PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY / SYSTEMATIC REVIEW
Otrzymano/Submitted: 10.09.2024 • Zaakceptowano/Accepted: 19.10.2024

© *Akademia Medycyny*

Zastosowanie inhibitorów SGLT2 u osób starszych
Use of SGLT2 inhibitors in elderly people

Józef Muszyński[1], Oskar Matuszak[1], Weronika Banach[1], Szymon Czmoch[1], Michał Kowalski[1], Damian Skrypnik[2]

[1] Studenckie Koło Naukowe Medycyny Stylu Życia, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, Polska.
[2] Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Cukrzyca typu 2 jest chorobą cywilizacyjną. W 2017 roku chorowało na nią 462 mln osób, co stanowiło 6,28% ogólnoświatowej populacji. Jest to poważny problem zdrowia publicznego, mający wpływ na życie pojedynczych jednostek i wydatków na zdrowie na całym świecie. Szczyt zachorowalności przypada od 55. do 59. roku życia. Przewiduje się, że do 2030 roku wskaźnik występowania cukrzycy typu 2 na świecie wzrośnie z 6059 do 7079 osób na 100 000. W jej terapii zastosowanie znajdują m.in. inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2) – flozyny. Nadal jednak poszukuje się ich wykorzystania w nowych wskazaniach. Celem pracy było przedstawienie aktualnego przeglądu piśmiennictwa na temat stosowania leków z grupy inhibitorów SGLT2 u osób starszych. W przeglądzie podjęto opis dopuszczonych do obrotu w Polsce leków z tej grupy: dapagliflozyny, empagliflozyny, ertugliflozyny oraz kanagliflozyny. Leki te, ze względu na swoje plejotropowe działanie, obejmujące ochronne działanie na serce i nerki, zmniejszenie masy ciała oraz poprawę kontroli glikemii, mogą przynieść istotne korzyści pacjentom w populacji osób starszych. *Geriatria 2024;18:171-184. doi: 10.53139/G.20241824*

Słowa kluczowe: cukrzyca, inhibitory SGLT2, flozyny, gerontologia, otyłość

Summary

Type 2 diabetes (T2DM) is a civilization disease. In 2017, 462 million people suffered from T2DM, accounting for 6.28% of the global population. It is a serious public health problem, affecting the lives of individuals and health spending worldwide. The peak incidence is between the ages of 55 and 59. By 2030, the global incidence rate of T2DM is expected to rise from 6059 to 7079 people per 100,000. Among antidiabetic pharmacotherapies the sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors are used. However, they are still being sought for use in new indications. The purpose of this paper was to present an up-to-date literature review on the use of SGLT2 inhibitor drugs in the elderly. The review undertook a description of drugs from this group approved in Poland: dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin and canagliflozin. These drugs, due to their pleiotropic effects, including protective effects on the heart and kidneys, body mass reduction and improved glycemic control, may provide significant benefits to patients in the elderly population. *Geriatria 2024;18:171-184. doi: 10.53139/G.20241824*

Keywords: diabetes mellitus, SGLT2 inhibitors, flozins, gerontology, obesity

Wstęp

Cukrzyca typu 2 (CT2, ang. DM2 – type 2 diabetes mellitus) charakteryzuje się zmniejszeniem wrażliwości tkanek organizmu na działanie insuliny. Globalne dane wskazują, że najczęściej ujawnia się ona u pacjentów w wieku 55-59 lat. Nieco częściej występuje ona u mężczyzn niż u kobiet (6219 w porównaniu z 5989 na 100 000 chorych). Szacuje się, że w 2017 roku na cukrzycę typu 2 chorowało łącznie około 462 mln osób na całym świecie, co stanowi 6,28% ogólnej populacji. Według wskaźnika DALY (ang. disability-adjusted life years), czyli lat życia skorygowanych niesprawnością, cukrzyca

ORCID: Józef Muszyński, 0009-0000-7229-4747, Oskar Matuszak 0009-0009-0480-8596, Damian Skrypnik 0000-0001-5643-6899

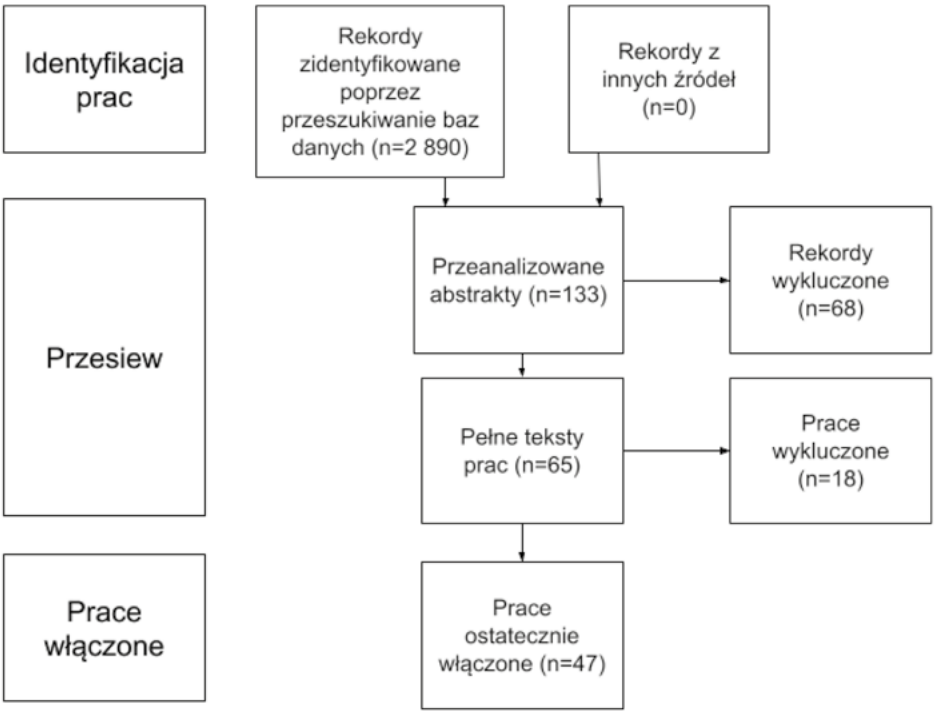
zajmuje siódme miejsce wśród wszystkich schorzeń [1]. W 2017 roku liczba chorych na DM2 w Polsce wyniosła 2,53 mln osób, co stanowiło 6,58% populacji. Każdego roku liczba nowych zachorowań w Polsce wynosi około 215 tys. [2]. Roczne wydatki na opiekę zdrowotną związaną z cukrzycą szacuje się na 966 000 mln USD na świecie i 2661 mln USD w Polsce [3]. Szacunkowe dane Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, ang. International Diabetes Federation) wskazują, że liczba chorych na cukrzycę będzie rosła, osiągając w 2030 roku 643 mln, a w 2045 r. 783 mln. Choroba ta w 2017 roku była powodem 1 miliona zgonów na świecie i około 8000 zgonów w Polsce [1,4].

Prognozy zachorowalności prowadzone w latach 1995-2025 szacują 3-krotny wzrost liczby chorych na DM2, głównie w wieku 45-64 lat, notując 2,5-krotny wzrost w grupie powyżej 65 lat [4]. Szacuje się, że w 2019 r. około 19,3% (135,6 mln) osób w wieku 65-99 lat żyło z DM2 na świecie. Przewiduje się, że w tej grupie wiekowej liczba ta osiągnie 195,2 mln do 2030 r. i 276,2 mln do 2045 r. [5] Starsze osoby chorujące na cukrzycę typu 2 najbardziej narażone są na choroby mikro- i makronaczyniowe, takie jak choroba niedokrwienna serca, choroby tętnic obwodowych, udar, retinopatia oraz niewydolność serca. Notuje się częstsze zaburzenia czynności nerek u pacjentów z cukrzycą niż u pacjentów bez cukrzycy (60% *vs* 41%). DM2 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem neuropatii [6]. Aż 40% osób starszych chorych na cukrzycę ma co najmniej cztery choroby współistniejące. Najczęściej wyróżnia się: nadciśnienie tętnicze, zapalenie stawów, nietrzymanie moczu, przewlekły ból i upadki, które są powszechne u osób starszych i pogarszają jakość życia [7]. Starzenie się sprzyja niepełnosprawności, a cukrzyca zwiększa jej ryzyko. W krajach zachodnich stanowi ona siódmą najczęstszą przyczynę pod względem liczby utraconych lat życia oraz 14. przyczynę, jeśli wziąć pod uwagę wskaźnik lat utraconych przez niepełnosprawność. U pacjentów poniżej 80. roku życia chorujących na cukrzycę śmiertelność jest większa niż u osób bez cukrzycy [6].

