

Maria Boszko, Paweł Balsam

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Nowe możliwości zapobiegania wielochorobowości. Co nam daje wczesne zastosowanie dapagliflozyny

Wstęp

Niewydolność serca (*heart failure* – HF) to stan, w którym zaburzenia czynności serca prowadzą do zmniejszenia pojemności minutowej w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek lub odpowiednia pojemność minutowa jest utrzymywana dzięki zwiększonemu ciśnieniu napełniania jam serca. Skutkuje to wystąpieniem objawów klinicznych, takich jak duszność, pogorszenie tolerancji wysiłku, męczliwość.

Najczęściej stosowany podział HF opiera się na wartości frakcji wyrzutowej (*ejection fraction* – EF). Na tej podstawie wyróżnia się trzy typy: EF \leq 40% – niewydolność serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową (*heart failure with reduced ejection fraction* – HFrEF), EF 41–49% – niewydolność serca z łagodnie zmniejszoną frakcją wyrzutową (*heart failure with mildly reduced ejection fraction* – HFmrEF), EF \geq 50% – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (*heart failure with preserved ejection fraction* – HFpEF). Przyczyny i mechanizmy prowadzące do HF różnią się w zależności od typu choroby.

W przebiegu HFrEF dochodzi do osłabienia skurczu lewej komory, co prowadzi do zbyt niskiej pojemności minutowej w stosunku do zapotrzebowania. Obserwuje się zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego i przebudowę lewej komory. Za wy-

stąpienie HFpEF odpowiadają przede wszystkim choroba niedokrwienna serca (2/3 przypadków, np. HF na skutek przebytego zawału serca), źle leczone nadciśnienie tętnicze, wady zastawkowe i kardiomiopatie.

Z kolei HFpEF charakteryzuje się znaczną heterogennością patofizjologiczną. Obserwuje się zmniejszenie napełniania lewej komory. Tym samym pomimo prawidłowej EF pojemność minutowa jest obniżona. Przy zachowanej kurczliwości mięśnia sercowego ściany jam serca są sztywne i pogrubiałe. HFpEF typowo rozwija się na podłożu nadciśnienia tętniczego (szczególnie z towarzyszącym przerostem lewej komory), choroby niedokrwiennej serca, cukrzycy, a także kardiomiopatii restrykcyjnej (np. w przebiegu amyloidozy). Ten typ HF częściej występuje u kobiet, osób w podeszłym wieku i obciążonych otyłością.

Liczbę chorych z HF w Polsce szacuje się na ok. 1,24 mln, co stanowi aż 3,2% populacji [1]. Schorzenie to jest uznawane za jedną z najczęstszych przyczyn zgonów w Polsce. Z uwagi na starzenie się społeczeństwa i wzrost częstości występowania predysponujących schorzeń, takich jak choroba wieńcowa i nadciśnienie tętnicze, można się spodziewać, że liczba chorych w najbliższych latach będzie się stopniowo zwiększać.

Epidemiologia i rokowanie

Mimo opracowania strategii terapeutycznych o udowodnionej skuteczności w zmniejszaniu ryzyka zgonu pacjenci z HF nadal nie są optymalnie leczeni. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi ok. 50% [2]. Należy przy tym podkreślić, że HF ma gorsze rokowanie niż niektóre nowotwory złośliwe. Dodatkowo przeżywalność istotnie się zmniejsza po każdym kolejnym epizodzie zaostrzenia, będącym najczęściej wynikiem nieodpowiedniej kontroli choroby, także w zakresie farmakoterapii. Po rozpoznaniu HF pacjenci są hospitalizowani przeciętnie raz w roku, a największe ryzyko występuje w początkowym okresie leczenia.

W Polsce co czwarty chory wymaga ponownej hospitalizacji w ciągu miesiąca od wypisu ze szpitala [3]. Z tego względu schorzenie to stanowi istotne obciążenie finansowe dla systemu ochrony zdrowia. Szacuje się, że koszty leczenia HF w Polsce w ciągu ostatnich 5 lat zwiększyły się o ok. 125% [1]. W 2019 r. na same hospitalizacje przeznaczono aż 1,6 mld zł.

