

Η πρώιμη επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στους δείκτες παραμόρφωσης και στις ιστικές ταχύτητες Doppler της διαστολικής λειτουργίας σε διαβητικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης

Σ. Μαραγκουδάκης¹
Μ. Μαρκέτου²
Β. Κατσή³

Μ. Μαμαλουκάκη¹
Κ. Τσιούφης³
Γ. Κοχιαδάκης²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης παραμένει ένα δύσκολο πρόβλημα λόγω του υψηλού ποσοστού θνησιμότητας. Η δαπαγλιφλοζίνη, ένας αναστολέας του συμμεταφορέα-2 νάτριου-γλυκόζης (SGLT2i) μείωσε τα ποσοστά καρδιακού θανάτου και επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας στη μελέτη DAPA-HF, όταν προστίθεται στη συνιστώμενη από τις κατευθυντήριες οδηγίες θεραπεία. Η επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στη διαστολική λειτουργία μπορεί να εξηγήσει τη βελτίωση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα ο λόγος της πρώιμης διαστολικής διαμυτροειδικής ροής προς τον συνολικό ρυθμό παραμόρφωσης στην πρώιμη φάση πλήρωσης της διαστολής (E/SRE) μπορεί να θεωρηθεί ένας αξιόπιστος δείκτης απάντησης στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας.

Εισαγωγή: Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF) παραμένει ένα δύσκολο πρόβλημα λόγω του υψηλού ποσοστού θνησιμότητας. Η μελέτη PARADIGM με τη νέα κατηγορία φαρμάκων –τους αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης/αναστολείς νεπριλυσίνης (ARNIs)– κατάφερε να αλλάξει την τρέχουσα αντίληψη για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας μειώνοντας την καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα καθώς και τις νοσηλείες σε σύγκριση με την εναλλακτική. Μια άλλη καινοτομία στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας είναι η δαπαγλιφλοζίνη, ένας αναστολέας του συμμεταφορέα-2 νάτριου-γλυκόζης (SGLT2i) που μείωσε τα ποσοστά καρδιακού θανάτου και επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας στη δοκιμή DAPA-HF, όταν προστίθεται στη συνιστώμενη από τις κατευθυντήριες οδηγίες θεραπεία. Μια πρόσφατη μελέτη αξιολόγησε την ισχύ της δαπαγλιφλοζίνης όσον αφορά τη θνησιμότητα και την επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, σε ασθενείς που λάμβαναν ARNI και σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία.

Υλικό και μέθοδοι: Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη 30 ασθενών με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια με EF < 35% (ηλικίας 65 ± 10 ετών). Συμπεριλάβαμε διαβητικούς (2TDM) ασθενείς NYHA II–III, που είχαν λάβει προηγούμενης θεραπεία με ARNI, β-αναστολέα και ανταγωνιστή υποδοχέα αλατοκορτικοειδών (MRA). Η δαπαγλιφλοζίνη προστέθηκε στη θεραπεία τους.

Αποτελέσματα: Η ηχοκαρδιογραφική μελέτη αποκάλυψε βελτίωση τόσο των ταχυτήτων ιστικού Doppler όσο και των παραμέτρων διαστολικής παραμόρφωσης από την προσθήκη δαπαγλιφλοζίνης στη θεραπεία ΚΑ.

Συμπεράσματα: Η επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στη διαστολική λειτουργία μπορεί να εξηγήσει την βελτίωση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Συγκεκριμένα, ο λόγος της πρώιμης διαστολικής διαμυτροειδικής ροής προς τον συνολικό ρυθμό παραμόρφωσης στην πρώιμη φάση πλήρωσης της διαστολής (E/SRE) μπορεί να θεωρηθεί ένας αξιόπιστος δείκτης απάντησης στη θεραπεία της ΚΑ.



