

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

**SGLT2 INHIBITORS AND NEW
FRONTIERS IN HEART FAILURE WITH
REDUCED EJECTION FRACTION**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

DOCTORAND:

PROF. UNIV. DR. NANEA IOAN-TIBERIU MUNTEANU MĂDĂLINA-ANDREEA

Motto: "Learn from yesterday, live for today, hope for tomorrow.

*The important thing is not to stop questioning." — Albert
Einstein*

Dedicație:

*Îmi datorez puterea și identitatea familiei mele, al cărei sprijin și îndrumare
neclintite m-au format, fără îndoială, în persoana care sunt astăzi.*

CUPRINS

Introducere	7
I. PARTEA GENERALĂ:	
1. Insuficiența cardiacă – aspecte generale	10
1.2. Epidemiologie	12
1.3. Diagnosticul IC-FER	12
1.4. Principii de tratament în IC-FER	13
2. Inhibitorii cotransportorului sodiu-glucoză de tip 2.....	13
2.1. Introducere	13
2.2. Familia SGLT și funcția fiziologică	13
2.3. Efecte adverse ale inhibitorilor SGLT2	14
II. PARTEA SPECIALĂ – CONTRIBUȚII PERSONALE:	
3. Ipoteza de lucru și obiective generale	15
4. Metodologia generală a cercetării	16
4.1. Etapele cercetării	16
4.2. Populația de studiu	17
4.3. Analiza statistică a datelor	18
5. Studiul 1	19
5.1. Introducere	19
5.2. Material și metode	19
5.3. Rezultate	20
6. Studiul 2	26
6.1. Introducere	26
6.2. Material și metode	27
6.3. Rezultate	28
7. Studiul 3	30
7.1. Introducere	30
7.2. Material și metode	30

7.3. Rezultate	31
Concluzii și contribuție personală	33
Bibliografie selectivă.....	35

LISTA CU ABREVIERI ȘI SIMBOLURI

IECA	Inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei
EA	Eveniment advers
ARB	Blocanți ai receptorilor de angiotensină
ARNI	Inhibitori ai receptorului de angiotensină-neprilizină
ASE	Societatea Americană de Ecocardiografie
IMC	Indice de masă corporală
IC	Insuficiența Cardiacă
BNP	Peptid natriuretic de tip B
TA	Tensiune arterială
CV	Cardiovascular
BCV	Boală cardiovasculară
ECG	Electrocardiogramă
ESC	Societatea Europeană de Cardiologie
VS	Ventricul stâng
GLS	Deformare longitudinală globală
HVS	Hipertrofie ventriculară stângă
Hb	Hemoglobină
HbA1c	Hemoglobină glicozilată
IC	Insuficiență cardiacă
IC-FER	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă
IC-FEP	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată
ICurFE	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție moderat redusă

FEVS	Fracția de ejeție a ventriculului stâng
MAPSE	Excursia sistolică a planului inelului mitral
NYHA	New York Heart Association
ARM	Antagonist al receptorilor mineralocorticoizi
NT-proBNP	Peptid natriuretic de tip B N-terminal
eGFR	Rata estimată de filtrare glomerulară
RAA	Renină-angiotensină-aldosteron
TTE	Ecocardiografie transtoracică
SGLT2 inhibitor	Inhibitori ai cotransportorului sodiu-glucoză de tip 2
SASO	Sindromul de apnee în somn
ITU	Infecție Tract Urinar

INTRODUCERE

Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă (IC-FER) este un sindrom clinic progresiv și debilitant, care continuă să reprezinte o povară semnificativă pentru sănătatea publică la nivel global. Caracterizată prin contractilitate miocardică afectată și fracție de ejeție ventriculară stângă redusă, IC-FER este asociată cu rate ridicate de spitalizare, cu o calitate a vieții scăzută și mortalitate globală crescută.

În ciuda introducerii unor terapii farmacologice de bază – precum beta-blocantele, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), inhibitorii receptorului de angiotensină-neprilizină (ARNI) și antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi (ARM) – o proporție substanțială a pacienților rămâne simptomatică.

Pe măsură ce peisajul terapeutic evoluează, inhibitorii cotransportorului sodiu-glucoză de tip 2 (SGLT2) sunt acum recomandați de ghidurile clinice internaționale, inclusiv cele ale Societății Europene de Cardiologie, ca parte a terapiei de primă linie în IC-FER [1]. Integrarea lor în tratamentul standard al insuficienței cardiace (IC) a deschis noi direcții pentru cercetarea și practica clinică.

Această teză își propune să exploreze noi frontiere ale utilizării inhibitorilor SGLT2 în IC-FER prin analiza datelor clinice, evaluarea comparativă a eficacității și examinarea markerilor ecocardiografici ai funcției cardiace sistolice ventriculare stângi. Prin integrarea dovezilor actuale cu rezultate originale de cercetare, această lucrare urmărește rolul inhibitorilor SGLT2 în managementul modern al IC și să contribuie la dezvoltarea unor strategii terapeutice personalizate pentru pacienții cu IC-FER.

I. PARTEA GENERALĂ

1. Insuficiența cardiacă - aspecte generale

1.1. Definiție

Sindromul clinic cunoscut sub numele de insuficiență cardiacă (IC) nu este o boală în sine, ci reprezintă un sindrom clinic care poate avea o varietate de cauze subiacente. În mod tradițional, IC a fost definită ca o condiție în care inima are o capacitate diminuată de a pompa și/sau de a se umple cu sânge, sau, alternativ, un debit cardiac inadecvat determinat de o anomalie structurală sau funcțională, ori un debit cardiac aparent adecvat, dar obținut prin activare neurohormonală compensatorie și presiune crescută de umplere ventriculară stângă. Frația de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) a fost considerată, în general, piatra de temelie în diagnosticul, caracterizarea, prognosticul și alegerea tratamentului în IC. [1–3].

Pacienții cu IC pot beneficia, de asemenea, de informații diagnostice și prognostice oferite de peptidele natriuretice [4]. Un nivel crescut de peptide natriuretice la pacienții fără IC poate fi, de asemenea, utilizat pentru a prezice riscul de evenimente adverse [5].

Conceptul și definiția IC s-au modificat semnificativ de-a lungul anilor, reflectând expansiunea continuă a cunoștințelor medicale și a progreselor tehnologice.

Clasificarea New York Heart Association (NYHA) pentru IC a fost propusă în 1928 de către cardiologul american Harold Brunn și Asociația Americană a Inimii [6]. Aceasta este în prezent utilizată ca standard pentru monitorizarea simptomatică a pacienților cu IC și oferă un cadru standardizat pentru evaluarea și aprecierea severității afecțiunii. Clasificarea funcțională NYHA este utilă ca metodă simplă de caracterizare a IC. Pe baza severității simptomelor și a limitărilor întâmpinate în timpul activității fizice, pacienții sunt încadrați în patru clase [6]. Limitările, cunoscute și sub numele de simptome, includ dispneea și angina în grade variate.

Clasele care alcătuiesc această clasificare larg utilizată sunt următoarele:

- **Clasa NYHA I:** Nicio limitare; pacienții nu prezintă simptome sau limitări în timpul activității fizice obișnuite. Efortul de rutină nu provoacă oboseală excesivă, dispnee, palpitații sau disconfort toracic.
- **Clasa NYHA II:** Există o restricție ușoară a activității fizice. În timp ce pacientul se simte confortabil în repaus, efortul fizic de rutină poate duce la oboseală, dispnee, palpitații sau angină.
- **Clasa NYHA III:** Activitatea fizică este semnificativ limitată. Deși pacientul nu prezintă simptome în repaus, un efort minim determină apariția unor simptome vizibile precum oboseala sau dificultățile de respirație.
- **Clasa NYHA IV:** Pacienții nu pot desfășura nicio activitate fizică fără disconfort. Simptomele insuficienței cardiace pot fi prezente chiar și în repaus și, de obicei, se agravează la orice efort fizic [6].

Conform Societății Europene de Cardiologie, IC este împartită în funcție de FEVS astfel [1] :

- **Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă (HFrEF):** Definită ca IC simptomatică la pacienți cu fracție de ejeție ventriculară stângă (FEVS) $\leq 40\%$.
- **Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție moderat redusă (HFmrEF):** Se referă la pacienți simptomatici cu FEVS între 41% și 49% .
- **Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată (HFpEF):** FEVS este păstrată, definită ca FEVS $\geq 50\%$.
- **Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ameliorată (HFimpEF):** Se aplică pacienților care au avut inițial FEVS $\leq 40\%$, au prezentat ulterior o îmbunătățire de cel puțin 10 puncte procentuale, iar cea mai recentă valoare a FEVS este $> 40\%$.

1.2. Epidemiologie

IC este considerată o pandemie, afectând aproximativ 64 de milioane de persoane la nivel global [7]. Aproximativ 6,5 milioane de adulți din Statele Unite suferă de IC, iar aproape 50% dintre cazuri prezintă IC-FER [7–8].

Bărbații sunt mai susceptibili la IC-FER decât femeile, iar această formă de IC este asociată cu o morbiditate și mortalitate semnificative [11]. În ultimii ani, s-au înregistrat progrese științifice importante în managementul IC-FER. Cu toate acestea, ratele de morbiditate și mortalitate rămân ridicate, cu o rată de supraviețuire la cinci ani de doar 25% după spitalizare în rândul pacienților cu IC-FER.

1.3. Diagnosticul IC-FER

Diagnosticul IC-FER necesită prezența simptomelor și/sau semnelor de IC, împreună cu o fracție de ejeție diminuată ($FEVS \leq 40\%$) [1]. Aceasta este, de obicei, obținută prin ecocardiografie [1]. Pacienții cu IC prezintă frecvent un set de simptome caracteristice, care reflectă afectarea hemodinamică și supraîncărcarea volemică, asociate cu funcția cardiacă redusă.

