

Empagliflozyna w niewydolności serca – przewodnik klinicysty

Małgorzata Lelonek 

Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Przedrukowano za zgodą z: *Folia Cardiologica* 2022; 17 (4): 234–242

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Lelonek M. Clinician's guide for empagliflozin use in heart failure. 2022; 17(4): 226–233. DOI: 10.5603/FC.a2022.0023. Należy cytować wersję pierwotną

Streszczenie

Empagliflozyna jest przedstawicielem nowej grupy leków w terapii niewydolności serca – inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2). Wyniki badań *EMPEROR-Reduced*, *EMPEROR-Preserved* i *EMPULSE* udokumentowały korzyści kliniczne z zastosowania empagliflozyny w leczeniu w objawowej niewydolności serca w całym spektrum jednostki chorobowej. W pracy przedstawiono najważniejsze aspekty kliniczne dotyczące terapii empagliflozyną.

Słowa kluczowe: niewydolność serca, inhibitory SGLT2, empagliflozyna

Wstęp

Empagliflozyna jest najlepiej poznany inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2, *sodium-glucose co-transporter-2*) stosowanym w niewydolności serca (HF, *heart failure*). Pierwsze doniesienia o korzyściach klinicznych ze stosowania tego leku pochodzą z badania *EMPAREG-OUTCOME* [1], które opracowano z myślą o chorych na cukrzycę typu 2 i w którym udokumentowano redukcję ryzyka śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, śmiertelności całkowitej i ryzyka wystąpienia hospitalizacji z powodu HF. Natomiast kolejne badania dotyczące empagliflozyny objęły już populacje chorych z HF: z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*) – *EMPEROR-Reduced*, z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*) – *EMPEROR-Preserved* oraz z ostrą manifestacją kliniczną HF bez względu na wartość frakcji wyrzutowej (EF) – badanie *EMPULSE* [2–4]. We wszystkich tych badaniach dla empagliflozyny udokumentowano istotne korzyści kliniczne dotyczące redukcji zdarzeń w HF w krótkim czasie od rozpoczęcia terapii oraz działanie nefroprotekcyjne.

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie lekarzom praktykom wskazówek dotyczących stosowania empagliflozyny w HF.

Wyniki badania *EMPEROR-Reduced*

Skuteczność kliniczną empagliflozyny w leczeniu objawowej przewlekłej HFrEF udokumentowano w badaniu *EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction)* – wieloośrodkowym, prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy, kontrolowanym placebo, służącym ocenie skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny stosowanej w dawce dobowej 10 mg niezależnie od współwystępowania cukrzycy [2]. Badanie było skonstruowane w ten sposób, by rekrutować do niego chorych obciążonych wysokim ryzykiem poważnych zdarzeń w HF – wg publikacji wyników badania, co było warunkowane odpowiednio wysokimi progami stężeń N-końcowego peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) w zależności od wartości EF i/lub przebyłą hospitalizacją z powodu HF w ostatnim roku. Empagliflozyna była dołączana do standardowej

Tabela 1. Główne kryteria włączenia i wyłączenia w badaniu EMPEROR-Reduced [2]

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Wiek > 18 lat	Zawał serca, CABG lub inny duży zabieg sercowo-naczyniowy, udar mózgu lub TIA w ciągu ≤ 90 dni przed wizytą
Przewlekła HF, NYHA II–IV i obniżona EF ≤ 40% oraz podwyższone stężenie NT-proBNP (zależne od EF, rytmu i wywiadu hospitalizacji z powodu HF)	Biorca przeszczepu serca lub osoba oczekująca na przeszczepienie
Optymalne leczenie HF	Ostra HF
	SBP > 180 mm Hg
	Objawowa hipotensja lub SBP < 100 mm Hg
	eGFR < 20 ml/min/1,73m ² lub dializoterapia
	Kwasica ketonowa w wywiadzie

CABG (coronary artery bypass grafting) – pomostowanie aortalno-wieńcowe; EF (ejection fraction) – frakcja wyrzutowa; eGFR (estimated glomerular filtration rate) – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; HF (heart failure) – niewydolność serca; NYHA (New York Heart Association) – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) – N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B; SBP (systolic blood pressure) – skurczowe ciśnienie tętnicze; TIA (transient ischemic attack) – przemijający atak niedokrwienności

terapii HFrEF zgodnej z aktualnymi wytycznymi, tj. inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*)/antagonista receptora angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blocker*) lub inhibitor neprylizyny z ARB (ARNI, *angiotensin-receptor neprilysin inhibitor*) oraz beta-adrenolityk i/lub antagonist receptoru mineralokortykoidowego (MRA, *mineralocorticoid receptor antagonist*) w stabilnych dawkach od co najmniej tygodnia, przy wykozystaniu urządzeń wszczepionych, jeśli były wskazane. Badanie przeprowadzono z udziałem 3730 objawowych pacjentów w II–IV klasie NYHA (*New York Heart Association*), z przewlekłą HF, z obniżoną frakcją wyrzutową EF ≤ 40%. Badanie EMPEROR-Reduced było pierwszym badaniem z empagliflozyną, w którym możliwe było włączenie chorych bez cukrzycy oraz z upośledzoną funkcją nerek, tj. z szacowanym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) w zakresie od 20 ml/min/1,73 m².

Kryteria włączenia i wyłączenia w badaniu EMPEROR-Reduced przedstawiono w tabeli 1.

