

Použitie inhibítorov SGLT2 u diabetikov 2. typu v rôznych fázach kardiovaskulárneho kontinua

Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetics at different stages of the cardiovascular continuum

Zbynek Schroner^{1,2}

¹Lekárska fakulta UPJŠ v Košiciach

²SchronerMED s.r.o., Košice

Súhrn

Pacienti s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) sa nachádzajú v rôznej fáze kardiovaskulárneho (KV) kontinua. Je dôležité čo najskôr spomaliť, resp. oddialiť ich zvyšujúce sa KV-riziko. Inhibítory SGLT2 (SGLT2i) predstavujú najnovšiu skupinu perorálnych antidiabetík, ktoré používame v klinickej praxi. Kardio-renálne metabolické benefity tejto skupiny farmák potvrdili klinické randomizované štúdie aj štúdie z bežnej klinickej praxe. Podľa najnovších medzinárodných aj národných odporúčaní sú SGLT2i preferovanou voľbou u pacientov s DM2T už do kombinácie s metformínom vo všetkých fázach KV-kontinua.

Kľúčové slová: inhibítory SGLT2 – kardiovaskulárne kontinuum – klinické randomizované štúdie – štúdie z bežnej klinickej praxe

Summary

Patients with type 2 diabetes mellitus are in various phases of cardiovascular continuum. It is important as soon as possible to slow down or delay their cardiovascular risk. SGLT2 inhibitors are the newest group of oral antidiabetics using in clinical practice. Cardio-renal-metabolic benefits of this class of drugs confirmed clinical randomized studies and studies from real world evidence. By newest international and national guidelines, SGLT2 inhibitors are preferred choice in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with metformin in all phases of cardiovascular continuum.

Key words: cardiovascular continuum – clinical randomized studies – SGLT2 inhibitors – studies from real world evidence

✉ doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD. | zbynek.schroner@gmail.com

Doručené do redakcie | Received 17. 3. 2022

Prijaté po recenzii | Accepted 9. 4. 2022

Úvod

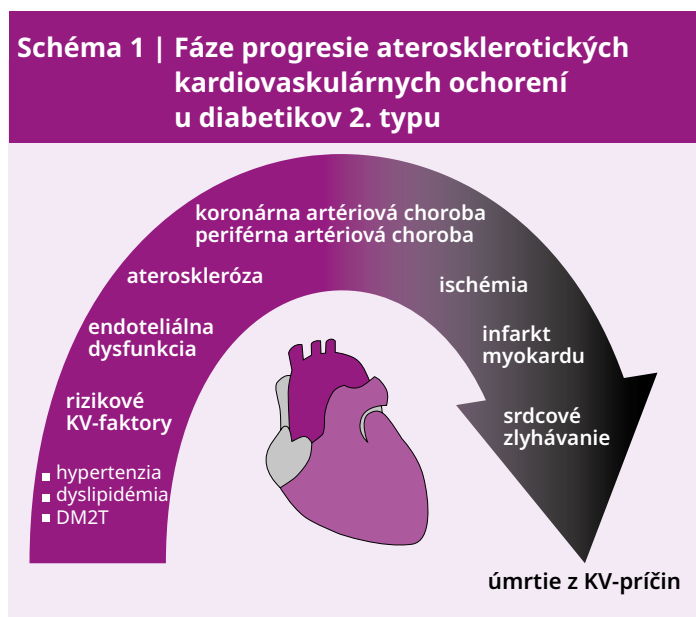
Pacienti s diabetes mellitus 2 typu (DM2T) sa nachádzajú v rôznej fáze kardiovaskulárneho (KV) kontinua (schéma 1). Je dôležité čo najskôr spomaliť, resp. oddialiť ich zvyšujúce sa KV-riziko. Už aj diabetici s viacerými KV-rizikovými faktormi sú vo zvýšenom riziku vzniku KV-ochorení (KVO), následne v riziku KV-príhod. Pacienti po prekonanom srdcovom infarkte (IM) sú v zvýšenom riziku srdcového zlyhávania srdca, a teda sú aj vo zvýšenom riziku KV-mortality. Vo veľkých KV-štú-

diách, ale aj v štúdiách z reálnej klinickej praxe (RWE – Real World Evidence) bol testovaný efekt inhibítorov SGLT2 (SGLT2i) v rôznych fázach KV-kontinua.