Diagnostic paraclinic al IC-FER:

Pacienții care prezintă simptome sugestive pentru IC ar trebui să fie evaluați prin determinarea concentrațiilor plasmatice ale peptidelor natriuretice (PN), pentru a confirma sau exclude diagnosticul. Concentrațiile crescute ajută la stabilirea diagnosticului de IC, estimarea prognosticului și susțin cercetarea în domeniul cardiologiei [1]. Diagnosticul de IC este considerat puțin probabil atunci când nivelurile plasmatice ale peptidelor natriuretice sunt scăzute — în special, valori ale BNP sub 35 pg/mL, NT-proBNP sub 125 pg/mL sau MR-proANP sub 40 pmol/L [1].

Investigațiile imagistice joacă un rol important în stabilirea diagnosticului de IC. Ecocardiografia transtoracică este cea mai utilă investigație paraclinică pentru stabilirea diagnosticului.

Diagnosticul de IC-FER se stabilește pe baza prezenței semnelor și/sau simptomelor tipice de IC, a unei FEVS sub 40% și a unor niveluri crescute ale peptidelor natriuretice — în special $NT\text{-}proBNP \geq 125$ pg/mL sau $BNP \geq 35$ pg/mL [1].

1.4. Principii de tratament în IC-FER

Cei patru piloni farmacologici ai tratamentului IC-FER sunt:

- Beta-blocantele,
- Inhibitorii receptorilor de angiotensină-neprilizină (ARNI) / Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE-I),
- Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi (MRA),
- Inhibitorii cotransportorului sodiu-glucoză de tip 2 (SGLT2) [1].

Așa cum se poate observa în Tabelul 1, sunt sumarizate principiile tratamentului farmacologic, precum și ale celui non-farmacologic în IC-FER.

Categorie	Principii
<i>Terapie farmacologică</i>	Beta-blocante, ARNI/ACE-I, MRA, inhibitori SGLT2, diuretice, etc
<i>Terapie cu dispozitive</i>	ICD, CRT (după indicații)
<i>Modificări ale stilului de viață</i>	Restricție de sodiu și lichide, renunțare la fumat, activitate fizică regulată
<i>Gestionarea comorbidităților</i>	Controlul hipertensiunii, diabetului, BCR, deficitului de fier, fibrilației atriale
<i>Educația pacientului și auto-monitorizarea</i>	Aderență la tratament, monitorizare greutate, urmărirea simptomelor
<i>Terapie avansată</i>	Transplant cardiac, LVAD
<i>Evitarea medicamentelor dăunătoare</i>	AINS, blocante ale canalelor de calciu (anumiți), antiaritmice cu risc
<i>Prevenirea progresiei bolii</i>	Vaccinare, controlul factorilor de risc
<i>Monitorizare și îngrijire multidisciplinară</i>	Consultații regulate, echipă multidisciplinară
<i>Îngrijiri paliative și planificarea tratamentului</i>	Discuții privind obiectivele tratamentului, suport paliativ în IC avansată

Tabelul 1. Principii de tratament în IC-FER. (ICD=defibrilator cardiac implantabil, CRT=terapie de resincronizare cardiacă, BCR=Boala cronică de rinichi, LVAD=Dispozitiv de asistență ventriculară stângă, AINS=antiinflamatoare nesteroidiene)

2. Inhibitorii de sodiu glucoză co-transportori 2

2.1. Introducere

Farmacoterapia rămâne piatra de temelie în tratamentul IC , iar în ultimii ani au apărut mai multe opțiuni terapeutice puternice, inclusiv ARNI, inhibitori SGLT2, omecamtiv mecarbil și vericiguat [1]. Cu toate acestea, inhibitorii SGLT2 au oferit, fără îndoială, cele mai impresionante și constante beneficii pe întreg spectrul IC, asociate cu un profil de siguranță excepțional [12–13].

Recomandările Societății Europene de Cardiologie din anul 2021 indică faptul că persoanele cu IC-FER sunt eligibile pentru tratament de primă linie cu inhibitori SGLT2 precum dapagliflozin și empagliflozin [1]. Indiferent de prezența diabetului zaharat, aceste medicamente ar trebui administrate împreună cu celelalte terapii de primă linie, cu excepția cazurilor în care sunt contraindicate sau dacă nu sunt tolerate (clasa I) [1, 13].

2.2. Fiziopatologia inhibitorilor SGLT2

Cotransportorul sodiu-glucoză este o proteină de membrană care facilitează transportul ionilor de sodiu (Na^+) și al glucozei în interiorul celulelor. La om, există șase tipuri de SGLT, dintre care tipurile I și II sunt în principal responsabile de absorbția glucozei [12].

SGLT1 este localizat predominant în mucoasa intestinală, unde favorizează absorbția galactozei, în timp ce SGLT2 se regăsește preponderent în tubul contort proximal al nefronului renal și este responsabil pentru aproximativ 90% din reabsorbția renală a glucozei [13–14]. Aceste substanțe farmaceutice au fost inițial extrase din componenta de scoarță a mărului – florizina (phloretin-2-B-glucozid), un inhibitor competitiv nespecific al proteinei SGLT2, recunoscut inițial pentru proprietățile sale antimalarice. Inhibitorii SGLT2 au fost formulați pentru prima dată în Japonia, în 1996, ca analogi ai florizinei (în special 4'-dehidroxi-florizină) [12].

Analogii sintetici ai florizinei, cu o selectivitate crescută pentru SGLT2, cu un timp de înjumătățire prelungit de peste 12 ore și o biodisponibilitate orală îmbunătățită, au fost

ulterior creați. Această clasă este unică, deoarece exercită o acțiune puternică de scădere a glucozei independent de insulină. Aceste medicamente pot fi utilizate ca monoterapie sau în combinație cu alte medicamente hipoglicemiante.

2.3. Efectele adverse ale inhibitorilor SGLT2

La pacienții cu IC, gliflozinele au demonstrat beneficii clinice semnificative. Cu toate acestea, mecanismele de acțiune ale gliflozinelor rămân un subiect de dezbatere și cercetare continuă. Inhibitorii SGLT2 nu necesită titrare progresivă a dozelor, ceea ce reprezintă un avantaj important, pe lângă beneficiile deja menționate. În plus, aceștia prezintă o tolerabilitate crescută, caracterizată printr-o incidență și severitate redusă a efectelor adverse la pacienții care utilizează inhibitori SGLT2 [13–15].

Avertismentele emise de FDA în 2020 indică un risc crescut de euglicemie perioperatorie [14]. În cazul cetoacidozei diabetice, se recomandă ca pacienții diabetici să întrerupă administrarea de canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin și ertugliflozin cu cel puțin trei, respectiv patru zile înainte de intervențiile chirurgicale. Momentul optim pentru întreruperea acestor medicamente înainte de o intervenție chirurgicală la pacienții cu IC rămâne controversat, neexistând dovezi concludente care să indice exact când ar trebui făcut acest lucru. Oprirea tratamentului la acești pacienți poate avea un impact negativ asupra managementului IC [13–16].

Gliflozinele pot îmbunătăți funcția renală, controlul glicemic, funcția cardiacă, ceea ce le face o opțiune terapeutică optimă pentru a stopa sau încetini progresia acestor afecțiuni [13–17].

II. PARTEA SPECIALĂ-CONTRIBUȚII PERSONALE

3. Ipoteze de lucru și obiective generale

Un prognostic nefavorabil este asociat cu IC-FER în absența unui tratament adecvat. Ca bază pentru ameliorarea simptomatică și prognostică la toți pacienții, este necesar un tratament multimodal care să includă combinarea mai multor medicamente. Combinația dintre ARNI, beta-blocante, MRA și inhibitori SGLT2, cunoscută sub denumirea de terapie medicamentoasă recomandată de ghiduri (GRMT), reprezintă o schemă terapeutică bine fundamentată pe dovezi științifice [1].

Pacienții cu IC-FER fără diabet zaharat pot prezenta caracteristici clinice și evolutive distincte în funcție de tratamentul cu dapagliflozin sau empagliflozin 10 mg/zi. Având în vedere impactul IC asupra mortalității și morbidității în populația generală la nivel global, precum și activitatea într-un spital cu incidență crescută a IC, pornim de la următoarea ipoteză generală de lucru:

- Evoluția clinică, paraclinică și ecocardiografică, prognosticul și riscul de mortalitate la pacienții cu IC-FER pot prezenta particularități distincte în funcție de tratamentul cu dapagliflozin 10 mg/zi față de empagliflozin 10 mg/zi.

Noutatea acestui studiu constă în analiza particularităților legate de parametrii ecocardiografici, precum și a comorbidităților care pot influența riscul de spitalizare și/sau mortalitate cardiovasculară și generală la pacienții cu IC-FER fără diabet zaharat.

Întrebarea de cercetare: Sunt eficienți inhibitorii SGLT2 (dapagliflozin versus empagliflozin) în IC-FER?

În consecință, pentru această teză de doctorat au fost formulate următoarele obiective generale:

- *Identificarea caracteristicilor clinice, paraclinice și ecocardiografice la pacienții cu IC-FER tratați cu inhibitori SGLT2 (dapagliflozin versus empagliflozin), după 6 luni.*
- *Rata spitalizării, a mortalității cardiovasculare și a mortalității de orice cauză la pacienții cu IC-FER tratați cu inhibitori SGLT2 (dapagliflozin versus empagliflozin), după 6 luni.*
- *Identificarea efectelor adverse asociate tratamentului cu inhibitori SGLT2 (dapagliflozină versus empagliflozină) la pacienții cu IC-FER, după 6 luni.*

Această teză își propune să identifice parametrii biologici și ecocardiografici asociați cu îmbunătățirea FEVS în IC-FER – profilul pacientului ideal respondent la tratamentul cu dapagliflozin versus empagliflozin, după 6 luni.