Key-words: καρδιακή ανεπάρκεια, δαπαγλιφλοζίνη, διαστολική λειτουργία

¹Καρδιολογική Κλινική Γενικό Νοσοκομείο Χανίων ²Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου ³1^η Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών

✉ **Αλληλογραφία:** Σπυρίδων Μαραγκουδάκης, Καρδιολογική Κλινική Χανίων • Mail: smaragoudakis79@hotmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (HF) με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HF_{rEF}) η πιο συνηθισμένη τελική έκβαση στις κλινικές μελέτες είναι ο καρδιαγγειακός θάνατος και η αύξηση του ποσοστού νοσηλειών. Τα τελευταία χρόνια νέοι ορίζοντες έχουν εγκαινιαστεί με την εισαγωγή του αναστολέα συμ-μεταφορέα νατρίου-γλυκόζης-2 (SGLT2i) και των αναστολέων υποδοχέα αγγειοτενσίνης-νεπριλυσίνης (ARNIs) στη θεραπεία ΚΑ.

Πρώτα απ' όλα, η μελέτη PARADIGM HF έδειξε ότι ο συνδυασμός σακουμιπιτριλίου/βαλσαρτάνης είναι πιο αποτελεσματικός στη μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου και των νοσηλειών λόγω ΚΑ σε σχέση με την εναλαπριλίλη¹⁻⁶ και η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία αναβάθμισε το επίπεδο σύστασής της σε συμπτωματικούς ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) ≤ 35% υπό θεραπεία με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, β-αναστολέα και MRA στην κατηγορία Ι⁷.

Η δαπαγλιφλοζίνη κατάφερε επίσης να μειώσει τον καρδιαγγειακό θάνατο και την επιδείνωση του λειτουργικού σταδίου των ασθενών με HF_{rEF} στη δοκιμή DAPA-HF. Εκτός από το πρωτογενές σύνθετο τελικό σημείο, η βαθμολογία του ερωτηματολογίου καρδιομυοπάθειας του Κάνσας Σίτι (KCCQ) χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη της επίδρασης του SGLT2i στα συμπτώματα, σωματική λειτουργία και ποιότητα ζωής των ασθενών. Η προσθήκη δαπαγλιφλοζίνης λοιπόν, στη θεραπεία των ασθενών με HF_{rEF} όχι μόνο βελτίωσε τη συμπτωματολογία των ασθενών αλλά και σημαντικά λιγότεροι ασθενείς παρουσίασαν κλινική επιδείνωση ή είχαν ανάγκη από εντατικοποίηση της θεραπείας⁸. Υποθέσαμε ότι αυτή η ευεργετική δράση του SGLT2i μπορεί να αποδοθεί εν μέρει στην επίδρασή του στη διαστολική λειτουργία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη 30 συμπτωματικών ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια με EF < 35% (ηλικίας 65 ± 10 ετών). Συμπεριέλαβε διαβητικούς (σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 – 2TDM) ασθενείς NYHA II–III, που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ARNI, β-αναστολέα και ανταγωνιστές υποδοχέα αλατοκορτικοειδών (MRA). Σύμφωνα με τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη, οι ασθενείς έπρεπε να είναι σταθεροί χωρίς ανάγκη εντατικοποίησης της θεραπείας τους τις τελευταίες 4 εβδομάδες πριν από την εγγραφή. Η κλινική εξέ-

ταση και η πλήρης υπερηχοκαρδιογραφική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκαν κατά την έναρξη και στις 30 ημέρες μετά την προσθήκη του SGLT2i στη θεραπεία. Όλοι οι συμμετέχοντες παρείχαν γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση. Το πρωτόκολλο μελέτης συμμορφώνεται με τις ηθικές κατευθυντήριες οδηγίες της Διακήρυξης του 1975 του Ελσίνκι.

Υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη

Η 2D υπερηχοκαρδιογραφία και οι μετρήσεις Doppler χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Πιο συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν η ταχεία πρωτοδιαστολική πλήρωση της ΑΚ(κύμα Ε) και η όψιμη (κύμα Α) ταχύτητα πλήρωσης, ο λόγος τους Ε/Α, ο χρόνος επιβράδυνσης του κύματος Ε (DTE) καθώς και οι ιστικές ταχύτητες Doppler Ε' και ο λόγος (Ε/Ε'). Χρησιμοποιήθηκε και το σύστημα διαδιάστατης παρακολούθησης κηλίδων (STE) με ρυθμό 50-85 Hz για την εκτίμηση του μέγιστου πρώιμου και όψιμου διαστολικού ρυθμού παραμόρφωσης (SRE και SRL). Χρησιμοποιήθηκαν όλες οι κορυφαίες λήψεις.

