jest T2DM. Częstość jej występowania u chorych z HF w populacji ogólnej waha się od 12 do 30%, a w badaniach klinicznych od 15 do 47% [17]. U pacjentów z T2DM HF rozwija się ok. 2,5 razy częściej niż u chorych bez T2DM i odwrotnie — u chorych z HF T2DM rozwija się częściej niż w populacji bez T2DM. U pacjentów

z T2DM jednym z najczęstszych wczesnych powikłań s-n jest rozwój HF. Pomimo kontroli znanych czynników ryzyka s-n chorzy z T2DM pozostają w grupie podwyższonego ryzyka hospitalizacji z powodu HF [18,19].

W badaniach populacyjnych obejmujących łącznie ok. 1,9 mln grupę chorych z T2DM pokazano, że w ciągu 5,5 letniej obserwacji nowe rozpoznania HF były stawiane częściej niż incydenty naczyniowe, włączając w to zawał mięśnia serca lub udar mózgu [20]. W polskiej populacji chorych z HF największym problemem są częste hospitalizacje, a ich najczęstszym powodem zwłaszcza u osób po 65 r.ż. są dekompensacje układu krążenia, wskazujące na progresję choroby [6]. Zaostrzenia HF istotnie zagrażają życiu i prowadzą do stopniowego pogarszania się stanu zdrowia oraz, co najważniejsze, skrócenia życia [21]. W Polsce ponad połowa pacjentów z HF jest ponownie przyjmowanych do szpitala, a co czwarty chory wraca do szpitala przed upływem 30 dni od wypisu [6]. W ciągu jednego roku po hospitalizacji z powodu dekompensacji układu krążenia umiera 11% chorych [6,21]. Co więcej, wskaźniki hospitalizacji pacjentów z HF w Polsce należą do najwyższych w Europie [6]. Liczba pacjentów przyjmowanych do szpitali z zastoinową HF w ostatnich latach w Polsce była ponad dwukrotnie wyższa niż w innych krajach OECD tj. 547 / 100 tys. vs. 244 / 100 tys. mieszkańców [10,11]. W ostatnim okresie zostały ogłoszone wyniki przełomowych badań w HF wskazujące na redukcję śmiertelności i częstości hospitalizacji. Dotyczą one dwóch nowych grup leków tj. ARNI, których przedstawicielem jest sakubitryl-walsartan oraz inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego typu 2, (SGLT-2; flozyny) – których przedstawicielem są: dapagliflozyna, empagliflozyna i kanagliflozyna. Wcześniejsze duże randomizowane badania kliniczne opisywały redukcję ryzyka s-n, w tym redukcję liczby hospitalizacji z powodu HF podczas stosowania leków z grupy inhibitorów SGLT-2 u chorych z T2DM [22–24], ale bez HF jako kryterium włączenia do badania. Dopiero w badaniu DAPA-HF skupiono uwagę na tej szczególnej populacji pacjentów w kontekście leczenia zapobiegającego nawrotom i zaostrzeniom HF, ale również redukcji śmiertelności sercowo-naczyniowej [25]. Interesującym jest również fakt, że obserwowane korzyści ze stosowania dapagliflozyny były niezależne od obecności u chorych T2DM. W kontekście tych pionierskich wyników, jesteśmy świadkami

dziejącego się przełomu w leczeniu HF. Ostatnio opublikowane zostały wyniki badania EMPEROR-Reduced porównujące wpływ empagliflozyny pomiędzy chorymi z HF i obecną cukrzycą lub brakiem cukrzycy. Wykazano, że empagliflozyna u chorych z HF bez cukrzycy redukuje o 25% złożony pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon z przyczyn s-n lub hospitalizację z powodu niewydolności serca oraz zmniejsza częstość pierwszych i kolejnych hospitalizacji z powodu HF o 30% (drugorzędowy punkt końcowy). W badaniu jednak nie potwierdzono istotnej redukcji śmiertelności całkowitej i śmiertelności sercowo-naczyniowej, jak przy stosowaniu dapagliflozyny, co wymaga dalszych analiz [26].

PRZESŁANKI STOSOWANIA INHIBITORÓW SGLT-2 W NIEWYDOLNOŚCI SERCA

Inhibitory SGLT-2 to nowa grupa leków, która początkowo była dedykowana leczeniu T2DM. Jednak ostatnie duże, międzynarodowe, randomizowane badania kliniczne — szczególnie te związane z zastosowaniem dapagliflozyny pozwoliły odkryć wartość leku w zakresie zmniejszenia występowania powikłań kardiologicznych, w szczególności HF u pacjentów z T2DM (badanie DECLARE), a także u pacjentów z wyjściową HF z upośledzoną frakcją wyrzutową niezależnie od współistniejącej T2DM (badanie DAPA-HF).

O korzystnym wpływie nie tylko na wyrównanie T2DM, ale przede wszystkim na redukcję powikłań sercowo-naczyniowych decyduje złożony i wielokierunkowy mechanizm działania tych leków. Kotransporter sodowo-glukozowy typu 2 (SGLT-2) obecny w bliższych kanalikach nerkowych, odpowiada za większość zwrotnego wchłaniania przefiltrowanej glukozy ze światła kanalika. Dapagliflozyna hamując SGLT-2 zmniejsza reabsorpcję glukozy i obniża próg nerkowy dla glukozy, a tym samym zwiększa wydalanie glukozy z moczem [27]. Efekt powyższy jest niezależny od insuliny, zarówno pod względem jej wydzielania jak i samego działania, a także co bardzo istotne, uzyskiwany bez ryzyka hipoglikemii. Obniżenie wchłaniania zwrotnego glukozy, a więc zwiększenie jej wydalania z moczem sprzyja wystąpieniu ujemnego bilansu energetycznego, co z kolei skutkuje utratą masy ciała i wpływa na poprawę insulino-wrażliwości, a zmniejszenie glukotoksyczności potencjalnie może mieć wpływ protekcyjny w odniesieniu do komórek β trzustki [28].

Korzyści związane ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 nie ograniczają się jedynie do wpływu na wchłanianie zwrotne glukozy. Dapagliflozyna zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa jego dostarczenie do plamki gęstej (łac. *macula densa*), która na zasadzie odruchu cewkowo-kłębuszkowego reguluje napięcie tętniczki doprowadzającej. Efekt nefroprotekcyjny wynikający z obkurczenia nerkowej tętniczki doprowadzającej, zmniejsza hiperfiltrację wewnątrz kłębuszka nerkowego i wydalanie albumin z moczem. Efekt s-n obejmuje poprawę hemodynamiki i wynika z nasilonej diurezy osmotycznej, zmniejszonej objętości osocza i ciśnienia krwi, co prowadzi do obniżenia obciążenia wstępnego i następczego lewej komory [29]. Nie bez znaczenia jest także korzystny wpływ na energetykę

mięśnia sercowego. Stosowanie inhibitorów SGLT-2 zwiększa produkcję ciał ketonowych i ich lepsze wykorzystanie w sercu, co poprawia metabolizm energetyczny mięśnia sercowego, a co za tym idzie jest istotnym elementem w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia i nawrotów HF [30]. Dochodzi także do hamowania procesu niekorzystnej przebudowy serca (*remodeling*) [31].

Dostępne wyniki przeprowadzonych dotychczas badań wskazują także na korzystny wpływ omawianej klasy leków w odniesieniu do lipoprotein osocza, stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, aktywności układu renina-angiotensyna, a także obniżenia stresu oksydacyjnego.

