

Review

Flozins in heart failure – a new reimbursement indication

Jakub Olszewski ^{1*}, Katarzyna Kozon ¹, Andrzej Patyra ^{2,3,4}

¹ Student's Scientific Group, Department of Nephrology, Dialysis and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

² Department of Pharmacognosy and Molecular Basis of Phytotherapy, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

³ Doctoral School, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

⁴ Institut des Biomolécules Max Mousseron, Université de Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier, France

* Correspondance: olszewskij3@gmail.com, tel. +48 883 266 067

Abstract: Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, called flozins, are a relatively new group of drugs that quickly have gained recognition among diabetologists, cardiologists, and nephrologists. The mechanism of their action is based on inhibition of the reabsorption of glucose inside the proximal tubule of nephron, which results in lowering a blood glucose level. In addition, flozins reduce blood pressure, cause weight loss, and reduce the risk of death from cardiovascular causes. Until recently, the potential of flozins was used only to treat patients with type 2 diabetes. The clinical trials published several years ago on three representatives of this group of drugs: dapagliflozin, empagliflozin, and canagliflozin, showed that their use in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease reduces the risk of hospitalization and death from cardiovascular causes. These trials prompted scientists to extend research on the effectiveness of flozins in lowering the risk of complications of heart failure and cardiovascular diseases. Subsequent studies showed that regardless of whether a patient with cardiovascular disease has diabetes, the effectiveness of empagliflozin and dapagliflozin is comparable in reducing hospitalizations and cardiovascular deaths. These discoveries resulted in flozins appearing in the European Society of Cardiology guidelines as one of the first-line drugs in heart failure with reduced ejection fraction. In Poland, empagliflozin, and dapagliflozin obtained a new reimbursement indication on May 1, 2022 – chronic heart failure with reduced ejection fraction in patients meeting specific criteria. It's a significant step in treating heart failure, which is still a substantial cause of death and hospitalizations in Poland, especially among the aging population. The aim of this review is to show the path that flozins have gone from being an antidiabetic drug to being the first-line drug in the treatment of heart failure and to draw the attention of readers to the new reimbursement indication of flozins in Poland.

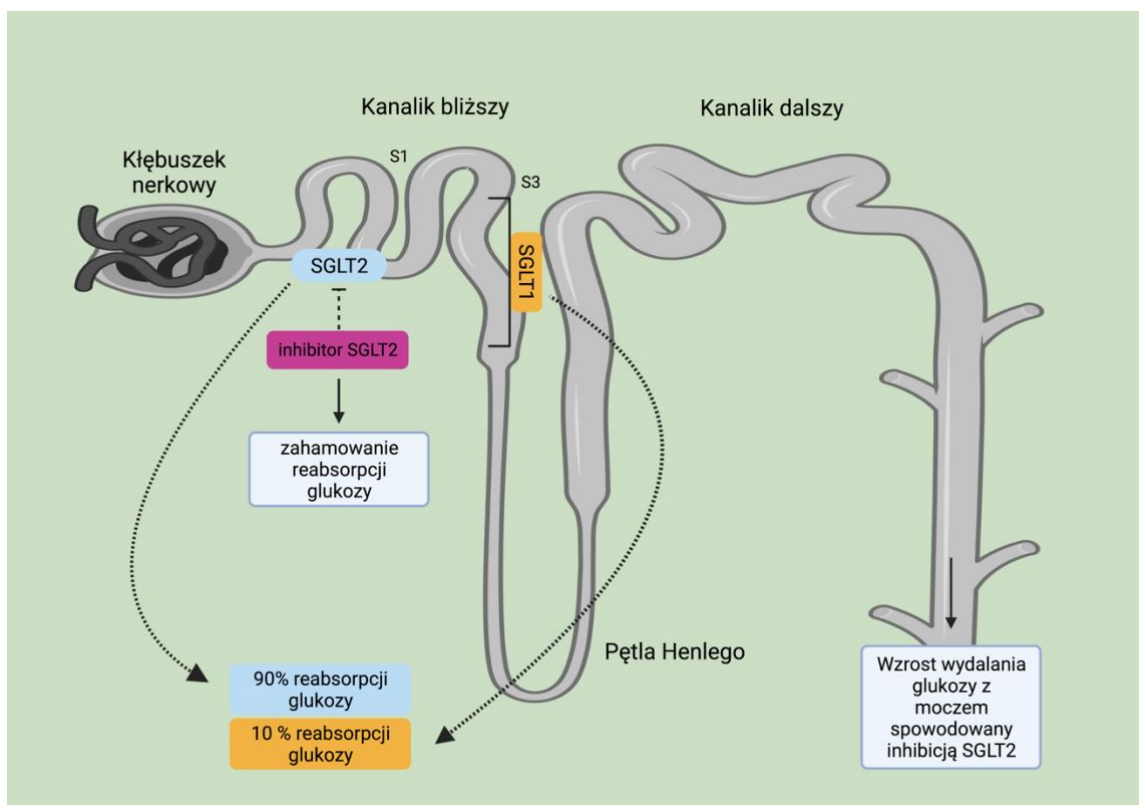
Keywords: flozins, empagliflozin, dapagliflozin, diabetes, heart failure.