SGLT2i u diabetikov 2. typu s prítomným kardiovaskulárnym ochorením

Cieľom štúdie EMPA-REG OUTCOME bolo zistiť efekt SGLT2i empagliflozínu (10 mg alebo 25 mg) v porovnaní s placebom na incidenciu KV-príhod u pacientov

s DM2T už s prítomným KVO. Empagliflozín bol pridaný k predchádzajúcej štandardnej antidiabetickej, antihypertenzívnej, hypolipidemickej a antiagregačnej liečbe. Na začiatku štúdie 74 % pacientov užívalo metformín, 43 % derivát sulfonylurey (SU), 49 % inzulín (priemerná dávka 48 U), 11 % inhibítory DPP4 (DPP4i), 4 % tiazolidindióny a 3 % agonistu receptora GLP1. Medián periódy sledovania pacientov bola 3,2 roka, pričom medián periódy sledovania pacientov užívajúcich študijnú medikáciu bol 2,6 roka. Empagliflozín signifikantne znížil riziko primárneho KV-výsledku (KV-mortalita, IM alebo cievná mozgová príhoda) o 14 % v porovnaní s placebom. Empagliflozín znížil KV mortalitu o 38 %



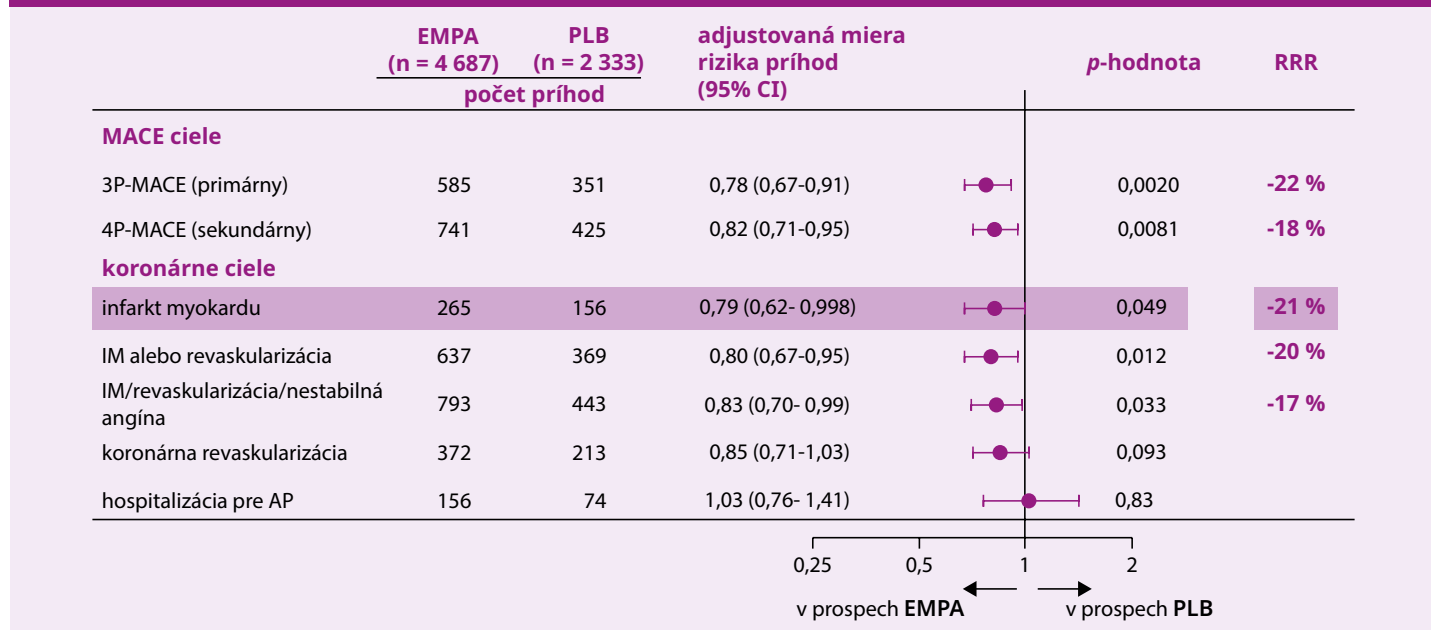
DM2T – diabetes mellitus 2. typu KV – kardiovaskulárny

