

PROSPECTS

IN PHARMACEUTICAL SCIENCES

Prospects in Pharmaceutical Sciences, 22(3), 225-232
<https://prospects.wum.edu.pl/>

Review

SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER2 INHIBITORS IN HEART FAILURE

Wojciech Kaźmierski¹, Jakub Jurek¹, Paulina Lis², Anna Lis², Anna Ziobro⁴,
Mateusz Ziomek³, Katarzyna Camlet⁴, Kinga Kocur⁵

¹ Faculty of Medicine and Health Sciences, Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University, 30-705, Krakow, Poland.

² Leszek Giec Upper-Silesian Medical Centre of the Medical University of Silesia in Katowice, 40-635 Katowice, Poland.

³ Military Institute of Medicine - National Research Institute, 04-141, Warsaw, Poland.

⁴ District Hospital in Zakopane, 34-500, Zakopane, Poland.

⁵ District Hospital in Oświęcim, 32-600, Oświęcim, Poland.

* Correspondence, e-mail: wkazmierski97@gmail.com

Received: 01.07.2024 / Accepted: 03.09.2024 / Published: 27.09.2024

ABSTRACT

Heart failure (HF) is a serious problem in a modern world, with increasing prevalence among ageing populations. The use of sodium-glucose cotransporter2 (SGLT2) inhibitors, originally intended to treat type 2 diabetes, has revolutionised the treatment of HF. In this review article, we present the latest evidence on the mechanism of action of SGLT2 inhibitors, also called flosins, in HF. The primary mechanism of action of flosins is to reduce glucose reabsorption from glomerular filtration in the proximal renal tubule with a concomitant reduction in sodium reabsorption, leading to urinary glucose excretion and osmotic diuresis. Based on experimental findings, several pleiotropic effects of SGLT2 inhibitors have been proposed. Mechanisms also include regulation of inflammatory and oxidative pathways along with improved endothelial function. Recent multicentre studies of SGLT2 inhibitors have shown that they reduce hospitalisations for heart failure after their use, regardless of type 2 diabetes and the degree of cardiac systolic dysfunction.

KEYWORDS: Inhibitors SGLT2, Heart failure, Cardiology

Article is published under the CC BY license.

1. Wstęp

Obserwowany wzrost zachorowań na niewydolność serca (heart failure - HF) jest charakterystyczny dla coraz bardziej starzejących się populacji, obciążonych chorobami sercowo-naczyniowymi (cardiovascular disease - CVD) [1]. Zachorowalność na HF rośnie z wiekiem i szacuje się, że ryzyko to dotyczy ok. 28,5% kobiet oraz 33% mężczyzn powyżej 55 roku życia [2].

Mimo stałego postępu leczenia rokowanie w HF obciążone jest wysokim odsetkiem śmiertelności, ponieważ ok. 40% chorych umiera w ciągu 5 lat od pierwszej hospitalizacji z powodu HF. Charakterystycznym przebiegiem tej choroby jest skłonność do zaostrzeń często wymagających hospitalizacji. Ponad połowa chorych z HF w Polsce wymaga ponownej hospitalizacji, a około 25% wraca do szpitala przed upływem miesiąca od wypisu [3,4]. Stały postęp w leczeniu CVD w ostatnich latach spowodował zmniejszenie

śmiertelności w tej grupie badanych. Nie dotyczy on niestety redukcji zgonów z powodu HF [5,6]. Prognozuje się, że liczba osób z nowo rozpoznaną HF nadal będzie rosła w najbliższych latach [7].

W Polsce istotnym problemem u osób z HF jest konieczność ponownych hospitalizacji. Ich najczęstszym powodem, zwłaszcza u osób po 65 r.ż., jest postęp choroby [4]. Kolejne zaostrzenia HF prowadzą najczęściej do pogarszania się stanu zdrowia i skrócenia długości życia [8].

W Polsce umiera ponad 10% chorych leczonych szpitalnie z powodu HF w ciągu roku od wypisu [4,8].

W ostatnich latach nadzieją na poprawę skuteczności leczenia HF stały się inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2). Ta stosunkowo nowa grupa leków zleczanych w niewydolności serca stanowi duży krok naprzód w leczeniu HF.

1.1. Działanie inhibitorów SGLT2.

SGLT to białka kanałowe, które uczestniczą w transporcie glukozy, ale również jonów i aminokwasów. Receptory SGLT2 są głównie zlokalizowane w nerkach, w mniejszej liczbie obecne w trzustce i OUN. Receptor SGLT2 jest białkiem aktywnie uczestniczącym w transporcie glukozy oraz jonów sodowych. Odpowiada za blisko 90% wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Inhibitory receptora SGLT2 (SGLT2I) zwane flozynami zmniejszają wchłanianie zwrotne glukozy w proksymalnym kanalikule nerkowym z jednoczesnym zmniejszeniem reabsorpcji sodu. Ten relatywnie prosty mechanizm działania powoduje zwiększone wydalanie glukozy z moczem oraz wtórnie nasila diurezę osmotyczną. Ostatecznym efektem inhibitorów receptora SGLT2 jest poprzez obniżenie tzw. proggu nerkowego dla glukozy wywołanie glukozurii. Fizjologicznie glukoza w moczu pojawia się gdy jej stężenie we krwi wzrasta powyżej 180-200 mg/dl. Przyjmowanie flozyn sprawia, że glukoza przenika do moczu już przy stężeniu 140 mg/dl lub niższym. Mechanizm działania SGLT2I w połączeniu z osmozą diuretyczną prowadzi do zmniejszenia hiperwolemii, obniżenia ciśnienia krwi oraz zmniejszenia obciążenia wstępnego i obciążenia następczego, co wtórnie może korzystnie wpływać na przebudowę serca i jej czynność rozkurczową [9].

Obecnie najczęściej stosowanymi w Polsce lekami będącymi inhibitorami receptora SGLT2 są dapagliflozyna i empagliflozyna. Oba preparaty zostały dopuszczone do leczenia cukrzycy typu II (DM2) przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration- FDA) i zarejestrowane w USA w 2014 roku. W podobnym czasie dokonano rejestracji w Unii Europejskiej.