Article is published under the CC BY license.

1. Wstęp

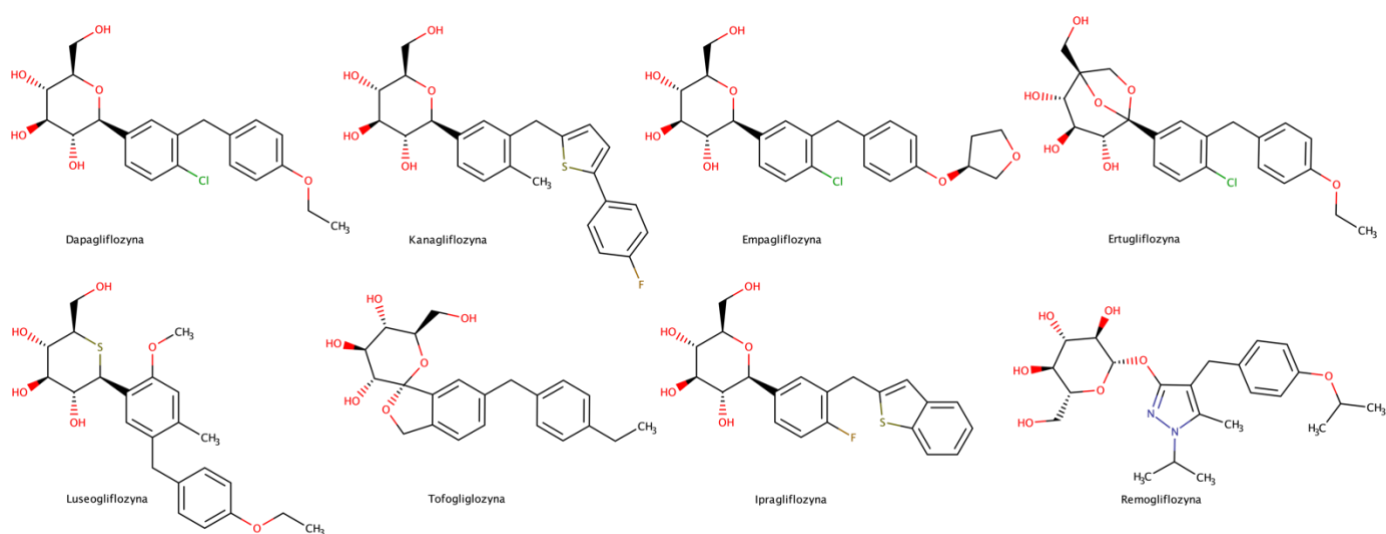
Flozyny to grupa leków, których mechanizm działania opiera się na odwracalnej, silnej i wybiórczej inhibicji kotransportera sodowo-glukozowego SGLT2 (ang. Sodium-glucose cotransporter-2) zlokalizowanego prawie wyłącznie w kanalikule bliższym nefronu – jego ekspresja w innych tkankach jest pomijalna. Flozyny nie oddziałują na kotransporter SGLT1 zlokalizowany m.in. w kanalikule proksymalnym oraz w enterocytach odpowiadając za wchłanianie glukozy w jelicie cienkim ani na SGLT3 będący glukosensorem mięśni szkieletowych. Poprzez hamowanie aktywności SGLT2, który odpowiada za 90% nerkowej reabsorpcji glukozy, flozyny zmniejszają wchłanianie zwrotne glukozy w nerkach oraz prowadzą do jej wydalania z moczem zmniejszając tym samym jej stężenie we krwi. Mechanizm działania flozyn przedstawia Rysunek 1.

