

Dapagliflozīna ietekme uz kardiovaskulārajiem notikumiem 2. tipa CD pacientiem:

DECLARE pētījuma rezultātu analīze un kardiovaskulāro un nefroprotektīvo ieguvumu pamatojums

Kristīne Ducena,

Dr. med., endokrinologs, LU MPIO, LU MF docente

2. tipa cukura diabēts ir diagnosticēts aptuveni 450 miljoniem pasaules iedzīvotāju, un tiek prognozēts, ka saslimušo skaits tuvāko 20. gadu laikā varētu sasniegt gandrīz 640 miljonus [1]. Cukura diabēta pacientiem ir augsts kardiovaskulāro slimību, hroniskas sirds mazspējas un hroniskas nieru slimības risks. Šo patoloģiju manifestācija un tālāka progresija ievērojami pasliktina dzīves kvalitāti un prognozi [2–5]. Nātrijs glikozes kotransportvielas-2 inhibitori pārliecinoši pierāda kardiovaskulāros un nefroprotektīvos ieguvumus.

Nātrijs glikozes kotransportvielas-2 (SGLT2 – angļiski *sodium glucose cotransporter-2*) inhibitori klīniskajos un reālās dzīves pētījumos pārliecinoši pierāda kardiovaskulāros un nefroprotektīvos ieguvumus – dati attiecināmi uz tiem SGLT2 inhibitoriem, kuriem ir veikti kardiovaskulārā (KV) drošuma pētījumi. Tāpēc jaunākajās ADA/EASD 2. tipa cukura diabēta (CD) ārstēšanas klīniskajās rekomendācijās tie ir ieteikti visiem pacientiem ar apstiprinātu aterosklerotisku kardiovaskulāru slimību (KVS), hronisku

sirds mazspēju (HSM) un hronisku nieru slimību (HNS) uzreiz pēc monoterapijas ar metformīnu [6]. Svarīgi, ka SGLT2 inhibitori ir pētīti plašā pacientu populācijā: gan pacientiem ar apstiprinātu KVS un HSM, gan gadījumos bez dokumentētas KVS un bez HSM, bet ar multipliem riska faktoriem (MRF). Tie ir vienlīdz efektīvi abās iepriekš minētajās grupās, nodrošinot gan primāro, gan sekundāro profilaksi, īpašu uzsvaru liecot uz hroniskas sirds mazspējas hospitalizācijas samazinājumu.

DECLARE pētījuma rezultāti apstiprina SGLT2 inhibitoru nefroprotektīvos ieguvumus, samazinot hiperfiltrāciju un intraglomerulāro spiedienu jau nieru mazspējas sākotnējās stadijās, tādējādi aizsargājot pacientus no progresējoša nieru funkcijas zuduma [7].

Pateicoties SGLT2 inhibitoru kadiovasculārā (KV) drošuma pētījumu rezultātiem, secināts, ka KV nāves un visu iemeslu mirstības samazinājuma pamatā ir nevis aterotrombotisku notikumu, bet tieši HSM hospitalizācijas samazināšana [8].

Šīs publikācijas mērķis ir aprakstīt galvenos patoģētiskos mehānismus, kuri nosaka hroniskas sirds mazspējas attīstību 2. tipa cukura diabēta pacientiem, atgādināt par SGLT2 inhibitoru ierosinātajiem kardioprotektīviem un nefroprotektīviem ieguvumiem, kā arī iepazīstināt ar DECLARE pētījuma rezultātiem.

HSM un 2. tipa cukura diabēts

Cukura diabēts ir neatkarīgs hroniskas sirds mazspējas riska faktors, un gandrīz katrs sirds mazspējas kliniskais pētījums pierāda, ka vidēji trešdaļai no tajos iekļautajiem pacientiem ir 2. tipa cukura diabēts. Abu patoloģiju kombinācija ievērojamai samazina dzīvildzi, īpaši vecuma grupā > 65 gadiem [9].

Epidemioloģisko pētījumu dati pierāda, ka HSM kopā ar perifero arteriju slimību ir viena no pirmajām kardiovaskulāro slimību izpausmēm 2. tipa CD pacientiem; tā bieži ir laikus neatpazīta un tāpēc diagnosticēta novēloti [10].