Poprawę sposobu leczenia cukrzycy u osób starszych upatruje się w zastosowaniu nowej grupy doustnych leków przeciwcukrzycowych – flozyn. W swoim działaniu wykorzystują one blokowanie SGLT2 (kotransportera sodowo-glukozowego odpowiedzialnego za wchłanianie zwrotne glukozy z moczu) zlokalizowanego w odcinkach S1 i S2 kanalika bliższego oraz SGLT2 zlokalizowanego w kanaliku proksymalnym, czego skutkiem jest wzrost wydalania glukozy i sodu z moczem [6,7]. Większość inhibitorów SGLT2 to glukozydy, będące analogami floryzyny, która po raz pierwszy została wyizolowana z kory korzenia jabłoni w 1835 roku. Floryzyna jest o-glukozydem. Działa ona jako nieselektywny inhibitor SGLT1 i SGLT2, powodując cukromocz [7]. W 2020 roku flozyny były stosowane przez 13,8% osób z cukrzycą typu 2, ze średnią wieku badanych 65 lat [8]. Wykazano, że w populacji osób ≥65 lat stosowanie jednego leku z grupy flozyn przez rok obniżało średnią wartość hemoglobiny glikowanej A1c (HbA1c, ang. glycated haemoglobin A1c) o >0,5%. W tej samej grupie pacjentów wykazano redukcję masy ciała o 5%. Stosowanie flozyn w tej grupie zmniejszało liczbę zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 23%. Biorąc pod uwagę ich korzystny profil działania oraz prostotę podawania, wydają się one korzystną opcją terapeutyczną dla osób starszych w leczeniu DM2 [4]. Coraz częstsze stosowanie flozyn u osób starszych wymaga od klinicysty, zwłaszcza diabetologa, internisty i geriatry, szerokiej wiedzy na temat wdrażania i działania inhibitorów SGLT2 w tej grupie chorych. Celem niniejszej pracy jest przegląd aktualnych publikacji dotyczących zastosowania i bezpieczeństwa inhibitorów SGLT2 dostępnych w Polsce w populacji osób starszych. Wagę podjętego zagadnienia podkreśla między innymi fakt, że w kolejnych latach osoby w wieku 60 i więcej lat będą stanowiły znaczną część ludności krajów rozwiniętych i rozwijających się, w tym Polski [5].

Materiał i metody

Dokonano przeglądu artykułów oryginalnych i przeglądowych w języku polskim oraz angielskim. Publikacje dotyczyły wykorzystania inhibitorów SGLT2 w populacji osób powyżej 60 roku życia. Do wyszukiwania artykułów wykorzystano bazę danych Google Scholar oraz PubMed. Przegląd literatury odbył się pomiędzy lutym 2024 r. a czerwcem 2024 r. Analizie poddano literaturę dotyczącą: kanagliflozyny, dapagliflozyny, empagliflozyny oraz ertugliflozyny. Poszukiwano danych rzetelnych i aktualnych. Do badania włączono prace z udziałem ludzi oraz wybrane prace z udziałem zwierząt, które przedstawiały zagadnienia dotychczas niezbadane w pracach z udziałem ludzi. Po zapoznaniu się z treścią artykułu podejmowano decyzję o włączeniu artykułu do przeglądu. Schemat przeglądu przedstawia rycina 1.



Rycina 1. Schemat kwalifikowania artykułów do pracy przeglądowej
Figure 1. Diagram for qualifying articles for a review paper

Inhbitory SGLT2 zarejestrowane w Polsce

Kanagliflozyna

Kanagliflozyna została zarejestrowana w Polsce w 2013 r. Lek ten wykazuje hamujący wpływ nie tylko na kotransporter sodowo-glukozowy 2 (SGLT2), ale również 1 (SGLT1) – istotny jelitowy transporter glukozy, co zwiększa jego działanie antyhiperglikemiczne. Leczenie rozpoczyna się od dawki dobowej 100 mg, natomiast wśród chorych wymagających lepszej kontroli glikemii oraz mających zadowalające wartości szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) (≥60 ml/min/1,72 m^2), można zwiększyć dawkę dobową do 300 mg [9]. Z wyników badań CANVAS przedstawionych przez Zhou i in. i przeprowadzonych na populacji pacjentów o średnim wieku wynoszącym 62 lata, wynika, że kanagliflozyna zmniejsza ryzyko zawałów serca oraz udarów mózgu niekończących się śmiercią, oraz nagłych zgonów sercowych. Dokładny wpływ leku na występowanie udarów powinien zostać szerzej zbadany, ze względu na niewielką liczbę takich incydentów podczas testów klinicznych [10]. Badanie CANVAS-R wykazało, że pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym leczeni kanagliflozyną uzyskiwali lepsze parametry funkcji nerek niż pacjenci przyjmujący placebo. Łączyło się to z obniżeniem albuminurii jak i mniejszym ryzykiem rozwoju mikro- oraz makroalbuminurii. Ponadto w badaniu uzyskiwano stabilizację funkcji nerek mierzoną zmianą eGFR w czasie [11]. Badanie CREDENCE, oceniające wpływ kanagliflozyny na funkcję nerek, również wykazało korzystne działanie tego leku, który znacznie obniżał ryzyko wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek, podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy, a także zgonu z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych [12]. Kanagliflozyna umożliwia dobrą kontrolę masy ciała, glikemii oraz ciśnienia tętniczego w grupie pacjentów mających co najmniej 75 lat. Ze względu na mechanizm działania tego leku, wpływ na glikemię był mniejszy niż w młodszej grupie pacjentów, co może wynikać z wyjściowo zmniejszonego eGFR u tych chorych [13]. Natomiast w porównaniu z semaglutydem, kanagliflozyna w dawce 300 mg istotnie słabiej wpływała na redukcję masy ciała oraz poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1C). Z powodu działań niepożądanych współczynnik rezygnacji z udziału w badaniu w wypadku kanagliflozyny

Tabela I. Opis badań dotyczących kanagliflozyny
Table I. Description of studies on canagliflozin

	Metodologia	Wyniki	Cytat
1	Badani: osoby z cukrzycą typu 2 (HbA1c 7.0-10.5%) w wieku ≥30 lat z chorobą sercowo-naczyniową lub ≥50 lat z ≥2 czynnikami ryzyka (cukrzyca ≥10 lat, SBP >140 mmHg przy ≥1 leku przeciwnadciśnieniowym, palenie tytoniu, mikro-/makroalbuminuria, HDL <1mmol/L). Główne miary rezultatu: udar lub TIA, poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (udar, niezakończony zgonem MI, śmierć sercowo-naczyniowa), HF wymagająca hospitalizacji, śmiertelność ze wszystkich przyczyn, progresja albuminurii, pogorszenie funkcji nerek (spadek eGFR o 40%, schyłkowa niewydolność nerek, śmierć z przyczyn nerkowych).	Kanagliflozyna zmniejszyła ryzyko krwotocznego udaru mózgu (HR 0,43; 95% CI 0,20–0,89). Nie zaobserwowano istotnych różnic w przypadku udarów niedokrwiennych (n=253; HR 0,95; 95% CI 0,74–1,22), udarów o nieustalonej etiologii (n=29; HR 1,04; 95% CI 0,48–2,22), udarów śmiertelnych (n=39; HR 0,84; 95% CI 0,44–1,59), ani udarów nie zakończonych zgonem (n=274; HR 0,90; 95% CI 0,71–1,15), TIA (n=88; HR 0,86; 95% CI 0,56–1,32), ani w złożonym wyniku udaru lub TIA (n=377; HR 0,89; 95% CI 0,73–1,10). Kanagliflozyna korzystnie wpłynęła na ciśnienie tętnicze, masę ciała, HbA1c, HDL-C, wskaźnik albumina-kreatynina w moczu oraz eGFR.	10,11
2	Badani: pacjenci z cukrzycą typu 2 (HbA1c 6,5-12%, w Niemczech 6,5-10,5%) i przewlekłą chorobą nerek (eGFR 30-90 ml/min/1,73m², albuminuria 300-5000 mg/g). Wszyscy przyjmowali ACE-I przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją. Główne miary rezultatu: schyłkowa niewydolność nerek, podwojenie poziomu kreatyniny w surowicy, śmierć z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych.	Kanagliflozyna istotnie zmniejszyła liczbę zgonów z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych w porównaniu do placebo (43,2/1000 vs 61,2/1000 pacjentolat), obniżając ryzyko względne o 30% (HR 0,70; 95% CI 0,59-0,82; p=0,00001). Obserwowano korzystne efekty w przypadku schyłkowej niewydolności nerek (eGFR, ilość rozpoczętych dializoterapii i przeszczepy nerki) (HR 0,68; 95% CI 0,54-0,86; p=0,002), podwojenia poziomu kreatyniny (HR 0,60; 95% CI 0,48-0,76; p<0,001), konieczności dializoterapii, przeszczepu nerki oraz zgonów z przyczyn nerkowych (HR 0,72; 95% CI 0,54-0,97).	12
3	Badani: pacjenci w wieku ≥18 lat z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 (HbA1c 7.0%-10.5%) leczeni metforminą (≥1500 mg lub maksymalna tolerowana dawka) przez ≥90 dni przed oceną, eGFR ≥60 mL/min/1,73m^2. Główne miary rezultatu: HbA1c, masa ciała.	Kanagliflozyna obniżyła poziom HbA1c o 1,0%, podczas gdy semaglutyd obniżył poziom HbA1c o 1,5%. Większa ilość pacjentów leczonych semaglutydem osiągnęła założony poziom HbA1c w porównaniu do kanagliflozyny (HbA1C<7,0%: 66·1% vs 45·1%; OR 2,77, p<0·0001; HbA1C ≤6.5%: 52·8% vs 23·6%; OR 4,19, p<0·0001).	14

