

KRÓL, Olgierd, GLADYSZ, Konrad, SZYDŁOWSKA, Justyna, ŻUCHNIK, Olga, KWIATKOWSKI, Piotr, CZELEJ, Magdalena, KŁOS, Aleksander, GIEROBA, Krzysztof, SZYDŁOWSKI, Marcin & ZUCHNIAK, Paweł. SGLT-2 inhibitors: new effective drugs for treatment of heart failure. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(2):55-61. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.02.007>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/41054>
<https://zenodo.org/record/7423095>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343.

Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159.

Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 21.11.2022. Revised: 28.11.2022. Accepted: 11.12.2022.

Inhibitory SGLT-2 - nowe skuteczne leki w leczeniu niewydolności serca SGLT-2 inhibitors: new effective drugs for treatment of heart failure

Olgierd Król

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

ORCID 0000-0001-6886-4997 <https://orcid.org/0000-0001-6886-4997>

E-mail: okrol96@onet.pl

Konrad Gładysz

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

ORCID 0000-0003-4935-8823 <https://orcid.org/0000-0003-4935-8823>

E-mail: konrad.gladyszke@gmail.com

Justyna Szydłowska

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

ORCID 0000-0002-1054-1519 <https://orcid.org/0000-0002-1054-1519>

E-mail: juszyd@gmail.com

Olga Żuchnik

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

ORCID 0000-0001-9392-1500 <https://orcid.org/0000-0001-9392-1500>

E-mail: zuchnikolga@gmail.com

Piotr Kwiatkowski

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

ORCID: 0000-0002-4466-1092 <https://orcid.org/0000-0002-4466-1092>

E-mail: piotrk1996@gmail.com

Magdalena Czelej

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny SPSK4 w Lublinie

ORCID 0000-0002-3717-4261 <https://orcid.org/0000-0002-3717-4261>

E-mail: czelejmagdalena@gmail.com

Aleksander Kłós

Studenckie Koło Naukowe Symulacji Medycznej przy Zakładzie Dydaktyki i Symulacji Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ORCID 0000-0002-9091-6754 <https://orcid.org/0000-0002-9091-6754>

E-mail: alek.klos@gmail.com

Krzysztof Gieroba

Studenckie Koło Naukowe Medycyny Ratunkowej w Lublinie przy Klinice Chirurgii Urazowej i Medycyny Ratunkowej SPSK nr 1 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ORCID 0000-0003-0121-410X <https://orcid.org/0000-0003-0121-410X>

E-mail: krzysztof.gieroba@gmail.com

Marcin Szydłowski

Studenckie Koło Naukowe przy II Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ORCID 0000-0002-5867-6172 <https://orcid.org/0000-0002-5867-6172>

E-mail: mszydowski152@gmail.com

Paweł Zuchniak

Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Jana Bożego Mieczysława Biernackiego 9, 20-400 Lublin

ORCID 0000-0002-6757-4573 <https://orcid.org/0000-0002-6757-4573>

E-mail: pzuchniak@icloud.com

Abstract

Introduction: SGLT-2 inhibitors having selectivity to sodium glucose cotransporter 2 were introduced on the market in 2012 as drugs for the pharmacotherapy of type 2 diabetes.

Aim of the work: To summarize the current state of knowledge about the drugs: SGLT-2 inhibitors and their mechanism of action and application in cardiology.

Materials and Methods: A review of the literature available in PubMed and Google Scholar database was conducted.

Results: In addition to glucosuria, the diuretic effect is caused by natriuresis. A study was conducted, after which it was deduced that the natriuretic effect of empagliflozin did not depend on the degree of renal dysfunction, and was exacerbated under the influence of loop diuretics.

SGLT-2 inhibitors reduce cardiac preload. Flozins also lead to a reduction in afterload.

The DAPA-HF study of 4744 patients with HF, taking 10 mg of dapagliflozin or placebo. The primary outcome of the study, was data in the form of death from cardiovascular causes or exacerbation of heart failure. These accounted for 16.3% in the flozin group compared to 21.2% in the control group. Adverse events were rare. Dapagliflozin was effective in 55% of subjects, in both patients and non-diabetics with type 2 diabetes.