Populacja pacjentów w badaniu EMPEROR-Reduced była leczona optymalnie, tj. 88% chorych otrzymywało ACEI/ARB/ARNI (w tym ARNI – 18%), 95% – beta-adrenolityk, 71% – MRA, a jeśli chodzi o urządzenia wszczepione, kardiowerter-defibrylator (ICD, *implantable cardioverter defibrillator*) posiadało 31%, a stymulator resynchronizujący (CRT, *cardiac resynchronisation therapy*) – 12%.

W okresie obserwacji badania (mediana 16 miesięcy) w porównaniu z placebo empagliflozyna zmniejszyła o 25% ryzyko wystąpienia pierwszorzędownego punktu końcowego, na który składały się zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i/lub pierwsza hospitalizacja z powodu HF (p < 0,001) (tab. 2). Pierwszorzędowny punkt końcowy wystąpił u 361 z 1863 pacjentów (19,4%) otrzymujących empagliflozynę i u 462 z 1867 pacjentów (24,7%) otrzymujących placebo [współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) 0,75; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*):

0,65–0,86; p < 0,0001]], a wartość NNT (*number needed to treat*) wyniosła 19. W zakresie składowych pierwszorzędownego punktu końcowego liczonych osobno istotność statystyczną uzyskano dla redukcji hospitalizacji z powodu HF (tab. 2). Korzyści z terapii empagliflozyną w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego były niezależne od wyjściowego stężenia hemoglobiny glikowanej [5]. W badaniu udokumentowano również korzyści związane z redukcją ryzyka wystąpienia drugorzędowych punktów końcowych (tab. 2), do których należą [2]:

- całkowita liczba hospitalizacji (pierwszych i kolejnych) z powodu HF oraz
- wystąpienie pogorszenia funkcji nerek, tj. spadek wartości eGFR w ciągu roku mierzony nachyleniem krzywej (*slope*), jak również dla pozostałych analiz uwzględniających:
- hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny;
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny;
- poprawę jakości życia ocenianą za pomocą kwestionariusza KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) w 52. tygodniu obserwacji vs. na początku badania;
- złożony nerkowy punkt końcowy: przewlekła dializoterapia lub przeszczepienie nerki, lub utrzymujący się spadek eGFR o ≥ 40%, lub trwałe obniżenie eGFR < 15 ml/min/1,73 m² u chorych z eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m², lub trwałe obniżenie eGFR < 10 ml u chorych z eGFR < 30 ml/min/1,73 m²;
- wystąpienie cukrzycy u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym.

Szczegółowe wyniki badania EMPEROR-Reduced przedstawiono w tabeli 2.

Korzyści ze stosowania empagliflozyny w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia pierwszorzędownego punktu końcowego były niezależne od współistnienia cukrzycy typu 2, wielkości EF, etiologii HF, sposobu leczenia za pomocą leków stosowanych w standardowej terapii HF (w tym również ARNI) i ich dawek [6] oraz zastosowanej elektroterapii

Tabela 2. Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe w badaniu EMPEROR-Reduced [2]

Zmienna	Empagliflozyna n = 1863 n (%)	Placebo n = 1867 n (%)	Współczynnik ryzyka, 95% CI	p
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy	361 (19,4)	462 (24,7)	0,75 (0,65–0,86)	< 0,001
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	187 (10,0)	202 (10,8)	0,92 (0,75–1,12)	–
Hospitalizacja z powodu HF	246 (13,2)	342 (18,3)	0,69 (0,59–0,81)	< 0,001
Drugorzędowe punkty końcowe				
Wszystkie hospitalizacje z powodu HF (pierwsze i kolejne)	388	553	0,70 (0,58–0,85)	< 0,001
Zmiana w eGFR w ciągu roku [por. tab. 4] (mierzona jako nachylenie krzywej — <i>slope</i>)	-0,55 ± 0,23	-2,28 ± 0,23	1,73 (1,1–2,37)	< 0,001
Pozostałe określone analizy				
Złożony punkt nerkowy	30 (1,6)	58 (3,1)	0,5 (0,32–0,77)	
Wszystkie hospitalizacje	1364	1570	0,85 (0,75–0,95)	
Zgon z dowolnej przyczyny	249 (13,4)	266 (14,2)	0,92 (0,77–1,10)	
Zmiana w KCCQ ¹ w 52. tygodniu badania	5,8 ± 0,4	4,1 ± 0,4	1,7 (0,5–3,0)	
Cukrzyca <i>de novo</i> u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym	71/632 (11,2)	80/636 (12,6)	0,86 (0,62–1,19)	

¹Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) obejmuje zakres od 0 do 100 pkt; wysokie wyniki świadczą o mniejszym nasileniu objawów HF; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; HF (*heart failure*) — niewydolność serca

(ICD/CRT), co wskazuje na komplementarne działanie empagliflozyny w stosunku do innych terapii HFrEF oraz możliwość włączenia leku na każdym etapie leczenia HF. Korzyści były niezależne również od zaawansowania objawów klinicznych według klasy NYHA, ale większe w niższej klasie NYHA II [2]. Dlatego z włączeniem empagliflozyny nie należy czekać do wystąpienia bardziej nasilonych objawów HF, lecz rozpocząć leczenie wcześniej.