W świetle pojawiających się coraz bardziej licznych dowodów z już zakończonych i toczących się badań z predefiniowanymi sercowo-naczyniowymi punktami końcowymi (CVOTs, ang. *cardiovascular outcome trials*) wzrasta zainteresowanie rozszerzeniem wskazań do terapii z użyciem inhibitorów SGLT-2 w codziennej praktyce klinicznej nie tylko jako terapii hipoglikemizującej, ale także szeroko rozumianej prewencji sercowo-naczyniowo-nerkowej z jej rozszerzeniem o osoby z przewlekłą chorobą nerek, i chorych z HF bez T2DM. Stosowanie tych leków w populacji chorych bez współistniejących zaburzeń gospodarki węglowodanowej jest bezpieczne z uwagi na mechanizm działania omawianej klasy leków. Jest on niezależny od insuliny, a co za tym idzie nie wiąże się z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Punktem wyjścia toczącej się w tym zakresie dyskusji były wyniki badań EMPA-REG OUTCOME, CANVAS oraz DECLARE-TIMI 58, które wykazały istotną redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędowych złożonych punktów końcowych (zgon z przyczyn s-n, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar niezakończony zgonem), a także złożonego punktu końcowego w postaci ryzyka śmiertelności s-n oraz hospitalizacji z powodu zaostrzeń HF, w zdecydowanej większości przypadków u chorych, którzy nie posiadali wcześniejszej diagnozy w kierunku przewlekłej HF. Pierwszym badaniem od którego zaczęła się historia inhibitorów SGLT-2 w HF było badanie EMPA-REG OUTCOME. Obejmowało ono 7020 chorych z T2DM z rozpoznaną chorobą s-n (99% pacjentów ze schorzeniami s-n, 46%

po zawale serca, 10% z HF). Podanie empagliflozyny w porównaniu do placebo było związane z redukcją pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawału serca i udaru nie zakończonych zgonem) o 14% [22]. Ponadto obserwowano obniżenie częstości zgonów s-n o 38%, redukcją liczby hospitalizacji z powodu HF o 35% i zmniejszeniem progresji przewlekłej choroby nerek o 39% [22]. Pozytywne wyniki powyższego badania posłużyły do sformułowania w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2016 roku zaleceń mówiących o tym, że empagliflozyna powinna być zalecana u chorych z T2DM w celu prewencji lub opóźnienia zachorowania na HF oraz wydłużeniu życia pacjentów [21]. Dodatkowe informacje wniosła analiza obserwacyjnego badania z codziennej praktyki CVD-REAL (baza danych Maccabi w Izraelu) [32], w której porównano ryzyko wystąpienia hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów z T2DM inicjujących leczenie różnymi inhibitorami SGLT-2 w porównaniu do innych leków obniżających stężenie glukozy (oGLD, ang. *other glucose-lowering drug*) w zależności od wyjściowej wartości LVEF. Po średnim okresie obserwacji wynoszącym 1,5 roku inicjacja inhibitorów SGLT-2 w porównaniu z oGLD wiązała się z mniejszym ryzykiem wystąpienia hospitalizacji z powodu HF. Efekt ten był spójny dla wszystkich badanych cząsteczek — empagliflozyny, kanagliflozyny i dapagliflozyny, zarówno u chorych z zachowaną jak i zmniejszoną wyjściowo EF (Tabela 1) [32]. Dlatego inhibitory SGLT-2 stały się obiektem badań nie tylko u chorych z T2DM i rozpoznaną chorobą s-n, ale także u chorych z T2DM i jedynie współistniejącymi czynnikami ryzyka s-n (DECLARE-TIMI 58). W ostatnim czasie zostały zakończone badania w grupach chorych z HF_{rEF}, bez towarzyszącej T2DM (DAPA-HF, EMPEROR-reduced). Trwają natomiast nadal badania w populacji chorych z HF o fenotypie HF_{pEF} bez towarzyszącej T2DM (badanie EMPEROR-Preserved, DELIVER).

Jak przedstawiono powyżej, badanie DAPA-HF było pierwszym dużym badaniem klinicznym, w którym analizowano populację pacjentów z HF bez T2DM. W badaniu tym, stosowanie dapagliflozyny istotnie zmniejszało ryzyko zgonu s-n oraz hospitalizacji z powodu HF. Efekt ten był równie dobrze widoczny zarówno u chorych na T2DM, jak i bez współistniejących zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Pacjenci przyjmujący

dapagliflozynę w porównaniu do placebo mieli mniej nasilone objawy HF, co przełożyło się na lepszą jakość życia ocenianą kwestionariuszem KCCQ (ang. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*).

WYTYCZNE DLA INHIBITORÓW SGLT-2 W LECZENIU CUKRZYCY — WYTYCZNE ESC/EASD

W roku 2019 pojawiły się nowe wytyczne ESC dotyczące cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób układu sercowo-naczyniowego opracowane we współpracy z Europejskim Towarzystwem Diabetologicznym (EASD)[33]. Przedstawione w nich informacje wskazują na niezwykle ważną rolę inhibitorów SGLT-2 u chorych z T2DM i obecnymi schorzeniami s-n podkreślając dobitnie zaistniałą zmianę paradygmatu w leczeniu tej grupy chorych. Rola inhibitorów SGLT-2 u chorych z T2DM z towarzyszącą chorobą s-n była analizowana w oparciu o 4 duże badania CVOT — EMPAREG-OUTCOME [34], CANVAS [23], DECLARE-TIMI 58 [24] oraz CREDENCE [35]. Były to pierwsze badania oceniające wpływ tej grupy leków w T2DM nie tylko pod kątem korzyści metabolicznych, ale także redukcji powikłań sercowo-naczyniowych. Badania wykonano w bardzo różnych populacjach. W badaniu EMPAREG-OUTCOME [34] pacjenci prawie wszyscy byli obciążeni chorobą s-n, natomiast w badaniu DECLARE-TIMI 58 [24] populacja była z rozpoznaniem schorzeń s-n tylko u 40%, natomiast pozostałe 60 % pacjentów nie miało choroby s-n, tylko co najmniej jeden z 3 czynników ryzyka (palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia). Po raz pierwszy w historii badań nad T2DM dysponujemy danymi z kilku CVOT, które wskazują na redukcję powikłań s-n po stosowaniu leków hipoglikemizujących u chorych z rozpoznanymi już chorobami s-n lub z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem s-n. Na podstawie przeprowadzonych dużych badań randomizowanych autorzy omawianych wytycznych rekomendują (klasa IA) stosowanie inhibitorów SGLT-2 (dapagliflozyna, empagliflozyna oraz kanagliflozyna) w celu redukcji ryzyka HF u chorych z T2DM oraz chorobą s-n lub wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem s-n. U osób z dużym/bardzo dużym ryzykiem s-n lub obecnymi

licznymi czynnikami ryzyka zalecane jest rozpoczynanie leczenia T2DM od Inhibitorów SGLT2 lub GLP-1 w monoterapii, a w przypadku braku skuteczności tego leczenia, wskazane jest dołączenie w 2. rzucie metforminy. W przypadku gdy chory z T2DM i czynnikami ryzyka s-n jest leczony metforminą rekomendowane jest dołączenie inhibitora SGLT2 w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń s-n [33].

Warto podkreślić, że w czasie tworzenia wyżej wymienionych wytycznych nie było jeszcze dostępnych wyników badania DAPA-HF, w którym badano wpływ dapagliflozyny u pacjentów z rozpoznaną HFrEF niezależnie od obecności zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

BADANIE DECLARE-TIMI 58 ORAZ JEGO SUBANALIZY

W badaniu DECLARE-TIMI 58 [24] oceniano chorych z w wieku ≥ 40 lat z rozpoznaną T2DM oraz Hb_{A1c} mieszczącą się w zakresie 6,5 – 12 % oraz z estymowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73m² i ustaloną chorobą s-n lub obecnymi czynnikami ryzyka s-n. Chorych randomizowano do grupy leczonej dapagliflozyną w dawce 10 mg na dobę lub grupy placebo. Autorzy pracy podkreślają dobrą kontrolę pozostałych czynników ryzyka s-n tj. prawidłowe średnie wartości zarówno ciśnienia tętniczego krwi jak i lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C).

