

Αναστολείς SGLT-2 και Καρδιακή Ανεπάρκεια

✦ **Μάξιμος Μ. Γεωργόπουλος**

Ειδικευόμενος Παθολογίας, Α' Παθολογικό Τμήμα και Διαβητολογικό Κέντρο, "Τζάνειο" Γ. Ν. Πειραιά

✦ **Χριστίνα Π. Λούσκου**

Ειδικευόμενη Παθολογίας, Α' Παθολογικό Τμήμα και Διαβητολογικό Κέντρο, "Τζάνειο" Γ. Ν. Πειραιά

✦ **Αθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου**

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Επιμελήτρια Α', Α' Παθολογικό Τμήμα και Διαβητολογικό Κέντρο, "Τζάνειο" Γ. Ν. Πειραιά

1. Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ). Τα άτομα με ΣΔ2 εμφανίζουν 2-5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης ΚΑ, συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Τα δεδομένα από τις μελέτες παρατήρησης δείχνουν, πως η ΚΑ ανευρίσκεται στο 28% των ατόμων με ΣΔ2 (25% ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης-75% ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης). Σημειώνεται, πως ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΑ είναι αυξημένος σε άτομα με τιμές HbA1c σε επίπεδα προδιαβήτη (5,5-6,4%), οι οποίοι εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΑ κατά 20-40 φορές, συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό¹⁻³.

Αντιστρόφως, η ΚΑ συσχετίζεται με μεγαλύτερο επιπολασμό ΣΔ2 και αναγνωρίζεται ως παράγοντας κινδύνου εμφάνισης ΣΔ, πιθανώς μέσω του μηχανισμού της αύξησης της αντίστασης στην ινσουλίνη. Επιπρόσθετα, σε μελέτες τόσο ασθενών με ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης όσο και με ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, υπολογίζεται πως το 30-40% των ασθενών με ΚΑ εμφανίζουν

είτε προδιαβήτη είτε κλινικά έκδηλο ΣΔ. Μάλιστα, ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ σε ασθενείς με ΚΑ συσχετίζεται τόσο με τη βαρύτητα της ΚΑ όσο και με τη χρήση διουρητικών της αγκύλης¹⁻³.

Από όλους τους αντιδιαβητικούς παράγοντες που έχουν μελετηθεί και χρησιμοποιηθεί, όσον αφορά στην επίδραση των αντιδιαβητικών αγωγών σε ασθενείς με ΚΑ, τα πλέον ευεργετικά αποτελέσματα προέρχονται από την κατηγορία των αναστολέων συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης τύπου 2 (sodium-glucose cotransporter-2, SGLT-2): η εμπαγλιφλοζίνη μείωσε τον κίνδυνο νοσηλείας για ΚΑ κατά 35%, ανεξάρτητα αν υπάρχει ιστορικό ΚΑ. Ομοίως, η καναγλιφλοζίνη μείωσε τον κίνδυνο νοσηλείας για ΚΑ κατά 32%, ενώ η δαπαγλιφλοζίνη μείωσε στατιστικά σημαντικά το πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο (καρδιαγγειακός θάνατος, κίνδυνος νοσηλείας για ΚΑ), αποτέλεσμα το οποίο προήλθε από τη μείωση του κινδύνου νοσηλείας για ΚΑ¹⁻³.

Συνεπώς, σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η σύνοψη των υπαρχόντων βιβλιογραφικών δεδομένων, σχετικά με την επίδραση των αναστολέων SGLT-2 στη εμφάνιση και επιδείνωση προϋπάρχουσας

ΚΑ, καθώς και των πιθανών παθοφυσιολογικών μηχανισμών που συνδέουν ΣΔ2 και ΚΑ.