4. Metodologia generală a cercetării

4.1. Etapele de cercetare

I. A fost realizată o revizuire extinsă a literaturii de specialitate actuale, cu accent pe fiziopatologia, diagnosticul și tratamentul IC-FER, precum și pe relevanța clinică și mecanismele farmacologice ale inhibitorilor SGLT2. Acest demers s-a concretizat în elaborarea unui raport de sinteză care rezumă stadiul actual al cunoștințelor din domeniu.

II. Ulterior, au fost definite protocolul de studiu și cadrul metodologic.

III. Populația de cercetare a fost selectată din rândul pacienților diagnosticați cu IC-FER. Au fost formate două cohorte: un grup a primit dapagliflozină 10 mg/zi, iar

celălalt empagliflozină 10 mg/zi, ambele administrate în asociere cu terapia medicamentoasă recomandată de ghiduri (GDMT) pentru IC-FER. Datele clinice au fost extrase din foile de observație ale pacienților și introduse într-o bază de date digitală securizată pentru analize ulterioare.

IV. Implementarea studiului: Pacienții din ambele grupuri de tratament au fost supuși unei monitorizări structurate, care a inclus:

A. Date clinice inițiale colectate la momentul includerii

B. Date clinice

C. Investigații de laborator

D. Date imagistice

Toți pacienții au beneficiat de o ecocardiografie transtoracică (2D, Doppler, Strain) la momentul inițial, care a inclus: evaluarea funcției sistolice a ventriculului stâng (metoda biplană Simpson), MAPSE și GLS.

***Notă:** În cazul în care pacientul efectuase anterior o ecocardiografie transtoracică într-un alt centru sau în același centru, s-a repetat examinarea la momentul inițial pentru standardizare.*

E. Reevaluare și evaluarea rezultatelor:

Pacienții au fost reevaluați la 6 luni după includere, prin următoarele evaluări:

- Starea clinică: Clasa NYHA
- Parametrii ecocardiografici: LVEF, MAPSE, GLS
- Modificări Electrocardiografice (fibrilație/ flutter atrial)
- Rata spitalizărilor și/sau mortalitatea de orice cauză și mortalitatea cardiovasculară la 6 luni

F. Închiderea studiului și analiza rezultatelor:

La finalul studiului, au fost analizate următoarele:

- Impactul factorilor clinici și demografici (vârstă, sex) asupra riscului de spitalizare și/sau mortalitate la 6 luni
- Influența parametrilor biologici și ecocardiografici asupra prognosticului pacienților
- Profilurile de evenimente adverse ale inhibitorilor SGLT2 (dapagliflozin 10 mg versus empagliflozin 10 mg) la 3 și 6 luni de tratament

4.2. Populația de studiu

Acest studiu a inclus un total de 162 de pacienți diagnosticați cu IC-FER, care au fost fie spitalizați, fie consultați în cadrul Spitalului Clinic „Prof. Dr. Th. Burghele” București, în perioada august 2022 – iulie 2024. Participanții au fost selectați pe baza unor criterii specifice de includere și excludere, iar fiecare a oferit consimțământul informat scris pentru utilizarea datelor medicale în scopuri academice și de cercetare. Pentru a fi eligibil, pacientul trebuia să urmeze terapia standard recomandată pentru IC, conform ghidului Societății Europene de Cardiologie pentru IC.

Studiul a fost conceput ca o investigație prospectivă, observațională. Acesta s-a desfășurat în conformitate cu Declarația de la Helsinki [18]. Drepturile pacienților au fost respectate pe deplin, iar confidențialitatea datelor a fost menținută pe tot parcursul procesului de cercetare. De asemenea, s-a obținut aprobarea Comisiei de Etică Medicală a Spitalului Clinic „Prof. Dr. Th. Burghele” din București pentru colectarea și utilizarea datelor medicale în cadrul acestui studiu (număr de aprobare 7056/21.07.2022).

4.3. Analiza statistică

Toate datele obținute din istoricul medical al pacientului, examenul clinic, analizele de laborator și investigațiile imagistice au fost procesate conform criteriilor de includere și excludere prestabilite. Fișele pacienților care au îndeplinit criteriile de eligibilitate au fost introduse într-o bază de date digitală securizată, creată în Microsoft Office Excel Professional Plus 2019, iar pentru analiza statistică a acestora au fost folosite programele SPSS 26.0 și STATISTICA 8.

Rezultatele au fost prezentate ca medii $\pm$ deviații standard pentru variabilele numerice, respectiv frecvențe în cazul variabilelor categoriale. În primă instanță s-au efectuat teste Shapiro-Wilk și Kolmogorov-Smirnov pentru evaluarea normalității distribuției valorilor. În

cazul variabilelor numerice cu distribuție normală a valorilor s-au folosit teste parametrice tip Student T-test sau ANOVA, iar pentru variabilele numerice fără distribuție normală s-au utilizat teste non-parametrice precum Mann-Whitney, Wilcoxon sau Kruskal-Wallis. Testele Chi-pătrat (χ^2) și Fischer au fost folosite pentru analiza variabilelor categoriale. Pentru a evalua corelațiile dintre variabilele numerice continue s-au utilizat regresia liniară și coeficientul de corelație Pearson, iar pentru corelația dintre variabile de tip ordinal și cele continue numerice s-au utilizat coeficiente de rang ρ și test Sperman. Semnificația statistică a rezultatelor a fost considerată pentru o valoare $p < 0.05$.

5. Identificarea caracteristicilor clinice, parametrilor ecocardiografici și comorbidităților la pacienții cu IC-FER tratați cu inhibitori SGLT2 (dapagliflozin versus empagliflozin) pe o perioadă de 6 luni

5.1. Introducere

Pacienții diagnosticați cu IC-FER prezintă caracteristici clinice, demografice și ecocardiografice specifice, asociate cu gradul disfuncției sistolice ventriculare stângi. Acești pacienți sunt predominant de sex masculin și prezintă o prevalență crescută a comorbidităților cardiovasculare semnificative, în special boala cardiacă ischemică. Înțelegerea acestor tipare este esențială pentru stratificarea riscului, alegerea tratamentului personalizat și pentru anticiparea prognosticului în practica clinică.

Studiul 1 a avut ca scop investigarea diferențelor statistic semnificative ale diverselor caracteristici clinice, paraclinice și ecocardiografice între pacienții cu IC-FER tratați cu dapagliflozin față de cei tratați cu empagliflozin, pe o perioadă de 6 luni. De asemenea, studiul a evaluat etiologia de bază a IC-FER și a analizat cele mai frecvent întâlnite comorbidități.

A fost formulată următoarea ipoteză specifică de lucru:

- Caracteristicile clinice, paraclinice și ecocardiografice între pacienții cu IC-FER tratați cu inhibitori SGLT2 (dapagliflozin versus empagliflozin) pe o perioadă de 6 luni.

Pentru a evalua această ipoteză de cercetare, au fost stabilite următoarele obiective specifice:

- *Evaluarea diferențelor statistic semnificative ale parametrilor clinici și paraclinici după 6 luni între pacienții cu IC-FER tratați cu inhibitori SGLT2 (dapagliflozin versus empagliflozin).*
- *Evaluarea diferențelor statistic semnificative ale parametrilor ecocardiografici după 6 luni între pacienții cu IC-FER tratați cu inhibitori SGLT2 (dapagliflozin versus empagliflozin).*

5.2. Materiale și metode

Această sub-analiză a inclus 162 de pacienți cu IC-FER înscrși în studiu, care au fost împărțiți în două grupuri: **Grupul 1** (grupul Dapagliflozin) a fost format din 80 de pacienți cu IC-FER tratați cu dapagliflozin în doză de 10 mg pe zi, iar **Grupul 2** (grupul Empagliflozin) a inclus 82 de pacienți tratați cu empagliflozin în doză de 10 mg pe zi.

După includerea celor 162 de pacienți cu IC-FER și introducerea acestora în baza de date a studiului, s-a realizat procesarea și analiza datelor. Primul pas a constat în descrierea demografică a populației studiate, urmată de clasificarea acestora în funcție de prezența factorilor de risc cardiovasculari, a comorbidităților asociate și tratamentul urmat anterior internării. Ulterior, cohorta a fost clasificată în funcție de clasa funcțională NYHA, iar parametrii clinici, biologici și ecocardiografici au fost analizați și prezentați la momentul inițial și la reevaluarea la 6 luni pentru ambele grupuri de pacienți (Dapagliflozin și Empagliflozin) la pacienții cu IC-FER.

Folosind teste statistice pentru evaluarea normalității distribuției (Shapiro-Wilk și Kolmogorov-Smirnov), împreună cu teste pentru analiza variației între grupuri (ANOVA, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis) și analize de corelație sau regresie liniară, s-au evaluat și comparat relațiile dintre parametrii clinici, biologici și ecocardiografici la momentul inițial și după 6 luni între cele două grupuri de studiu.

5.3. Rezultate

5.3.1. Analiza descriptivă demografică a lotului de studiu

Studiul a fost realizat pe un număr de 162 de subiecți diagnosticați cu IC-FER, care erau hemodinamic stabili, cauzazieni (100%). Majoritatea pacienților din ambele grupuri aveau vârste cuprinse între 60 și 75 de ani, cu o proporție ușor mai mare în acest interval în grupul tratat cu dapagliflozin ($62,4 \pm 12,0$), comparativ cu grupul empagliflozin ($60,4 \pm 11,0$). Distribuția pe grupe de vârstă este echilibrată între cele două grupuri, indicând un profil demografic similar. Ambele grupuri de tratament au avut o populație predominant masculină (~73%), ceea ce este tipic pentru cohorte cu IC-FER. Acest lucru susține comparabilitatea demografică între grupuri.

5.3.2. Factori de risc în populația de studiu

În populația studiată, au fost analizați patru dintre cei mai importanți factori de risc cardiovasculari: fumatul, dislipidemia, obezitatea ($IMC > 25$), apneea obstructivă în somn (SASO). Prevalența acestor factori a fost evaluată atât în cohorta tratată cu empagliflozin, cât și în cea tratată cu dapagliflozin.