W ponad 4-letniej obserwacji, mimo że leczenie dapagliflozyną nie obniżyło zdefiniowanych na początku badania poważnych niepożądanych zdarzeń s-n (MACE, ang. *major adverse cardiovascular events*), to istotnie zredukowało złożony punkt końcowy: częstość zgonów z przyczyn s-n oraz ilość hospitalizacji z powodu HF. Należy podkreślić, że obniżenie złożonego punktu końcowego wynikało głównie z istotnego obniżenia liczby hospitalizacji z powodu HF, a częstość zgonów s-n nie różniła się znacznie porównując grupę leczoną do placebo. Trzeba jednak mieć świadomość, że uzyskana redukcja złożonego punktu końcowego dotyczyła pacjentów mniej zagrożonych (np. w porównaniu do badania EMPAREG-OUTCOME), których populacja w realnym świecie jest znacznie większa niż populacja osób wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka. Mimo relatywnie małej populacji (ok.

8%) w badaniach nad inhibitorami SGLT-2 u chorych z T2DM redukcja liczby hospitalizacji z powodu HF była widoczna już w krótkim okresie (tygodnie lub miesiące) od randomizacji. Efekt korzystnego wpływu dapagliflozyny był obecny w wielu podgrupach pacjentów z T2DM niezależnie od obecności lub braku dodatkowych schorzeń s-n czy HF. Podczas leczenia dapagliflozyną zaobserwowano także zmniejszenie liczby incydentów związanych z pogorszeniem funkcji nerek w porównaniu do placebo.

Analiza badania DECLARE-TIMI 58 przeprowadzona przez Kato i wsp. [36] dostarczyła kolejnych informacji świadczących o korzyściach klinicznych, szczególnie dotyczących chorych z T2DM i współistniejącą HF. Przeprowadzono w niej ocenę skuteczności leczenia dapagliflozyną u chorych z potwierdzoną obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (w tej publikacji za kryterium niskiej frakcji wyrzutowej przyjęto EF <45 %). Autorzy przeprowadzili analizę porównawczą wpływu dapagliflozyny dodanej do standardowego leczenia farmakologicznego na śmiertelność s-n oraz hospitalizacje z powodu HF oraz MACE (śmiertelność z przyczyn s-n, zawał serca oraz udar mózgu). Oceniano także wpływ leczenia dapagliflozyną na częstość incydentów nerkowych tj. pogorszenie eGFR o ponad 40%, wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn nerkowych [36]. Stwierdzono istotną redukcję pierwotnego złożonego punktu końcowego -a więc zgonów z powodów s-n lub hospitalizacji z powodu HF u chorych z HFrEF leczonych dapagliflozyną w porównaniu do otrzymujących placebo (Tabela 2). O ile wpływ dapagliflozyny na częstość hospitalizacji z powodu HF był spójny u pacjentów z HFrEF lub bez HFrEF, o tyle u pacjentów z HFrEF obserwowano istotnie większy spadek zgonów z powodów s-n. Zmniejszenie ryzyka śmiertelności ogólnej obserwowano w przypadku leczenia dapagliflozyną u chorych z HFrEF w porównaniu z osobami bez HFrEF. U chorych z HFrEF korzyści płynące z leczenia dapagliflozyną w zmniejszaniu zgonów s-n lub hospitalizacji z powodu HF występowały we wczesnym okresie i utrzymywały się w trakcie całego badania

Kolejną korzyścią stosowania dapagliflozyny wykazaną w badaniu DECLARE-TIMI 58 była poprawa funkcji nerek. Pod wpływem leczenia dapagliflozyną obserwowano zmniejszenie częstości zdarzeń złożonych, obejmujących trwałе zmniejszenie eGFR, wystąpienie

schyłkowej choroby nerek, zgonu z przyczyn nerkowych lub s-n. Różnica pomiędzy grupami na korzyść dapagliflozyny była spowodowana zmniejszeniem liczby zdarzeń dotyczących składowej nerkowej, a więc trwałym zmniejszeniem eGFR, schyłkową chorobą nerek i zgonem z przyczyn nerkowych. Dodatkowo, dapagliflozyna zmniejszyła częstość występowania nowych przypadków utrzymującej się albuminurii oraz prowadziła do obniżenia makroalbuminurii w porównaniu z placebo.

BADANIE DAPA-HF ORAZ ANALIZA PODGRUP

Wyniki badania DECLARE-TIMI 58 badania były jedną z przyczyn poszukiwania dalszych dowodów na korzystne działanie dapagliflozyny, w odniesieniu do redukcji śmiertelności s-n w grupie pacjentów z HF, bez rozpoznanej T2DM. Badanie DAPA-HF (*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure*) jest prospektywnym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem u pacjentów z HF ze zredukowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF), w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w porównaniu z placebo, dodanych do standardowego leczenia [25]. Do badania DAPA-HF włączeni zostali chorzy powyżej 18 r.ż. z rozpoznąną (przez co najmniej 2 miesiące) HFrEF z objawami w klasie czynnościowej NYHA II do IV w trakcie optymalnego docelowego leczenia farmakologicznego i interwencyjnego (jeśli do takiego się kwalifikowali np. wszczęcie kardiowertera defibrylatora [ICD] lub terapii resynchronizującej [CRT]) [25,37]. Farmakoterapia zgodna z aktualnymi wytycznymi postępowania w HF oparta na ACEI/ARB lub sakubitrylu/walsartanie oraz β -adrenolityku i/lub MRA, zawierała leki w zindywidualizowanych, stabilnych (od co najmniej 4 tygodni) dawkach (za wyjątkiem leczenia diuretycznego zależnego od objawów). Kryterium włączenia do badania DAPA-HF obejmowało także podwyższone stężenie N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) ≥ 600 pg/mL lub ≥ 400 pg/mL jeśli w roku poprzedzającym włączenie do badania chory przeżył epizod dekomensacji z powodu HF lub ≥ 900 pg/mL jeśli u chorych współwystępowało migotanie lub trzepotanie przedsionków. W przypadku chorych na T2DM (ok. 42 % rozpoznana cukrzyca oraz dodatkowe 3 % rozpoznana

w trakcie trwania badania) możliwe i akceptowalne było odpowiednie modyfikowanie leków przeciwcukrzycowych zgodnie z potrzebą np. redukcja dawek insuliny oraz sulfonilomocznika celem uniknięcia epizodów hipoglikemii, szczególnie u chorych z $Hb_{A1c} < 7,0\%$. Po raz pierwszy w badaniach z dapagliflozyną do badania mogli być także włączani chorzy z przewlekłą chorobą nerek tj. z $eGFR 30 - 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Chorzy byli następnie randomizowani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej dapagliflozynę w dawce 10 mg raz dziennie p.o. lub placebo. Charakterystykę grupy interwencyjnej oraz placebo z badania DAPA-HF przedstawiono w Tabeli 3.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas do wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego: zgon z przyczyn s-n, hospitalizację HF lub pilną wizytę związaną z HF.

Drugorzędowymi, punktami końcowymi były:

- śmiertelność sercowo-naczyniowa lub hospitalizacja z powodu HF
- całkowita liczba hospitalizacji (pierwszych i kolejnych) z powodu HF i zgonu z przyczyn s-n;
- poprawa jakości życia na podstawie zmiany wyniku w kwestionariuszu KCCQ po 8 miesiącu obserwacji vs. na początku badania [38];
- wystąpienie pogorszenia funkcji nerek tj. utrzymujący się spadek wartości $eGFR \geq 50\%$ lub schyłkowa niewydolność nerek (zdefiniowana jako trwałe obniżenie $eGFR < 15 \text{ ml / min / 1,73 m}^2$, przewlekła dializa lub przeszczep nerki) lub zgon z powodów nerkowych;
- śmierć z jakiegokolwiek przyczyny.

Do ostatecznej analizy włączono 4744 pacjentów, którzy byli obserwowani w czasie z medianą ok. 18 miesięcy.

