CZU: 616.12-008.318-085
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.09

INHIBITORII COTRANSPORTORULUI SODIU-GLUCOZĂ 2 ȘI ARITMIILE CARDIACE

Lilia DAVID, dr. hab. şt. med., conf. cercet.,
IMSP Institutul de Cardiologie
e-mail: *likadav27@yahoo.com*

Rezumat.
Inhibitorul cotransportorului de sodiu-glucoză 2 (SGLT2i), dezvoltat inițial ca un nou medicament hipoglicemiant, a demonstrat în trialurile clinice de siguranță cardiovasculară un spectru surprinzător de efecte cardiovasculare favorabile. Analizele post-hoc ale seturilor de date din aceste studii prospective au indicat o asociere semnificativă statistic a SGLT2i cu incidența și povara aritmiilor cardiace. În prezent, există puține studii prospective care au avut ca obiectiv evaluarea efectelor antiaritmice ale SGLT2i. Datele din cercetările clinice și fundamentale sugerează că SGLT2i își pot exercita efectele antiaritmice prin descărcarea hemodiamică a ventriculului sting și îmbunătățirea funcției cardiace, prevenirea remodelării adverse a cordului, modularea canalelor ionice în miocard, influențând astfel potențialul de acțiune; cu toate acestea, mecanismul exact necesită investigații suplimentare.
Cuvinte cheie: Inhibitorii cotransportorului de sodiu-glucoză 2, aritmii cardiace.

Abstract. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and cardiac arrhythmias.
Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i), initially developed as a new glucose-lowering drug, has shown in large cardiovascular outcome trials a spectrum of favorable cardiovascular effects. Post-hoc analyses of datasets from these prospective trials have indicated a statistically significant association of SGLT2is with arrhythmia incidence and burden. There are currently few prospective studies aimed to evaluate the anti-arrhythmic effects of SGLT2is. Data from clinical and fundamental researches suggests that SGLT2is may exert their anti-arrhythmic effects by reducing cardiac load and improving cardiac function, preventing myocardial remodeling, modulating cardiac ion channels, thereby impacting cardiac action potentials; however, the exact mechanism need further investigation.
Key words: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, cardiac arrhythmias.

Резюме. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и сердечные аритмии.
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГКТ-2), разработанные изначально как новый препарат для снижения уровня глюкозы, продемонстрировали в крупных исследованиях спектр благоприятных сердечно-сосудистых эффектов, снижение риска сердечно-сосудистых событий. Ретроспективный анализ данных этих проспективных исследований указал на статистически значимую связь иНГКТ-2 с частотой нарушений сердечного ритма. В литературе опубликованы результаты единичных проспективных исследований, которые изучали антиаритмические эффекты иНГКТ-2. Данные клинических и фундаментальных исследований предполагают, что антиаритмические эффекты иНГКТ-2 основаны на снижении гемодинамической нагрузки и улучшении функции сердца, предотвращении ремоделирования миокарда, модуляции сердечных ионных каналов; однако точный механизм требует дальнейшего изучения.
Ключевые слова: Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, аритмии.

Ghidul emis de FDA în anul 2008 a impus evaluare riguroasă a siguraței cardiovasculare a remediilor antidiabetice non-insulinice înainte ca acestea să fie aprobate în practica clinică. Între timp au fost realizate numeroase studii asupra efectelor cardiovasculare a agenților antiglicemici nou elaborați, dar majoritatea nu au dovedit beneficii cardiovasculare. În mod surprinzător, inhibitorul cotransportorului sodiu-glucoză 2 (SGLT2i), dezvoltat inițial ca un nou medicament pentru gestionarea hiperglicemiei la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (DZ T2), a demonstrat un spectru de efecte cardiovasculare favorabile. Studiul EMPA-REG OUTCOME, un studiu clinic cu termen lung, multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat, a dat startul aplicării cardiovasculare a inhibitorilor SGLT2. Acest studiu a arătat că tratamentul cu SGLT2i (empagliflozină) la pacienții diabetici cu risc cardiovascular înalt a redus semnificativ incidența evenimentelor cardiovasculare majore și a mortalității de toate cauzele, în comparație cu placebo, la o urmărire de 3,1 ani. Analiza rezultatelor a pus în evidență potențial cardiovascular incitant și siguranța SGLT2i, iar riscul de evenimente adverse grave, inclusiv cetoza diabetică, nu a fost semnificativ crescut în comparație cu placebo [1].