2. Μελέτες με τους αναστολείς SGLT-2 σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

DAPA-HF

Η DAPA-HF ήταν μια διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ΚΑ (λειτουργική ταξινόμηση II-IV κατά New York Heart Association [NYHA]) και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $\leq 40\%$), η οποία συνέκρινε τη δαπαγλιφλοζίνη με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ΚΑ που ελάμβαναν τη συνιστώμενη θεραπεία. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η εμφάνιση καρδιαγγειακού θανάτου και η επιδείνωση της ΚΑ⁴.

Η δαπαγλιφλοζίνη ήταν ανώτερη από το εικονικό φάρμακο στην πρόληψη του πρωτεύοντος σύνθετου καταληκτικού σημείου καρδιαγγειακού θανάτου, ανάγκη νοσηλείας για ΚΑ ή οξείας επιδείνωσης προϋπάρχουσας ΚΑ (λόγος κινδύνου: 0,74, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,65-0,85, $P < 0,0001$). Η δαπαγλιφλοζίνη μείωσε επίσης το συνολικό αριθμό συμβάντων νοσηλείας για ΚΑ (πρώτο και επαναλαμβανόμενα) και καρδιαγγειακού θανάτου: υπήρξαν 567 συμβάντα στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης έναντι 742 συμβάντων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (λόγος κινδύνου: 0,75, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,65-0,88, $P = 0,0002$). Το θεραπευτικό όφελος της δαπαγλιφλοζίνης παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ΚΑ τόσο με συνυπάρχοντα ΣΔ2 όσο και χωρίς διαβήτη. Η δαπαγλιφλοζίνη μείωσε το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο της επίπτωσης καρδιαγγειακού θανάτου και επιδείνωσης της ΚΑ, με λόγο κινδύνου 0,75 (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,63-0,90) σε ασθενείς με διαβήτη και 0,73 (95% CI 0,60, 0,88) σε ασθενείς χωρίς διαβήτη⁴.

Η επίδραση της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη στα συμπτώματα της ΚΑ εκτιμήθηκε με την Ολική Βαθμολογία Συμπτωμάτων του Ερωτηματολογίου Καρδιομυοπάθειας του Kansas City (KCCQ-TSS), το οποίο ποσοτικοποιεί τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων ΚΑ, συμπεριλαμβανομένων της κόπωσης, του περιφερικού οιδήματος, της δύσπνοιας και της ορθόπνοιας. Η βαθμολογία κυμαίνεται από 0 έως 100, με τις υψηλότερες βαθ-

μολογίες να αντιπροσωπεύουν καλύτερη κατάσταση υγείας. Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη είχε ως αποτέλεσμα ένα στατιστικά σημαντικό και κλινικά σημαίνον όφελος έναντι του εικονικού φαρμάκου στα συμπτώματα της ΚΑ, όπως μετρήθηκε από τη μεταβολή από την έναρξη στο Μήνα 8 στο KCCQ-TSS, (λόγος κινδύνου: 1,18 [95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,11-1,26, $P < 0,0001$). Όφελος παρατηρήθηκε τόσο στη βελτίωση των συμπτωμάτων ΚΑ όσο και στην πρόληψη της επιδείνωσης των συμπτωμάτων ΚΑ⁴.

EMPEROR-Reduced

Η μελέτη EMPEROR-Reduced, ήταν διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, η οποία συνέκρινε την επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης (10 mg ημερησίως) σε άτομα με συμπτωματική ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, με ή χωρίς ΣΔ⁵. Οι 3.730 συμμετέχοντες έλαβαν θεραπεία σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (ορίζεται ως κλάσμα εξώθησης $\leq 40\%$). Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 67 έτη, 24% ήταν γυναίκες, στο 75% η ΚΑ ήταν NYHA τάξη II, στο 73% το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας ήταν $< 30\%$, ΣΔ υπήρχε στο 50% και στο 48% ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης ήταν $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2/\text{έτος}$. Έπειτα από ένα μέσο όρο παρακολούθησης 16 μηνών, οι ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη είχαν 25% χαμηλότερο κίνδυνο για το σύνθετο καταληκτικό σημείο (εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου ή ανάγκη νοσηλείας λόγω επιδείνωσης της ΚΑ), συγκριτικά προς το εικονικό φάρμακο (19,4% έναντι 24,7%), εύρημα που οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στη μείωση των νοσηλειών και ήταν ανεξάρτητο από την αρχική κατάσταση του ΣΔ. Οι ασθενείς που πήραν εμπαγλιφλοζίνη είχαν επίσης χαμηλότερο ετήσιο ρυθμό μείωσης του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης ($-0,55$ έναντι $-2,28 \text{ ml/min/1,73m}^2/\text{έτος}$) και μέτρια βελτίωση στην ποιότητα ζωής, με κόστος τα υψηλότερα ποσοστά μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του γεννητικού συστήματος (1,3% έναντι 0,4%)⁵.