Badanie DAPA-HF wykazało:

- 26% względną redukcję pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego ($p < 0,0001$)
- 18% zmniejszenie względnego ryzyka zgonu s-n
- 30% zmniejszenie względnego ryzyka pogorszenia/hospitalizacji z powodu HF
- 17% zmniejszenie względnego ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny

- poprawę jakości życia pacjentów i mniejsze nasilenie objawów HF na podstawie wyników kwestionariusza KCCQ po 8 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowej

Ponadto wykazano, że bezpieczeństwo dapagliflozyny jest porównywalne z placebo w zakresie wpływu na zmniejszenie objętości płynów, dysfunkcję nerek i hipoglikemię, niezależnie od obecności T2DM.

Wyniki uzyskane wśród pacjentów z T2DM były podobne do wyników pacjentów niechorujących na tę chorobą. Pozytywne efekty dapagliflozyny na redukcję zgonów sercowo-naczyniowych i ryzyko pogorszenia się HF wobec placebo były widoczne już w 28 dniu terapii i nie były zależne od zastosowanego podstawowego leczenia HF [39,40]. Skuteczność dapagliflozyny analizowano w zależności od LVEF. Średnia wartość LVEF wyniosła ok. 31% w obu grupach (dapagliflozyny i placebo). Korzyści ze stosowania dapagliflozyny były podobne, niezależnie od wielkości LVEF. Z subanalizy podgrup wynika również, że chorzy z niższą klasą czynnościowej tj. NYHA II odnoszą większe korzyści niż chorzy z bardziej nasilonymi objawami (NYHA III-IV). Dlatego leczenie dapagliflozyną u chorego z HFrEF należy rozpoczynać wcześnie, najlepiej jeszcze przed wypisem ze szpitala lub podczas kontrolnej wizyty ambulatoryjnej bezpośrednio po wypisaniu chorego ze szpitala z powodu zaostrzenia HF. Podsumowanie najważniejszych wyników badania DAPA-HF przedstawiono w Tabeli 4.

Badanie DAPA-HF było pierwszym, w którym możliwe było włączenie nie tylko chorych z prawidłową, ale także upośledzoną funkcją nerek tj. z eGFR pomiędzy 30 a 60 ml/min/1,73 m². Pomimo początkowego wzrostu stężenia kreatyniny obserwowanego w trakcie badania zarówno w grupie leczonej dapagliflozyną jak i w grupie placebo, działanie badanego leku w dalszej obserwacji było korzystne, w podobny sposób zarówno u chorych z prawidłowym jak i upośledzonym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego.

W ostatnim czasie zostało zakończone badanie DAPA-CKD [41]. Jest to pierwsze badanie kliniczne, oceniające korzyści i zagrożenia związane z zastosowaniem inhibitora SGLT-2 u pacjentów w różnych stadiach CKD zarówno z T2DM, jak i bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej. W marcu 2020 r. na podstawie rekomendacji niezależnego Komitetu Monitorującego badanie DAPA-CKD zostało zakończone wcześniej niż planowano, w oparciu

o dane wskazujące na istotną przewagę skuteczności leczenia dapagliflozyną w stosunku do placebo. Decyzja o przedterminowym zakończeniu badania została podjęta po rutynowej ocenie skuteczności i bezpieczeństwa, która wykazała korzyści dla dapagliflozyny wcześniej niż zakładano w protokole badania. W lipcu 2020 r. poinformowano, że w badaniu DAPA-CKD — leczenie dapagliflozyną wiązało się z istotną redukcją pierwotnego złożonego punktu końcowego obejmującego: pogorszenie czynności nerek ($\geq 50\%$), wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek lub ryzyko zgonu u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek niezależnie od obecności T2DM. Ponadto, osiągnięto korzystny wpływ na wszystkie drugorzędowe punkty końcowe, w tym zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Wykazano również, że profil bezpieczeństwa i tolerancji dapagliflozyny był spójny z wcześniejszej publikowanymi danymi z innych badań klinicznych [41][42].

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA DAPAGLIFLOZYNY

Ostatnie duże międzynarodowe randomizowane badania, związane z zastosowaniem dapagliflozyny, pozwoliły na odkrycie zalet tego leku w zmniejszeniu występowania powikłań kardiologicznych u pacjentów z T2DM (badanie DECLARE TIMI 58) [24], a także u pacjentów z HFrEF niezależnie od współistniejącej T2DM (badanie DAPA-HF) [25]. Poza samą skutecznością terapii istotny jest profil bezpieczeństwa dapagliflozyny przedstawiony w obu publikacjach.

Z przeprowadzonych badań wynika, że dapagliflozyna jest lekiem bezpiecznym. Wskazują na to rzadko występujące zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse events*), które prowadziły do przerwania leczenia. Dane dotyczące bezpieczeństwa w przypadku poważnych działań niepożądanych (SAE, ang. *serious adverse events*), AE prowadzących do przerwania leczenia przedstawiono w Tabeli 5. Z kolei analiza AE szczególnego zainteresowania została przedstawiona w Tabeli 6.

Najczęstszym AE są infekcje grzybicze zewnętrznych narządów moczowo-płciowych o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia, a w przypadku ich wystąpienia nie ma konieczności przerwania leczenia inhibitorem SGLT-2. Dolegliwości ustępują po leczeniu

miejscowym preparatem przeciwgrzybiczym lub przyjęciu pojedynczej dawki leku przeciwgrzybiczego. W badaniu DAPA-HF liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami zakażeń układu moczowego wyniosła 14 (0,6%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 17 (0,7%) w grupie otrzymującej placebo. W każdej z grup — zarówno leczonej dapagliflozyną jak i otrzymującej placebo, AE prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażenia układu moczowego obserwowano jedynie u 5 (0,2%) pacjentów.

Zgodnie z wynikami dostępnych badań, ryzyko infekcji dróg moczowych, nie jest zwiększone w przypadku terapii inhibitorem SGLT-2 i nie powinno budzić obaw przed wdrażaniem takiego leczenia.

Podczas stosowania inhibitorów SGLT-2, dochodzi do nasilenia diurezy osmotycznej oraz wzmożonej natriurezy, dlatego należy zwrócić chorym uwagę na konieczność przyjmowania zwiększonej ilości płynów. W przypadku stosowania leków odwadniających, zwłaszcza z grupy diuretyków pętlowych, ich dawki powinny ulec modyfikacji.

W badaniu DAPA-HF liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów wyniosła 170 (7,2%) w grupie leczonej dapagliflozyną i odpowiednio 153 (6,5%) w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną obserwowano mniej pacjentów z ciężkimi objawami sugerującymi niedobór płynów (23 [1,0%]) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (38 [1,6%]). Wyniki były podobne niezależnie od obecności T2DM przed rozpoczęciem badania i wyjściowej wartości eGFR.

W związku z możliwością wystąpienia hipotonii podczas stosowania leczenia dapagliflozyną należy poinformować pacjenta o ewentualnej potrzebie modyfikacji dawek stosowanych dotychczas leków diuretycznych, stosowanych w leczeniu niewydolności serca czy nadciśnienia tętniczego. Ryzyko wystąpienia przypadków hipotonii ortostatycznej jest zwiększone w populacji osób w wieku podeszłym.

Zdarzenia poważnej hipoglikemii, w badaniu DAPA-HF, obserwowano u 4 (0,2%) pacjentów zarówno w grupie leczonej dapagliflozyną, jak i w grupie otrzymującej placebo i były one obserwowane wyłącznie u pacjentów z T2DM.

W obu przedstawionych powyżej badaniach (DECLARE TIMI 58, DAPA-HF) częstość występowania AE związanych z amputacją, złamaniem, hipowolemią i dysfunkcją nerek była podobna pomiędzy grupami leczonymi dapagliflozyną oraz placebo.