2. Plejotropowe działanie inhibitorów receptora SGLT2.

Badania kliniczne opisują znamienne korzystny wpływ na zmniejszenie liczby hospitalizacji oraz poprawę rokowania u osób z HF leczonych flozynami. Uważa się, że ten relatywnie prosty efekt glukozuryczny flozyn jest uzupełniony dużo szerszym, korzystniejszym efektem typowym dla działań plejotropowych.

2.1. Poprawa hemodynamiki serca – działanie natriuretyczne

Inhibitory SGLT2 promują natriurezę wtórną do glikozurii. Standardowymi lekami w terapii HF są leki diuretyczne. Jednak konwencjonalne leki moczopędne różnią się działaniem od inhibitorów SGLT2. Ich działanie pobudza układ renina-angiotensyna-aldosteron oraz stymulację układu współczulnego [10].

Istnieją obserwacje, że inhibitory SGLT2 mogą preferencyjnie promować utratę płynu śródmiąższowego w przeciwieństwie do objętości osocza, czego nie zaobserwowano w przypadku konwencjonalnych diuretyków.

Wykazano, że dapagliflozyna dwukrotnie silniej zmniejsza objętości płynu śródmiąższowego niż diuretyki pętlowe. Korzystny wpływ na serce flozyn w porównaniu do konwencjonalnych leków moczopędnych jest spowodowany silniejszą regulacją objętości płynu śródmiąższowego oraz brakiem nadmiernej reakcji współczulnej [10,11].

2.2. Nadciśnienie tętnicze oraz wpływ na zmniejszenie sztywności tętnic.

Wiadomo, że inhibitory SGLT2 powodują obniżenie ciśnienia krwi tętniczej, przy czym w badaniach klinicznych odnotowano obniżenie wartości ciśnienia skurczowego jedynie o kilka mmHg. Tym korzystnym niewielkim wpływem na obniżenie ciśnienia krwi tętniczej nie można wyjaśnić obserwowanych pozytywnych efektów klinicznych w układzie sercowo-naczyniowym. W badaniach Chiltona i wsp. przyjęto hipotezę, że korzystny wpływ SGLT2I na układ sercowo-naczyniowy jest wynikiem ich wpływu na zmniejszenie ciśnienia fali tętna, co uznaje się za poprawę funkcji ściany naczyniowej [12].

W badaniu przeprowadzonym przez Solini i wsp. wykazano, że dapagliflozyna korzystnie modyfikuje opór naczyniowy, niezależnie od zmian ciśnienia tętniczego krwi [13]. Zauważono, że w możliwych mechanizmach leżących u podstaw poprawy funkcji śródbłonna po zastosowaniu flozyn jest ich korzystny wpływ na biodostępność tlenu azotu, aktywacja eNOS, a także tłumienie glikacji [14].

2.3. Optymalizacja metabolizmu serca – hipoteza oszczędnego serca.

Powstała hipoteza, że obserwowane w niewydolnym sercu zwiększone stężenia krążących ketonów mogą uczestniczyć w poprawie bilansu energetycznego serca. Tradycyjnie ketony powstają w hipoglikemii jako alternatywne źródło energii. Rzeczywiście, wykazano, że ketony wytwarzają więcej energii na jednostkę tlenu w porównaniu z kwasem tłuszczowym lub glukozą, co może mieć korzystny wpływ na bilans energetyczny w niewydolnym sercu [15].

W badaniach Nielsena i wsp. obserwowano, że u pacjentów ze schyłkową HF zwiększona jest regulacja poziomu ketonów. Podawanie ciał ketonowych poprawia pracę mięśnia sercowego bez w konsekwencji wzrostu zapotrzebowania mięśnia sercowego na energię. To doprowadziło do powstania „hipotezy oszczędnego serca”, zgodnie z którą niewydolne serce preferencyjnie metabolizuje ketony w celu poprawy wydajności energetycznej serca [14,16].

Istnieją silne przesłanki potwierdzających korzystny wpływ SGLT2I na gospodarkę energetyczną niewydolnego serca poprzez ich wpływ na stężenie krążących ketonów [16].

2.4. Modyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego

Stosowanie inhibitorów SGLT2 korzystnie modyfikuje kardiologiczne czynniki ryzyka, zmniejszając poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1C), zmniejszając wahania stężenia glukozy, obniżając stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi oraz wartości wskaźnika masy ciała (Body Mass Index - BMI) i ciśnienia tętniczego krwi [17].

Hiperglikemia jest znanym czynnikiem ryzyka CVD, a jej modyfikacja niewątpliwie zmniejsza ryzyko powstania i rozwój tych chorób. Na podstawie badania DAPA-HF wykazano, że korzystny wpływ SGLT2I, modyfikujący wyniki zdarzeń sercowo-naczyniowych, jest niezależny od obecności cukrzycy [18]. Otyłość, nadwaga oraz zwiększone BMI są niezależnymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [19].

Wykazano, że inhibitory SGLT2 powodują znaczącą redukcję masy ciała nie tylko poprzez zmniejszenie wolemii, ale także w mechanizmie redukcji masy tkanki tłuszczowej. Badania Santos-Gallego i wsp. wykazały

zmniejszenie objętości tkanki tłuszczowej po zastosowaniu empagliflozyny u osób z HF bez cukrzycy [20]. Podwyższenie stężenia kwasu moczowego w surowicy wiąże się z progresją CVD. Stosowanie leków z grupy SGLT2i powoduje umiarkowane zmniejszenie stężenia kwasu moczowego, ograniczone w grupie osób z niewydolnością nerek. Ten efekt przypuszczalnie nie wystarczy do wyjaśnienia jego wpływu na serce i jest prawdopodobnie efektem wtórnym, chociaż korzystnym [21]. Badania kliniczne wykazały, że podawanie flozyn powoduje zmiany ciśnienia krwi, obniżając ciśnienie skurczowe do 6 mmHg, co jest porównywalne z działaniem leków diuretycznych [22]. Spowodowany jest niewątpliwie łagodną natriurezą, ale mechanizm działania hipotensyjnego flozyn jest bardziej złożony. Dokonywać się może wielopoziomowo poprzez ich wpływ na redukcję masy ciała, hamowanie aktywacji układu współczulnego oraz poprawę funkcji śródbłonna i zmniejszenie sztywności tętnic [23].