Efekt ich działania nie jest zależny od insuliny – w związku z tym stosowanie ich jest obarczone znacznie mniejszym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Poza działaniem hipoglikemizującym flozyny przyczyniają się do redukcji masy ciała, obniżają ciśnienie tętnicze oraz wy wpływają na zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [1]. Ponadto w literaturze pojawiają się doniesienia o hipotensyjnym oraz nefroprotektoryjnym działaniu flozyn [2,3]. Do najczęstszych działań niepożądanych podczas leczenia flozynami należą infekcje dróg moczowych na podłożu glukozurii, wielomocz oraz dyslipidemia [4].



Rysunek 1. Mechanizm działania flozyn (rysunek wykonany przy użyciu BioRender.com).

W Europie zarejestrowane są 4 substancje z tej grupy: dapagliflozyna – rejestracja Europejskiej Agencji Leków w 2012 roku (EMA – ang. *European Medicines Agency*) [5], kanagliflozyna (EMA 2013) [6], empagliflozyna (EMA 2014) [7] oraz ertugliflozyna (EMA 2018) [8]. Dodatkowo w Japonii zarejestrowana jest luseogliflozyna [9], tofogliflozyna [10] oraz ipragliflozyna, która poza Japonią jest także zarejestrowana w Rosji oraz Korei Południowej [11]. Remogliflozyna z kolei zarejestrowana jest w Indiach [12]. Wzory strukturalne wybranych flozyn przedstawia Rysunek 2.



Rysunek 2. Wzory strukturalne wybranych flozyn.

Celem pracy jest pokazanie drogi, jaką przeszły flozyny od pojawienia się na rynku jako lek przeciwcukrzycowy do uznania ich za jeden leków pierwszego rzutu w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową oraz zwrócenie uwagi odbiorców na nowe wskazanie refundacyjne flozyn w Polsce.

2. Flozyny w leczeniu cukrzycy

Cukrzyca jest istotnym wyzwaniem dla ochrony zdrowia nie tylko w Polsce, ale i na świecie. Obecnie obserwujemy znaczący i szybki wzrost liczby pacjentów dotkniętych tą chorobą. Według danych w 2030 roku na świecie 578 milionów osób będzie chorować na cukrzycę, a w 2045 roku liczba ta wzrośnie do około 700 milionów; 85-95% z tych przypadków dotyczyć będzie cukrzycy typu 2 [13]. Nieleczona lub źle kontrolowana cukrzyca typu 2 prowadzić może do poważnych powikłań: retinopatii cukrzycowej, nefropatii, mikro- i makroangiopatii, polineuropatii, chorób sercowo-naczyniowych czy nawet zgonu [14].

Wraz z dopuszczeniem dapaglifozyny do obrotu na terenie Europy w 2012 roku, rozpoczęła się kariera flozyn w leczeniu cukrzycy typu 2. W Polsce jednak flozyny, przez swoją wysoką cenę, początkowo nie znalazły uznania wśród pacjentów. W publikowanej co dwa miesiące przez Ministerstwo Zdrowia liście leków refundowanych flozyny pojawiły się po raz pierwszy w 2019 r. Wskazanie refundacyjne dotyczyło leczenia cukrzycy u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami doustnymi oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Do dziś wskazanie to nie uległo zmianie.

Według najnowszych zaleceń klinicznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego u chorego z udokumentowaną chorobą miażdżycową, chorobą sercowo-naczyniową, skurczową niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub współistnieniem wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów nieleczonych wcześniej metforminą należy rozważyć włączenie terapii skojarzonej (metformina + inhibitor SGLT2/analog glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1), lub dodać inhibitor SGLT2/analog GLP-1 u chorych stosujących wcześniej metforminę w monoterapii. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz skurczową niewydolnością serca należy preferować wybór flozyn [15].