W badaniu DAPA-HF obejmującym pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową — 2 368 pacjentów było leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 2 368 pacjentów otrzymywało placebo z medianą obserwacji wynoszącą 18 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała osoby niezależnie od rozpoznania T2DM oraz pacjentów z eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m². SAE w postaci ostrego uszkodzenia nerek odnotowano u 23 pacjentów (1,0%) w grupie leczonej dapagliflozyną oraz u 46 (1,9%) w grupie placebo ($p=0,007$) [25]. W badaniu DAPA-HF wartość eGFR uległa zmniejszeniu w obserwacji czasowej zarówno w grupie leczonej dapagliflozyną, jak i w grupie otrzymującej placebo. Początkowo średnie wartości eGFR uległy obniżeniu o -4,3 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej dapagliflozyną a w grupie otrzymującej placebo o -1,1 ml/min/1,73 m². Po 20 miesiącach zmiana eGFR względem wartości wyjściowych była podobna w grupach terapeutycznych: -5,3 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej dapagliflozyną i -4,5 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej placebo.

Pomimo udowodnionego działania nefroprotekcynnego inhibitorów SGLT-2 zaleca się monitorowanie stężenia kreatyniny w surowicy krwi i wartości eGFR w trakcie farmakoterapii tym lekiem. Rzadkim powikłaniem stosowania inhibitorów SGLT-2 może też być wystąpienie euglikemicznej kwasicy ketonowej u chorych z T2DM. Dlatego należy edukować pacjenta w zakresie konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku wielomoczu, nasilonych nudności i/lub wymiotów bólu brzucha, silnego pragnienia, szybkich i głębokich oddechów połączonych ze „słodkim”, owocowym zapachem oddechu — w takich przypadkach, po niezwłocznej konsultacji z lekarzem, leczenie inhibitorami SGLT-2 powinno być przerwane. Leki te powinny być czasowo odstawiane również w trakcie okresów postu np. przed zabiegami chirurgicznymi. Przeciwwskazane jest nadużywanie alkoholu oraz stosowanie diet ketogenicznych.

Wskazania do stosowania Dapagliflozyny wg aktualnie obowiązującego w Europie ChPL [43,44]:

Dapagliflozyna jest wskazana:

- u dorosłych pacjentów w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej T2DM, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne zarówno w monoterapii, przy braku tolerancji na metforminę, jak w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu T2DM.
- w leczeniu niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy typu 1 jako uzupełnienie insuliny u pacjentów z BMI ≥ 27 , gdy sama insulina nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii pomimo optymalnej insulinoterapii (dapagliflozyna 5 mg)
- u osób dorosłych w leczeniu objawowej HFrEF

W HFrEF zalecana jest podawanie dawki 10 mg dapagliflozyny raz na dobę w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w HF. Nie ma konieczności zmiany dawki w związku z zaburzeniami czynności nerek. Jednakże doświadczenie ze stosowaniem dapagliflozyny w leczeniu HFrEF u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1.73 m²) jest ograniczone, podobnie jak doświadczenia ze stosowaniem dapagliflozyny u pacjentów w IV klasie według NYHA.

**MIEJSCE STOSOWANIA DAPAGLIFLOZINY W LECZENIU NIEWYDOLNOŚCI SERCA —
POPULACJE PACJENTÓW**

Wyniki badanie DAPA-HF ogłoszone podczas Europejskiego Kongresu Kardiologicznego w Paryżu w dniu 1 września 2019 i równoległe opublikowane w *New England Journal of Medicine*, stanowią podstawę do stosowania dapagliflozyny u bardzo szerokiej populacji nie tylko u chorych z T2DM i HFrEF, ale także chorych z HFrEF bez T2DM. DAPA-HF to niewątpliwie kolejne przełomowe badanie dokumentujące skuteczność nowej grupy leków w leczeniu HF i kolejna nadzieja na poprawę rokowania pacjentów z HFrEF.

Do leczenia dapagliflozyną zgodnie z kryteriami włączenia do DAPA-HF można zakwalifikować dorosłych pacjentów z rozpoznaniem klinicznym HF w klasie czynnościowej NYHA II-IV i frakcją wyrzucania lewej komory nie przekraczającą 40% oraz podwyższonymi stężeniami NT-proBNP. Wartość eGFR nie powinna być niższa niż 30 ml/min/1.73 m². Należy zwrócić uwagę na to, że wartość eGFR sporej liczby pacjentów z HF jest niższa od 60 ml/min/1.73 m². W badaniu DAPA-HF odsetek ten sięgał 41%. Poszerzenie wskazań w badaniu DAPA-HF pozwoliło na kwalifikację do leczenia także chorych z upośledzoną czynnością nerek, o ile eGFR nie byłby niższy niż 30 ml/min/1.73 m². Bezpieczeństwo i korzyści z zastosowania dapagliflozyny u chorych z różnego stopnia niewydolnością nerek potwierdziło badanie DAPA-CKD [45]. W zaakceptowanych w Stanach Zjednoczonych przez FDA rekomendacjach zaproponowano także postępowanie uwzględniające w wyborze dawki dapagliflozyny zależność od czynności nerek (Tabela 7).

Od opublikowania ostatnich wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia niewydolności serca minęło prawie 5 lat. W tym czasie pojawiły się wyniki nowych badań klinicznych w tym także z SGLT-2 poszerzające naszą wiedzę na temat ich stosowania w różnych grupach chorych także u chorych z niewydolnością serca. Dlatego eksperci Europejskiej Asocjacji Niewydolności Serca opublikowali stanowisko dotyczące stosowania inhibitorów SGLT-2 w HFrEF [46]. W oparciu o dostępne dowody, inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna), można zalecić w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z T2DM z ustaloną chorobą s-n lub z wysokim ryzykiem s-n. Stanowisko to nie obejmowało opublikowanych ostatnich badań DAPA-HF z dapagliflozyną i EMPEROR-Reduced z empagliflozyną. Wyniki ostatnich CVOT z lekami przeciwcukrzycowymi wzbogaciły naszą wiedzę terapeutyczną i doprowadziły do zmian zarówno w wytycznych klinicznych, jak i w rejestracjach leków. Inhibitory SGLT-2 (dapagliflozyna, empagliflozyna) są nową grupą leków o przełomowym znaczeniu dla leczenia pacjentów z HF. Zebrane informacje pozwolą na ich wysokie umieszczenie w hierarchii leków zmieniających naturalny przebieg HF.

PRAKTYCZNE WSKAZÓWKI DOTYCZĄCE STOSOWANIA DAPAGLIFLOZYNY

Badania ostatnich lat wskazują, że inhibitory SGLT-2 będą jedną z głównych grup leków stosowanych u chorych z HFrEF. Jak dotychczas dapagliflozyna, oprócz ARNI, ACEI (lub ARB), MRA oraz β -adrenolityków jako jedyna z inhibitorów SGLT-2 ma udowodnioną skuteczność w poprawie rokowania w zakresie śmiertelności u chorych z HFrEF. Podsumowując wyżej przedstawione dane, chcielibyśmy nakreślić kilka praktycznych, klinicznych komentarzy dotyczących stosowania dapagliflozyny u chorych z HFrEF.

Zgodnie z ChPL dapagliflozynę stosuje się raz dziennie w dawce 10 mg. Może być ona przyjmowana o każdej porze dnia, niezależnie od spożywanych posiłków (łącznie z posiłkiem lub pomiędzy nimi). W terapii T2DM stosowanie dapagliflozyny może odbywać się w monoterapii lub w połączeniu z innym lekiem przeciwcukrzycowym. Ważne jest, aby skutecznie dobrać populację chorych u których zastosujemy dapagliflozynę.

