

Czy osoba z cukrzycą typu 2
może w 2024 r. nie być leczona flozyną?

Krótką historią badań klinicznych
z dapagliflozyną i jej obecna pozycja
w algorytmie leczenia cukrzycy typu 2

Dr n. med. Elektra Szymańska-Garbacz¹

Prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak²

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



CHRONIĄC SERCE I NERKI, RATUJE ŻYCIE^{*,1-7}

**FORXIGA® dodana do metforminy i inhibitora DPP-4
pomaga realizować strategię holistycznego leczenia
pacjenta z cukrzycą typu 2^{8,9}**

Wyrównanie metaboliczne
MET + DPP-4i + FORXIGA®



-0,82%

Zmniejszenie stężenia
HbA_{1c} po 24 tygodniach
w stosunku do stanu
wyjściowego^{†,10}

Zarządzanie masą ciała
MET + DPP-4i + FORXIGA®



-1,9 kg

Redukcja masy ciała
po 24 tyg. w stosunku
do stanu wyjściowego^{†,§,10}

**Zarządzanie czynnikami ryzyka
sercowo-naczyniowego**
MET + DPP-4i + FORXIGA®



-5,3 mmHg

Zmniejszenie ciśnienia
tętniczego po 24 tyg.
w stosunku do stanu
wyjściowego^{†,§,11}

Protekcja sercowo-naczyniowo-nerkowa

REDUKCJA RYZYKA ZGONU Z DOWOLNEJ PRZYCZYNY



BADANIE DAPA-CKD

26% RRR

HR 0,74 (95% CI, 0,56-0,98)

W populacji PChN
i T2D⁷



BADANIE DAPA-HF

22% RRR

HR 0,78 (95% CI, 0,63-0,97)
p = 0,027

W populacji HFrEF
i T2D⁴



BADANIE DECLARE

47% RRR

HR 0,53 (95% CI, 0,43-0,66)
p < 0,0001

Trwała 40% redukcja eGFR
do < 60 ml/min/1,73 m²,
ESKD lub zgon nerkowy^{1,12}

Populacja T2D

0 zł dla pacjentów 65+¹³
w 3 niezależnych wskazaniach^{||,13}



[†] FORXIGA® nie jest zarejestrowana w celu zmniejszania masy ciała i ciśnienia tętniczego. Nie ma wpływu na profil lipidowy.

DPP-4 – dipeptydylopolipeptydaza 4; eGFR – szacowana szybkość przesączania kłębuszkowego; ESKD – schyłkowa niewydolność nerek; HbA_{1c} – hemoglobina glikowana A_{1c}; HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; PChN – przewlekła choroba nerek; RRR – względne zmniejszenie ryzyka; T2D – cukrzyca typu 2. * Dla leku FORXIGA® (dapagliflozyna) są dowody naukowe potwierdzające redukcję ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny dla grupy pacjentów z T2D oraz towarzyszącą niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek. † Średnia wyjściowa masa ciała = 86,3 kg. Średnia zmiana od wartości wyjściowych; p < 0,0001 w porównaniu z placebo, jako dodatek do metforminy. § Średnie wyjściowe skurczowe ciśnienie tętnicze = 126 mmHg. Średnia zmiana od wartości wyjściowych; p < 0,0001 w porównaniu z placebo, jako dodatek do metforminy. || Bezpłatna dla pacjentów powyżej 65. roku życia, spełniających obecne warunki refundacyjne leku FORXIGA®. 1. Wiviott S.D. i wsp. *N Engl J Med.* 2019; 380 (4): 347-357. 2. Kato E.T. i wsp. *Circulation.* 2019; 139: 2528-2536. 3. McMurray J.J.V. i wsp. *N Engl J Med.* 2019; 381: 1995-2008. 4. Petrie MC i wsp. *JAMA.* 2020; 323: 1353-1368. 5. Heerspink H.J.J. i wsp. *N Engl J Med.* 2020; 383 (15): 1436-1446. 6. Heerspink H.J.J. i wsp. *EHJ* 2021; 42 (13): 1216-1227. 7. Wheeler D.C. i wsp. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9 (1): 22-31. 8. Charakterystyka produktu leczniczego FORXIGA® 10 mg z dnia 09.08.2024 r. 9. *CurrTop Diabetes* 2023; 4 (3-4). 10. Mathieu C. i wsp. *Diabetes Care* 2015; 38 (11): 2009-2017. 11. Jabbour S.A. *Diabetes Care* 2014; 37 (3), 740-750. 12. Mosenson O. i wsp. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 606-617. 13. Aktualne obwieszczenie MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>. PL-20665

