

KARDIOLOGIA

Kardioprotekcyjne działanie flozyn jest niepodważalne

Rozmawiała Iwona Kazimierska



O możliwościach wykorzystania flozyn w leczeniu pacjentów kardiologicznych mówi dr hab. n. med. Agnieszka Pawlak, prof. PAN, kierownik Pododdziału Niewydolności Serca w Klinice Kardiologii Inwazyjnej Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie.

Dzisiaj już nie ma wątpliwości, że inhibitory SGLT2, popularnie nazywane flozynami, które jeszcze niedawno były uznawane za leki wyłącznie diabetologiczne, mogą stanowić skuteczną opcję terapeutyczną dla chorych na przewlekłą niewydolność serca niezależnie od tego, czy mają oni cukrzycę czy też nie.

Inhibitory SGLT2, zwane flozynami, mają korzystne działanie u chorych na cukrzycę typu 2 nie tylko w odniesieniu do redukcji glikemii czy wartości hemoglobiny glikowanej, lecz także do wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, co udowodniono w takich badaniach klinicznych, jak EMPA-REG OUTCOME czy DECLARE-TIMI 58. Udział w tych badaniach chorych z cukrzycą i niewydolnością serca pozwolił na ocenę tej grupy również pod względem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Uzyskane wyniki były bardzo dobre i wskazywały na korzyści z zastosowania flozyn również w grupie chorych na cukrzycę i niewydolność serca. W związku z tym zaprojektowano i przeprowadzono kolejne badania dotyczące pacjentów z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, takie jak EMPEROR-Reduced czy DAPA-FH. Przyniosły one znakomite wyniki. Dzisiaj już nie ma wątpliwości, że flozyny to nowy potencjał w leczeniu pacjentów również kardiologicznych. Co więcej, chorzy z niewydolnością serca uzyskują nawet lepsze wyniki, jeśli chodzi o redukcję śmiertelności i hospitalizacji, niż pacjenci tylko z cukrzycą.

Jaki mechanizm działania flozyn decyduje o ich właściwościach kardioprotekcyjnych?

Flozyny działają korzystnie na istotne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak masa ciała, ciśnienie tętnicze krwi, parametry nerkowe, profil lipidowy, funkcje śródbłonna i sztywność tętnic. Efekt kardioprotekcyjny jest uzyskiwany przez wpływ na hemodynamikę serca, metabolizm, wymianę sodowo-wodorową, regulację adipokin, włóknienie miokardium i zmniejszenie aktywności układu współczulnego. Oddziaływanie inhibitorów SGLT2 na układ krążenia jest zatem wieloczynnikowy i nie zależy wyłącznie od spadku wartości hemoglobiny glikowanej. Korzystne oddziaływanie flozyn na hemodynamikę serca wynika z obniżenia obciążenia wstępnego poprzez pobudzenie diurezy oraz obciążenia



następczego poprzez redukcję ciśnienia tętniczego (działanie diuretyczne i natiuretyczne), jak również poprzez zmniejszenie sztywności tętnic. Co ważne, flozyny obniżają ciśnienie tętnicze bez przyspieszenia rytmu serca. Dzieje się tak na skutek zmniejszenia przez nie aktywności układu współczulnego. W badaniach wykazano, że u chorych z rytmem serca powyżej 70 uderzeń/min dochodzi do jego spadku, natomiast u pacjentów z tętnem poniżej 70 uderzeń/min nie obserwowano istotnych zmian.

Jeszcze istotniejszy wydaje się wpływ flozyn na szereg procesów metabolicznych, których regulacja prowadzi ostatecznie do hamowania progresji chorób sercowo-naczyniowych. Jednym z istotnych mechanizmów jest zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, co sprzyja redukcji wydzielania endogennej insuliny, a u osób w trakcie insulinoterapii prowadzi do redukcji dawek insulin egzogennych. Równocześnie obserwuje się zwiększenie produkcji glukagonu poprzez hamowanie SGLT2 na komórkach α . Wzrost stosunku glukagonu do insuliny sprzyja lipolizie i ketogenezie. Zwiększone użycie β -hydroksymaślanu jako substratu do produkcji energii przekłada się na powstawanie mniejszej

„ Uzyskane wyniki były bardzo dobre i wskazywały na korzyści z zastosowania flozyn również w grupie chorych na cukrzycę i niewydolność serca. Dzisiaj już nie ma wątpliwości, że flozyny to nowy potencjał w leczeniu pacjentów kardiologicznych