Z kolei według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC – ang. *European Society of Cardiology*) z 2019 r. dotyczących cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób układu krążenia opracowanych we współpracy z Europejskim Stowarzyszeniem Badań nad Cukrzycą (ang. *European Association for the Study of Diabetes*) u chorych na cukrzycę typu 2 współwystępującą z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub dużym/bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym wcześniej nieleczonych metforminą, należy zastosować inhibitor SGLT2 lub analog GLP-1 w monoterapii, zaś u pacjentów już leczonych metforminą dodać jeden z wymienionych wcześniej leków [16]. Wytyczne stosowania flozyn w monoterapii jako pierwszy rzut leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 obciążonych kardiologicznie, stanowi istotny przełom w leczeniu tej choroby i może w przyszłości przyczynić się do rozszerzenia obecnego wskazania refundacyjnego.

3. Flozyny w niewydolności serca

Niewydolność serca to choroba dotykająca przede wszystkim populację starzejącą się. Według danych niewydolność serca dotyka 1,2 mln pacjentów w Polsce [17] oraz około 64 mln ludzi na całym świecie [18]. Coraz częściej choroba ta nazywana jest epidemią XXI wieku, gdyż prognozy wskazują na to, że częstość jej występowania zwiększy się o 25% w ciągu najbliższych lat [19]. Istotnym problemem chorych na niewydolność serca w Polsce są częste hospitalizacje z powodu dekompensacji układu krążenia, zwłaszcza w populacji osób powyżej 65 r.ż. Co czwarty z tych pacjentów wraca ponownie do szpitala w ciągu 30 dni od wypisu, a ponad połowa więcej niż raz [20].

Pierwotnie flozyny przeznaczone były wyłącznie do leczenia cukrzycy typu 2. W toku prowadzonych badań klinicznych zauważono jednak, że nie jest to jedyna choroba, którą można leczyć za ich pomocą. W 2015 roku opublikowane zostały wyniki badania EMPA-REG OUTCOME [1]. W badaniu tym wzięło udział 7 020 pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 z

udokumentowaną chorobą sercowo-naczyniową. Badanych przydzielano losowo do jednej z trzech grup: otrzymujących empagliflozynę w dawce 10 mg lub 25 mg oraz placebo. U chorych przyjmujących empagliflozynę, niezależnie od dawki, badanie wykazało 38% redukcję ryzyka zgonu z powodu sercowo-naczyniowego, 32% redukcję ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny, obniżenie o 35% ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz 39% redukcję ryzyka wystąpienia nefropatii.

Podobne badania przeprowadzono również dla dapagliflozyny – DECLARE-TIMI [21]. Różnica między nimi wynika z kryteriów włączenia – w tym badaniu wzięło udział 17 160 chorych z cukrzycą typu 2 z czego 6 974 (40,6%) z obecnymi zmianami miażdżycowymi i 10 186 (59,4%) z czynnikami ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Badanych przydzielano losowo do jednej z dwóch grup: otrzymujących dapagliflozynę w dawce 10 mg oraz placebo. Badanie wykazało 15,5% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, 6% redukcję ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny oraz obniżenie o 24% ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Kanagliflozyna również doczekała się swojego badania – CANVAS [3]. Oceniano w nim bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe stosowania kanagliflozyny. W badaniu wzięło udział 10 142 pacjentów z cukrzycą typu 2. Chorobę sercowo-naczyniową w wywiadzie stwierdzono u 65,6% chorych. Badanych przydzielano losowo do jednej z dwóch grup: otrzymujących kanagliflozynę w dawce 100 mg oraz placebo. Badanie wykazało 14,6% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, 11,3% redukcję ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny oraz obniżenie o 36,8% ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Z wszystkich trzech badań płynął taki sam wniosek – flozyny istotnie zmniejszają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, obniżają ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz redukują ryzyko wystąpienia nefropatii [22]. Porównanie wyników badań przedstawia Tabela 1.

Tabela 1. Porównanie wyników badań EMPA-REG, DECLARE-TIMI oraz CANVAS w zakresie redukcji ryzyka zgonu z przyczyn sercowo

Nazwa badania	Lek z grupy flozyn podawany pacjentom	Liczba uczestników (n)	Uczestnicy z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową (%)	Redukcja ryzyka zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej (%)	Redukcja ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (%)	Redukcja ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny (%)
EMPA-REG [1]	Empagliflozyna	7 020	100	38	35	32
DECLARE-TIMI [21]	Dapagliflozyna	17 160	40,6	15,5	24	6
CANVAS [3]	Kanagliflozyna	10 142	65,6	14,6	36,8	11,3

naczyniowych redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz redukcji ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny.