AstraZeneca

Dr n. med. Elektra Szymańska-Garbacz¹, prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak²

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Dariusz Moczulski

²Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak

Czy osoba z cukrzycą typu 2 może w 2024 r. nie być leczona flozyną? Krótka historia badań klinicznych z dapagliflozyną i jej obecna pozycja w algorytmie leczenia cukrzycy typu 2

Can a person with type 2 diabetes not be treated with phlogosin in 2024? A brief history of clinical trials with dapagliflozin and its current position in the treatment algorithm for type 2 diabetes

Summary

SGLT2 inhibitors (flosins) were introduced to the medical field more than 10 years ago. The longest established flozin on the European market (registration 12.11.2012) is dapagliflozin, a drug that was originally only used for the treatment of type 2 diabetes. The effect of flosins is to inhibit the sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) in the proximal tubules of the nephron, leading to a reduction in renal glucose reabsorption and an increase in urinary glucose excretion, and therefore resulting in a reduction in glycaemia, as well as calorie loss. This action also has a number of other metabolic effects, and also affects the functioning of the kidneys and heart. Clinically, the consequences of the use of flosins are a reduction in blood pressure and a reduction in volemia; SGLT2 blockade also results in inhibition of sodium reabsorption and a reduction in body weight. The above-mentioned main (but not the only) mechanisms of action of flosins have led to them currently being considered the most important drugs for reducing cardiovascular and renal risk and have become an important therapeutic tool not only in the hands of diabetologists and primary care physicians taking care of people with type 2 diabetes, but also cardiologists and nephrologists.

Keywords: dapagliflozin, type 2 diabetes, SGLT2 inhibitors

Streszczenie

Inhibitory SGLT2 (flozyny) zostały wprowadzone do leczenia ponad 10 lat temu. Najdłużej obecną na rynku europejskim flozyną (rejestracja 12.11.2012 r.) jest dapagliflozyna, lek, który pierwotnie był stosowany jedynie w leczeniu cukrzycy typu 2. Działanie flozyn polega na inhibicji kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (sodium-glucose transporter 2, SGLT2) w cewkach bliższych nefronu, co prowadzi do zmniejszenia zwrotnego wchłaniania glukozy w nerkach i zwiększenia jej wydalania z moczem, a w konsekwencji do obniżenia glikemii, a także do utraty kalorii. To działanie wywołuje także szereg innych skutków metabolicznych, a także wpływa na funkcjonowanie nerek i serca. Pod względem klinicznym konsekwencją stosowania flozyn jest obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i redukcja wolemii, blokada SGLT2 powoduje także zahamowanie zwrotnego wchłaniania sodu oraz zmniejszenie masy ciała. Wymienione powyżej główne (ale nie jedyne) mechanizmy działania flozyn spowodowały, że są one obecnie uważane za najważniejsze leki zmniejszające ryzyko sercowo-naczyniowo-nerkowe i stały się istotnym narzędziem terapeutycznym nie tylko w rękach diabetologów i lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej opiekujących się osobami z cukrzycą typu 2, ale także kardiologów i nefrologów.

Słowa kluczowe: dapagliflozyna, cukrzyca typu 2, inhibitory SGLT2

Dapagliflozyna w wybranych badaniach klinicznych

O silnej pozycji dapagliflozyny w zaleceniach towarzystw naukowych zdecydowały przede wszystkim wyniki 4 badań klinicznych: DECLARE-TIMI 58^[1], DAPA-HF^[2], DELIVER^[3] i DAPA-CKD^[4]. Poniżej przedstawiono ich krótkie omówienie.