Svarīgi, ka 2. tipa CD var izraisīt hronisku sirds mazspēju gan pacientiem ar, gan bez aterosklerotiskas kardiovaskulāras slimības esamības, pēdējā gadījumā *per se* veicinot mikrovaskulāras izmaiņas miokardā [10]. Atkarībā no kreisā kambara izsviedes frakcijas (LVEF) izšķir šādas HSM klasses:

- hroniska sirds mazspēja ar samazinātu izsviedes frakciju jeb sistoliskā HSM ($LVEF < 40\%$) veido vidēji 50% no visiem HSM gadījumiem, un tai raksturīgs miokarda bojājums (piemēram, pēc miokarda infarkta), kas veicina kreisā kambara remodelāciju ar dilatāciju un samazinātu kontraktilitāti. Tā ir visvairāk pētīta sirds mazspējas kliniskajos pētījumos, bet, par spīti terapijas iespējām, saglabājas augsts mortalitātes risks [11];
- hroniska sirds mazspēja ar saglabātu izsviedes frakciju jeb diastoliskā HSM ($LVEF > 50\%$), kas veido lielāko atlikušo gadījumu daļu, un tās patoģēze ir mazāk skaidra. Kā galvenie etioloģiskie riska faktori jāmin gan aptaukošanās, gan cukura diabēts, gan arteriāla hipertensija. Tie veicina endotēlija disfunkciju, asinsvadu rezistenci un strukturālas izmaiņas jeb kreisā kambara remodelāciju. Nereti kliniskajā praksē iespējama arī sistoliskās un diastoliskās HSM kombinācija, taču parasti viena no tām ir vairāk izteikta;
- izšķir arī hronisku sirds mazspēju ar mērenu LVEF, kad tā ir robežās starp 40% un 49% [12].

Jau pirmajā SGLT2 inhibitoru kardiovaskulārā drošuma pētījumā ar empagliflozinu (EMPA-REG OUTCOME) konstatēja, ka terapijas rezultātā būtiski samazinās kardiovaskulāra nāve (38%) un hospitalizācija hroniskas sirds mazspējas dēļ (35%) un visu iemeslu mirstība (32%), taču aterotrombotis-

ki notikumi (miokarda infarkts un ishēmisks insults) praktiski nesamazinājās. Hipotēzi, ka hroniskas sirds mazspējas redukcija ir visefektīvākais SGLT2 inhibitoru ierosinātās ieguvums, apstiprināja CANVAS pētījums, kur iekļāva 10 142 2. tipa CD pacientus gan ar apstiprinātu kardiovaskulāru slimību, gan ar multipliem riska faktoriem [11, 12].

Ideja, ka SGLT2 inhibitori samazina KV notikumus, primāri nodrošinot sirds mazspējas profilaksi, nevis samazinot aterotrombotiskus notikumus, ieguva plašu rezonansu, taču daudzi jautājumi palika neskaidri, un pats galvenais – kā jeb ar kādu mehānismu palīdzību tas tiek sasniegts [11, 12].

Kardiovaskulārā drošuma pētījumu rezultāti pirmām kārtām ļāva klinicistiem un zinātniekim apzināties, ka dalījums primārā un sekundārā profilaksē, ko parasti izmanto aterosklerozes riska novērtēšanai (izvēloties statīnu terapiju, antiagregantus u.c.), nav izmantojams sirds mazspējas riska novērtēšanai diabēta pacientiem, jo pat gadījumos ar ilgu diabēta stāvu un veselām vainagartērijām nereti diagnosticē izmainītu kreisā kambara funkciju un hroniskas sirds mazspējas kliniskos simptomus, tātad neatkarīgi no aterosklerozes esamības [12, 13].

Otrs svarīgais jautājums: vai SGLT2 inhibitori ierosinātie kardiovaskulārie ieguvumi novērojami tikai pacientiem ar HSM anamnēzē vai specifisku fenotipu (HSM ar saglabātu vai samazinātu EF) vai arī pacientiem bez HSM anamnēzē, kas apstiprinātu hipotēzi, ka SGLT2 inhibitori varbūt vienlīdz efektīvi gan HSM profilaksei, gan tās ārstēšanai. Uz šo svarīgo jautājumu, apstiprinōšu atbildi sniedza DECLARE – līdz šim lielākais SGLT2 inhibitoru kardiovaskulārā drošuma pētījums ar visplašāk pārstāvēto 2. tipa cukura diabēta pacientu populāciju: gan ar kardiovaskulāro slimību anamnēzē, gan multipliem riska faktoriem. Pirms DECLARE rezultātiem analizēti SGLT2 inhibitoru ierosinātās kardioprotekcijas mehānismi [10–13].