Wnioski te skłoniły naukowców do prowadzenia kolejnych badań. W 2019 roku na łamach *New England Journal of Medicine* opublikowane zostały wyniki badania DAPA-HF [23]. Celem tego badania było ocena efektów stosowania 10 mg dapagliflozyny stosowanej wraz ze standardowym schematem leczenia niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową w porównaniu do placebo. Wzięło w nim udział 4 744 chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową w klasie II-IV skali Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA – ang. *New York Heart Association*) bez względu na występowanie u nich cukrzycy typu 2. Pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy zdefiniowany został w tym badaniu jako wystąpienie pierwszego epizodu nasilenia niewydolności serca rozumianego jako hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub konieczność pilnego podania dożylnego diuretyku w warunkach ambulatoryjnych) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 16,3% chorych przyjmujących dapagliflozynę oraz u 21,2% chorych przyjmujących placebo. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych wystąpił u 227 pacjentów (9,6%) w grupie dapagliflozyny i u 273 pacjentów (11,5%) w grupie placebo. Co najważniejsze, we wnioskach badania możemy przeczytać, że wyniki u pacjentów z cukrzycą były podobne do wyników u pacjentów bez cukrzycy.

W badaniu EMPEROR-REDUCED [24] wzięło udział 3 730 pacjentów niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową sklasyfikowanych w klasie II-IV skali NYHA. Cukrzyca typu 2 nie należała do kryteriów włączenia pacjentów do badania, jednakże nie była również przeciwwskazaniem do wzięcia w nim udziału. Pacjentów podzielono na dwie grupy: przyjmujący empagliflozynę w dawce 10 mg dziennie oraz grupę placebo. W tym badaniu za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto zarówno śmierć z powodów sercowo-naczyniowych lub hospitalizację z powodu zaostrzenia niewydolności serca. Punkt ten wystąpił u 19,4% pacjentów przyjmujących empagliflozynę oraz 24,7% pacjentów z grupy placebo – redukcja ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego o 21,5%.

Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne w swoich wytycznych z 2019 r. uwzględniło dapagliflozynę i empagliflozynę jako leki pierwszego rzutu w leczeniu niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową obok inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi – ang. *Angiotensin Converting Enzyme inhibitor*)/antagonistów receptora angiotensyny II (ARB – ang. *Angiotensin II Receptor Blocker*) i inhibitorów neprylizyny (ARNI – ang. *Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor*), beta-adrenolityków, antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA – ang. *Mineralocorticoid Receptor Antagonists*) oraz diuretyków [25].

Wyniki badania DAPA-HF jak i EMPEROR skłoniły Amerykańską Agencję Leków (FDA – ang. *Food and Drug Administration*) do zatwierdzenia zarówno dapagliflozyny jak i empagliflozyny jako leków stosowanych w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową i sklasyfikowanych w klasie II-IV w skali NYHA niezależnie od współwystępowania cukrzycy typu 2 [26].

Na podstawie wyników badania EMPEROR-PRESERVED [27] 24 lutego 2022 r. FDA zatwierdziła stosowanie empagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową niezależnie od współwystępowania cukrzycy typu 2 [28].

4. Nowe wskazanie refundacyjne dla empagliflozyny i dapagliflozyny

W Polsce empagliflozyna oraz dapagliflozyna refundowane są u pacjentów z cukrzycą typu 2 przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, ze stężeniem hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} $\geq 8\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Dotychczas było to jedyne wskazanie do refundacji tych leków.

Jak wynika z badań przedstawionych wyżej, oba leki w znaczący sposób poprawiają rokowanie u chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową. Dlatego też wraz z opublikowaniem majowej listy refundacyjnej [29] już od 1 maja 2022 r. uzyskały nowe wskazanie refundacyjne – „przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów”.

Pacjenci spełniający kryteria wskazane w wykazie leków refundowanych otrzymują je z 30% odpłatnością. Jest to swego rodzaju kamień milowy, w kręgach lekarskich nazywany wręcz rewolucją – dotychczas niewielu lekarzy decydowało się na wprowadzanie flozyn do leczenia pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową ze względu na ich relatywnie wysoką cenę.