Farmakoterapia niewydolności serca

Optymalna farmakoterapia stanowi podstawę postępowania z pacjentami z HF i jest kluczem do redukcji kosztów związanych z tą chorobą. Najważniejszymi filarami leczenia są następujące grupy leków: inhibitory konwertazy angiotensyny (*angiotensin-converting-enzyme inhibitor* – ACEi), sartany – antagoniści receptora angiotensyny II (*angiotensin receptor blocker* – ARB), inhibitory neprylizyny i antagoniści receptora angiotensyny (*angiotensin receptor neprilysin inhibitor* – ARNI), β -adrenolityki, antagoniści receptora mineralokortykoidowego (*mineralocorticoid receptor antagonist* – MRA). Znajdują się one w I klasie zaleceń dla chorych z HFrEF, a w przypadku chorych z HFmrEF w klasie IIb. W razie retencji płynów zaleca się dodatkowo stosowanie diuretyków (klasa I). Niewątpliwym przełomem w postępowaniu z chorymi z HF było zaproponowanie dołączenia do dotychczasowych schematów leczenia fozyn, pierwotnie przeznaczonych do leczenia cukrzycy. Leki te działają jako inhibitory transporterów sodowo-glukozowych typu 2 (*sodium-glucose co-transporter type 2* – SGLT-2). Hamowanie reabsorpcji glukozy w cewkach proksymalnych nerek prowadzi do glikozurii, co z jednej strony przekłada się na obniżenie poziomu glikemii (i redukcję masy ciała), a z drugiej wywołuje nasiloną diurezę i w konsekwencji spadek ciśnienia tętniczego krwi.

Badania dotyczące fozyn

W celu ustalenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fozyn zaplanowano przeprowadzenie szeregu badań klinicznych.

Celem wieloośrodkowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania DAPA-HF była ocena wpływu zastosowania dapagliflozyny (10 mg/dobę) jako dodatku do standardowej terapii na chorobowość i rokowanie pacjentów z przewlekłą HFrEF (EF \leq 40%) w porównaniu z placebo [4]. Badanie objęło 4744 pacjentów spełniających poniższe kryteria włączenia: wiek \geq 18 lat, eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m², rozpoznanie objawowej HFrEF (NYHA II–IV) od co najmniej 2 miesięcy, EF \leq 40% w ciągu ostatnich 12 miesięcy, zwiększone stężenie NT-proBNP, stabilne standardowe leczenie HFrEF. Wśród badanych 76% stanowili mężczyźni, średni wiek populacji wynosił ok. 66 lat. Większość pacjentów włączonych do badania stanowili chorzy w klasie NYHA II (68%), średnia EF wynosiła 31%. Mniej niż połowa pacjentów (45%) była obciążona cukrzycą typu 2. Średni eGFR wynosił 66 ml/min/1,73 m². Pacjenci otrzymywali optymalne leczenie farmakologiczne (> 90% chorych przyjmowało β -adrenolityki, diuretyki i ACEi lub ARB, lub ARNI). Mediana czasu obserwacji wynosiła 18 miesięcy. Pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony i został zdefiniowany jako: 1) nasilenie zdarzenia związanego z HF (definiowane jako nieplanowana hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta związana z HF, wymagająca leczenia dożylnego) lub 2) zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Udowodniono, że włączenie dapagliflozyny do standardowego leczenia przełożyło się na obniżenie ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego o 26% (wystąpienie zdarzeń u 21% chorych przyjmujących placebo i 16% chorych przyjmujących dapagliflozynę). Redukcję ryzyka obserwowano nie tylko w grupie pacjentów z cukrzycą w całym spektrum stężenia HbA_{1c} (HR = 0,75; 95% CI: 0,63–0,85), lecz także u pacjentów bez cukrzycy (HR = 0,73; 95% CI: 0,60–0,88). W szczegółowej analizie składowych pierwszorzędnego punktu końcowego wykazano redukcję o 18% częstości występowania zgonów sercowo-naczyniowych (HR = 0,82; 95% CI: 0,69–0,98; $p = 0,029$) i o 17% zgonów z dowolnej przyczyny (HR = 0,83; 95% CI: 0,71–0,97). Dodatkowo wykazano redukcję o 26% ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego lub hospitalizacji, lub pilnej wizyt z powodu HF (HR = 0,74; 95% CI: 0,65–0,85; $p < 0,01$) i redukcję częstości hospitalizacji z powodu HF o 30% (HR = 0,70; 95% CI: 0,59–0,85; $p < 0,01$). Warto

podkreślić, że opisywane korzyści obserwowano wcześniej po rozpoczęciu leczenia (po 28 dniach). Efekt ten był niezależny od płci, wieku i wydolności nerek. Dodatkowo zastosowanie w DAPA-HF dapagliflozyny wpłynęło na poprawę tolerancji wysiłku fizycznego i jakości życia chorych [5].