EMPEROR-Preserved

Η EMPEROR-Preserved ήταν μια διεθνής διπλή τυφλή μελέτη, που συμπεριέλαβε 5.988 συμπτωματικούς ασθενείς με ΚΑ και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (κλάσμα εξώθησης $> 40\%$), με ή χωρίς ΣΔ, με αυξημένες συγκεντρώσεις NT-BNP [$> 300 \text{ pg/}$

mL σε ασθενείς χωρίς κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) ή και >900 pg/mL σε ασθενείς με ΚΜ] με σαφείς δομικές αλλοιώσεις του μυοκαρδίου ή τεκμηριωμένο ιστορικό νοσηλείας για ΚΑ. Ο μέσος όρος ηλικίας των συμμετεχόντων ήταν τα 72 έτη, το 45% ήταν γυναίκες και ο μέσος όρος του κλάσματος εξώθησης ήταν 54%. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν 1:1, για να λάβουν εμπαιγλιφλοζίνη 10 mg ημερησίως ή εικονικό φάρμακο, που προστέθηκε στη βέλτιστη αγωγή για ασθενείς με ΚΑ και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το σύνθετο σημείο εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου ή ανάγκης νοσηλείας για ΚΑ. Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν οι νοσηλείες λόγω ΚΑ, και το ποσοστό μείωσης της σπειραματικής διήθησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας⁶.

Κατά τη διάρκεια μιας μέσης παρακολούθησης 26 μηνών, ένα πρωτογενές συμβάν έκβασης σημειώθηκε σε 415 από 2.997 ασθενείς (13,8%) στην ομάδα εμπαιγλιφλοζίνης και σε 511 από 2.991 ασθενείς (17,1%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (6,9 έναντι 8,7 συμβάντων ανά 100 έτη ασθενών, λόγος κινδύνου: 0,79, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,69 – 0,90, P=0,0003), το οποίο σχετιζόταν κυρίως με χαμηλότερο κίνδυνο νοσηλείας ΚΑ στην ομάδα της εμπαιγλιφλοζίνης. Οι επιδράσεις στο κύριο αποτέλεσμα παρατηρήθηκαν σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ή χωρίς ΣΔ και εκείνους με κλάσμα εξώθησης <50%, 50 έως <60% ή ≥ 60%. Η σχετική μείωση κατά 21%, η οποία αντανάκλα τη μείωση του απόλυτου ποσοστού του πρωταρχικού σύνθετου καταληκτικού σημείου της μελέτης κατά 3,3%, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, προήλθε κυρίως από μια σημαντική σχετική μείωση της συχνότητας νοσηλείας κατά 27% (P <0,001)⁶.

Όσον αφορά στα δευτερεύοντα αποτελέσματα, ο συνολικός αριθμός των νοσηλείων ΚΑ ήταν χαμηλότερος με εμπαιγλιφλοζίνη από ό, τι με εικονικό φάρμακο (λόγος κινδύνου: 0,73, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,61 – 0,88, P<0,001). Επιπλέον, η μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης ήταν βραδύτερη στην ομάδα της εμπαιγλιφλοζίνης, συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (-1,25 έναντι -2,62ml/min/1,73m²/έτος, P<0,0001). Όσον αφορά στην ασφάλεια, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

σημειώθηκαν στο 47,9% των ασθενών της ομάδας της εμπαιγλιφλοζίνης και στο 51,6% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Ανεπιθύμητες ενέργειες, που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας, εμφανίστηκαν στο 19,1% των ασθενών στην ομάδα της εμπαιγλιφλοζίνης και στο 18,4% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι μη επιπλεγμένες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων και του ουροποιητικού συστήματος και η υπόταση ήταν πιο συχνές σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εμπαιγλιφλοζίνη⁶.

3. Πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συνδέουν το διαβήτη με την καρδιακή ανεπάρκεια

Οι αναστολείς SGLT-2 έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικοί στη μείωση της πνευμονικής συμφόρησης, χωρίς επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σε οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, από την πρώτη κιόλας ημέρα χορήγησής τους⁷. Η μείωση του καρδιακού προφορτίου μπορεί να παρατηρηθεί δευτερογενώς από την επαγόμενη από τους αναστολείς SGLT-2 νατριουρητική δράση, η οποία είναι εν μέρει ωσμωτική (ανάλογα με τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα και με ένα φασικό πρότυπο που σχετίζεται με το γεύμα) και εν μέρει απευθείας από την αναστολή της εγγύς σωληναριακής επαναρρόφησης του νατρίου, όπου η γλυκόζη και το νάτριο συμμεταφέρονται σε αναλογία 1:1. Επομένως, όταν αναστέλλονται οι συμμεταφορείς SGLT-2, υψηλότερο φορτίο νατρίου φθάνει στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, το οποίο οδηγεί σε μία ήπια αύξηση απέκκρισης νατρίου (10-20%), η οποία, ωστόσο, είναι βραχύβια, πιθανόν λόγω κάποιου βαθμού ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης⁸. Η μείωση του όγκου πλάσματος (-9% έναντι του εικονικού φαρμάκου) είναι σημαντική την πρώτη εβδομάδα θεραπείας, ωστόσο είναι παροδική, καθώς στις 12 εβδομάδες θεραπείας δεν υφίσταται πλέον η δράση τους αυτή. Επομένως, φαίνεται απίθανο, η επίδραση των αναστολέων SGLT-2 στην καρδιακή λειτουργία να εξηγείται μόνο από τη νατριουρητική τους ιδιότητα. Μάλιστα, σε ασθενείς με ΣΔ2, η νατριουρητική δράση των αναστολέων SGLT-2 ήταν ακόμα εμφανής, μετά από 5 ημέρες θεραπείας, μόνο όταν συγχρηγήθηκαν με υδροχλωροθειαζίδη (25 mg), η οποία από μόνη της δεν είχε καμία επίδραση στην απέκκριση νατρίου⁹.

