

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

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, Paweł Rubiś¹¹, Piotr Ponikowski⁷

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, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁵ Klinika Kardiologii z Intensywnym Nadzorem Kardiologicznym, Pomorski Uniwersytet Medyczny 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, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

⁸ I Katedra i Klinika Kardiologii, Wad Wrodzonych i Elektroterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny

⁹ Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

¹⁰ III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

¹¹ Klinika Chorób Serca i Naczyn, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

SŁOWA KLUCZOWE

dapagliflozyna, flozyny, niewydolność serca, opinia ekspertów

STRESZCZENIE

Niewydolność serca (HF) jest problemem zdrowotnym charakterystycznym dla starzejącej się populacji obciążonej chorobami serca i naczyń. Według ostatnich danych uzyskanych z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), a opracowanych przez Ministerstwo Zdrowia na HF w Polsce choruje ~1,24 mln Polaków, a co roku umiera 140 tys. z nich. Polska od kilku lat zajmuje 5. miejsce wśród krajów Unii Europejskiej pod względem liczby chorych z HF i znajduje się 1. miejscu wśród 34 krajów Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD) pod względem liczby hospitalizacji z powodu HF (547 chorych na 100 tys. osób).

Na przestrzeni ostatnich lat w diagnostyce i leczeniu pacjentów z HF ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF) nastąpił znaczący postęp, którego konsekwencją była redukcja śmiertelności sercowo-naczyniowej (SN) i całkowitej. Pomimo to, przeżycie 5-letnie w przebiegu HF jest nadal gorsze od obserwowanego w niektórych typach nowotworów, zarówno w populacji mężczyzn, jak i kobiet. Dlatego też ciągle trwają poszukiwania leków poprawiających rokowanie w tej grupie chorych.

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT-2) to nowa grupa leków, która bez wątpienia będzie kolejnym kamieniem milowym w terapii chorych z HFrEF. W przedstawionej poniżej opinii ekspertów zawarta została historia dapagliflozyny, która z leku przeznaczonego do leczenia cukrzycy typu 2 (T2DM) stała się jednym z bardziej skutecznych leków poprawiających rokowanie, jakość życia oraz zmniejszających częstość hospitalizacji chorych z HF. W dokumencie opisane zostały najważniejsze badania z zastosowaniem dapagliflozyny oraz wskazania do jej zastosowania według opinii ekspertów Asocjacji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Adres do korespondencji:

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 22 18;
e-mail: jnessler@interia.pl
© Polskie Towarzystwo
Kardiologiczne, 2021

SKRÓTY I AKRONIMY

ACEI (*angiotensin-converting-enzyme inhibitors*) – inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę

AE (*adverse events*) – zdarzenia niepożądane

ARB (*angiotensin receptor blockers*) – blokery receptora angiotensyny

ARNI (*angiotensin receptor neprilysin inhibitor*) – inhibitor neprylizyny

BMI (*body mass index*) – wskaźnik masy ciała

CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego

CKD (*chronic kidney disease*) – przewlekła choroba nerek

CRT (*cardiac resynchronization therapy*) – terapia resynchronizująca serca

EASD (European Association for the Study of Diabetes) – Europejskie Towarzystwo Diabetologiczne

EF (*ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa

eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) – współczynnik przesączania kłębuszkowego

ESC (European Society of Cardiology) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) – peptyd glukagonopodobny 1

HbA1c (*glycated hemoglobin*) – hemoglobina glikowana

HF (*heart failure*) – niewydolność serca

HFrEF (*heart failure with reduced ejection fraction*) – niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory

ICD (*implantable cardioverter defibrillator*) – wszczepialny kardiowerter-defibrylator

LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości

LVEF (*left ventricular ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory

MACE (*major adverse cardiovascular events*) – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe

MRA (*mineralocorticoid receptor antagonist*) – antagonist receptora mineralokortykoidowego

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NT-proBNP (*N terminal B-type natriuretic propeptide*) – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

NYHA – New York Heart Association

OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) – Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju

RAA – układ renina–angiotensyna–aldosteron

SAE (*serious adverse events*) – poważnych działań niepożądanych

SGLT-2 (*sodium-glucose cotransporter-2*) – kotransporter sodowo-glukozowy typu 2