Στατιστική ανάλυση

Μέση ± τυπική απόκλιση (SD) χρησιμοποιήθηκε για συνεχείς μεταβλητές ενώ για τις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε η συχνότητα (%). Χρησιμοποιήθηκε η δοκιμή t-test συζευγμένων δειγμάτων ή η συζευγμένη δοκιμή Wilcoxon για την αξιολόγηση της προσθήκης δαπαγλιφλοζίνης στη θεραπεία ΚΑ.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τριάντα συμπτωματικοί ασθενείς με μέση ηλικία 62 ± 9 έτη (20 άνδρες και 10 γυναίκες) εντάχθηκαν στη μελέτη μας. Το 60% από αυτούς περιέγραφε NYHA II συμπτώματα και το 40% NYHA III, και οι δύο ομάδες ήταν υπό θεραπεία με βαλσαρτάνη/σακουμιπιτριλίη, β-αναστολέα, MRA. Η δαπαγλιφλοζίνη 10 mg προστέθηκε ως συμπληρωματική θεραπεία για τους διαβητικούς ασθενείς τύπου II αλλά και ως νέα θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Τα χαρακτηριστικά των εγγεγραμμένων ασθενών παρατίθενται στον Πίνακα Ι.

Μετά από 30 ημέρες θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη, η αρτηριακή πίεση μειώθηκε σημαντικά και βελτιώθηκαν οι ηχοκαρδιογραφικές παράμετροι της διαστολικής λειτουργίας. Πιο συγκεκριμένα, DTE, Ε/Α, τα Ε/Ε' βελτιώθηκαν (7,5 ± 1,50, -0,300

Πίνακας Ι. Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

Characteristics	Results
Age	65 ±10
Males/females, n (%)	20/10 (66/34%)
NYHA class, n (%):	
NYHA II	18 (60)
NYHA IV	12 (40)
Ischemic cardiomyopathy, n (%)	20 (67)
LVEF (%)	32.1 ±2.5
Diabetes, n (%)	30 (100)
Hypertension, n (%)	20 (67)
Atrial fibrillation, n (%)	10 (33)
Treatment, n (%):	
ARNIs	30 (100)
Beta-blockers	30 (100)
MRAs	30 (100)
Ivabradine	8 (29)
Digoxin	10 (33)
Antidiabetic treatment	30 (100)
Antiplatelets	20 (67)
Anticoagulants	10 (33)
ICD	24 (80)
CRT	5 (17)
Diuretics	30 (100)

±0,0316, -1,97 ±0,176 αντίστοιχα). Οι δείκτες διαστολικής παραμόρφωσης επηρεάστηκαν επίσης από τη χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης, SRE (0,0850 ± 0,00867), E/SRE (-44,0 ±3,35) και SRE/SRL (0,200 ±0,0189). Μεταξύ αυτών των δεικτών οι E/E', E/SRE και SRE/SRL ανταποκρίθηκαν περισσότερο στη θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη με μέγεθος επίδρασης Cohen's d -2,04, -2,48 και 2,03 αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα ΙΙ.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα δεδομένα μας υποστηρίζουν τα στοιχεία ότι ο SGLT2i βελτιώνει τόσο τους κλασικούς ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες όσο και τους δείκτες παραμόρφωσης διαστολικής λειτουργικότητας και αυτό το αποτέλεσμα σημειώνεται αρκετά γρήγορα. Ο λόγος της ταχύτητας ταχείας πρωτοδιαστολικής πλήρωσης προς τη συνολική διαστολική παραμόρφωση στην

