

CZU: 616.12-008.46-085

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.14>

UNELE ASPECTE IN UTILIZAREA INHIBITORILOR SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 IN INSUFICIENTA CARDIACA CU FRACTIE DE EJECTIE PASTRATA: DE LA STUDII LA RECOMANDARI PRACTICE

Liuba POPESCU, conf. cerc., dr. șt. med.
Alexandru CARAUS, professor, dr. hab. șt. med.

IMSP Institutul de Cardiologie
Departamentul Hipertensiuni Arteriale
e-mail: liubapopes2@mail.ru

Rezumat.

Inhibitorii sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) au arătat rezultate promițătoare în rândul pacienților cu insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă (ICFER). Tot odată până în prezent doar câteva studii sunt dedicate pacienților cu insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată (ICFEP). În rândul pacienților cu ICFEP, inhibitorii SGLT2 au redus semnificativ obiectivele primare și spitalizarea din exacerbară insuficienței cardiace. Această publicație aduce sinteza celor mai importante studii dedicate ICFEP.

Cuvinte cheie: Inhibitorii sodium-glucose co-transporter 2, insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată.

Summary. Some aspects in the use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction: from studies to practical recommendations.

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors have been recommended in the practice guidelines for the treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction. However, only few studies are dedicated for patients with preserved ejection fraction (HFpEF). Among patients with HFpEF, SGLT2 inhibitors significantly reduced primary composite endpoints and heart failure hospitalization with the largest sample size thus far. This publication summarizes the most important studies dedicated to HFpEF.

Keywords: Sodium-glucose co-transporter 2, heart failure with preserved ejection fraction.

Резюме. Некоторые аспекты применения ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 при сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса: от исследований к практическим рекомендациям.

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (SGLT2) рекомендованы в практических руководствах для лечения пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Однако, до сих пор лишь несколько исследований были проведены у пациентов с сохраненной фракцией (СНсФВ) выброса. Среди пациентов с СНсФВ ингибиторы SGLT2 значительно снижали первичные комбинированные конечные точки и количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности с самым большим размером выборки на данный момент. В данной публикации обобщены наиболее важные исследования, посвященные СНсФВ.

Ключевые слова: Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Introducere.

La nivel mondial, peste 60 de milioane de oameni suferă de insuficiență cardiacă, 50% dintre aceștia având insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată. Această afecțiune reprezintă principala cauză de spitalizare în țările vestice, fiind din ce în ce mai întâlnită odată cu îmbătrânirea populației [1]. Mai mult decât atât, riscul de deces la pacienții cu insuficiență cardiacă crește direct proporțional cu rata internărilor. Pacienții cu o fracție de ejecție păstrată (50% sau mai mult) dezvoltă IC care se

datorează diverselor motive, cum ar fi hipertrofia miocardică și fibroza, [2] complianță și relaxare diastolică afectate, [3] disfuncție sistolică subclinică, [4] disfuncție renală care duce la presiuni crescute de umplere intracardiacă, retenție de lichide, intoleranță la efort și frecvent însoțită de comorbidități (cum ar fi obezitatea) [5, 1].

În timp ce insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă (ICFER) poate fi tratată cu succes cu medicamente care atenuează hiperactivarea sistemelor neurohormonale endogene [6], în insuficiența

cardiaca cu fracție de ejeție pastrată (ICFep) nicio terapie nu s-a soldat cu rezultate consistente. [5,7–10]

Inhibitorii co-transportatorului sodiu-glucoză 2 (SGLT2) au fost utilizați inițial pentru scăderea glicemiei în diabetul zaharat de tip 2 (DZT2) prin inhibarea reabsorbției glucozei în tubulii proximale renali. Ulterior, s-a demonstrat că posedă efecte cardioprotectoare și nefroprotectoare în IC cronică și boala renală cronică (BRC), indiferent de statutul de diabet zaharat tip 2 (DZT2) prin diverse mecanisme de protecție. [10–15] Ghidurile recomandă insistent utilizarea inhibitorilor SGLT2 pentru ICFer cronică. [16, 17] Într-un subgrup mic a pacienților diabetici cu IC cu fracție de ejeție > 50%, sotagliflozin a redus riscul de spitalizare pentru IC. [18, 19].