EMPEROR-REDUCED studied the effect of taking 10 mg of emagliflozin or placebo in 3730 patients. Flozin reduced the risk of cardiovascular death and hospitalizations. Fewer deaths from any cause were also observed.

Summary: Both studies highlighted significant benefits of SGLT-2 inhibitors- they reduced the risk of death from any cause and from cardiovascular causes. The therapeutic benefits, regardless of the degree of renal dysfunction, the synergy with other drugs in heart failure, and the low number of serious side effects, led to the inclusion of flozins in the latest ESC 2021 guidelines for therapy in heart failure with reduced ejection fraction, regardless of the presence of diabetes.

Key words: heart failure, sglt-2 inhibitors, DAPA-HF, EMPEROR-REDUCED

Abstrakt

Wprowadzenie: Inhibitory SGLT-2 posiadające selektywność do kotransportera glukozowo- sodowego 2 wprowadzono na rynek w 2012 roku, jako leki w farmakoterapii cukrzycy typu 2.

Cel pracy: Podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat leków: inhibitorów SGLT-2 oraz ich mechanizmu działania oraz zastosowania w kardiologii.

Materiały i metody: Dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazie PubMed oraz Google Scholar.

Wyniki: Efekt moczopędny oprócz glukozurii, wywołany jest też natriurezą. Przeprowadzono badanie, po którym wywnioskowano, że efekt natriuretyczny empagliflozyny nie zależał od stopnia dysfunkcji nerek, nasilał się pod wpływem diuretyków pętlowych.

Inhibitory SGLT-2 zmniejszają obciążenie wstępne serca. Flozyny prowadzą również do zmniejszenia obciążenia następczego.

Badanie DAPA-HF na 4744 pacjentach z HF, przyjmujących 10 mg dapagliflozyny lub placebo. Pierwotnym rezultatem badania, były dane w postaci zgonu z przyczyn sercowo- naczyniowych lub zaostżenia niewydolności serca. W grupie pacjentów stosujących flozynę oraz w grupie przyjmującej placebo, stanowiły one odpowiednio 16,3%, wobec 21,2% z grupy kontrolnej. Zdarzenia niepożądane występowały rzadko. Dapagliflozyna była skuteczna u 55% badanych, zarówno u chorych, jak i nieleczących się na cukrzycę typu 2.

W EMPEROR-REDUCED badano wpływ przyjmowania 10 mg emagliflozyny lub placebo na 3730 pacjentach. Flozyna zmniejszała ryzyko zgonu z przyczyn sercowo- naczyniowych oraz hospitalizacje. Obserwowano również mniejszą liczbę zgonów z jakiegokolwiek powodu.

Podsumowanie: Oba badania uwidoczniły znaczne korzyści inhibitorów SGLT-2- obniżały ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyn sercowo- naczyniowych. Korzyści terapeutyczne, niezależnie od stopnia dysfunkcji nerek, synergia z innymi lekami w niewydolności serca, mała ilość poważnych działań niepożądanych, spowodowały włączenie flozyn w najnowszych wytycznych ESC 2021 do terapii w niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, niezależnie od obecności cukrzycy.

Słowa kluczowe: niewydolność serca, inhibitory sglt-2, DAPA-HF, EMPEROR-REDUCED

I. Wprowadzenie:

W 1835 roku Laurent-Guillaume de Koninck oraz Jean Servais Stas odkryli fluryzynę- pierwszy historycznie inhibitor symporterów glukozowo- sodowych. Została ona wyizolowana z kory korzeni jabłoni i była pierwotnie stosowana jako środek przeciwgorączkowy. Dalsze wieloletnie badania między innymi przez Freiherra von Meringa i innych uczonych oraz modyfikacje cząsteczki fluryzyny

doprowadziły do wytworzenia inhibitorów SGLT 2- syntetycznych analogów floryzyny, posiadających dużą selektywność do kontransportera glukozy- sodowego 2 (SGLT2). Pierwszy lek z tej grupy- dapagliflozynę wprowadzono na rynek w 2012 roku jako nowy lek w farmakoterapii cukrzycy typu 2. Nowa grupa leków, w przeciwieństwie do swojego protoplasty nie posiadała działań niepożądanych floryzyny- przede wszystkim zespołu złego wchłaniania glukozy- galaktozy (GGM) [2,3,4]