Korzystny wpływ na funkcję nerek odnotowany w przypadku SGLT2i wydaje się przewyższać efekty uzyskane w wyniku leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny (angiotensin-converting enzyme inhibitors - ACEi) / inhibitorami receptora angiotensyny (angiotensin receptor blockers - ARB), ponieważ kontrola ciśnienia krwi (za pomocą ACEi/ARB) u pacjentów z cukrzycą nie zapobiega zaawansowanej niewydolności nerek. Dlatego wysuwa się sugestia, że poprawa funkcji nerek po zastosowaniu flozyn jest wynikiem szerszego ich oddziaływania na nerki niż tylko korekta ciśnienia krwi [22,24,25].

2.5 Działanie przeciwzapalne

Stany prozapalne mogą działać jako czynnik wywołujący negatywną przebudowę serca [26]. Stany zapalne i związany z nim stres oksydacyjny powodują dysfunkcję śródbłonna i sprzyjają wtórnie niekorzystnej przebudowie serca prowadząc do HF. Istnieją przesłanki, że inhibitory SGLT2 wywierają właściwości przeciwzapalne i kardioprotekcyjne [17].

Badania doświadczalne dowodzą zmniejszenia markerów zarówno stresu oksydacyjnego oraz stanu zapalnego, szczególnie ICAM, TNF- α oraz IL-18, IL-6 i IL-1 β , w obecności inhibitorów SGLT2 [27].

Również badania kliniczne wykazują redukcję prozapalnych biomarkerów. Podkreśla się rolę mechanizmu zmniejszonego stężenia adipokiny dzięki redukcji trzewnej tkanki tłuszczowej po podawaniu SGLT2i [21,23,28-31]. Analizowana jest również prozapalna rola kwasu moczowego [32]. W związku z tym inhibicja receptora SGLT2 i wtórnie zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy może pośrednio wspierać szlaki przeciwzapalne [33].

2.6 Hamowanie remodelingu oraz włóknienia mięśnia sercowego.

Włóknienie mięśnia sercowego leży u podstaw negatywnej przebudowy serca obserwowanej w każdej formie HF, przyczyniając się do przerostu serca, martwicy komórek i stanu zapalnego. Inhibitory receptora SGLT2 mogą bezpośrednio hamować ścieżki prozapalne odpowiedzialne za rozwój włóknienia serca i niekorzystną przebudowę serca w HF. W modelu doświadczalnym zawału serca wykazano, że dapagliflozyna działa hamująco

na reaktywne formy tlenu, zmniejszając naciekanie komórkami stanu zapalnego [34-36].

Wykazano korzystny wpływ SGLT2i na przerost mięśnia sercowego w oparciu o badanie MRI serca. W badaniu EMPA-HEART oceniającym wpływ empagliflozyny na masę lewej komory u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą tętnic wieńcowych wykazano w obserwacji sześciomiesięcznej, że empagliflozyna powodowała istotne zmniejszenie masy lewej komory (2,6 vs. 0,01 g/m²; 95% CI, od -5,9 do -0,81 g/m²; p = 0,01). W dodatkowych analizach wykazano, że zmiany masy lewej komory nie były powiązane ze zmianami ciśnienia krwi [37].

3. Przegląd aktualnego stanu wiedzy na podstawie badań klinicznych z inhibitorami SGLT2.

Inhibitory SGLT2 pierwotnie były pomyślane i zarejestrowane do stosowania w leczeniu cukrzycy typu 2. Już po kilku latach stosowania zaobserwowano dużo szerszy korzystny profil ich działania. Potwierdzono ich skuteczność w poprawie rokowania, jakości życia oraz zmniejszenie częstości hospitalizacji u chorych z cukrzycą z powodu HF. Było to podstawą do opublikowania w 2019 roku wytycznych opracowanych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) oraz Europejskie Towarzystwo Diabetologiczne (EASD) [38]. Pokazane w nich informacje, wskazując na ważną rolę SGLT2i u chorych z DM2 i obecnymi chorobami CVD, stanowią podstawę do wprowadzenia nowych schematów terapeutycznych.

Rola inhibitorów SGLT2 u chorych z DM2 z towarzyszącą chorobą CVD była analizowana na podstawie czterech dużych badań klinicznych - EMPA REG-OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 oraz CREDENCE [15,39-41]. Badania oceniały wpływ tej grupy leków w DM2 nie tylko pod kątem korzyści metabolicznych, ale także redukcji zdarzeń CVD. Badania wykonano w bardzo różnych populacjach.

W badaniu EMPA REG-OUTCOME zdecydowana większość badanych była obciążona chorobą sercowo-naczyniową, natomiast w badaniu DECLARE-TIMI 58 grupa badanych nie była jednorodna pod tym względem. U poniżej 40% badanych rozpoznano CVD, ale w grupie pozostałych osób włączonych do badania obserwowano obecność czynników ryzyka chorób CVD takich jak nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej czy palenie [39,41].

Historia badań nad lekami z grupy flozyn i ich korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy jest wręcz anegdotyczna. W pierwotnym zamiśle badania nad preparatami będącymi SGLT2i miały wykazać nie tyle korzyści z ich stosowania a jedynie potwierdzić bezpieczeństwo i brak niekorzystnych oddziaływań na układ sercowo-naczyniowy. Taki był wymóg rejestracyjny amerykańskiej Agencji Żywności i Leków, że wszystkie nowe doustne leki przeciwcukrzycowe przed dopuszczeniem do obrotu muszą przejść badania oceniające ich wpływ na bezpieczeństwo i obecność zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dlatego głównym celem badania EMPA REG-OUTCOME była ocena bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny u osób z chorobami CVD leczonymi z powodu DM2 [39].

Badanie EMPA REG-OUTCOME było badaniem wielośrodkiem, randomizowanym, (n = 7028), oceniającym obecność zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów

z cukrzycą i stwierdzoną chorobą układu krążenia leczoną empagliflozyną. Pierwotny złożony punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego (MI) niezakończony zgonem lub udar mózgu był znacząco mniejszy w grupie leczonej [10,5% w porównaniu z 12,1%; współczynnik ryzyka (HR), 0,86; 95% przedział ufności (CI), 0,74-0,99; $p < 0,001$]. Obserwowano zmniejszenie śmiertelności z wszystkich przyczyn (3,8% w porównaniu z 5,1%, $p < 0,01$) oraz hospitalizacji z powodu HF (2,7% vs 4,1%, $p = 0,001$) [39,42].