πρώιμη φάση πλήρωσης (E/SRE) φαίνεται να συσχετίζεται καλά με τις ενδοκοιλιοτικές πιέσεις της αριστερής κοιλίας και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικό εργαλείο σε ασθενείς με HFpEF⁹⁻¹¹. Πρέπει να τονίσουμε ότι η βελτίωση της διαστολικής λειτουργικότητας παρατηρήθηκε 30 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη και επομένως μπορεί να θεωρηθεί ως ένας πρώιμος δείκτης βελτίωσης και επάρκειας της θεραπείας εκτός από το BNP. Η μυοκαρδιακή δυσλειτουργία στους διαβητικούς ασθενείς είναι μια διαδικασία που συμβαίνει σταδιακά. Αρχικά, παρατηρείται μια πρώιμη φάση χωρίς συμπτώματα κατά τη διάρκεια της οποίας, η αριστερή κοιλία υφίσταται υπερτροφία και αναπτύσσεται διαστολική δυσλειτουργία ενώ στη συνέχεια κατά το όψιμο στάδιο λαμβάνουν χώρα μεταβολές στη μικροκυκλοφορία, το μέγεθος της αριστερής κοιλίας αυξάνεται και παρουσιάζεται έκπτωση της συστολικής λειτουργικότητας¹². Η πορεία των αλλαγών αυτών επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως την υπέρταση, στεφανιαία νόσο, παχυσαρκία και ηλικία¹³. Στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο (HFpEF) η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι αυτή που ανιχνεύεται πρώτη¹⁴, η οποία σχετίζεται με δυσμενή αποτελέσματα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια^{15,16}. Αρκετές μελέτες για τον ΣΔ υποδεικνύουν ότι η αρχική αλλαγή στην πορεία της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας είναι η διαστολική δυσλειτουργία. Οι Ernande et al. ανέφερε ότι το 47% των ασυμπτωματικών ασθενών με 2TDM και διατηρημένο LVEF υπό ικανοποιητικό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης έχουν εξασθενημένη διαστολική λειτουργία¹⁷. Κατά συνέπεια σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ΣΔ δεν πρέπει να επικεντρωνόμαστε μόνο στη συστολική λειτουργία και το κλάσμα εξώθησης αλλά και τη διαστολική λειτουργικότητα.

Έτσι, χρειαζόμαστε εφικτές παραμέτρους για την πρώιμη ανίχνευση των προαναφερθεισών αλλαγών που θα περιγράφουν επίσης και άλλα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενούς μας όπως τα συμπτώματα και την ικανότητα για άσκηση. Αυτές μπορεί να είναι οι υπερηχογραφικοί δείκτες της διαστολικής λειτουργίας και η συνολική παραμόρφωση και, όπως οι Oikonomou et al. αποδεικνύουν, και οι δύο δείκτες συσχετίζονται καλά με την ικανότητα άσκησης, την ποιότητα ζωής και τη φυσική κατάσταση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια^{17,18}. Επιπλέον, ο διαβήτης που δεν ελέγχεται καλά προκαλεί όχι μόνο πρώιμη διαστολική αλλά και συστολική δυσλειτουργία, και μπορεί να συνυπάρχουν μειω-

Πίνακας II. Οι τιμές συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης και οι υπερηχογραφικοί δείκτες στο σημείο αναφοράς και στις 30 μέρες με τη χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης

Parameters	Baseline	30 days of therapy	Mean difference	P-value
Systolic BP	121 ±9.16	114 ±9.60	-7.00 ±0.648	< 0.001
Diastolic BP	65.4 ±11.6	59.6 ±10.3	-5.50 ±0.667	< 0.001
DTE [ms]	124 ±9.61	130 ±10.35	7.5 ±1.50	< 0.001
E/A	1.55 ±0.237	1.29 ±0.156	-0.300 ±0.0316	< 0.001
E/E'	12.4 ±1.66	10.4 ±1.33	-1.97 ±0.176	< 0.001
SRE [s ⁻¹]	0.698 ±0.0894	0.775 ±0.0894	0.0850 ±0.00867	< 0.001
E/SRE [cm]	255.0 ±22.9	210.0 ±24.9	-44.0 ±3.35	< 0.001
SRE/SRL	0.824 ±0.0645	1.033 ±0.1302	0.200 ±0.0189	< 0.001

A – late diastolic mitral flow velocity, BP – blood pressure, DTE – deceleration time of E, E – peak early diastolic mitral flow velocity, E' – mitral annulus early diastolic velocity, SRE – global peak early diastolic rate, SRL – global peak late diastolic rate.

μένες τιμές GLS με διαταραχές διαστολικών παραμέτρων και, πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς με GLS < 18,9% είχαν χειρότερη έκβαση^{19,20}. Έτσι, η χρήση επιπλέον παραμέτρων για την έγκαιρη ανίχνευση των προαναφερόμενων αλλοιώσεων φαίνεται να είναι υποχρεωτική.