Korzystny efekt w postaci redukcji o 58% ryzyka wystąpienia śmiertelności całkowitej, hospitalizacji z powodu HF lub pilnej wizyty z powodu HF, w tym w izbie przyjęć, z podaniem leku dożylnego udokumentowano już od 12. dnia terapii (HR 0,42; 95% CI: 0,19–0,92; p = 0,029) [7]. Empagliflozyna redukuje ryzyko hospitalizacji wymagających pobytu na oddziale intensywnej opieki (HR 0,67; 95% CI: 0,5–0,9; p = 0,008), hospitalizacji z podaniem wazopresorów i leków o działaniu inotropowo dodatnim czy wymagających wspomaganie krążenia lub interwencji chirurgicznej (HR 0,64; 95% CI: 0,47–0,87; p = 0,005) [7]. Udokumentowano też, że pacjenci leczeni empagliflozyną rzadziej wymagali intensyfikacji terapii diuretykami (HR 0,67; 95% CI: 0,58–0,78; p < 0,0001) oraz częściej doświadczali poprawy klinicznej (i rzadziej pogorszenia) według oceny czynnościowej klasy NYHA (o 20–40% większa szansa poprawy klinicznej według NYHA i o 20–40% niższe ryzyko pogorszenia klinicznego według NYHA) [7]. Poprawa kliniczna według oceny czynnościowej była istotna statystycznie już od 28. dnia terapii i utrzymywała się

w dalszej obserwacji (p < 0,05). W grupie empagliflozyny częściej redukowano dawki leków moczopędnych (334 chorych leczonych empagliflozyną vs. 291 chorych przyjmujących placebo) [7].

W populacji badania EMPEROR-Reduced empagliflozyna w krótkim czasie, od 4. tygodnia terapii, zwiększała wartość hematokrytu i stężenie hemoglobiny oraz zmniejszała częstość występowania nowych przypadków niedokrwistości (22,6% w przypadku placebo vs. 12,3% w przypadku empagliflozyny; HR 0,49; 95% CI: 0,41–0,59; p < 0,001) [8]. Efekt kliniczny działania empagliflozyny w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego, wszystkich hospitalizacji z powodu HF oraz złożonego punktu nerkowego nie był modyfikowany przez początkowy status niedokrwistości (p dla interakcji > 0,1) [8].

Korzyści ze stosowania empagliflozyny były podobne we wszystkich analizowanych kategoriach wyjściowego skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) zarówno dla ocenianych zdarzeń w HF, jak i dla efektu nefroprotekcijnego [9].

Na podstawie wyników badania EMPEROR-Reduced Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) i amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zatwierdziła w 2021 roku empagliflozynę do stosowania w leczeniu chorych z objawową przewlekłą HFrEF. Produkt leczniczy Jardiance™ jest kolejnym po dapagliflozynie preparatem z grupy inhibitorów SGLT2 zarejestrowanym do stosowania w leczeniu HFrEF.

Tabela 3. Wybrane kryteria włączenia i wyłączenia w badaniu EMPEROR-Preserved [3]

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Wiek > 18 lat	Zawał serca, CABG lub inny duży zabieg sercowo-naczyniowy, udar mózgu lub TIA w ciągu ≤ 90 dni przed wizytą
Przewlekła HF, NYHA II–IV	Biorca przeszczepu serca lub osoba oczekująca na przeszczepienie
LVEF > 40%	Ostra HF
NT-proBNP:	Objawowa hipotensja lub SBP < 100 mm Hg
• > 300 pg/ml dla pacjentów bez AF	eGFR < 20 ml/min/1,73 m ² lub dializoterapia
• > 600 pg/ml dla pacjentów z AF	

AF (atrial fibrillation) – migotanie przedsionków; CABG (coronary artery bypass grafting) – pomostowanie aortalno-wieńcowe; eGFR (estimated glomerular filtration rate) – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; HF (heart failure) – niewydolność serca; LVEF (left ventricular ejection fraction) – frakcja wyrzutowa lewej komory; NYHA (New York Heart Association) – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) – N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B; SBP (systolic blood pressure) – skurczowe ciśnienie tętnicze; TIA (transient ischemic attack) – przemijający atak niedokrwienny

Tabela 4. Wyniki badania EMPEROR-Preserved [3]

Zmienna	Empagliflozyna n = 2997	Placebo n = 2991	Współczynnik ryzyka, 95% CI	p
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy	415 (13,8%)	511 (17,1%)	0,79 (0,69–0,90)	< 0,001
Hospitalizacja z powodu HF	259 (8,6%)	352 (11,8%)	0,71 (0,60–0,83)	< 0,001
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	219 (7,3%)	244 (8,2%)	0,91 (0,76–1,09)	
Drugorzędowe punkty końcowe				
Łączna liczba hospitalizacji z powodu HF	407	541	0,73 (0,61–0,88)	< 0,001
Średni spadek wartości eGFR w ciągu roku [por. tab. 2] ml/min/1,73 m ²	-1,25 ± 0,11	-2,62 ± 0,11	1,36 (0,87–1,15)	< 0,001
Pozostałe określone analizy				
Zmiana w KCCQ ¹ w 52. tygodniu badania	4,51 ± 0,31	3,18 ± 0,31	1,32 (0,45–2,19)	
Łączna liczba hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny	2566	2769	0,93 (0,85–1,01)	
Złożony punkt nerkowy	108 (3,6%)	112 (3,7%)	0,95 (0,73–1,24)	
Cukrzyca de novo u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym	120 (12,0)	137 (14,0)	0,84 (0,65–1,07)	
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	422 (14,1%)	427 (14,3%)	1,00 (0,87–1,15)	

¹Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) obejmuje zakres od 0 do 100 pkt; wysokie wyniki świadczą o mniejszym nasileniu objawów HF; CI (confidence interval) – przedział ufności; eGFR (estimated glomerular filtration rate) – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; HF (heart failure) – niewydolność serca

Wyniki badania EMPEROR-Preserved

Skuteczność kliniczną empagliflozyny w leczeniu objawowej przewlekłej HFpEF udokumentowano w badaniu EMPEROR-Preserved (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*) – wieloośrodkowym, prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy, kontrolowanym placebo, służącym ocenie skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny stosowanej w dawce dobowej 10 mg niezależnie od współwystępowania cukrzycy [3].