a tieto výsledky sú konzistentné aj pre analyzované podskupiny podľa vstupných charakteristík pacientov (prítomné KVO, vek, HbA_{1c}, pohlavie, rasa, BMI, odhad glomerulárnej filtrácie – eGFR), ich antidiabetickej či KV-liečby. Celkovú mortalitu znížil empagliflozín signifikantne o 32 %. V skupine liečenej empagliflozínom došlo tiež k zníženiu počtu hospitalizácií z dôvodu srdcového zlyhávania o 35 %, a to nezávisle od toho, či pacienti mali alebo nemali srdcové zlyhávania už pri vstupe do štúdie [1]. Sekundárna analýza štúdie EMPA-REG OUTCOME zistila, že celkový počet IM (prvý aj opakovaný) empagliflozín znížil o 21 %, čo poukazuje aj na antiaterosklerotický efekt empagliflozínu (graf 1) [2]. Empagliflozín signifikantne spomalil aj progresiu obličkovej choroby, čo redukovalo novú alebo zhoršenú nefropatiu o 39 %, progresiu do makroalbuminúrie o 38 %, zdvojnásobenie kreatinínu v sére o 44 % a iniciáciu náhrady funkcie obličky o 55 % [3].

SGLT2i u diabetikov 2. typu bez prítomného KVO, ale s prítomnými rizikovými KV-faktormi

V KV štúdiu **DECLARE-TIMI 58** (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events), bol podávaný SGLT2i dapagliflozín ako prídavná liečba 17 160 diabetikom 2. typu, z ktorých až takmer 60 % nemalo preexistujúce KVO, len KV-rizikové faktory. Skúšaný preparát bol pridaný k predchádzajúcej antidiabetickej, štandardnej hypolipidemickej, antihypertenzívnej a antiagregačnej liečbe. Komparátorom k dapagliflozínu bolo placebo. V štúdiu bolo 37 % žien, priemerný vek bol 64 rokov, medián tr-

Graf 1 | Výrazný antiaterosklerotický efekt empagliflozínu – sekundárna analýza opakovaných KV-príhod v štúdiu EMPA-REG OUTCOME



AP – angina pectoris EMPA – empagliflozín IM – infarkt myokardu MACE – veľká kardiovaskulárna príhoda/Major Adverse Cardiovascular Event PLB – placebo RRR – pomer relatívneho rizika/Relative Risk Rate

vania diabetu 11 rokov. Na začiatku štúdie priemerné hodnoty HbA_{1c} boli 8,3 % DCCT a priemerný BMI bol 32,1 kg/m². 82 % pacientov užívalo metformín, 42 % deriváty sulfonylurey (SU) a 42 % inzulín. Liečba dapagliflozínom viedla k nesignifikantnému zníženiu incidencie primárneho KV-výsledku (KV-mortalita, IM alebo cieвна mozgová príhoda – CMP), došlo však signifikantnému zníženiu koprimárneho výsledku (KV-mortalita alebo hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie – SZ o 17 %; p = 0,005), pričom prakticky celý efekt liečby na koprimárny výsledok bol vysvetliteľný znížením hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie. Liečba dapagliflozínom signifikantne znížila incidencia kompozitného renálneho výsledku (> 40% zníženie eGFR, progresia do terminálneho štádia zlyhania obličiek alebo úmrtie z renálnych príčin) o 47 % [4].