Najważniejsza charakterystyka kliniczna chorych, u których warto rozważyć zastosowanie dapagliflozyny:

- HFrEF z EF \leq 40% [25]
- II do IV klasa czynnościowa wg NYHA [25]
- obecność T2DM lub jej brak [25][44]
- chorzy otrzymujący standardową terapię tj. β -adrenolityk i/lub inhibitorem układu RAS (ACEI/ARB lub ARNI), oraz MRA jeśli zalecane [25]
- dapagliflozynę można dodawać do każdej terapii leczenia HF [25]
- klirens kreatyniny dla inhibitorów SGLT-2 powinien wynosić \geq 30 ml/min/1,73 m² [33,37]

Funkcję nerek za pomocą oceny klirensu kreatyniny należy oceniać zgodnie z poniższym schematem:

- przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną, a następnie przynajmniej raz w roku

- przed wdrażaniem leków mogących zaburzać czynność nerek, a następnie okresowo przez cały czas leczenia

Stosowanie dapagliflozyny jest korzystne podczas zażywania leków rekomendowanych w leczeniu HFrEF. Warto podkreślić, że populacja pacjentów w badaniu DAPA-HF była leczona optymalnie — 94% otrzymywało odpowiednio leki z grup: ACEI / ARB / ARNI (w tym sam ARNI — 11%), 71% MRA oraz 96% β -adrenolityk. Większość (93%) chorych była leczona moczopędnie. Na początku badania — 38% pacjentów otrzymujących ACEI lub ARB oraz 52% pacjentów otrzymujących β -adrenolityk przyjmowało $\geq 50\%$ dawek docelowych. Również znaczna część pacjentów (96%) była leczona ≥ 2 lekami spośród: 1) ACEI / ARB / ARNI; 2) β -adrenolitykiem i/lub 3) MRA, w tym 65% pacjentów zażywało wszystkie trzy klasy wyżej wymienionych leków. Dapagliflozyna działała synergistycznie z rekomendowanymi przez wytyczne lekami w HFrEF niezależnie od stosowanej terapii oraz wielkości dawki docelowej przyjmowanych leków [25].

Ta istotna w praktyce klinicznej obserwacja, że efekt dapagliflozyny był niezależny od podstawowej terapii lekowej, potwierdza przekonanie, że inhibitory SGLT-2 działają w sposób mechanistycznie niezależny i komplementarny w stosunku do innych terapii HFrEF. Podobnie, dawkowanie podstawowych terapii lekowych i stosowanie w terapii urządzeń wszczepialnych (np. ICD lub CRT) nie wpływa na działanie dapagliflozyny, co sugeruje dodatkową korzyść niezależnie od zoptymalizowanej farmakoterapii HFrEF lub zastosowania w terapii urządzenia.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) w dniu 15-go października 2020 roku wydał pozytywną opinię dla dapagliflozyny dotyczącą wskazania w HF, a w listopadzie 2020 roku dapagliflozyna została zarejestrowana w Europie a tym samym w Polsce do leczenia chorych z HFrEF we wskazaniu: leczenie objawowej przewlekłej HFrEF u dorosłych [44][43]

Piśmiennictwo:

- [1] World Health Organization, The World Health Report 2008. Primary Health Care. http://www.who.int/whr/2008/whr08_en.pdf (dostęp z 09.09.2020). 2008.
- [2] GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global , regional , and national incidence , prevalence , and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries , 1990 – 2016 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 2017;390:1990–2016.
- [3] Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, Cushman M, Delling FN, Deo R. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018.
- [4] Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JCM, Stricker BHC. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure: The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004;25:1614–9.
- [5] Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol* 2008;101:1016–22.
- [6] Nessler J, Kozierekiewicz A, Gackowski A, Ponikowski P, Hryniewiecki T, Gruchała M, Gąsior M, Grodzicki T, Kaźmierczak J, Legutko J, Leszek P, Miłkowski M, Rozentryt P, Sierpiński R, Straburzyńska-Migaj E, Śliwczyński A, Uchmanowicz EI, Windak A, Witkowski A, Zapaśnik A, Szumowski Ł. Comprehensive Heart Failure Care pilot study: starting point and expected developments. *Kardiol Pol* 2019;77:994–9.
- [7] Cheng YJ, Imperatore G, Geiss LS, Saydah SH, Albright AL, Ali MK, Gregg EW. Trends and disparities in cardiovascular mortality among US adults with and without self-reported diabetes, 1988–2015. *Diabetes Care* 2018;41:2306–15.
- [8] Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF

- Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15:808–17.
- [9] Ewa Straburzyńska-Migaj, Jadwiga Nessler, Andrzej Gackowski PR. Niewydolność serca w Polsce – raport 2016. *Mater. Inf. Sekc. Niewydolności Serca PTK*, 2016.
- [10] OECD Indicators. *Health at a Glance 2017*. 2017.
- [11] OECD Indicators. *Health at a Glance 2019*. 2019.
- [12] Ministerstwo Zdrowia. *Mapy potrzeb zdrowotnych* - <http://mpz.mz.gov.pl/mapy-kardiologiczne/#tab-2018>; dostęp z dnia 15.09.2020 2018.
- [13] Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, Coutts A, Wilde K, Burton C, Kadam UT, Kwok CS, Clark AB, Murchie P, Buchan I, Hannaford PC, Myint PK. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1095–104.
- [14] Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Roalfe AK, Lay-Flurrie S, Jones NR, Marshall T, Hobbs FDR. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study. *BMJ* 2019;364.
- [15] Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:591–602.
- [16] Chamberlain AM, Sauver JLS, Gerber Y, Manemann SM, Boyd CM, Dunlay SM, Rocca WA, Rutten LJF, Jiang R, Weston SA. Multimorbidity in heart failure: a community perspective. *Am J Med* 2015;128:38–45.
- [17] Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, Paulus WJ, Komajda M, Cosentino F, De Boer RA. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:853–72.
- [18] Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: An update. *Diabetes Care* 2004;27:1879–84.
- [19] Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, Paulus WJ, Komajda M, Cosentino F, de Boer RA, Farmakis D, Doehner W, Lambrinou E,

- Lopatin Y, Piepoli MF, Theodorakis MJ, Wiggers H, Lekakis J, Mebazaa A, Mamas MA, Tschöpe C, Hoes AW, Seferović JP, Logue J, McDonagh T, Riley JP, Milinković I, Polovina M, van Veldhuisen DJ, Lainscak M, Maggioni AP, Ruschitzka F, McMurray JJV. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:853–72.
- [20] Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, Deanfield J, Smeeth L, Timmis A, Hemingway H. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: A cohort study in 1·9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:105–13.
- [21] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, Van Der Meer P. Wytuczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. *Kardiol Pol* 2016;74:1037–147.
- [22] Bernard Zinman, Christoph Wanner, John M. Lachin, David Fitchett, Erich Bluhmki, Stefan Hantel, Michaela Mattheus TD, Odd Erik Johansen, Hans J. Woerle, Uli C. Broedl SEI. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015:1–12.
- [23] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–57.
- [24] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Nguyễn V, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–57.
- [25] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Lohlavek JB, Bohm M, Chiang CE, Chopra VK,

- De Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukat A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjostrand M, Langkilde AM. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008.
- [26] Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi D-J, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Juanatey JRG, Kaul S, Rocca H-PB-L, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde M-F, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, F. Zannad. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020:1–12.
- [27] Verma S, McMurray JJ V. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018;61:2108–17.
- [28] Shimo N, Matsuoka T, Kaku K. Beneficial effects of sodium – glucose cotransporter 2 inhibitors for preservation of pancreatic β -cell function and reduction of insulin resistance. *J Diabetes* 2017;9:219–25.
- [29] Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZI. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016;134:752–72.
- [30] Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018;94:26–39.
- [31] Tamargo J. Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure: potential mechanisms of action, adverse effects and future developments. *Eur Cardiol Rev* 2019;14:23.
- [32] Lam CSP, Karasik A, Cavender M, Kohsaka S, Norhammar A, Thuresson M, Chen H, Wittbrodt E, Fenici P, Kosiborod M. Initiation of sodium glucose cotransporter-2

- inhibitors versus other glucose lowering drugs and risk of hospitalization for heart failure and death in patients with type 2 diabetes with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1705.
- [33] Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri H V., Johansson I, Juni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Ostgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferovic PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące cukrzycy i stanu przedcukrzycowego współistniejących z chorobami sercowo- naczyniowymi opracowane we współpracy z Europejskim Towarzystwem Badań nad Cukrzycą (2019). *Kardiologia Polonica* 2019;7–81.
- [34] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Hieke S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28.
- [35] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, De Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–306.
- [36] Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, Kuder J, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Bonaca MP, Ruff CT, Desai AS, Goto S, Johansson PA, Gause-Nilsson I, Johanson P, Langkilde AM, Raz I, Sabatine MS, Wiviott SD. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019;139:2528–36.
- [37] McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Bengtsson O, Selvén M, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail* 2019;21:665–75.