Ulterior, un șir numeros de studii clinice și meta-analize au adus dovezi convingătoare cu privire la impactul benefic al SGLT2i asupra evenimentelor cardiovasculare și a deceselor, în special, în insuficiența cardiacă (IC) [2, 3]. Rezultatele acestor studii au argumentat recomandarea inhibitorilor SGLT2 pentru tratamentul pacienții cu IC cu fracție de ejecție a ventriculului sting (FEVS) redusă stipulate de ghidul Socității Europene de Cardiologie (SEC) din 2021 [4]. Meta-analiză realizată de Vaduganathan M cu colegii care a inclus datele din 5 trialuri radomizate controlate a susținut rolul SGLT2i ca terapie de bază pentru IC, care a redus riscul de deces cardiovascular și de spitalizări pentru pacienții cu IC, indiferent de fracția de ejecție a ventriculului sting [2]. În baza acestor date ghidul AHA/ACC/HFSA din 2022 a extins aplicarea SGLT2i pentru toate clasele de IC ca medicament recomandat de primă linie [5]. Ghidul SEC din 2023, de asemenea, a actualizat indicațiile pentru SGLT2i care au obținut clasa de recomandări I A pentru tratamentul pacienților cu insuficientă cardiacă cronică indiferent de FEVS [6]. Mai multe date promițătoare au apărut recent în literatură cu privire la efectele antiaritmice ale SGLT2i deși majoritatea acestora provin din studii retrospective și analize de subgrupuri. Totodată, studiile clinice și experimetale realizate au arătat că inhibitorii SGLT2 s-au asociat cu îmbunătățirea metabolismului energetic al miocardului [7], suprimarea inflamației [8], reducerea stresului oxidativ [9], prevenirea remodelării cardiace adverse [10], mecanisme, care se pot implica, de asemenea, în aritmogeneză și evoluția aritmiilor cardiace, ceea ce sugerează potențialul SGLT2i de a reduce riscul de aritmii.

Trialurile clinice care au evaluat evenimentele cardiovasculare în cadrul tratamentului cu SGLT2i nu au avut ca și prim obiectiv analiza evenimentelor aritmice. În mod surprinzător, analizele post-hoc ale acestor studii au pus în evidență potențiale efecte antiaritmice la reprezentanții clasei SGLT2i.

SGLT2i și tahiaritmiile atriale – evidențe din studii clinice

Mai multe meta-analize care au utilizat datele studiilor cu SGLT2i au indicat o asociere statistică între utilizarea SGLT2i și o reducere a tahiaritmiilor atriale. Trebuie menționat, totuși, că aceste date sunt derivate din analize post-hoc, mai degrabă decât din studii prospective care au avut ca rezultat primar povara fibrilației atriale (FiA) [11-20], deși și acestea au evidențiat o reducere a încărcăturii aritmice (FiA sau rezultatului compozit FiA/fluter atrial (FlA)) pe fondalul administrării SGLT2i.

Zelniker cu colab. [11] a analizat datele din trialul DECLARE-TIMI 58 prin prizma efectului dapagliflozinei asupra primului epizod și numărului total de evenimente FiA/FlA la pacienții cu diabet zaharat cu și fără istoric de FiA/FlA. Dapagliflozina a redus riscul de evenimente FiA/FlA cu 19% (P=0,009). Diminuarea evenimentelor aritmice a fost consistentă, indiferent de prezența sau lipsa unui istoric de FiA/FlA la includere în studiu. În mod similar, prezența bolii cardiovasculare aterosclerotice, a multiplilor factori de risc sau antecedentelor de IC nu au modificat efectul de reducere a evenimentelor FiA/FlA cu dapagliflozină. Mai mult, rezultatul nu a fost influențat de sex, istoric de accident vascular cerebral ischemic, hemoglobina glicată A1c, indicele de masă corporală, tensiunea arterială sau rata de filtrare glomerulară estimată. Dapagliflozina a redus, de asemenea, numărul total (primul și recurențele) de epizoade FiA/FlA (P=0,005). Autorii au concluzionat, că dapagliflozina a scăzut incidența episoadelor raportate de evenimente adverse aritmice FiA/FlA la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și risc crescut și au remarcat că acest efect a fost consistent indiferent de antecedentele pacientului de FiA, boală cardiovasculară aterosclerotică sau IC.

Un număr destul de mare de studii cu dapagliflozină au stabilit efectul semnificativ din punct de vedere statistic de reducere a tahiaritmiilor supraventriculare [13-15,16,17, 19]. Acest lucru este probabil determinat de dimensiunile mai mari ale eșantionului și a numărului de evenimente aritmice raportate în trialurile cu dapagliflozină.