Αυτή η συνεργική δράση έχει επίσης περιγραφεί και με τα διουρητικά της αγκύλης του Henle: σε υγιή άτομα, όταν χορηγήθηκε δαπαγλιφοζίνη για 7 ημέρες, ύστερα από 7 ημέρες χορήγησης βουμετανίδης, η νατριουρητική δράση της δαπαγλιφοζίνης ήταν διπλάσια από ότι όταν χορηγήθηκε μόνη της. Επιπλέον, όταν η βουμετανίδη χορηγήθηκε μετά τη χορήγηση δαπαγλιφοζίνης, η νατριουρητική της δράση ήταν 40% μεγαλύτερη. Το αποτέλεσμα είναι μία πιο ήπια μείωση του όγκου πλάσματος και μία πιο αποτελεσματική κινητοποίηση του διάμεσου όγκου, σε σχέση με τα συνήθη διουρητικά. Είναι άγνωστο, αν σε άτομα με αποκλεισμό του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης ή σε οιδηματώδεις καταστάσεις το αποτέλεσμα αυτό θα ήταν μεγαλύτερο και θα επέμενε, αλλά φαίνεται εύλογο. Πράγματι, μία πρόσφατη μελέτη έδειξε, ότι ασθενείς με ή χωρίς διαβήτη που εμφανίζουν οξεία ΚΑ, οι οποίοι λαμβάνουν παρόμοια δόση φουροσεμίδης (320 έναντι 300 mg), η έναρξη θεραπείας με εμπαγλιφοζίνη 10 mg συσχετίστηκε με μεγαλύτερη παραγωγή ούρων και ευνοϊκότερο ισοζύγιο υγρών, σε σχέση με εικονικό φάρμακο. Σημειώνεται, ότι η θεραπεία συνεχίστηκε για 30 ημέρες και συσχετίστηκε με σημαντική βελτίωση της πρόγνωσης των 60 ημερών, καθώς και η συχνότητα εμφάνισης της σύνθετης έκβασης (δηλαδή της ενδονοσοκομειακής επιδείνωσης της ΚΑ, της επανεισαγωγής για ΚΑ και του θανάτου) ήταν 10% έναντι 33%. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί, ότι οι αναστολείς SGLT-2 βελτιώνουν σημαντικά την ενδοθηλιακή λειτουργία και αυξάνουν την αρτηριακή ευενδοτότητα. Ωστόσο, οι παραπάνω επιδράσεις παρατηρούνται σε μικρό βαθμό και φαίνεται να είναι παροδικές, καθώς παρατηρούνται σαφώς στις πρώτες 2 ημέρες θεραπείας με δαπαγλιφοζίνη, αλλά φαίνεται να μην υφίστανται μετά από 4 εβδομάδες⁴.

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός, ο οποίος σχετίζεται με τα σημαντικά καρδιαγγειακά και νεφρικά οφέλη σε ασθενείς με ΣΔ2, που θεραπεύονται με αναστολείς SGLT-2, είναι το γεγονός, ότι η προκαλούμενη ήπια κέτωση έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της ευαισθησίας στην περιφερική ινσουλίνη, τη μείωση της υπερινσουλιναίμιας καθώς και τη μείωση της έκκρισης της ενδογενούς ινσουλίνης. Απαιτείται όμως προσοχή, καθόσον οι ασθενείς

με ΣΔ2, που λαμβάνουν αναστολείς SGLT-2, έχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ευγλυκαιμικής διαβητικής κετοξέωσης, στην περίπτωση κατά την οποία ακολουθούν χαμηλής περιεκτικότητας δίαιτα σε υδατάνθρακες⁹.

Όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα μειώνονται (όπως συμβαίνει στη νηστεία ή στη θεραπεία με αναστολείς SGLT-2), τα κύτταρα χρησιμοποιούν την οξείδωση των λιπιδίων για την παραγωγή ενέργειας. Το τελικό προϊόν της διαδικασίας αυτής είναι το ακετυλο-συνένζυμο Α, το οποίο μπορεί είτε να εισέλθει στον κύκλο του Krebs και να οξειδωθεί (οδός η οποία διαταράσσεται στο ΣΔ2) είτε να μετατραπεί σε κετονικά σώματα, όπως ακετοξικό ή β-υδροξυβουτυρικό οξύ. Επιπλέον, στο ΣΔ αυξάνεται η λιπόλυση στα λιποκύτταρα λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη. Τα προκύπτοντα ελεύθερα λιπαρά οξέα μετατρέπονται σε ακετυλο-συνένζυμο Α μέσω β-οξείδωσης στο ήπαρ και μετά σε κετονικά σώματα, με αποτέλεσμα μια μεταβολική κατάσταση που μοιάζει με παρατεταμένη νηστεία^{10,11}. Επιπλέον, η αύξηση της οξείδωσης των λιπιδίων ενδέχεται να μειώνει τα επίπεδα τοξικών ενδοκυτταρικών μεταβολιτών (όπως ακετυλο-CoAs και διακυλογλυκερόλη), οδηγώντας σε βελτίωση της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη και στη λειτουργία των β-κυττάρων¹². Αυτές οι επιδράσεις μπορεί, επίσης, να οδηγήσουν σε μείωση της ηπατικής και καρδιακής στεάτωσης¹³.