Štúdia EMPRISE bola štúdia v podmienkach bežnej klinickej praxe (RWE). Vychádzala z údajov databáz v USA a zahŕňala spektrum pacientov bežne navštevujúcich ambulancie (KVO malo 25 % pacientov, srdcové zlyhávanie 5,4 %). Porovnávaný bol efekt u pacientov s DM2T, u ktorých bola v sledovanom období začatá liečba: SGLT2i (empagliflozín) vs DPP4i (sitagliptín) a SGLT2i (empagliflozín) vs agonista receptorov GLP1. Prvé publikované výsledky interim analýzy štúdie zistili, že liečba empagliflozínom sa spájala s 50 % redukciami relatívneho rizika srdcového zlyhávania ako hlavnej diagnózy a 49 % znížením aj v prípade diagnózy srdcového zlyhávania v ktoromkoľvek poradí. Pozitívny účinok empagliflozínu na srdcové zlyhávanie bol konzistentný u pacientov s KVO aj bez KV-ochorenia. Liečba empagliflozínom sa v porovnaní s DPP4i združovala s nižším rizikom veľkých KV-príhod (MACE – Major Adverse Cardiovascular Event: IM, CMP alebo mortalita zo všetkých príčin) o 37 % a o 48 % nižším rizikom KV-mortality. Zároveň sa liečba empagliflozínom spájala aj s nižšou mierou potreby hospitalizácií z akýchkoľvek príčin o 22 %, s nižšou mierou potreby návštev urgentného príjmu o 20 % aj s kratším trvaním hospitalizácie o 1,4 dňa, a to nezávisle od toho, či sa analyzovali pacienti s predošlým KVO alebo bez neho, a tiež bez ohľadu na to, či mali prvú alebo opakovanú udalosť [5,6]. Empagliflozín v porovnaní s agonistami receptorov GLP1 bol asociovaný s nižším rizikom srdcového zlyhávania o 37 % pri podobnom riziku aterosklerotických KV-príhod [7].

Cieľom RWE observačnej, nerandomizovanej štúdie **CVD REAL** (The Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes) bolo porovnať ovplyvnenie rizika srdcového zlyhávania a celkovej mortality SGLT2i v porovnaní s inými antidiabetikami v podmienkach bežnej klinickej praxe. Len 13 % pacientov malo na začiatku štúdie prítomné KVO (87 % bolo bez anamnézy predošlého KVO).

Zaradených bolo spolu 309 056 pacientov, u ktorých bola iniciovaná liečba buď SGLT2i (n = 154 528) alebo iným perorálnym alebo injekčným antidiabetikom (n = 154 528). Kanagliflozín užívalo spolu 53 % pacientov, dapagliflozín 42 % a empagliflozín 5 % pacientov. Na začiatku štúdie približne 79 % pacientov užívalo metformín, 38 % SU derivát, 29 % inzulín, 33 % DPP4i, 8 % tiazolidíndióny a 18 % agonistov GLP1 receptorov (GLP1-RA). U pacientov, u ktorých bola v sledovanom období iniciovaná liečba SGLT2, i v porovnaní s tými, ktorí začali užívať iné antidiabetiká, došlo k signifikantnému 39% zníženiu potreby hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie: Hazard Ratio – HR 0,61 (95% CI 0,51–0,73; p < 0,001). Celková mortalita bola znížená o 51 %: HR: 0,49 (95% CI 0,41–0,57; p < 0,001). Došlo tiež k štatisticky signifikantnému poklesu kompozitného cieľa (hospitalizácia v dôsledku srdcového zlyhávania a celková mortalita) o 46 %: HR 0,54 (95% CI; 0,48–0,60; p < 0,001) [8].

Výsledky štúdií RWE treba však brať vždy v kontexte klinických randomizovaných štúdií.