Zaskakująco pozytywne wyniki badania EMPA-REG OUTCOME znalazły potwierdzenie w kolejno opublikowanych badaniach klinicznych nad flozynami, w tym badaniu CANVAS (kanagliflozyna a zdarzenia sercowo-naczyniowe i nerkowe u cukrzyków typu 2) oraz DECLARE-TIMI (wpływ dapagliflozyny na zdarzenia sercowo-naczyniowe u osób z DM2), które wykazały podobne wyniki do badania EMPA REG-OUTCOME [43].

Wykazano, że SGLT2I zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu HF o 23% [HR 0,77, 95% CI 0,71-0,84]. Korzyści te zaobserwowano już po dwóch miesiącach od włączenia do badania. Obserwowano w grupie otrzymującej SGLT2I poprawę funkcji nerek, szczególnie zauważalne to było u osób z już obecną przewlekłą chorobą nerek [44,45].

Wyniki te potwierdziło badanie CREDENCE opublikowane w 2019 r., oceniające wpływ kanagliflozyny na funkcję nerek u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek. Badanie było pierwszym, do którego włączono pacjentów z obniżonym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) powyżej 30 ml/min/1,73m². Pierwotny złożony wynik końcowy w postaci schyłkowej choroby nerek, podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy, zgonu z przyczyn nerkowych lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych był istotnie zmniejszony w grupie kanagliflozyny. Potwierdzeniem istotnie korzystnego wpływu SGLT2I na funkcję nerek jest fakt, że badanie na podstawie otrzymanych rezultatów zostało na zalecenie komisji monitorującej przedwcześnie zakończone [46].

Wyniki powyżej opisanych badań dowiodły, że inhibitory SGLT2 oferują korzyści istotnie wykraczający poza kontrolę stężenia glukozy we krwi. Efekt działania SGLT2 obserwowano niezależnie od wyjściowej wartości stężenia HbA1c, co sugeruje możliwy kardioprotekcyjny wpływ tych leków [44]. Otrzymanie tak jednoznacznie pozytywnych wyników nakazywało postawić pytanie o skuteczność tej grupy leków w całej grupie osób z HF, a nie tylko w subpopulacji z DM2.

W tym celu zaprojektowano oraz przeprowadzono badanie kliniczne DAPA-HF. Badanie jako pierwsze obejmowało pacjentów bez cukrzycy i pacjentów z rozpoznaną HF, podczas gdy we wcześniej przeprowadzonych badaniach oceniano wyłącznie pacjentów z cukrzycą. Do badania włączono osoby z przewlekłą niewydolnością nerek z eGFR ponad 30 ml/min/1,73 m². Pierwotny złożony punkt końcowy (zgon z powodu HF i zgon sercowo-naczyniowe) był istotnie mniejszy w grupie leczonej (16,3% vs 21,2%; $p < 0,001$; HR, 0,74; 95%CI, 0,65-0,85). Również główne punkty końcowe uległy istotnemu zmniejszeniu; zgon z jakiegokolwiek przyczyny (HR, 0,83; 95% CI, 0,71-0,97), zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR, 0,82; 95% CI,

0,69-0,98) i hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HR, 0,70; 95% CI, 0,59-0,83). W badaniu DAPA-HF wykazano, że dapagliflozyna spowodowała istotną poprawę w ocenie jakości życia u osób z HF. Badanie to było pierwszym, które wykazało korzyści u pacjentów z HF i obniżoną frakcją wyrzucania (HFrEF), a korzyści te obserwowano zarówno u pacjentów z cukrzycą typu 2, jak i bez niej [47].

W badaniu klinicznym EMPEROR-REDUCED (empagliflozyna u osób z HF i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory) wykazano podobne korzyści z zastosowania empagliflozyny u pacjentów z HF. Na podstawie powyżej cytowanych wyników badań klinicznych należy potwierdzić sugestie, że działanie inhibitorów SGLT2 nie jest specyficzne dla pojedynczego leku tej grupy, ale raczej jest efektem klasy. Ważnym podkreślenia jest również fakt, że do badania EMPEROR-REDUCED włączono osoby w relatywnie ciężkim stanie klinicznym, ze średnią frakcją wyrzucania lewej komory (left ventricular ejection fraction - LVEF) wynoszącą 27,7% oraz z GFR do 20 ml/min/1,73 m²) [48]. Również w tej grupie badanych wykazano istotną różnicę w złożonym pierwotnym punkcie końcowym (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu HF) między empagliflozyną a placebo (odpowiednio 24,7% vs 19,4%; HR 0,75; 95% CI 0,65-0,86) [49].

Po opublikowaniu tych badań inhibitory SGLT2 zostały włączone do międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia HF u osób ze HFrEF. Dysponując tak licznymi dowodami na korzystny wpływ flozyn w roku 2021 Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (European Society of Cardiology - ESC) opublikowało nowe wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej HF. Inhibitory SGLT2 (kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna) znalazły się w I klasie zaleceń w ramach prewencji pierwotnej rozwoju HF u pacjentów z cukrzycą z grupy dużego ryzyka wystąpienia choroby układu krążenia lub z chorobą układu krążenia w celu zapobiegania hospitalizacjom z powodu HF. Leki te są również zalecane u pacjentów z HF i cukrzycą typu 2 z grupy ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w celu zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu HF, poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, schyłkowej dysfunkcji nerek i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (klasa I). Najważniejsze zalecenie dotyczy jednak pacjentów z HFrEF, u których dapagliflozyna lub empagliflozyna powinny być stosowane w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu, niezależnie od występowania cukrzycy (klasa I). W przypadku chorych z cukrzycą typu 2 i HFrEF dapagliflozyna, empagliflozyna i sotagliflozyna są zalecane w celu zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu HF i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (klasa I) [50].

Konsekwentnie prowadzone badania nad lekami SGLT2 skierowały uwagę na ocenę skuteczności inhibitorów SGLT2 w HF w grupie osób z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF). Jest to trudna do leczenia grupa pacjentów z HF, ponieważ wcześniej nie udowodniono w badaniach klinicznych, że skuteczna farmakoterapia w tej populacji zmniejsza zachorowalność lub śmiertelność.