Το β-υδροξυβουτυρικό οξύ είναι ένα "σούπερ καύσιμο", το οποίο όταν παράγεται σε μικρές ποσότητες μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τα κύτταρα του μυοκαρδίου (και τα νεφρικά κύτταρα), με αποτέλεσμα τη μείωση της οξείδωσης και της κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο και τη βελτίωση της λειτουργίας της καρδιάς και των νεφρών¹⁵. Επιπλέον, το β-υδροξυβουτυρικό οξύ συμβάλει στη βελτίωση κατά 24% της καρδιακής αποδοτικότητας, στην ευόδωση της μιτοχονδριακής βιογένεσης και στη σταθεροποίηση του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα την ενίσχυση του αντιαρρυθμικού δυναμικού του μυοκαρδιακού κυττάρου^{14,16}.

4. Χρήση των αναστολέων SGLT-2 σε ηλικιωμένους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Οι περισσότεροι ασθενείς που πάσχουν από ΣΔ2 είναι άνω των 65 ετών. Καθώς οι ασθενείς αυ-

τοί διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας, οι νεότερες οδηγίες συνιστούν όχι τόσο αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο, σε σύγκριση με τους ασθενείς νεότερης ηλικίας. Οι αναστολείς SGLT-2 ενέχουν πολύ χαμηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας (<1%) σε ηλικιωμένους ασθενείς, συγκριτικά με τις σουλφονουλουρίες ή θεραπείες που βασίζονται στο φαινόμενο της ινκρετίνης. Επιπλέον, οι ηλικιωμένοι ασθενείς συνήθως εμφανίζουν μειωμένη αρτηριακή διατασιμότητα, γεγονός που οδηγεί σε συστολική αρτηριακή υπέρταση. Έχει αποδειχθεί, ότι οι αναστολείς SGLT-2 μειώνουν το οξειδωτικό στρες και βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία, βελτιώνοντας με αυτόν τον τρόπο την αρτηριακή ευενδοτότητα. Είναι πιθανόν, οι αναστολείς SGLT-2 να μειώνουν την αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο τη χρήση πολλαπλών φαρμάκων από τους ασθενείς. Στα πλαίσια θεραπείας της ΚΑ, η δαπαγλιφλοζίνη φαίνεται να μειώνει σημαντικά την επιδείνωση της ΚΑ καθώς και τη θνησιμότητα αυτής σε ένα ευρύ φάσμα ηλικιών. Επιπλέον, δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες της δαπαγλιφλοζίνης ή της ανεκτικότητάς της από τους ηλικιωμένους ασθενείς, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο¹⁷.

5. Ανεπιθύμητες ενέργειες των SGLT-2 αναστολέων

Οι αναστολείς SGLT-2 αποτελούν καλώς ανεκτά φάρμακα από τους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με ΚΑ. Στη μελέτη DAPA-HF ήταν σπάνιες οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Μία από τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων SGLT-2 αποτελεί η λοίμωξη των γεννητικών οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της κολπικής καντιντίασης και της βαλανιτίδας. Οι λοιμώξεις αυτές εμφανίζονται συνήθως στη αρχή της θεραπείας και παρατηρούνται συχνότερα σε ηλικιωμένες γυναίκες και σε άνδρες χωρίς περιτομή. Το 2018, ο FDA προ-