Badanie przeprowadzono z udziałem 5988 objawowych pacjentów w II–IV klasie NYHA, z przewlekłą HF, z EF > 40%.

Do badania EMPEROR-Preserved, podobnie jak w przypadku EMPEROR-Reduced, rekrutowano również chorych z upośledzoną funkcją nerek, tj. z eGFR od wartości ≥ 20 ml/min/1,73 m².

Kryteria włączenia i wyłączenia w badaniu EMPEROR-Preserved przedstawiono w tabeli 3.

W okresie obserwacji badania (mediana 26,2 miesiąca) w porównaniu z placebo empagliflozyna zmniejszyła o 21% ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego, na który składały się zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i/lub pierwsza hospitalizacja z powodu HF (p < 0,001) (tab. 4), a wartość NNT wyniosła 31 [3]. W zakresie składowych pierwszorzędowego punktu końcowego

liczonych osobno istotność statystyczną uzyskano dla redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF (tab. 4). W badaniu udokumentowano także korzyści dotyczące redukcji ryzyka wystąpienia drugorzędowych punktów końcowych (tab. 4), do których należą [3]:

- całkowita liczba hospitalizacji (pierwszych i kolejnych) z powodu HF oraz
- wystąpienie pogorszenia funkcji nerek, tj. spadek wartości eGFR w ciągu roku; jak również dla pozostałych analiz uwzględniających:
- poprawę jakości życia ocenianą za pomocą kwestionariusza KCCQ w 52. tygodniu obserwacji vs. na początku badania;
- hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny;
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny;
- złożony nerkowy punkt końcowy: przewlekła dializoterapia lub przeszczepienie nerki, lub utrzymujący się spadek eGFR o $\geq 40\%$, lub trwale obniżenie eGFR < 15 ml/min/1,73 m² u chorych z eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m², lub trwale obniżenie eGFR < 10 ml u chorych z eGFR < 30 ml/min/1,73 m²;
- wystąpienie cukrzycy u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym.

Szczegółowe wyniki badania *EMPEROR-Preserved* przedstawiono w tabeli 4.

Korzyści ze stosowania empagliflozyny w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego były niezależne od współistnienia cukrzycy typu 2, przewlekłej choroby nerek i migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*), wielkości LVEF, płci i wieku, sposobu farmakoterapii (w tym MRA), jak również od zaawansowania objawów klinicznych według klasy NYHA oraz wywiadu hospitalizacji z powodu HF (ale większe w niższej klasie NYHA II i dla dodatniego wywiadu hospitalizacji) [3]. Dlatego z włączeniem empagliflozyny nie należy czekać do wystąpienia bardziej nasilonych objawów HF, lecz rozpocząć leczenie wcześniej, także po hospitalizacji.

W badaniu *EMPEROR-Preserved* udokumentowano, że **korzyści kliniczne w postaci redukcji ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego osiągnięto dla empagliflozyny już od 18. dnia terapii (HR w 18. dniu 0,41; 95% CI: 0,17–0,99), co utrzymywało się w dalszej obserwacji [10].** Podobnie dla wszystkich ocenianych domen jakości życia oraz objawów według klasy NYHA istotną stałą poprawę udokumentowano wcześniej, bo po raz pierwszy odpowiednio po 3 miesiącach i 4 tygodniach [10]. Dodatkowo w 12. tygodniu uzyskano poprawę jakości życia dla pacjentów leczonych empagliflozyną o co najmniej 5 pkt w KCCQ (OR 1,23; 95% CI: 1,1–1,37) oraz zmniejszenie ryzyka pogorszenia o co najmniej 5 pkt w KCCQ (OR 0,85; 95% CI: 0,75–0,97) [11].

W zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego rozszerzonego o pilną wizytę z powodu zaostrzenia HF

(w tym na szpitalnym oddziale ratunkowym), wymagającą leczenia dożylnego, również udokumentowano dla empagliflozyny wczesny korzystny efekt kliniczny od 18. dnia terapii (HR 0,77; 95% CI: 0,67–0,87; $p < 0,001$) [12]. Empagliflozyna zmniejszała ryzyko wystąpienia hospitalizacji z powodu HF na oddziałach intensywnej opieki (HR 0,71; 95% CI: 0,52–0,96; $p = 0,028$) oraz wszystkich hospitalizacji z podaniem wazopresorów lub leków o działaniu inotropowo dodatnim (HR 0,73; 95% CI: 0,55–0,97; $p = 0,033$). W porównaniu z grupą przyjmującą placebo chorzy stosujący empagliflozynę rzadziej wymagali intensyfikacji leczenia moczopędnego w warunkach ambulatoryjnych (HR 0,76; 95% CI: 0,67–0,86; $p < 0,001$) oraz częściej (o 20–50%) występowały u nich mniej nasilone objawy HF (niższa klasa NYHA) od 12. tygodnia terapii, co utrzymywało się do 2 lat [12]. Korzystny efekt w zakresie redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF był podobny u chorych z EF $> 40\%$ i $< 50\%$ oraz dla EF 50–60% [12].