DECLARE-TIMI 58

Pierwszym z badań, które wpłynęło na obecną pozycję dapagliflozyny w medycynie, było badanie DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes), oceniające profil bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego leku w profilaktyce pierwotnej i wtórnej. Do badania włączono 17 160 osób z cukrzycą typu 2, u których rozpoznano uprzednio miażdżycową chorobę sercowo-naczyniową (choroba niedokrwienna serca, choroba naczyń mózgowych, choroba naczyń obwodowych; ok. 40% badanych; profilaktyka wtórna), bądź które znajdowały się w grupie podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego (wiek ≥ 55 lat u mężczyzn lub ≥ 60 lat u kobiet i co najmniej 1 z następujących elementów: dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze lub obecne stosowanie tytoniu, ale bez incydentu sercowo-naczyniowego przed włączeniem do badania; ok. 60% badanych; profilaktyka pierwotna). Pacjentów randomizowano (1:1) do grupy otrzymującej dapagliflozynę 10 mg raz na dobę lub placebo (plus opieka standardowa w obu grupach) i obserwowano przez ponad 4 lata (mediana 4,2 roku). Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa stanowił połączenie głównych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (major adverse cardiovascular events, MACE) zdefiniowanych jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny mózgu. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były MACE oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności leczenia dapagliflozyną obejmowały złożony punkt nerkowy (trwałe zmniejszenie o $\geq 40\%$ szacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego [estimated glomerular filtration rate, eGFR] do < 60 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała, wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych) oraz zgon z powodu jakiegokolwiek przyczyny.

W analizie pierwszorzędowych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa dapagliflozyna spełniła wcześniej określone kryterium równoważności w stosunku do placebo w odniesieniu do MACE (górna granica 95%

przedziału ufności [confidence interval, CI] $< 1,3$; $p < 0,001$ dla non-inferiority). W dwóch głównych analizach skuteczności dapagliflozyna nie powodowała mniejszego odsetka MACE (8,8% w grupie dapagliflozyny i 9,4% w grupie placebo; współczynnik ryzyka [hazard ratio, HR] 0,93; 95% CI 0,84–1,03; $p = 0,17$ dla superiority). W grupie otrzymującej dapagliflozynę odnotowano niższy odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (4,9% w porównaniu z 5,8%; HR 0,83; 95% CI 0,73–0,95; $p = 0,005$), co wynikało z niższego wskaźnika hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HR 0,73; 95% CI 0,61–0,88); nie było różnic między grupami w zakresie zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0,98; 95% CI 0,82–1,17).

Wystąpienie złożonego nerkowego punktu końcowego odnotowano u 4,3% osób w grupie dapagliflozyny i u 5,6% w grupie placebo (HR 0,76; 95% CI 0,67–0,87), a zgon z jakiegokolwiek przyczyny odnotowano odpowiednio u 6,2% i 6,6% pacjentów (HR 0,93; 95% CI 0,82–1,04). Cukrzycowa kwasica ketonowa występowała częściej w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (0,3 vs 0,1%, $p = 0,02$), podobnie jak infekcje narządów płciowych, które prowadziły do przerwania leczenia lub które uznano za poważne zdarzenia niepożądane (0,9% vs 0,1%, $p < 0,001$).

W badaniu DECLARE zastosowanie dapagliflozyny u osób z cukrzycą typu 2, u których rozpoznano uprzednio miażdżycową chorobę układu krążenia lub podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe, prowadziło do zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (RRR 17%, $p = 0,005$) oraz spowolniło progresję choroby nerek u pacjentów z zachowaną czynnością nerek (RRR 47%, $p < 0,0001$). Warty podkreślenia jest fakt, że badanie DECLARE-TIMI 58 było największym jak do tej pory badaniem typu CVOT dla floszyn, w którym uczestniczyło 10 189 osób z cukrzycą typu 2 oraz licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Analizy w tej grupie pacjentów (MRF) wykazały redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HR 0,64; 95% CI 0,46–0,88) oraz redukcję ryzyka wystąpienia złożonego punktu nerkowego (HR 0,51; 95% CI 0,37–0,69).

DAPA-HF

Skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF, heart failure reduced ejection fraction) oceniono w badaniu DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure). Do badania włączono 4744 osoby w II–IV klasie nie-

wydolności według New York Heart Association (NYHA), z przewlekłą HF z obniżoną frakcją wyrzutową nieprzekraczającą 40% (od co najmniej 12 miesięcy), podwyższonym stężeniem NTproBNP – zarówno z cukrzycą, jak i bez cukrzycy, w tym chorych z upośledzoną funkcją nerek, tj. eGFR 30–60 ml/min/1,73 m².