SGLT2 inhibitoru ierosinātās kardioprotekcijas mehānismi

1. Sirds pirmsslodzes un pēcslodzes samazināšana

Viens no galvenajiem mehānismiem, ar kuru SGLT2 inhibitori nodrošina kardioprotekciiju, ir sirds pirmsslodzes samazināšana, pateicoties nātrijurēzei un osmotiskai diurezei, un sirds pēcslodzes samazināšana, pa-

teicoties asinss piedienā un asinsvadu rezistences kritumam. SGLT2 inhibīcija nieru proksimālajā kanāliņā izraisa nātrijurēzi un glikozūriju ar sekojošu osmotiskās diurēzes pieaugumu un cirkulējošā šķidruma tilpuma samazināšanos. Šis straujais hemodinamiskais efekts ir viens no galvenajiem mehānismiem, ar ko izskaidro agrīno HSM hospitalizācijas samazinājumu SGLT2 inhibitoru kardiovaskulārā drošuma pētījumos. Pastāv jautājums, vai SGLT2 inhibitoru ierosinātās diurētiskais efekts var ietekmēt hroniskas sirds mazspējas prognozi, zinot, ka klasiskie diurētiskie līdzekļi to nemaina [13–15]. Šī iemesla dēļ pēdējo gadu laikā ir izpētītas galvenās atšķirības starp SGLT2 inhibitoriem un klasiskajiem diurētiskajiem līdzekļiem. Piemēram, salīdzinošs pētījums ar dapagliflozinu un hidrohlortiazīdu pierādīja, ka plazmas tilpuma samazināšanās un eritrocītu masas pieaugums vērojams pēc 12 nedēļu ilgas dapagliflozīna terapijas, savukārt hidrohlortiazīds šādus efektus neizraisa. Citā pētījumā salīdzināja dapagliflozinu ar cilpas diurētisko līdzekli bumetanīdu un konstatēja, ka abi medikamenti samazina nātrija un starpšķūnu telpas jeb intersticiālā šķidruma koncentrāciju, taču atšķirībā no bumetanīda dapagliflozīns praktiski neietekmē asinsvadu jeb intravaskulāro tilpumu. Tātad var secināt, ka SGLT2 inhibitori selektīvi samazina intersticiālo tilpumu, neietekmējot elektrolītu koncentrāciju un neirohumorālo stimulāciju, savukārt cilpas diurētiskie līdzekļi pārsvarā samazina intravaskulāro tilpumu un ietekmē asinsvadu lūmenu. Otra svarīgākā atšķirība ir SGTL2 inhibitoru spēja samazināt seruma urīnskābes līmeni, kas papildina to kardiovaskulāros ieguvumus, savukārt cilpas diurētiskie līdzekļi to pat palielina [16].

2. Sirds metabolismma un enerģijas uzlabošana

Zināms, ka 2. tipa cukura diabēta gadījumos pacientiem ar sirds mazspēju attīstās līdzīgi metabolismma traucējumi sirdī. Insulīna rezistences apstākļos miokardā samazinās spēja izmantot glikozi kā enerģijas substrātu, tā rezultātā par galveno enerģijas avotu kļūst neesterificētās taukskābes (NEFA), kuru oksidācijai ir jāpatērē daudz vairāk enerģijas. NEFA pieaugošā koncentrācija veicina lipotoksicitāti, traucē kalcija uzņemšanu sirdī, un veidojas apburtais loks, kas pastiprina diastolisko disfunkciju. Pierādīts, ka SGLT2 inhibitoru terapijas re-

zultātā nelielā persistējošā daudzumā pieaug β hidroksibutirāta (β OHB) produkcija, kurš ir efektīvs miokarda papildu enerģijas substrāts [17].

Zināms, ka SGLT2 inhibīcija samazina gan pirms maltītes, gan pēc maltītes hipergliķēmiju – veidojas t.s akūtās fāzes izmaiņas, kad krīt insulīna līmenis un pieaug glikagona līmenis un tiek stimulēta endogēnās glikozes izstrāde aknās. Hroniskas jeb ilgstošas terapijas rezultātā, samazinoties aknu glikogēna rezervēm un citiem signāliem, kuri veicina glikozes produkciju aknās, pastiprinās perifēro tauku oksidācija un pieaug ketonvielu līmenis [17, 18].

Pētījumi apstiprina, ka β OHB miokards izmanto efektīvāk nekā NEFA un glikozi, un sirds mazspējas apstākļos tas uzlabo arī sirds mehānisko efektivitāti. Iespējamie darbības mehānismi ir šādi – proti, SGLT2 inhibitori veicina ketonvielu izmantošanu miokardā un samazina glikozes izmantošanu un laktātu produkciju, jo to oksidācijai ir nepieciešama lielāka slodze.