Η μελέτη EMPA-REG OUTCOME διερεύνησε τον ρόλο του SGLT2i (εμπαγλιφλοζίνη), σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, και έδειξε μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας και των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια. Έτσι η επιβάρυνση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας μειώνεται αλλά η επίδρασή τους στη διαστολική λειτουργία παραμένει *terra incognita*²¹. Η δαπαγλιφλοζίνη είναι ένας αποτελεσματικός αντιδιαβητικός παράγοντας που επιτυγχάνει μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ως μονοθεραπείας (-0,68% με 1 mg, -0,72% με 2,5 mg, -0,82% με 5 mg) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (+0,02%, p < 0,0001), ενώ παράλληλα περαιτέρω μείωση επιτυγχάνεται σε συνδυασμό με μετφορμίνη (-0,67% με 2,5 mg, -0,70% με 5 mg και -0,84% με 10 mg) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-0,30%, όλα p < 0,001). Η δαπαγλιφλοζίνη φαίνεται να οδηγεί σε χαμηλότερα ποσοστά διακοπής της αγωγής καθώς και σε χαμηλότερη συχνότητα προσθήκης φαρμάκων διάσωσης²². Σε ασθενείς χωρίς αγωγή με επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) 9%, η μείωση των επιπέδων

HbA1c ήταν συγκρίσιμη με τη μετφορμίνη-XR [(-1,45%)-1,44% αντίστοιχα]²³. Η δαπαγλιφλοζίνη έχει μελετηθεί εκτεταμένα ως συμπληρωματική θεραπεία. Μια μετα-ανάλυση δοκιμών συμπεριλαμβανομένης της δαπαγλιφλοζίνης 10 mg ως μέρος διπλής ή τριπλής αντιδιαβητικής αγωγής μείωσε τη HbA1c κατά -0,54%²⁴. Αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος και χαμηλότερα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης φαίνεται να ενισχύουν την ομαλή διαστολική λειτουργία.

Η μελέτη DECLARE-TIMI 58, η οποία συμπεριέλαβε 17.160 ασθενείς, αποκάλυψε ότι η δαπαγλιφλοζίνη μείωσε τον καρδιαγγειακό θάνατο (CVD) και τις εισαγωγές λόγω καρδιακής ανεπάρκειας στο νοσοκομείο κατά 4,9% και 5,8% αντίστοιχα και επίσης έδειξε μη κατώτερη εναντίον εικονικού φαρμάκου σχετικά με τις κύριες καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες²⁵. Αυτή η καρδιοπροστατευτική επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης πιθανότατα οφείλεται στον γλυκαιμικό έλεγχο, αλλά και τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, του ενδοαγγειακού όγκου του πλάσματος και της αρτηριακής ακαμψίας²⁶.

Επιπλέον, δύο άλλοι μηχανισμοί εμπλέκονται στον καρδιοπροστατευτικό ρόλο του φαρμάκου. Φαίνεται ότι η παραγωγή σωματιδίων κετόνης λόγω της θεραπείας με SGLT2i έχει αντιαρρυθμική δράση και, μέσω της αναστολής του μυοκαρδιακού ανταλλαγέα Na⁺ /H⁺, μειώνει την ενδοκυττάρια

συγκέντρωση Na^+ , η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε δευτερογενή μείωση της ενδοκυτταρικής και μιτοχονδριακής συγκέντρωσης²⁶. Οι SGLT2i σχετίζονται με χαμηλότερη αρτηριακή πίεση και στην πραγματικότητα φαίνεται ότι αυτοί οι παράγοντες μπορούν να μειώσουν κατά 3-5 mmHg τη μέση αρτηριακή πίεση όταν χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία²⁷. Αυτή η επίδραση κυρίως αποδίδεται στην ωσμωτική διούρηση. Οι SGLT2i δρουν στο εγγύς σπειροειδές σωληνάριο, αναστέλλουν την επαναρόφηση της γλυκόζης και ενισχύουν την απέκκρισή της ακολουθούμενη από νατριούρηση²⁸. Επιπλέον, η δαπαγλιφλοζίνη αυξάνει τη νατριούρηση σε σύζευξη με τα διουρητικά αγγύλης κατά 36%. Οι θειαζίδες και οι SGLT2i μπορούν επίσης να δρουν συνεργικά και η επίδρασή τους φαίνεται να είναι ευεργετική στην καρδιακή ανεπάρκεια. Η μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης δεν ακολουθείται από αύξηση του καρδιακού ρυθμού και φαίνεται ότι η αντανάκλαστική δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (SNS) δεν διεγείρεται. Οι SGLT2i μέσω ενός ασαφούς μηχανισμού διορθώνουν την υπερδραστηριότητα του SNS κατά τη διάρκεια του ύπνου και επιφέρουν αποκατάσταση του φυσιολογικού κωκαδικού ρυθμού αρτηριακής πίεσης²⁹. Οι Solomon et al. αναφέρουν ότι η βελτίωση της διαστολικής απόδοσης εξαρτάται από τον αυστηρό έλεγχο της συστολικής αρτηριακής πίεσης³⁰. Στην πραγματικότητα, ανάμεσα σε 228 ασθενείς, πιο εμφανής βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας σημειώθηκε σε αυτούς που πέτυχαν χαμηλότερα επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης³⁰.