Pacjentów randomizowano (1:1) do grupy leczonej dapagliflozyną 10 mg/d lub placebo, które dodawano do standardowej terapii HFrEF zgodnej z aktualnymi wytycznymi, tj. inhibitora konwertazy angiotensyny (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)/antagonisty receptora AT₁ dla angiotensyny II (angiotensin AT₁ receptor blocker, ARB) lub antagonisty receptora angiotensyny i inhibitora neprylizyny (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI) oraz β-adrenolityku i/lub antagonisty receptora mineralokortykoidowego (mineralocorticoid receptor antagonist, MRA), w stabilnych dawkach, od co najmniej 4 tygodni. Warto podkreślenia jest, że populacja pacjentów włączonych do badania DAPA-HF była wyjściowo leczona optymalnie, tj. 94% osób otrzymywało ACEI/ARB/ARNI, 96% β-adrenolityk oraz 71% MRA; część chorych miała także urządzenia wszczepialne.

W badaniu DAPA-HF pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do pierwszego wystąpienia któregośkolwiek z elementów złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizację z powodu HF lub pilną wizytę związaną z HF niezakończoną hospitalizacją.

Drugorzędowymi punktami końcowymi były czas do pierwszego wystąpienia któregośkolwiek z elementów złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizację z powodu HF, całkowitą liczbę hospitalizacji (pierwszych i kolejnych) z powodu HF i całkowitą liczbę zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, poprawę jakości życia ocenianą za pomocą kwestionariusza Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) po 8. miesiącu obserwacji w porównaniu z jakością życia na początku badania, czas do pierwszego wystąpienia któregośkolwiek z elementów złożonego punktu końcowego obejmującego trwałe obniżenie eGFR o ≥50%, osiągnięcie stadium schyłkowej niewydolności nerek zdefiniowanej jako trwałe obniżenie eGFR <15 ml/min/1,73 m², przewlekłą dializę lub przeszczepienie nerki lub zgon z przyczyn nerkowych oraz czas do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny.

W okresie obserwacji (mediana 18,2 miesiąca) główny punkt końcowy wystąpił u 386 z 2373 pacjentów (16,3%) w grupie dapagliflozyny i u 502 z 2371 pacjentów (21,2%) w grupie placebo (HR 0,74; 95% CI 0,65–0,85; p<0,001).

Pierwszy przypadek nasilenia niewydolności serca wystąpił u 237 pacjentów (10,0%) w grupie dapagliflozyny i u 326 pacjentów (13,7%) w grupie placebo (HR 0,70; 95% CI 0,59–0,83). Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych wystąpił u 227 pacjentów (9,6%) w grupie dapagliflozyny i u 273 pacjentów (11,5%) w grupie placebo (HR 0,82; 95% CI 0,69–0,98). Odpowiednio 276 pacjentów (11,6%) i 329 pacjentów (13,9%) zmarło z jakiegokolwiek przyczyny (HR 0,83; 95% CI 0,71–0,97). Korzyści kliniczne w badaniu DAPA-HF odnosili zarówno pacjenci ze współistniejącą cukrzycą typu 2, jak i bez cukrzycy. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z utratą płynów, dysfunkcją nerek i hipoglikemią nie różniła się pomiędzy grupami badanymi.

To właśnie w badaniu DAPA-HF wykazano, że dapagliflozyna jako jedyna spośród inhibitorów SGLT2 zarejestrowanych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca wpływa na redukcję ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego (HR 0,82; 95% CI 0,69–0,98) i śmiertelności ogólnej (HR 0,83; 95% CI 0,71–0,97).

DELIVER

Dopełnieniem badania DAPA-HF było badanie DELIVER (Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction), w którym 6263 pacjentów z niewydolnością serca i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, tj. wynoszącą >40%, randomizowano do grupy otrzymującej dapagliflozynę (w dawce 10 mg raz na dobę) lub placebo, dodawanych do standardowej terapii niewydolności serca.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było pogorszenie się niewydolności serca (którą zdefiniowano jako nieplanowaną hospitalizację z powodu niewydolności serca lub pilną wizytę z powodu niewydolności serca) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, którą oceniono na podstawie analizy długości czasu do wystąpienia zdarzenia.