II. Cel pracy:

Celem pracy jest podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat leków: inhibitorów SGLT-2 oraz ich mechanizmu działania oraz zastosowania w kardiologii.

III. Materiały i metody:

Dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazie PubMed oraz Google Scholar. Używano następujących słów kluczy: „SGLT-2 inhibitors in heart failure”, „DAPA-HF”, „EMPEROR-REDUCED”.

IV Wyniki:

IV a. Mechanizm działania

Inhibitory SGLT-2 są tym samym najnowszą grupą leków hipoglikemizujących. Indukują glukozurię poprzez zahamowanie resorpcji zwrotnej glukozy w kanaliku proksymalnym nerek. Prowadzą tym samym do redukcji stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c), spadku ciśnienia tętniczego. Równocześnie prowadzą do redukcji masy ciała. [1,5]

Działanie inhibitorów SGLT-2 wywołuje efekt moczopędny. Nowe badania wykazują, że efekt ten jest wywołany nie tylko przez nasilenie glukozurii, ale również przez wpływ na homeostazę wody i soli, tym samym leki te wywołują korzystny efekt sercowo- naczyniowy u chorych z zastoinową niewydolnością serca, nawet bez współistniejącej cukrzycy. [6,7]

Aby dokładniej zrozumieć mechanizm wpływu inhibitorów SGLT-2 na organizm ludzki, Griffin i wsp. przeprowadzili badanie krzyżowe na grupie 20 pacjentów, ze stwierdzoną cukrzycą typu 2 oraz stabilną, euwolemiczną niewydolnością serca. Badanie polegało na leczeniu empagliflozyną w dawce 10 mg lub dobranym placebo przez 14 dni. Po upływie tego czasu następowała 2-tygodniowa przerwa, a następnie zamieniono grupę badawczą z kontrolną, powtarzając identyczny protokół terapii. W wyniku przeprowadzonego badania wysnuto następujące wnioski:

- Umiarkowany efekt natriuretyczny empagliflozyny w monoterapii nasilał się pod wpływem diuretyków pętlowych,

- Efekt natriuretyczny empagliflozyny nie był zależny od stopnia dysfunkcji nerek,

- Zaobserwowano odwrotną korelację między nasileniem glukozurii, a efektem natriuretycznym,

- Przez 14 dni terapii flozyną utrzymywał się efekt natriuretyczny, w wyniku czego stwierdzono zmniejszenie objętości krwi i osocza oraz utratę całkowitej wody w organizmie i redukcję masy ciała.

- Pomimo zmniejszenia objętości krwi krążącej nie stwierdzono wykrywalnej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron, współczulnego układu nerwowego, hipotensji lub odruchowej tachykardii

- Odnotowano zmniejszenie nerkowego wydalania magnezu oraz zwiększenie wydalania kwasu moczowego, zwłaszcza z połączeniem z diuretykiem pętlowym. Jednocześnie nie zaobserwowano zwiększonego wydalania potasu przy użyciu empagliflozyny, w przeciwieństwie do klasycznych diuretyków,

- Szybkość filtracji kłębuszkowej nie została znacząco obniżona przy terapii flozyną, a terapia nie wykazała negatywnego wpływu na funkcję kanalików nerkowych, na co wskazywały biomarkery ich uszkodzenia. [6,8]