BP: blood pressure, ciśnienie krwi; CI: confidence interval, przedział ufności; eGFR: estimated glomerular filtration rate, szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; HbA1c: glycated hemoglobin, hemoglobina glikowana; HDL: high-density lipoprotein, lipoproteina o wysokiej gęstości; HF: heart failure, niewydolność serca; HR: hazard ratio, ryzyko względne: MI: myocardial infarction, zawał mięśnia sercowego; TIA: transient ischemic attack, przemijający atak niedokrwienny

był mniejszy niż w wypadku semaglutydu [14]. Baeza-Trinidad i in. zaznaczają, że ryzyko działań niepożądanych stosowania zarówno kanagliflozyny, jak i innych inhibitorów SGLT2, nie wzrasta wraz z wiekiem, nawet u najstarszych pacjentów[15]. W innych badaniach objawy niepożądane, związane najczęściej z hipowolemią, występowały częściej w grupie pacjentów 75+ niż u pacjentów młodszych. Ze względu na ten fakt, autorzy badania sugerują wprowadzanie tego leku od dawki 100 mg zamiast 300 mg wśród pacjentów geriatrycznych [13]. Opis badań dotyczący kanagliflozyny przedstawiono w tabeli I.

Dapagliflozyna

Dapagliflozyna po podaniu doustnym na czczo osiąga maksymalne stężenie we krwi po około dwóch godzinach. Po wysokotłuszczowym posiłku wartość maksymalnego stężenia leku we krwi (Cmax) spada o 50%, ale nie zmienia się wartość pola pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (AUC), dlatego można stosować lek w trakcie jak i między posiłkami.

Tabela II. Opis badań dotyczących dapagliflozyny
Table II. Description of studies on dapagliflozin

	Metodologia	Wyniki	Cytat
1	Badani: 17160 pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2D), w tym 9253 <65 roku życia, 7907 ≥65 roku życia, i 1096 ≥75 roku życia. 40,6% badanych miało ≥40 lat i chorobę HF, CV death lub PAD. Pacjenci zostali losowo przyporządkowani do dwóch grup: jedna otrzymywała 10 mg dapagliflozyny dziennie, druga placebo. Główne miary rezultatu: CV death/HHF, MACE, MI, IS, eGFR, ESRD, śmierć z przyczyn nerkowych, epizody hipoglikemii.	Dapagliflozyna obniżyła ryzyko CV death /HHF, z HR 0,88 dla <65 lat, 0,77 dla 65-74 lat, i 0,94 dla ≥75 lat (). Nie miała istotnego wpływu na MACE, z HR 0,93 dla 65-74 lat i 0,84 dla ≥75 lat (p=0,7352). Epizody hipoglikemii były rzadsze z HR 0,97 dla 65-74 lat i 0,68 dla ≥75 lat. Zmniejszyła ryzyko ostrego uszkodzenia nerek niezależnie od wieku.	17
2	Badani: 12681 pacjentów w średnim wieku 58,9 lat (SD 11,8) z DM2. Z grupy badanych, 5812 osób otrzymywało dapagliflozynę, a 6869 empagliflozynę. Główne miary rezultatu: Śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu, niewydolność serca.	Zaobserwowano podobne wyniki między grupami w zakresie epizodów sercowo-naczyniowych (HR: 0,91; 95% CI 0,73–1,14), śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR: 0,54; 95% CI 0,14–2,12), zawału serca (HR: 0,77; 95% CI 0,49–1,19) oraz udaru (HR: 1,15; 95% CI 0,80–1,65). Pacjenci stosujący dapagliflozynę mieli niższe ryzyko niewydolności serca niż ci stosujący empagliflozynę (HR: 0,68; 95% CI 0,49–0,95).	18

ASCVD atherosclerotic cardiovascular disease / miażdżycowa choroba sercowo- naczyniowa / miażdżycowa choroba układu krążenia, CI confidence interval / przedział ufności CV death/HHF cardiovascular death /hospitalization for heart failure / śmierć z przyczyn sercowo naczyniowych/hospitalizacja z powodu niewydolności serca, eGFR estimated glomerular filtration rate / szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej, ESRD end – stage renal disease / schyłkowa niewydolność nerek, HF heart failiure / niewydolność serca, HR hazard ratio / ryzyko względne, IS ischemic stroke / udar niedokrwienny, MACE major adverse cardiovascular effects / poważne niepożądane zdarzenia sercowo – naczyniowe, MI myocardial infarction / zawał mięśnia sercowego, PAD peripheral artery disease / choroba tętnic obwodowych, SD standard deviation / odchylenie standardowe T2D type 2 diabetes / cukrzyca typu 2

Całkowita biodostępność wynosi 78%. Lek ten we krwi w około 91% wiąże się z białkami. Schorzenia takie jak niewydolność nerek czy wątroby nie mają wpływu na jego dystrybucję. Metabolizm dapagliflozyny polega na przekształcaniu jej do nieaktywnego produktu dapagliflozyny 3-O-glukuronidu. Formowanie dapagliflozyny 3-O-glukuronidu odbywa się głównie za pomocą enzymu UGT1A9, natomiast znaczenie CYP450 jest niewielkie. Czas półtrwania wynosi około 12,9 godziny po podaniu standardowej dawki 10 mg. Eliminacja leku oraz metabolitów zachodzi głównie z moczem, przy czym mniej niż 2% leku wydalanych jest w postaci niezmienionej. Zaleca się podawanie leku raz na dobę w dawce 10 mg. U osób starszych (≥65 lat) nie należy dostosowywać dawki w zależności od wieku pacjenta. Natomiast dla pacjentów ≥75 roku życia nie rekomenduje się rozpoczynania terapii dapagliflozyną ze względu na ograniczone badania dotyczące leczenia w tej populacji. Należy wziąć pod uwagę stan nawodnienia pacjenta oraz czynność nerek. Skuteczność terapii tym lekiem zależy od wydolności nerek, dlatego osobom z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) nie zaleca się jego stosowania. Należy uważać, ponieważ dapagliflozyna wchodzi w interakcje z lekami moczopędnymi, co zwiększa ryzyko hipotensji i odwodnienia, oraz z insuliną i lekami zwiększającymi jej wydzielanie (pochodne sulfonylomocznika), co grozi wystąpieniem hipoglikemii. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u osób ≥ 65 roku życia były podwyższenie stężenia kreatyniny we krwi oraz spadek ciśnienia tętniczego. Jednakże u większości osób miało to charakter przejściowy [16].