Mecanisme de acțiune ale inhibitorilor SGLT2

Unele dintre beneficiile inhibitorilor SGLT2 în IC ar putea fi explicate prin natriureza și diureza osmotică realizate. Inhibitorii SGLT2 nu reduc volumul intravascular la fel de mult ca diureticele clasice, ci vizează destul de selectiv lichidul interstițial, cu o reducere mai mare a fluidului extracelular și fără impact major asupra perfuziei organelor. În plus, spre deosebire de diureticele de ansă, inhibitorii SGLT2 promovează uricozuria și pot inversa hiperuricemia indusă de diuretic, un alt factor care contribuie la efectele lor de protecție cardiovasculară. Scad tensiunea arterială fără a crește frecvența cardiacă și, prin urmare, îmbunătățesc travaliul cardiac. [20]. Un studiu realizat de Graffin et al [20] a arătat că empagliflozin a crescut eficient natriureza și a redus volumul plasmatic la pacienți cu DZT2 și IC cronică.

Mecanismele intime de acțiune ale inhibitorilor SGLT2 nu sunt pe deplin cunoscute. Se pare că realizează o stare care mimează înfometarea, ca urmare apar activări ale căilor de semnalizare care implică enzime importante, precum sirtuina 1 (SIRT1) și kinaza proteinei activate de adenosin monofosfat (AMPK), ambele atenuind stresul oxidativ și inflamația și promovând oxidarea acizilor grași. În plus, activarea SIRT1 duce la stimularea sintezei de eritropoietină și a eritrocitozei, care s-a dovedit a fi unul dintre factorii ce contribuie la beneficiile cardiovasculare semnificative ale inhibitorilor SGLT2. Un alt efect pozitiv al inhibitorilor SGLT2 asupra metabolismului cardiac este datorat transformării acizilor grași în corpi cetoni care servesc ca substrat pentru generarea energiei miocardului. [21]. Un alt mecanism care poate fi atribuit inhibitorilor SGLT2 este hemoconcentrația asociată ce contribuie la creșterea transportului de oxigen pentru sporirea eficienței energetice a cordului. [20].

Inhibitorii SGLT2 au efect antifibrotic: empagliflozin atenuează direct activitatea miofibroblastelor cardiace și remodelarea collagenului, iar dapagliflozin diminuează procesul de fibroză miocardică după infarctul miocardic. Efecte benefice apar și din acțiunile acestora la nivelul metabolismului glucidic, unde îmbunătățesc sensibilitatea la insulină și controlul glicemic. [20]

Un studiu experimental, realizat mai recent, în Clinica Universitară din Berlin, a urmărit efectele SGLT2 asupra funcției mitocondriilor în procesul de remodelare atrială în ICFer. Remodelarea atriilor este considerat un semn patognomic în ICFer [22]. Rezultatele au dovedit că inhibitorii SGLT2 reduc recaptarea și absorbția calciului în mitocondrii în cadrul ICFer, în consecință influențează pozitiv structura mitocondriilor cu scăderea ulterioară a producției speciilor reactive de oxigen și homeostazia sporită a calciului.

În concluzie, mecanismele variate descrise anterior ar putea răspunde de ce inhibitorii SGLT2 posedă efecte cardioprotectoare la toți pacienții, în special la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică. [23].

Studii realizate

Două trialuri disponibile, **EMPEROR-Preserved** (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) [11] și **DELIVER** (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure) [13] justifică o actualizare a recomandărilor la pacienți cu IC cu fracție de ejeție ușor redusă (ICFemr) sau pastrată (ICFep) și au prezentat reduceri a deceselor cardiovasculare sau evenimente de spitalizare pentru exacerbarea insuficienței cardiace. [11, 13]

Societatea Europeană de Cardiologie a publicat noul ghid pentru insuficiență cardiacă în European Heart Journal în anul 2021. Revizuirea s-a bazat pe datele din cele mai mari studii clinice din ultimii ani, cu scopul de a îmbunătăți managementul pacienților cu insuficiență cardiacă și de a asigura integrarea în practica clinică a celor mai recente progrese realizate în domeniu.