SN – sercowo-naczyniowy

T1DM (*type 1 diabetes mellitus*) – cukrzyca typu 1

T2DM (*type 2 diabetes mellitus*) – cukrzyca typu 2

Epidemiologia niewydolności serca

Niewydolność serca (HF) jest problemem zdrowotnym charakterystycznym dla starzejącej się populacji obciążonej chorobami serca i naczyń.¹ Jak wynika z danych epidemiologicznych, HF dotyka ~64 mln osób na całym świecie² i bez wątpienia liczba ta będzie rosła w związku z wydłużaniem się życia ludzi.³ Ryzyko zachorowania na HF zwiększa się wraz z wiekiem i wynosi odpowiednio 28,5% dla kobiet oraz 33% dla mężczyzn >55 rż.⁴ HF wiąże się ze złym rokowaniem, o czym świadczą wysoki wskaźnik śmiertelności (~40% chorych 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} Chociaż śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych (SN) zmniejszyła się 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 jest obecnie postrzegana jako epidemia XXI wieku.

Według opracowań własnych stworzonych na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) na HF choruje ~1,24 mln Polaków, a co roku umiera 140 tys. z nich. W 2017 roku

Polska znalazła się na 5. miejscu wśród krajów Unii Europejskiej pod względem liczby chorych z HF (1130 chorych na 100 tys. osób) oraz na 1. miejscu wśród 34 krajów Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD) pod względem liczby hospitalizacji z powodu HF (547 chorych na 100 tys. osób).^{10,11} Aktualną sytuację w Polsce dotyczącą HF najpełniej przedstawia przygotowany przez Ministerstwo Zdrowia raport dotyczący HF (przygotowany w ramach projektu pt. *Mapy potrzeb zdrowotnych – Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych*), bazujący na danych NFZ (2009–2018) oraz Ministerstwa Cyfryzacji (2013–2018).¹²

Z przeprowadzonej analizy dowiadujemy się, że w latach 2009–2018 w Polsce na HF leczyło się 2 327 399 osób. W powyższej populacji kobiety stanowiły 56,3%. W latach 2013–2018 zaobserwowano stopniowy wzrost chorobowości średnio o 11,6% z 1 122 877 (2890 chorych na 100 tys. osób) w 2013 roku do 1 242 129 (3233 chorych na 100 tys. osób) w 2018 roku. Wzrost ten był najbardziej widoczny w grupie kobiet i chorych z etiologią niedokrwienną.

Niezaspokojone potrzeby w leczeniu chorych z niewydolnością serca

Na przestrzeni ostatnich lat nastąpił istotny postęp w diagnostyce i leczeniu pacjentów z HF ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej

komory (HFrEF), którego konsekwencją była redukcja śmiertelności SN i całkowitej. Stosowanie β -adrenolityków i 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. Mimo to 5-letnia przeżywalność w przebiegu HF jest nadal mniejsza niż w przypadku niektórych typów nowotworów, zarówno w populacji mężczyzn, jak i kobiet (z wyjątkiem raka płuca).¹³ Dlatego też nadal istnieje zapotrzebowanie na nowe, skuteczne metody leczenia HF. Pacjenci z HF są bardzo trudną do leczenia populacją z uwagi na częstą obecność chorób współistniejących. Jak wynika z danych znajdujących się w bazie „ESC Heart Failure Pilot Study” aż 74% chorych z HF ma przynajmniej jedną chorobę współistniejącą, a 20–25% chorych – 5 schorzeń.¹⁴ Zgodnie z dostępnymi danymi główną przyczyną występowania HFrEF jest choroba wieńcowa. Ponadto chorzy Ci charakteryzują się współwystępowaniem takich chorób jak: nadciśnienie tętnicze, przewlekła obturacyjna choroba płuc, niewydolność nerek i anemia.¹⁵ Częstą chorobą związaną z HF jest również cukrzyca typu 2 (T2DM). Częstość jej występowania u chorych z HF waha się od 12 do 30%, a w badaniach klinicznych od 15 do 47%.¹⁶ U chorych z T2DM HF rozwija się ~2,5 raza częściej niż u chorych bez T2DM i odwrotnie – u chorych z HF T2DM również występuje częściej niż w populacji bez T2DM. U osób z T2DM jednym z najczęstszych wczesnych powikłań SN jest rozwój HF.^{17,18}