Nowe informacje uzyskaliśmy z opublikowanego w 2021 roku badania EMPEROR-PRESERVED (wpływ empagliflozyny u osób z przewlekłą HF z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca), do którego włączono 5988 pacjentów

z objawową HF i LVEF > 40% (pacjentów randomizowano do trzech grup; LVEF 40-49%, 50-59% oraz 60% lub więcej). Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacja z powodu HF) był zmniejszony w grupie otrzymującej empagliflozynę (13,8% vs 17,1%; HR 0,79; 95% CI 0,69-0,90; $p < 0,001$). Korzyści utrzymywały się we wszystkich zakresach wartości LVEF, z wyjątkiem badanych z LVEF \geq 60%, u których nie odnotowano pozytywnej reakcji [51].

W 2023 roku podczas Kongresu ESC w Amsterdamie przedstawiono aktualizację wytycznych leczenia HF. Według nowych zaleceń dapagliflozyna lub empagliflozyna powinny być stosowane nie tylko u pacjentów z HFrEF, lecz także HFmrEF i HFpEF, niezależnie od obecności cukrzycy. Celem zaleceń jest redukcja ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Rekomendacje posiadają klasę zaleceń I. W ramach prewencji HF u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT2 (dapagliflozyny lub empagliflozyny) w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Rekomendacje posiadają klasę zaleceń I [50].

Wkład autorski: Opracowanie koncepcji, W.K. i J.J.; metodologia, P.L. i A.L.; walidacja, A.Z. i K.C.; badanie, K.K. i M.Z.; zasoby K.K. i M.Z.; zebranie danych, W.K. i J.J.; przygotowanie pracy oryginalnej, W.K. i J.J.; recenzja i edycja A.L., K.K., M.Z. i K.C.; wizualizacja A.Z., W.K. i J.J.; nadzór W.K. i A.L.; administracja projektem, K.C. i A.Z. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali ostateczną wersję artykułu.

Finansowanie: Badanie nie zostało sfinansowane ze źródeł zewnętrznych.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Savarese, G.; Becher, P.M.; Lund, L.H.; Seferovic, P.; Rosano, G.M.C.; Coats, A.J.S. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc. Res.* **2023**, *118(17)*, 3272-3287. DOI:10.1093/cvr/cvac013
2. Bleumink, G.S.; Knetsch, A.M.; Sturkenboom, M.C.; Straus, S.M.; Hofman, A.; Deckers, J.W.; Witteman, J.C.; Stricker, B.H. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure: The Rotterdam Study. *Eur. Heart J.* **2004**, *25*, 1614-1619. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.06.038
3. Imprialos, K.; Stavropoulos, K.; Papademetriou, V. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors, Reverse J-Curve Pattern, and Mortality in Heart Failure. *Heart Fail. Clin.* **2019**, *15(4)*, 519-530. DOI: 10.1016/j.hfc.2019.06.004
4. Nessler, J.; Kozierekiewicz, A.; Gackowski, A.; Ponikowski, P.; Hryniewiecki, T.; Gruchała, M.; Gašior, M.; Grodzicki, T.; Kaźmierczak, J.; Legutko, J.; Leszek, P.; Miłkowski, M.; Rozen-Tryt, P.; Sierpiński, R.; Straburzyńska -Migaj, E.; Śliwczyński, A.

Uchmanowicz, I.; Windak, A.; Witkowski, A.; Zapaśnik, A.; Szumowski, Ł. Comprehensive Heart Failure Care pilot study: starting point and expected developments. *Kardiol. Pol.* **2019**, *77*, 994-999. DOI: 10.33963/KP.15035

5. Lopuszynski, J.B.; Downing, A.J.; Finley, C.M.; Zahid, M. Prognosticators of All-Cause Mortality in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Am. J. Cardiol.* **2021**, *1(158)*, 66-73. DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.07.044
6. Maggioni, AP.; Dahlström, U.; Filippatos, G.; Chioncel, O.; Crespo Leiro, M.; Drozd, J.; Fruhwald, F.; Gullestad, L.; Logeart, D.; Fabbri, G.; Urso, R.; Metra, M.; Parissis, J.; Persson, H.; Ponikowski, P.; Rauchhaus, M.; Voors, A.A.; Nielsen, O.W.; Zannad, F.; Tavazzi, L. He-art Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur. J. Heart Fail.* **2013**, *15*, 808-817. DOI: 10.1093/eurjhf/hft050
7. Murphy, S.P.; Ibrahim, N.E.; Januzzi, J.L. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA* **2020**, *324(5)*, 488-504. DOI:10.1001/jama.2020.10262
8. Ponikowski, P.; Voors, A.A.; Anker, S.D.; Bueno, H.; Cleland, J.G.; Coats, A.J.; Falk, V.; González -Juanatey, J.R.; Harjola, V.P.; Jankowska, E.A.; Jessup, M.; Linde, C.; Nihoyannopoulos, P.; Parissis, J.T.; Pieske, B.; Riley, J.P.; Rosano, G.M.; Ruilope, L.M.; Ruschitzka, F.; Rutten, F.H.; van der Meer, P. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. *Kardiol. Pol.* **2016**, *74*, 1037-1147. DOI: 10.5603/KP.2016.0141
9. Wright, E.M. SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology. *Kidney* **2021**, *17*, 2(12), 2027-2037. DOI: 10.34067/KID.0002772021.
10. Vallon, V.; Thomson, SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia.* **2017**, *60(2)*, 215-225. DOI: 10.1007/s00125-016-4157-3
11. Packer, M.; Anker, S. D.; Butler, J.; Filippatos, G.; Ferreira, J. P.; Pocock, S. J.; Sattar, N.; Brueckmann, M.; Jamal, W.; Cotton, D.; Iwata, T.; Zannad, F. Empagliflozin in patients with heart failure, reduced ejection fraction, and volume overload: EMPEROR-reduced trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2021**, *77*, 1381-1392. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.01.033
12. Chilton, R.; Tikkanen, I.; Cannon, C. P.; Crowe, S.; Woerle, H. J.; Broedl, U. C.; Johansen, O. E. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* **2015**, *17*, 1180-1193. DOI: 10.1111/dom.12572
13. Solini, A.; Giannini, L.; Seghieri, M.; Vitolo, E.; Taddei, S.; Ghiadoni, L.; Bruno, R.M. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc. Diabetol.* **2017**, *16*, 138. DOI: 10.1186/s12933-017-0621-8
14. Aroor, A. R.; Das, N. A.; Carpenter, A. J.; Habibi, J.; Jia, G.; Ramirez-Perez, F. I.; Martinez-Lemus, L.;

