



DOI: 10.5281/zenodo.15880504

UDC: 616.12-008.46-085

EVALUAREA EFICACITĂȚII TERAPIEI CU INHIBITORI SGLT2 LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CU FRAȚIE DE EJEȚIE PĂSTRATĂ

EVALUATION OF THE EFFICACY OF SGLT2 INHIBITOR THERAPY IN PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

Tatiana Cotoneț^{1,2}, cercetător științific stagiar, medic rezident cardiolog, **Irina Cabac-Pogorevici**^{1,2}, dr. șt. med., conf. univ.

¹ *Disciplina de Cardiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova*

² *Laboratorul de Cardiologie, Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate, Chișinău, Republica Moldova*

Rezumat

Obiective. Acest review literar își propune evaluarea eficacității clinice și fiziopatologice a inhibitorilor cotransportorului sodiu-glucoză tip 2 (SGLT2) la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată (ICFEP), având în vedere lipsa terapiei cu impact dovedit asupra prognosticului acestei categorii.

Metode. S-a realizat o analiză a surselor de literatură incluse în bazele de date PubMed, Google Scholar, HINARI, incluzând trialuri clinice majore randomizate (EMPEROR-Preserved, DELIVER, PRESERVED-HF, SOLOIST-WHF, EMPULSE), metaanalize relevante, mecanisme fiziopatologice și recomandările actuale ale ghidurilor internaționale (ACC/AHA/HFSA și ESC) privind insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată. Căutarea a fost efectuată utilizând cuvintele cheie: "SGLT2 inhibitors", "heart failure with preserved ejection fraction", "empagliflozin", "dapagliflozin".

Rezultate. Studiile EMPEROR-Preserved și DELIVER au demonstrat că empagliflozin și dapagliflozin reduc semnificativ (cu aproximativ 20%) riscul de spitalizare pentru insuficiență cardiacă la pacienții cu ICFEP, efecte consistente indiferent de statusul diabetic și spectrul fracției de ejeție peste 40%. Studiul PRESERVED-HF a confirmat îmbunătățirea calității vieții și a capacității funcționale sub tratament cu dapagliflozin. Metaanalizele au consolidat aceste rezultate, evidențiind o reducere consistentă a evenimentelor clinice și beneficii renale suplimentare. Profilul de siguranță s-a dovedit favorabil, cu riscuri minime și gestionabile ale efectelor adverse (infecții genitourinare minore, hipotensiune tranzitorie).

Concluzii. Inhibitorii SGLT2 reprezintă prima clasă de medicamente cu dovezi solide privind eficacitatea în tratamentul ICFEP, reducând riscul de internări repetate și ameliorând simptomele și funcționalitatea pacienților. Această clasă terapeutică a fost rapid adoptată de ghidurile internaționale, schimbând fundamental abordarea clinică a pacienților cu ICFEP. Implementarea largă a inhibitorilor SGLT2 este recomandată pentru toți pacienții eligibili, reflectând o schimbare majoră de paradigmă în managementul insuficienței cardiace cu fracție de ejeție păstrată.

Cuvinte cheie: insuficiență cardiacă, iSGLT2, empagliflozin, dapagliflozin

Summary

Objectives. This literature review aims to evaluate the clinical and pathophysiological efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), given the historical lack of therapies with proven prognostic benefit for this subgroup.

Methods. A comprehensive analysis of literature sources was conducted using databases such as PubMed, Google Scholar, and HINARI. The review included major randomized clinical trials (EMPEROR-Preserved, DELIVER, PRESERVED-HF, SOLOIST-WHF, EMPULSE), relevant meta-analyses, pathophysiological mechanisms, and current recommendations from international guidelines (ACC/AHA/HFSA and ESC), regarding heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). The search was performed using the following keywords: "SGLT2 inhibitors", "heart failure with preserved ejection fraction", "empagliflozin", "dapagliflozin".

Results. The EMPEROR-Preserved and DELIVER studies demonstrated that empagliflozin and dapagliflozin significantly reduce (by approximately 20%) the risk of hospitalization for heart failure in HFpEF patients, with consistent effects regardless of diabetic status and across the ejection fraction spectrum above 40%. The PRESERVED-HF trial confirmed improvements in quality of life and functional capacity with dapagliflozin. Meta-analyses reinforced these findings, showing consistent reductions in clinical events and additional renal benefits. The safety profile proved favorable, with minimal and manageable adverse effects (minor genitourinary infections, transient hypotension).

Conclusions. SGLT2 inhibitors represent the first class of medications with robust evidence of efficacy in the treatment of HFpEF, reducing recurrent hospitalizations and improving patients' symptoms and functionality. This therapeutic class has been rapidly adopted into international guidelines, fundamentally changing the clinical approach to HFpEF patients. Broad implementation of SGLT2 inhibitors is recommended for all eligible patients, reflecting a major paradigm shift in the management of heart failure with preserved ejection fraction.

Keywords: heart failure, SGLT2 inhibitors, empagliflozin, dapagliflozin

Introducere

Insuficiența cardiacă (IC) cu fracție de ejeție păstrată (ICFEP) se caracterizează prin semne și simptome de insuficiență cardiacă la pacienți cu fracție de ejeție a ventriculului stâng păstrată sau moderat redusă ($\geq 50\%$). Aceasta reprezintă peste jumătate din totalul cazurilor de insuficiență cardiacă și are o prevalență în creștere, pe fundalul îmbătrânirii populației și al multiplelor comorbidități asociate [1]. Studii epidemiologice au arătat că până la 50% dintre pacienții cu sindrom clinic de insuficiență cardiacă prezintă ICFEP [2]. Profilul tipic al pacientului cu ICFEP este diferit de cel al insuficienței cardiace cu fracție redusă (ICFER): pacienții vârstnici, de sex feminin și cu numeroase comorbidități precum hipertensiune arterială, fibrilație atrială, diabet zaharat, boală pulmonară cronică, boală renală cronică și anemie. Povara bolii este semnificativă – ICFEP determină peste jumătate din spitalizările pentru insuficiență cardiacă și are o mortalitate la 5 ani comparabilă cu ICFER (în jur de 75%) [2]. Cu toate acestea, spre deosebire de ICFER, în ICFEP nu au existat, până de curând, tratamente care să reducă în mod clar morbiditatea și mortalitatea; terapia a fost axată în principal pe controlul simptomelor și pe gestionarea comorbidităților [1, 3, 4].

Diabetul zaharat de tip 2 (DZ tip 2) are o legătură strânsă cu ICFEP. Aproximativ 30-45% dintre pacienții cu ICFEP suferă concomitent de DZ tip 2, iar prezența diabetului este asociată cu prognostic mai rezervat [5]. Studiile au indicat că diabetul crește riscul de a dezvolta insuficiență cardiacă de 2-5 ori (în special riscul de ICFEP), iar în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă, diabetul este un predictor independent de mortalitate și spitalizare, având un impact relativ chiar mai mare în ICFEP decât în ICFER [6]. Mecanismele prin care DZ tip 2 favorizează ICFEP includ disfuncție metabolică miocardică (gluco-lipototoxicitate), acumulare de produse finale de glicare avansată (AGEs) cu fibroză interstițială, inflamație sistemică și afectarea microcirculației coronariene. Astfel, pacienții cu ICFEP și diabet prezintă o nevoie terapeutică deosebit de mare, rezultatele clinice fiind mai nefavorabile [6-8].

Anterior, managementul ICFEP nu dispunea de terapii farmacologice cu beneficii dovedite asupra prognosticului. Multe studii randomizate au eșuat să arate reducerea semnificativă a mortalității sau spitalizărilor în ICFEP, în contrast cu ICFER. De exemplu, studii anterioare cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină (PEP-CHF – perindopril, CHARM-Preserved – candesartan, I-PRESERVE – irbesartan), antialdosteronice (TOPCAT – spironolactonă) sau cu sacubitril/valsartan (PARAGON-HF) nu au atins obiective primare pozitive [7, 9-13]. În schimb, pentru ICFER, există multiple terapii cu beneficii demonstrate (inhibitori ai enzimelor de conversie a angiotensinei (IECA), beta-blocante, antagoniști de receptori mineralocorticoizi (ARM), inhibitor de neprilizină combinat cu un blocant al receptorilor angiotensinei (ARNI), etc). Această neconcordanță evidențiază nevoia critică de noi opțiuni terapeutice pentru ICFEP [6, 8].