W polskiej populacji chorych z HF największym problemem są częste hospitalizacje, a ich najczęstszym powodem, zwłaszcza u osób po 65 rż., 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.¹⁹ 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.^{6,19}

W ostatnim czasie ogłoszone zostały wyniki przełomowych badań dotyczących HF wskazujące na redukcję śmiertelności i częstości hospitalizacji. Dotyczą one dwóch nowych grup leków, tj. ARNI, których przedstawicielem jest sakubitril/walsartan, oraz inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego typu 2, (SGLT-2; flozyny), których przedstawicielami są: dapagliflozyna, empagliflozyna i kanagliflozyna. Wcześniejsze duże, randomizowane badania kliniczne opisywały redukcję ryzyka SN, w tym redukcję liczby

hospitalizacji z powodu HF podczas stosowania leków z grupy inhibitorów SGLT-2 u chorych z T2DM,^{20–22} 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 w zakresie redukcji śmiertelności SN.²³ Interesujący jest również fakt, że obserwowane korzyści ze stosowania dapagliflozyny były niezależne od obecności T2DM u chorych. W kontekście tych pionierskich wyników badań jesteśmy świadkami przełomu w leczeniu HF. Ostatnio opublikowane zostały wyniki badania EMPEROR-Reduced porównujące wpływ empagliflozyny u chorych z HFrEF niezależnie od obecności T2DM. Wykazano, że empagliflozyna redukuje u tych chorych złożony pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon z przyczyn SN lub hospitalizację z powodu HF) o 25% oraz zmniejsza częstość pierwszych i kolejnych hospitalizacji z powodu HF o 30% (drugorzędowy punkt końcowy).²⁴

Przesłanki stosowania inhibitorów SGLT-2 w niewydolności serca

Inhibitory SGLT-2 to nowa grupa leków, która początkowo była przeznaczona do leczenia T2DM. Ostatnie duże, międzynarodowe, randomizowane badania kliniczne – szczególnie te związane z zastosowaniem dapagliflozyny lub empagliflozyny – pozwoliły odkryć wartość tej grupy leków w zakresie zmniejszenia występowania powikłań kardiologicznych, w szczególności hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z T2DM (badania EMPA-REG OUTCOME i DECLARE), jak również u pacjentów z wyjściową HFrEF, niezależnie od współistniejącej T2DM (badania DAPA-HF, EMPEROR-Reduced).

O korzystnym wpływie nie tylko na wyrównanie T2DM, ale przede wszystkim na redukcję powikłań SN, 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.²⁵ Efekt ten jest niezależny od insuliny, zarówno pod względem jej wydzielania, jak i samego działania, a także, co bardzo istotne, jest 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 insulinowrażliwości, a zmniejszenie glukotoksyczności potencjalnie może mieć wpływ protekcyjny w odniesieniu do komórek β trzustki.²⁶

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 nefroprotekcji wynikający z obkurczenia nerkowej tętniczki doprowadzającej zmniejsza hiperfiltrację wewnątrz kłębuszka nerkowego i wydalanie albumin z moczem. Efekt SN 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.²⁷ Nie bez znaczenia jest także korzystny wpływ inhibitorów SGLT-2 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.²⁸ Dochodzi także do hamowania procesu niekorzystnej przebudowy serca (*remodeling*).²⁹

W ostatnim czasie zakończone zostały badania w grupach chorych z HFrEF bez towarzyszącej T2DM (badania DAPA-HF, EMPEROR-Reduced). Nadal natomiast trwają badania w grupie chorych z HF z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF) bez towarzyszącej T2DM (badania 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 z przyczyn SN oraz hospitalizacji z powodu HF. Efekt ten był równie dobrze widoczny zarówno u chorych na T2DM, jak i chorych bez współistniejących zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Pacjenci przyjmujący dapagliflozynę w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo mieli mniej nasilone objawy HF, co przełożyło się na lepszą jakość życia ocenianą kwestionariuszem Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ).