Otrs iespējamais izskaidrojums balstīts uz SGLT2 ierosināto β OHB koncentrācijas pieaugumu, kurš bloķē histonu deacetylāzi, aizsargā no tālākas hipertrofisku izmaiņu attīstības miokardā, kā arī samazina kaitīgo hiperacetilāzijas enzīmu koncentrāciju mitohondrijos. Eksperimentālos pētījumos secināts, ka SGLT2 inhibitori aktivē sazaroto kēžu aminoskābju degradāciju, nodrošinot alternatīvu enerģijas avotu bojātajam miokardam un uzlabojot miokarda bioenerģiju [17–20].

3. Na^+/H^+ jonu apmaiņas inhibīcija miokardā

Jaunākie zinātniskie pētījumi pierāda, ka hroniska hipergliķēmija stimulē NHE1 (*Sodium Na⁺/hydrogen H⁺ exchanger*) jonu apmaiņas aktivitāti sirdī un asinsvadu gludajā muskulatūrā, kā arī NHE3 aktivitāti nierēs. Zināms, ka NHE izoformas veicina nātrijs aizturi, miokarda hipertrofiju, fibrozi un insulīna rezistences pieaugumu. NHE1 aktivācijas rezultātā pieaug kalcija un nātrijs koncentrācija šūnas citosolā. SGLT2 inhibitori bloķē NHE jonu aktivitāti kardiomiocītos, samazinot nātrijs un kalcija līmeni citoplazmā, bet palielinot kalcija līmeni mitohondrijos. Lai arī sirdī nav SGLT2 receptoru, domājams, ka SGLT2 inhibitoru ierosinātā nātrijurēze samazina NHE3 aktivitāti nieru proksimālajos kanālijos ar mērķi mazināt hipernatrēmiju un HSM progresiju. Pateico-

ties NHE1 un NHE3 inhibīcijai, SGLT2 inhibitorus var uzskatīt par efektīviem medikamentiem kardiorenālā sindroma profilaksei un ārstēšanai [21, 22].

4. Sirds fibrozes un nekrozes samazināšana

Viens no galvenajiem mehānismiem, kas rezultējas ar sirds mazspēju, ir sirds fibrozes attīstība, ar ko saprot gan strukturālas, gan funkcionālas izmaiņas sirdī. Ekstracelulārās matrices proteīnus nomaina fibroblasti un samazinās kambaru uzpilde un izsviede. Eksperimentālos dzīvnieku modeļos secināts, ka dapagliflozins nomāc kolagēna sintēzi, aktivē M2 makrofāgus un bloķē miofibroblastu veidošanos, tā nodrošinot antifibrotisku efektu. Cits SGLT2 inhibitoris empagliflozīns novājina TGF- β 1 ierosināto fibroblastu aktivāciju un samazina šūnu mediēto ekstracelulārās matrices pārveidi. Citi pētījumi demonstrē, ka empagliflozīns nomāc fibrozes veicinošo markjeru, tostarp 1. tipa kolagēna, alfa gludo muskuļu aktīna, saistaudu augšanas faktora un matrices metālproteāzes-2 koncentrāciju. Tātad varam secināt, ka SGLT2 inhibitoriem neatkarīgi no hipergliķēmijas piemīt virkne tiešu un labvēlu efektu uz sirds fibroblastu fenotipu un funkciju, kas apstiprina to vietu HSM profilaksē un ārstēšanā [23].

5. Iekaisuma citokīnu produkcijas un epikardiālo tauku masas samazināšana

Viens no visvairāk pētītajiem mehānismiem, kas veicina insulīna rezistenci un kardiovaskulāru slimību attīstību adipoziem pacientiem, ir izmainīta adipokīnu produkcija un darbība. Ektopisko audu nogulsnēšanās perikardiāli un epikardiāli veicina sirds mazspējas attīstību. Salīdzinoši nesen pierādīts, ka SGLT2 inhibitori samazina adipokīna leptīna koncentrāciju, kurš piedalās nātrijs regulācijā, kā arī sirds iekaisuma un fibrozes attīstībā [23, 24]. Piemēram, 52 nedēļu kliniskais pētījums ar kanagliflozinu pierādīja, ka leptīna līmenis samazinājās par 25%, savukārt pretiekaisuma adipokīna adiponektīna līmenis pieauga par 17%, salīdzinot ar sulfonilurīnielas preparātu glijempirīdu, kuram šos efektus nenovēroja. Papildus šajā pētījumā konstatēja arī nozīmīgu iekaisuma citokīna IL-6 līmeņa samazināšanos. Cits pētījums ar dapagliflozīnu demonstrē nozīmīgu epikardiālo audu tilpu-

ma samazināšanos, kas arī ir būtiska sirds mazspējas attīstības sastāvdaļa. Patlaban turpinās eksperimentālā izpēte, kas palīdzēs atšķirt SGLT2 inhibitoru ierosinātos tiešos efektus, kuri piedalās adipozo audu funkcijas regulācijā no sekundāriem efektiem, kuri saistīti ar kopējās tauku masas zudumu [25].