SGLT2i u diabetikov 2. typu s prítomným srdcovým zlyhávaním

Štúdia DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) zisťovala účinnosť (redukcia zhoršenia SZ alebo KV-úmrtia) a bezpečnosť dapagliflozínu 10 mg denne v porovnaní s placebo. Zaradených v štúdiu bolo 4 744 pacientov, bolo v nej menej diabetikov 2. typu (45 %) než nediabetikov (55 %), s ejekčnou frakciou (EF) ≤ 40 %, NYHA triedami II (67 % zaradených), III (32 %), s priemerným vekom zaradených 66 rokov, s priemerom EF 31 %. Primárny výsledok štúdie (zhoršenie SZ a KV-úmrtie) bol dapagliflozínom signifikantne redukovaný o 26 %, samotné hospitalizácie pre SZ boli signifikantne znížené 30 % a samotná KV-mortalita signifikantne o 18 %. Efekt bol zachovaný aj v podskupinách pacientov podľa veku, pohlavia, NYHA triedy, bez ohľadu na vstupnú hodnotu EF, hodnotu NTproBNP, na prítomnosť fibrilácie predsiení, hodnotu BMI či hodnotu eGF. Účinok liečby bol prítomný rovnako aj u nediabetikov a liečba bola bezpečná (u nediabetikov neboli prítomné hypoglykémie) [9].

Štúdia EMPEROR-Reduced (Empagliflozin in Chronic Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction, With and Without Diabetes) bola randomizovaná, dvojito-zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia s cieľom zistiť bezpečnosť a účinnosť empagliflozínu 10 mg voči placebo po pridaní k odporúčanej štandardnej liečbe u pacientov so srdcovým zlyhávaním a zníženou ejekčnou frakciou. 3 730 pacientov bolo randomizovaných buď do ramena s empagliflozínom 10 mg alebo do pla-

cebového ramena. Empagliflozín bol pridaný k predchádzajúcej odporúčanej štandardnej (dobre vyťaženej) liečbe SZ u pacientov už s dokázaným srdcovým zlyháváním NYHA II-IV so zníženou ejekčnou funkciou ľavej komory (EF: < 40 %) s aj bez prítomného DM, s aj bez prítomnej ischemickej choroby srdca (ICHs). Pacienti, ktorí mali EF > 30 %, museli mať v anamnéze prítomnú hospitalizáciu pre srdcové zlyhávanie posledných 12 mesiacov pred randomizáciou alebo hladinu NT-proBNP aspoň 1 000 pg/ml u pacientov s EF v rozmedzí 31–35 % a 2 500 pg/ml u pacientov s EF 36–40 %. U pacientov s EF < 30 % stačila hladina NT-proBNP aspoň 600 pg/ml. Prahové hodnoty NT-proBNP boli zdvojnásobnené u pacientov s prítomnou fibriláciou predsiení. Medián periódy sledovania pacientov bol 16 mesiacov. Približne polovicu predstavovali pacienti s DM a polovicu bez DM. Priemerný vek pacientov bol 67 rokov a BMI 28 kg/m². 75 % pacientov malo srdcové zlyhávanie NYHA II, priemerná hodnota EF na začiatku štúdie bola 27 %, hodnota NT-proBNP bola v priemere 1 900 pg/ml. Empagliflozín signifikantne znížil riziko primárneho kompozitného výsledku (úmrtie z KV-príčin, alebo hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie analyzované ako čas do prvej príhody) o 25 %. Efekt empagliflozínu na primárny výsledok bol konzistentný bez ohľadu na prítomnosť, resp. neprítomnosť DM a súbežnú liečbu srdcového zlyhávania. Samotnú hospitalizáciu pre srdcové zlyhávanie znížil o 30 % [10].