- [38] Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City cardiomyopathy questionnaire: A new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1245–55.
- [39] Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, Nicolau JC, Merkely B, Kitakaze M, Demets DL, Inzucchi SE, Køber L, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Solomon SD, Bengtsson O, Lindholm D, Niklasson A, Sjöstrand M, Langkilde AM, McMurray JJV. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results from the DAPA-HF Trial. *Circulation* 2020:90–9.
- [40] Docherty KF, Jhund PS, Anand I, Bengtsson O, Böhm M, de Boer RA, DeMets DL, Desai AS, Drozd J, Howlett J, Inzucchi SE, Johanson P, Katova T, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Lindholm D, Martinez FA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Ponikowski P, Sabatine MS, Sjöstrand M, Solomon SD, Tereshchenko S, Verma S, McMurray JJV. Effect of Dapagliflozin on Outpatient Worsening of Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of DAPA-HF. *Circulation* 2020.
- [41] Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde A-M, Wheeler DC. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020:1–11.
- [42] Heerspink HJL, Stefansson B V., Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou FF, Lindberg M, McMurray J, van Bui P, et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:274–82.
- [43] Charakterystyka produktu leczniczego FORXIGA 10 mg. 2020.
- [44] European Medicines Agency; Forxiga dapagliflozin.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/forxiga-1>
(Dostęp z 9112020) 2020;1:1–2.

- [45] Wheeler DC, Stefansson B V, Batiushin M, Bilchenko O, Cherney DZI, Chertow GM, Douthat W, Dwyer JP, Escudero E, Pecoits-filho R, Greene T, Haller H, Hou FF, Kang S, Isidto R, Khullar D, Mark PB, McMurray JJ V, Kashihara N. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant* 2020;1–12.
- [46] Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, Filippatos G, Huelsmann M, Jhund PS, Polovina MM, Komajda M, Seferović J, Sari I. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:196–213.
- [47] FORXIGA (dapagliflozin) full prescription information 2020.

TABELE

Tabela 1. Wyniki u pacjentów z zachowaną lub zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory w momencie inicjacji leków w badaniu CVD-Real [32].

Zdarzenie	Podgrupa EF	Liczba zdarzeń (IR/100 PY)		Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość P
		Inhibitor SGLT-2	oGLD		
hHF	Zachowana (N=4834) ^a	45 (0.6)	62 (0.9)	0.71 (0.48-1.04)	0.08
	Obniżona (N=473) ^b	24 (3.6)	32 (0.5)	0.73 (0.43-1.22)	0.229
	Razem	69 (0.9)	94 (1.2)	0.72 (0.53-0.98)	0.036
ACD	Zachowana (N=4834) ^a	69 (0.9)	127 (1.8)	0.53 (0.40-0.72)	< 0.001
	Obniżona (N=473) ^b	12 (1.7)	31 (4.7)	0.38 (0.19-0.73)	0.004
	Razem	81 (1.0)	158 (2.0)	0.50 (0.38-0.66)	≤ 0.001
hHF lub ACD	Zachowana (N=4834) ^a	102 (1.4)	181 (2.5)	0.55 (0.43-0.70)	0.036
	Obniżona (N=473) ^b	34 (5.1)	54 (8.5)	0.61 (0.40-0.93)	0.022
	Razem	136 (1.7)	235 (3.0)	0.57 (0.46-0.70)	< 0.001

ACD, zgon z jakiegokolwiek przyczyny; CI, przedział ufności; EF, frakcja wyrzutowa; hHF, hospitalizacja z powodu niewydolności serca; HR, wskaźnik ryzyka; IR, częstość

występowania; oGLDs, inne leki obniżające stężenie glukozy; PY, pacjento-lata; SGLT-2, kotransporter sodowo-glukozowy typu 2;

^a N=4834 dla podgrupy z zachowaną EF inicjującej inhibitor SGLT-2 i n=4834 dla podgrupy ze zredukowaną EF inicjującej oGLD;

^b N=473 dla podgrupy z zachowaną EF inicjującej inhibitor SGLT-2 i n=473 dla podgrupy ze zredukowaną EF inicjującej oGLD.

Tabela 2. Badanie DECLARE-TIMI 58 — predefiniowana analiza populacji HF.

Zdarzenie	Dapagliflozyna 10 mg (n/N)	Placebo (n/N)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość P
Zgon s-n lub hHF				
HFrEF	59/318	95/353	0.62 (0.45-0.86)	0.046
Brak HFrEF	358/8264	401/8225	0.88 (0.76-1.02)	
HF bez znanej obniżonej EF	92/662	99/654	0.88 (0.66-1.17)	
Bez wywiadu HF	266/7602	302/7571	0.88 (0.74-1.03)	
hHF				
HFrEF	41/318	63/353	0.64 (0.43-0.95)	0.449
Brak HFrEF	171/8264	223/8225	0.76 (0.62-0.92)	
HF bez znanej obniżonej EF	51/662	67/654	0.72 (0.50-1.04)	
Bez wywiadu HF	120/7602	156/7571	0.77 (0.60-0.97)	
Zgon s-n				
HFrEF	25/318	47/353	0.55 (0.34-0.90)	0.012
Brak HFrEF	220/8264	202/8225	1.08 (0.89-1.31)	
HF bez znanej obniżonej EF	54/662	38/654	1.41 (0.93-2.13)	
Bez wywiadu HF	166/7602	164/7571	1.01 (0.81-1.25)	
Zgon z dowolnej przyczyny				
HFrEF	38/318	68/353	0.59 (0.40-0.88)	0.016
Brak HFrEF	91/8264	502/8225	0.97 (0.86-1.10)	

Zdarzenie	Dapagliflozyna 10 mg (n/N)	Placebo (n/N)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość P
HF bez znanej obniżonej EF	84/662	81/654	1.02 (0.75-1.38)	
Bez wywiadu HF	407/7602	421/7571	0.96 (0.84-1.10)	

Skróty: s-n, sercowo-naczyniowy; EF, frakcja wyrzutowa; HF, niewydolność serca; HFrEF = niewydolność serca z obniżoną EF; hHF, hospitalizacja z powodu niewydolności serca; HR, wskaźnik ryzyka; ^ap dla interakcji odnosi się do interakcji pomiędzy pacjentami z rozpoznaną HFrEF oraz bez HFrEF.; n- liczba zdarzeń sercowo-naczyniowych; N- liczba pacjentów w analizowanej grupie.

Tabela 3. Charakterystyka grup pacjentów otrzymujących dapagliflozyną i placebo w badaniu DAPA-HF.

Charakterystyka	Dapagliflozyna (N=2373)	Placebo (N=2371)
Wiek, średnia + SD (lata)	66.2+11.0	66.5+10.8
LVEF, średnia + SD, %	31.2+6.7	30.9+6.9
Klasa NYHA, %		
II	67.7	67.4
III	31.5	31.7
IV	0.8	1.0
NT-proBNP, mediana (IQR), (pg/mL)	1428 (857-2655)	1446 (857-2641)
Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi, średnia + SD (mmHg)	122.0+16.3	121.6+16.3
eGFR, średnia ± SD (mL/min/1,73 m ²)	66.0±19.6	65.5±19.3

Charakterystyka	Dapagliflozyna (N=2373)	Placebo (N=2371)
Podstawowa farmakoterapia HF, %		
Diuretyk	93.4	93.5
ACEI	56.1	56.1
ARB	28.4	26.7
Sakubitryl/Walsartan	10.5	10.9
β-bloker	96.0	96.2
Antagonista receptora mineralokortykoidowego	71.5	70.6
Naparstnica	18.8	18.6
ICD _a	26.2	26.1
CRT _b	8.0	6.9

Skróty: ACEi, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB, bloker receptora angiotenzyny; CRT, terapia resynchronizująca; eGFR, szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej; ICD, wszczepialny kardiowerter-defibrylator; IQR, zakres międzykwartylowy, LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; NT-proBNP, N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B; NYHA, New York Heart Association; SD, odchylenie standardowe.

a- Włączając wszczepialny kardiowerter-defibrylator lub terapię resynchronizującą serca z defibrylatorem;

b- Włączając terapię resynchronizującą serca z defibrylatorem lub bez.