W badaniu przeprowadzonym przez Cahna i wsp. porównano wyniki leczenia dapagliflozyną pacjentów z cukrzycą typu 2 powyżej 65 roku życia z grupą stosującą placebo. Wykazano, że stosowanie powyższego leku w grupie badanej w stosunku do placebo przyczyniało się do zmniejszenia liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca dla grupy wiekowej ≥65 <75 roku życia i dla grupy wiekowej ≥ 75 roku życia. Nie zauważono znaczących różnic pomiędzy obiema grupami w przypadku występowania złamań, amputacji kończyn, infekcji i nowotworu dróg moczowych. Zaobserwowano zmniejszenie liczby epizodów hipoglikemii, co jest istotne w populacji pacjentów geriatrycznych. Rzadsze występowanie hipoglikemii obniża także ryzyko upadków i złamań, na które osoby starsze są podatne [17].

W badaniu Shao i wsp. wykazano, że dapagliflozyna w stosunku do empagliflozyny zapewnia lepsze wyniki u chorujących na cukrzycę typu 2 w redukcji ryzyka wystąpienia niewydolności serca [18]. Opis badań dotyczący dapagliflozyny przedstawiono w tabeli II.

Empagliflozyna

W ostatnich latach pojawiły się dowody potwierdzające skuteczne działanie terapeutyczne inhibitorów SGLT2 nie tylko w poprawie kontroli glikemii w leczeniu DM2, ale również w przypadku niewydolności serca. W 2016 roku redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową (CVD) została zatwierdzona przez FDA (Food and Drug Administration, Agencja ds. Żywności i Leków) jako nowe wskazanie dla empagliflozyny[19,20]. W dużym badaniu klinicznym EMPA-REG OUTCOME sprawdzano wpływ empagliflozyny na zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych [21]. Stwierdzono, że dodanie leku do standardowej opieki znacząco zmniejszało częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo [21,22]. Wykazano, że empagliflozyna wpływa korzystnie na zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca i ryzyka śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z CVD [23]. Autorzy podkreślili, że kardioprotekcyjny efekt empagliflozyny jest niezależny od kontroli glikemii [21] i dotyczy nie tylko pacjentów z DM2, ale także tych niechorujących na cukrzycę typu 2 [23]. W badaniu klinicznym Monteiro i inni, sprawdzającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku u pacjentów w podeszłym wieku, empagliflozyna zmniejszała ryzyko zgonu, hospitalizacji oraz wystąpienia lub pogorszenia nefropatii u starszych pacjentów z DM2 i utrwaloną chorobą CVD [22]. Potencjalny korzystny wpływ terapii empagliflozyną został udokumentowany w aktualizacji raportu Amerykańskiego Stowarzyszenia Diabetologicznego (American Diabetes Association, ADA) i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (European Association for the Study of Diabetes, EASD), w którym u pacjentów z cukrzycą i klinicznie jawną chorobą CVD zaleca się terapię inhibitorem SGLT2 lub agonistą receptora glukagono-podobnego peptydu-1 [22,24]. U pacjentów z DM2 oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym stosowanie empagliflozyny skutkowało wolniejszą progresją choroby nerek [25]. Niektórzy autorzy sugerują, że empagliflozyna może poprawiać wyniki leczenia nerek poprzez zmniejszanie ciśnienia wewnątrzkłębuszkowego oraz poprawę hiperfiltracji u pacjentów z DM2. Jednak udowodniono także, że długotrwałe stosowanie inhibitorów SGLT2 może wiązać się z niekorzystnym działaniem na nerki, poprzez zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i zmniejszenie eGFR [25].

Pacjenci z cukrzycą typu 2 narażeni są często na ryzyko wystąpienia u nich zaburzeń poznawczych, wynikających z negatywnego wpływu insulinooporności w DM2 na mózg. Zwiększony stres oksydacyjny prowadzi do ograniczenia funkcji mitochondriów, apoptozy neuronów, a co za tym idzie neurozapalenia, prowadzącego do zaburzeń poznawczych. Udowodniono, że empagliflozyna, oprócz łagodzenia stresu oksydacyjnego w uszkodzeniach układu sercowo-naczyniowego, zapobiega postępowaniu zaburzeń poznawczych u pacjentów z DM2, zmniejszając dysfunkcję mitochondriów i redukując nasilenie zjawiska śmierci neuronów [17]. Jednocześnie, empagliflozyna pozwala na lepszą kontrolę glikemii i zmniejszenie masy ciała u pacjentów z DM2, przyczyniając się do redukcji ryzyka zdrowotnego związanego z tą jednostką chorobową [26,27]. Należy jednak zwrócić uwagę na potencjalne działania niepożądane empagliflozyny i uwzględnić je, podejmując decyzję o przepisaniu leku. Redukcja objętości wewnątrznaczyniowej może prowadzić do objawowej hipotensji, szczególnie u pacjentów przyjmujących leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), blokery receptora angiotensyny (ARB), lecz przede wszystkim u osób starszych [27,28]. Ponadto długotrwałe stosowanie empagliflozyny stwarza ryzyko upośledzenia czynności nerek. Z tego względu należy wstępnie ocenić czynność nerek i ciśnienie krwi przed włączeniem leku, a następnie rutynowo monitorować wartości tych parametrów w trakcie leczenia. Niezalecane jest stosowanie leku przy GFR mniejszym niż 45 mL/min/1,73m^2, a przeciwwskazane przy GFR poniżej 30 mL/min/1,73m^2 [27]. Działanie empagliflozyny obniżające stężenie glukozy we krwi jest niezależne od insuliny. Stosowanie leku wraz z sulfonylomocznikiem, insuliną lub jej analogami, znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii u pacjentów z DM2. Z tej przyczyny należy rozważać zmniejszenie dawek leków hipoglikemizujących na czas wprowadzania terapii empagliflozyną u takich pacjentów. Wszystkie wyżej wymienione dane podkreślają potencjał terapeutyczny empagliflozyny u starszych pacjentów z DM2. Ważne jest, by w terapii pacjenta stosującego empagliflozynę

Tabela III. Opis badań dotyczących empagliflozyny
Table III. Description of empagliflozin studies

	Metodologia	Wyniki	Cytat
1	Badane: Samce szczurów rasy Sprague Dawley o masie 220-250 g i wieku 7-8 tygodni zostały losowo podzielone na pięć grup: placebo, kontrolną oraz trzy grupy z podażą empagliflozyny. Wszystkie szczury, z wyjątkiem grupy placebo, były poddawane 5-minutowemu podwiązaniu lewej tętnicy wieńcowej, a następnie 20-minutowej reperfuzji. Do badania roli ERK1/2 w kardioprotekcji empagliflozyny, inhibitor ERK1/2 U0126 (0,5 mg/kg) podano dożylnie 30 minut przed indukcją niedokrwienia mięśnia sercowego u szczurów z grupy kontrolnej oraz szczurów leczonych empagliflozyną. Główne miary rezultatu: Monitorowano odprowadzenie drugie elektrokardiogramu podczas eksperymentu.	Empagliflozyna eliminowała ryzyko nagłego zgonu sercowego (0% *vs* 69,2% w grupie kontrolnej) i zmniejszała częstość arytmii komorowych po reperfuzji serca. Szczury kontrolne częściej doświadczały arytmii (100% *vs* 46,7% w grupie empagliflozyny, p = 0,0069), zwłaszcza częstoskurczu komorowego (100% *vs* 40%, p = 0,008). Empagliflozyna ograniczała występowanie utrzymującego się częstoskurczu komorowego (>1 min) oraz polimorficznego częstoskurczu komorowego w porównaniu do kontroli. Szczury kontrolne wykazywały wyższą częstość zaawansowanego bloku przedsionkowo-komorowego w porównaniu do grupy empagliflozyny (84,6% *vs* 40%, p = 0,0238) po reperfuzji serca. Empagliflozyna zwiększała fosforylację ERK1/2 w sercu po urazie reperfuzyjnym, a inhibicja ERK1/2 za pomocą U0126 neutralizowała jej antyarytmiczne działanie.	20
2	Badani: pacjenci (≥18 lat) z BMI ≤45 i eGFR ≥30 ml/min/1,73m², z chorobą sercowo-naczyniową. Przeprowadzono je w 590 ośrodkach w 42 krajach, do wystąpienia punktu końcowego u co najmniej 691 pacjentów. Łącznie leczono 7020 pacjentów przez medianę 3,1 roku. Główne miary rezultatu to zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem w grupie empagliflozyny w porównaniu z placebo, oraz połączenie tych wyników z hospitalizacją z powodu niestabilnej dławicy piersiowej.	Stwierdzono niższe ryzyko punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem) w grupie otrzymującej empagliflozynę (10,5%) w porównaniu z grupą placebo (12,1%), co odpowiada wskaźnikowi ryzyka 0,86 (95% CI 0,74-0,99; p=0,04) w grupie otrzymującej empagliflozynę. Nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu między grupami. Empagliflozyna znacząco zmniejszyła natomiast ryzyko zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (3,7% *vs* 5,9% w grupie placebo), hospitalizacji z powodu niewydolności serca (2,7% *vs* 4,1%) oraz zgonów z jakiejkolwiek przyczyny (5,7% *vs* 8,3%). Pacjenci otrzymujący empagliflozynę mieli wyższą częstość zakażeń narządów płciowych, ale nie odnotowano wzrostu innych zdarzeń niepożądanych.	21
3	Pacjenci: z cukrzycą typu 2, chorobą układu sercowo-naczyniowego oraz eGFR ≥30 ml/min/1,73m² zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej empagliflozynę (10 mg lub 25 mg) lub placebo przy standardowej opiece. Podstawowa terapia obniżająca poziom glukozy pozostała niezmieniona przez pierwsze 12 tygodni, po czym badacze mogli dostosować leczenie zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Głównym celem było ocenienie wpływu empagliflozyny na ryzyko 3-punktowych poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem), ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów ≥75 lat jako istotnej podgrupy klinicznej.	Wpływ empagliflozyny na wyniki był podobny we wszystkich grupach wiekowych. „Nie zaobserwowano różnic w ryzyku zawału mięśnia sercowego lub udaru w grupie z empagliflozyną w porównaniu do grupy z placebo.„HR dla zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych wynosiły odpowiednio 0,72 (95% CI 0,52-1,01), 0,54 (0,37-0,79) i 0,55 (0,32-0,94). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych empagliflozyny, takich jak złamania kości, problemy nerkowe oraz cukrzycowa kwasica ketonowa, była porównywalna z placebo we wszystkich grupach wiekowych, co potwierdza jej znany profil bezpieczeństwa.	22