Inhibitorii cotransportorului 2 sodiu-glucoză (iSGLT2) au apărut inițial ca agenți antidiabetici orali, însă studiile

cardiovasculare privind pacienți cu DZ tip 2 au relevat beneficii neașteptate asupra insuficienței cardiace [7, 8]. Primele studii clinice majore (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, etc.) au demonstrat în mod consistent că inhibitorii SGLT2 reduc riscul de spitalizare pentru insuficiență cardiacă la pacienții cu DZ tip 2 cu risc cardiovascular, concomitent cu încetinirea progresiei bolii renale [14-16]. Aceste efecte benefice au fost observate rapid după inițierea tratamentului și au fost independente de controlul glicemic, sugerând mecanisme de protecție cardiovasculare dincolo de scăderea glucozei. În urma acestor rezultate, ghidurile au recomandat introducerea inhibitorilor SGLT2 la pacienții cu DZ tip 2 și boală cardiovasculară aterosclerotică sau cu risc înalt, ca medicație de primă linie alături de metformină [17].

Observarea beneficiilor în insuficiența cardiacă a condus la testarea inhibitorilor SGLT2 direct la pacienții cu insuficiență cardiacă, chiar și fără DZ tip 2 [8]. În 2019-2020, două studii clinice cheie de fază III – DAPA-HF (dapagliflozin) și EMPEROR-Reduced (empagliflozin) – au arătat că adăugarea unui iSGLT2 la tratamentul standard al pacienților cu ICFER reduce semnificativ riscul de deces cardiovascular și spitalizare pentru insuficiență cardiacă, atât la diabetici, cât și la non-diabetici cu ICFER [18, 19]. Aceste constatări au introdus inhibitorii SGLT2 ca a patra componentă terapeutică în ICFER, alături de blocantele sistemului renină-angiotensină, beta-blocantele și antagoniștii ai receptorilor de aldosteron. În acest context favorabil, comunitatea științifică a ridicat întrebarea dacă inhibitorii SGLT2 pot oferi beneficii similare și pacienților cu ICFEP – o categorie până acum fără terapie eficientă [4-6, 8]. În continuare, vom prezenta rațiunea utilizării acestor agenți în ICFEP, mecanismele de acțiune, precum și dovezile clinice disponibile din studiile clinice majore (EMPEROR-Preserved, DELIVER, PRESERVED-HF etc), metaanalize și recomandările actuale, evidențiind totodată profilul de siguranță și limitările dovezilor.

Material și metode

A fost realizată o revizuire sistematică și detaliată a literaturii relevante publicate în perioada 2003-2024, pentru a evalua eficacitatea clinică și fiziopatologică a inhibitorilor SGLT2 la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată (ICFEP). Căutarea a fost efectuată în bazele de date internaționale PubMed, Google Scholar și HINARI, utilizând cuvintele cheie: "SGLT2 inhibitors", "heart failure with preserved ejection fraction", "empagliflozin" și "dapagliflozin".

Au fost incluse în analiză următoarele tipuri de surse:

- Trialuri clinice majore randomizate, controlate placebo (EMPEROR-Preserved, DELIVER, PRESERVED-HF, SOLOIST-WHF, EMPULSE);
- Metaanalize și analize combinate relevante, care au evaluat datele cumulate privind eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea inhibitorilor SGLT2 în ICFEP;
- Studii care explică mecanismele fiziopatologice ale insuficienței cardiace și efectele pleiotrope ale inhibitorilor SGLT2;

• Recomandările actualizate din ghidurile internaționale recente privind managementul insuficienței cardiace (ACC/AHA/HFSA 2022 și ESC 2021/2023).

Criteriile de includere au fost relevanța față de obiectivele studiului, calitatea metodologică și impactul asupra recomandărilor clinice actuale. Au fost excluse articolele neindexate, opiniile nefundamentate și sursele duplicate. În total, au fost selectate și analizate 47 de articole relevante, conform criteriilor de mai sus, cu accent pe datele recente și robuste (ultimii 5 ani).

Rezultate

Analiza literaturii disponibile a relevat că inhibitorii SGLT2 sunt eficienți în reducerea evenimentelor clinice majore la pacienții cu ICFEP. Studiile majore (EMPEROR-Preserved și DELIVER) au demonstrat în mod consistent o scădere semnificativă (~20%) a riscului de spitalizare pentru insuficiență cardiacă, beneficiile fiind similare indiferent de statutul diabetic și constante pe întreg spectru al fracției de ejeție $\geq 40\%$. De asemenea, aceste medicamente au fost asociate cu o îmbunătățire semnificativă a calității vieții și a capacității funcționale (confirmate prin scorul KCCQ-CSS și testul de mers de 6 minute). Metaanalizele au confirmat aceste efecte, oferind dovezi suplimentare asupra consistenței beneficiilor cardiovasculare și renale. Profilul de siguranță raportat în literatura analizată a fost foarte bun, inhibitorii SGLT2 fiind bine tolerați, cu efecte adverse minore și gestionabile, cum ar fi infecțiile genito-urinare ușoare sau hipotensiunea tranzitorie.

Fiziopatologia insuficienței cardiace cu fracție de ejeție păstrată (ICFEP)

ICFEP reprezintă un sindrom clinic heterogen caracterizat prin disfuncție diastolică – incapacitatea ventriculului stâng de a se relaxa și umple adecvat, în ciuda unei fracții de ejeție sistolice păstrate. Aceasta conduce la creșterea presiunii telediastolice, congestie pulmonară și sistemică, manifestate prin dispnee de efort și edeme [1]. La nivel structural, ICFEP se asociază cu hipertrofie concentrică ventriculară stângă și remodelare fibrotică, ce determină rigiditate miocardică crescută, în contextul unei relaxări lente și a unui cuplaj ventriculo-arterial alterat [1, 20]. Rigiditatea vasculară, în special a aortei, este frecventă și corelată cu hipertensiunea, vârsta avansată și diabetul zaharat.

Mecanismele fiziopatologice sunt puternic influențate de comorbidități metabolice. Inflamația cronică de grad scăzut, indusă de citokine proinflamatorii, reduce biodisponibilitatea oxidului nitric și semnalizarea GMPc, favorizând fibrozarea și hipertrofia cardiacă. Diabetul zaharat tip 2 contribuie prin acumularea de produse finale de glicare (AGEs - advanced glycation end-products (produse finale de glicare avansată), insulinorezistență și stres oxidativ, generând fibroză interstițială și disfuncție endotelială [21]. Obezitatea agravează inflamația și sarcina volumetrică asupra unui ventricul rigid [22].

ICFEP este frecvent asociată cu fibrilație atrială, disfuncție atrială stângă și incompetență cronotropă, care limitează adaptarea la efort. În plus, interacțiunea cardio-renală joacă

un rol major: disfuncția diastolică și congestia sistemică reduc filtrarea glomerulară, perpetuând retenția de volum și activarea neurohormonală (sistemul renină-angiotensină-aldosteron, sistemul nervos simpatic), într-un cerc vicios ce accelerează remodelarea cardiacă și deteriorarea renală [1].

Această complexitate fiziopatologică explică eșecul terapiilor unidirecționale. Astfel, abordările moderne vizează mecanisme multiple – remodelarea, inflamația, funcția renală și statusul metabolic. În acest context, inhibitorii SGLT2 reprezintă o strategie promițătoare prin acțiunea lor multifactorială asupra parametrilor hemodinamici, metabolici, inflamatori și renali [4, 5].

Justificarea utilizării inhibitorilor SGLT2 în ICFEP (mecanisme de acțiune)

Inhibitorii SGLT2 acționează prin blocarea cotransportorului sodiu-glucoză de tip 2 la nivelul tubului contort proximal renal, reducând reabsorbția glucozei și a sodiului din filtratul glomerular [5, 21]. Consecința imediată este glicozuria și diureza osmotică, cu pierdere calorică (glucoză) și reducerea volumului intravascular. Acest mecanism primar explică eficacitatea lor ca antidiabetice orale (scăderea HbA1c cu aproximativ 0,6–0,8% și reducerea greutatei cu 2-3 kg în medie [5, 6]. Însă beneficiile cardiovasculare observate cu iSGLT2 depășesc cu mult ceea ce s-ar atribui doar îmbunătățirii glicemiei sau efectului diuretic modest, mai ales că efectele apar rapid (în primele săptămâni de tratament) și au fost documentate și la pacienți fără diabet [4, 6, 18]. Acest fapt sugerează un întreg spectru de efecte pleiotrope extra-glicemice responsabile de protecția cardio-renală [4, 6, 20].