Dislipidemia prezintă o prevalență extrem de ridicată în ambele grupuri, apropiindu-se de 100%. Fumatul (35,4%) și boala cardiacă ischemică (57,3%) sunt ușor mai frecvente în cohorta tratată cu empagliflozin. Toți pacienții din ambele grupuri au avut un $IMC > 25$, ceea ce susține rolul comorbidităților metabolice în IC-FER. Prevalența SASO a fost de 15,0% în grupul dapagliflozin și de 17,1% în grupul empagliflozin. Deși ușor mai mare în cel din urmă, diferența a fost minimă, indicând o încărcare similară a tulburărilor respiratorii în timpul somnului.

5.3.3. Caracteristicile inițiale ale studiului

Această secțiune prezintă caracteristicile inițiale ale populației studiate, compusă din două grupuri de tratament: pacienți cu IC-FER tratați fie cu dapagliflozin, fie cu empagliflozin 10mg/zi. Au fost analizați parametrii demografici, clinici, ecocardiografici și

de laborator la momentul inițial, pentru a identifica similitudinile sau eventualele diferențe între grupuri care ar putea influența rezultatele terapeutice.

În ceea ce privește factorii de risc, dislipidemia a fost prezentă la aproape toți pacienții, ceea ce este de așteptat având în vedere riscul cardiovascular crescut în populațiile cu IC-FER. Ratele fumatului și valorile mediane ale IMC au fost, de asemenea, similare în cele două brațe de tratament, susținând ideea unui echilibru în privința factorilor de risc metabolic la momentul inițial. SASO a fost prezentă la un procent relativ mic de pacienți din ambele grupuri de tratament—15,0% în grupul tratat cu dapagliflozin și 17,1% în cel tratat cu empagliflozin. Absența unei diferențe semnificative statistice ($p = 0,68$) sugerează o distribuție echilibrată a acestei comorbidități la momentul inițial.

Fibrilația atrială, o altă comorbiditate frecventă în această populație, nu a prezentat variații semnificative între grupuri. Clasificarea funcțională NYHA a indicat o proporție ușor mai mare de pacienți în clasa II în grupul dapagliflozin (76,3%) și o proporție ușor mai mare de pacienți clasa NYHA III în grupul empagliflozin (24,4%).

Parametrii de laborator, incluzând NT-proBNP, eGFR, hemoglobina și HbA1c, nu au arătat diferențe semnificative între cele două grupuri. Utilizarea medicației la momentul inițial—incluzând beta-blocante, IECA/sartani, antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi și diuretice de ansă— a fost în concordanță cu terapia recomandată de ghiduri (GDMT).

5.3.4. Parametrii ecocardiografici la includerea în studiu și la 6 luni

Principala constatare a acestui studiu indică faptul că inhibitorii SGLT2 pot îmbunătăți funcția ventriculară stângă la pacienții non-diabetici cu IC-FER aflați sub terapie standard, așa cum a fost evaluată prin ecocardiografie transtoracică (TTE) – LVEF, GLS și MAPSE – pe o perioadă de urmărire de șase luni.

În grupul tratat cu Dapagliflozin, corelația dintre MAPSE și LVEF a fost moderată și semnificativă statistic ($r = 0,81$, $p = 0,0000$). Acest rezultat sugerează că MAPSE este un indicator fiabil al funcției sistolice longitudinale la pacienții cu IC-FER care primesc Dapagliflozin. Analiza utilizată a fost coeficientul de corelație Pearson.

În același grup, coeficientul de corelație Pearson dintre GLS și LVEF a fost $r = -0,76$ ($p = 1,3911 \times 10^{-10}$), indicând o relație inversă puternică și semnificativă statistic. Pe măsură

ce valoarea GLS devine mai puțin negativă, LVEF scade, confirmând astfel că GLS este un marker sensibil al disfuncției sistolice în acest grup.

În grupul tratat cu Empagliflozin, corelația dintre MAPSE și LVEF a fost, de asemenea, moderată și semnificativă statistic ($r = 0,84$, $p = 0,0000$). Acest rezultat indică o relație constantă între MAPSE și LVEF, susținând utilizarea sa în evaluarea ecocardiografică a pacienților tratați cu Empagliflozin.

În același grup, coeficientul de corelație a fost $r = -0,85$ ($p = 1,0762 \times 10^{-14}$), ceea ce indică, de asemenea, o corelație inversă puternică. Acest lucru susține utilitatea constantă a GLS în monitorizarea funcției sistolice la pacienții aflați sub tratament cu Empagliflozin.

5.3.5. Parametrii clinici și paraclinici la momentul inițial și la reevaluare la 6 luni

Această secțiune are ca scop explorarea corelațiilor statistice dintre valorile de la momentul inițial și cele de la 6 luni pentru mai mulți parametri clinici la pacienții cu IC-FER tratați cu dapagliflozin 10 mg pe zi. Obiectivul este de a determina gradul de consistență și relațiile predictive între parametrii esențiali precum tensiunea arterială sistolică, frecvența cardiacă, IMC, indici glicemici, NT-proBNP și markeri renali.

- Tensiunea arterială sistolică (TAS) – A fost observată o corelație pozitivă moderată ($r = 0,63$, $p < 0,001$), sugerând că pacienții cu valori crescute ale TAS la momentul inițial au avut tendința de a menține valori relativ ridicate și după 6 luni. Această consistență poate reflecta un control stabil al tensiunii arteriale și efectul non-hipotensiv al dapagliflozinei la majoritatea pacienților.
- Frecvența cardiacă – A fost evidențiată o corelație puternică ($r = 0,76$, $p < 0,001$), indicând că frecvența cardiacă de repaus a rămas relativ stabilă în timp, probabil influențată de utilizarea constantă a beta-blocantelor pe parcursul urmăririi.
- IMC (Indicele de Masă Corporală) – Corelația a fost, de asemenea, puternică ($r = 0,84$, $p < 0,001$), indicând o variație minimă în decurs de 6 luni. Acest lucru sugerează că, deși dapagliflozina promovează natriureza și o ușoară pierdere în greutate, nu determină schimbări dramatice ale IMC-ului pe termen scurt la pacienții cu IC-FER.

- Glicemia – A prezentat o corelație moderată ($r = 0,58$, $p < 0,001$), reflectând stabilitatea glicemică individuală, chiar dacă populația studiată nu era diabetică. Acest aspect ar putea indica un profil metabolic constant și reproductibil al dapagliflozinei în ceea ce privește modularea glicemică.
- HbA1c – Corelație moderată ($r = 0,66$, $p < 0,001$), ceea ce susține în continuare efectul hipoglicemiant al dapagliflozinei și reflectă acțiunea sa farmacodinamică predictibilă în timp.
- NT-proBNP – Corelație slabă spre moderată ($r = 0,44$, $p = 0,02$), indicând o variabilitate mai mare. Nivelurile NT-proBNP pot fluctua în funcție de statusul volemic și compensarea clinică. Scăderea NT-proBNP poate fi interpretată ca un biomarker timpuriu al reducerii stresului cardiac și al descărcării ventriculare datorate inhibării SGLT2.
- eGFR – A fost observată o corelație puternică ($r = 0,75$, $p < 0,001$), reflectând stabilitatea funcției renale. Deși dapagliflozina determină inițial o scădere tranzitorie a presiunii intraglomerulare (cu o mică reducere a eGFR), pe termen lung aceasta pare să aibă un efect nefroprotector în IC-FER.
- Sodiu seric – Corelație moderată ($r = 0,55$, $p < 0,01$). Deoarece dapagliflozin promovează diureza osmotică fără a induce hiponatremie semnificativă, rezultatele sugerează o bună stabilitate electrolitică.
- Potasiu seric – Corelație moderată ($r = 0,62$, $p < 0,001$), susținând profilul de siguranță al dapagliflozinei în ceea ce privește homeostazia potasiului. Nu au fost raportate evenimente semnificative de hiperpotasemie sau hipopotasemie.

La reevaluarea la 6 luni, tratamentul cu empagliflozin a fost asociat cu o scădere semnificativă statistic a tensiunii arteriale sistolice, de la $134,5 \pm 20,6$ mmHg la $130,5 \pm 10,5$ mmHg ($p = 0,001$).

Frecvența cardiacă a scăzut, de asemenea, moderat, dar semnificativ, de la $71,6 \pm 12,3$ bpm la $70,1 \pm 10,4$ bpm ($p = 0,03$).

Deși IMC-ul a scăzut de la $30,2$ ($25,6$ – $34,2$) kg/m² la $29,1$ ($25,2$ – $33,0$) kg/m², această modificare nu a fost semnificativă statistic ($p = 0,44$). În mod similar, modificările glicemiei a jeun (de la $99 \pm 1,1$ mg/dL la $95 \pm 1,1$ mg/dL) și ale HbA1c (de la $13,0 \pm 1,8\%$ la $13,1 \pm 1,8\%$) nu au fost semnificative statistic ($p = 0,43$ și, respectiv, $p = 0,56$).

Funcția renală, evaluată prin eGFR, a prezentat o ușoară scădere de la $61,2 \pm 22,0$ mL/min/1,73 m² la $59,2 \pm 12,1$ mL/min/1,73 m², fără semnificație statistică ($p = 0,444$).

Notabil este faptul că nivelurile de NT-proBNP, un biomarker esențial al severității IC, au prezentat o scădere semnificativă statistic de la 835 (545–990) pg/mL la 821 (541–980) pg/mL ($p = 0,005$), sugerând o posibilă îmbunătățire a stresului cardiac.

Profilul electroliților a rămas stabil, fără modificări semnificative în timp pentru sodiul și potasiul seric (sodiu: $p = 0,555$; potasiu: $p = 0,555$).

Acest studiu are ca scop evaluarea și compararea efectelor dapagliflozinei și empagliflozinei pe o perioadă de 6 luni la pacienții cu IC-FER, concentrându-se pe modificările parametrilor hemodinamici, markerilor metabolici, funcției renale, nivelurilor peptidului natriuretic și clasei funcționale NYHA.