4	Metaanaliza dwóch dużych badań (DAPA-HF i EMPEROR-Reduced) z udziałem 8474 pacjentów oceniała wpływ inhibitorów SGLT2 na wyniki sercowo-naczyniowe u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF), uwzględniając cukrzycę. Głównym punktem końcowym było przeżycie całkowite.	Leczenie inhibitorami SGLT2 przyniosło istotne korzyści we wszystkich badanych grupach. Zaobserwowano 13% redukcję częstości zgonu z jakiejkolwiek przyczyny (HR 0,87, 95% CI 0,77-0,98; p=0,018) oraz 14% zmniejszenie częstości zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (p=0,027). Terapia była również związana z 26% redukcją łącznego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca (p<0,0001) oraz 25% zmniejszeniem ryzyka ponownej hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (p<0,0001).	23
5	Badani: 7020 pacjentów z cukrzycą typu 2 i eGFR ≥30 ml/min/1,73 m² w 590 ośrodkach w 42 krajach. Pacjenci otrzymywali empagliflozynę (w dawce 10 mg lub 25 mg raz dziennie) lub placebo. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 2,6 roku, a mediana czasu obserwacji – 3,1 roku. Przed rozpoczęciem badania 17,8% pacjentów miało eGFR od 45 do 59 ml/min/1,73 m², a 7,7% miało eGFR od 30 do 44 ml/min/1,73 m². Mikroalbuminurię stwierdzono u 28,7%, a makroalbuminurię u 11,0% pacjentów. 80,7% pacjentów przyjmowało inhibitory konwertazy angiotensyny lub blokery receptora angiotensyny na początku badania.	Empagliflozyna znacząco zmniejszała ryzyko pogorszenia nefropatii w porównaniu z grupą placebo: incydenty lub pogorszenia wystąpiły u 12,7% pacjentów przy empagliflozynie i 18,8% przy placebo (współczynnik ryzyka 0,61; 95% CI 0,53-0,70; p<0,001). Podwojenie stężenia we krwi kreatyniny zaobserwowano u 1,5% pacjentów stosujących empagliflozynie i 2,6% stosujących placebo (44% mniejsze ryzyko). Leczenie nerkozastępcze było konieczne u 0,3% pacjentów stosujących empagliflozynie i 0,6% stosujących placebo (55% mniejsze ryzyko). Częstość albuminurii nie różniła się istotnie między grupami.	25
6	Badano wpływ empagliflozyny na stan zapalny (IL-6, IL-1β, TNF-α), białka neuronalne (GSK-3β), p-tau, Aβ (1-40, 1-42) oraz parametry oksydacyjne (SOD, katalaza, TBARS) u myszy CLB57/6 z hiperglikemią wywołaną dietą wysokofruktozową. Zwierzęta zostały podzielone na pięć grup po 11 osobników. Grupa 1 otrzymywała standardową dietę granulowaną z dostępem do wody, a grupy 2-5 dietę HFruD (25% fruktozy w SPD) i wodę. Po 7 tygodniach grupy 1 i 2 otrzymały 0,9% sól fizjologiczną (10 ml/kg wg OECD). Grupa 3 była leczona donepezylem w dawce 1,5 mg/kg. Grupy 4 i 5 otrzymały empagliflozynę i EMPA Nps doustnie, w dawce 4,4 mg/kg/dzień. Główne miary to ocena histopatologiczna tkanki mózgowej, analiza biochemiczna krwi i analiza zachowania.	Myszy karmione dietą HFruD wykazywały istotny wzrost poziomu glukozy we krwi w porównaniu do grupy kontrolnej karmionej standardowo. Obserwowano również znaczący wzrost poziomów GSK-3β i p-tau w grupie HFruD, który został zmniejszony przez leczenie donepezylem i empagliflozyną . Zmiany w budowie hipokampa ujawniły wzrost barwienia w grupie HFruD, co sugeruje neurodegenerację oraz odkładanie się blaszek Aβ . Leczenie EMPA istotnie zmniejszyło zapalenie układu nerwowego, a EMPA Nps dodatkowo wykazały silniejszy efekt przeciwzapalny.	26

BMI body mass index / indeks masy ciała, BSA body surface area / powierzchnia ciała, CI confidence interval / przedział ufności, eGFR estimated glomerular filtration rate / szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej, EMPA Nps / nanocząsteczki empagliflozyny, ERK1/2 extracellular signal-regulated kinase 1/2 / kinazy związane z regulacją sygnałową 1/2, HbA1C glycated hemoglobin / hemoglobina glikowana, HFrEF heart failure with reduced ejection fraction / niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową, HR hazard ratio / ryzyko względne, HR hazard ratio / ryzyko względne, SGLT2 sodium-glucose cotransporter 2 / kotransporter sodowo-glukozowy typu 2

uczestniczył międzydyscyplinarny zespół opieki zdrowotnej, co pozwoli na minimalizację potencjalnego ryzyka działań niepożądanych i zwiększy korzyści wynikające z włączenia leku [27]. Opis badań dotyczący empagliflozyny przedstawiono w tabeli III.

Ertugliflozyna

Wykazano, że ertugliflozyna stabilizuje poziom eGFR i obniża UACR (stosunek stężenia albuminy do stężenia kreatyniny w moczu) u pacjentów z DM2 i chorobą wieńcową, co ogranicza częstość występowania nerkowych działań niepożądanych spowo-

dowanych długotrwałym przyjmowaniem leku [29]. Ertugliflozyna jest wysoce selektywnym inhibitorem o ponad 2000-krotnie większym powinowactwie wobec SGLT2 w stosunku do SGLT1 [30]. Obniża stężenie glukozy i hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w osoczu poprzez zwiększenie wydalania glukozy z moczem bez wywoływania nadmiernego wydzielania insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 2 [31]. Jej biodostępność po podaniu doustnym wynosi prawie 100%, czyli jest wyższa niż dapagliflozyny (78%) i kanagliflozyny (65%) [32]. Ertugliflozyna osiąga najwyższe stężenie we krwi w czasie krótszym niż dwie godziny po podaniu na czczo. Ze względu na okres półtrwania wynoszący 13,6 godziny (t1/2) u pacjentów z cukrzycą typu 2, ertugliflozyna jest odpowiednia do stosowania raz na dobę [33]. Jeśli chodzi o metabolizm ertugliflozyny, O-glukuronidacja za pośrednictwem urydynodifosforano-glukuronozylotransferazy (UGT) 1A9 i UGT 2B7 przekształca ertugliflozynę w dwa nieaktywne farmakologicznie glukuronidy. Metabolizm za pośrednictwem