Wytyczne dla inhibitorów SGLT-2 w leczeniu cukrzycy – wytyczne ESC/EASD

W 2019 roku pojawiły się nowe wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczące cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób układu SN opracowane we współpracy z Europejskim Towarzystwem Diabetologicznym (EASD).³⁰ Przedstawione w nich informacje wskazują na niezwykle ważną rolę inhibitorów SGLT-2 u chorych z T2DM i obecnymi chorobami SN, dobitnie podkreślając zaistniałą zmianę paradygmatu w leczeniu tej grupy chorych. Rola inhibitorów SGLT-2 u chorych z T2DM z towarzyszącą chorobą SN była analizowana na podstawie

4 dużych CVOT (ang. *cardiovascular outcomes trials*) – EMPA REG-OUTCOME,²⁰ CANVAS,²¹ DECLARE-TIMI 58²² oraz CREDENCE.³¹ Były to pierwsze badania oceniające wpływ tej grupy leków w T2DM nie tylko pod kątem korzyści metabolicznych, ale także redukcji powikłań SN. Badania wykonano w bardzo różnych populacjach. W badaniu EMPA REG-OUTCOME²⁰ prawie wszyscy badani byli obciążeni chorobą SN, natomiast w badaniu DECLARE-TIMI 58²² jedynie u 40% badanych rozpoznano chorobę SN, a pozostałych 60% miało ≥ 1 z 3 czynników ryzyka (palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia). Po raz pierwszy w historii badań nad T2DM dysponujemy danymi z kilku CVOT, które wskazują na redukcję powikłań SN po stosowaniu leków hipoglikemizujących u chorych z rozpoznanymi już chorobami SN albo dużym lub bardzo dużym ryzykiem SN. Na podstawie dużych randomizowanych badań autorzy omawianych wytycznych zalecają (klasa IA) stosowanie inhibitorów SGLT-2 (dapagliflozyna, empagliflozyna oraz kanagliflozyna) w celu redukcji ryzyka HF u chorych z T2DM oraz chorobą SN albo dużym lub bardzo dużym ryzykiem SN. U osób z dużym/bardzo dużym ryzykiem SN lub obecnymi licznymi czynnikami ryzyka zalecane jest rozpoczynanie leczenia T2DM od inhibitorów SGLT-2 lub agonistów receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) w monoterapii, a w przypadku braku skuteczności tego leczenia wskazane jest dołączenie metforminy. W przypadku gdy chory z T2DM i czynnikami ryzyka SN jest leczony metforminą, zalecane jest dołączenie inhibitora SGLT-2 w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń SN.³⁰

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

Badanie DECLARE-TIMI 58 oraz jego subanalizy

W badaniu DECLARE-TIMI 58²² oceniano chorych w wieku ≥ 40 lat z rozpoznaną T2DM oraz stężeniem hemoglobiny glikowanej (HbA1c) mieszczącym się w zakresie 6,5–12% oraz z estymowanym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² i ustaloną chorobą SN lub obecnymi czynnikami ryzyka SN. Chorych randomizowano do grupy leczonej dapagliflozyną w dawce 10 mg/d lub grupy placebo. Autorzy pracy podkreślają dobrą kontrolę pozostałych czynników ryzyka SN, tj. prawidłowe średnie wartości zarówno ciśnienia tętniczego krwi, jak i cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C).

Mimo że leczenie dapagliflozyną w czasie ponad 4-letniej obserwacji nie zmniejszyło częstości zdefiniowanych na początku badania poważnych niepożądanych zdarzeń SN (MACE),

to istotnie zredukowało złożony punkt końcowy: częstość występowania zgonów z przyczyn SN oraz ilość hospitalizacji z powodu HF.