SGLT2 inhibitoru ierosinātie nefroprotekcijs mehānismi

2. tipa cukura diabēta gadījumos pastāvīgā glikozes un nātrijs hiperreabsorbēcija nieru proksimālajos kanālijos veicina hiperfiltrāciju un intraglomerulārā spiediena pieaugumu, kas dinamikā rezultējas ar nieru funkcijas regresiju un diabētiskas nefropātijas progresiju. Jāatceras, ka hiperfiltrācija ($\text{GF}\dot{\text{A}} > 135 \text{ ml/min}$) ir nopietns diabētiskas nefropātijas progresijas markjers, jo veicina intraglomerulārā spiediena pieaugumu, nefronu iekaisumu, fibrozi un sklerozu – atlikušie nefroni sākotnēji strādā ar dubultu spēku, bet pēcāk pakāpeniski iet bojā un nieru funkcionālās spējas izsīkst [26].

SGLT2 inhibitori samazina intraglomerulāro hipertensiju, bloķējot glikozes un nātrijs hiperreabsorbēciju nieru proksimālajos kanālijos, kā rezultātā vairāk nātrijs pieklūst *macula densa* daļai. Svarīgi atgādināt, ka *macula densa* ir svarīga nieru autoregulācijas sastāvdaļa un ir ļoti jutīga pret NaCl koncentrāciju nieres distālajā kanāliņā [26, 27].

2. tipa diabēta gadījumos lielākā nātrijs daļa kopā ar glikozi reabsorbējas nieru proksimālajos kanālijos, tāpēc *macula densa* daļā ir ievērojami zemāki NaCl koncentrācija. Vēro izmaiņas pieejošo (afferento) un izējošo (efferento) arterioli tonusā, jo, reagējot uz zemo nātrijs koncentrāciju, *macula densa* daļā nepietiekami izdalās adenoziņi, kas ir spēcīgs vazokonstriktors un veicina afferento vazokonstrikciju, bet tā trūkuma dēļ afferentās arteriolas vazodilatējas, kamoliņa pieaug spiediens un $\text{GF}\dot{\text{A}}$.

Sekundāri pastiprinās renīna izdale, seko RAAS stimulācija, izejošo (efferento) arterioli vazokonstrikcija, kas arī palielina intraglomerulāro spiedienu [26–28]. Inhibējot SGLT2 receptoru, vairāk nātrijs pieklūst *macula densa* daļai, atbrīvojas adenoziņi, afferentās arteriolas sašaurinās un samazinās intraglomerulārais spiediens. Tādā veidā tiek atjaunots kamoliņu/ kanāliju atgriezeniskās saites mehānisms un novērsta HNS progresija [26–28].

Jāsecina, ka SGLT2 inhibitori samazina intraglomerulāro spiedienu, primāri veicinot aferento vazokonstrikciju, savukārt RAAS izraisa eferento vazodilatāciju. Abu grupu medikamenti efektīvi samazina albuminūriju un aizkavē diabētiskas nefropātijas attīstību [26–28].

DECLARE raksturojums, mērķi un rezultāti

DECLARE-TIMI 58 – nejaušināts dubultakls multinacionāls 3. fāzes placebo kontroliets pētījums, kurā iekļāva 17 160 2. tipa cukura diabēta pacientus ar apstiprinātu kardiovaskulāru slimību vai multipliem riska faktoriem. Pētījums norisinājās sadarbībā ar Trombolīzes miokarda infarkta pacientiem pētījuma (TIMI) grupu un norisinājās 882 pētījuma centros 33 valstīs.

Pētījumā iekļāva pacientus ar $\text{HbA}_{1\text{C}} \geq 6,5$ līdz $\leq 12\%$, kreatinīna klīrens $> 60 \text{ ml/min}$, no kuriem daļai bija apstiprināta kardiovaskulāra slimība (6974 jeb 40,6%), daļai – multipli riska faktori (10 186 jeb 59,5%). Pacienti ar kardiovaskulāram slimībām bija > 40 gadu veci ar pierādītu koronāru sirds slimību, perifēro artēriju slimību vai cerebrovaskulāru slimību, savukārt otrā analizētajā grupā iekļāva vīriešus, vecākus par 55 gadiem, un sievietes, vecākas par 60 gadiem, ar diviem vai vairāk multipliem riska faktoriem (dislipidēmija, hipertensija vai smēķēšana) [7].