Tabela IV. Opis badań dotyczących ertugliflozyny
Table IV. Description of ertugliflozin studies

	Metodologia	Wyniki	Cytat
1	Badani: 8246 pacjentów z cukrzycą typu 2 i miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, obserwowanych przez 3,5 roku. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej ertugliflozynę w dawkach 5 mg lub 15 mg (łącznie obserwowano obie dawki) lub placebo jako dodatek do istniejącego leczenia. Główne wskaźniki wynikowe obejmowały ocenę wpływu ertugliflozyny na stosunek albumin do kreatyniny w moczu (UACR) oraz na wskaźnik eGFR w trakcie badania.	U leczonych ertugliflozyną obserwowano mniejszą częstość zdarzeń wynoszącą 6,0 na 1000 osobolat w porównaniu z 9,0 w grupie placebo, co odpowiada zmniejszeniu ryzyka o 40% utraty eGFR, konieczności dializy/przeszczepu nerek lub zgonu nerkowego; HR (95% CI) wynosił 0,66 (0,50; 0,88). Po 60 miesiącach stosowania ertugliflozyny, skorygowane zmiany UACR i eGFR względem wartości wyjściowych wyniosły odpowiednio -16,2% (-23,9, -7,6) i 2,6 ml min-1 [1,73 m]-2 (1,5, 3.6), co wskazuje na trwałe korzyści w stabilizacji funkcji nerek. Ertugliflozyna wykazywała stałe działanie zmniejszające UACR i łagodzące spadek eGFR we wszystkich analizowanych podgrupach, szczególnie u pacjentów z wysokim/bardzo wysokim ryzykiem z makroalbuminurią i chorobą nerek.	29
2	Analiza wyników sercowo-naczyniowych z 6 randomizowanych, badań kontrolowanych placebo, w których badano inhibitory SGLT2, oceniając MACE u 57 553 pacjentów z DM2. Główne miary rezultatu obejmowały selektywność farmakologiczną inhibitorów SGLT2 oraz wyniki kardiowaskularne.	Niższa selektywność inhibitorów SGLT2 wiąże się ze znacząco niższym ryzykiem udaru mózgu (pseudo-R2 = 78%; p = 0,011). Podwójne inhibitory SGLT1/2 istotnie zmniejszają ryzyko udaru (HR, 0,78; 95% CI, 0,64–0,94). Wysoce selektywne i nieselektywne inhibitory SGLT2 zwiększają ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej i infekcji narządów płciowych w porównaniu z placebo. Niedociśnienie występowało częściej w przypadku nieselektywnych inhibitorów SGLT2 (OR, 1,87; 95% CI, 1,20–2,92) w porównaniu z inhibitorami selektywnymi (p = 0,044).	30
3	Badani: 621 uczestników, przydzielonych w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej placebo, ertugliflozynę w dawce 5 mg/d lub 15 mg/d. Analizowano zmiany w HbA1c, stężeniu glukozy w osoczu na czczo (FPG), masie ciała, ciśnieniu skurczowym i rozkurczowym krwi (SBP/DBP), oraz odsetku uczestników osiągających HbA1c <7,0% (53 mmol/mol) w 26. tygodniu badania. Dodatkowo oceniano wcześniej określone zdarzenia niepożądane (AE) o szczególnym znaczeniu oraz procentową zmianę gęstości mineralnej kości (BMD) w porównaniu do wartości wyjściowych. Główne miary rezultatu to: HbA1c, FPG, masa ciała, SBP, DBP, AE, BMD.	Średnia zmiana HbA1c względem wartości wyjściowej (8,1%) wyniosła odpowiednio -0,7% i -0,9% dla ertugliflozyny w dawkach 5 mg i 15 mg (oba p < 0,001), osiągając ostatecznie średnie wartości 7,3% i 7,2%. Ertugliflozyna istotnie zmniejszyła stężenie glukozy w osoczu na czczo (FPG), masę ciała, ciśnienie skurczowe (SBP) i rozkurczowe (DBP) w porównaniu z placebo. Częstość zakażeń grzybiczych narządów płciowych była wyższa w grupach otrzymujących ertugliflozynę (kobiety: placebo, 0,9%; ertugliflozyna 5 mg, 5,5%; ertugliflozyna 15 mg, 6,3% [p = 0,032]; mężczyźni: 0%; 3,1%; odpowiednio 3,2%). Ertugliflozyna nie wykazała niekorzystnego wpływu na gęstość mineralną kości (BMD) po 26 tygodniach.	31

4	Badani: Ośmiu zdrowych mężczyzn białej rasy, w wieku 25-54 lata (średnia wieku (SD): 41,0 (11,5) lat) i masie 66,6-95,1 kg (średnia waga (SD): 77,8 (10,1) kg). Badanie oceniało bezwzględną biodostępność dla ertugliflozyny oraz jej farmakokinetykę po podaniu dożylnym. W pierwszym okresie każdy uczestnik otrzymał doustną dawkę 15 mg ertugliflozyny i dożylną dawkę 100 µg 14C-ertugliflozyny. W drugim okresie otrzymywali jednocześnie te same dawki, podane po nocnym głodzeniu. Główne miary rezultatu to stosunek biodostępności i frakcji wchłoniętej ertugliflozyny podanej doustnie, w porównaniu do frakcji wchłoniętej ertugliflozyny podanej dożylnie.	Całkowite wydalanie 14C z moczem było podobne po podaniu dożylnym i doustnym 100 µg 14C-ertugliflozyny, wynosząc średnio odpowiednio 319 000 i 320 400 dpm. Około 39% 14C zostało wydalone z moczem po podaniu dożylnym i 44% po doustnym. Szacowana biodostępność doustna wyniosła 110%.	32

AE adverse events / niepożądane zdarzenia, BMD bone mineral density / gęstość mineralna kości, CI confidence interval / przedział ufności, CVRD cardiovascular disease / choroba sercowo-naczyniowa, DBP diastolic blood pressure / ciśnienie krwi skurczowe, eGFR estimated glomerular filtration rate / szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej, FPG fasting plasma glucose / stężenie glukozy na czczo, HCC hepatocellular carcinoma / rak wątrobokomórkowy, HF heart failure / niewydolność serca, HFrEF heart failure with reduced ejection fraction / niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową, HR hazard ratio / ryzyko względne, MI myocardial infarction / zawał mięśnia sercowego, NAFLD non-alcoholic fatty liver disease / niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby, PAD peripheral artery disease / choroba tętnic obwodowych, SBP systolic blood pressure / ciśnienie krwi skurczowe, UACR urinary albumin-to-creatinine ratio / stosunek albumin do kreatyniny w moczu

cytochromu P450 jest niewielki. Stanowi to dodatkową korzyść w przypadku stosowania tego leku w populacji geriatrycznej ze względu na ograniczoną zdolność wątroby do metabolizmu leków wynikającą z obniżenia wątrobowego przepływu krwi, redukcji wątrobowej masy komórkowej oraz ze zmniejszenia aktywności enzymów cytochromu P450 w tej grupie chorych [34]. Zaobserwowano, że inhibitory SGLT2 korzystnie wpływają na redukcję masy ciała i kontrolę ciśnienia tętniczego krwi poprzez mechanizm wieloczynnikowy [31]. Spadek skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (SBP) spowodowany przez inhibitory SGLT2 jest powszechnie tłumaczony natriurezą i działaniem moczopędnym. Ertugliflozyna działa kardioprotekcyjnie poprzez diurezę osmotyczną i uważa się, że zmniejszenie objętości osocza zmniejsza obciążenie wstępne i następcze serca, zmniejszając zużycie tlenu, co może pomóc pacjentom z niewydolnością serca. Mięsień sercowy otrzymuje więcej tlenu dzięki wzrostowi hematokrytu. Wzrost ten może być spowodowany zmniejszoną objętością osocza i/lub wzrostem produkcji erytropoetyny. To działanie ochronne na mięsień sercowy należy dodać do długiej listy zalet kardiologicznych i metabolicznych ertugliflozyny [35]. Opis badań dotyczący ertugliflozyny przedstawiono w tabeli IV.