Flozyny to leki które bez wątpienia zrewolucjonizowały leczenie cukrzycy. Pieśnią niedalekiej przyszłości może okazać się kolejna rewolucja w leczeniu chorych na niewydolność serca nie tylko z obniżoną frakcją wyrzutową. Refundacja inhibitorów SGLT2 w nowym wskazaniu umożliwi leczenie zgodne z wytycznymi europejskimi, bez obaw o ograniczenia finansowe pacjentów. Możliwym skutkiem będzie także obniżenie częstości hospitalizacji spowodowanych zaostrzeniami niewydolności serca, co wpłynie korzystnie na rachunek ekonomiczny opieki nad tymi pacjentami. Doniesienia o działaniu nefroprotekcynym oraz hipotensyjnym flozyn pozwalają z nadzieją spojrzeć w przyszłość na możliwość powstania nowych wskazań refundacyjnych dla tych leków. Wszystko wskazuje na to, że ogromna populacja chorych w Polsce odniesie korzyść dzięki refundacji inhibitorów SGLT2 w nowym wskazaniu.

Wkład autorski: Konceptualizacja, J.O., A.P.; źródła, J.O., K.K.; tekst – zasadniczy tekst manuskryptu, J.O., K.K.; edycja tekstu manuskryptu, A.P. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali opublikowaną wersję manuskryptu.

Podziękowania: Marvin był używany do rysowania, wyświetlania i charakteryzowania struktur chemicznych Marvin 17.21.0, Chemaxon (<https://www.chemaxon.com>).

Konflikt Interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Odnosińki literaturowe