DECLARE mērķi

DECLARE pētījumā analizēja divus klīniski nozīmīgus primāros kardiovaskulāros mērķus:

- primārais drošuma mērķis, kur novērtēja dapaglifložīna ietekmi uz būtiskiem nevēlamiem kardiovaskulāriem notikumiem (3 punktu MACE jeb kardiovaskulāru nāvi, nefatālu miokarda infarktu un insultu);
- primārais efektivitātes mērķis, kur novērtēja dapaglifložīna ieguvumus attiecībā uz būtisku nevēlamu kardiovaskulāru notikumu (3 punktu MACE) un hroniskas sirds mazspējas hospitalizācijas samazinājumu vai KV nāvi.

DECLARE sekundārie mērķi bija šādi:

- pirmkārt, novērtēt dapaglifložīna ietekmi uz salikto niero iznākumu, kuru definēja kā GFĀ samazināšanos par 40% līdz 60 ml/min/1,73 m², jaunas terminālās niero mazspējas manifestācijas vai nāves no niero vai kardiovaskulāriem notikumiem;

- otrkārt, novērtēja dapaglifložīna ietekmi uz nāvi jebkura iemesla dēļ.

Apkopojot SGLT2 inhibitoru kardiovaskulāra drošuma pētījumu dizainu, DECLARE analizēto pacientu populācija bija krasī atšķirīga – tā aptvēra gan pacientus ar apstiprinātu kardiovaskulāru slimību, gan pacientus ar multipliem riska faktoriem, kas lielā mērā nosaka arī atšķirīgos pētījuma rezultātus skaitiskā izteiksmē. DECLARE neapšaubāmi apstiprina primārās profilakses jēgu, īpaši akcentējot hroniskas sirds mazspējas izplatību 2. tipa cukura diabēta pacientiem un agrīnas ārstēšanas nozīmi.

SGLT2 kardiovaskulāra drošuma pētījumu populācijas galvenās atšķirības skat. 1. attēlā.

DECLARE rezultāti

Dapaglifložīns pierādīja drošumu attiecībā uz būtiskiem nevēlamiem kardiovaskulāriem galanotikumiem (95% TI < 1,3; P < 0,001 drošuma kritērijam).

Analizējot primāros efektivitātes mērķus, dapaglifložīna terapijas grupā vēroja mazāk kardiovaskulāras nāves vai hroniskas sirds mazspējas hospitalizācijas gadījumu, salīdzinot ar placebo (4,9% vs 5,8%, HR 0,83; 95% TI, 0,73–0,95; p = 0,005). (Skat. 2. attēlu.)

Svarīgi, ka analizējot kombinēto mērķi, kurš sastāvēja no KV nāves vai hroniskas sirds mazspējas hospitalizācijas, dapaglifložīna grupā vēroja mazāku gadījumu skaitu, salīdzinot ar placebo, un tas tika sasniegts, tieši pateicoties hroniskas sirds mazspējas samazinājumam (HR 0,73; 95% TI, 0,61 līdz 0,88), bet nenovēroja atšķirību KV nāves samazināšanā abu grupu starpā (HR 0,98; 95% TI, 0,82 līdz 1,17).

Svarīgi atzīmēt, ka dapaglifložīna ietekme uz kardiovaskulāru nāvi vai HSM hospitalizācijas samazināšanu bija vērojama gan pacientu grupā ar apstiprinātu kardiovaskulāru

slimību (7,8% dapaglifložīnam un 9,3% placebo, HR 0,83; 95% TI, 0,71 līdz 0,98), gan pacientiem ar multipliem riska faktoriem (2,8% dapaglifložīnam un 3,4% placebo, HR 0,84; 95% TI, 0,67 līdz 1,04; p = 0,99).

Dapaglifložīns samazināja būtisku nevēlamu kardiovaskulāru notikumu skaitu, salīdzinot ar placebo, taču rezultāts nesasniedza statistisku ticamību (8,8% dapaglifložīnam, 9,4% placebo; HR 0,93; 95% TI, 0,84 līdz 1,03; p=0,17), tomēr gadījumu skaits bija mazāks gan pacientiem ar apstiprinātu KVS, gan ar multipliem riska faktoriem.

Pacientiem ar apstiprinātu KVS būtiski nevēlamī KV notikumi dapaglifložīna grupā bija retāki, respektīvi 13,9%, savukārt placebo grupā 15,3% (HR 0,90; 95% TI, 0,79 līdz 1,02), bet pacientiem ar multipliem riska faktoriem būtiski nevēlamī notikumi dapaglifložīna grupā bija 5,3%, placebo grupā – 5,2% (HR 1,01; 95% TI, 0,86 līdz 1,20; p=0,25).