ilości reaktywnych form tlenu, stabilizację potencjału błony komórkowej, hamowanie prozapalnych szlaków transkrypcyjnych. Powyższe regulacje prowadzą do korzystnych zmian metabolicznych. Obniżenie poziomu glikemii poprzez glukozurię sprzyja pozbywaniu się kalorii, co prowadzi do zmniejszenia masy ciała i w konsekwencji insulinooporności. Należy podkreślić, że flozyny mimo redukcji stężenia glukozy we krwi nie powodują hipoglikemii. Kolejna hipoteza dotycząca działania kardioprotekcyjnego inhibitorów SGLT2 opiera się na założeniu, że leki te bezpośrednio hamują wymiennik Na/H, którego ekspresja jest zwiększona w niewydolnym miokardium i prowadzi do przerostu mięśnia sercowego oraz jego uszkodzenia związanego ze wzrostem wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia i sodu. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że empagliflozyna powoduje obniżenie poziomu wapnia i sodu w cytoplazmie, a zwiększa poziom wapnia w mitochondriach. W patogenezie niewydolności serca biorą udział adipokiny, które są uwalniane przez nasierdżową i okołonaczyniową tkankę tłuszczową. Niektóre z nich, np. leptyna, mają działanie prozapalne, a inne, np. adiponektyna, przeciwzapalne i kardio-

protektoryjne. Inhibitory SGLT2 sprzyjają utrzymaniu równowagi pomiędzy adipokinami prozapalnymi i przeciwzapalnymi. W trakcie stosowania dapagliflozyny stwierdzono również redukcję nasierdziejowej tkanki tłuszczowej.

Dane wskazują, że fozyny poprzez hamowanie włóknienia nerek powodują wzrost wydzielania erytropetyny i w konsekwencji wzrost hematokrytu. Jak wiemy, niedokrwistość to częsty problem chorych z niewydolnością serca. Poprawa parametrów morfologicznych prowadzi do lepszego zaopatrzenia w tlen różnych narządów, w tym serca.

| Korzystny wpływ u pacjentów z niewydolnością serca i cukrzycą wykazano dla trzech leków z grupy fozyn: empagliflozyny, dapagliflozyny i kanagliflozyny. Czy można mówić o efekcie klasy?

Jeżeli chodzi o działanie tych trzech fozyn, to rzeczywiście możemy powiedzieć o efekcie klasy. Zarówno ich wpływ na redukcję czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, jak i właściwości kardioprotekcyjne są podobne. Również efekt końcowy ich działania, czyli redukcja liczby zgonów i hospitalizacji, a także liczby samych hospitalizacji w badaniach klinicznych jest porównywalny. Należy jednak zaznaczyć, że z tych trzech fozyn najmniej wiemy na temat kanagliflozyny.

| W konsensusie American College of Cardiology (ACC) dotyczącym optymalizacji leczenia niewydolności serca udzielono odpowiedzi na 10 kluczowych zagadnień dotyczących chorych z niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową lewej komory. Co wydaje się najistotniejsze w tym dokumencie?

W opublikowanym w tym roku konsensusie *American College of Cardiology* dotyczącym optymalizacji terapii chorych z niewydolnością serca udzielono odpowiedzi na kilka ważnych zagadnień dotyczących leczenia chorych z niewydolnością serca jak np. i/ jak inicjować, eskalować terapię niewydolności serca, ii/ jak osiągnąć optymalną terapię, lecząc wielolekowo, iii/ jak koordynować opiekę nad chorym z niewydolnością serca. Jednak moim zdaniem najistotniejsze jest nowe podejście do inicjacji terapii. Obecnie zaleca się rozważenie wszystkich możliwości terapeutycznych od momentu rozpoznania niewydolności serca. W tym terapię, które były wcześniej zarezerwowane dla bardziej zaawansowanej postaci niewydolności serca lub chorych nieodpowiadają-

cych na wcześniej stosowaną terapię. Ma to przede wszystkim zapobiegać progresji niewydolności serca. Dziś w jednym rządzie mówi się o inhibitorach enzymu konwertującego, antagonistach receptora dla angiotensyny, β -blokerach, diuretykach, ale również sakubitrylu/walsartanie czy inhibitorach SGLT2. W konsensusie ACC 2021 zostały wskazane empagliflozyna i dapagliflozyna wraz z odpowiednimi wartościami eGFR.

| W najnowszym zakończonym badaniu dotyczącym fozyn EMPEROR-Reduced wykazano, że stosowanie empagliflozyny pozwala istotnie obniżyć ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu z placebo zarówno u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą, jak i bez niej. Jakiej dokładnie wiedzy dostarczyło to badanie?

To jest bardzo ważne badanie dla tych, którzy leczą chorych na niewydolność serca, gdyż daje nowe możliwości terapeutyczne, a także dla pacjentów, u których dzięki tym substancjom zwalniamy progresję niewydolności serca. Wyniki EMPEROR-Reduced potwierdzają, że empagliflozyna ma korzystny wpływ również u chorych bez cukrzycy. Do tego badania włączono prawie 4 tys. pacjentów z niewydolnością serca w klasie II, III i IV wg NYHA i z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory do 40 proc. Wykazano istotną statystycznie redukcję pierwotnego punktu końcowego badania, czyli zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu niewydolności serca, w ramieniu leczonym empagliflozyną w stosunku do ramienia placebo. Uzyskano również istotne statystycznie różnice w drugorzędowym punkcie końcowym, którym była liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Wśród pacjentów leczonych empagliflozyną obserwowano także istotne statystycznie zwolnienie progresji niewydolności nerek. To są bardzo dobre dane dla naszych pacjentów i myślę, że to daje ogromną szansę na poprawę ich rokowania.

| Czy sądzi pani, że inhibitory SGLT2 będą niedługo standardem w farmakoterapii chorych na niewydolność serca z upośledzoną frakcją wyrzutową?