Badanie *EMPEROR-Preserved* jest pierwszym badaniem, w którym wykazano skuteczność i bezpieczeństwo empagliflozyny jako dotychczas jedynego leku dla populacji z HFpEF.

Na podstawie analizy łączonej badań *EMPEROR-Reduced* i *EMPEROR-Preserved* [13], obejmującej populację 9718 chorych, dla empagliflozyny udokumentowano podobne korzyści kliniczne w postaci redukcji ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego na poziomie około 30% w zakresie szerokiego spektrum EF, tj. od $< 25\%$ do $< 65\%$. Zbliżone wyniki uzyskano dla pozostałych analizowanych punktów końcowych, w tym zmiennych ocenianych w KCCQ. Nie udokumentowano wpływu płci na uzyskane wyniki.

Wyniki badania EMPULSE

Empagliflozyna poprawia rokowanie również u chorych z ostrą HF. W badaniu *EMPULSE* [A *multicentre, randomised, double-blind, 90-day superiority trial to evaluate the effect on clinical benefit, safety and tolerability of once daily oral EMPagliflozin 10 mg compared to placebo, initiated in patients hospitalised for acUte heart failUre (de novo or decompensated chronic HF) who have been StabIlisEd (EMPULSE)*] oceniono empagliflozynę w porównaniu z placebo u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej HF (HF *de novo* oraz zdekompensowana przewlekła HF) niezależnie od wartości EF [4]. W badaniu tym 530 chorych zostało zrandomizowanych do grupy otrzymującej empagliflozynę w dawce 10 mg przez 90 dni lub do grupy przyjmującej placebo. Empagliflozyna była włączana u pacjentów podczas hospitalizacji po uzyskaniu stabilności klinicznej, najczęściej 3. dnia. Tabela 5 pokazuje zestawienie głównych kryteriów włączenia i wyłączenia w badaniu *EMPULSE*. Chorzy otrzymujący empagliflozynę o 36% częściej

Tabela 5. Wybrane kryteria włączenia i wyłączenia w badaniu EMPULSE [4]

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Aktualna hospitalizacja z powodu ostrej HF, niezależnie od LVEF	Aktualna hospitalizacja z powodu ostrej HF spowodowana zatorowością płucną, incydem sercowo-naczyniowym, ostrym zawałem serca
SBP > 100 mm Hg bez objawów hipotensji w ciągu 6 godz.	Zawał serca, CABG lub inny duży zabieg sercowo-naczyniowy, udar mózgu lub TIA w ciągu ≤ 90 dni przed wizytą
Stabilna dawka dożylnych diuretyków w ciągu 6 godz.	Cukrzyca typu 1
NT-proBNP ≥ 1600 pg/ml lub BNP ≥ 400 pg/ml podczas hospitalizacji lub 72 godz. przed przyjęciem do szpitala	eGFR < 20 ml/min/1,73m ² lub dializoterapia
Bez terapii dożylnych wazodylatorami w ostatnich 6 godz.	
Bez terapii dożylnych lekami inotropowymi w ostatnich 24 godz.	

BNP (B-type natriuretic peptide) – peptyd natriuretyczny typu B; CABG (coronary artery bypass grafting) – pomostowanie aortalno-wieńcowe; eGFR (estimated glomerular filtration rate) – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; HF (heart failure) – niewydolność serca; LVEF (left ventricular ejection fraction) – frakcja wyrzutowa lewej komory; NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) – N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B; SBP (systolic blood pressure) – skurczowe ciśnienie tętnicze; TIA (transient ischemic attack) – przemijający atak niedokrwienny

(stratified win ratio 1,36; 95% CI: 1,09–1,68; p = 0,0054) doświadczali korzyści klinicznej w postaci zmniejszenia ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, hospitalizacji z powodu HF oraz poprawy jakości życia w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (korzyść w grupie empagliflozyny 53,9% vs. korzyść w grupie placebo 39,7%; p = 0,0054) [4]. Korzyści były niezależne między innymi od wielkości EF zarówno w HFrEF, jak i w HFpEF, czasu trwania HF (de novo vs. zaostrzenie przewlekłej HF) i współwystępowania cukrzycy. W ramieniu empagliflozyny wystąpiło 4,2% zgonów, a w grupie placebo – 8,3%, częstość pogorszenia HF wynosiła odpowiednio 10,6% vs. 14,7%, zmiany w KCCQ-TSS (Total Symptom Score) w ciągu 90 dni terapii wyniosły odpowiednio średnio 36,19 vs. 31,73 punktów, z większą bezwzględną korzyścią dla empagliflozyny [średnio różnica o 4,45 punktów (95% CI: 0,32–8,59)] vs. placebo (p = 0,035), oraz odnotowano większą redukcję stężenia NT-proBNP mierzoną w dniu 30. dla empagliflozyny niż w grupie placebo (skorygowana średnia geometryczna *ratio* 0,90; 95% CI: 0,82–0,98).