Analiza badania DECLARE-TIMI 58 przeprowadzona przez Kato i wsp.³² dostarczyła kolejnych danych świadczących o korzyściach klinicznych, szczególnie dotyczących chorych z T2DM i współistniejącą HF. Przeprowadzono w niej ocenę skuteczności leczenia dapagliflozyną u chorych z HFrEF (w tej publikacji za kryterium niskiej frakcji wyrzutowej lewej komory [LVEF] przyjęto <45%). Autorzy przeprowadzili analizę porównawczą wpływu dapagliflozyny dodanej do standardowego leczenia farmakologicznego na śmiertelność SN oraz hospitalizację z powodu HF, oraz MACE (śmiertelność z przyczyn SN, zawał serca oraz udar mózgu). Oceniano także wpływ leczenia dapagliflozyną na częstość występowania niepożądanych zdarzeń nerkowych, tj. obniżenie eGFR o >40%, wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn nerkowych.³² Stwierdzono istotną redukcję pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego, a więc zgonów z przyczyn SN lub hospitalizacji z powodu HF w grupie chorych z HFrEF leczonych dapagliflozyną w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo. O ile wpływ dapagliflozyny na częstość hospitalizacji z powodu HF był podobny u pacjentów z HFrEF lub bez HFrEF, o tyle u pacjentów z HFrEF obserwowano istotnie większy spadek liczby zgonów z przyczyn SN. 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 z przyczyn SN 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 występowania zdarzeń, obejmujących trwałe zmniejszenie eGFR, schyłkową chorobę nerek, zgon z przyczyn nerkowych lub SN. Różnica pomiędzy grupami na korzyść grupy przyjmującej dapagliflozynę była spowodowana zmniejszeniem liczby zdarzeń dotyczących składowej nerkowej, a więc trwałego zmniejszenia eGFR, schyłkowej choroby nerek i zgonu 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 były jedną z przyczyn poszukiwania dalszych dowodów na korzystne działanie dapagliflozyny w odniesieniu do redukcji śmiertelności SN w grupie

pacjentów z HF bez rozpoznanej T2DM. Badanie DAPA-HF jest randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem osób z HFrEF, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w porównaniu z placebo, dodanych do standardowego leczenia.²³ Do badania DAPA-HF włączeni zostali chorzy >18. rż. z rozpozną (trwającą przez ≥2 mies.) HFrEF z objawami w II–IV klasie czynnościowej New York Heart Association (NYHA), w trakcie optymalnego docelowego leczenia farmakologicznego i interwencyjnego (jeśli do takiego się kwalifikowali, np. wszczepienie kardiowertera-defibrylatora [ICD] lub terapia resynchronizująca serca [CRT]).^{23,33} 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 ≥4 tyg.) dawkach (z wyjątkiem leczenia diuretycznego zależnego od objawów). Kryterium włączenia do badania DAPA-HF obejmowało także zwiększone stężenie N-końcowego fragmentu 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 chorego współwystępowało migotanie lub trzepotanie przedsionków. W przypadku chorych na T2DM (u ~42% rozpoznana wcześniej oraz u dodatkowych 3% chorych rozpoznana w trakcie trwania badania) możliwe i akceptowalne było odpowiednie modyfikowanie leków przeciwcukrzycowych zgodnie z potrzebą, np. redukcja dawek insuliny oraz sulfonilomocznika w celu uniknięcia epizodów hipoglikemii, szczególnie u chorych z HbA1c <7,0%. Po raz pierwszy w badaniach z dapagliflozyną do badania mogli być także włączani chorzy z przewlekłą chorobą nerek (CKD), tj. z eGFR 30–60 ml/min/1,73 m². Chorzy byli następnie randomizowani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej dapagliflozynę w dawce 10 mg 1 × dz. p.o. lub placebo.

Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był czas do wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego: zgon z przyczyn SN, hospitalizację HF lub pilną wizytę związaną z HF.

Drugorzędnymi punktami końcowymi były:

- śmiertelność SN lub hospitalizacja z powodu HF
- całkowita liczba hospitalizacji (pierwszych i kolejnych) z powodu HF i zgony z przyczyn SN
- poprawa jakości życia na podstawie zmiany wyniku w kwestionariuszu KCCQ po 8 mies. obserwacji w porównaniu z wynikami uzyskanymi na początku badania³⁴
- wystąpienie pogorszenia funkcji nerek, tj. utrzymujący się spadek wartości eGFR o ≥50% lub schyłkowa niewydolność nerek (zdefiniowana jako trwałe zmniejszenie

eGFR <15 ml/min/1,73 m², przewlekła dializoterapia lub przeszczepienie nerki) lub zgon z powodów nerkowych

- śmierć z jakiegokolwiek przyczyny.

Do ostatecznej analizy włączono 4744 pacjentów, którzy byli obserwowani przez ~18 mies. (mediana).