Działanie diuretyczne oraz natriuretyczne inhibitorów SGLT-2 zmniejsza obciążenie wstępne serca, co korzystnie wpływa na obciążenie komory serca. [9,10,11] Natriureza, podobnie jak glukozuria wywołana jest poprzez hamowanie SGLT-2 w kanaliku proksymalnym nerek. Efekt kardioprotekcyjny uzyskiwany jest również poprzez zmniejszenie obciążenia następczego. Dochodzi do tego w wyniku obniżenia ciśnienia tętniczego oraz poprawy funkcji naczyń, która następuje poprzez korzystny wpływ na śródbłonek naczyniowy oraz na wskaźnik sztywności aorty, czego dowiedzono na podstawie badania nad wpływem empagliflozyny u osób z cukrzycą typu 2. [11,12] Jednakże, niektórzy badacze wykazali, że w rzeczywistości za 50% korzyści dla układu sercowo- naczyniowego odpowiada zjawisko hemokoncentracji.[11,13] Ponadto w innych pracach wykazano, że poprzez aktywację napięciowych kanałów potasowych oraz kinazy białkowej G, prawdopodobnie wywoływane jest rozszerzenie naczyń krwionośnych. [14,15,16].

Innymi potencjalnymi mechanizmami inhibitorów SGLT-2 o korzystnym efekcie sercowo- naczyniowym są: poprawa metabolizmu i bioenergetyki serca [17,18,19], wstrzymywanie wymiany jonów Na⁺/H⁺ [20], redukcja ognisk martwicy oraz włóknienia mięśnia sercowego [21,22] oraz zmiany w nasierdziu w obrębie masy tkanki tłuszczowej, adipokin i produkcji cytokin. [23, 24, 25]

IV b. Badanie DAPA-HF

Ponadto przedstawiono wyniki badania oceniające wpływ dapagliflozyny na częstość występowania pogorszenia niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (DAPA-HF). Badanie przeprowadzono na 4744 pacjentach z niewydolnością serca w klasie NYHA II- IV, frakcją wyrzutową (EF) <40% oraz podwyższonym stężeniem NT pro-BNP, których w podwójnie ślepej próbie przydzielono losowo do grupy przyjmującej placebo lub grupy przyjmującej dapagliflozynę w dawce 10 mg. Mediana obserwacji wynosiła 18,2 miesiący. Wyjściowo 42% pacjentów chorowało na cukrzycę typu 2, a u dodatkowych 3% postawiono rozpoznanie cukrzycy podczas trwania badania.

Pierwotnym złożonym rezultatem badania, były dane w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zaostrzenia niewydolności serca (zdefiniowaną jako hospitalizację lub pilną wizytę, w celu dożylnego leczenia zaostrzenia niewydolności serca). W grupie pacjentów stosujących dapagliflozynę oraz w grupie przyjmującej placebo, stanowiły one odpowiednio 386 pacjentów (16,3%), wobec 502 pacjentów (21,2%) z grupy kontrolnej. Różnica częstości zdarzeń medycznych jasno wskazuje na skuteczność dapagliflozyny. Najczęstszym zdarzeniem medycznym była hospitalizacja z powodu niewydolności serca- u 231 pacjentów przyjmujących dapagliflozynę (9,7%), wobec 318 pacjentów przyjmujących placebo (13,4%). Zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych wystąpił odpowiednio u 227 pacjentów (9,6%), wobec 273 z grupy placebo (11,5%). U zauważalnie mniejszej liczby pacjentów stosujących flozynę dochodziło do śmierci z jakiegokolwiek powodu: 276 uczestników badania (11,6%), wobec 329 osób (13,9%).[26,27,28,30] Ponadto, więcej pacjentów z grupy badawczej uzyskało co najmniej 5 punktową poprawę w klasyfikacji Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), po 8 miesiącach terapii, co wskazywało na zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych.[26,27,29] Pozytywny wpływ dapagliflozyny był widoczny niezależnie od obecności cukrzycy, etiologii niewydolności serca, wieku, płci, rasy, masy ciała, frakcji wyrzutowej lewej komory, NT pro-BNP oraz eGFR. Wykazano, że pacjenci z klas NYHA III i IV wykazywali mniejszą korzyść, niż pacjenci z klasy NYHA II (68% badanych), aczkolwiek różnice mogą wynikać z powodu rozbieżności w liczbie pacjentów między grupami.