Η παχυσαρκία είναι μια άλλη πολύ γνωστή αιτία έκπτωσης της διαστολικής λειτουργίας. Ο λιπώδης ιστός στην κοιλιακή χώρα που μετρήθηκε με αξονική τομογραφία φαίνεται να συσχετίζεται καλά με τις υπερηχογραφικές παραμέτρους της διαστολικής λειτουργίας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με ΣΔ^{31,32}. Η απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα με τη χορήγηση του SGLT2i, ακολουθείται από απώλεια θερμίδων. Για αυτό οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει απώλεια βάρους 2-3 kg σε ασθενείς με ΣΔ με αγωγή με SGLT2i. Αν και θεωρήθηκε ότι αυτή η απώλεια βάρους ήταν το αποτέλεσμα της ωσμωτικής διούρησης, αποσαφηνίστηκε ότι συνοδεύεται από μείωση του σωματικού λίπους^{33,34}.

Έτσι, οι SGLT2i μέσω της μείωσης της αρτηριακής πίεσης, των επιπέδων HbA1c και της απώλειας βάρους φαίνεται να ασκούν σημαντικό ρόλο στη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, καθώς και των δεικτών διαστολικής λειτουργίας. Πιο συγκεκρι-

μετά, η δαπαγλιφλοζίνη σύμφωνα με τα ευρήματά μας βελτιώνει τη διαστολική λειτουργικότητα και εμπλέκεται στην υποχώρηση του περιοριστικού σήματος πλήρωσης. Σε συμφωνία με τα αποτελέσματά μας, οι Verma et al. αναφέρουν ότι η χορήγηση 10 mg εμπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με ΣΔ2 και καρδιαγγειακή νόσο μείωσε τον δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας (LVMI) καθώς και το E'³⁵. Οι Matsutani et al. αξιολόγησαν την επίδραση της καναγλιφλοζίνης στη διαστολική λειτουργία και διαπίστωσαν ότι τόσο το LVMI όσο και το E/E' βελτιώθηκαν. Η μελέτη μας, εκτός από τους κλασικούς δείκτες διαστολικής λειτουργίας, χρησιμοποίησε και τον λόγο E/SRE ως πιο ακριβή δείκτη. Η δαπαγλιφλοζίνη κατάφερε να μειώσει τον λόγο E/E', ο οποίος είναι ένας από τους κλασικούς δείκτες πίεσεων πλήρωσης καθώς επίσης και τους δείκτες διαστολικής παραμόρφωσης. Ο λόγος E/SRE μάλιστα θεωρείται πιο ακριβής δείκτης από το E/E' όσον αφορά τις πιέσεις πλήρωσης αριστερής κοιλίας καθώς και πιο ακριβής προγνωστικός παράγοντας ασθενών με HFrEF³⁶⁻³⁸. Επιπλέον, η μελέτη μας αξιολόγησε τον αντίκτυπο της συγχροήγησης βαλσαρτάνης/σακουμιπιτρίλης και δαπαγλιφλοζίνης στη διαστολική λειτουργία. Πρόσφατη μελέτη σε DAPA HF ασθενείς διερεύνησε την επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στην έκβαση της καρδιαγγειακής νόσου καθώς και της νοσηλείας λόγω ΚΑ σε 2 ομάδες ασθενών, εκείνων που έπαιρναν βαλσαρτάνη/σακουμιπιτρίλη και σε όσους δεν λάμβαναν αγωγή. Η δαπαγλιφλοζίνη ήταν παρόμοια αποτελεσματική και στις δύο ομάδες, και το ποσοστό των ανεπιθύμητων ενεργειών που οφείλονται στη μείωση του όγκου ήταν παρόμοιο και στις δύο ομάδες⁴. Αν και θα μπορούσαμε να περιμένουμε κάποιο βαθμό επικάλυψης στον μηχανισμό δράσης, η έλλειψη αλληλεπίδρασης υποδηλώνει έναν ξεχωριστό καρδιοπροστατευτικό μηχανισμό⁴. Στη μελέτη μας οι ασθενείς ανέχθηκαν καλά τη συγχροήγηση και των δύο φαρμάκων και η βελτίωση των συμπτωμάτων συνάδει με τη βελτίωση των υπερηχογραφικών δεικτών της διαστολικής λειτουργίας. Η μελέτη μας επικεντρώθηκε στην επίδραση της βαλσαρτάνης/σακουμιπιτρίλης και της δαπαγλιφλοζίνης στη διαστολική λειτουργία και υποστηρίζει τον κεντρικό ρόλο του 2D-STE υπερήχου για την αξιολόγηση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Το σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος αποτελεί περιορισμό της μελέτης μας. Ωστόσο, τα αποτελέσματά μας είναι ξεκάθαρα και μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τη διεξαγωγή μεγαλύτερων δοκιμών σχετικά με τους νέους θερα-