1. Zinman, B.; Wanner, C.; Lachin, J.M.; Fitchett, D.; Bluhmki, E.; Hantel, S.; Mattheus, M.; Devins, T.; Johansen, O.E.; Woerle, H.J.; et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015, 373, 2117-2128, doi:10.1056/NEJMoa1504720.
2. Sjöström, C.D.; Johansson, P.; Ptaszynska, A.; List, J.; Johnsson, E. Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2015, 12, 352-358, doi:10.1177/1479164115585298.
3. Neal, B.; Perkovic, V.; Mahaffey, K.W.; de Zeeuw, D.; Fulcher, G.; Erond, N.; Shaw, W.; Law, G.; Desai, M.; Matthews, D.R. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017, 377, 644-657, doi:10.1056/NEJMoa1611925.
4. Johnston, R.; Uthman, O.; Cummins, E.; Clar, C.; Royle, P.; Colquitt, J.; Tan, B.K.; Clegg, A.; Shantikumar, S.; Court, R.; et al. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2017, 21, 1-218, doi:10.3310/hta21020.
5. EMA. Sprawozdanie Europejskiej Agencji Leków z oceny preparatu Forxiga Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/forxiga-epar-public-assessment-report_en.pdf. (accessed on 25.05.2022).
6. EMA. Sprawozdanie Europejskiej Agencji Leków z oceny preparatu Invokana. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/invokana-epar-public-assessment-report_en.pdf. (accessed on 25.05.2022).
7. EMA. Sprawozdanie Europejskiej Agencji Leków z oceny preparatu Jardiance Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jardiance-epar-public-assessment-report_en.pdf (accessed on 25.05.2022).
8. EMA. Sprawozdanie Europejskiej Agencji Leków z oceny preparatu Steglarto Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/steglarto-epar-public-assessment-report_en.pdf (accessed on 25.05.2022).
9. Markham, A.; Elkinson, S. Luseogliflozin: first global approval. *Drugs* 2014, 74, 945-950, doi:10.1007/s40265-014-0230-8.
10. Rosenwasser, R.F.; Rosenwasser, J.N.; Sutton, D.; Choksi, R.; Epstein, B. Tofogliflozin: a highly selective SGLT2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Today (Barc)* 2014, 50, 739-745, doi:10.1358/dot.2014.50.11.2232267.
11. Kashiwagi, A.; Shestakova, M.V.; Ito, Y.; Noguchi, M.; Wilpshaar, W.; Yoshida, S.; Wilding, J.P.H. Safety of Ipragliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Pooled Analysis of Phase II/III/IV Clinical Trials. *Diabetes Ther* 2019, 10, 2201-2217, doi:10.1007/s13300-019-00699-8.
12. Markham, A. Remogliflozin Etabonate: First Global Approval. *Drugs* 2019, 79, 1157-1161, doi:10.1007/s40265-019-01150-9.
13. Bednarz, K.; Siuda, J. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: similarities in pathomechanisms lead to therapeutic opportunities. *Neurol Neurochir Pol* 2021, 55, 418-428, doi:10.5603/PJNNS.a2021.0056.
14. Kautzky-Willer, A.; Harreiter, J.; Pacini, G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev* 2016, 37, 278-316, doi:10.1210/er.2015-1137.
15. Araszkiwicz, A.; Bandurska-Stankiewicz, E.; Borys, S.; Budzyński, A.; Cyganek, K.; Cypriak, K.; Czech, A.; Czupryniak, L.; Drzewoski, J.; Dzida, G.; et al. 2021 Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of Diabetes Poland. *Clinical Diabetology* 2021, 10, 1-113, doi:10.5603/dk.2021.0001.
16. Cosentino, F.; Grant, P.J.; Aboyans, V.; Bailey, C.J.; Ceriello, A.; Delgado, V.; Federici, M.; Filippatos, G.; Grobbee, D.E.; Hansen, T.B.; et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020, 41, 255-323, doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
17. Kałużna-Oleksy, M. Niewydolność serca w Polsce - Realia, koszty, sugestie poprawy sytuacji; Porozumienie Organizacji Kardiologicznych – Razem dla Serca: 2020.
18. Disease, G.B.D.; Injury, I.; Prevalence, C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017, 390, 1211-1259, doi:10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
19. Nessler, J.; Siniarski, A.; Leszek, P.; Gumprecht, J.; Drożdż, J.; Kaźmierczak, J.; Witkowski, A.; Gackowski, A.; Jankowska, E.A.; Kukulski, T.; et al. Zastosowanie dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)* 2021, 79, 143-151.
20. Nessler, J.; Kozierkiewicz, A.; Gackowski, A.; Ponikowski, P.; Hryniewiecki, T.; Gruchała, M.; Gąsior, M.; Grodzicki, T.; Kaźmierczak, J.; Legutko, J.; et al. Comprehensive Heart Failure Care pilot study: starting point and expected developments. *Kardiol Pol* 2019, 77, 994-999, doi:10.33963/kp.15035.
21. 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, doi:10.1056/NEJMoa1812389.

22. Kluger, A.Y.; Tecson, K.M.; Barbin, C.M.; Lee, A.Y.; Lerma, E.V.; Rosol, Z.P.; Rangaswami, J.; Lepor, N.E.; Cobble, M.E.; McCullough, P.A. Cardiorenal Outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPA-REG OUTCOME Trials: A Systematic Review. *Rev Cardiovasc Med* 2018, 19, 41-49, doi:10.31083/j.rcm.2018.02.907.
23. 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.; et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019, 381, 1995-2008, doi:10.1056/NEJMoa1911303.
24. Packer, M.; Anker, S.D.; Butler, J.; Filippatos, G.; Pocock, S.J.; Carson, P.; Januzzi, J.; Verma, S.; Tsutsui, H.; Brueckmann, M.; et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020, 383, 1413-1424, doi:10.1056/NEJMoa2022190.
25. McDonagh, T.A.; Metra, M.; Adamo, M.; Gardner, R.S.; Baumbach, A.; Böhm, M.; Burri, H.; Butler, J.; Čelutkienė, J.; Chioncel, O.; et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021, 42, 3599-3726, doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
26. FDA. Komunikat prasowy FDA dotyczący zatwierdzenia Dapagliflozyny w leczeniu HFrEF. Available online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-type-heart-failure> (accessed on 25.05.2022).
27. 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.; et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021, 385, 1451-1461, doi:10.1056/NEJMoa2107038.
28. FDA. Komunikat prasowy FDA dotyczący zatwierdzenia empagliflozyny u pacjentów w HFpEF. Available online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-wider-range-patients-heart-failure> (accessed on 25.05.2022).
29. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. Available online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r> (accessed on 25.05.2022).