Wyniki w zakresie drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w tabeli 6. Empagliflozyna jest lekiem bezpiecznym dla chorych z ostrą HF, nie wykazano zwiększonej częstości występowania hipotensji i kwasicy ketonowej, a częstość ostrej niewydolności nerek wynosiła odpowiednio dla empagliflozyny 7,7% vs. placebo 12,1%. **Badanie EMPULSE jest pierwszym badaniem, które wykazało skuteczność i bezpieczeństwo inhibitora SGLT2 u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej HF.**

U kogo włączać empagliflozynę w niewydolności serca?

Zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) empagliflozyna jest wskazana do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej HF [14].

U chorych z HF nie ma konieczności zmiany dawki empagliflozyny w związku z zaburzeniami czynności nerek [14].

Rozpoczęcie terapii empagliflozyną oraz jej kontynuowanie jest możliwe do wartości eGFR = 20 ml/min/1,73 m² lub wartości klirensu kreatyniny równej 20 ml/min. Natomiast doświadczenia w zakresie zastosowania empagliflozyny w leczeniu HF u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 20 ml/min) i u pacjentów dializowanych są ograniczone.

Nie ma również konieczności dostosowywania dawki leku u chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby [14]. Doświadczenia w zakresie zastosowania empagliflozyny u pacjentów z ciężkim upośledzeniem funkcji wątroby są ograniczone.

Jak zainicjować leczenie empagliflozyną?

Empagliflozynę można dołączać do każdej terapii HFrEF [6] zarówno farmakoterapii, jak i elektroterapii, niezależnie od wielkości dawek przyjmowanych leków. Zgodnie z ChPL w HF zalecaną dawką empagliflozyny jest 10 mg podawane raz na dobę. Leczenie empagliflozyną u chorego z HFrEF należy rozpoczynać wcześniej, najlepiej po ustaleniu rozpoznania lub przed wypisem ze szpitala bądź podczas kontrolnej wizyty ambulatoryjnej mającej miejsce możliwie wcześniej po wypisaniu chorego ze szpitala z powodu zaostrzenia HFrEF [12]. Lek można przyjmować o każdej porze dnia, niezależnie od spożywanych posiłków (łącznie z posiłkiem lub między posiłkami).

Lek można stosować niezależnie od statusu cukrzycy oraz jej leczenia, przy czym w przypadku równoczesnej terapii pochodnymi sulfonilomocznika, metforminą i/lub insuliną należy rozważyć zmniejszenie dawek tych leków z uwagi na ryzyko wystąpienia hipoglikemii [14]. Trzeba również pamiętać, że przy eGFR < 45 ml/min/1,73 m² skuteczność inhibitorów SGLT2 w obniżaniu glikemii może być niewystarczająca i w związku z tym należy rozważyć dodatkowe leczenie przeciwcukrzycowe w celu poprawy kontroli glikemii [14].

Tabela 6. Wybrane drugorzędowe punkty końcowe w badaniu EMPULSE [4]

Zmienna	Empagliflozyna n = 265	Placebo n = 265	Porównanie (95% CI)
Zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca na końcu badania, n (%) [zdarzenia na 100 pacjentolat]	34 (12,8) [55,01]	48 (18,1) [78,81]	HR: 0,69 (0,45, 1,08)
KCCQ-TSS ¹ — poprawa o ≥ 10 pkt. w dniu 90., n (%)	220,1 (83,1)	202,1 (76,3)	OR: 1,522 (0,927; 2,501)
KCCQ-TSS ¹ — zmiany od wyniku wyjściowego do dnia 90., skorygowana średnia geometryczna (95% CI)	36,19 (33,28–39,09)	31,73 (28,80–34,67)	Różnica: 4,45 (0,32; 8,59)
Odpowiedź diuretyczna* (z wyłączeniem pacjentów, którzy nie przyjmowali diuretyków dłużej niż przez 1 dzień)			
W dniu 15., mediana (IQR)	-1,70 (-5,36; 0,00)	-0,86 (-3,66; 0,93)	BD
W dniu 30., mediana (IQR)	-1,93 (-5,60; 0,84)	-0,58 (-4,59; 1,60)	BD
AUC zmian od wyjściowego stężenia NT-proBNP w dniu 30., skorygowana średnia geometryczna (95% CI)	24,07 (22,61–25,62)	26,77 (25,15–28,48)	Stosunek (ratio): 0,90 (0,82; 0,98)

¹Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Total Symptom Score (KCCQ-TSS) obejmuje zakres od 0 do 100 pkt., wysokie wyniki świadczą o mniejszym nasileniu objawów HF; *Utrata masy ciała/dzienna dawka diuretyku; AUC (area under curve) — pole pod krzywą; BD — brak danych; CI (confidence interval) — przedział ufności; HF (heart failure) — niewydolność serca; IQR (interquartile range) — przedział międzykwartylny; NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) — N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B

Bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny

Empagliflozyna jest stosowana w praktyce klinicznej w leczeniu cukrzycy typu 2 od 8 lat. W 2021 roku empagliflozyną leczonych było ponad 6,6 mln pacjentów na świecie [dane oparte na IQVIA Global Volume Data (DOT, *days of therapy*) przy założeniu (zachowawczego) wskaźnika zgodności 100%] [Iqvia 04.22]. Z przeprowadzonych badań klinicznych oraz obserwacji RWE (*real world evidence*) i kilkuletnich doświadczeń wynika, że **empagliflozyna jest lekiem bezpiecznym. Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania tego leku jest spójny we wszystkich przeprowadzonych badaniach. Zdarzenia niepożądane (AE, adverse events), poważne AE oraz te prowadzące do przerwania leczenia empagliflozyną występują rzadko i z podobną częstością jak w grupie placebo** [2–4].