Pentru persoanele cu insuficiență cardiacă cronică, noile ghiduri recomandă administrarea inhibitorilor SGLT2 (sodium-glucose co-transporter 2) pacienților cu fracție de ejeție păstrată sau ușor scăzută, în scopul reducerii riscului de spitalizare pentru insuficiență cardiacă și deces de cauză cardiovasculară. Această recomandare are la bază rezultatele studiilor **EMPEROR-Preserved** și **DELIVER**, care au evaluat eficacitatea inhibitorilor SGLT2 empagliflozin, respectiv dapagliflozin.

EMPEROR-Preserved a fost primul studiu care a evaluat un agent terapeutic pentru ICfEp și care a atins obiectivul primar. Empagliflozin, devine astfel, primul și singurul agent terapeutic ce îmbunătățește semnificativ rezultatele pentru întregul spectru de pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată. Rezultatele provenite din studiul **EMPEROR-Reduced** demonstrează eficacitatea utilizării empagliflozin pentru toate formele de insuficiență cardiacă, indiferent de fracția de ejeție.

Rezultatele studiului **EMPEROR-Preserved**

Scopul **EMPEROR-Preserved** a fost de a investiga siguranța și eficacitatea empagliflozin la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, cu fracție de ejeție păstrată. Studiul a avut ca obiectiv principal identificarea timpului până la decesul de cauză cardiovasculară sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă.

În studiul **EMPEROR-Preserved** au fost recrutați 5988 de pacienți cu IC (New York Heart Association [NYHA] clasa II-IV) a căror FEVS a fost $>40\%$ și care au avut concentrații plasmatice de peptid natriuretic de tip N-terminal pro-B (NT-proBNP) crescute (>300 pg/mL pentru cei în ritm sinusal sau >900 pg/mL pentru cei cu fibrilație atrială). Aceștia au fost randomizați la empagliflozin (10 mg o dată/zi) sau placebo. La o reevaluare mediană de 26,2 luni empagliflozin a redus semnificativ obiectivul principal. Efectul a fost în principal o reducere de 21% a spitalizărilor pentru IC cu empagliflozin și fără a exista o reducere a deceselor de cauză CV. Efectele au fost observate la pacienții cu și fără diabet zaharat de tip 2 (DZT2) [10]. O reducere cu 27% a riscului relativ de primă spitalizare sau de spitalizare recurentă din cauza insuficienței cardiace și încetinirea semnificativă a procesului de deteriorare a funcției renale. Majoritatea pacienților au fost tratați cu IECA/BRA/ARNI (80%), beta-blocant (86%) și 37% administrau un ARM [24]. Beneficiile demonstrate de empagliflozin au fost independente de valorile fracției de ejeție sau de stadiul diabetului zaharat. Datele generale privind siguranța au fost concordante cu cele obținute anterior, confirmând profilul de siguranță bine stabilit al empagliflozin.

Beneficiile demonstrate în studiul **EMPEROR-Preserved** sunt similare cu cele observate în studiul **EMPEROR-Reduced**, în care empagliflozin a scăzut semnificativ cu 25% riscul pentru obiectivul primar (deces de cauză cardiovasculară sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă) versus placebo la adulți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă. [14].

„Totalitatea dovezilor din studiu indică potențialul empagliflozin de a redefini tratamentul insuficienței cardiace cu fracție de ejeție păstrată care afectează

aproximativ 30 de milioane de pacienți la nivel mondial” – a declarat Dr. Waheed Jamal, vicepreședinte al companiei și directorul departamentului de Medicină Cardio-metabolică din cadrul Boehringer Ingelheim.