W ciągu obserwacji (mediana 2,3 roku) pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 512 z 3131 pacjentów (16,4%) w grupie dapagliflozyny i u 610 z 3132 pacjentów (19,5%) w grupie placebo (HR 0,82; 95% CI 0,73–0,92; p<0,001). Pogorszenie niewydolności serca wystąpiło u 368 pacjentów (11,8%) w grupie dapagliflozyny i u 455 pacjentów (14,5%) w grupie placebo (HR 0,79; 95% CI, 0,69–0,91); zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych wystąpił odpowiednio u 231 pacjentów (7,4%) i 261 pacjentów (8,3%) (HR 0,88; 95% CI, 0,74–1,05). Całkowita liczba zdarzeń i nasilenie objawów były mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo. Wyniki były podobne u pacjentów z EF ≥60% i chorych z EF <60%, w tym u osób

z cukrzycą lub bez cukrzycy. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach.

Dapagliflozyna w badaniu DELIVER zmniejszała łączne ryzyko pogorszenia się niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca i nieznacznie zmniejszoną lub zachowaną frakcją wyrzutową.

Z predefiniowanej analizy zbiorczej danych z dwóch badań z dapagliflozyną w populacji pacjentów z HF (DAPA-HF i DELIVER) wynika, że również w całym spektrum frakcji wyrzutowej dapagliflozyna jako jedyna spośród inhibitorów SGLT2 zredukowała ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego (HR 0,86; 95% CI: 0,76–0,97) i śmiertelności ogólnej (HR 0,90; 95% CI: 0,82–0,99).

DAPA-CKD

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek są obarczeni wysokim ryzykiem wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych. Celem badania DAPA-CKD (Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease) była ocena wpływu dapagliflozyny na ryzyko sercowo-naczyniowe i efekt nerkowy u osób z przewlekłą chorobą nerek, z cukrzycą typu 2 lub bez niej (32,5% osób miało cukrzycę).

Do badania włączono 4304 uczestników z eGFR 25–75 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała i stosunkiem albuminy do kreatyniny w moczu (ACR, Albumin/Creatinine Ratio) 200–5000 mg/g, których randomizowano do dapagliflozyny (10 mg raz na dobę) lub placebo. Wszyscy chorzy jednocześnie otrzymywali inhibitor konwertazy angiotensyny lub bloker receptora angiotensynowego w dawkach stabilnych od ≥4 tygodni przed włączeniem do badania. Pierwszorzędnym złożonym punktem końcowym badania było trwale zmniejszenie szacowanego GFR o co najmniej 50%, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyn nerkowych bądź z powodu choroby układu sercowo-naczyniowego.

Badanie DAPA-CKD zostało zakończone przed czasem decyzją niezależnego komitetu monitorującego dane kliniczne ze względu na potwierdzoną skuteczność dapagliflozyny. Podczas trwania badania (mediana obserwacji 2,4 roku) pierwotne zdarzenie końcowe wystąpiło u 197 z 2152 uczestników (9,2%) w grupie dapagliflozyny i u 312 z 2152 uczestników (14,5%) w grupie placebo (HR 0,61; 95% CI 0,51–0,72; $p < 0,001$). Liczba pacjentów, których należało leczyć, aby zapobiec wystąpieniu jednego przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego (NNT, number needed to treat), wyniosła 19 (95% CI 15–27). Pacjenci z grupy interwencyjnej odnosili również korzyść w zakresie zmniejszenia ryzyka zgonu z wszystkich przyczyn (HR 0,69; 95%

CI 0,53–0,88, $p = 0,04$). Podobne efekty leczenia odnotowywano zarówno w grupie z lub bez cukrzycy typu 2.

Warto podkreślić, że obecnie DAPA-CKD pozostaje jedynym badaniem w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek chorujących i niechorujących na cukrzycę, w którym uzyskano istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny w grupie stosującej inhibitor SGLT2 vs placebo.

W grupie otrzymującej dapagliflozynę obserwowano zmniejszenie ryzyka wystąpienia drugorzędowych złożonych punktów końcowych – w przypadku trwałego spadku eGFR o co najmniej 50%, schyłkowej niewydolności nerek lub śmierci z przyczyn nerkowych HR 0,56 (95% CI 0,45–0,68; $p < 0,001$), a dla złożonej liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca HR wyniósł 0,71 (95% CI 0,55–0,92; $p = 0,009$). Co więcej, korzystne efekty sercowo-nerkowe i redukcja ryzyka zgonu były spójne, niezależnie od statusu cukrzycowego osoby badanej. Potwierdzono znany profil bezpieczeństwa dapagliflozyny.