La 6 luni, ambele grupuri (dapagliflozin și empagliflozin) au prezentat o reducere semnificativă a tensiunii arteriale sistolice și a frecvenței cardiace. Scăderea tensiunii arteriale sistolice a fost mai pronunțată în grupul tratat cu dapagliflozin ($125,6 \pm 9,1$ mmHg) comparativ cu empagliflozin ($130,5 \pm 10,5$ mmHg).

Valorile IMC, glicemia a jeun și HbA1c nu au prezentat diferențe semnificative nici în interiorul grupurilor, nici între acestea, indicând efecte similare în ceea ce privește controlul glicemic și ponderal pe durata tratamentului. Funcția renală, măsurată prin eGFR, a prezentat un declin nesemnificativ în ambele grupuri.

Nivelurile NT-proBNP, marker al severității IC, au fost reduse semnificativ în ambele grupuri, cu valori absolute ușor mai mici în grupul tratat cu dapagliflozin. Distribuția clasei NYHA s-a îmbunătățit ușor în ambele grupuri, însă modificările nu au fost semnificative statistic. Profilurile electroliților au rămas stabile, fără modificări semnificative în concentrațiile de sodiu sau potasiu seric.

În ansamblu, ambii inhibitori SGLT2 au demonstrat tendințe similare în ceea ce privește parametrii cardiovasculari și renali la 6 luni, cu rezultate ușor mai favorabile pentru dapagliflozin în ceea ce privește tensiunea arterială și NT-proBNP.

5.3.6. Discuții

Perspective asupra caracteristicilor clinice, paraclinice și ecocardiografice la pacienții cu IC-FER tratați cu inhibitori SGLT2 (dapagliflozină versus empagliflozină) pe o perioadă de 6 luni.

În grupul tratat cu dapagliflozin, toți parametrii au înregistrat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic și clinic: FEVS a crescut cu aproximativ 6%, GLS s-a îmbunătățit cu peste 2%, iar MAPSE cu 1,9 mm. Prin contrast, grupul tratat cu empagliflozină a prezentat îmbunătățiri mai modeste: LVEF a crescut cu 1,7%, GLS cu 0,8%, iar MAPSE cu 0,7 mm. Comparând cele două grupuri la 6 luni, dapagliflozin s-a dovedit superioară pentru toți cei trei parametri analizați (valorile p: 0,026, 0,032 și 0,015, respectiv). Aceste rezultate sugerează un impact potențial mai mare al dapagliflozinei asupra remodelării ventriculare stângi și a funcției longitudinale.

FEVS este cel mai frecvent utilizat parametru pentru definirea funcției sistolice și ghidarea deciziilor terapeutice în IC. Totuși, se știe că acest parametru este dependent de preîncărcare și postîncărcare, precum și de variabilitatea operatorului, ceea ce a dus la un interes crescut pentru măsurători mai sensibile precum GLS și MAPSE [19]. În cohorta noastră, ambii inhibitori SGLT2 au demonstrat îmbunătățiri semnificative statistic ale FEVS după șase luni, în concordanță cu rezultatele studiilor DAPA-HF și EMPEROR-Reduced, care au raportat îmbunătățiri ale funcției cardiace [20-21].

GLS este recunoscut ca un marker robust al deformării miocardice longitudinale și oferă valoare predictivă pentru prognosticul pacienților cu IC, independent de FEVS [22]. Îmbunătățirea observată a valorilor GLS în ambele grupuri, tratate cu dapagliflozin și empagliflozin, susține studiile anterioare care sugerează îmbunătățirea mecanicii miocardice datorită acestor agenți [22–23].

În studiul EMPEROR-Reduced, GLS a fost un parametru măsurat, însă nu s-a evidențiat o diferență semnificativă între grupul empagliflozin și grupul placebo [21], similar observațiilor noastre. Un alt studiu a evidențiat o îmbunătățire a GLS și LVEF în rândul populației diabetice cu IC-FEP, la 6 luni de urmărire, după administrarea de dapagliflozin sau empagliflozin [24]. Îmbunătățirea parametrilor de strain poate fi corelată cu reducerea

inflamației și fibrozării miocardice, precum și cu optimizarea metabolismului energetic la nivel cardiac.

Funcția miocardică longitudinală a VS, evaluată prin GLS, a fost identificată ca un indicator sensibil al alterărilor subtile precoce în performanța miocardică, fiind utilă în predicția evoluției în multiple afecțiuni cardiace și considerată superioară indicilor ecocardiografici tradiționali [24–28]. Utilitatea GLS în managementul pacienților cu insuficiență cardiacă, în asociere cu stadializarea IC, a fost larg documentată [25]. La pacienții cu IC, GLS este un instrument valoros pentru a detecta disfuncția subclinică a ventriculului stâng, permițând identificarea pacienților cu risc crescut de progresie către stadii mai severe de IC și oferind informații detaliate despre severitatea bolii și prognostic.

În studiul nostru, îmbunătățirea funcției sistolice a ventriculului stâng, evidențiată prin FEVS, GLS și MAPSE după administrarea de dapagliflozin sau empagliflozin la o populație non-diabetică cu IC-FER, la 6 luni, reprezintă un instrument foarte valoros în evaluarea eficienței terapiei. Comparând dapagliflozin cu empagliflozin la pacienții cu IC-FER, ambele medicamente din clasa SGLT2 au demonstrat profiluri cardiovasculare și metabolice favorabile pe o perioadă de 6 luni. S-au observat îmbunătățiri ale tensiunii arteriale sistolice, ale nivelurilor NT-proBNP și ale statusului funcțional în ambele grupuri de tratament, în concordanță cu beneficiile raportate anterior în marile studii randomizate [20–21].

6. Evaluarea mortalității cardiovasculare și de toate cauzele, precum și a ratelor de spitalizare la pacienții cu IC-FER tratați cu inhibitori SGLT2 (dapagliflozin versus empagliflozin) pe o perioadă de urmărire de 6 luni

6.1. Introducere

IC-FER continuă să reprezinte o povară majoră pentru sistemele de sănătate la nivel global, fiind caracterizată prin morbiditate și mortalitate semnificative, precum și prin spitalizări frecvente. Inhibitorii SGLT2, precum dapagliflozin și empagliflozin, au

demonstrat beneficii cardiovasculare remarcabile, incluzând îmbunătățirea funcției ventriculului stâng și reducerea ratelor de spitalizare și mortalitate la pacienții cu IC-FER, indiferent de statusul diabetic.

Acest studiu își propune să evalueze rata de mortalitate cardiovasculară și de toate cauzele, precum și rata de spitalizare la pacienții cu IC-FER tratați cu dapagliflozin sau empagliflozin, pe o perioadă de urmărire de 6 luni. Prin această analiză comparativă, urmărim să aducem informații valoroase privind utilizarea optimă a inhibitorilor SGLT2 în managementul actual al IC.

Ipoteza de lucru formulată este următoarea:

Evaluarea mortalității cardiovasculare și de toate cauzele, precum și a ratelor de spitalizare la pacienții cu IC-FER tratați cu inhibitori SGLT2 (dapagliflozin versus empagliflozin) pe o perioadă de urmărire de 6 luni.

Pentru evaluarea acestei ipoteze de lucru, au fost formulate următoarele obiective specifice:

1. Compararea ratei de mortalitate cardiovasculară între pacienții cu IC-FER tratați cu dapagliflozin și cei tratați cu empagliflozin, pe o perioadă de 6 luni.
2. Evaluarea ratelor de mortalitate de toate cauzele în ambele grupuri de tratament după 6 luni de terapie.
3. Evaluarea și compararea ratelor de spitalizare (atât legate de IC, cât și de toate cauzele) între cele două grupuri de tratament pe parcursul celor 6 luni de urmărire.

6.2. Materiale și metode

Studiul 2, care constituie o componentă centrală a prezentei teze, a inclus o cohortă de 162 de pacienți diagnosticați cu IC-FER care erau în viață la reevaluarea la 6 luni după includerea inițială. Acești pacienți au fost selectați pe baza statutului de supraviețuire la momentul de 6 luni, pentru a permite o analiză comparativă

cuprinzătoare a rezultatelor terapeutice asociate tratamentului cu inhibitori SGLT2 (dapagliflozin versus empagliflozin).

Rezultatul primar a fost mortalitatea cardiovasculară (CV), definită ca deces cauzat de insuficiență cardiacă acută, aritmie, infarct miocardic sau accident vascular cerebral. Evenimentul trebuia să fie clar atribuit unei cauze cardiovasculare de către medicii curanți sau confirmat prin documente oficiale.

Datele au fost analizate utilizând SPSS versiunea 26.0. Variabilele continue au fost prezentate ca medie $\pm$ deviație standard sau ca mediană și interval interquartil (IQR), în funcție de distribuție. Normalitatea distribuției a fost evaluată folosind testele Shapiro-Wilk și Kolmogorov-Smirnov. Analiza comparativă a utilizat teste t, teste Mann-Whitney U, teste chi-pătrat sau testul exact Fisher, după caz. O valoare $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă statistic.

6.3. Rezultate

În acest studiu, am evaluat incidența spitalizărilor asociate IC pe o perioadă de 6 luni în două grupuri de tratament: dapagliflozin și empagliflozin.

Dintre cei 80 de pacienți tratați cu dapagliflozin, 6,25% ($n=5$) au necesitat spitalizare pentru IC, în timp ce 93,75% nu au prezentat astfel de evenimente. În contrast, 3,66% ($n=3$) dintre cei 82 de pacienți tratați cu empagliflozin au fost spitalizați din cauza IC, iar 96,34% nu au avut nevoie de spitalizare.