πεντικούς παράγοντες της καρδιακής ανεπάρκειας, της βαλσαορτάνης/σακουμπιτρούλης και της δαπαγλιφλοζίνης.

Συμπερασματικά, σε αυτήν τη μελέτη οι κλασικές παράμετροι διαστολικής λειτουργικότητας καθώς και οι παράμετροι διαστολικής παραμόρφωσης βελτιώθηκαν άμεσα μετά την έναρξη της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη. Ο λόγος της ταχύτητας της πρώιμης ταχείας διαστολικής πλήρωσης προς τον ρυθμικό διαστολική παραμόρφωσης (E/SRE) μπορεί να θεωρηθεί αξιόπιστος δείκτης ανταπόκρισης στη θεραπεία της ΚΑ. Ωστόσο, ένα μεγαλύτερο δείγμα ασθενών θα αποσαφηνίσει την ακριβή παθοφυσιολογική επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στη διαστολική λειτουργία των ασθενών με HFrEF. Τα αποτελέσματά μας είναι συνεπή με το αποτέλεσμα μεγαλύτερων δοκιμών που υποδηλώνει ότι η χρήση των ARNI και SGLT2i στο HFrEF φαίνεται να είναι ευεργετική τόσο στη νοσηρότητα, θνησιμότητα όσο και την ποιότητα ζωής.

SUMMARY

S. Maragkoudakis, M. Marketou, V. Katsi, M. Mamaloukaki, K. Tsioufis, G. Kochiadakis

The early effect of dapagliflozin on strain and tissue Doppler parameters of diastolic function in diabetic patients with heart failure with reduced ejection fraction

Arterial Hypertension 2022; 31: 15-21.

Heart failure with reduced ejection fraction remains a challenging problem due to its high mortality rate. Dapagliflozin, a sodium-glucose transporter-2 inhibitor (SGLT2i), decreased the rates of cardiac death and worsening of heart failure in the DAPA-HF trial, when added in other guideline recommended therapy. Dapagliflozin impact on diastolic function may explain the symptom amelioration and the improvement of quality of life. And more specifically, the ratio of early diastolic transmitral flow velocity to global strain rate at the early filling phase of diastole (E/SRE) may be considered a reliable index of HF therapy responders.