Dapagliflozyna w zaleceniach klinicznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego

W tegorocznych zaleceniach klinicznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego^[5] inhibitory SGLT2 wymieniane są w kilku rozdziałach.

W rozdziale 11., zatytułowanym „Doustne leki przeciwhiperglikemiczne i agonści receptora GLP-1 w terapii cukrzycy typu 2”, w części poświęconej głównym rekomendacjom czytamy m.in.:

- U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego przy rozpoczęciu i intensyfikacji leczenia powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową.
- U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca należy preferować wybór flozyn, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania powinno się stosować agonistów receptora GLP-1.
- U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważać obie grupy leków, zaś w przypadku licznych czynników ryzyka w pierwszej kolejności agonistów receptora GLP-1.
- Wczesna terapia skojarzona metforminą i/lub flozyną

mi i/lub agonistami receptora GLP-I powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego.

Jeśli chodzi o etapy leczenia cukrzycy typu 2, to leczenie farmakologiczne może być inicjowane poprzez monoterapię lub terapię skojarzoną. Jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważać w pierwszej kolejności metforminę, inhibitory SGLT2 oraz agonistów receptora GLP-I. Agoniści receptora GLP-I i inhibitory SGLT2 o udowodnionych korzyściach powinny być preferowane u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, licznymi czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek.

Decyzja o inicjacji terapii skojarzonej w nowo rozpoznanej cukrzycy powinna być w szczególności rozważana w przypadku:

- ❑ udokumentowanej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej,
- ❑ niewydolności serca,
- ❑ przewlekłej choroby nerek,
- ❑ przy współistnieniu wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego,
- ❑ a także przy nasilonej hiperglikemii ($HbA_{1c} > 8,5\%$).

U pacjentów z wymienionych wyżej grup ryzyka w modelu skojarzonym powinien się znaleźć inhibitor SGLT2 i/lub agonista receptora GLP-I.

W rozdziale 11. „Zaleceń...” PTD podkreślono także, że nowoczesne leki – flosyny lub agoniści receptora GLP-I należy dodać niezależnie od stopnia złożoności modelu (np. terapia trójkłowa i czterokłowa, złożony model insulino-terapii) u każdego pacjenta bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, który nie otrzymywał leków z tych grup.

Oprócz podkreślenia znaczenia terapii kardio- i nefroprotektnej zaznaczono, że na każdym etapie leczenia należy dążyć do osiągnięcia indywidualnie zdefiniowanych celu glikemicznego oraz masy ciała.

W rozdziale 12. noszącym tytuł „Insulino-terapia” w omówieniu zasad dotyczących leczenia osób z cukrzycą typu 2 podkreślono, że przy włączaniu i kontynuacji insulino-terapii bardzo ważne jest utrzymanie terapii lekami o działaniu kardio- i nefroprotektynym.

W rozdziale 17. poświęconym zasadom rozpoznawania i leczenia chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym oraz przewlekłą niewydolnością serca i współistniejącą cukrzycą odnotowano, że wyniki badań z randomizacją wska-

zują na dodatkowe działanie kardioprotekcyjne leków z grupy inhibitorów SGLT2 i agonistów receptora GLP-I. Należy rozważyć ich dołączenie do terapii u chorych z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Zalecono także, by pacjentom po przebytym zawale serca dołączyć leki o udokumentowanym działaniu kardioprotekcyjnym (inhibitory SGLT2, agoniści receptora GLP-I) bezterminowo.

Z uwagi na fakt, że inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2i) dołączone do leczenia za pomocą ACEI/ARNI, β -adrenolityku i MRA zmniejszały w RCT ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i nasilenia HF u pacjentów z HFrEF, to o ile leki te nie są przeciwwskazane lub nietolerowane, zaleca się ich stosowanie u wszystkich pacjentów z HFrEF leczonych już za pomocą ACEI/ARNI, β -adrenolityku i MRA, niezależnie od tego, czy występuje u nich cukrzyca, czy nie.