Rezultatele studiului **DELIVER**

Un an mai târziu studiul **DELIVER** a raportat efectele dapagliflozin (10 mg o dată pe zi) în comparație cu placebo la 6263 de pacienți cu IC (NYHA clasa II–IV) [12]. Pacienții trebuiau să aibă o FEVS $>40\%$ la momentul recrutării, dar au fost înscrși și cei care au avut anterior o FEVS $\leq 40\%$ care s-a îmbunătățit la $>40\%$. Erau eligibili pacienții ambulatori și cei internați în spital pentru IC. O concentrație crescută de peptid natriuretic a fost, de asemenea, un criteriu de includere obligatoriu (≥ 300 pg/mL în ritm sinusal sau ≥ 600 pg/mL în fibrilația atrială) [12,25,26]. Dapagliflozin a redus obiectivul principal de agravare a insuficienței cardiace (spitalizare IC sau vizită urgentă IC) (HR 0,82, IC 95% 0,73–0,92; $P < 0,001$), dar nu a existat o reducere semnificativă a deceselor de cauză cardiovasculară (CV). Decesul de cauză cardiovasculară a fost observat la 231 de pacienți tratați cu Dapagliflozin (7,4%), respectiv la 261 de pacienți în grupul placebo (8,3%). Într-un studiu anterior (DAPA-HF) dapagliflozin a determinat o reducere de 26% a riscului de mortalitate și spitalizărilor la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție scăzută [27]. Dapagliflozin a îmbunătățit, de asemenea, pragul simptomelor. Efectele au fost independente de stadiul DZT2 [27]. Eficacitatea dapagliflozinului a fost consistentă la cei care au rămas simptomatici, în ciuda îmbunătățirii FEVS, sugerând că acești pacienți pot beneficia și de inhibarea SGLT2 [28, 29]. Beneficiul dat de dapagliflozin a fost, de asemenea, consecvent în intervalul de fracție de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) studiat [12, 30]. Rata de utilizare a terapiilor de fond pentru boala CV concomitentă a fost ridicată: 77% au administrat un diuretic de ansă, 77% – un IECA/BRA/ARNi, 83% – un beta-blocant, iar 43% – un ARM [12].

O meta-analiză ulterioară a datelor cumulate a celor două studii a confirmat o reducere cu 20% a criteriului final compozit al decesului de cauză CV sau a primei spitalizări pentru IC (HR 0,80, 95% CI 0,73– 0,87; $P < 0,001$). Decesul de cauză CV nu a fost redus semnificativ (HR 0,88, 95% CI 0,77–1,00; $P = 0,052$). Decesul de cauza CV și mortalitatea de orice cauza au fost comparabile între ambele loturi. Spitalizarea pentru IC a fost redusă cu 26% (HR 0,74, 95% CI 0,67–0,83; $P < 0,001$). Au existat reduceri consistente ale obiectivului primar în intervalul FEVS studiat [11].

Tabelul 1

Recomandari pentru tratamentul pacienților cu insuficiența cardiacă simptomatică cu fracție de ejeție ușor redusă

Recomandare	Clasă ^a	Nivel ^b
Un inhibitor de SGLT2 (dapagliflozină sau empagliflozină) este recomandat pentru pacienții cu IC-FEmr pentru a reduce riscul de spitalizare pentru IC sau de mortalitate CV. ^{c, 6,8}	I	A

CV, cardiovasculară; IC, insuficiență cardiacă; IC-FEmr, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor redusă; SGLT2, co-transportor sodiu-glucoză tip 2.
^aClasă de recomandare.
^bNivel de evidență.
^cAceastă recomandare se bazează pe reducerea obiectivului primar compozit utilizat în studiile EMPEROR-Preserved și DELIVER și într-o meta-analiză. Totuși, trebuie menționat faptul că a existat o reducere semnificativă doar a spitalizărilor pentru IC și nici o reducere a mortalității CV.