1. Spitalizări asociate IC

- Grupul Dapagliflozin: 5 din 80 de pacienți (6,25%)
- Grupul Empagliflozin: 3 din 82 de pacienți (3,66%)
- Valoare $p = 0,48$

Deși o proporție ușor mai mare de pacienți din grupul dapagliflozin a fost spitalizată comparativ cu grupul empagliflozină, diferența nu a fost semnificativă statistic ($p > 0,05$). Acest lucru sugerează că ambii inhibitori SGLT2 au avut un efect similar în reducerea spitalizărilor legate de IC în această cohortă.

2. Spitalizări de toate cauzele

- Grupul Dapagliflozin: 8 din 80 de pacienți (10,00%)
- Grupul Empagliflozin: 5 din 82 de pacienți (6,10%)
- Valoare $p = 0,40$

3. Mortalitate cardiovasculară și de orice cauză

- **Ambele grupuri:** 0 decese raportate

Nu au fost înregistrate decese de cauză cardiovasculară sau de orice altă cauză în niciunul dintre cele două grupuri pe parcursul perioadei de urmărire de 6 luni. Deși acest rezultat este încurajator și susține profilul de siguranță al inhibitorilor SGLT2 la pacienții cu IC-FER fără diabet, el trebuie interpretat cu prudență. Durata relativ scurtă a urmăririi și dimensiunea modestă a eșantionului pot limita capacitatea de a detecta evenimente rare, dar semnificative din punct de vedere clinic, precum mortalitatea. Sunt necesare studii pe termen lung și pe eșantioane mai mari pentru a confirma aceste rezultate și pentru a evalua beneficiile asupra supraviețuirii pe termen lung.

Ratele totale de spitalizare au fost ușor mai mari în grupul tratat cu dapagliflozin; cu toate acestea, diferența nu a atins pragul de semnificație statistică. Acest rezultat indică faptul că ambele medicamente pot oferi o protecție comparabilă împotriva spitalizărilor generale la pacienții cu IC-FER.

De asemenea, în lotul de studiu, pacienții cu IC-FER, aflați în tratament cu inhibitori de SGLT2, nu au avut loc decese. Rata de mortalitate a fost 0% în ambele loturi.

6.4. Discuții

Studiul DAPA-HF a fost printre primele care a demonstrat beneficiul semnificativ al dapagliflozinei la pacienții cu IC-FER, evidențiind o reducere relativă a riscului cu 26% pentru criteriul compozit de agravare a IC sau deces cardiovascular comparativ cu placebo [20]. Similar, studiul EMPEROR-Reduced a arătat că empagliflozina a redus semnificativ riscul de deces cardiovascular sau spitalizare pentru IC cu 25% [21]. Aceste rezultate

constante au propulsat inhibitorii SGLT2 în terapia medicamentoasă ghidată de ghiduri pentru IC-FER.

Spitalizarea pentru IC este un eveniment critic care semnalează progresia bolii și o morbiditate crescută. Reducerea ratelor de spitalizare observată odată cu utilizarea inhibitorilor SGLT2 poate fi atribuită mai multor mecanisme, inclusiv natriurezei, diurezei osmotice, îmbunătățirii condițiilor de încărcare ventriculară, și reducerii fibrozării și inflamației cardiace. Este de remarcat faptul că atât dapagliflozina, cât și empagliflozina au demonstrat beneficii cu debut rapid, cu separarea precoce a curbelor de eveniment observată în primele săptămâni de la inițierea tratamentului.

În ceea ce privește decesul cardiovascular, mecanismele prin care inhibitorii SGLT2 oferă beneficii sunt multifactoriale. Dincolo de efectele hemodinamice, există tot mai multe dovezi privind îmbunătățirea metabolismului energetic miocardic, stimularea autofagiei și reducerea activității simpatice excesive. Acești factori contribuie colectiv la îmbunătățirea funcției miocardice și a supraviețuirii. Deși studiile individuale pot varia în magnitudinea efectului, metaanalizele susțin constant un beneficiu asupra mortalității în diverse populații de pacienți [29].

Vaduganathan și colab. [162] au oferit perspective esențiale asupra beneficiilor pe termen lung ale dapagliflozinei la pacienții cu IC-FER. În studiul lor de modelare, au estimat beneficiile asupra duratei de viață ale acestei terapii, demonstrând că inițierea timpurie ar putea duce la câștiguri substanțiale în speranța de viață și ani de viață ajustați calitativ. Mai precis, pacienții tratați cu dapagliflozină au câștigat în medie 1,1 ani suplimentari de viață fără spitalizări pentru IC sau deces cardiovascular, comparativ cu terapia standard [30].

O metaanaliză importantă realizată de Cardoso și colab. [163], care a evaluat peste 20.000 de pacienți din 15 studii clinice randomizate, a demonstrat o reducere semnificativă a mortalității de toate cauzele și a mortalității cardiovasculare prin utilizarea inhibitorilor SGLT2. În plus, riscul relativ de spitalizare pentru IC a fost semnificativ redus. Aceasta confirmă faptul că inhibitorii SGLT2 nu doar ameliorează simptomatologia, ci influențează pozitiv și rezultatele clinice pe termen lung [31].

Rezultatele noastre sunt în concordanță cu aceste date, demonstrând rezultate favorabile atât cu dapagliflozin, cât și cu empagliflozin în reducerea spitalizărilor și a decesului cardiovascular la urmărirea de 6 luni la pacienții cu IC-FER.

7. Identificarea și analiza comparativă a efectelor adverse asociate tratamentului cu inhibitori SGLT2 (dapagliflozin versus empagliflozin) la pacienții cu IC-FER pe o perioadă de 6 luni

Deși ambele substanțe active, dapagliflozin și empagliflozin, împărtășesc un mecanism de acțiune similar – promovarea glucosuriei și natriurezei – diferențele în farmacodinamie, demografia pacienților și comorbiditățile pot influența incidența efectelor adverse. Printre reacțiile raportate se numără infecțiile genito-urinare, depleția de volum, evenimentele renale și, mai rar, hipoglicemia și fracturile [32]. Deși, în general, rare, aceste evenimente pot influența aderența la tratament și rezultatele clinice, mai ales la pacienții cu diabet zaharat sau boală cronică de rinichi.

Acest studiu a urmărit evaluarea și compararea frecvenței și corelațiilor clinice ale efectelor adverse asociate cu dapagliflozin și empagliflozin pe o perioadă de urmărire de 6 luni la pacienți cu IC-FER. O atenție specială a fost acordată diferențelor de gen în ceea ce privește evenimentele genito-urinare, precum și relației dintre funcția renală și incidența evenimentelor adverse.

Următoarea ipoteză de lucru specifică a fost formulată:

Există diferențe semnificative în incidența efectelor adverse între dapagliflozin și empagliflozin la pacienții cu IC-FER pe parcursul a 6 luni de tratament?

Pentru a evalua această ipoteză de lucru, au fost formulate următoarele obiective specifice:

Compararea incidenței și tiparul efectelor adverse asociate cu dapagliflozin și empagliflozia pe o perioadă de 6 luni la pacienții cu IC-FER.

7.2. Material și metodă

Studiul 3, un element fundamental al acestei teze, a inclus o cohortă de 162 de pacienți diagnosticați cu IC-FER care au supraviețuit până la momentul de urmărire de 6 luni de la includerea inițială. Acești participanți au fost selectați pe baza statutului lor de supraviețuire la intervalul de 6 luni, pentru a facilita o investigație comparativă riguroasă a rezultatelor terapeutice asociate tratamentului cu inhibitori SGLT2 (dapagliflozin 10 mg/zi versus empagliflozin 10 mg/zi).

Următoarele efecte adverse au fost urmărite:

- Infecții genitale
- Infecții ale tractului urinar (ITU), inclusiv cazurile asimptomatice
- Hipoglicemie (glicemie documentată <70 mg/dL sau asimptomatică)
- Depleție de volum sau hipotensiune (simptomatică, cu sau fără tensiune sistolică <90 mmHg documentată – asimptomatică)
- Evenimente renale (scădere bruscă a eGFR $\geq 30\%$ sau diagnostic clinic de injurie renală acută)
- Fracturi

Au fost efectuate analize pe subgrupuri specifice de sex pentru infecțiile genitale și ITU.

Statisticile descriptive au fost utilizate pentru a rezuma caracteristicile de bază și frecvențele efectelor adverse. Variabilele categoriale au fost exprimate ca număr și procent, iar variabilele continue ca medii $\pm$ deviații standard sau mediane cu intervale intercuartile, după caz. Comparările între grupuri au fost realizate utilizând testul Chi-

pătrat sau testul exact Fisher pentru variabilele categoriale, iar testul t Student sau testul Mann–Whitney U pentru variabilele continue.

Au fost efectuate analize pe subgrupuri pentru a evalua diferențele bazate pe sex în ceea ce privește ratele de infecție și asocierea dintre eGFR la momentul inițial și evenimentele renale. Corelația Pearson și regresia logistică au fost utilizate pentru a explora asocierile dintre variabilele continue și efectele adverse. Pentru procesarea statistică au fost utilizate următoarele programe: SPSS versiunea 26.0 și STATISTICA versiunea 8. O valoare $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă statistic.

7.3. Rezultate

Evenimentele renale și fracturile nu au fost raportate în niciunul dintre grupuri. Hipoglicemia asimptomatică și depleția de volum au fost rare și au apărut cu rate similare în ambele grupuri.

Infecțiile genitale au fost raportate mai frecvent la femeile tratate cu dapagliflozin (22,7%) comparativ cu empagliflozin (14,3%), deși această diferență nu a fost semnificativă statistic. Toate cazurile au fost asimptomatice. În mod similar, ITU au fost înregistrate doar la bărbați, cu o frecvență ușor mai mare în grupul tratat cu dapagliflozin, dar fără a atinge semnificație statistică.

Aceste tendințe susțin utilizarea continuă a ambilor agenți, cu atenție la educația pacientului și monitorizarea de rutină.