Także badania prowadzone u chorych z HFpEF bez względu na współistnienie cukrzycy (DELIVER i EMPEROR – Preserved) wykazały jednoznaczny, korzystny wpływ tych leków na rokowanie w tej grupie chorych. Dapagliflozyna i empagliflozyna są zalecane i powinny być stosowane (jeśli nie występują przeciwwskazania do ich stosowania) w terapii chorych z HFpEF. Podobnie wysoką klasę zaleceń ma terapia schorzeń współistniejących i zarazem predysponujących do rozwoju tej postaci HF. Dotyczy to modulacji układu RAA, współczulnego układu nerwowego za pomocą ACEI lub ARB z ARNI, β -adrenolityków oraz MRA.

W głównych rekomendacjach rozpoczynających rozdział 19., zatytułowany „Prewencja, diagnostyka i leczenie cukrzycowej choroby nerek”, zapisano, że inhibitory SGLT2, analogi GLP-I oraz niesteroidowy antagonist receptoru mineralokortykoidowego (ns-MRA) zmniejszają ryzyko postępu przewlekłej choroby nerek oraz powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek.

Zgodnie z „Zaleceniami...” PTD u osób z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek z $eGFR \geq 20$ ml/min/1,73 m² i $ACR \geq 200$ mg/g kreatyniny zaleca się zastosowanie inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2i) o udowodnionym wpływie zmniejszającym ryzyko progresji cukrzycowej choroby nerek oraz ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych niezależnie od wartości HbA_{1c} w celu redukcji progresji przewlekłej choroby nerek i epizodów sercowo-naczyniowych.

W przypadku dapagliflozyny nie ma konieczności modyfikacji dawki do $eGFR < 25$ ml/min/1,73 m², a leczenie można kontynuować także u osób ze schyłkową niewydolnością nerek, jeżeli lek jest dobrze tolerowany (protekcja sercowo-

-naczyniowo-nerkowa). Po włączeniu do terapii SGLT2i monitorowanie stężenia kreatyniny nie jest wymagane.

Wzmianka o stosowaniu inhibitorów SGLT2 w innych typach cukrzycy (kilka lat temu dapagliflozyna była zarejestrowana do stosowania w cukrzycy typu 1 w zredukowanej dawce 5 mg/dobę) znajduje się w rozdziale 10. „Zaleceń...”, którego tematem są ogólne zasady postępowania u osób z cukrzycą typu 1. Autorzy tego rozdziału zauważają, że lekami, które w skojarzeniu z insulinoterapią mogą prowadzić do poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała w cukrzycy typu 1, są inhibitory SGLT2 i agonści receptora GLP-1, jednak żaden z leków z tej grupy nie jest aktualnie zarejestrowany do leczenia wspomagającego cukrzycy typu 1. Niemniej cukrzyca typu 1 nie jest przeciwwskazaniem do stosowania flozyn we wskazaniach niediabetologicznych, czyli np. w przewlekłej niewydolności serca lub przewlekłej chorobie nerek (poniżej informacja o refundacji).

Najważniejsze rekomendacje dotyczące farmakoterapii cukrzycy typu 2 z „Zaleceń klinicznych...” PTD na rok 2024 zawarto w tabeli 1.

Dapagliflozyna – refundacja (lipiec 2024)

W dniu 18 marca 2024 r. ukazało się Obwieszczenie^[6] Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków,

Tabela 1. Najważniejsze rekomendacje w leczeniu cukrzycy typu 2

NAJWAŻNIEJSZE REKOMENDACJE	
☐	Farmakoterapii cukrzycy typu 2 powinny towarzyszyć: kompleksowa, ustrukturyzowana edukacja, właściwe postępowanie żywieniowe i zaplanowana aktywność fizyczna. Wybór leków powinien uwzględniać wszystkie indywidualne cechy pacjenta, w tym jego priorytety, styl życia i zachowania zdrowotne, choroby współistniejące, motywację, zaburzenia poznawcze oraz aspekty socjalne. [E]
☐	Jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważać w pierwszej kolejności inhibitory SGLT2 (flozyny) lub agonistów receptora GLP-1 lub metforminę. U pacjentów z udokumentowaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub współistnieniem wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wybór powinien uwzględniać w pierwszej kolejności efekt sercowo-naczyniowy i nefroprotektyny leków. [A]
☐	Terapię skojarzoną w nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy rozważyć u pacjentów z wymienionych wyżej grup ryzyka oraz w nasilonej hiperglikemii ($HbA_{1c} \geq 8,5\%$). [A]
☐	Jeżeli leczenie rozpoczęto od monoterapii, która staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowej wartości HbA_{1c} , należy dodać drugi lek przeciwhiperglikemiczny. Decyzji tej nie należy odwlekać przez okres dłuższy niż 3–4 miesiące. [A]
☐	U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego przy intensyfikacji leczenia powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. [A]
☐	U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca należy preferować flozyny, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania powinno się stosować agonistów receptora GLP-1. [A]
☐	U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub licznymi czynnikami ryzyka należy rozważać zastosowanie obu grup leków. Wczesna terapia skojarzona metforminą i/lub flozynami, i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego. [A]
☐	U wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2 należy dążyć do osiągnięcia indywidualnie zdefiniowanych celów – glikemicznego oraz masy ciała. [B]
☐	Postępujący charakter cukrzycy typu 2 powoduje, że terapia insuliną w indywidualnie dobranych modelach jest wskazana u wielu osób z tą chorobą. [B]
☐	Wszystkie decyzje terapeutyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 powinny być podejmowane w porozumieniu z pacjentem i po uzyskaniu jego akceptacji. [E]