- Manrique-Acevedo, C. M.; Hayden, M. R.; Duta, C.; Nistala, R.; Mayoux, E.; Padilla, J.; Chandrasekar, B.; DeMarco, V. G. Glycemic control by the SGLT2 inhibitor empagliflozin decreases aortic stiffness, renal resistivity index and kidney injury. *Cardiovasc. Diabetol.* **2018**, *17*, 108. DOI: 10.1186/s12933-018-0750-8
15. Mahaffey, KW.; Jardine, M.J.; Bompont, S.; Cannon, C.P.; Neal, B.; Heerspink, H.J.L.; Charytan, D.M.; Edwards, R.; Agarwal, R.; Bakris, G.; Bull, S.; Capuano, G.; de Zeeuw, D.; Greene, T.; Levin, A.; Pollock, C.; Sun, T.; Wheeler, D.C.; Yavin, Y.; Zhang, H.; Zinman, B.; Rosenthal, N.; Brenner, B.M.; Perkovic, V. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention Groups. *Circulation* **2019**, *27*, 140(9), 739-750. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042007
 16. Nielsen, R.; Møller, N.; Gormsen, L.C.; Tolbod, L.P.; Hansson, N.H.; Sorensen, J.; Harms, H.J.; Frøkiær, J.; Eiskjaer, H.; Jespersen, N.R.; Mellekjær, S.; Lassen, T.R.; Pryds, K.; Bøtker, H.E.; Wiggers, H. Cardiovascular Effects of Treatment With the Ketone Body 3-Hydroxybutyrate in Chronic Heart Failure Patients. *Circulation* **2019**, *30*, 139(18), 2129-2141. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036459
 17. Lopaschuk, G.D.; Verma, S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. *JACC Basic Transl. Sci.* **2020**, *5*, 632-644. DOI: 10.1016/j.jacbts.2020.02.004
 18. Vaduganathan, M.; Docherty, K.F.; Claggett, B.L.; Jhund, P.S.; de Boer, R.A.; Hernandez, A.F.; Inzucchi, S.E.; Kosiborod, M.N.; Lam, C.S.P.; Martinez, F.; Shah, S.J.; Desai, A.S.; McMurray, J.J.V.; Solomon, S.D. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* **2022**, *400*(10354), 757-767. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01429-5
 19. Visseren, F.L.J.; Mach, F.; Smulders, Y.M.; Carballo, D.; Koskinas, K.C.; Bäck, M.; Benetos, A.; Biffi, A.; Boavida, J.M.; Capodanno, D.; Cosyns, B.; Crawford, C.; Davos, C.H.; Desormais, I.; Di Angelantonio, E.; Franco, O.H.; Halvorsen, S.; Hobbs, F.D.R.; Hollander, M.; Jankowska, E.A.; Michal, M.; Sacco, S.; Sattar, N.; Tokgozoglu, L.; Tonstad, S.; Tsioufis, K.P.; van Dis, I.; van Gelder, I.C.; Wanner, C.; Williams, B. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* **2021**, *42*(34), 3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484 Erratum in: *Eur. Heart J.* **2022**, *43*(42), 4468-4468. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac458
 20. Santos-Gallego, C.G.; Vargas-Delgado, A.P.; Requena-Ibanez, J.A.; Garcia-Roperio, A.; Mancini, D.; Pinney, S.; Macaluso, F.; Sartori, S.; Roque, M.; Sabatel-Perez, F.; Rodriguez-Cordero, A.; Zafar, M.U.; Fergus, I.; Atallah-Lajam, F.; Contreras, J.P.; Varley, C.; Moreno, P.R.; Abascal, V.M.; Lala, A.; Tamler, R.; Sanz, J.; Fuster, V.; Badimon, J.J. EMPA-TROPISM (ATRU-4) Investigators. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2021**, *26*, 77(3), 243-255. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.008
 21. Packer, M. Critical reanalysis of the mechanisms underlying the cardiorenal benefits of SGLT2 inhibitors and reaffirmation of the nutrient deprivation signaling/autophagy hypothesis. *Circulation* **2022**, *146*, 1383-1405. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061732
 22. Benham, J.L.; Booth, J.E.; Sigal, R.J.; Daskalopoulou, S.S.; Leung, A.A.; Rabi, D.M. Systematic review and meta-analysis: SGLT2 inhibitors, blood pressure and cardiovascular outcomes. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* **2021**, *10*(33), Art. No: 100725. DOI: 10.1016/j.ijcha.2021.100725
 23. Bedi, K.C.Jr.; Snyder, N.W.; Brandimarto, J.; Aziz, M.; Mesaros, C.; Worth, A.J.; Wang, L.L.; Javaheri, A.; Blair, I.A.; Margulies, K.B.; Rame, J.E. Evidence for Intramyocardial Disruption of Lipid Metabolism and Increased Myocardial Ketone Utilization in Advanced Human Heart Failure. *Circulation* **2016**, *133*(8), 706-16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017545
 24. Scheen, A.J. Effect of SGLT2 inhibitors on the sympathetic nervous system and blood pressure. *Curr. Cardiol. Rep.* **2019**, *21*, Art. No: 70. DOI: 10.1007/s11886-019-1165-1
 25. Wang, J.; Chen, Y.; Xu, W.; Lu, N.; Cao, J.; Yu, S. Effects of intensive blood pressure lowering on mortality and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetic patients: A meta-analysis. *PLoS One* **2019**, *14*(4), e0215362. DOI: 10.1371/journal.pone.0215362
 26. Heymans, S.; Hirsch, E.; Anker, S.D.; Aukrust, P.; Balligand, J.L.; Cohen-Tervaert, J.W.; Drexler, H.; Filippatos, G.; Felix, S.B.; Gullestad, L.; Hilfiker-Kleiner, D.; Janssens, S.; Latini, R.; Neubauer, G.; Paulus, W.J.; Pieske, B.; Ponikowski, P.; Schroen, B.; Schultheiss, H.P.; Tschöpe, C.; Van Bilsen, M.; Zannad, F.; McMurray, J.; Shah, A.M. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* **2009**, *11*(2), 119-29. DOI: 10.1093/eurjhf/hfn043
 27. Kolijn, D.; Pabel, S.; Tian, Y.; Lódi, M.; Herwig, M.; Carrizzo, A.; Zhazykbayeva, S.; Kovács, Á.; Fülöp, G.Á.; Falcão-Pires, I.; Reusch, P.H.; Linthout, S.V.; Papp, Z.; van Heerebeek, L.; Vecchione, C.; Maier, L.S.; Ciccarelli, M.; Tschöpe, C.; Mügge, A.; Bagi, Z.; Sossalla, S.; Hamdani, N. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase Gα oxidation. *Cardiovasc. Res.* **2021**, *117*(2), 495-507. DOI: 10.1093/cvr/cvaa123
 28. Bray, J.J.H.; Foster-Davies, H.; Stephens, J.W. A systematic review examining the effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) on biomarkers of inflammation and oxidative stress. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2020**, *168*, Art. No: 108368. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108368
 29. Nabrdalik-Leśniak, D.; Nabrdalik, K.; Sedlaczek, K.; Głównyński, P.; Kwendacz, H.; Sawczyn, T.; Hajzler, W.; Drożdż, K.; Hendel, M.; Irlík, K.; Stelmach, P.;