7.4. Discuții

În acest studiu, am evaluat profilul de siguranță al celor doi inhibitori SGLT2 utilizați pe scară largă — dapagliflozin și empagliflozin — într-o populație non-diabetică cu IC-FER. Deși ambele medicamente au demonstrat o tolerabilitate favorabilă pe o perioadă de tratament de 6 luni, rezultatele noastre oferă perspective importante asupra tiparelor de

evenimente adverse specifice sexului și ajută la contextualizarea siguranței în rândul pacienților non-diabetici cu IC-FER în practică reală.

Una dintre principalele observații a fost apariția infecțiilor genitale, în special la paciențele tratate cu dapagliflozin. Deși toate cazurile au fost asimptomatice și nu au necesitat întreruperea tratamentului, frecvența acestor infecții a fost mai mare la femei și, numeric, mai ridicată în grupul tratat cu dapagliflozin comparativ cu cel cu empagliflozin. Această constatare este în concordanță cu rapoartele anterioare din studii de amploare precum DAPA-HF și EMPEROR-Reduced, unde infecțiile genitale au fost raportate mai frecvent la femei, indiferent de statusul glicemic [20-21]. Este important de menționat că, în cohorta noastră non-diabetică, absența hiperglicemiei sugerează că inhibarea SGLT2 în sine poate crea un mediu urogenital favorabil colonizării ușoare fungice sau bacteriene, în special la femei.

Un aspect notabil este că un pacient inclus inițial în cohorta noastră a dezvoltat ulterior un abces renal în timp ce urma tratament cu dapagliflozin. Acest caz a fost raportat separat în literatura de specialitate, datorită prezentării neobișnuite la un individ non-diabetic, fără factori de risc urinari sau renali preexistenți și a fost exclus din studiul nostru [32].

În contrast, ITU au fost înregistrate exclusiv la pacienți de sex masculin în cohorta noastră, cu o rată ușor mai mare în grupul tratat cu empagliflozin. Această constatare diferă de studiile anterioare, unde incidența ITU era fie comparabilă între sexe, fie mai mare la femei. De exemplu, studiile EMPEROR-Preserved [33] și CANVAS [34] au arătat diferențe minime privind riscul de ITU, iar majoritatea evenimentelor au fost ușoare. Predominanța masculină unică observată în setul nostru de date ar putea reflecta distribuția pe sexe a eșantionului sau subraportarea bacteriuriei asimptomatice la femei.

Depleția de volum și evenimentele adverse renale au fost rare, fără ca vreun pacient să experimenteze hipotensiune arterială semnificativă clinic sau leziuni acute renale. Aceste rezultate sunt în concordanță cu studiile DAPA-CKD [35] și EMPA-KIDNEY [36], în care s-au observat scăderi tranzitorii ale eGFR la inițierea tratamentului, dar fără afectare renală pe termen lung. Rezultatele noastre susțin siguranța renală a inhibitorilor SGLT2, chiar și la pacienții cu IC-FER și fără diabet. Hipoglicemia și fracturile nu au fost raportate în populația noastră. Incidența scăzută a hipoglicemiei este de așteptat, având în vedere că

niciun participant nu avea diabet și nici nu era tratat cu insulină sau derivați de sulfoniluree.

Studii anterioare, inclusiv CREDENCE [37] și DECLARE-TIMI 58 [29], au arătat, de asemenea, un risc scăzut de hipoglicemie când inhibitorii SGLT2 sunt utilizați fără alte medicamente hipoglicemizante. În plus, nu au fost observate fracturi, ceea ce este încurajator, având în vedere îngrijorările ridicate în cadrul programului CANVAS referitoare la canagliflozin [34].

Deși niciuna dintre diferențele în ceea ce privește evenimentele adverse între dapagliflozin și empagliflozin nu a atins semnificație statistică, tendințele observate — cum ar fi o rată mai mare de infecții genitale la femeile tratate cu dapagliflozin și ITU la bărbații tratați cu empagliflozin — pot fi relevante în practica clinică. Aceste observații subliniază importanța evaluării individualizate a riscului, consilierii pacientului și monitorizării simptomatice, în special la pacienții cu risc crescut pentru complicații genito-urinare [38-39].

Per ansamblu, incidența redusă și natura ușoară a evenimentelor adverse în această cohortă non-diabetică cu IC-FER confirmă siguranța tratamentului cu dapagliflozin și empagliflozin. Aceste constatări contribuie la acumularea de dovezi care susțin utilizarea inhibitorilor SGLT2 într-un spectru larg de pacienți cu IC, indiferent de statusul glicemic, și subliniază necesitatea monitorizării specifice pe sexe a efectelor adverse în practica clinică.

Concluzii și Contribuții personale

Concluzii

Studiul clinic „SGLT2 inhibitors and New Frontiers in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction”, efectuat pe un lot de 162 de pacienți cu IC-FER, în tratament cu inhibitori SGLT2 (Dapagliflozin sau Empagliflozin), evaluați clinic, biologic, ecocardiografic a evidențiat următoarele:

1. Atât dapagliflozin, cât și empagliflozin au demonstrat reduceri semnificative ale nivelurilor de NT-proBNP după 6 luni de terapie la pacienții cu IC-FER. Deși

reducerea a fost numeric mai accentuată în grupul tratat cu dapagliflozin, diferența dintre grupuri nu a fost semnificativă statistic ($p > 0.05$). Aceste rezultate susțin efectele natriuretice și anti-congestive ale inhibitorilor SGLT2 chiar și la pacienții cu IC-FER fără diabet.

2. Parametrii ecocardiografici au indicat o tendință de îmbunătățire a funcției ventriculare stângi, cu modificări favorabile ale FEVS. Aceste îmbunătățiri structurale susțin potențialul de remodelare inversă al inhibitorilor SGLT2.
3. Dincolo de măsurătorile tradiționale ale funcției sistolice, acest studiu a investigat și evoluția funcției longitudinale miocardice prin analiza strain-ului ecocardiografic. Atât MAPSE, cât și GLS au prezentat modificări favorabile la 6 luni în ambele grupuri de tratament, indicând o remodelare inversă timpurie.
4. Îmbunătățirile observate ale MAPSE și GLS indică proprietăți cardioprotectoare ale inhibitorilor SGLT2, prin reducerea stresului parietal, îmbunătățirea energiei miocardice sau modularea fibrozării miocardice. Acești markeri ecocardiografici pot constitui instrumente utile adiționale pentru monitorizarea răspunsului la terapie la pacienții cu IC-FER fără diabet zaharat.
5. Capacitatea funcțională, evaluată prin clasa NYHA, s-a îmbunătățit în ambele grupuri de tratament, fără diferențe semnificative între dapagliflozin și empagliflozin. Majoritatea pacienților au trecut de la clasa NYHA III la clasa II în decurs de 6 luni, ceea ce susține un control mai bun al simptomelor și al toleranței la efort.
6. În grupul tratat cu dapagliflozin, tensiunea arterială sistolică medie a scăzut cu 2,4 mmHg, iar în grupul empagliflozin cu 1,9 mmHg. Aceste scăderi nu au fost semnificative statistic ($p > 0.05$), sugerând că ambele medicamente sunt sigure din punct de vedere hemodinamic la pacienții stabili cu IC-FER non-diabetici.
7. Rata generală a evenimentelor adverse a fost redusă în studiul nostru. Cele mai frecvente au fost infecțiile genitale asimptomatice și ITU. Infecțiile genitale au fost mai frecvente la femeile tratate cu dapagliflozin (22,7%), iar ITU asimptomatice au fost ușor mai frecvente la bărbații tratați cu empagliflozin (6,6%), fără semnificație statistică ($p = 0.1682$ și $p = 0.3914$).
8. În cadrul studiului nostru nu au fost raportate cazuri de hipoglicemie, depleție devolum, fracturi sau deteriorări renale care să necesite întreruperea tratamentului.
9. Important, nu au fost înregistrate decese cardiovasculare sau de orice cauză pe parcursul perioadei de observație de 6 luni în niciunul dintre grupurile de tratament.

Această absență a mortalității este remarcabilă, în special având în vedere diagnosticul inițial de IC-FER, o afecțiune asociată în mod tradițional cu o morbiditate și mortalitate semnificative.

În concluzie, atât dapagliflozin, cât și empagliflozin sunt opțiuni sigure, eficiente și bine tolerate pentru pacienții non-diabetici cu IC-FER. Concluziile acestei teze oferă instrumente clinice practice și date noi care pot ghida personalizarea terapiei, îmbunătăți selecția pacienților și optimiza strategiile de management pe termen lung în IC-FER.

Contribuții personale

Până în prezent, puține studii au comparat în mod direct profilurile de evenimente adverse ale dapagliflozinei și empagliflozinei în afara populațiilor cu diabet. Această cercetare reprezintă una dintre primele comparații structurate axate exclusiv pe pacienții non-diabetici cu IC-FER.

A fost creat un algoritm clinic de monitorizare post-inițiere a tratamentului cu inhibitori SGLT2 (de exemplu, când trebuie verificate eGFR-ul, electroliții sau realizat screening-ul pentru infecții genitale), împreună cu un program de urmărire structurat destinat utilizării în ambulatoriile pentru IC.

De asemenea, a fost elaborat un protocol structurat de consiliere pentru prevenirea și gestionarea efectelor adverse cunoscute ale inhibitorilor SGLT2 la pacienții non-diabetici cu IC-FER. Acesta constituie un instrument util pentru echipele interdisciplinare (cardiologie, asistență medicală, nefrologie, urologie), menit să îmbunătățească aderența la tratament și să reducă riscul de întrerupere a terapiei.