Tabela 4. Wyniki dotyczące złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego według predefiniowanych podgrup pacjentów w badaniu DAPA-HF.

Podgrupa (n/N)	Dapagliflozyna (N=2373)		Placebo (N=2371)	HR (95% CI)
Wszyscy pacjenci	386/2373		502/2371	0.74 (0.65-0.85)
Wiek				
≤65 lat	162/1032		196/998	0.78 (0.63-0.96)
>65 lat	224/1341		306/1373	0.72 (0.60-0.85)
Płeć				
Mężczyzna	307/1809		406/1826	0.73 (0.63-0.85)
Kobieta	79/564		96/545	0.79 (0.59-1.06)
Rasa				
Biała	275/1662		348/1671	0.78 (0.66-0.91)
Czarną	26/122		32/104	0.62 (0.37-1.04)
Azjatycka	78/552		118/564	0.64 (0.48-0.86)
Inne	7/37		4/32	NR
Region geograficzny				
Azja	77/543		114/553	0.65 (0.49-0.87)

Podgrupa (n/N)	Dapagliflozyna (N=2373)		Placebo (N=2371)	HR (95% CI)
Europa	193/1094		218/1060	0.84 (0.69- 1.01)
Ameryka Północna	54/335		73/342	0.73 (0.51- 1.03)
Ameryka Południowa	62/401		97/416	0.64 (0.47- 0.88)
Klasa NYHA				
II	190/1606		289/1597	0.63 (0.52- 0.75)
III lub IV	196/767		213/774	0.90 (0.74- 1.09)
LVEF				
≤Mediana	222/1230		307/1239	0.70 (0.59- 0.84)
>Mediana	164/1143		195/1132	0.81 (0.65- 0.99)
NT-proBNP				
≤Mediana	100/1193		155/1179	0.63 (0.49- 0.80)
>Mediana	286/1179		347/1191	0.79 (0.68- 0.92)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca				
Tak	195/1124		279/1127	0.67 (0.56- 0.80)
Nie	191/1249		223/1244	0.84 (0.69- 1.01)

Podgrupa (n/N)	Dapagliflozyna (N=2373)		Placebo (N=2371)	HR (95% CI)
				1.01)
MRA podczas włączenia pacjenta do badania				
Tak	281/1696		361/1674	0.74 (0.63– 0.87)
Nie	105/677		141/697	0.74 (0.57– 0.95)
Migotanie/trzepotanie przedsionków				
Tak	109/569		126/559	0.82 (0.63– 1.06)
Nie	277/1804		376/1812	0.72 (0.61– 0.84)
Główna przyczyna niewydolności serca				
Niedokrwienna	223/1316		289/1358	0.77 (0.65– 0.92)
Nie niedokrwienna lub nieznana	163/1057		213/1013	0.71 (0.58– 0.87)
Wskaźnik masy ciała				
<30	259/1537		320/1533	0.78 (0.66– 0.92)
≥30	127/834		182/838	0.69 (0.55– 0.86)

Podgrupa (n/N)	Dapagliflozyna (N=2373)		Placebo (N=2371)	HR (95% CI)
Wyjściowy wskaźnik eGFR (mL/min/1,73 m²)				
<60	191/962		254/964	0.72 (0.59– 0.86)
≥60	195/1410		248/1406	0.76 (0.63– 0.92)

Skróty: eGFR, szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; HR, współczynnik ryzyka; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MRA, antagonistą receptora mineralokortykoidowego; n, liczba pacjentów; N, całkowita liczba pacjentów; NT-proBNP, N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B; NR, nie raportowano; NYHA, New York Heart Association.

Tabela 5. Działania niepożądane w podgrupie pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy w badaniu DAPA-HF. Zmodyfikowano za *McMurray J. zaprezentowane w trakcie: AHA Scientific Sessions; Listopad 16-18, 2019; Philadelphia, USA; oraz McMurray JJV i wsp. N Engl J Med. 2019).*

Zdarzenia, %	Cukrzyca typu 2			Bez cukrzycy typu 2		
	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo	Wartość P	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo	Wartość P
Dowolne ciężkie AE	41,7	48,3	0,002	34,6	36,9	0,24
AE prowadzące do przerwania leczenia	4	5,4	0,15	5,3	4,5	0,41
Pozostałe istotne AE						
Niedobór płynów	7,8	7,8	1	7,3	6,1	0,24
AE związane z nerkami	8,5	8,7	0,94	4,8	6	0,19
Złamanie	2,1	2,4	0,66	2,1	1,9	0,78
Amputacja	1,1	0,8	0,66	0,1	0,2	N.d.
Epizod poważnej hipoglikemii	0,4	0,4	N.d.	0	0	N.d.

Cukrzycowa kwasica ketonowa	0,3	0	N.d.	0	0	N.d.
-----------------------------------	-----	---	------	---	---	------

Skróty: AE, zdarzenia niepożądane; N.d., nie dotyczy.

Tabela 6. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania – w grupie dapagliflozyny (Zmodyfikowano za: *Wiviott SD i wsp. Article and supplementary appendix online ahead of print. New Engl J Med. 2018*; badanie DECLARE populacja pacjentów z T2DM).

Zdarzenie niepożądane, n (%)	Dapagliflozyna (n=8 574)	Placebo (n=8 569)
Nowotwory złośliwe	481 (5,6)	486 (5,7)
Rak pęcherza moczowego	26 (0,3)	45 (0,5)
Zdarzenia dotyczące wątroby	82 (1,0)	87 (1,0)
Ciężkie hipoglikemie	58 (0,7)	83 (1,0)
Złamania	457 (5,3)	440 (5,1)
Ostra niewydolność nerek	125 (1,5)	175 (2,0)
Objawy zmniejszenia objętości płynu w ustroju	213 (2,5)	207 (2,4)
Reakcje nadwrażliwości	32 (0,4)	36 (0,4)
Zakażenia układu moczowego	127 (1,5)	133 (1,6)
Zakażenia narządów płciowych	76 (0,9)	9 (0,1)
Cukrzycowa kwasica ketonowa	27 (0,3)	12 (0,1)
Amputacje	123 (1,4)	113 (1,3)
Zgorzel Fourniera	1 (0,01)	5 (0,06)

Dane przedstawiono jako: liczba pacjentów (procent).

Tabela 7. Zalecenia dotyczące dawkowania dapagliflozyny u pacjentów w zależności od czynności nerek [47].

Leczenie / populacja pacjentów	Zalecane dawkowanie na podstawie eGFR (ml/min/1,73 m ² , wg CKD-EPI)			
	≥ 45	30 - <45	< 30	ESDR/ Dializa
Stosuj do kontroli glikemii u pacjentów z T2D	Bez modyfikacji dawki	Nie zalecane	Przeciwwskazane	
Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hHF u pacjentów z T2DM, z ChS-N lub wieloma czynnikami ryzyka s-n	Bez modyfikacji dawki	Brak danych żeby poprzeć rekomendacje dawkowania		Przeciwwskazane
Aby zmniejszyć ryzyko zgonu z przyczyn s-n i hHF u pacjentów z HFrEF, z T2DM lub bez	Bez modyfikacji dawki		Brak danych żeby poprzeć rekomendacje dawkowania	Przeciwwskazane

Skróty: ChS-N, choroby sercowo-naczyniowe; eGFR, szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej wyliczony według wzoru CKD-EPI; ESDR, schyłkowa niewydolność nerek; hHF, hospitalizacja z powodu niewydolności serca; s-n, sercowo-naczyniowe, T2DM, cukrzyca typu 2.