În analiza lui Zheng și colab. [16], canagliflozina s-a poziționat pe locul doi în ceea ce privește interrelația cu tahiaritmia, totodată interacțiunea a fost la limita semnificației statistice. Ong și colab. a stabilit o asociere semnificativă dintre dapagliflozină și evoluția fibrilației atriale numai la pacienții care au avut DZ T2 și boală renală cronică și, care au fost urmăriți pentru o perioadă de peste un an [15]. În același timp, Sfairopoulous D. cu colab. a demonstrat o asociere statistic semnificativă a empagliflozinei cu aritmiile supravetriculare ceea ce sugerează că efectul nu se datorează exclusiv disparității dimensiunii eșantionului, dat fiind meta-analiza lor a inclus mai mulți pacienți din grupul cu dapagliflozină [19]. Într-un studiu populațional din Taiwan, Chen și colab. au investigat legătura dintre SGLT2i și aritmiile cardiace debutate primar, iar analiza lor a relevat un efect validat statistic de reducere a evenimentelor de FiA, aritmii supravenntriculare și ventriculare și un beneficiu important asupra mortalității de orice

cauză. [18] Grupul lui Li W [14] a comparat efectele anti-aritmice ale inhibitorilor SGLT2i și agoniștilor GLP-1 și a stabilit o relație statistic importată pentru dapagliflozină și o interacțiune sub limita semnificației statistice pentru dulaglutidă. Cu toate acestea, la compararea holistică a tuturor SGLT2i și agoniștilor GLP-1, nu a fost găsită nicio diferenţă semnificativă între cele două grupuri. Totodată, Bonora cu colab. [20] au analizat efectele adverse raportate din baza de date ale FDA și au relatat o reducere clară a evenimetelor adverse legate de FiA înregistrate pe fondalul tratametului cu SGLT2i în comparatie cu alte medicamente antidiabetice.

O meta-analiză, care a inclus 22 de studii randomizate și un număr total de 52115 pacienți cu diabet zaharat, boală renală cronică și IC, a demonstrat că tratametul cu SGLT2i s- a asociat cu un risc mai scăzut de FiA, FiA/FlA și tahicardii ventriculare (TV) [12].

Una din cele mai mari meta-analize publicată de Liao cu colegii în 2024, care a investigat relația dintre SGLT2i cu evenimentele aritmice și a inclus 33 de studii placebo-controlate randomizate, a constatat că tratamentul cu SGLT2i este asociat cu riscuri semnificativ mai scăzute de dezvoltare a FiA și evenimentului compozit FiA/FlA (un risc mai mic cu 12% pentru FiA și cu 14% pentru evenimentul compozit de FiA/FLA), acest efect fiind, în special, mai exprimat la pacienții cu IC cu fracția de ejecție redusă, la bărbați, în tratamentul cu dapagliflozin și la o durată de urmărire mai lungă (> 1 an) [21].

În studiul prospectiv (singurul studiu care a avut ca rezultat primar apariția FiA) realizat de Kishima cu colegii [22], care au urmărit recurență FiA până la 1 an după ablația cu cateter în 2 grupuri de pacienți (tratați cu tofogliflozină vs. anagliptină) a fost observată o reducere semnificativă a recurenței FiA la pacienții care au adminsitrat tofogliflozin, indiferent de nivelurile glicemiei înregistrate. Nu există dovezi care ar sugera că beneficiul anti-aritmic al SGLT2i depinde de severitatea diabetului zaharat, cu atît mai mult că beneficiul urmărit nu a înregistrat nici o legătură cu nivelul glucozei în sânge. În mod similar, Abu-Qaoud și colab. a efectuat un studiu retrospectiv, care a inclus un total de 4450 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 care au suportat ablație cu cateter pentru fibrilație atrială [23]. Utilizînd modelul statistic de potrivire a scorului de tendință autorii au arătat că utilizarea inhibitorului SGLT-2 a fost asociată cu un risc mai scăzut de cardioversie, utilizarea de noi agenți anti-aritmici și necesitatea de ablație repetată.

Luo cu colegii a raport datele unui studiu retrospectiv care a evaluat efectele dapagliflozinei asupra rezultatelor ablației cu cateter cu radiofrecvență la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și fibrilație atrială [24]. Comparând un grup care a primit dapagliflozină (n = 79) cu un grup care nu a primit dapagliflozină (n = 247), ei au relatat că, după o urmărire de 15,5 ± 8,9 luni, rata de recurență a aritmiei atriale a fost redusă aproape la jumătate (27,8% în grupul cu dapagliflozină față de 44,9% în grupul control, p= 0,007). Asocierea dintre dapagliflozină și riscul mai scăzut de recurență a aritmiei atriale a rămas independentă și la aplicarea modelului multivariabil de regresie Cox. Rezultatele stabilite de autori susțin concluziile a două studii menționate mai sus.