Principalele mecanisme prin care inhibitorii SGLT2 pot ameliora insuficiența cardiacă (inclusiv ICFEP) includ:

Efecte hemodinamice (diuretic-natriuretice): Prin inhibarea cotransportorului iSGLT2, aceste medicamente provoacă diureză osmotică și natriureză. Rezultă scăderea volumului intravascular și reducerea volumului telediastolic ventricular, ceea ce atenuază congestia pulmonară și edemele periferice. S-a observat și o scădere modestă a tensiunii arteriale (în medie 3-5 mmHg) și a rigidității arteriale, îmbunătățind rezistența vasculară periferică și funcția ventriculară. Reducerea volumului plasmatic duce la creșterea hematocritului (concentrarea elementelor figurate) cu 2-4%, un efect consecvent în studiile clinice. Un hematocrit mai mare înseamnă capacitate de transport a oxigenului crescută, ameliorând oxigenarea tisulară și înlăturând parțial deficitul de aport O₂ la organe (inimă, mușchi). În plus, inhibitorii SGLT2 par să restabilească feedback-ul tubuloglomerular în rinichi: natriureza crescută duce la livrarea unui conținut mai mare de Na⁺ la aparatul juxtaglomerular, care prin macula densa semnalează vasoconstricția arteriolelor aferente, reducând hiperfiltrarea glomerulară [23]. Acest efect protejează filtrele renale pe termen lung și reduce stresul hemodinamic asupra cordului (scăzând volumul de revenire venoasă și congestia). Concomitent, s-a evidențiat creșterea producției endogene de eritropoietină la nivel renal, stimulând eritropoieza – mecanism ce explică parțial creșterea hematocritului.

Efecte metabolice: Inhibitorii SGLT2 induc un statut metabolic similar postului alimentar. Pierderea de glucoză și calorii prin urină determină mobilizarea depozitelor de grăsime (scăderea masei grase viscerale) și creșterea oxidării lipidice. Se observă o creștere ușoară a corpurilor cetonice circulante, în special beta-hidroxibutirat. Cetonemia moderată este considerată benefică, deoarece cetonele reprezintă un substrat energetic preferențial pentru miocardul suferind: sunt oxidate mai eficient decât acizii grași liberi, furnizând ATP cu consum mai mic de oxigen. Astfel, se presupune că SGLT2 re-energizează miocardul afectat prin schimbarea carburantului către cetone ("shift metabolic cetogen") [24]. De asemenea, se ameliorează profilul metabolic general: scădere ponderală, reducerea ușoară a glicemiei și insulinoresistenței, scăderea acidului uric seric și îmbunătățirea profilului lipidic (scădere ușoară a trigliceridelor și creștere HDL-colesterol) [4-6, 21]. Reducerea uricemiei este relevantă deoarece hiperuricemia se asociază cu hipertensiune și disfuncție endotelială; iSGLT2 favorizează eliminarea uraților la nivel renal odată cu glucoza [5, 21, 22].

Efecte pe miocard (directe): Deși iSGLT2 nu este exprimat în cardiomiocite, tot mai multe dovezi indică efecte benefice asupra celulelor cardiace. Unul dintre mecanismele propuse este inhibarea transportatorului sodiu-hidrogen de tip 1 (NHE-1) în cardiomiocite de către iSGLT2. NHE-1 este responsabil de extruziunea protonilor din celulă în schimbul Na^+ ; suprastimularea sa (cum se întâmplă în insuficiența cardiacă) duce la acumulare de Na intracelular, care secundar crește calciul intracelular prin schimbătorul $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Rezultă supraîncărcare de Ca^{2+} , rigidizând cardiomiocitele și contribuind la disfuncția diastolică. Inhibitorii SGLT2, independent de acțiunea renală, par să reducă această încărcare de sodiu și calciu intracelulară patologică, îmbunătățind relaxarea miocardului [25].

În concordanță, studii preclinice au arătat că empagliflozina reduce stresul oxidativ și inflamația la nivelul cardiomiocitelor izolate de ICFEP și îmbunătățește relaxarea vaselor coronariene (vasodilație endotelio-dependentă), ceea ce poate diminua rigiditatea camerelor cardiace și crește perfuzia miocardică. De asemenea, empagliflozina în unele studii clinice a ameliorat parametri ai funcției diastolice fără a modifica semnificativ nivelul de fibroză, sugerând un efect predominant pe proprietățile active ale miocardului (relaxare activă) mai degrabă decât pe remodelare structurală fibrotică [4-6, 25]. Totuși, unele date indică și scăderea markerilor de fibroză miocardică sub tratament iSGLT2, probabil secundar reducerii stimulilor profibrotici (inflamație, angiotensină II, AGEs).

Efecte anti-inflamatorii și antioxidante: Inhibitorii SGLT2 exercită acțiuni de modulare imună și reducere a stresului oxidativ. S-a documentat scăderea nivelurilor circulante de citokine proinflamatorii (TNF- α , IL-6) și a stresului oxidativ sistemic la pacienții tratați, independent de controlul glicemic [23, 26]. La nivelul cordului, aceste efecte se traduc prin reducerea inflamației locale în miocard și a disfuncției endoteliale microvasculare. Un studiu efectuat pe cardiomiocite prelevate de la pacienți cu ICFEP a arătat

că expunerea la empagliflozin scade semnificativ stresul oxidativ intracelular și expresia citokinelor proinflamatorii, ceea ce s-a corelat cu îmbunătățirea proprietăților de relaxare ale celulelor [15]. Reducerea inflamației poate atenua cascada patogenă descrisă în ICFEP (disfuncție endotelială → fibroză miocardică) [1, 20, 22]. În plus, prin scăderea glucotoxicității, iSGLT2 pot reduce formarea de AGEs și activarea căilor oxidative asociate hiperglicemiei cronice [4, 5, 25, 26].

Efecte reno-protectoare: Având în vedere suprapunerea frecventă a disfuncției renale la pacienții cu ICFEP, protecția renală conferită de SGLT2 contribuie indirect la ameliorarea insuficienței cardiace. Inhibitorii SGLT2 scad presiunea intraglomerulară (datorită restaurării feedback-ului tubuloglomerular menționat, cu vasoconstricție a arteriolei aferente) și reduc albuminuria. Studiile clinice au arătat încetinirea declinului ratei de filtrare glomerulară (RFG) la administrarea de iSGLT2, cu 30-50%, și reducerea riscului de insuficiență renală terminală, necesitând dializă, la pacienții cu boală renală diabetică și nediabetică [23, 27]. În IC, încetinirea deteriorării funcției renale menține eficacitatea tratamentelor diuretice și evită acumularea de toxine uremice care pot agrava miocardul [1, 20, 21]. Mai mult, reducerea volumului circulant și a congestiei venoase renale cu iSGLT2 îmbunătățește perfuzia renală și poate rupe cercul vicios al sindromului cardio-renal [4, 23, 27]. Consecința finală este stabilizarea funcției renale și, implicit, reducerea spitalizărilor pentru decompensări cardiorenale [4, 21, 27].

Efecte asupra sistemului nervos simpatic: Un mecanism emergent propus sugerează că iSGLT2 ar avea și efect de simpato-inhibiție. O ipoteză este că prin reducerea reabsorbției tubulare de sodiu și scăderea volumului, s-ar diminua stimularea reflexă a sistemului nervos simpatic [28]. De asemenea, normalizarea semnalației la nivelul glomerului ar putea trimite mai puține semnale de activare simpatică (dat fiind că hipoperfuzia maculei dense crește tonusul simpatic renal).

Spre deosebire de alte clase antidiabetice (de ex. inhibitorii DPP-4) care scad glicemia dar nu au arătat beneficii cardiovasculare notabile, inhibitorii SGLT2 s-au evidențiat tocmai prin aceste efecte, extrapolând dincolo de controlul glicemic. Faptul că beneficiile clinice apar rapid și sunt prezente și la pacienți nediabetici confirmă că mecanismele enumerate mai sus joacă un rol major [23-28]. Astfel, rațiunea de a utiliza iSGLT2 în ICFEP este puternic susținută de capacitatea lor de a ataca simultan mai multe verigi patologice: reduc supraîncărcarea de volum și presiune, îmbunătățesc relaxarea diastolică, scad rigiditatea vasculară, scad inflamația și stresul oxidativ miocardic, „recalibreză” metabolismul cardiac și protejează rinichii. Acest profil multimodal este deosebit de atrăgător într-o boală complexă ca ICFEP, unde un tratament eficient trebuie să abordeze atât inima, cât și factorii extracardiaci (rinichi, metabolism, vase). Nu în ultimul rând, experiența clinică în ICFEP a demonstrat deja că inhibitorii SGLT2 pot reduce semnificativ evenimentele de insuficiență cardiacă, ceea ce a încurajat evaluarea lor și în ICFEP [4-8].