Do najczęściej rejestrowanych AE należały niedobór płynów i zdarzenia związane z nerkami [2–4], problem marginalny stanowiły natomiast zakażenia zewnętrznych narządów płciowych oraz infekcje układu moczowego.

Zgodnie z ChPL w przypadku wystąpienia infekcji grzybiczych zewnętrznych narządów moczowo-płciowych o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia nie ma konieczności przerwania leczenia empagliflozyną. Zaleca się leczenie miejscowe preparatem przeciwgrzybiczym lub przyjęcie pojedynczej dawki leku przeciwgrzybiczego.

Notowano pojedyncze **epizody poważnej hipoglikemii, występujące głównie u chorych na cukrzycę typu 2** [2–4].

Ważną informacją w kontekście terapii HFrEF jest fakt, że empagliflozyna może zmniejszać ryzyko umiarkowanej/ciężkiej hiperkaliemii u pacjentów leczonych MRA oraz ACEI/ARNI [6].

Wskazówki praktyczne

Podczas leczenia empagliflozyną obserwowano następujące zmiany (odpowiednio w badaniach *EMPEROR-Reduced* i *EMPEROR-Preserved*) [2, 3]:

- obniżenie SBP (średnio o 2,4 mm Hg i 1,8 mm Hg);
- obniżenie stężenia NT-proBNP (średnio o 244 pg/ml i Med. 29 pg/ml);
- obniżenie masy ciała (średnio o 0,73 kg i 1,39 kg);
- obniżenie stężenia hemoglobiny glikowanej u chorych na cukrzycę (średnio o 0,28% i 0,16%);
- wzrost hematokrytu (średnio o 1,98% i 1,94%).

Podczas terapii inhibitorami SGLT2 pacjentów należy informować o obecności glukozy w wyniku badania ogólnego moczu, co wiąże się z mechanizmem działania leków z tej z grupy. Wydalanie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń zewnętrznych narządów moczowo-płciowych, rzadziej układu moczowego. Należy rozważyć przerwanie stosowania empagliflozyny w trakcie leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub powikłanego zakażenia dróg moczowych. W czasie terapii empagliflozyną trzeba zwrócić uwagę chorego na higienę okolic intymnych.

W pierwszych 2 tygodniach leczenia empagliflozyną lekarz może się spodziewać przejściowego obniżenia eGFR. Zjawisko to wiąże się z obkurczeniem tętniczki doprowadzającej, co wynika z odruchu cewkowo-kłębuszkowego, który jest uruchamiany przez zwiększony napływ sodu do płamki gęstej. W dalszej obserwacji badań *EMPEROR-Reduced* i *EMPEROR-Preserved* tempo obniżania eGFR dla terapii empagliflozyną było wolniejsze niż dla placebo, co jest wyrazem **efektu nefroprotektynego**.

Funkcję nerek należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną oraz monitorować przynajmniej raz w roku (stężenie kreatyniny w surowicy krwi i wartość eGFR). Jeśli w trakcie terapii empagliflozyną dojdzie do obniżenia eGFR < 20 ml/min/1,73 m², zaleca się ocenę stanu nawodnienia, ciśnienia tętniczego oraz innych odwracalnych czynników warunkujących pogorszenie czynności nerek (np. inne leki, badania obrazowe z użyciem kontrastu), ich korektę oraz kontrolne oznaczenie eGFR z indywidualną decyzją, czy kontynuować terapię empagliflozyną, dostosowaną do sytuacji klinicznej.

W związku z możliwością wystąpienia objawów niedoboru płynów i hipotensji, zwłaszcza u pacjentów w starszym wieku oraz u osób z hipotensją w wywiadzie, podczas stosowania empagliflozyny należy poinformować chorego o konieczności odpowiedniego nawodnienia, ewentualnej potrzebie modyfikacji dawek przyjmowanych dotychczas leków diuretycznych, leków stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego oraz w leczeniu HF.

Cukrzycowa kwasica ketonowa

Cukrzycowa kwasica ketonowa w trakcie terapii inhibitorami SGLT2 nie występuje u pacjentów bez cukrzycy. U chorych na cukrzycę typu 2 występuje rzadko, ale może mieć przebieg zagrażający życiu. Cukrzycowa kwasica ketonowa zdarza się częściej przy terapii insuliną, przy niezadowalającej kontroli glikemii, nawet w przypadku umiarkowanie podwyższonych stężeń glukozy, i w pierwszych 2 miesiącach leczenia.

Zaleca się **ocenę ryzyka cukrzycowej kwasicy ketonowej**, które jest podwyższone w następujących sytuacjach:

- stany prowadzące do ograniczenia spożycia pokarmów lub ciężkiego odwodnienia;
- nagły spadek stężenia insuliny lub podwyższone zapotrzebowanie na insulinę z powodu ostrego stanu chorobowego, zabiegów chirurgicznych, nadużywania alkoholu;
- niska rezerwa czynnościowa komórek beta, np. u pacjentów z cukrzycą typu 2 i niskim stężeniem peptydu C lub utajoną chorobą autoimmunologiczną dorosłych oraz u chorych po zapaleniu trzustki.