Saliktais niero mērķa kritērijs dapaglifložīna grupā bija 4,3%, placebo grupā 5,3% (HR 0,76; 95% TI, 0,67 līdz 0,87), tātad dapaglifložīna grupā par 24% mazāk attīstījās niero funkcijas pasliktināšanās vai terminālās niero mazspējas gadījumi. Pētījumā nenovēroja atšķirības analizējot nāvi no jebkura cita iemesla abu pētāmo grupu starpā (6,2% dapaglifložīna grupā, 6,6% placebo grupā, HR 0,93; 95% TI; 0,82 līdz 1,04). (Skat. 3. attēlu.)

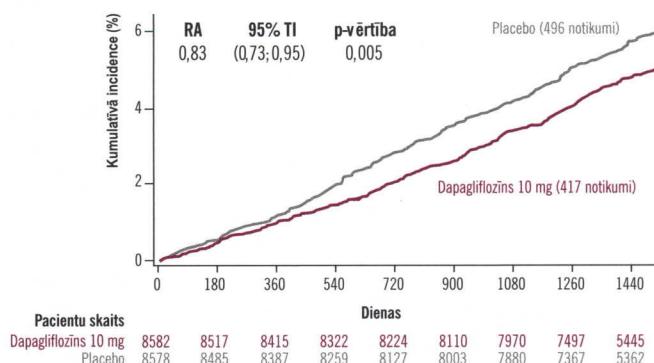
Galvenās apakšgrupu analīzes veica atkarībā no grupu riska (apstiprināta kardiovaskulāra slimība vai multipli riska faktori), HSM esamības (ir vai nav) un GFĀ pakāpes (≥ 90 , ≥ 60 līdz < 90 un $< 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$). Dapaglifložīna efektivitāti attiecībā uz kardiovaskulāru nāvi vai hroniskas sirds mazspējas hospitalizāciju pierādīja visās analizētajās riska grupās.

DECLARE pētījumā analizēja arī papildu

1. attēls | SGLT2 inhibitoru kardiovaskulārā drošuma pētījumos analizēto pacientu skaits un apstiprinātās kardiovaskulārās slimības sastopamības atšķirības [30–33]

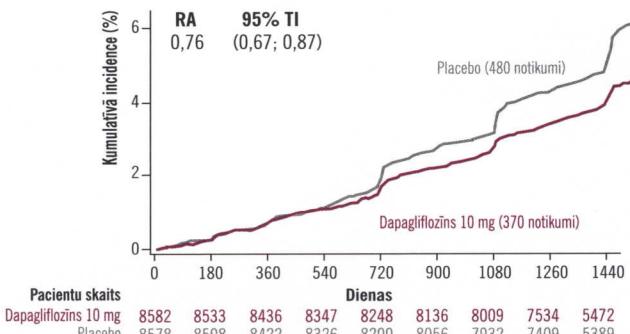


2. attēls | Primārais saliktais efektivitātes mērķa kritērijs: hospitalizācija sirds mazspējas dēļ vai KV nāve



3. attēls | Sekundārais mērķis: Nieru saliktais mērķa kritērijs

Noturīgs aGFĀ samazinājums ≥40% līdz eGFĀ <60 ml/min/1,73 m² un/vai TNS, un/vai nāve nieru vai KV iemesla dēļ*



*Izmantota CKD-EPI formula. TNS – dialīze ≥90 dienas, nieru transplantācija, apstiprināts noturīgs aGFĀ < 15 ml/min/1,73 m².

drošuma mērķa kritērijus, tostarp malignitātes (piemēram, urīnpūša vēža) risku, diabētiskās ketoacidozes, amputācijas, kaulu lūzumu, akūtas nieru mazspējas, alergiju risku, kurš statistiski ticami neatšķirās starp dapagliflozīna un placebo grupu. Piemēram, diabētiskās ketoacidozes risks abās grupās bija zems, dapagliflozīnam 0,3%, placebo – 0,1% (HR 2,18, 95% TI, 1,1 līdz 4,3; p=0,02). Urīnceļu infekcijas dapagliflozīna grupā attīstījās retāk nekā placebo grupas pacientiem, savukārt ģenitālās infekcijas dapagliflozīna lietotājiem vēroja biežāk (0,9% vs. 0,1%, HR 8,36, 95% TI; 4,19–16,68; P < 0,001).

Secinājumi

DECLARE pierādīja, ka dapagliflozīns samazina HSM hospitalizāciju un kardiovaskulāru nāvi 2. tipa CD pacietiem ar dažādas pakāpes kardiovaskulāro risku. Līdzīgi kā citos kardiovaskulārā drošuma pētījumos, HSM hospitalizācijas samazināšanos novēro neilgi pēc medikamenta lietošanas uzsākšanas, kas apstiprina grupas efektu.