Myślę, że tak. Widać to już w zaleceniach krajowych (jak np. angielskich czy amerykańskich). Z dużą niecierpliwością czekamy na aktualizację europejskich wytycznych dotyczących postępo-

”

Biorąc pod uwagę wpływ fozyn na rokowanie oraz korzystne działania nie tylko kardioprotekcyjne, lecz także nefroprotektoryjne, zdecydowanie możemy powiedzieć, że są one za rzadko stosowane u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Na pewno nie pomaga brak refundacji

”

Fozyny działają korzystnie na istotne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak masa ciała, ciśnienie tętnicze krwi, parametry nerkowe, profil lipidowy, funkcje śródbłonna i sztywność tętnic. Efekt kardioprotekcyjny jest uzyskiwany przez wpływ na hemodynamikę serca, metabolizm, wymianę sodowo-wodorową, regulację adipokin, włóknienie miokardium i zmniejszenie aktywności układu współczulnego

wania w niewydolności serca, jako że ostatnie pochodzą z 2016 r. i nie obejmują tej grupy leków. Ostatnie 5 lat było wyjątkowo łaskawe dla pacjentów z niewydolnością serca pod względem nowych możliwości farmakologicznych. Nie mam wątpliwości, że w nowych wytycznych znajdą się nowe leki, a wśród nich inhibitory SGLT2. Wydaje się również, że zostanie przedstawiona nowa koncepcja podejścia do leczenia chorych z niewydolnością serca, jak ma to miejsce w konsensusie *American College of Cardiology* (ale na ostateczny kształt tych zmian musimy jeszcze chwilę poczekać). Sądzę, że niedługo pojawią się zmiany w zapisach ChPL tych leków i to też będzie sprzyjało łatwiejszemu wypisywaniu fozyn chorym z niewydolnością serca.

| Czy w Polsce fozyny są dostatecznie często stosowane u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi?

Dzisiaj fozyny są zalecane głównie przez diabetologów i kardiologów pracujących w szpitalach chorym na cukrzycę z niewydolnością serca i chorym z niewydolnością serca. Doświadczenie leczenia chorych tylko z niewydolnością serca jest obecnie dość krótkie. Należy jednak pamiętać, że są to leki bezpieczne również w opiece ambulatoryjnej, m.in. z tego powodu, że nie obserwujemy po ich zastosowaniu objawów hipotonii, zaburzeń elektrolitowych czy hipoglikemii. Biorąc pod uwagę ich wpływ na rokowanie oraz korzystne działania nie tylko kardioprotekcyjne, lecz także nefroprotektoryjne, zdecydowanie możemy powiedzieć, że te leki są za rzadko stosowane u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Na pewno nie pomaga brak refundacji fozyn.

| Kardioprotekcyjne działanie fozyn jest niepodważalne. Trwają kolejne badania nad ich zastosowaniem w leczeniu chorób kardiologicznych. Proszę o nich powiedzieć. W jakich jeszcze grupach chorych inhibitory SGLT2 mogłyby przynieść pozytywne efekty?

Trwa wiele badań, które sprawdzają korzystne działanie tych leków w różnych podgrupach chorych. Skuteczność terapii fozynami wykazano u pacjentów z cukrzycą, u pacjentów z cukrzycą i niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HF_rEF). Nie wiemy jeszcze, czy będą one skuteczne u chorych na niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HF_pEF). Ta grupa pacjentów jest tak samo liczna i tak samo obciążona niekorzystnym rokowaniem jak chorzy z HF_rEF. W tej populacji nie mieliśmy żadnej uznanej terapii do tej pory. W drugiej połowie lutego 2021 r. w Stanach Zjednoczonych zarejestrowano sakubitryl/walsartan u chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory. Mijamy nadzieję, że to pierwszy dobry prognostyk dla tej olbrzymiej grupy chorych. Dlatego z dużą niecierpliwością czekamy na wyniki takich badań, jak EMPEROR-Preserved, DELIVER. Na potwierdzenie korzystnego działania fozyn czekają również pacjenci z niewydolnością nerek. Obecnie toczące się badanie EMPA-KIDNEY, które ocenia wpływ empagliflozyny na progresję choroby nerek i występowanie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych z zaawansowaną, przewlekłą chorobą nerek ma odpowiedzieć na pytanie o możliwości stosowania tego leku w tej grupie chorych. Na wyniki badań EMPACT-MI i DAPAMI czekają pacjenci po zawale mięśnia sercowego. ■