Badanie DAPA-HF wykazało:

- 26% względną redukcję pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego (p <0,0001)
- 18% zmniejszenie względnego ryzyka zgonu z przyczyn SN
- 30% zmniejszenie względnego ryzyka pogorszenia HF / 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 mies. 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 bez T2DM. Pozytywny wpływ stosowania dapagliflozyny na redukcję zgonów SN i ryzyko pogorszenia się HF, w porównaniu z placebo, był widoczny już w 28. dniu terapii i nie był zależny od zastosowanego podstawowego leczenia HF.^{35,36} Skuteczność dapagliflozyny analizowano w zależności od LVEF. Korzyści ze stosowania dapagliflozyny były podobne, niezależnie od stopnia upośledzenia LVEF. Z subanalizy podgrup wynika również, że chorzy z niższą klasą czynnościową NYHA (II) odnoszą większe korzyści niż chorzy z bardziej nasilonymi objawami (III–IV klasa NYHA). Dlatego leczenie dapagliflozyną u chorego z HFrEF należy rozpoczynać wcześniej, najlepiej jeszcze przed wypisem ze szpitala lub podczas kontrolnej wizyty ambulatoryjnej bezpośrednio po wypisaniu chorego ze szpitala z powodu zaostrzenia HF.

Badanie DAPA-HF było pierwszym, do którego można było włączyć także chorych z upośledzoną funkcją nerek, tj. z eGFR 30–60 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 u chorych z prawidłowym eGFR i tych z upośledzonym eGFR).

W ostatnim czasie zakończono badanie DAPA-CKD.³⁷ 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 niej. W marcu 2020 roku na podstawie rekomendacji niezależnego komitetu monitorującego

i danych wskazujących na istotną przewagę skuteczności leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo, badanie DAPA-CKD zostało zakończono wcześniej, niż planowano. Decyzja o przedterminowym zakończeniu badania została podjęta po rutynowej ocenie skuteczności i bezpieczeństwa, która wykazała korzyści wynikające z podawania dapagliflozyny wcześniej, niż zakładano w protokole badania. W lipcu 2020 roku podano informację, że w badaniu DAPA-CKD leczenie dapagliflozyną wiązało się z istotną redukcją pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego obejmującego: pogorszenie czynności nerek (>50%), wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek lub ryzyko zgonu u dorosłych pacjentów z CKD 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 wcześniej publikowanymi danymi pochodzącymi z innych badań klinicznych.^{37,38}

Bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny

Ostatnie duże, międzynarodowe, randomizowane badania związane z zastosowaniem dapagliflozyny pozwoliły na odkrycie pozytywnego wpływu tego leku na zmniejszenie występowania powikłań kardiologicznych u pacjentów z T2DM (badanie DECLARE-TIMI 58),²² a także u pacjentów z HFrEF niezależnie od współistniejącej T2DM (badanie DAPA-HF).²³ Poza samą skutecznością leczenia istotny jest profil bezpieczeństwa dapagliflozyny przedstawiony w obu publikacjach.

Z przeprowadzonych badań wynika, że dapagliflozyna jest lekiem bezpiecznym. Wskazuje na to rzadkie występowanie zdarzeń niepożądanych (AE), które prowadziły do przerwania leczenia.

Najczęstszymi 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.

Zgodnie z dostępnymi wynikami badań, ryzyko infekcji dróg moczowych w przypadku terapii inhibitorem SGLT-2 nie jest zwiększone 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.

Ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej jest zwiększone w populacji osób w wieku podeszłym.

W badaniu DAPA-HF poważne hipoglikemie obserwowano u 4 (0,2%) pacjentów, zarówno w grupie leczonej dapagliflozyną, jak i w grupie otrzymującej placebo, i występowały one wyłącznie u pacjentów z T2DM.

W obu przedstawionych powyżej badaniach (DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF) częstość występowania AE związanych z amputacją czy złamaniem kończyny, hipowolemią i dysfunkcją nerek była podobna w grupie leczonej dapagliflozyną oraz grupie placebo.

Rzadkim powikłaniem stosowania inhibitorów SGLT-2 może też być wystąpienie euglikemicznej kwasicy ketonowej u chorych z T2DM. Z tego powodu należy informować pacjenta o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia 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 zostać przerwane. Leki te powinny być również czasowo odstawiane w trakcie okresów postu, np. przed zabiegami chirurgicznymi. Przeciwwskazane jest także nadużywanie alkoholu oraz stosowanie diet ketogenicznych.