Tabelul 1

Principalele trialuri clinice cu inhibitori SGLT2 la pacienți cu ICFEP (fracție de ejeție moderat redusă sau păstrată)

Studiu (an)	Populație ICFEP	Intervenție (durată)	Rezultat primar (compus CV)	Observații cheie
EMPEROR-Preserved (2021)	N=5.988, FE >40%, NYHA II–III, -50% diabetici	Empagliflozin 10 mg vs placebo (med. 26 luni)	↓ Risc relativ cu 21% al decesului CV sau spitalizării pentru IC (13.8% vs 17.1% pacienți); beneficii observate indiferent de DZ tip 2	Reducere determinată în principal de ↓ 29% a spitalizărilor pentru IC; nici o scădere semnificativă a mortalității CV; profil de siguranță similar placebo (fără creșteri ale hipotensiunii, injurii renale, etc.)
DELIVER (2022)	N=6.263, FE >40% (34% FE 41–49%, restul ≥50%), NYHA II–III, 45% diabetici	Dapagliflozin 10 mg vs placebo (med. 28 luni)	↓ Risc relativ cu 18% al agravării IC sau decesului CV (16.4% vs 19.5% pacienți); spitalizare IC/urgentă: mortalitate CV nesemnificativ ↓ (7.4% vs 8.3%,)	Eficacitate constantă pe subgrupuri: beneficii similare la pacienți cu și fără DZ, și în toate categoriile de FE ≤49%, 50–59% și ≥60% (fără heterogenitate). Nici o diferență semnificativă în mortalitate totală. Toleranță bună: rate scăzute și egale de amputări (0,6% vs 0,8%) și hipoglicemii (0,2% vs 0,2%).
PRESERVED-HF (2021)	N=324, FE medie -60%, ICFEP simptomatic (NYHA II–III), 40% diabetici	Dapagliflozin 10 mg vs placebo (12 săpt.)	Parametri funcționali: Îmbunătățire semnificativă a statusului de sănătate cardiac la 12 săpt. (KCCQ-CSS ↑ cu +5,8 puncte vs placebo, P=0,001); Creștere distanță la 6MWT: +20 metri vs placebo (P=0,007)	Primul studiu care demonstrează ameliorarea capacității funcționale și a calității vieții în ICFEP sub iSGLT2. Beneficiile au apărut rapid (3 luni) și consistent la subgrupuri (atât cu, cât și fără DZ tip 2; atât FE 45–60%, cât și >60%). Profil de siguranță bun pe termen scurt, fără diferențe notabile vs placebo.

Notă: KCCQ-CSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score (scor de evaluare a simptomelor și funcției fizice în IC); 6MWT = testul de mers 6 minute; NYHA = clasa New York Heart Association (II-III – majoritatea pacienților aveau simptome ușoare sau moderate); DZ = diabet zaharat; CV = cardiovascular; IC = insuficiență cardiacă; FE = fracția de ejeție a ventriculului stâng.

Sinteza studiilor clinice relevante în ICFEP (iSGLT2)

În ultimii ani, au fost realizate mai multe studii clinice randomizate pentru a evalua efectul inhibitorilor SGLT2 la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată sau ușor redusă. Dintre acestea, cele mai importante sunt EMPEROR-Preserved (empagliflozin), DELIVER (dapagliflozin) – ambele studii de mare amploare axate pe rezultate clinice și studii de dimensiuni mai mici axate pe parametri funcționali, cum este PRESERVED-HR [18, 29, 30]. De asemenea, rezultatele meta-analizelor și ale unor studii ne oferă o imagine mai integrată a eficacității. Tabelul 1 sintetizează caracteristicile și rezultatele principalelor studii clinice privind iSGLT2 în ICFEP.

Două studii clinice majore – **EMPEROR-Preserved** și **DELIVER**, fiecare cu ~6000 de pacienți – au confirmat eficiența inhibitorilor SGLT2 în ICFEP. EMPEROR-Preserved (2021) a fost primul studiu care a demonstrat o reducere semnificativă a riscului de spitalizare pentru IC sau deces cardiovascular la pacienți cu fracția de ejeție (FE) >40%, tratați cu empagliflozin 10 mg, comparativ cu placebo [18]. Beneficiul observat a fost determinat în principal de reducerea spitalizărilor pentru decompensare cardiacă (scădere cu 29%), în timp ce mortalitatea cardiovasculară și mortalitatea totală nu au fost semnificativ influențate.

Efectul protector s-a menținut independent de statusul diabetic, subliniind mecanismele pleiotrope ale clasei [4, 6, 18]. Analizele pe subgrupuri au sugerat eficiența de-a lungul întregului spectru de FE ≥40%, deși s-a observat o posibilă atenuare a efectului la pacienții cu FE aproape normală [29, 30]. În ceea ce privește profilul de siguranță, empagliflozina

a fost bine tolerată, cu o incidență a evenimentelor adverse similară cu placebo, fără toxicități emergente relevante [4, 18, 30].

Studiul DELIVER (2022) a consolidat dovezile privind eficiența inhibitorilor SGLT2 în ICFEP, testând dapagliflozin 10 mg la o populație largă cu FE >40%, inclusiv pacienți cu fracție moderat redusă (ICFmr) [29]. Rezultatele au arătat o reducere semnificativă cu 18% a riscului compozit de deces cardiovascular sau agravare a insuficienței cardiace, diferența fiind determinată în principal de scăderea spitalizărilor sau vizitelor urgente pentru decompensare, similar cu datele din EMPEROR-Preserved [31]. Mortalitatea cardiovasculară și cea totală nu au fost influențate semnificativ în mod individual, dar tendințele au fost concordante cu cele observate anterior.

Un aspect esențial al studiului a fost analiza detaliată pe subgrupuri, care nu a evidențiat nicio variație a eficacității în funcție de fracția de ejeție – beneficiul fiind menținut atât în ICFmr (41–49%), cât și în ICFEP cu FE ≥60% [29–31]. De asemenea, eficiența tratamentului a fost constantă indiferent de statusul glicemic, confirmând efectul benefic al clasei iSGLT2 și la pacienții non-diabetici [4, 6, 18].

Profilul de siguranță a fost foarte favorabil: evenimentele adverse grave, cum ar fi amputările sau hipoglicemia severă, au fost rare și comparabile cu placebo [18, 29, 30]. Deși infecțiile genito-urinare nu au fost detaliate extensiv, datele anterioare sugerează o incidență redusă și gestionabilă, în special la femeile cu diabet.

În ansamblu, DELIVER a demonstrat că dapagliflozina oferă beneficii similare cu cele observate pentru

empagliflozină, întărind conceptul unui efect de clasă și extinzând indicația iSGLT2 la întreaga populație cu insuficiență cardiacă și FE >40% [18, 29, 31].

Studiul PRESERVED-HF (2021) a adus o contribuție importantă la înțelegerea beneficiilor iSGLT2 în ICFEP, concentrându-se nu pe evenimentele clinice majore, ci pe parametri de stare de sănătate și funcționalitate, aspecte esențiale în viața cotidiană a pacienților. Într-un lot de 324 de pacienți cu ICFEP simptomatică (NYHA clasa II–III, FE medie de ~60%), administrarea de dapagliflozin 10 mg timp de 12 săptămâni a fost comparată cu placebo într-un design randomizat, dublu-orb [30].

Rezultatele au arătat o ameliorare semnificativă a scorului KCCQ-CSS (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Clinical Summary Score*), cu o creștere medie de +5,8 puncte față de placebo – un prag considerat clinic relevant, indicând îmbunătățirea percepută de pacient a simptomelor și a capacității fizice [8, 29, 30]. În paralel, s-a înregistrat o creștere a distanței parcurse la testul de mers 6 minute (6MWT), cu +20,1 metri față de placebo, sugerând o îmbunătățire obiectivă a capacității de efort [8, 30].