Tabelul 2

Recomandari pentru tratamentul pacienților cu insuficiența cardiacă simptomatică cu fracție de ejeție pastrată

Recomandare	Clasă ^a	Nivel ^b
Un inhibitor de SGLT2 (dapagliflozină sau empagliflozină) este recomandat pentru pacienții cu IC-FEp pentru a reduce riscul de spitalizare pentru IC sau de mortalitate CV. ^{c, 6,8}	I	A

CV, cardiovasculară; IC, insuficiență cardiacă; IC-FEp, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată; SGLT2, co-transportor sodiu-glucoză tip 2.
^aClasă de recomandare.
^bNivel de evidență.
^cAceastă recomandare se bazează pe reducerea obiectivului primar compozit utilizat în studiile EMPEROR-Preserved și DELIVER și într-o meta-analiză. Totuși, trebuie menționat faptul că a existat o reducere semnificativă doar a spitalizărilor pentru IC și nicio reducere a mortalității CV.

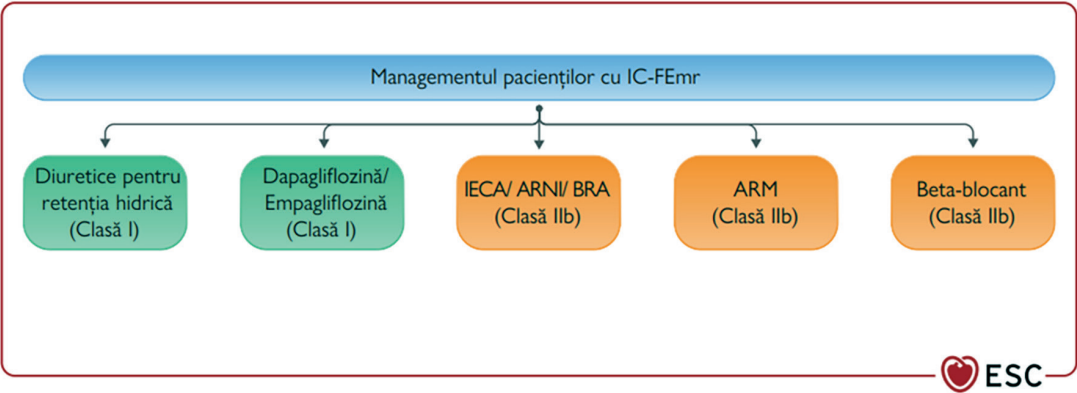


Figura 1. Managementul pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție moderat redusă. IECA (inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei), BRA (blocant dal receptorului de angiotensină), ARNI (inhibitor de receptor de angiotensină și de neprilizină), IC-FEmr (insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție moderat redusă), ARM (antagonist al receptorilor mineralocorticoizi).

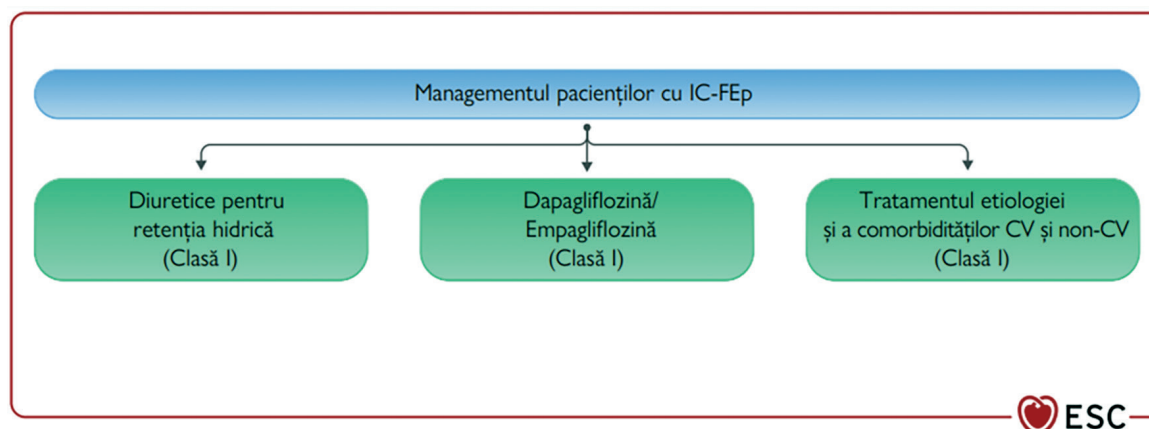


Figura 2. Managementul pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată. CV (cardiovasculare), ICFeP (insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată).