Dyskusja

Flozyny powodują zwiększone wydalanie glukozy z moczem o około 60-80 g/dobę co stanowi ekwiwalent utraty około 240-320 kcal, a w konsekwencji prowadzi do redukcji masy ciała. Dzięki zmniejszeniu nadmiernej masy ciała sprzyjają zmniejszeniu insulinooporności co ma przełożenie na poprawę parametrów metabolicznych takich jak profil lipidowy, ciśnienie tętnicze krwi oraz stężenie kwasu moczowego w surowicy [36]. Wykazano, że za ich działanie kardioprotekcyjne odpowiedzialne jest wiele mechanizmów, do których zalicza się zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca przez natriurezę, działanie moczopędne i przeciwzapalne [37]. Inhibitory SGLT2 poprzez zmniejszenie albuminurii oraz włóknienia i przerostu kanalików nerkowych przeciwdziałają niekorzystnym wewnątrznerkowym zmianom hemodynamicznym, co tłumaczy ich działanie nefroprotekcyjne [38]. Efekt plejotropowy działania leków tej grupy może stanowić istotną korzyść w leczeniu wielochorobowości osób starszych, zwłaszcza w zakresie korzyści sercowo-naczyniowych, metabolicznych, nerkowych, a w konsekwencji prowadzić do zmniejszenia śmiertelności [39].

Flozyny stosuje się doustnie. Biorąc pod uwagę ich korzystny profil działania, prostotę podawania, wydają się one atrakcyjną opcją terapeutyczną dla osób starszych w leczeniu DM2 [36]. Właściwości farmakokinetyczne inhibitorów SGLT2 pozwalają na dawkowanie tych

leków raz dziennie, co może być istotne w utrzymaniu prawidłowej kontroli glikemii u osób starszych, które ze względu na często występujące zaburzenia poznawcze i ograniczenia funkcjonalne, mogą nie przestrzegać regularnego przyjmowania leków kilka razy dziennie [40]. Wśród wskazań do stosowania flozyn wyróżnia się choroby często występujące u osób starszych, jak zastoinowa niewydolność serca i przewlekła choroba nerek [41]. Zwraca się uwagę, że inhibitory SGLT2 mogą wchodzić w interakcję z lekami moczopędnymi. W badaniu przeprowadzonym przez Mordi i wsp. wykazano, że stosowanie empagliflozyny z diuretykiem pętlowym powodowało znaczące zwiększenie dobowej objętości moczu, tym samym zwiększało ryzyko hipotonii i odwodnienia [42], co może zwiększać ryzyko upadków w wieku podeszłym [43]. Horii i wsp. wykazali, że łączenie inhibitorów SGLT2 z pochodnymi sulfonylomocznika i/lub insuliną w większym stopniu zwiększa występowanie hipoglikemii u pacjentów starszych [44].

Wśród działań niepożądanych flozyn najczęściej wymienia się grzybicze infekcje układu moczowo-płciowego. W ciągu 1 roku badań dotyczyły one 8,1% osób stosujących inhibitory SGLT2, w porównaniu do 1,8% badanych stosujących inhibitory DPP4 [39]. Ryzyko to wzrasta szczególnie dla pacjentów starszych, którzy mogą mieć problemy z unieruchomieniem, nietrzymaniem moczu oraz trudnością utrzymania higieny dróg moczowych [45]. Innym działaniem niepożądanym przypisywanym inhibitorom SGLT2 jest zmniejszenie gęstości kości i wzrost ryzyka złamań. Miało mieć to związek ze spadkiem BMD (bone mineral density – gęstość mineralna kości). Peng i wsp. zaobserwowali, że inhibitory SGLT2 mogą sprzyjać poważnym złamaniom u kobiet i pacjentów z cukrzycą trwającą ≥ 8 lat, z wcześniejszymi złamaniami i stwierdzoną osteoporozą. Nie wykazano takiej zależności dla złamań innych niż poważne. Autorzy tego badania zalecają więc ścisłe monitorowanie pacjentów stosujących leki tej grupy w celu maksymalizacji korzyści z leczenia [46]. Działaniem niepożądanym kojarzonym ze stosowaniem flozyn jest również hipotensja i niedociśnienie, które mogą sprzyjać upadkom [43]. W badaniu przeprowadzonym przez Butler i wsp. nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka hipowolemii ani niedociśnienia w przypadku stosowania inhibitorów SGLT2 w porównaniu z placebo [47]. W innym badaniu zwrócono jednak uwagę, że do odwodnienia może dochodzić zwłaszcza na początku leczenia flozynami. Zaleca się więc by u pacjentów wysokiego ryzyka takich jak osoby starsze dokładnie ocenić bilans płynów i rozważyć modyfikację leczenia [46]. Ryzyko upadków zwiększa się wraz z wiekiem, co może prowadzić do rozwoju niepełnosprawności i znacznego pogorszenia jakości życia. Kluczowe jest zatem skuteczne leczenie cukrzycy za pomocą odpowiednich leków oraz prewencja hipoglikemii, aby zmniejszyć ryzyko upadków i ich konsekwencji [48]. Stosowanie inhibitorów SGLT2 wiąże się z umiarkowanym zmniejszeniem eGFR. Zmniejszenie to jednak jest odwracalne, nie wyklucza długoterminowych korzyści nefroprotekcyjnych i nie powinno mieć wpływu na odstawienie leku [45].

Wnioski

Dotychczas przeprowadzone badania wykazały, że flozyny posiadają szeroki zakres zastosowań w populacji osób starszych. Wśród zarejestrowanych wskazań do ich zastosowania należy wymienić jednostki chorobowe często występujące u osób starszych: niewydolność serca, przewlekła niewydolność nerek, niedostatecznie wyrównana DM2 (w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami). Warto zwrócić uwagę na to, że leki te przyjmuje się raz dziennie, co upraszcza terapię. Ich zastosowanie pozwala na lepszą kontrolę glikemii, a także lepszą ochronę narządów takich jak serce oraz nerki. Dodatkowo flozyny sprzyjają utracie nadmiernej masy ciała.

Mnogość zastosowań flozyn w populacji osób starszych może zmniejszyć problem polipragmazji, a możliwość stosowania terapii skojarzonej pozwala na indywidualizację farmakoterapii. Flozyny charakteryzują się korzystnym profilem bezpieczeństwa, szczególnie w kontekście zmniejszenia ryzyka hipoglikemii, co jest ważne dla starszych pacjentów ze względu na ograniczenie ryzyka upadków związanych z nagłym spadkiem glikemii. Ich stosowanie wymaga monitorowania potencjalnych działań niepożądanych, takich jak spadek ciśnienia tętniczego, odwodnienie, a także infekcje układu moczowego. Odpowiednia kontrola tych czynników jest kluczowa, aby zapewnić bezpieczeństwo terapii flozynami w tej grupie pacjentów. Wydaje się, że leki te stanowią nowy rozdział w leczeniu wielu współistniejących ze sobą schorzeń, czyli stanu częstego w populacji geriatrycznej. Nadal jednak zasadnym wydaje się prowadzenie badań dotyczących zastosowania leków z grupy inhibitorów SGLT2 w populacji osób starszych i poszukiwanie ich nowych zastosowań.

Skróty:

AE adverse events / zdarzenia niepożądane

ADA American Diabetes Association / amerykańskie stowarzyszenie diabetyków

BMD bone mineral density / gęstość mineralna kości

BP blood pressure / ciśnienie krwi

CV cardiovascular / układ sercowo-naczyniowy

CVD cardiovascular disease

CVRD cardiovascular and renal disorders / zaburzenia sercowo-naczyniowe i nerkowe DBP diastolic blood pressure / rozkurczowe ciśnienie krwi

F ((area under the curve (AUC)p.o./14C-AUCi.v.)*(14C-Dose i.v./Dose p.o.)) / ((obszar pod krzywą (AUC) p.o./14C-AUCi.v.)*(14C-dawka i.v./dawka p.o.))