Wskazania do stosowania dapagliflozyny według aktualnie obowiązującej w Europie

Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)^{39,40}

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 i w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu T2DM
- w leczeniu niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy typu 1 (T1DM) 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 zalecane jest podawanie dapagliflozyny w dawce 10 mg 1 × dz. 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 doświadczenie ze stosowaniem dapagliflozyny u pacjentów

w IV klasie czynnościowej NYHA. Dapagliflozyna jest pierwszą flozyną z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania w populacji dorosłych chorych z HFrEF.

Miejsce stosowania dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca – populacje pacjentów

Wyniki badania DAPA-HF ogłoszone 1 września 2019 roku podczas Europejskiego Kongresu Kardiologicznego w Paryżu i równolegle opublikowane w „New England Journal of Medicine” stanowią podstawę do stosowania dapagliflozyny u bardzo szerokiej populacji nie tylko 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.

Od opublikowania ostatnich wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia HF 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, również u chorych HF. Dlatego eksperci Europejskiej Asocjacji Niewydolności Serca opublikowali stanowisko dotyczące stosowania inhibitorów SGLT-2 w HFrEF.⁴¹ Na podstawie dostępnych danych naukowych inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna) można zalecić w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z T2DM z ustaloną chorobą SN lub dużym ryzykiem SN. 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 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 z ostatnich lat wskazują, że inhibitory SGLT-2 będą jedną z głównych grup leków stosowanych u chorych z HFrEF. Dapagliflozyna, oprócz ARNI, ACEI (lub ARB), MRA oraz β -adrenolityków, dotychczas jako jedyna z inhibitorów SGLT-2 ma udowodnioną skuteczność w poprawie rokowania w zakresie śmiertelności u chorych z HFrEF. Podsumowując wyżej przedstawione dane, chcielibyśmy dodać kilka praktycznych, klinicznych komentarzy dotyczących stosowania dapagliflozyny u chorych z HFrEF.

Zgodnie z ChPL dapagliflozynę stosuje się 1 × dz. w dawce 10 mg. Może być ona przyjmowana

o każdej porze dnia, niezależnie od spożywanych posiłków (razem 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 chorych, u których zastosujemy dapagliflozynę.

Najistotniejsze cechy kliniczne chorych, u których warto rozważyć zastosowanie dapagliflozyny:

- HFrEF z EF $\leq 40\%$ ²³
- II–IV klasa czynnościowa NYHA^{23,40}
- obecność T2DM lub jej brak^{23,40}
- chorzy otrzymujący standardowe leczenie, tj. β -adrenolityk i/lub inhibitor układu RAA (ACEI/ARB lub ARNI) oraz MRA, jeśli jest zalecany²³
- dapagliflozynę można dodawać do każdej terapii leczenia HF²³
- klirens kreatyniny dla inhibitorów SGLT-2 powinien wynosić ≥ 30 ml/min/1,73 m²^{30,33}

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 zalecanych w leczeniu HFrEF. Wykazano, że dapagliflozyna działała synergistycznie z lekami zalecanymi przez wytyczne w HFrEF niezależnie od rodzaju stosowanej terapii oraz dawek docelowych.²³

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 w podstawowych rodzajach farmakoterapii oraz stosowanie w terapii urządzeń wszczepialnych (np. ICD lub CRT) nie wpływa na działanie dapagliflozyny, co oznacza dodatkową korzyść z jej stosowania niezależnie od zoptimalizowanej farmakoterapii HFrEF lub zastosowania w terapii urządzenia.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) 15 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.^{40,39}

PIŚMIENICTWO

- 1 World Health Organization, The World Health Report 2008. Primary Health Care. http://www.who.int/whr/2008/whr08_en.pdf (dostęp 09.09.2020), http://www.who.int/whr/2008/whr08_en.pdf (dostęp 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. *Lancet*. 2017; 390: 1211–1259.