Concluzie.

Luând în considerare rezultatele acestor două studii, s-au făcut următoarele recomandări pentru ICFeP și ICFeP în Ghidul SEC IC în 2021 (vezi Tabelul 1,2, Figurile 1 respectiv 2). [31].

Bibliografie.

- Kanagala P, Arnold JR, Singh A, et al. *Characterizing heart failure with preserved and reduced ejection fraction: an imaging and plasma biomarker approach*. PLoS One. 2020;15:e0232280.
- Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, et al. *Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction*. Circulation. 2015;131:550–9.
- Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. *Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle*. N Engl J Med. 2004;350:1953–9.
- Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, et al.; PARAMOUNT Investigators. *Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction*. J Am Coll Cardiol. 2014;63:447–56.
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. *Angiotensin–neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction*. N Engl J Med. 2019;381:1609–20.
- Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. *Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials*. Lancet. 2020;396:121–8.
- Redfield MM. *Heart failure with preserved ejection fraction*. N Engl J Med. 2017;376:896–7.
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al.; TOPCAT Investigators. *Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction*. N Engl J Med. 2014;370:1383–92.
- Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al.; TOPCAT Investigators. *Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction*. Eur Heart J. 2016;37:455–62.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. *Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction*. N Engl J Med. 2021;385:1451–61.
- Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. *SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials*. Lancet. 2022;400:757–67.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. *Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction*. N Engl J Med. 2022;387:1089–98.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. *Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction*. N Engl J Med. 2019;381:1995–2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. *Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure*. N Engl J Med. 2020;383:1413–24.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. *Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease*. N Engl J Med. 2020;383:1436–46.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. Eur Heart J. 2021;42:3599–726.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. *2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines*. Circulation. 2022;145:e876–94.
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al.; SOLOIST-WHF Trial Investigators. *Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure*. N Engl J Med. 2021;384:117–28.

19. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al.; SCORED Investigators. *Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease*. N Engl J Med. 2021;384:129–39.
20. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, et al. *Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardiorenal effects*. Circulation. 2020;142:1028–39.
21. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. *Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: results from the CANVAS program*. Circulation. 2018;138:458–68.
22. D. Bode, L. Semmler, N. Hegemann, et al. *Effect of SGLT-1/2 inhibition on mitochondrial dysfunction in left atrial remodeling during HFpEF*. European Heart Journal 2020;41(S2) DOI:10.1093/ehjci/ehaa946.0862.
23. Staels B. *Cardiovascular protection by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: potential mechanisms*. Am J Med. 2017;130:S30–9.
24. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. *Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial*. Eur J Heart Fail 2020;22:2383–92.
25. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. *Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial*. Eur J Heart Fail 2021;23:1217–25.
26. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, de Boer RA, et al. *Baseline characteristics of patients with HF with mildly reduced and preserved ejection fraction: DELIVER trial*. JACC Heart Fail 2022;10:184–97.
27. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. *Dapagliflozin in patients recently hospitalized with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction*. J Am Coll Cardiol 2022;80:1302–10.
28. Vardeny O, Fang JC, Desai AS, et al. *Dapagliflozin in heart failure with improved ejection fraction: a prespecified analysis of the DELIVER trial*. Nat Med 2022;28:2504–11.
29. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. *Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER*. Nat Med 2022;28:1956–64.
30. Tsampasian V, Baral R, Chattopadhyay R, et al. *The Role of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Cardiol Res Pract. 2021;2021:9927533.
31. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023;44:3627–3633.