Aceste efecte pozitive s-au manifestat rapid (după 3 luni) și au fost constante în subgrupurile analizate, indiferent de valoarea fracției de ejeție (FE <60% vs ≥60%) sau de prezența diabetului zaharat, consolidând ideea că beneficiile iSGLT2 în ICFEP nu sunt limitate la un anumit fenotip metabolic sau funcțional. Spre deosebire de EMPEROR-Preserved și DELIVER, axate pe reducerea spitalizărilor și a mortalității, PRESERVED-HF demonstrează că dapagliflozina îmbunătățește și parametrii subiectivi și obiectivi ai calității vieții, adresând direct componenta funcțională a sindromului ICFEP, frecvent neglijată în studiile clinice [32].

În ceea ce privește profilul de siguranță, dapagliflozina a fost foarte bine tolerată, cu o rată de întrerupere a tratamentului similară cu placebo și fără semnale noi de toxicitate [18, 29, 30]. Aceste rezultate susțin utilizarea dapagliflozinei nu doar ca agent cu efecte favorabile prognostice, ci și ca intervenție simptomatică eficientă, cu potențial de a îmbunătăți activitatea fizică zilnică și starea generală a pacienților cu ICFEP [8, 18, 29, 30].

Pe lângă aceste studii, merită menționate studii care, deși nu s-au axat exclusiv pe ICFEP cronic, aduc informații relevante:

Studiul SOLOIST-WHF (2020) a investigat sotagliflozin, un inhibitor dual SGLT1/2, la pacienți spitalizați pentru insuficiență cardiacă acută, inclusiv cei cu fracție de ejeție păstrată (~20% din total). Rezultatul compozit (deces cardiovascular, spitalizare sau vizită urgentă pentru IC) a fost semnificativ redus, iar analiza subgrupului cu ICFEP a indicat un beneficiu comparabil. Deși studiul a fost întrerupt prematur și a avut o durată mediană scurtă de urmărire (~9 luni), rezultatele sugerează că inițierea timpurie a unui inhibitor SGLT2 în faza acută a IC este posibilă și eficientă, inclusiv în ICFEP [33].

Această ipoteză a fost susținută și de studiul EMPULSE (2022), care a demonstrat că inițierea empagliflozinei în spital, la pacienți cu IC acută indiferent de FE (~45% cu FE >40%), a îmbunătățit rezultatele clinice la 90 de zile față de

placebo [34]. Astfel, utilizarea inhibitorilor SGLT2 poate începe în siguranță încă din perioada de spitalizare, odată cu stabilizarea hemodinamică, fără a aștepta externarea.

În ansamblu, studiile clinice randomizate validează utilizarea inhibitorilor SGLT2 ca primă clasă de medicamente cu eficacitate dovedită în ICFEP. Trialurile EMPEROR-Preserved și DELIVER au arătat o reducere consistentă a riscului de spitalizare pentru IC (~20%), cu un efect neutru asupra mortalității, dar robust din punct de vedere simptomatic și funcțional (confirmat de PRESERVED-HF) [32]. Eficiența s-a menținut pe întreg spectrul de FE >40% și independent de statusul diabetic, ceea ce susține aplicabilitatea largă a acestei clase în toate formele de insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție neredusă.

Prin urmare, inhibitorii SGLT2 reprezintă un progres terapeutic major în ICFEP, aducând pentru prima dată beneficii clinice clare într-o zonă în care alte clase de medicamente nu au reușit să demonstreze eficacitate convingătoare [4, 29-34].

Eficacitatea inhibitorilor SGLT2: meta-analize și dovezi

Pentru a înțelege imaginea de ansamblu a beneficiilor inhibitorilor SGLT2 în insuficiența cardiacă, inclusiv ICFEP, sunt utile analizele combinate ale studiilor [32]. Acestea pot crește puterea statistică pentru a detecta efecte mai subtile (cum ar fi influența asupra mortalității) și pentru a verifica consistența beneficiilor în diverse subgrupuri [32, 33]. De asemenea, metaanalizele permit integrarea datelor din studiile axate pe ICFEP cu cele din ICFEP, având în vedere continuitatea efectelor de-a lungul spectrului FE [31, 32].

O meta-analiză publicată la finele anului 2020 a inclus 7 trialuri randomizate, totalizând de circa 16.820 pacienți cu insuficiență cardiacă tratați cu iSGLT2 vs placebo [35]. Această analiză, realizată înainte de raportarea EMPEROR-Preserved, a arătat deja reducerea semnificativă a principalelor evenimente de insuficiență cardiacă în populația globală de IC: SGLT2 au scăzut riscul compozit de primă spitalizare pentru IC sau deces cardiovascular (CV) cu 23% riscul de spitalizare pentru IC cu 29% și chiar mortalitatea cardiovasculară cu 13% [32, 35]. Beneficiile erau consistente indiferent de prezența diabetului. Cu alte cuvinte, încă din 2020 existau indicii agregate că iSGLT2 ar putea aduce beneficii și în ICFEP, deși dovezile erau indirecte [4,18].

Ulterior, odată cu publicarea rezultatelor EMPEROR-Preserved și DELIVER în 2021–2022, s-au efectuat mai multe analize combinate țintite pe ICFEP. Una dintre cele mai importante este analiza de meta-regresie a efectului în funcție de fracția de ejeție. Datele sugerează că nu există o pierdere semnificativă a eficacității iSGLT2 la valorile înalte ale FE. De exemplu, combinând datele din EMPEROR-Preserved (empagliflozin) și DELIVER (dapagliflozin), se obține o populație de circa 12.000 pacienți cu FE >40%, la care inhibitorii SGLT2 au redus riscul de spitalizare pentru insuficiență cardiacă într-un mod consistent (reducere relativă de 20%) pe tot intervalul FE [31]. Astfel, inhibitorii SGLT2 par să beneficieze pacienții cu insuficiență cardiacă

indiferent de fracția de ejecție, susținând conceptul că ICPEP și ICPEP împărtășesc unele mecanisme tratabile comune [6, 8].

Metaanalizele confirmă totodată avantajele renoprotectoare ale iSGLT2 la pacienții cu insuficiență cardiacă. O analiză agregată a DAPA-HF și DELIVER a arătat că pacienții tratați cu dapagliflozin au avut o rată de declin a RFG semnificativ mai lentă față de placebo (diferență +0,5 ml/min/1,73m² per an) [36]. Aceasta confirmă că beneficiile observate în studiile dedicate bolii renale cronice (ex. DAPA-CKD) se extind și la populația cu insuficiență cardiacă. Îmbunătățirea sau stabilizarea funcției renale are consecințe importante: reduce progresia spre stadii avansate de nefropatie și asigură păstrarea eficacității altor medicamente (ex. permite continuarea terapiei cu diuretice, antialdosteronice etc. fără compromiterea rinichiului) [37].

În ansamblu, dovezile agregate întăresc concluziile individuale ale studiilor: inhibitorii SGLT2 îmbunătățesc semnificativ prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă (atât cu FE redusă, cât și păstrată) prin reducerea consistentă a evenimentelor de insuficiență cardiacă (spitalizări, episoade de agravare) [30, 32]. Efectul asupra mortalității generale pare favorabil (o reducere modestă dar reală la nivel de clasă), deși în ICPEP strict beneficiul de supraviețuire rămâne de cuantificat mai precis.

Un alt aspect pe care meta-analizele l-au evidențiat este lipsa oricăror penalități semnificative de siguranță – niciun semn în îngrijorător nu a apărut când s-au cumulat mii de pacienți tratați cu SGLT2, confirmând tolerabilitatea excelentă. Nu s-a observat creștere a riscului de hipotensiune severă, de hiperpotasemie sau de afectare renală acută comparativ cu placebo, contrar unor temeri teoretice. Dimpotrivă, beneficiile renale reduc riscul de injurie renală acută prin prevenirea congestiei renale și hiperfiltrării. Până și un posibil "efect advers" al clasei – scăderea ușoară inițială a RFG ("dip-ul" de RFG cu 3-5 ml/min la start) – a fost reinterpretată: analize detaliate au arătat că pacienții care prezintă această scădere tranzitorie la inițierea iSGLT2 au de fapt evenimente CV și renale mai bune, sugerând că scăderea este un semn al restabilirii auto-reglării glomerulare. Așadar, metaanalizele confirmă că inhibitorii SGLT2 reprezintă un progres real în tratamentul insuficienței cardiace în ansamblu și, în particular, aduc pentru prima dată dovadă de eficacitate într-o populație (ICPEP) unde multiple alte terapii au eșuat [11-13, 26, 30, 32, 36].