SGLT2i și tahiaritmiile ventriculale – evidențe din studii clinice

În timp ce mai multe studii au găsit o asociere semnificativă între SGLT2i și aritmiile atriale, datele care vizează relația cu tahiaritmiile ventriculare sunt mai sărace. În lumina dovezilor cu privire la impactul inhibitorilor SGLT2 asupra remodelării ventriculare ar putea fi presupus un potențial efect al acestora de reducere a evenimentelor aritmice ventriculare; totodată, datele literaturii la acest subiect par a fi inconsecvente. Meta-analiza realizată de Li HLcu colegii care a cercetat asocierea dintre tratametul cu SGLT2i și evenimentele aritmice, atât atriale, cât și ventriculare pe o populație de pacienții cu diabet zaharat cu și fără boală renală cronică sau IC, a stabilit o reducere cu 27% a riscului de tahicardie ventriculară în grupul care a administrat SGLT2i comparativ cu placebo [12].

Cercetarea realizată de Curtain și colab. pe marginea datelor din studiul DAPA-HF, a arătat că adăugarea de dapagliflozină la medicamentele convenționale pentru tratametul IC a dus la o scădere cu 1,5% a evenimentului combinat compus din aritmii ventriculare, stop cardiac resuscitat sau moarte subită în comparație cu tratametul IC fără dapagliflozină (grupul palcebo) [25]. Acest efect a fost chiar mai pronunțat la pacienții cu niveluri de NTpro-BNP sub mediană, ceea ce sugerează potențiale beneficii sporite în stadiile incipiente ale IC FEr. Fernandes cu colab. au relatat rate scăzute de moarte subită la pacienții care administrau SGLT2i, totodată nu s-a observat nici o asociere cu rata aritmiilor ventriculare. Autorii au remarcat faptul unui număr mic de evenimente ventriculare aritmice raportate în populația de studiu, ceea ce a redus semnificativ puterea analizei. [17].

Rezultatele publicate de grupul lui Oates CP susțin efectul de reducere a morții subite cardiace pe fondalul tratametului cu inhibitorii de SGLT2 [26]. Interesant este că atunci când pacienții au fost stratificați după fracția de ejecție a ventriculului stâng

(FEVS) < 40%, semnificația statistică a dispărut. Autorii opinează că acest lucru s-ar putea datora duratei scurte de urmărire. În plus, trebuie luat în considerare faptul, că foarte puțini pacienți din aceste studii au avut un dispozitiv cardiac electronic implantabil, ceea ce ar fi putut cauza o subraportare substanțială a evenimentelor aritmice.

Yin şi colab. au raportat lipsa unei asocieri semnificative între fibrilația ventriculară sau tahicardia ventriculară și SGLT2i, deși au identificat o relație statistic validată cu FiA [27]. Totodată, meta-analizele, care au inclus multipli inhibitori ai SGLT2 au pus în evidență efectul de clasă a acestor medicamete de reducere a incidenței aritmiilor ventriculare și a evenimentelor de moarte subită [12,17]. Meta-analiză recent publicată de Li HP a constatat că utilizarea inhibitorilor SGLT2 s-a asociat cu un risc mai scăzut atât de tahicardie ventriculară, cât și de fibrilație/flutter atrial [12]. În același timp, studiile incluse în analiza respectivă nu au fost concepute pentru a evalua aritmiile cardiace, iar tahicardia/fibrilația ventriculară nu a fost rezultatul primar al cercetării. Analiza dintr-o bază de date a dosarelor medicale electronice a sugerat că utilizarea inhibitorilor SGLT2 a atenuat apariția FiA, decesul de orice cauză și a redus riscul de eveniment aritmic ventricular-compozit: tahicardie/fibrilație ventriculară (TV/FV) și stop cardiac [28].

În iunie 2024, a fost publicat unul dintre primele studii randomizate de evaluare a efectului inhibitorilor SGLT2 asupra aritmiilor ventriculare EMPA-ICD (*Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Treated with an Implantable Cardioverter-Defibrillator*) [29]. În acest studiu 150 de adulți cu diabet zaharat și IC, purtători de defibrilator implatabil au fost repartizați aleatoriu în 2 grupuri, cu empagliflozină sau cu placebo, iar rezultatul primar a fost evoluția aritmiilor ventricuare la un termen de 24 săptămîni de urmărire. Obiectivul primar s-a redus cu 1,7 evenimente în grupul tratat cu empagliflozin, în timp ce în grupul placebo numărul de evenimente a crescut cu 1,8 (coeficientul beta pentru diferența dintre grupuri, – 1,07; IC 95% – 1,29 până la – 0,86; P<0,001).