w nawiasach kwadratowych poziom dowodów naukowych

środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązujące od 1 kwietnia 2024 r., zgodnie z którym 30% refundacja dapagliflozyny dotyczy następujących wskazań:

- ☐ cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z $HbA_{1c} \geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:
 - 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
 - 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
 - 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu,
 - otyłość.
- ☐ przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z LVEF $\geq 50\%$ oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II–IV NYHA:
 - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub

ARB/ARNi) i lekach z grupy β -adrenolityków oraz jeśli wskazane – antagonistach receptora mineralokortykoidowego (z frakcją wyrzutową z LVEF $\leq 40\%$) lub

– pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy β -adrenolityków oraz jeśli wskazane – diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF 41–50%);

- przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACEi/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Od prawie roku dapagliflozyna znajduje się także na liście bezpłatnych leków dla seniorów 65+^[7].

Podsumowanie

Inhibitory SGLT2 zrewolucjonizowały leczenie cukrzycy typu 2, a w ostatnim okresie także przewlekłej niewydolności serca i przewlekłej choroby nerek. Wprowadzenie flozyn do farmakoterapii cukrzycy spowodowało zmianę myślenia o celach leczenia pacjentów z cukrzycą. Obecnie błędem jest dążenie jedynie do poprawy kontroli glikemii, a jako cel pierwszorzędowy uznaje się zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego i rozwoju przewlekłej choroby nerek. Taka zmiana paradygmatu, z której to pacjenci odnoszą ogromne korzyści, nie byłaby możliwa, gdyby nie pojawienie się inhibitorów SGLT2, a w późniejszym okresie także analogów GLP-1. Po raz pierwszy w historii, stosując u naszych pacjentów takie leki jak np. dapagliflozyna, możemy bezpiecznie – tj. bez ryzyka hipoglikemii – redukować glikemię,

zmniejszać ryzyko wystąpienia zgonu kardiologicznego, nasilenia przewlekłej niewydolności serca i nerek, a dodatkowo także sprzyjać redukcji masy ciała. Jeszcze 10 lat temu tak korzystne efekty terapii cukrzycy typu 2 możliwe do osiągnięcia dzięki zastosowaniu jednego leku nie śniły się żadnemu, bez względu jak doświadczonemu diabetologowi. Nic zatem dziwnego, że w 2024 roku, po ponad 10-letnich doświadczeniach z inhibitorami SGLT2, należy zalecać przyjmowanie leku z tej grupy jak największej liczbie pacjentów z cukrzycą typu 2.

Piśmiennictwo:

1. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP i wsp. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357.
2. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE i wsp. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008.
3. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B i wsp. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*;387:1089–1098.
4. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R i wsp. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1446.
5. Polish Diabetes Association. Guidelines on the management of diabetic patients. *Curr Top Diabetes* 2024; 4(3-4):1–155.
6. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>.
7. <https://pacjent.gov.pl/artikul/bezplatne-leki-dla-seniorow-75>.

Artykuł ukazał się w miesięczniku

ŚWIAT MEDYCYNY

nr 11 (278) 2024

Wydawca miesięcznika

„Świat Medycyny i Farmacji”

Agencja Reklamowa LION-ART

ul. Moniuszki 3/7

40-005 Katowice

tel./fax: 32 253-02-88

e-mail: redakcja@smif.com.pl

www.smif.com.pl