Z powodu zdarzenia niepożądanego 111 pacjentów (4,7%) w grupie dapagliflozyny i 116 (4,9%) z grupy kontrolnej zrezygnowało w trakcie badania. Poważne zdarzenia niepożądane występowały rzadko, z podobną częstością w obydwu grupach, należały do nich najczęściej nadmierna utrata płynów krążących oraz zaburzenia czynności nerek. Podsumowując, zdarzenia niepożądane rzadko prowadziły do przerwania leczenia, nie odnotowano nadmiaru jakichkolwiek działań niewskazanych, spośród grupy pacjentów przyjmujących flozynę.

Korzyści terapeutyczne w trakcie stosowania dapagliflozyny były znaczne i istotne klinicznie, widoczne u pacjentów, którzy stosowali inne zalecane terapie leczenia niewydolności serca. Dapagliflozyna była skuteczna u 55% badanych, zarówno u chorych, jak i nieleczących się na cukrzycę typu 2. [26,27] Świadczy to o korzystnym wpływie na układ sercowo- naczyniowy u pacjentów bez cukrzycy, co rozszerza wskazania inhibitorów SGLT-2 poza terapią hiperglikemii w cukrzycy typu 2.

IV c. Badanie EMPEROR-REDUCED

W kolejnym badaniu zastosowano bardzo zbliżone metody, co w badaniu DAPA- HF. Tym razem, w podwójnie ślepej próbie badano wpływ codziennego przyjmowania 10 mg empagliflozyny, oprócz zalecanego leczenia niewydolności serca. Próbę przeprowadzono na 3730 pacjentach obciążonych niewydolnością serca w klasie NYHA II- IV, z frakcją wyrzutową (EF) <40%, mediana obserwacji wynosiła 16 miesięcy. Pierwszorzędowe punkty końcowe badania były bardzo pokrewne, jak przy próbie DAPA-HF, poza pilną wizytą w celu dożylnego leczenia niewydolności serca w szpitalu, gdyż część badaczy uznała to zdarzenie za zbyt rzadkie, nie mające wpływu na ogólny wynik. Wpływ leczenia na punkty końcowe był prawie identyczny, a więc empagliflozyna zmniejszała ryzyko zgonu z przyczyn sercowo- naczyniowych oraz hospitalizacje z powodu niewydolności serca: porównując pacjentów z grupy przyjmującej empagliflozynę do pacjentów z grupy kontrolnej, wynosiły one kolejno 361 (19,4%) do 462 (24,7%), uczestników badania, co oznacza 24% różnicę na korzyść empagliflozyny.[31,34,35] Zauważalną korzyść, istotną statystycznie odnotowano w 12 dniu po randomizacji. [34] Obserwowano również mniejszą liczbę zgonów z jakiegokolwiek powodu- u 249 (13,4%) pacjentów przyjmujących flozynę, wobec 266 (14,2%) osób przyjmujących placebo. Całkowita liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca była mniejsza w grupie badawczej- 388 osób, wobec 553 pacjentów przyjmujących placebo. Również jeśli chodzi o parametry nerkowe, zaobserwowano pozytywny wpływ empagliflozyny: odnotowano wolniejsze tempo spadku eGFR w trakcie trwania procesu leczenia, szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej zmniejszył się o -0,93 ml na minutę na 1,73 m² w grupie empagliflozyny i o -4,21 ml na minutę na 1,73 m² w grupie placebo. [31,35]