În septembrie 2024 Benedikt și colab. au publicat rezultatele studiului multicentric randomizat, dublu-orb, placebo controlat (trialul ERASe) cu ertugliflozin 5 mg versus placebo cu o durată de urmărire timp de 52 de săptămâni. [30]. Rezultatul primar a vizat tahicardie/fibrilație ventriculară susținută la pacienții cu insuficiență cardiacă și o fracție de ejecție mai mică de 50%. Un aspect unic al acestui studiu se referă la faptul că toți participanții aveau un cardioverter-defibrilator implantabil și/sau un dispozitiv de resincronizare cardiacă, ceea ce face posibilă înregistrarea detaliată a aritmiilor dezvoltate de fiecăre pacient în parte. Autorii au constatat că, printre cei 46 de participanți care au fost incluși în analiza finală, ertugliflozina a redus semnificativ incidența tahicardiei/fibrilației ventriculare susținute cu 84% și a tahicardiei ventriculare nesusținute cu 66%. Cu toate acestea, nu a fost stabilit efectul asupra morții subite cardiace, posibil din cauza dimensiunii mici a eșantionului și duratei insuficiente de urmărire. Studiul ERASe a fost oprit prematur din cauza actualizării ghidurilor clinice care clasifică inhibitorii SGLT2 ca o recomandare de clasa 1A pentru toți pacienții cu insuficiență cardiacă indiferent de valoarea FEVS, astfel fiind neetică atribuirea aleatorie a pacienților cu insuficiență cardiacă la tratament cu un inhibitor SGLT2 sau placebo pentru a evalua efectul asupra aritmiilor ventriculare. Cu toate acestea, rezultatele concordante dintre ERASe și EMPA-ICD sugerează că inhibitorii SGLT2 ar putea reduce frecvența aritmiilor ventriculare.

Aceste date clinice observaționale sugerează un potential efect antiaritmic al SGLT2i, care este argumentat prin unele mecanisme de acțiune elucidate pentru aceste remedii. Există cîteva concepte cu privire la mecanismele prin care SGTL2i au efect asupra aritmiilor cardiace;

În primul rînd este menționată diureza osmotică pentru scăderea glicemiei, care la rîndul său înlesnește reducerea sarcinii cardiace: atât efectul osmotic al glucozuriei, cât și natriureza contribuie la efectul diuretic al SGLT2i, determină reducerea volumului plasmatic, care descarcă hemodinamic ventriculul stâng, scade consumul de oxigen, presiunea de umplere și stresul peretelui ventricular, previne dilatarea și întinderea excesivă a miocardului, remodelarea miocardică [31]. În plus, studiile indică faptul că SGLT2is ar putea influența indirect aritmiile prin îmbunătățirea funcției cardiace, atenuarea inflamației și a stresului oxidativ, care sunt recunoscuți drept potențiali precursori ai aritmiilor [31].

Un alt concept se referă la modificările echilibrului ionic în celulele miocardului. În mai multe studii a fost arătat efectul de suprimare a activității schimbătorul sodiu (Na+)/hidrogen de către inhibitorii SGLT2. Schimbătorul Na^+/hidrogen 1(NHE-1) este implicat în remodelarea electrofiziologică a miocitelor [32]. Activitatea sporită a NHE este asociată cu creșterea curentului tardiv de sodiu (I Na+) și influxului de sodiu, care poate prelungi durata potențialului de acțiune și poate crește probabilitatea postdepolarizărilor precoce. În plus, activarea NHE1 poate duce, de

asemenea, la creșterea concentrației citosolice de calciu (Ca2+), activând ulterior schimbătorul Na+/Ca2+ (SNC) pe sarcolemă sau mitocondrii, respectiv [33]. Este cunoscut, că activarea SNC de pe sarcolemă promovează activitatea trigger (declanșată) prin generarea postdepolarizărilor tardive. Pe de altă parte, activarea SNC mitocondrial poate crește producția de specii reactive de oxigen (SRO) de către mitocondrii. Nivelurile crescute de SRO ar putea promova suplimentar remodelarea electrică și contractilă prin modificarea funcției canalelor ionice și a proteinelor de legare a Ca2+ și prin activarea inflamazomului NOD-like receptor 3 (NLRP3), care contribuie la patogeneza fibrilației atriale [32]. Astfel, inhibarea NHE-1 de către inhibitorul SGLT2 ar putea restabili homeostazia Ca2+ și Na+ în cardiomiocite, ar putea atenua activitatea declanșată indusă de supraîncărcarea cu Ca2+ sau Na+ și ar putea normaliza activitatea inflamazomului, atenuând astfel aritmogenitatea atrială. [31,32].