W badaniu DELIVER oceniano możliwość wykorzystania dapagliflozyny u pacjentów z HFmrEF i HFpEF [6]. 6263 chorych randomizowano do grupy otrzymującej dapagliflozynę (10 mg/dobę) jako uzupełnienie standardowej, optymalnej terapii HF lub do grupy z placebo. Pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony i obejmował pogorszenie HF (definiowane jako nieplanowana hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. W ciągu 2,3 roku trwania badania obserwowano wystąpienie pierwszorzędowego punktu końcowego u 16,4% (512 z 3131) chorych w grupie otrzymującej dapagliflozynę i 19,5% (610 z 3132) w grupie placebo, co było równoznaczne z redukcją ryzyka o 18%. Wykazano redukcję ryzyka pogorszenia HF o 21% (368 pacjentów w grupie leczonej dapagliflozyną vs 455 w grupie placebo). Ponadto w grupie chorych otrzymujących dapagliflozynę całkowita liczba zdarzeń i nasilenie objawów były mniejsze. Podobnie jak w badaniu DAPA-HF wyniki były korzystne dla pacjentów stosujących dapagliflozynę niezależnie od obecności cukrzycy i podobne w zakresie całego badanego spektrum EF (zarówno < 60%, jak i > 60%). Warto podkreślić, że DELIVER jest uznawane za jedno z największych i najszerzych randomizowanych badań klinicznych w populacji chorych z HFmrEF i HFpEF. Moc tego badania została jednak określona dla złożonego punktu końcowego, a nie jedynie analizy wpływu dapagliflozyny na ogólną śmiertelność i zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Dodatkowych dowodów na pozytywny wpływ fozyn na rokowanie chorych z HF w zakresie całego spektrum EF dostarczyła metaanaliza obu omawianych badań (DAPA-HF i DELIVER) [7]. Przyjęto następujące punkty końcowe: zgon z dowolnej przyczyny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wszystkie hospitalizacje z powodu HF oraz złożony punkt końcowy zdefiniowany jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu (poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane). Analiza objęła 11 007 chorych. Średnia EF wynosiła 44%. W grupie pacjentów otrzymujących dapagliflozynę obserwowano redukcję ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny

aż o 10% (HR = 0,90; 95% CI: 0,82–0,99; $p = 0,03$), zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 14% (HR = 0,86, 95% CI: 0,76–0,97; $p = 0,01$) i zmniejszenie ryzyka wszystkich hospitalizacji z powodu HF o 29% (HR = 0,71; 95% CI: 0,65–0,78; $p < 0,001$).

Wytyczne ESC

Z uwagi na tak liczne dowody na korzyści płynące z dołączenia fozyn do wcześniejszych standardów leczenia w 2021 r. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (*European Society of Cardiology* – ESC) opublikowało nowe wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej HF, które zrewolucjonizowały poprzednie koncepcje farmakoterapii tej choroby z 2016 r. [8]. Inhibitory SGLT2 (kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna, ertugliflozyna, sotagliflozyna) znalazły się w I klasie zaleceń w ramach prewencji pierwotnej rozwoju HF u pacjentów z cukrzycą z grupy dużego ryzyka wystąpienia choroby układu krążenia lub z chorobą układu krążenia w celu zapobiegania hospitalizacjom z powodu HF. Leki te są również zalecane u pacjentów z HF i cukrzycą typu 2 z grupy ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w celu zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu HF, poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, schyłkowej dysfunkcji nerek i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (klasa I). Najważniejsze zalecenie dotyczy jednak pacjentów z HFrEF, u których dapagliflozyna lub empagliflozyna powinny być stosowane w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu, niezależnie od występowania cukrzycy (klasa I). W przypadku chorych z cukrzycą typu 2 i HFrEF dapagliflozyna, empagliflozyna i sotagliflozyna są zalecane w celu zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu HF i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (klasa I).