- Adamczyk, P.; Paradysz, A.; Kasperczyk, S.; Stompór, T.; Gumprecht, J. Influence of SGLT2 Inhibitor Treatment on Urine Antioxidant Status in Type 2 Diabetic Patients: A Pilot Study. *Oxid. Med. Cell Longev.* **2021**, *2021*, Art. No: 5593589. DOI: 10.1155/2021/5593589
30. Hotamisligil, G.S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* **2006**, *444*, 860-867. DOI: 10.1038/nature05485
31. Garvey, W.T.; Van Gaal, L.; Leiter, L.A.; Vijapurkar, U.; List, J.; Cuddihy, R.; Ren, J.; Davies, M.J. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism*. **2018**, *85*, 32-37. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.02.002
32. Braga, T. T.; Forni, M. F.; Correa-Costa, M.; Ramos, R. N.; Barbuto, J. A.; Branco, P.; Castoldi, A.; Hiyane, M. I.; Davanzo, M. R.; Latz, E.; Franklin, B. S.; Kowaltowski, A. J.; Camara, N. O. Soluble uric acid activates the NLRP3 inflammasome. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, Art. No: 39884. DOI: 10.1038/srep39884
33. Kim, S.R.; Lee, S.G.; Kim, S.H.; Kim, J.H.; Choi, E.; Cho, W.; Rim, J.H.; Hwang, I.; Lee, C.J.; Lee, M.; Oh, C.M.; Jeon, J.Y.; Gee, H.Y.; Kim, J.H.; Lee, B.W.; Kang, E.S.; Cha, B.S.; Lee, M.S.; Yu, J.W.; Cho, J.W.; Kim, J.S.; Lee, Y.H. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. *Nat. Commun.* **2020**, *11*(1), Art. No: 2127. DOI: 10.1038/s41467-020-15983-6
34. Lee, T.M.; Chang, N.C.; Lin, S.Z. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic. Biol. Med.* **2017**, *104*, 298-310. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035
35. Li, C.; Zhang, J.; Xue, M.; Li, X.; Han, F.; Liu, X.; Xu, L.; Lu, Y.; Cheng, Y.; Li, T.; Yu, X.; Sun, B.; Chen, L. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc. Diabetol.* **2019**, *18*(1), Art. No: 15. DOI: 10.1186/s12933-019-0816-2
36. Kang, S.; Verma, S.; Hassanabad, A.F.; Teng, G.; Belke, D.D.; Dundas, J.A.; Guzzardi, D.G.; Svystonyuk, D.A.; Pattar, S.S.; Park, D.S.J.; Turnbull, J.D.; Duff, H.J.; Tibbles, L.A.; Cunningham, R.H.; Dyck, J.R.B.; Fedak, P.W.M. Direct Effects of Empagliflozin on Extracellular Matrix Remodelling in Human Cardiac Myofibroblasts: Novel Translational Clues to Explain EMPA-REG OUTCOME Results. *Can. J. Cardiol.* **2020**, *36*(4), 543-553. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.08.033.
37. Verma, S.; Mazer, C. D.; Yan, A. T.; Mason, T.; Garg, V.; Teoh, H.; Zuo, F.; Quan, A.; Farkouh, M. E.; Fitchett, D. H.; Goodman, S. G.; Goldenberg, R. M.; Al-Omran, M.; Gilbert, R. E.; Bhatt, D. L.; Leiter, L. A.; Jüni, P.; Zinman, B.; Connelly, K. A. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the EMPA-HEART CardioLink-6 randomized clinical trial. *Circulation* **2019**, *140*, 1693-1836. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375
38. Cosentino, F.; Grant, P.J.; Aboyans, V.; Bailey, C.J.; Ceriello, A.; Delgado, V.; Federici, M.; GerasimosFilippatos, G.; Diederick, E.; Grobbee, D.E.; Hansen, T.B.; Huikuri, H.V.; Johansson, I.; Jüni, P.; Lettino, M.; Marx, N.; Mellbin, L.G.; Östgren, C.J.; Rocca, B.; Roffi, M.; Sattar, N.; Seferović, P.M.; Sousa-Uva, M.; Valensi, P.; Wheeler, DC. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.* **2020**, *41*(2), 255-323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
39. Zinman, B.; Wanner, C.; Lachin, J.M.; Fitchett, D.; Bluhmki, E.; Hantel, S.; Mattheus, M.; Devins, T.; Johansen, O.E.; Woerle, H.J.; Broedl, U.C.; Inzucchi, S.E. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *373*, 2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
40. Neal, B.; Perkovic, V.; Mahaffey, K.W.; de Zeeuw, D.; Fulcher, G.; Erondu, N.; Shaw, W.; Law, G.; Desai, M.; Matthews, D.R. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *377*, 644-657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.
41. 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.; Bhatt, D.L.; Leiter, L.A.; McGuire, D.K.; Wilding, J.P.H.; Ruff, C.T.; Gause- Nilsson, I.A.M.; Fredriksson, M.; Johansson, P.A.; Langkilde, A.M.; Sabatine, M.S. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *380*, 347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.
42. Wanner, C.; Inzucchi, S.E.; Lachin, J.M.; Fitchett, D.; von Eynatten, M.; Mattheus, M.; Johansen, O.E.; Woerle, H.J.; Broedl, U.C.; Zinman, B. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *375*(4), 323-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1515920.
43. Furtado, R.H.M.; Bonaca, M.P.; Raz, I.; Zelniker, T.A.; Mosenzon, O.; Cahn, A.; Kuder, J.; Murphy, S.A.; Bhatt, D.L.; Leiter, L.A.; McGuire, D.K.; Wilding, J.P.H.; Ruff, C.T.; Nicolau, J.C.; Gause-Nilsson, I.A.M.; Fredriksson, M.; Langkilde, A.M.; Sabatine, M.S.; Wiviott, S.D. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation* **2019**, *139*(22), 2516-2527. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996
44. Zelniker, T.A.; Wiviott, S.D.; Raz, I.; Im, K.; Goodrich, E.L.; Bonaca, M.P.; Mosenzon, O.; Kato, E.T.; Cahn, A.; Furtado, R.H.M.; Bhatt, D.L.; Leiter, L.A.; McGuire, D.K.; Wilding, J.P.H.; Sabatine, M.S. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* **2019**, *393*(10166), Art. No: 30. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)33206-9
45. Inzucchi, S.E.; Kosiborod, M.; Fitchett, D.; Wanner, C.; Hehnke, U.; Kaspers, S.; George, J.T.; Zinman, B. Improvement in Cardiovascular Outcomes With Empagliflozin Is Independent of Glycemic Control. *Circulation.* **2018**, *138*(17), 1904-1907. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035759