Lee TI cu colegii au constatat că empagliflozina a alterat semnificativ curentul tardiv de sodiu și schimbătorul de Na+/hidrogen, reglarea Ca2+ și caracteristicile electrofiziologice în cardiomiopatia diabetică, ceea ce susține ipoteza că SGLT2i pot influența aritmiile cardiace prin reducerea sodiului intracelular. [34]. Curentul tardiv de sodiu are un efect semnificativ asupra formei și duratei potențialului de acțiune, a încărcării intracelulare cu sodiu în miocard. Amplificarea patologică a INa+ poate fi observată în diferite aritmii ereditare și dobândite, inclusiv sindromul QT lung 3 și FiA. În prezența substratului care menține aritmia (cum ar fi scurtarea duratei potențialului de acțiune sau fibroza), creșterea INa+ poate spori susceptibilitatea la mecanismele de declanșare a aritmiei [35].

Cele mai recente cercetări ale lui Paasche și colab. sugerează că curentul de sodiu de vârf (INa+P) participă la efectele antiaritmice ale SGLT2i. Inhibitorii SGLT2 pot inhiba direct INa+P, modificând excitabilitatea cardiomiocitelor atriale [36].

În modelele experimentale de fibrilație ventriculară (FV), au fost raportate efecte miocardice provocate de inhibitorii NHE1 care reduc supraîncărcarea miocitelor cu Na+ și Ca+, cum ar fi păstrarea distensibilității ventriculare stângi, revenirea activității cardiace cu o stabilitate electrică mai mare și reducerea episoadelor de FV post-resuscitare, cît și ameliorarea disfuncției miocardice postresuscitare [37]. Toate acestea susțin efectul antiaritmic de inhibare a NHE1, iclusiv realizat de SGLT2i, prin reducea sodiului intracelular. Studiile computerizate de simulare au arătat că empagliflozin, dapagliflozin și canagliflozin au o afinitate înaltă pentru situsul extracelular de legare a Na+ al schimbătorului sodiu/hidrohen [35].

Modularea curentilor electrici prin efectele secretomului din grăsimea epicardică a fost, de asemenea, relatat ca un mecanism prospectiv al efectului SGLT2i asupra aritmiilor [31].

Creșterea modestă a nivelurilor serice de magneziu la pacienții care administrează SGLT2i, evidențiată de Tang H, cu clab. din analiza seturilor de date din studiile care au evaluat efectul inhibitorilor SGLT2 în insuficiența cardiacă [38] este notată pe lista eventualelor mecanisme, care explică efectul antiaritmic al SGLT2i. Un nivel scăzut de magneziu crește automatismul nodului sinusal și afectează excitabilitatea miocardului, fiind un cofactor esential în funcționarea pompei Na+/K+ ATPazei.

Un alt mecanism pus în discuție este distribuția SGLT1 în miocitele cardiace, care a fost arătat să reducă stresul oxidativ prin scăderea SRO pe calea expresiei NADPH oxidazei. SGLT1 a demonstrat afinitate înaltă pentru empagliflozin; în același timp în cîteva studii pe animale a fost demonstrat că dapagliflozinul și canagliflozinul exercită proprietăți antioxidante printr-un mecanism mediat de SGLT1 [31].

Packer și colab. au relatat că modificarea metabolismului indusă de tratamentul cu SGLT2i se corelează cu paradigma transcripțională și metabolică asociată hipoxiei și postului și, care poate reprezenta un alt mecanism cheie prin care funcția miocardică și mitocondrială poate fi îmbunătățită, iar stresul oxidativ, inflamația și fibroza pot fi atenuate prin reglarea autofagiei datorită unui complex de modificări moleculare [39].

Dacă beneficiile inhibitorilor SGLT2 asupra aritmiilor cardiace sunt determinate de modificări structurale sau dereglări ionice sau sunt mediate prin SGLT1 rămâne o problemă nerezolvată. Efectul este, probabil, rezultatul unei interacțiuni intricate dintre atât procese mecanice cît și electrochimice cuplate cu o serie de multiple fenomene subtile.

Concluzii.