Tolerabilitate și riscuri asociate tratamentului cu iSGLT2

Inhibitorii SGLT2 sunt în general bine tolerați și siguri la pacienții cu insuficiență cardiacă, inclusiv ICPEP, aspect confirmat de experiența clinică și de multiple studii de amploare. Profilul lor de siguranță a fost documentat extensiv, atât în studii dedicate diabetului, cât și în cele cardiologice și nefrologice. Cele mai frecvente reacții adverse sunt cele genitourinare, în special infecțiile micotice vulvovaginale la femei și balanitele la bărbați, care apar cu o incidență scăzută, în general ușor de tratat și rar motiv de întrerupere a terapiei [38]. Infecțiile de tract urinar pot fi ușor mai

frecvente, dar sunt de obicei joase, necomplicate și tratabile. Datorită efectului lor diuretic osmotic, pot apărea episoade de deshidratare sau hipotensiune ortostatică, în special la vârstnici sau pacienți tratați concomitent cu diuretice de ansă [39]. Acestea pot fi prevenite prin ajustarea atentă a medicației diuretice și menținerea unei hidratari adecvate.

Un efect biochimic asociat este creșterea modestă a corpurilor cetonice și a LDL-colesterolului, fără a se corela cu evenimente clinice adverse. Cetoacidoza diabetică euglicemică, deși foarte rară și aproape exclusiv la pacienții cu DZ tip 2 insulino-dependenți, reprezintă o urgență care necesită atenție specială în situații de stres metabolic. Important este faptul că acest risc nu se aplică pacienților fără diabet, cum sunt mulți dintre cei cu ICPEP. Alte semnale de siguranță, precum cel legat de amputațiile membrelor inferioare, ridicat inițial în studiul CANVAS cu canagliflozin, nu au fost confirmate de studiile ulterioare cu empagliflozin și dapagliflozin. În DELIVER, de exemplu, incidența amputațiilor a fost similară între grupurile tratate și placebo [29, 31, 36]. De asemenea, temerile legate de riscul de fracturi osoase sau dezechilibre minerale nu s-au confirmat în studiile EMPEROR-Preserved sau DECLARE [16, 18, 31].

Pe plan renal, inhibitorii SGLT2 sunt considerați nefroprotectori. Scăderea tranzitorie a ratei de filtrare glomerulară observată la inițiere reflectă o adaptare hemodinamică și nu o afectare renală propriu-zisă. La pacienții cu ICPEP, empagliflozin este utilizabil în siguranță până la RFG de 20 ml/min/1,73m², iar dapagliflozin până la 25–30 ml/min. Nu există dovezi de risc crescut de hiperpotasemie, ba chiar s-a observat o incidență ușor redusă a acesteia, ceea ce oferă un avantaj față de alte clase utilizate frecvent în IC [23, 26, 27].

În concluzie, inhibitorii SGLT2 se remarcă printr-un profil de siguranță favorabil în contextul insuficienței cardiace. Ei nu provoacă bradicardie, nu cresc semnificativ creatinina sau potasiul, nu sunt asociați cu tuse sau angioedem, iar efectul lor diuretic este blând și bine tolerat [24,35]. Se administrează oral, o dată pe zi, și pot fi combinați în siguranță cu toate celelalte clase terapeutice folosite în IC [32]. În studiile cu ICPEP, ratele de întrerupere din cauza efectelor adverse au fost similare cu placebo [30, 35]. Clinicienii trebuie doar să monitorizeze statusul volemic, să ajusteze eventual dozele de diuretic, să educe pacientul privind igiena și semnele precoce de infecții genitourinare, să urmărească glicemia în cazul diabeticilor și să încurajeze o hidratare adecvată [38, 39]. În sinteză, beneficiile clinice ale inhibitorilor SGLT2 în ICPEP se obțin fără penalizări majore de siguranță, ceea ce le conferă o poziție privilegiată în algoritmul terapeutic [32].

Implicații clinice și recomandări ale ghidurilor

Descoperirea efectelor benefice ale inhibitorilor SGLT2 în ICPEP a marcat o schimbare majoră în practica clinică [4, 18]. După o perioadă îndelungată în care tratamentul era limitat la controlul simptomelor și al comorbidităților, această clasă terapeutică oferă pentru prima dată o intervenție cu impact asupra prognosticului: reducerea spitalizărilor și îmbunătățirea capacității funcționale [8, 30-32].

Această evoluție s-a reflectat rapid în ghidurile interna-

ționale. În 2022, ghidul ACC/AHA/HFSA a introdus pentru prima dată o recomandare specifică pentru ICFEP, acordând inhibitorilor SGLT2 o recomandare de clasă IIa (nivel de evidență B) pentru reducerea riscului de spitalizare și deces cardiovascular [40]. Astfel, SGLT2i sunt considerați o opțiune rezonabilă de tratament în ICFEP, în baza rezultatelor EMPEROR-Preserved și DELIVER [18, 29, 31, 36]. Prin comparație, alte terapii precum antagoniștii mineralocorticoizi (spironolactona) sau ARNI (sacubitril/valsartan) au primit recomandări de clasă IIb, reflectând un nivel mai scăzut de certitudine [40].

În Europa, ghidul ESC (2021) a fost publicat înainte de apariția studiului DELIVER și a oferit o recomandare de clasă I pentru SGLT2i doar în ICFER [17]. Totuși, în urma noilor dovezi, un consens recent ACC (2023) recomandă administrarea unui inhibitor SGLT2 tuturor pacienților cu ICFEP, în absența contraindicațiilor [41]. Mai mult, eficiența demonstrată pe întreg spectrul fracției de ejeție (inclusiv în insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție moderat redusă și FE $\geq 60\%$) susține ideea că delimitarea terapeutică strictă între ICFER și ICFEP devine tot mai puțin relevantă, iar managementul insuficienței cardiace tinde spre o abordare uniformă și patogenetic orientată, indiferent de FE [42].

Integrarea inhibitorilor SGLT2 în practica clinică la pacienții cu ICFEP: Având acum la dispoziție aceste medicamente, abordarea unui pacient cu ICFEP trebuie să includă evaluarea indicației pentru iSGLT2. În absența contraindicațiilor, aproape toți pacienții cu ICFEP simptomatic ar trebui să primească un astfel de tratament, deoarece beneficiul potențial (scăderea riscului de internare și ameliorarea simptomelor) este foarte important, iar riscurile sunt mici. Aceasta reprezintă o schimbare față de paradigma anterioară, în care accentul era pus aproape exclusiv pe controlul tensiunii arteriale, al frecvenței ventriculare (dacă fibrilație atrială) și al congestiei cu diuretice [20, 40]. Desigur, și aceste măsuri rămân esențiale – terapia ICFEP trebuie să fie multimodală: modificarea stilului de viață (dietă hiposodată, efort fizic moderat adaptat – reabilitare cardiacă, scădere ponderală la obezi), tratamentul agresiv al comorbidităților (HTA, DZ, apnee de somn, anemie deficitară etc.), menținerea ritmului sinusal dacă posibil (controlul FA (fibrilației atriale)). Introducerea unui iSGLT2 vine să potențeze toate aceste măsuri prin acțiunile sale pleiotrope

Selecția pacienților: Virtual, orice pacient cu criterii de diagnostic ICFEP (simptome IC, FE $\geq 50\%$, dovada disfuncției diastolice sau a N-terminal pro-peptid natriuretic de tip B (NT-proBNP) crescut) poate fi candidat. Evidențele cele mai solide sunt la pacienți cu FE $>40\%$ și NT-proBNP elevat (cum au fost cei din EMPEROR/DELIVER) – adică cei la care ICFEP este clară și deja a necesitat spitalizare sau are manifestări clinice [30, 36, 42]. Pentru pacienții cu FE intermediară (41-49%, adică ICFmr), ghidurile deja consideră că se tratează similar cu ICFER (inclusiv iSGLT2 clasa I) [36, 40, 42]. Pentru FE foarte înalte ($>65-70\%$) neasociate cu factori de risc evidenți, decizia poate fi individualizată (de exemplu, la un pacient cu ICFEP din amiloidoză, SGLT2 pot fi folosiți – nu sunt contraindicați – dar nu știm cât de mult

ajută acea patologie specifică) [41, 42]. În schimb, la ICFEP "metabolică" (cu obezitate, diabet, HTA) – care reprezintă majoritatea – SGLT2i sunt cu atât mai logici, atacând tocmai aceste componente [4, 18, 21, 22].