Fa ((14C Total Urine p.o./14C Total Urine i.v.)* (14C-Dose i.v./14C-Dose p.o.)) / ((Całkowity mocz 14C doustnie/Całkowity mocz 14C dożylnie)* (Dawka 14C dożylnie/dawka 14C doustnie))

MI myocardial infarction / zawał mięśnia sercowego

PAD peripheral artery disease / choroba tętnic obwodowychPPI sieć interakcji białko-białko

HF heart failure / niewydolność sercaPChN przewlekła choroba nerek

DPP4 dipeptidyl peptidase-4 inhibitor / inhibitor peptydazy dipeptydylowej-4

EASD european association for the study of diabetes / europejskie stowarzyszenie badań nad cukrzycą

FDA food and drug administration / agencja żywności i leków

SBP systolic blood pressure / skurczowe ciśnienie krwi

SGLT1 sodium-glucose linked transporter 1 / transporter sodowo-glukozowy 1

SGLT2 sodium-glucose linked transporter 2 / transporter sodowo-glukozowy 2

T2DM type 2 diabetes mellitus / cukrzyca typu 2

UGT uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase / urydyno 5`-difosfo-glukurozynlotransferaza

eGFR estimated glomerular filtration rate / szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej

UACR urinary albumin-to-creatinine ratio / wskaźnik albumina/kreatynina w moczu

ASCVD atherosclerotic cardiovascular disease / miażdżyca układu sercowo naczyniowego

CVD/HHF cardiovascular death /hospitalization for heart failure / śmierć z przyczyn sercowo naczyniowych/hospitalizacja z powodu niewydolności serca

MACE major adverse cardiovascular effects / poważne niepożądane zdarzenia sercowo – naczyniowe

IS ischemic stroke / udar niedokrwienny

ESRD end – stage renal disease / schyłkowa niewydolność nerek

Wkład autorski

JM – pomysł tematyki i formy pracy; JM, OM, WB, SC, MK, DS – konceptualizacja; JM – wstęp i podsumowanie; OM – metodologia, ertugliflozyna; WB – empagliflozyna; SC – kanagliflozyna; MK – dapagliflozyna; JM, OM, WB, SC, MK, DS - analiza formalna; DS – administracja przeglądu; DS – nadzór; JM, OM, WB, SC, MK – przygotowanie manuskryptu; DS – recenzja i przekazanie uwag do manuskryptu. Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się na opublikowaną wersję manuskryptu.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

Damian Skrypnik

Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki Klinicznej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

damian.skrypnik@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. Khan AB, Moien, et al. Epidemiology of type 2 diabetes—global burden of disease and forecasted trends. J Epidemiol Glob Health 2020;10(1):107-11.
2. Towpik I, et al. Epidemiologia cukrzycy w Polsce w latach 2014–2017. Diabetol Prakt 2020; 6(5):284-91.
3. International Diabetes Federation. Poland – IDF Diabetes Atlas. 2021.
4. Czapska M. Ocena przestrzegania zasad leczenia behawioralnego wśród chorych na cukrzycę typu 2. 2021.
5. Sinclair A, et al. Diabetes and global ageing among 65–99-year-old adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. Diabetes Res Clin Pract 2020;162:108078.

6. Sinclair A, Dunning T, Rodriguez-Mañas L. Diabetes in older people: new insights and remaining challenges. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3(4):275-85.
7. Nair S, et al. From history to reality: sodium glucose co-transporter 2 inhibitors–a novel therapy for type 2 diabetes mellitus. Pract Diabetes Int 2010;27(7):311-6.
8. McGovern AP, et al. Risk factors for genital infections in people initiating SGLT2 inhibitors and their impact on discontinuation. BMJ Open Diabetes Res Care 2020;8(1).
9. Invokana, INN-canagliflozin. Charakterystyka produktu leczniczego. 2024.
10. Zhou Z, et al. Canagliflozin and stroke in type 2 diabetes mellitus: results from the randomized CANVAS program trials. Stroke 2019;50(2):396-404.
11. Neal B, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377(7):644-57.
12. Perkovic V, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2019;380(24):2295-306.
13. Sinclair AJ, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in individuals aged 75 and older with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. J Am Geriatr Soc 2016;64(3):543-52.
14. Lingvay I, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7(11):834-44.
15. Baeza-Trinidad R, Mosquera-Lozano JD. Seguridad de los inhibidores de SGLT2 en pacientes diabéticos tipo 2 muy ancianos en la vida real. Iberoam J Med 2023;5(3):118-22.
16. Forxiga, INN-dapagliflozin. Charakterystyka Produktu Leczniczego. 2024.
17. Cahn A, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in the elderly: analysis from the DECLARE–TIMI 58 study. Diabetes Care 2020;43(2): 468-75.
18. Shao SC, et al. Comparative risk evaluation for cardiovascular events associated with dapagliflozin vs empagliflozin in real-world type 2 diabetes patients: a multi-institutional cohort study. Cardiovasc Diabetol 2019;18:1-15.
19. Neeland IJ, Salahuddin U, McGuire DK: A safety evaluation of empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Expert Opin Drug Saf 2016;15(3):393-402.
20. Hu Z, et al. Empagliflozin protects the heart against ischemia/reperfusion-induced sudden cardiac death. Cardiovasc Diabetol 2021;20: 1-13.
21. Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373(22):2117-28.
22. Monteiro P, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in older patients in the EMPA-REG OUTCOME® trial. Age Ageing 2019;48(6): 859-66.
23. Zannad F, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet 2020;396(10254):819-29.
24. Davies MJ, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018;41(12):2669-701.
25. Wanner C, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375(4):323-34.
26. Khan T, et al. Empagliflozin nanoparticles attenuates type2 diabetes induced cognitive impairment via oxidative stress and inflammatory pathway in high fructose diet induced hyperglycemic mice. Neurochem Int 2021;150:105158.
27. Sizar O, Podder V, Talati R. Empagliflozin. 2018.
28. Sesti G, et al. Management of diabetes in older adults. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2018;28(3):206-18.
29. Cherney DZI, et al. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. Diabetologia 2021; 64:1256-67.
30. Sayour AA, et al. Effect of pharmacological selectivity of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. Sci Rep 2024;14(1):2188.
31. Rosenstock J, et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). Diabetes Obes Metab 2018;20(3):520-9.
32. Raje S, et al. Novel application of the two-period microtracer approach to determine absolute oral bioavailability and fraction absorbed of ertugliflozin. Clin Transl Sci 2018;11(4):405-11.
33. Li Y, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertugliflozin in healthy Japanese and western subjects. Clin Pharmacol Drug Dev 2021;10(7):765-76.
34. Porukala M, Vinod PK: Network-level analysis of ageing and its relationship with diseases and tissue regeneration in the mouse liver. Sci Rep 2023;13(1):4632.
35. Joshi SS, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure. Heart 2021; 107(13):1032-1038.
36. Saisho Y. SGLT2 inhibitors: the star in the treatment of type 2 diabetes? Dis 2020;8(2):14.
37. Filippatos TD, et al. SGLT2 inhibitors and cardioprotection: a matter of debate and multiple hypotheses. Postgrad Med 2019;131(2):82-8.
38. Heerspink HJL, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2020;383(15):1436-46.
39. De Nicola L, et al. Nephroprotection by SGLT2 inhibition: back to the future? J Clin Med 2020;9(7):2243.

40. Garcia-Ropero A, Badimon JJ, Santos-Gallego CG. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2018;14(12):1287-302.
41. Yau K, et al. Prescribing SGLT2 inhibitors in patients with CKD: expanding indications and practical considerations. Kidney Int Rep 2022;7(7):1463-76.
42. Mordi NA, et al. Renal and cardiovascular effects of SGLT2 inhibition in combination with loop diuretics in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: the RECEDE-CHF trial. Circulation 2020;142(18):1713-24.
43. Wróblewska I, et al. Selected factors influencing the risk of falls in the elderly. J Educ Health Sport 2019; 9(2):421-36.
44. Horii T, et al. Real-world risk of hypoglycemia-related hospitalization in Japanese patients with type 2 diabetes using SGLT2 inhibitors: a nationwide cohort study. BMJ Open Diabetes Res Care 2020;8(2).
45. Jadoul M. New indications of SGLT2-inhibitors. 17e CONGRÈS UCLOUVAIN D'ENDOCRINO-DIABÉTOLOGIE 2022;365.
Peng ZY, et al. Effect of SGLT2 inhibitors versus DPP4 inhibitors on major and non-major osteoporotic fracture risks among general and high-risk type 2 diabetes patients: A nationwide retrospective cohort study. Diabetes Metab 2023;49(5):101465.
46. Butler J, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis. ESC Heart Fail 2020;7(6): 3298-309.
47. Wróblewska I, et al. Selected factors influencing the risk of falls in the elderly. J Educ Health Sport 2019;9(2):421-36.