- 3 Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, Cushman M, Dellinger FN, Deo R, de Ferranti SD, Ferguson JF, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Lutsey PL, Mackey JS, Matchar DB, Matsushita K, Mussolino ME, Nasir K, O'Flaherty M, Palaniappan LP, Pandey A, Pandey DK, Reeves MJ, Ritchey MD, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sampson UKA, Satou GM, Shah SH, Spartano NL, Tirschwell DL, Tsao CW, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137: e67–e492.
- 4 Bleumink GS, Knetusch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JC, Stricker BH. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure: The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004; 25: 1614–1619.
- 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: 1016–1022.
- 6 Nessler J, Kozierekiewicz A, Gackowski A, Ponikowski P, Hryniewicz T, Gruchała M, Gąsior M, Grodzicki T, Kaźmierczak J, Legutko J, Leszek P, Miłkowski M, Rozenytr P, Sierpiński R, Straburzyńska-Migaj E, Śliwczyński A, Uchmanowicz I, Windak A, Witkowski A, Zapaśnik A, Szumowski Ł. Comprehensive Heart Failure Care pilot study: starting point and expected developments. *Kardiologia Pol*. 2019; 77: 994–999.
- 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: 2306–2315.
- 8 Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). 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: 808–817.
- 9 Straburzyńska-Migaj E, Nessler J, Gackowski A, Piotr Rozenytr P. Niewydolność serca w Polsce – raport 2016. W: Materiały informacyjne Sekcji Niewydolności Serca PTK. <http://www.niewydolnosc-serca.pl/barometr.pdf> (dostęp 2016).
- 10 OECD Indicators. Health at a Glance 2017. https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2017_health_glance-2017-en (dostęp 15.02.2021).
- 11 OECD Indicators. Health at a Glance 2019. https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2019_4dd50c09-en (dostęp 15.02.2021).
- 12 Ministerstwo Zdrowia. Mapy potrzeb zdrowotnych. <http://mpz.mz.gov.pl/mapy-kardiologiczne/#tab-2018> (dostęp 15.09.2020); <http://mpz.mz.gov.pl/mapy-kardiologiczne/#tab-2018> (dostęp 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: 1095–1104.
- 14 Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14: 591–602.
- 15 Chamberlain AM, St Sauver JL, Gerber Y, Manemann SM, Boyd CM, Dunlay SM, Rocca WA, Finney Rutten LJ, Jiang R, Weston SA, Roger VL. Multimorbidity in heart failure: a community perspective. *Am J Med*. 2015; 128: 38–45.
- 16 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: 853–872.
- 17 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: 1879–1884.
- 18 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: 853–872.
- 19 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. Wytoczenie ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. *Kardiologia Pol*. 2016; 74: 1037–1147.
- 20 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2117–2128.

- 21 Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377: 644–657.
- 22 Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380: 347–357.
- 23 McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Böhlelák 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. Langkilde AM. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1995–2008.
- 24 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 DJ, Chopra V, Chuquique E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020; 1–12.
- 25 Verma S, McMurray JJV. SGLT₂ inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018; 61: 2108–2117.
- 26 Kaneto H, Obata A, Kimura T, Shimoda M, Okauchi S, Shimo N, Matsuoka TA, 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: 219–225.
- 27 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: 752–772.
- 28 Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2018; 94: 26–39.
- 29 Tamargo J. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure: potential mechanisms of action, adverse effects and future developments. *Eur Cardiol*. 2019; 14: 23–32.
- 30 Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Gerasimos Filippatos G, Diederick E, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC. Wytoczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące cukrzycy i stanu przedcukrzycowego współistniejących z chorobami sercowo-naczyniowymi opracowane we współpracy z Europejskim Towarzystwem Badań nad Cukrzycą (2019). *Kardiologia*. 2019; 3: 7–81.
- 31 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; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2295–2306.
- 32 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: 2528–2536.
- 33 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; 21: 665–675.
- 34 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: 1245–1255.
- 35 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; 141: 90–99.
- 36 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*. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1161/circulationaha.120.047480.
- 37 Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 1436–1446.
- 38 Heerspink HJL, Stefánsson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou FF, Lindberg M, McMurray J, Rossing P, Toto R, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Investigators. Rationale and protocol of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35: 274–282.
- 39 Charakterystyka produktu leczniczego FORXIGA 10 mg. 2020.
- 40 European Medicines Agency; Forxiga dapagliflozin. 2020; 1: 1–2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/forxiga-1> (do step 9.11.2020).
- 41 Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, Filippatos G, Huelsmann M, Jhund PS, Polovina MM, Komajda M, Seferović J, Sari I, Cosentino F, Ambrosio G, Metra M, Piepoli M, Chioncel O, Lund LH, Thum T, De Boer RA, Mullens W, Lopatin Y, Volterrani M, Hill L, Bauersachs J, Lyon A, Petrie MC, Anker S, Rosano GMC. 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.