W 2023 r. podczas Kongresu ESC w Amsterdamie przedstawiono aktualizację wytycznych leczenia HF [9]. Według nowych zaleceń dapagliflozyna lub empagliflozyna powinny być stosowane nie tylko u pacjentów z HFrEF, lecz także HFmrEF i HFpEF, niezależnie od obecności cukrzycy, w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (klasa I). W ramach prewencji HF u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT2 (dapagliflozyny lub empagliflozyny) w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (klasa I).

W wytycznych zawarto kilka praktycznych uwag dotyczących stosowania flozyn. Wśród najważniejszych przeciwwskazań należy wymienić objawową hipotensję lub skurczowe ciśnienie tętnicze < 95 mm Hg, ciążę, karmienie piersią oraz eGFR < 20 ml/min/1,73 m². W codziennej praktyce często niepokój budzi niewielkie zmniejszenie eGRF w początkowym okresie leczenia. Zjawisko to jest jednak odwracalne i nie powinno stanowić podstawy do wycofania terapii. Kolejną kwestią jest ryzyko nawracających zakażeń grzybiczych narządów moczowo-płciowych związane z glikozurią (główny mechanizm działania flozyn). Z tego względu należy zwrócić pacjentom uwagę na konieczność zgłaszania objawów potencjalnej infekcji. Ryzyko hipoglikemii dotyczy głównie chorych stosujących inne leki przeciwcukrzycowe (np. insulinę, pochodne sulfonilomocznika). W takim wypadku konieczna może być modyfikacja strategii leczenia. Dodatkowo flozyny mogą nasilać diurezę. Osiągnięcie optymalnego bilansu płynów u pacjentów stosujących inhibitory SGLT2 jest kluczowe dla zapobiegania odwodnieniu, objawowej hipotonii i przednerkowej niewydolności nerek.

Podsumowanie

Inhibitory SGLT2 zajmują silną pozycję (I klasa zaleceń) w najnowszych wytycznych ESC dotyczących postępowania z pacjentami z HF. Flozyny są zalecane w prewencji pierwotnej rozwoju HF u pacjentów z cukrzycą z grupy dużego ryzyka wystąpienia choroby układu krążenia lub z już rozpoznaną chorobą układu krążenia. Dapagliflozyna i empagliflozyna znacząco zmniejszają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF w całym zakresie wartości EF i powinny być stosowane u pacjentów z HFrEF, HFmrEF i HFpEF, niezależnie od występowania cukrzycy. Jeśli pacjent jest jednak obciążony cukrzycą i należy do grupy ryzyka sercowo-naczyniowego, zaleca się stosowanie flozyn w celu zmniejszenia częstości występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych i rozwoju schyłkowej dysfunkcji nerek. Ponadto u pacjentów z cukrzycą typu 2 i współistniejącą przewlekłą chorobą nerek stosowanie dapagliflozyny zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu HF lub

zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dapagliflozyna w badaniu DAPA-CKD wykazała istotną redukcję częstości wystąpienia złożonego drugorzędowego punktu końcowego: zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizacja z powodu HF, o 29% vs placebo [10].

Piśmiennictwo

1. Niewydolność serca w Polsce. Realia, koszty, sugestie poprawy sytuacji. Kałużna-Oleksy M (red.). Instytut Innowacji i Odpowiedzialnego Rozwoju INNOWO, Warszawa 2020.
2. Yancy CW, Jessup M, Bazkurt B i wsp. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128: e240-e327.
3. Lelonek M. Niewydolność serca i powtarzające się hospitalizacje. *FoL Cardiol* 2016; 1: 37-46.
4. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE i wsp. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008.
5. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF i wsp. 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; 141: 90-99.
6. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D i wsp. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 1217-1225.
7. Desai AS, Jhund PS, Claggett BL i wsp. Effect of dapagliflozin on cause-specific mortality in patients with heart failure across the spectrum of ejection fraction: a participant-level pooled analysis of DAPA-HF and DELIVER. *JAMA Cardiol* 2022; 7: 1227-1234.
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M i wsp. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599-3726. Erratum: *Eur Heart J* 2021; 42: 4901.
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M i wsp. 2023 Focused update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023; 44: 3627-3639.
10. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R i wsp. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-1446.

Adres do korespondencji:

lek. Maria Boszko
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa
e-mail: mariaboszko@gmail.com