Dozare și monitorizare: Dozele folosite sunt standard (empagliflozin 10 mg/zi, dapagliflozin 10 mg/zi – nu necesită titrare ca alte medicamente de IC). Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de greutate sau prezența diabetului; se folosește doza cardiologică fixă. Monitorizarea implică control clinic la 1 lună după inițiere pentru a verifica tensiunea, funcția renală și eventual glicemia (la diabetici) [4, 23, 24, 38]. În general, se poate anticipa o mică scădere a TA și RFG; dacă TA sistolică scade sub 100 mmHg și pacientul are amețeli, se reevaluează regimul (poate se reduc alți vasodilatatori dacă posibil). Interacțiuni medicamentoase notabile nu există – SGLT2i pot fi combinate fără probleme cu beta-blocante, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) /blocant al receptorilor de angiotensină II (BRA), ARNI, antagoniști al receptorilor mineralocorticoizi (ex. spironolactonă), diuretice, nitrati etc. Singura atenționare este cu diureticele de ansă, cum am menționat, pentru a evita potențarea excesivă a diurezei [43].

Educația pacientului: Este esențial de explicat pacientului beneficiul așteptat ("Acest medicament vă poate ține departe de spital și vă poate face să vă simțiți mai bine pe termen lung") și modul de administrare corect [44]. Pacientul trebuie să știe să bea lichide suficiente, să mențină igiena intimă (în special femeile, pentru a preveni candidoza), să raporteze prompt eventuale simptome de infecție genitală sau urinare. Diabeticii trebuie să monitorizeze glicemia și corpii cetonici (dacă sunt pe insulină și se simt rău). Un aspect practic: continuitatea tratamentului – dat fiind că ICFEP este o afecțiune cronică, iSGLT2 trebuie luați zilnic pe termen nedefinit (ca beta-blocantul sau inhibitorul RAAS în ICFER). Ei nu trebuie opriți decât dacă intervine o reacție adversă serioasă sau o nouă contraindicație (de ex. sarcină – la femeile de vârstă fertilă se va discuta anticoncepția deoarece iSGLT2 sunt contraindicați în sarcină) [45].

Aspecte speciale și limite: Cu toate că entuziasmul este justificat, trebuie menționat că ICFEP rămâne un sindrom heterogen și este improbabil ca o singură terapie să rezolve toate problemele. Inhibitorii SGLT2 reprezintă un pilon nou, dar nu neglijează celelalte componente: de exemplu, la un pacient cu ICFEP etiologie amiloidoză TTR (transtiretină), tratamentul specific (tafamidis) va fi esențial pe lângă iSGLT2 [20]. La pacienții cu ICFEP sever (NYHA III-IV) și congestie refractară, terapia de resincronizare sau transplantul (acolo unde sunt indicat) rămân considerate. Un alt aspect este durată: studiile au urmărit pacienții circa 2-3 ani; nu știm dacă pe termen de 5-10 ani SGLT2i vor continua să confere protecție (deși anticipăm că da, dacă pacienții aderă la tratament) [30, 42, 45]. Va fi importantă și calitatea vieții pe termen lung: de exemplu, ameliorarea KCCQ observată la 3 luni în PRESERVED-HF trebuie confirmată că se menține pe ani – lucru de așteptat, dat fiind și în DAPA-HF sau EMPEROR pacienții pe iSGLT2 și-au păstrat scoruri KCCQ mai bune decât placebo [8, 30, 42, 46].

În concluzie, implementarea inhibitorilor SGLT2 în

ICFEP este deja în curs, ghidurile îi recomandă cu tărie, iar clinicienii au acum un instrument terapeutic eficace pentru o categorie de pacienți considerată multă vreme "orfană" de tratamente eficiente. Este o schimbare de paradigmă care promite să îmbunătățească atât longevitatea, cât și calitatea vieții pacienților cu acest sindrom complex.

Concluzii

Terapia cu inhibitori SGLT2 reprezintă o avansare majoră în managementul insuficienței cardiace cu fracție de ejeție păstrată. După decenii în care ICFEP a fost definită de lipsa unui tratament eficient, dovezile clinice apărute în ultimii ani demonstrează clar că această clasă de medicamente reduce evenimentele clinice adverse și ameliorează starea pacienților cu ICFEP. Atât empagliflozin (EMPEROR-Preserved) cât și dapagliflozin (DELIVER) au arătat scăderi consistente (20%) ale riscului de spitalizare pentru insuficiență cardiacă, beneficiu obținut indiferent de prezența diabetului și pe tot spectrul de fracție de ejeție peste 40% [31, 42]. În paralel, dapagliflozin a demonstrat în PRESERVED-HF că poate îmbunătăți capacitatea de efort și simptomele în doar 3 luni de tratament. Aceste rezultate poziționează inhibitorii SGLT2 ca fiind prima terapie cu impact dovedit în istoria ICFEP [30].

Mecanic, SGLT2i oferă o abordare integrată a ICFEP, abordând multiple componente: reduc congestia prin efect diuretic moderat, scad rigiditatea miocardică prin influențe metabolice și ionice favorabile, reduc inflamația și stresul oxidativ și protejează funcția renală. Practic, acționează atât asupra simptomelor (prin decongestionare și îmbunătățirea funcției de pompă a inimii și a condiției fizice), cât și asupra substratului patologic (încetinesc degradarea funcțională a cordului și rinichilor, reduc incidența decompensărilor acute).

Profilul de siguranță al acestor medicamente în ICFEP este excelent: nu induc efecte adverse hemodinamice semnificative și nu necesită monitorizări speciale în afara celor uzuale (funcție renală periodic, verificarea infecțiilor micotice, etc.). Efectele adverse cunoscute (infecții genito-urinare ușoare, risc minim de cetoacidoză la diabetici) sunt gestionabile și mult depășite de beneficiile clinice nete. Astfel, bilanțul risc-beneficiu este puternic în favoarea utilizării SGLT2i la acești pacienți [38, 39].

Introducerea SGLT2 în practica clinică pentru ICFEP are potențialul de a reduce povara asupra sistemelor de sănătate (mai puține spitalizări repetate, scăderea costurilor

asociate insuficienței cardiace) și, cel mai important, de a oferi pacienților ani de viață mai bine trăiți – cu mai puține internări și cu capacitate funcțională mai bună. Ghidurile actuale reflectă aceste beneficii, acordând SGLT2i un loc central în schema terapeutică a ICFEP [30, 32, 46].

Desigur, ICFEP rămâne o entitate complexă și heterogenă. Există în continuare aspecte de investigat: de pildă, magnitudinea beneficiului iSGLT2 poate varia în funcție de fenotipul pacientului (ex. se observă că pacienții cu obezitate marcată par să beneficieze foarte mult, dat fiind componenta metabolică puternică; rămâne de evaluat dacă pacienții cu ICFEP non-metabolic – cum ar fi cei cu amiloidoză cu transtiretină sau cardiomiopatie hipertrofică – au același grad de beneficiu) [20-22, 31]. De asemenea, nu s-a demonstrat încă o reducere convingătoare a mortalității la pacienții cu ICFEP strict (deși meta-analizele sugerează o posibilă reducere modestă) [32, 35]. Prin urmare, limitările actuale ale dovezilor includ: perioada de urmărire relativ scurtă (2-3 ani) – nu știm dacă curba de supraviețuire se desparte mai mult în timp; lipsa datelor la anumiți sub-grupuri (ex. pacienți NYHA IV, FE >65% cu cardiomiopatie restrictive pure etc.); și interogația dacă combinarea iSGLT2 cu alte terapii potențial benefice (ex. ARNI, antialdosteronice) ar aduce câștiguri aditive în ICFEP. Studii viitoare vor încerca să răspundă acestor întrebări. De exemplu, se testează terapii combinate: un trial clinic (EMPEREAL) investighează dacă asocierea unui polidiuretic (empagliflozin plus un diuretic tiazidic) poate îmbunătăți suplimentar simptomele ICFEP față de monoterapia standard. Alte cercetări explorează efectele iSGLT2 asupra fibrozei miocardice cuantificate prin tehnici imagistice (IRM cardiacă) pentru a vedea dacă există remodelare structurală [47].