Najczęstszym zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym były niepowikłane zakażenia dróg rodnych. [31] Hipoglikemia, złamania kończyn, amputacje kończyn dolnych były obecne z podobną częstością w

obydwu badanych grupach. Porównując, w innych analizach, chorzy na cukrzycę typu 2, przyjmujący niektóre z inhibitorów SGLT-2 wykazywali zwiększoną częstość występowania wymienionych wyżej działań niepożądanych. [32,33] Co istotne, typowe działania uboczne, które obserwowano przy leczeniu niewydolności serca innymi grupami leków tj. bradykardia, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek, niedociśnienie, zmniejszenie objętości nerek nie były widoczne w przypadku empagliflozyny w omawianym badaniu.[31]

Obniżenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, wynikała przede wszystkim z wpływu inhibitora SGLT-2, który zmniejszał liczbę pierwszych i kolejnych przyjęć do szpitala z powodu pogarszającej się wydolności mięśnia sercowego. Oprócz tego, leczenie empagliflozyną miało znaczący wpływ na przebieg kliniczny niewydolności serca w warunkach ambulatoryjnych. Pacjenci w grupie empagliflozyny mieli większe szanse na poprawę klasy czynnościowej NYHA aż o 20% do 40% oraz w takim samym stopniu zmniejszone ryzyko na pogorszenie klasy czynnościowej NYHA. Stosowanie empagliflozyny, podobnie jak dapagliflozyny, zmniejszało potrzebę intensyfikacji leczenia diuretycznego. Korzystny efekt stosowanej floszyny był obecny, niezależnie od dotychczas stosowanej farmakoterapii niewydolności serca. [34]

V. Podsumowanie

Zarówno badanie DAPA-HF oraz EMPEROR-REDUCED przeprowadzone na dużej grupie pacjentów, łącznie na 8474 pacjentach w obu badaniach, uwidocznilo znaczne korzyści terapeutyczne leków z grupy inhibitorów SGLT-2- łącznie obniżały one ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 13% oraz o 14% z przyczyn sercowo- naczyniowych. Floszyny obniżały o 26% łączne ryzyko śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca. [35] Co istotne, korzyść odnosili pacjenci z każdej z podgrup, niezależnie od obecności cukrzycy typu 2. Nie wykazano nadmiernej liczby zdarzeń niepożądanych w porównaniu z odpowiednimi grupami placebo, co wskazuje na większe bezpieczeństwo stosowania inhibitorów SGLT-2, w porównaniu z innymi lekami stosowanymi w niewydolności serca. Wymienione korzyści terapeutyczne, synergia z innymi lekami w farmakoterapii niewydolności serca, stosunkowo mała ilość poważnych działań niepożądanych oraz korzystny efekt natriuretyczny, niezależnie od stopnia dysfunkcji nerek, spowodowały włączenie empagliflozyny oraz dapagliflozyny w najnowszych wytycznych ESC 2021 do terapii u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, niezależnie od obecności cukrzycy. Tym samym, wymienione leki uzyskały nowe wskazania poza działaniem przeciwcukrzycowym, wyraźnie poprawiając jakość życia, zmniejszając ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca, a co najważniejsze wydłużając życie.

Bibliografia:

1. Strojek K, Rokicka D, Szymborska-Kajane A, Wróbel M. Empagliflozin. Results of the EMPA-REG OUTCOME trial. A breakthrough in treatment of type 2 diabetes? Clin Diabet 2016; 5, 3: 107–110. DOI: 10.5603/DK.2016.0018.
2. Jörgens V. The roots of SGLT inhibition: Laurent-Guillaume de Koninck, Jean Servais Stas and Freiherr Josef von Mering. Acta Diabetol. 2019 Jan;56(1):29-31. doi: 10.1007/s00592-018-1206-z. Epub 2018 Aug 12. PMID: 30099672.
3. Przybysławski B, Karbowski P, Rzeszotarski J, Walasek L. Inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT2): nowa grupa doustnych leków przeciwcukrzycowych Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors: novel oral antidiabetic drugs Diabetologia Kliniczna 2013, tom 2, 5, 191–197 Copyright © 2013 Via Medica https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/view/36067/34120
4. Inhibitory kotransportera sodowo-glukozy-sodowego 2 – nowe leki w leczeniu cukrzycy Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors – new drugs for the treatment of diabetes mellitus Dadej A, Dadej D, Tomczak Sz, Jelińska A FARMACJA WSPÓŁCZESNA 2019; 12: 23-28 <https://www.akademiamedycyny.pl/wp-content/uploads/2019/07/Dadej.pdf>
5. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013 Oct;1(2):140-51. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70050-0. Epub 2013 Aug 13. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Apr;3(4):e3. PMID: 24622320.
6. Verma A, Patel AB, Waikar SS. SGLT2 Inhibitor: Not a Traditional Diuretic for Heart Failure. Cell Metab. 2020 Jul 7;32(1):13-14. doi: 10.1016/j.cmet.2020.06.014. PMID: 32640243.
7. Bhatt DL, Verma S, Braunwald E. The DAPA-HF Trial: A Momentous Victory in the War against Heart Failure. Cell Metab. 2019 Nov 5;30(5):847-849. doi: 10.1016/j.cmet.2019.10.008. PMID: 31693879
8. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, Suda N, Siwakoti K, Ahmad T, Jacoby D, Riello R, Bellumkonda L, Cox Z, Collins S, Jeon S, Turner JM, Wilson FP, Butler J, Inzucchi SE, Testani JM. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. Circulation. 2020 Sep 15;142(11):1028-1039. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691. Epub 2020 May 15. PMID: 32410463; PMCID: PMC7521417.
9. Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI. The Metabolodiuretic Promise of Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibition: The Search for the Sweet Spot in Heart Failure. JAMA Cardiol. 2017 Sep 1;2(9):939-940. doi: 10.1001/jamacardio.2017.1891. PMID: 28636701.

10. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, Preiss D, McMurray JJ. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia*. 2016 Jul;59(7):1333-1339. doi: 10.1007/s00125-016-3956-x. Epub 2016 Apr 25. Erratum in: *Diabetologia*. 2016 Jul;59(7):1573-4. PMID: 27112340; PMCID: PMC4901113.
11. Verma, S., & McMurray, J. J. V. (2018). SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. doi:10.1007/s00125-018-4670-7
12. Striepe K, Jumar A, Ott C, Karg MV, Schneider MP, Kannerkeril D, Schmieder RE. Effects of the Selective Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Empagliflozin on Vascular Function and Central Hemodynamics in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2017 Sep 19;136(12):1167-1169. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029529. PMID: 28923906.
13. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, Schmoor C, Ohneberg K, Johansen OE, George JT, Hantel S, Bluhmki E, Lachin JM. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care*. 2018 Feb;41(2):356-363. doi: 10.2337/dc17-1096. Epub 2017 Dec 4. PMID: 29203583.
14. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Dec;17(12):1180-93. doi: 10.1111/dom.12572. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26343814; PMCID: PMC5057299.
15. Li H, Shin SE, Seo MS, An JR, Choi IW, Jung WK, Firth AL, Lee DS, Yim MJ, Choi G, Lee JM, Na SH, Park WS. The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels. *Life Sci*. 2018 Mar 15;197:46-55. doi: 10.1016/j.lfs.2018.01.032. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29409796.
16. Solini A, Giannini L, Seghieri M, Vitolo E, Taddei S, Ghiadoni L, Bruno RM. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Oct 23;16(1):138. doi: 10.1186/s12933-017-0621-8. PMID: 29061124; PMCID: PMC5654086.
17. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016 Jul;39(7):1108-14. doi: 10.2337/dc16-0330. PMID: 27289126.
18. Lopaschuk GD, Verma S. Empagliflozin's Fuel Hypothesis: Not so Soon. *Cell Metab*. 2016 Aug 9;24(2):200-2. doi: 10.1016/j.cmet.2016.07.018. PMID: 27508868.
19. Santos-Gallego C, Ibanez J, Antonio R, et al. EMPAGLIFLOZIN INDUCES A MYOCARDIAL METABOLIC SHIFT FROM GLUCOSE CONSUMPTION TO KETONE METABOLISM THAT MITIGATES ADVERSE CARDIAC REMODELING AND IMPROVES MYOCARDIAL CONTRACTILITY. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Mar, 71 (11_Supplement) A674. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(18\)31215-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(18)31215-4)
20. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, Koeman A, Jancev M, Hollmann MW, Weber NC, Coronel R, Zuurbier CJ. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia*. 2018 Mar;61(3):722-726. doi: 10.1007/s00125-017-4509-7. Epub 2017 Dec 2. PMID: 29197997; PMCID: PMC6448958.
21. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med*. 2017 Mar;104:298-310. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035. Epub 2017 Jan 26. PMID: 28132924.
22. Kang S, Verma S, Hassanabad AF, Teng G, Belke DD, Dundas JA, Guzzardi DG, Svystonyuk DA, Pattar SS, Park DSJ, Turnbull JD, Duff HJ, Tibbles LA, Cunnington RH, Dyck JRB, Fedak PWM. Direct Effects of Empagliflozin on Extracellular Matrix Remodelling in Human Cardiac Myofibroblasts: Novel Translational Clues to Explain EMPA-REG OUTCOME Results. *Can J Cardiol*. 2020 Apr;36(4):543-553. doi: 10.1016/j.cjca.2019.08.033. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31837891.
23. Packer M. Do sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors prevent heart failure with a preserved ejection fraction by counterbalancing the effects of leptin? A novel hypothesis. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jun;20(6):1361-1366. doi: 10.1111/dom.13229. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29359851.
24. Garvey WT, Van Gaal L, Leiter LA, Vijapurkar U, List J, Cuddihy R, Ren J, Davies MJ. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2018 Aug;85:32-37. doi: 10.1016/j.metabol.2018.02.002. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29452178.
25. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, Kishi S, Fuse K, Fujita S, Ikeda Y, Kitazawa H, Takahashi M, Sato M, Okabe M. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Jan 4;17(1):6. doi: 10.1186/s12933-017-0658-8. PMID: 29301516; PMCID: PMC5753537.
26. Kaplinsky E. DAPA-HF trial: dapagliflozin evolves from a glucose-lowering agent to a therapy for heart failure. *Drugs Context*. 2020 Feb 28;9:2019-11-3. doi: 10.7573/dic.2019-11-3. PMID: 32165892; PMCID: PMC7051244.
27. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát 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, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31535829.
28. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Bengtsson O, Ponikowski P, Sabatine MS, Sjöstrand M, Solomon SD; DAPA-HF Committees and Investigators. 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 May;21(5):665-675. doi: 10.1002/ejhf.1432. Epub 2019 Mar 21. PMID: 30895697; PMCID: PMC6607736.
29. 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 Apr;35(5):1245-55. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00531-3. PMID: 10758967.
30. Zannad, F., Ferreira, J. P., Pocock, S. J., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., ... Packer, M. (2020). SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *The Lancet*. doi:10.1016/s0140-6736(20)31824-9
31. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann Met al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020; 383:1414–1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190
32. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Nov 23;377(21):2099. doi: 10.1056/NEJMc1712572. PMID: 29166232.
33. Donnan JR, Grandy CA, Chibrikov E, Marra CA, Aubrey-Bassler K, Johnston K, Swab M, Hache J, Curnew D, Nguyen H, Gamble JM. Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 Feb 1;9(1):e022577. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022577. PMID: 30813108; PMCID: PMC6361337.
34. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Carson P, Anand I, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller A, Pehrson S, Teerlink JR, Brueckmann M, Jamal W, Zeller C, Schnaidt S, Zannad F. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021 Jan 26;143(4):326-336. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783. Epub 2020 Oct 21. Erratum in: *Circulation*. 2021 Jan 26;143(4):e30. PMID: 33081531; PMCID: PMC7834905.
35. Zannad, F., Ferreira, J. P., Pocock, S. J., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., ... Packer, M. (2020). SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *The Lancet*. doi:10.1016/s0140-6736(20)31824-9