ειδοποίησε σχετικά με 12 περιπτώσεις γάγγραινας Fournier, μιας σπάνιας αλλά σοβαρής και δυνητικά παραμορφωτικής λοίμωξης του περινέου που σχετίζεται με τους αναστολείς SGLT-2. Αν και σπάνια, η ευγλυκαιμική διαβητική κετοξέωση έχει επίσης συσχετιστεί με τους αναστολείς SGLT-2 σε ασθενείς με ΣΔ2. Η καναγλιφλοζίνη, η δαπαγλιφλοζίνη και η εμπαγλιφλοζίνη θα πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον 3 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, ενώ η ερταγλιφλοζίνη θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 4 ημέρες πριν¹⁸. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα συνήθη συμπτώματα της κετοξέωσης, όπως μεταβολή του επιπέδου συνείδησης, κοιλιακό άλγος, έμετοι, όπως και για τον περιορισμό της κατανάλωσης αλκοόλ. Αξίζει να σημειωθεί, ότι μεταξύ των ασθενών με ΚΑ χωρίς ΣΔ2 η διαβητική κετοξέωση δεν προκαλεί ανησυχία, όπως παρατηρήθηκε στη μελέτη DAPA-HF^{19,20}.

6. Συμπεράσματα

Είναι αναμφίβολο, ότι οι αναστολείς SGLT-2 παρέχουν όφελος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ανεξάρτητα από τον ακριβή μηχανισμό δράσης. Πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει, ότι το όφελος αυτό επεκτείνεται και σε ασθενείς χωρίς διαβήτη. Τα δεδομένα σχετικά με το μηχανισμό τους είναι περιορισμένα. Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών δράσης τους και τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις τους στη λειτουργία και τους βιοδείκτες της αριστερής κοιλίας, καθώς και το φαινότυπο της καρδιακής ανεπάρκειας που θα επωφεληθεί περισσότερο από αυτές. Παρ' όλα αυτά, δεδομένου του μοναδικού παθοφυσιολογικού «προφίλ» των αναστολέων SGLT2 και του σημαντικού οφέλους τους στο καρδιαγγειακό σύστημα, έχουν ανεκτίμητο ρόλο στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΚΑ. ■

► ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, Selby JV. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*. 2001; 103:2668–2673.
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377: 644–657.
3. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17:761–772.
4. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381:1995–2008.

5. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020; 383:1413-1424.
6. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Shahzeb Khan M, Ferreira JP, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021; 385:1451-1461.
7. Tamaki S, Yamada T, Watanabe T, Morita T, Furukawa Y, Kawasaki M, et al. Effect of empagliflozin as an add-on therapy on decongestion and renal function in patients with diabetes hospitalized for acute decompensated heart failure: a prospective randomized controlled study. *Circ Heart Fail.* 2021; 14:7045-7049.
8. Ansary TM, Nakano D, Nishiyama A. Diuretic effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and their influence on the renin-angiotensin system. *Int J Mol Sci.* 2019; 20:629.
9. Kalra S, Jain A, Ved J, Unnikrishnan AG. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and health benefits: The Robin Hood effect. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016; 20:725-729.
10. Sha S, Polidori D, Heise T, Natarajan J, Farrell K, Wang SS, et al. Effect of the sodium glucose co-transporter2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes ObesMetab.* 2014; 16:1087-1095.
11. Cahill FG Jr. Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr.* 2006; 26:1-22.
12. McGarry JD, Foster DW. Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Annu Rev Biochem.* 1980;49:395-420.
13. Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:463-478.
14. Cotter DG, Schugar RC, Crawford PA. Ketone body metabolism and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013; 304:1060-1076.
15. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: A "Thrifty Substrate" hypothesis. *Diabetes Care.* 2016; 39:1108-1114.
16. Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, He W, Shirakawa K, Le Moan N, et al. Suppression of oxidative stress by beta-hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science.* 2013; 339:211-214.
17. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, Petrie MC, Chiang CE, Tereshchenko S, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to age: insights from DAPA-HF. *Circulation.* 2020; 141:100-111.
18. Lam CSP, Chandramouli C, Ahooja V, Verma S. SGLT-2 inhibitors in heart failure: current management, unmet needs, and therapeutic prospects. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8:133-189.
19. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrences-serious-infection-genital-area-sglit2-inhibitors-diabetes>.
20. Soga F, Tanaka H, Tatsumi K, Mochizuki Y, Sano H, Toki H, et al. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17:132.