Datele literaturii relevă faptul că inhibitorii SGLT2 atenuează povara aritmică și evenimentele adverse legate de aritmii la pacienții cu diabet zaharat și insuficiență cardiacă. Mai multe studii au raportat o reducere clară a incidenței aritmiilor atriale și ventriculare, care pare a fi un efect comun a clasei respective de medicamente. Majoritatea acestor date provin din studii retrospective și analize de subgrupuri, studii care nu au avut ca prim obiectiv efectul asupra aritmiilor cardiace sunt puține.

Se presupune că efectul inhibitorilor SGLT2 asupra aritmiilor are la bază un complex de mecanisme, inclusiv, descărcarea hemodinamică a ventriculului stîng, îmbunătățirea funcției cardiace, prevenirea remodelării adverse a cordului, modificarea echilibrului ionic în celulele miocardului. Un șir de studii investighează în prezent rolul potential al SGLT2 în contextul aritmiilor cardiace avînd ca scop o mai bună înțelegere a problemei și optimizarea strategiilor terapeutice.

Bibliografie.

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. *Empagliflozin, Cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes*. N Engl J Med., 2015;373(22):2117–2

2. 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):757–67.

3. Wu JH, Foote C, Blomster J, et al. *Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Diabetes Endocrinol., 2016;4(5):411–9

4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.* Eur Heart J., 2021;42(36):3599–726.

5. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. *2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of Heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice guidelines*. Circulation. 2022;145(18):e876–94.

6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. *2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. Eur Heart J., 2023;44(37) : 3627–39.

7. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. *Shift to fatty substrate utilization in response to sodiumglucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes*. Diabetes. 2016;65(5):1190–5

8. Heerspink H, Perco P, Mulder S, et al. *Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease*. Diabetologia. 2019;62(7):1154–66

9. Yaribeygi H, Atkin SL, Butler AE, et al. *Sodiumglucose cotransporter inhibitors and oxidative stress: an update*. J Cell Physiol., 2019;234(4):3231–7.

10. Kang S, Verma S, Hassanabad AF, et al. *Direct effects of empagliflozin on extracellular matrix remodelling in human cardiac myofibroblasts: novel translational clues to explain EMPAREG OUTCOME results*. Can J Cardiol., 2020;36(4):543–53

11. Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, et al. *Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus*. Circulation. 2020;141(15):1227–34.

12. Li HL, Lip GYH, Feng Q, et al. *Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and metaanalysis*. Cardiovasc Diabetol., 2021;20(1): 100 -110.

13. Li D, Liu Y, Hidru TH, et al. *Protective effects of sodium-glucose transporter 2 inhibitors on atrial fibrillation and atrial flutter: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials*. Front Endocrinol., 2021. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.619586.

14. Li W, Chen X, Xie X, et al. *Comparison of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide receptor agonists for atrial fibrillation in type 2 diabetes mellitus: systematic review with network meta-analysis of randomized controlled trials*. J Cardiovasc Pharmacol., 2022;79(3):281–8.

15. Ong HT, Teo YH, Teo YN, et al. *Effects of sodium/glucose cotransporter inhibitors on atrial fibrillation and stroke: a meta-analysis*. J Stroke Cerebrovasc Dis., 2022;31(1):106159. https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106159.

16. Pandey AK, Okaj I, Kaur H, et al. *Sodium-glucose co-transporter inhibitors and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis., 2021;10(17): e022222. https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022222.

17. Zheng RJ, Wang Y, Tang JN, et al. *Association of SGLT2 inhibitors with risk of atrial fibrillation and stroke in patients with and without type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* J Cardiovasc Pharmacol., 2022;79(2):e145–52.

18. Fernandes GC, Fernandes A, Cardoso R, et al. *Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: a meta-analysis of 34 randomized controlled trials.* Heart Rhythm. 2021;18(7):1098–105.

19. Chen HY, Huang JY, Siao WZ, Jong GP. *The association between SGLT2 inhibitors and new-onset arrhythmias: a nationwide population-based longitudinal cohort study*. Cardiovasc Diabetol., 2020;19(1):73-81.

20. Sfairopoulos D, Liu T, Zhang N, et al. *Association between sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and incident atrial fibrillation/atrial flutter in heart failure patients with reduced ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Heart Fail Rev., 2023;28(4): 925–36.