Jāpiemin, ka tradicionālo riska faktoru (HbA_{1C} un lipīdu) samazināšana salīdzinoši maz ietekmēja kardiovaskulāros ieguvumus, tāpēc varam secināt, ka SGLT2 inhibitoriem papildus hipoglikemizējošam efektam raksturīgi unikāli darbības mehānismi, īpaši at-

tiecībā uz HSM prevenciju un ārstēšanu. Analizējot nefroprotektīvos ieguvumus, jāuzsver, ka DECLARE pārsvarā iekļāva pacientus ar saglabātu nieru funkciju, un tikai nelielai daļai bija HNS 3. stadija.

DECLARE pierādīja, ka, samazinoties GFĀ, hipoglikemizējošais efekts novājinās, bet kardiovaskulārā riska samazināšanās saglabājas.

Pēdējo gadu zinātniskie pētījumi apstiprina, ka SGLT2 inhibitoru ierosinātos ieguvumus novēro arī normoglikēmijas apstākļos, tāpēc joprojām turpinās pētījumi pacientiem ar HSM un HNS ar un bez 2. tipa cukura diabēta [29].

Literatūra

- Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;128:40-50.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics — 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123(4):e18-e209.
- Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;298:765-75.
- Ahmed FS, Ning H, Rich JD, Yancy CW, Lloyd-Jones DM, Wilkins JT. Hyper-tension, obesity, diabetes, and heart failure-free survival: the Cardiovascular Disease Lifetime Risk Pooling Project. *JACC Heart Fail* 2016;4:911-9.
- Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:1127-33.
- Pharmacological approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes -2018. *Diabetes Care* 41:S73-S85.
- Wiviott S.D., Raz I, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018; 1-10.
- Lupsa B.C. et al. USE of SGLT2 inhibitors in T2DM: Weighing the risks and benefits. *Diabetologia*, 2018; 44-51.
- Bertoni AG, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:699-703.
- Shah AD, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1·9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:105-113.
- Verma S. McMurray. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*, 2018; 34-41.
- Lehre et al. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *The American Journal of Medicine*, Vol 130, No 6S, June 2017.
- Fitchett D, Zinman B, Wanner C et al (2016) Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J* 37:1526–1534.
- Rådholm K, Figtree G, Perkovic V et al. (2018) Canaglifllozīns and heart failure in type 2 diabetes mellitus: results from the CANVAS Program (Canaglifllozīns Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*, 2018;138:458-468.
- Verma S, McMurray J JV, Cherney DZ (2017) The metabolodiucretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: the search for the sweet spot in heart failure. *JAMA Cardiol* 2:939-940.
- Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J (2013) Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 15:853-862.
- Ferrannini E, Mark M, Mayoux E (2016) CV protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: a "Thrifty Substrate" hypothesis. *Diabetes Care* 39:1108–1114.
- Lopaschuk GD, Verma S (2016) Empagliflozin's fuel hypothesis: not so soon. *Cell Metab* 24:200–202.
- Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC (2010) Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev* 90:207–258.
- Kappel BA, Lehrke M, Schutt K et al (2017) Effect of empagliflozin on the metabolic signature of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Circulation* 136:969–972.
- Uthuman L, Baartscheer A, Bleijlevens B et al (2018) Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia* 61:722–726.
- Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RC et al (2017) Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through in- hibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia* 60:568–573.
- Fedak PW, Verma S, Weisel RD, Li RK (2005) Cardiac remodeling and failure from molecules to man (part II). *Cardiovasc Pathol* 14: 49–60.
- Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S (2005) Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288:H2031–H2041.
- Patel VB, Shah S, Verma S, Oudit GY (2017) Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease. *Heart Fail Rev* 22:889–902.
- Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH et al (2016) Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 134:752–772.
- Anders H-J, Davis JM, Thurau K (2016) Nephron protection in diabetic kidney disease. *N Engl J Med* 375:2096–2098.
- Van Bommel EJ, et al. SGLT2 Inhibition in the Diabetic Kidney-From Mechanisms to Clinical Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(4):700-710.
- Singh JS, Fathi A, Vickneson K et al (2016) Research into the effect of SGLT2 inhibition on left ventricular remodelling in patients with heart failure and diabetes mellitus (REFORM) trial rationale and design. *Cardiovasc Diabetol* 15:97.
- Zinman B, et al. N Engl J Med 2015;373:2117-2128.
- Neel B, et al. N Engl J Med 2017;377:644-657.
- Raz I, et al. Diabetes Obes Metab 2018;20:1102-1110.
- Wiviott SD et al. Online ahead of print. N Engl J Med. 2018.