Należy informować pacjentów o objawach kwasicy ketonowej (ból brzucha, nudności, wymioty, jadłowstręt, nadmierne pragnienie, splątanie, szybkie i głębokie oddechy połączone ze „słodkim”, owocowym zapachem oddechu, nietypowe zmęczenie lub uczucie senności) i konieczności zgłoszenia się do lekarza, jeśli wystąpią. Rozpoznanie cukrzycowej kwasicy ketonowej wymaga przerwania terapii inhibitorami SGLT2. Wznowienie leczenia inhibitorami SGLT2 jest możliwe po uzyskaniu stabilizacji stanu klinicznego oraz obniżeniu stężenia

ciał ketonowych oznaczanych we krwi, gdy zidentyfikowano i usunięto inną, wyraźną przyczynę cukrzycowej kwasicy ketonowej.

W badaniu EMPerOR-Reduced nie zgłoszono przypadków cukrzycowej kwasicy ketonowej, natomiast w EMPerOR-Preserved występowały pojedyncze przypadki w obu grupach terapeutycznych (0,1% empagliflozyna vs. 0,2% placebo).

Środki ostrożności

Empagliflozynę należy stosować z ostrożnością w następujących sytuacjach:

- ciężkie zaburzenia funkcji nerek;
- wywiad cukrzycowej kwasicy ketonowej;
- powtarzające się infekcje układu moczowo-płciowego.

Leczenie należy czasowo przerwać u pacjentów z cukrzycą typu 2 hospitalizowanych z powodu ciężkich ostrych chorób lub dużych zabiegów chirurgicznych (przerwać podawanie leku 3 dni przed zabiegiem).

W trakcie terapii empagliflozyną przeciwwskazane jest nadużywanie alkoholu oraz stosowanie diet ketogenicznych.

Przeciwwskazania do stosowania empagliflozyny

Zgodnie z ChPL [14] stosowanie leku Jardiance™ jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, ponieważ tabletki zawierają laktozę. Przeciwwskazaniami do stosowania empagliflozyny są również ciąża oraz cukrzyca typu 1.

Podsumowanie

Empagliflozyna jest pierwszym inhibitorem SGLT2, dla którego udokumentowano korzyści kliniczne w całym spektrum HF niezależnie od EF dla wszystkich pacjentów z HF, zarówno ambulatoryjnych, jak i hospitalizowanych z powodu HF (zaostrenie HF oraz HF *de novo*). Empagliflozyna jest lekiem dobrze tolerowanym, bezpiecznym i łatwym w stosowaniu. Działa szybko, modyfikuje przebieg HF oraz poprawia jakość życia niezależnie od współwystępowania cukrzycy typu 2; wykazuje również działanie nefroprotekcjne.

Konflikt interesów

Wykłady i badania kliniczne dla Boehringer Ingelheim.

Piśmiennictwo

- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373(22): 2117–2128, doi: [10.1056/NEJMoa1504720](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720), indexed in Pubmed: [26378978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378978/).
- 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(15): 1413–1424, doi: [10.1056/NEJMoa2022190](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190), indexed in Pubmed: [32865377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865377/).
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038), indexed in Pubmed: [34449189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34449189/).
- Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med.* 2022; 28(3): 568–574, doi: [10.1038/s41591-021-01659-1](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1), indexed in Pubmed: [35228754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35228754/).
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Effect of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with heart failure by baseline diabetes status: results from the EMPEROR-Reduced trial. *Circulation.* 2021; 143(4): 337–349, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824), indexed in Pubmed: [33175585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33175585/).
- Verma S, Dhingra NK, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced trial committees and investigators. Empagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in addition to background therapies and therapeutic combinations (EMPEROR-Reduced): a post-hoc analysis of a randomised, double-blind trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; 10(1): 35–45, doi: [10.1016/S2213-8587\(21\)00292-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00292-8), indexed in Pubmed: [34861154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34861154/).
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Circulation.* 2021; 143(4): 326–336, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783), indexed in Pubmed: [33081531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33081531/).
- Ferreira JP, Anker SD, Butler J, et al. Impact of anaemia and the effect of empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: findings from EMPEROR-Reduced. *Eur J Heart Fail.* 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.1002/ejhf.2409](https://doi.org/10.1002/ejhf.2409), indexed in Pubmed: [34957660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34957660/).
- Böhm M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin improves cardiovascular and renal outcomes in heart failure irrespective of systolic blood pressure. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 78(13): 1337–1348, doi: [10.1016/j.jacc.2021.07.049](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.049), indexed in Pubmed: [34556320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34556320/).
- Butler J, Siddiqi TJ, Filippatos G, et al. Early benefit with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: insights from the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail.* 2022; 24(2): 245–248, doi: [10.1002/ejhf.2420](https://doi.org/10.1002/ejhf.2420), indexed in Pubmed: [34989083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34989083/).
- Butler J, Filippatos G, Jamal Siddiqi T, et al. Empagliflozin, health status, and quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial. *Circulation.* 2022; 145(3): 184–193, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057812](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057812), indexed in Pubmed: [34779658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34779658/).
- Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-Preserved trial. *Circulation.* 2021; 144(16): 1284–1294, doi: [10.1161/circulationaha.121.056824](https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.056824), indexed in Pubmed: [34459213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34459213/).
- Butler J, Packer M, Filippatos G, et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J.* 2022; 43(5): 416–426, doi: [10.1093/eurheartj/ehab798](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab798), indexed in Pubmed: [34878502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34878502/).
- Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.boehringer-ingelheim.pl/sites/pl/files/documents/poland_pdf/jardiance/jardiance_10_mg_chpl.pdf (2022-05-09).