46. Perkovic, V.; Jardine, M.J.; Neal, B.; Bompoint, S.; Heerspink, H.J.L.; Charytan, D.M.; Edwards, R.; Agarwal, R.; Bakris, G.; Bull, S.; Cannon, C.P.; Capuano, G.; Chu, P.L.; de Zeeuw, D.; Greene, T.; Levin, A.; Pollock, C.; Wheeler, D.C.; Yavin, Y.; Zhang, H.; Zinman, B.; Meininger, G.; Brenner, B.M.; Mahaffey, K.W. CREDESCENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl. J. Med.* **2019**, *380(24)*, 2295-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744
47. McMurray, J.J.V.; Solomon, S.D.; Inzucchi, S.E.; Køber, L.; Kosiborod, M.N.; Martinez, F.A.; Ponikowski, P.; Sabatine, M.S.; Anand, I.S.; Bělohávek, J.; Böhm, M.; Chiang, C.E.; Chopra, V.K.; de Boer, R.A.; Desai, A.S.; Diez, M.; Drozd, J.; Dukát, A.; Ge, J.; Howlett, J.G.; Katova, T.; Kitakaze, M.; Ljungman, C.E.A.; Merkely, B.; Nicolau, J.C.; O'Meara, E.; Petrie, M.C.; Vinh, P.N.; Schou, M.; Tereshchenko, S.; Verma, S.; Held, C.; DeMets, D.L.; Docherty, K.F.; Jhund, P.S.; Bengtsson, O.; Sjöstrand, M.; Langkilde, A.M. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl. J. Med.* **2019**, *381(21)*, 1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
48. Packer, M.; Anker, S.D.; Butler, J. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* **2021**, *143*, 326-336. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783
49. Packer, M.; Anker, S.D.; Butler, J.; Filippatos, G.; Pocock, S.J.; Carson, P.; Januzzi, J.; Verma, S.; Tsutsui, H.; Brueckmann, M.; Jamal, W.; Kimura, K.; Schnee, J.; Zeller, C.; Cotton, D.; Bocchi, E.; Böhm, M.; Choi, D.-J.; Chopra, V.; Chuquiure, E.; Giannetti, N.; Janssens, S.; Zhang, J.; Gonzalez Juanatey, J.R.; Kaul, S.; Brunner-La Rocca, H.-P.; Merkely, B.; Nicholls, S.J.; Perrone, S.; Pina, I.; Ponikowski, P.; Sattar, N.; Senni, M.; Seronde, M.-F.; Spinar, J.; Squire, I.; Taddei, S.; Wanner, .; Zannad, F. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 1413-1424. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190
50. McDonagh, T.A.; Metra, M.; Adamo, M.; Gardner, R.S.; Baumbach, A.; Böhm, M.; Burri, H.; Butler, J.; Čelutkienė, J.; Chioncel, O.; Cleland, J.G.F.; Coats, A.J.S.; Crespo-Leiro, M.G.; Farmakis, D.; Gilard, M.; Heymans, S.; Hoes, A.W.; Jaarsma, T.; Jankowska, E.A.; Lainscak, M.; Lam, C.S.P.; Lyon, A.R.; McMurray, J.J.V.; Mebazaa, A.; Mindham, R.; Muneretto, C.; Francesco Piepoli, M.; Price, S.; Rosano, G.M.C.; Ruschitzka, F.; Kathrine Skibelund, A. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* **2021**, *42(48)*, 4901. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab670
51. Anker, S.D.; Butler, J.; Filippatos, G.; Ferreira, J.P.; Bocchi, E.; Böhm, M.; Brunner-La Rocca, H.P.; Choi, D.J.; Chopra, V.; Chuquiure-Valenzuela, E.; Giannetti, N.; Gomez-Mesa, J.E.; Janssens, S.; Januzzi, J.L.; Gonzalez-Juanatey J.R.; Merkely, B.; Nicholls, S.J.; Perrone, S.V.; Piña, I.L.; Ponikowski, P.; Senni, M.; Sim, D.; Spinar, J.; Squire, I.; Taddei, S.; Tsutsui, H.; Verma, S.; Vinereanu, D.; Zhang, J.; Carson, P.; Lam, C.S.P.; Marx, N.; Zeller, C.; Sattar, N.; Jamal, W.; Schnaidt, S.; Schnee, J.M.; Brueckmann, M.; Pocock, S.J.; Zannad, F.; Packer, M. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl. J. Med.* **2021**, *385(16)*, 1451-1461. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038