Key-words: heart failure, dapagliflozin, diastolic function

REFERENCES

- Rosignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure drug treatment. *Lancet* 2019; 393: 1034-44.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008.
- Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of dapagliflozin in patients with HFrEF treated with sacubitril/valsartan: the DAPA-HF trial. *JACC Heart Fail* 2020; 8: 811-8.
- Docherty KF, Jhund PS, Anand I, et al. Effect of dapagliflozin on outpatient worsening of patients with heart failure and reduced ejection fraction: a prespecified analysis of DAPA-HF. *Circulation* 2020; 142: 1623-32.
- Aimo A, Pateras K, Stamatelopoulos K, et al. Relative efficacy of sacubitril-valsartan, vericiguat, and SGLT2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and network meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020 Oct 19. doi: 10.1007/s10557-020-07099-2.
- Seferovic MP, Ponikowski P, Anker S, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1169-86.
- Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation* 2020; 141: 90-9.
- Wang J, Khoury DS, Thohan V, et al. Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. *Circulation* 2007; 115: 1376-83.
- Kimura K, Takenaka K, Ebihara A, et al. Speckle tracking global strain rate E/E' predicts LV filling pressure more accurately than traditional tissue Doppler E/E'. *Echocardiography* 2012; 29: 404-10.
- Chan YH, Lee HF, Wu LS, et al. Ratio of transmitral early filling velocity to early diastolic strain rate predicts outcomes in patients with systolic heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 79-85.
- Chavali V, Tyagi SC, Mishra PK. Predictors and prevention of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6: 151-60.
- Venskutonyte L, Jarnert C, Ryden L, Kjellstrom B. Longitudinal development of left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 3092-7.
- Soga F, Tanaka H, Tatsumi K, et al. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 132.
- Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, et al. Estimating left ventricular filling pressure by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1937-48.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-200.
- Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, et al. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy? *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 1268-75.

18. Oikonomou E, Tousoulis D. Myocardial performance versus exercise tolerance: what matters the most in patients with heart failure? *Hellenic J Cardiol* 2018; 59: 336-7.
19. Sharma GV, Woods PA, Lambrew CT, et al. Evaluation of a noninvasive system for determining left ventricular filling pressure. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2084-8.
20. Tanaka H, Hirata KI. Potential impact of SGLT2 inhibitors on left ventricular diastolic function in patients with diabetes mellitus. *Heart Fail Rev* 2018; 23: 439-44.
21. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28.
22. Bailey C, Iqbal N, T'joen C, List J. Dapagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low dose range. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 951-9.
23. Parikh S, Wilding J, Jabbour S, Hardy E. Dapagliflozin in type 2 diabetes: effectiveness across the spectrum of disease and over time. *Int J Clin Pract* 2015; 69: 186-98.
24. Filippatos T, Liberopoulos E, Elisaf M. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015; 6: 29-41.
25. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-57.
26. Papakitsou I, Vougiouklakis G, Elisaf M, Filippatos T. Differential pharmacology and clinical utility of dapagliflozin in type 2 diabetes. *Clin Pharmacol* 2019; 11: 133-43.
27. Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtian J, et al. Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33: 347-56.
28. Kalra S. Sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors: a review of their basic and clinical pharmacology. *Diabetes Ther* 2014; 5: 355-66.
29. Wilcox CS. Antihypertensive and renal mechanisms of SGLT2 (sodium-glucose linked transporter 2) inhibitors. *Hypertension* 2020; 75: 894-901.
30. Solomon SD, Verma A, Desai A, et al. Intensive control of hypertension to evaluate efficacy in diastolic dysfunction I. Effect of intensive versus standard blood pressure lowering on diastolic function in patients with uncontrolled hypertension and diastolic dysfunction. *Hypertension* 2010; 55: 241-8.
31. Haass M, Kitzman DW, Anand IS, et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 324-31.
32. Ichikawa R, Daimon M, Miyazaki T, et al. Influencing factors on cardiac structure and function beyond glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 38.
33. Ridderstrale M, Andersen KR, Zeller C; Investigators E-RHHS. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 691-700.
34. Matthaei S, Bowering K, Rohwedder K, et al. Dapagliflozin improves glycemic control and reduces body weight as add-on therapy to metformin plus sulfonylurea: a 24-week randomized, double-blind clinical trial. *Diabetes Care* 2015; 38: 365-72.
35. Soga F, Tanaka H, Tatsumi K, et al. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 132.
36. Wang J, Khoury DS, Thohan V, et al. Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. *Circulation* 2007; 115: 1376-83.
37. Kimura K, Takenaka K, Ebihara A, et al. Speckle tracking global strain rate E/E' predicts LV filling pressure more accurately than traditional tissue Doppler E/E' . *Echocardiography* 2012; 29: 404-10.
38. Chan YH, Lee HF, Wu LS, et al. Ratio of transmitral early filling velocity to early diastolic strain rate predicts outcomes in patients with systolic heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 79-85.