21. Bonora BM, Raschi E, Avogaro A, Fadini GP. *SGLT-2 inhibitors and atrial fibrillation in the Food and Drug Administration adverse event reporting system*. Cardiovasc Diabetol., 2021; 20(1):39. https://doi.org/10.1186/s12933-021-01243-4

22. Liao J, Ramin Ebrahimi R, Ling Z, et al. *Effect of SGLT-2 inhibitors on arrhythmia events: insight from an updated secondary analysis of > 80,000 patients (the SGLT2i Arrhythmias and Sudden Cardiac Death)*. Cardiovascular Diabetology. 2024; 23:78 https://doi.org/10.1186/s12933-024-02137-x

23. Kishima H, Mine T, Fukuhara E, et al. *Efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on outcomes*

after catheter ablation for atrial fibrillation. JACC Clin Electrophysiol., 2022; 8(11):1393–404.

24. Abu-Qaoud MR, Kumar A, Tarun T, et al. *Impact of SGLT2 inhibitors on AF recurrence after catheter ablation in patients with type 2 diabetes*. JACC Clin Electrophysiol., 2023;9(10): 2109–18.

25. Luo F, Sun L, Wang Z, et al. *Effect of dapagliflozin on the outcome of radiofrequency catheter ablation in patients with type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation*. Cardiovasc Drugs Ther., 2024;38(1). 10.1007/s10557-022-07368-2

26. Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS, et al. *Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF*. Eur Heart J., 2021;42(36):3727–38.

27. Oates CP, Santos-Gallego CG, Smith A, et al. *SGLT2 inhibitors reduce sudden cardiac death risk in heart failure: meta-analysis of randomized clinical trials*. J Cardiovasc Electrophysiol., 2023;34(5):1277–85.

28. Yin Z, Zheng H, Guo Z. *Effect of sodium-glucose co-transporter protein 2 inhibitors on arrhythmia in heart failure patients with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Front Cardiovasc Med., 2022;9: 902923. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.902923

29. Fawzy AM, Rivera-Caravaca JM, Underhill P, et al. *Incident heart failure, arrhythmias and cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor use in patients with diabetes: insights from a global federated electronic medical record database*. Diabetes Obes Metab., 2023;25(2):602–10

30. Fujiki S, Iijima K, Nakagawa Y, et al. *Effect of empagliflozin on ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes treated with an implantable cardioverter-defibrillator: the EMPA-ICD trial.* Cardiovasc Diabetol., 2024;23:224. DOI: 10.1186/s12933-024-02309-9.

31. Benedikt M, Oulhaj A, Rohrer U, et al. *Ertugliflozin to reduce arrhythmic burden in patients with ICDs/CRT-Ds.* NEJM Evid., 2024;3(10). DOI: 10.1056/EVIDoa2400147.

32. Paul A, Tabaja C, Wazni O. *SGLT2 inhibitors and the cardiac rhythm: unraveling the connections.* International Journal of Arrhythmia. 2024; 25:2-14 https://doi.org/10.1186/s42444-024-00109-6

33. Na Li N, Chelu MG, Birnbaum Y. *Dapagliflozin for Atrial Fibrillation*. Cardiovasc Drugs Ther., 2024; 38(1): 1–3. doi:10.1007/s10557-024-07543-7

34. Bertero E, Prates Roma L, Ameri P, Maack C. *Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis*. Cardiovasc Res., 2018;114 (1):12–18.

35. Lee TI, Chen YC, Lin YK, et al. *Empagliflozin attenuates myocardial sodium and calcium dysregulation and reverses cardiac remodeling in streptozotocin-induced diabetic rats*. Int J Mol Sci., 2019;20 (7):1680

36. Duan H-Y, Barajas-Martinez H, Antzelevitch C, Hu D. *The potential anti-arrhythmic effect of SGLT2 inhibitors*. Cardiovascular Diabetology. 2024; 23:252 https://doi.org/10.1186/s12933-024-02312-0

37. Paasche A, Wiedmann F, Kraft M, et al. *Acute antiarrhythmic effects of SGLT2 inhibitors-dapagliflozin lowers the excitability of atrial cardiomyocytes*. Basic Res Cardiol., 2024;119(1): 93–112.

39. Gazmuri RJ, Radhakrishnan J, Ayoub IM. *Sodium-hydrogen exchanger Isoform-1 inhibition: a promising pharmacological intervention for resuscitation from cardiac arrest*. Molecules. 2019;24(9):1765

39. Tang H, Zhang X, Zhang J, et al. *Elevated serum magnesium associated with SGLT2 inhibitor use in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of randomised controlled trials*. Diabetologia. 2016;59(12):2546–51.

40. Packer M. *Autophagy stimulation and intracellular sodium reduction as mediators of the cardioprotective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors*. Eur J Heart Fail., 2020; 22(4):618–28.