În rezumat, după apariția inhibitorilor SGLT2, perspectiva pacienților cu ICFEP s-a îmbunătățit semnificativ. Această terapie scade spitalizările și probabil prelungeste viața, totul cu un profil de siguranță foarte bun. SGLT2i s-au adăugat astfel listei scurte de intervenții dovedite în insuficiența cardiacă și, notabil, au umplut un gol terapeutic în ICFEP. Adoptarea pe scară largă a acestor medicamente, conform ghidurilor actuale, este de așteptat să reducă povara bolii și să ofere pacienților cu ICFEP o speranță și o calitate a vieții mai bune decât era posibil anterior. Comunitatea medicală asistă astfel la o schimbare de paradigmă: ICFEP nu mai este o "insuficiență cardiacă de care nu ne putem atinge", ci o afecțiune tratabilă, în care putem, în sfârșit – „să smulgem o victorie împotriva unui adversar formidabil”.

Bibliografie

1. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(9):507-515. doi:10.1038/nrcardio.2014.83
2. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(10):591-602. doi:10.1038/nrcardio.2017.65
3. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609-1620. doi:10.1056/NEJMoa1908655
4. Heath R, Johnsen H, Strain WD, Evans M. Emerging Horizons in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Role of SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Ther.* 2022;13(2):241-250. doi:10.1007/s13300-022-01204-4
5. Saisho Y. SGLT2 Inhibitors: the Star in the Treatment of Type 2 Diabetes?. *Diseases.* 2020;8(2):14. doi:10.3390/diseases8020014

6. Singh AK, Singh R, Misra A. Do SGLT-2 inhibitors exhibit similar cardiovascular benefit in patients with heart failure with reduced or preserved ejection fraction?. *J Diabetes*. 2021;13(7):596-600. doi:10.1111/1753-0407.13182
7. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, et al. Clinical and Echocardiographic Characteristics and Cardiovascular Outcomes According to Diabetes Status in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Report From the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation*. 2017;135(8):724-735. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593
8. Abraham WT, Lindenfeld J, Ponikowski P, et al. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2021;42(6):700-710. doi:10.1093/eurheartj/ehaa943
9. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2338-2345. doi:10.1093/eurheartj/ehl250
10. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362(9386):772-776. doi:10.1016/S0140-6736(03)14284-5
11. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2456-2467. doi:10.1056/NEJMoa0805450
12. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-1392. doi:10.1056/NEJMoa1313731
13. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-1620. doi:10.1056/NEJMoa1908655
14. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018;137(4):323-334. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038
15. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. 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*. 2016;37(19):1526-1534. doi:10.1093/eurheartj/ehv728
16. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(8):606-617. doi:10.1016/S2213-8587(19)30180-9
17. Voors AA. Novel Recommendations for the Treatment of Patients With Heart Failure: 2023 Focused Update of the 2021 ESC Heart Failure Guidelines. *J Card Fail*. 2023;29(12):1667-1671. doi:10.1016/j.cardfail.2023.08.017
18. Williams DM, Evans M. Are SGLT-2 Inhibitors the Future of Heart Failure Treatment? The EMPEROR-Preserved and EMPEROR-Reduced Trials. *Diabetes Ther*. 2020;11(9):1925-1934. doi:10.1007/s13300-020-00889-9
19. Verma S. The DAPA-HF trial marks the beginning of a new era in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiovasc Res*. 2020;116(1):e8-e10. doi:10.1093/cvr/cvz328
20. Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2023;329(10):827-838. doi:10.1001/jama.2023.2020
21. Park JJ. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes. *Diabetes Metab J*. 2021;45(2):146-157. doi:10.4093/dmj.2020.0282
22. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Aggarwal KB, Kumar SA. Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Transl Res*. 2014;164(4):345-356. doi:10.1016/j.trsl.2014.04.010
23. Ellison DH. SGLT2 inhibitors, hemodynamics, and kidney protection. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2021;321(1):F47-F49. doi:10.1152/ajprenal.00092.2021
24. Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia*. 2018;61(10):2098-2107. doi:10.1007/s00125-018-4669-0
25. Chen S, Coronel R, Hollmann MW, Weber NC, Zuurbier CJ. Direct cardiac effects of SGLT2 inhibitors. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):45. doi:10.1186/s12933-022-01480-1
26. Llorens-Cebrià C, Molina-Van den Bosch M, Vergara A, Jacobs-Cachá C, Soler MJ. Antioxidant Roles of SGLT2 Inhibitors in the Kidney. *Biomolecules*. 2022;12(1):143. doi:10.3390/biom12010143
27. Nespoux J, Vallon V. SGLT2 inhibition and kidney protection. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(12):1329-1339. doi:10.1042/CS20171298
28. Scheen AJ. Effect of SGLT2 Inhibitors on the Sympathetic Nervous System and Blood Pressure. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(8):70. doi:10.1007/s11886-019-1165-1
29. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(7):1217-1225. doi:10.1002/ejhf.2249
30. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med*. 2021;27(11):1954-1960. doi:10.1038/s41591-021-01536-x
31. Sattar N, Butler J, Lee MMY, et al. Body mass index and cardiorenal outcomes in the EMPEROR-Preserved trial: Principal findings and meta-analysis with the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail*. 2024;26(4):900-909. doi:10.1002/ejhf.3221
32. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;400(10354):757-767. doi:10.1016/S0140-6736(22)01429-5
33. Pitt B, Bhatt DL, Szarek M, et al. Effect of Sotagliflozin on Early Mortality and Heart Failure-Related Events: A Post Hoc Analysis of SOLOIST-WHF. *JACC Heart Fail*. 2023;11(8 Pt 1):879-889.
34. Biegus J, Voors AA, Collins SP, et al. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. *Eur Heart J*. 2023;44(1):41-50. doi:10.1093/eurheartj/ehac530
35. Butler J, Usman MS, Khan MS, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):3298-3309. doi:10.1002/ehf2.13169

36. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med.* 2022;28(9):1956-1964. doi:10.1038/s41591-022-01971-4
37. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(2):274-282. doi:10.1093/ndt/gfz290
38. Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(4):295-311. doi:10.1080/14740338.2019.1602116
39. Singh M, Kumar A. Risks Associated with SGLT2 Inhibitors: An Overview. *Curr Drug Saf.* 2018;13(2):84-91. doi:10.2174/1574886313666180226103408
40. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 ACC/AHA/HFSA guideline for the management of heart failure. *J Card Fail.* 2022;28(5):e1-e167. doi:10.1016/j.cardfail.2022.02.010
41. Kittleson MM, Panjrath GS, Amancherla K, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(18):1835-1878. doi:10.1016/j.jacc.2023.03.393
42. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1089-1098. doi:10.1056/NEJMoa2206286
43. Scheen AJ. Drug-drug interactions with sodium-glucose cotransporters type 2 (SGLT2) inhibitors, new oral glucose-lowering agents for the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(4):295-304. doi:10.1007/s40262-013-0128-8
44. Jaarsma T, Hill L, Bayes-Genis A, et al. Self-care of heart failure patients: practical management recommendations from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(1):157-174. doi:10.1002/ehf.2008
45. Hawley CE, Lauffenburger JC, Paik JM, Wexler DJ, Kim SC, Patorno E. Three Sides to the Story: Adherence Trajectories During the First Year of SGLT2 Inhibitor Therapy Among Medicare Beneficiaries. *Diabetes Care.* 2022;45(3):604-613. doi:10.2337/dc21-1676
46. Gao M, Bhatia K, Kapoor A, et al. SGLT2 Inhibitors, Functional Capacity, and Quality of Life in Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open.* 2024;7(4):e245135. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.5135
47. Dhingra NK, Mistry N, Puar P, et al. SGLT2 inhibitors and cardiac remodeling: a systematic review and meta-analysis of randomized cardiac magnetic resonance imaging trials. *ESC Heart Fail.* 2021;8(6):4693-4700. doi:10.1002/ehf2.13645

Recepționat – 28.02.2025, acceptat pentru publicare – 20.03.2025

Autor corespondent: Tatiana Cotoneț, e-mail: tatianacotonet14@gmail.com

Declarația de conflict de interes: Autorii declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Cotoneț T, Cabac-Pogorevici I. Evaluarea eficacității terapiei cu inhibitori SGLT2 la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție păstrată [Evaluation of the efficacy of SGLT2 inhibitor therapy in patients with heart failure with preserved ejection fraction]. *Arta Medica.* 2025;94(1):31-41.