Bibliografie selectivă:

1. McDonagh, Theresa A, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S Gardner, Andreas Baumbach, Michael Böhm, Haran Burri, et al. '2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure'. *European Heart Journal* 42, no. 36 (21 September 2021): 3599–3726.
2. Khan MS, Shahid I, Fonarow GC, Greene SJ. Classifying heart failure based on ejection fraction: imperfect but enduring. *Eur J Heart Fail* 2022;24:1154–7. Crossref | PubMed
3. Lund LH, Pitt B, Metra M. Left ventricular ejection fraction as the primary heart failure phenotyping parameter. *Eur J Heart Fail* 2022;24:1158–61. Crossref | PubMed
4. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, Lund LH. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2022;19:100–16.
5. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:352–80.
6. York MK, Gupta DK, Reynolds CF, et al. B-type natriuretic peptide levels and mortality in patients with and without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2079–88.
7. Guidelines for the diagnosis of heart failure. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1995;16:741–51.
8. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789–858.
9. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet* 2014;383:999–1008.
10. Seferovic PM, Vardas P, Jankowska EA, et al. The Heart Failure Association atlas: heart failure epidemiology and management statistics 2019. *Eur J Heart Fail* 2021;23:906–14. | PubMed
11. Najafi F, Jamrozik K, Dobson AJ. Understanding the 'epidemic of heart failure': a systematic review of trends in determinants of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009 May;11(5):472-9. [PubMed]
12. **Munteanu MA,** , Surabhi S, Lungu A, Lucia C, Camelia N, Emil T, Tiberiu NI. SGLT2 Inhibitor: an Emerging Pillar in Heart Failure Therapeutics? *Maedica* 2023.18.4.102.
13. Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiorenal outcomes in patients with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of 11 CVOTs.
14. Research C for DE and FDA Revises Labels of SGLT2 Inhibitors for Diabetes to Include Warnings about Too Much Acid in the Blood and Serious Urinary Tract Infections. FDA. Available online: (accessed on 27 March 2023).

15. **Munteanu Madalina Andreea**, Swarnkar Surabhi, Ciobotaru Lucia, Nicolae Camelia, Tufanoiu Emil, and Nanea Ioan Tiberiu. 'Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors: Harms or Unexpected Benefits?' *Medicina* 59, no. 4 (10 April 2023): 742. <https://doi.org/10.3390/medicina59040742>.
16. Oh J, Lee SH, Lee CJ, Kang SM. Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitors: a New Path for Heart Failure Treatment. *Korean Circ J* 2021;51:399-408.
17. Nelinson DS, Sosa JM, Chilton RJ. SGLT2 inhibitors: a narrative review of efficacy and safety.
18. 'WMA - The World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants'. Accessed 1 June 2025. .
19. Lang, Roberto M., Luigi P. Badano, Victor Mor-Avi, Jonathan Afilalo, Anderson Armstrong, Laura Ernande, Frank A. Flachskampf, et al. 'Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging'. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 16, no. 3 (March 2015): 233–71. .
20. McMurray, John J.V., Scott D. Solomon, Silvio E. Inzucchi, Lars Køber, Mikhail N. Kosiborod, Felipe A. Martinez, Piotr Ponikowski, et al. 'Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction'. *New England Journal of Medicine* 381, no. 21 (21 November 2019): 1995–2008. .
21. Packer, Milton, Stefan D. Anker, Javed Butler, Gerasimos Filippatos, Stuart J. Pocock, Peter Carson, James Januzzi, et al. 'Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure'. *New England Journal of Medicine* 383, no. 15 (8 October 2020): 1413–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>.
22. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(2):185–91.
23. Singh JSS, Mordi IR, Singh JS, McCrimmon RJ, Struthers AD, Lang CC. Mechanistic insights into the effect of SGLT2 inhibitors on left ventricular function. *Diabetologia.* 2020;63(3):511–21.
24. Russo, Vincenzo, Marco Malvezzi Caracciolo D'Aquino, Alfredo Caturano, Gabriella Scognamiglio, Enrica Pezzullo, Dario Fabiani, Carmen Del Giudice, et al. 'Improvement of Global Longitudinal Strain and Myocardial Work in Type 2 Diabetes Patients on Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Therapy'. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 82, no. 3 (September 2023): 196–200. .
25. Tanaka H. Utility of strain imaging in conjunction with heart failure stage classification for heart failure patient management. *J Echocardiogr.* 2019;17(1):17–24.
26. Gorcsan J 3rd, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(14):1401–13. 31. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2(5):356–64.
27. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart.* 2014;100(21):1673–80.
28. Mignot A, Donal E, Zaroui A, Reant P, Salem A, Hamon C, Monzy S, Rou daut R, Habib G, Laftte S. Global longitudinal strain as a major predictor of cardiac events in patients with depressed left ventricular function: a multicenter study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(10):1019–24

29. Wiviott, S.D.; Raz, I.; Bonaca, M.P.; Mosenzon, O.; Kato, E.T.; Cahn, A.; Silverman, M.G.; Zelniker, T.A.; Kuder, J.F.; Murphy, S.A.; et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019, 380, 347–357. [] []
30. Vaduganathan, Muthiah, Brian L. Claggett, Pardeep Jhund, Rudolf A. De Boer, Adrian F. Hernandez, Silvio E. Inzucchi, Mikhail N. Kosiborod, et al. 'Estimated Long-Term Benefit of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure'. *Journal of the American College of Cardiology* 80, no. 19 (November 2022): 1775–84.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.745>.
31. Cardoso, Rhanderson, Fabrissio P. Graffunder, Caique M.P. Ternes, Amanda Fernandes, Ana V. Rocha, Gilson Fernandes, and Deepak L. Bhatt. 'SGLT2 Inhibitors Decrease Cardiovascular Death and Heart Failure Hospitalizations in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis'. *EClinicalMedicine* 36 (June 2021): 100933.
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100933>.
32. **Munteanu Madalina Andreea**, Camelia Nicolae, Andreea Rusescu, Nicolae Paun, and Tiberiu Ioan Nanea. 'Renal Abscess Associated with SGLT2 Inhibitors Administration in Heart Failure Without Other Previous Risk Factors: A Case Report'. *Biomedicines* 13, no. 2 (6 February 2025): 389. .
33. Anker, Stefan D., Javed Butler, Gerasimos Filippatos, João P. Ferreira, Edimar Bocchi, Michael Böhm, Hans-Peter Brunner-La Rocca, et al. 'Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction'. *New England Journal of Medicine* 385, no. 16 (14 October 2021): 1451–61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.
34. Neal, Bruce, Vlado Perkovic, Kenneth W. Mahaffey, Dick De Zeeuw, Greg Fulcher, Ngozi Erond, Wayne Shaw, Gordon Law, Mehul Desai, and David R. Matthews. 'Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes'. *New England Journal of Medicine* 377, no. 7 (17 August 2017): 644–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.
35. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436–1446.
36. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, von Eynatten M, Staplin N, Hauske SJ, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117–127.
37. Ujjawal, A.; Schreiber, B.; Verma, A. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) in kidney transplant recipients: What is the evidence? *Ther. Adv. Endocrinol.* 2022, 13, 204201882210900.
38. **Munteanu MA**, Nicolae C, Dragomiristeanu G, Lungu A, Irina A, Ionita D, Cacoveanu MC, Munteanu AE, Nanea TI. Evaluating the complications and risk of urosepsis after flexible ureteroscopy in a Sodium Glucose cotransporter-2 inhibitors population with Heart Failure with reduced Ejection Fraction. *Maedica* 2025.
39. **Munteanu MA**, Nicolae C, Rusescu A, Paun N, Nanea TI. Renal Abscess Associated with SGLT2 Inhibitors Administration in Heart Failure Without Other Previous Risk Factors: A Case Report. *Biomedicines* 2025;13:389.

Lista cu lucrările științifice publicate

1. Munteanu MA, Nicolae C, Rusescu A, Paun N, Nanea TI. Renal Abscess Associated with SGLT2 Inhibitors Administration in Heart Failure Without Other Previous Risk Factors: A Case Report. *Biomedicines* 2025;13:389.

2. **Munteanu MA**, Surabhi S, Lucia C, Camelia N, Emil T, Tiberiu NI. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors: Harms or Unexpected Benefits? *Medicina* 2023;59:742. <https://doi.org/10.3390/medicina59040742>.
3. **Munteanu MA**, , Surabhi S, Lungu A, Lucia C, Camelia N, Emil T, Tiberiu NI. SGLT2 Inhibitor: an Emerging Pillar in Heart Failure Therapeutics? *Maedica* 2023.18.4.102. <https://doi.org/10.26574/maedica.2023.18.4.102>.
4. **Munteanu MA**, Nicolae C, Dragomiristeanu G, Lungu A, Irina A, Ionita D, Cacoveanu MC, Munteanu AE, Nanea TI. Evaluating the complications and risk of urosepsis after flexible ureteroscopy in a Sodium Glucose cotransporter-2 inhibitors population with Heart Failure with reduced Ejection Fraction. *Maedica* 2025.
5. **Munteanu MA**, Gheorghe G, Stanescu AMA, Bratu OG, Diaconu C. What is new regarding the treatment of dyslipidemia in the 2019 European Society of Cardiology Guidelines? *Arch Balk Med Union*. 2019;53(4):749-752.
6. **Munteanu MA**, Gheorghe G, Stanescu AMA, Bratu OG, Bacalbasa N, Neagu TP, Diaconu CC. Chronic heart failure and diabetes mellitus: two unsuitable matched partners. *ArchBalkMedUnion*. 2020;55(1):128133).<https://doi.org/10.31688/ABMU.2020.55.1.15>.

Capitole de carte:

1. **Munteanu M. Andreea**, C. Diaconu. „Progrese in managementul insuficientei cardiace”. *INSUFICIENTA CARDIACA SI COMORBIDITATI*. Viata Medicala. Editura MEDICHUB MEDIA, Bucuresti, 2020. ISBN 978-606-94854-2-2.
2. **M.A.Munteanu**, C. Nicolae, T.I. Nanea. „Principii de diagnostic in Miocardita Infectioasa”. *Provocarea teoriei in practica medicala curenta*. Editia a V-a. Editura „GR. T. POPA”, U.M.F. IASI, 2019. ISBN 978-606-544-607-6.