Na základe týchto štúdií sa empagliflozín a dapagliflozín odporúča pre všetkých pacientov so srdcovým zlyháváním s redukovanou ejekčnou frakciou ako lieky prvej voľby spolu s liečbou ACEi alebo ARNI, betablokátorom a blokátormi mineralokortikoidných recepto-rov, bez ohľadu na prítomnosť DM2T. Sila odporúčaní pre empagliflozín a dapagliflozín je vysoká, trieda 1, úroveň A, s cieľom znížiť u týchto pacientov úmrtnosť a hospitalizáciu pre srdcové zlyhanie [11].

Zatiaľ jedinou štúdiou, v ktorej bol preukázaný prínos u pacientov so SZ so zachovalou ejekčnou frakciou (EF > 40 %), je štúdia **EMPEROR-Preserved** s empagliflozínom, ktorý významne znížil riziko kompozitného cieľa KV-mortality alebo hospitalizácie pre SZ o 21 %. Efekt bol podobný bez ohľadu na hodnoty EF a prítomnosť alebo neprítomnosť DM2T. Samotnú hospitalizáciu pre SZ znížil o 27 % [12].

Tieto výsledky sa odzrkadlili aj v najnovších odporúčaníach ACC (American College of Cardiology) pre srdcové zlyhávanie, v ktorých sa empagliflozín s najvyšším stupňom odporúčania aj pre pacientov s mierne redukovanou aj zachovalou ejekčnou frakciou [13].

Použitie v klinickej praxi

V súčasnosti sa na Slovensku hradená liečba SGLT2i môže indikovať diabetológom u dospelých pacientov s DM2T s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou (HbA_{1c} ≥ 7 % podľa štandardu DCCT): v kombinácii s metformínom (t. j. 2-kombinačná liečba) alebo v kombinácii s metformínom a SU (t. j. 3-kombinačná liečba), ako doplnok k diéte a cvičeniu u pacientov nedostatočne kontrolovaných maximálnou tolerovanou dávkou metformínu alebo metformínu a SU, v kombinácii s inzulínom (t. j. 2-kombinačná liečba) alebo v kombinácii s inzulínom a metformínom (t. j. 3-kombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov, u ktorých samotná stabilná dávka inzulínu alebo inzulínu a metformínu nezabezpečí dostatočnú kontrolu glykémie. Pri kontraindikácii alebo intolerancii metformínu v monoterapii alebo v kombinácii so SU (t. j. 2-kombinačná liečba) u pacientov s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou. Ak po 6 mesiacoch nedôjde k poklesu HbA_{1c} o 0,5 % z východiskovej hodnoty, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou [14]. Výhodou je aj to, že ich môžeme použiť aj pri nižších hodnotách glomerulárnej filtrácie. **Schéma 2** ukazuje použitie rôznych SGLT2i v závislosti od funkcie obličiek.

Pri liečbe SGLT2i môže vzniknúť:

- **možné riziko hypolykémie:** ak sa SGLT2i používa v kombinácii so SU alebo inzulínom, môže sa zväčšiť zníženie dávky SU alebo inzulínu, aby sa znížilo riziko hypolykémie

Schéma 2 | Použitie SGLT2i v závislosti od funkcie obličiek. Upravené podľa [19]

eGF (ml/min/1,73 m ²)	SGLT2i			
> 60	ANO			
45–60	EMPA 10 mg	EMPA ¹ 10 mg	DAPA	KANA 100 mg
30–45		EMPA ¹ 10 mg	DAPA ³	KANA ⁴ 100 mg
15–30		EMPA ² 10 mg		KANA ⁴ 100 mg
< 15				KANA ⁴ 100 mg

ANO, so špecifickým nefroprotektívnym účinkom
 ANO, môže sa v liečbe pokračovať s uvedenou redukovanou dávkou, ale nová liečba by sa už nemala začínať
 NIE, nemá sa používať

DAPA – dapagliflozín **EMPA** – empagliflozín **KANA** – kanagliflozín
UACR – pomer albumínu a kreatinínu v moči/urine albumin-creatinine ratio

¹iba pacienti s DM2T s diagnostikovaným KVO bez ohľadu na albuminúriu – EMPA

²iba pacienti so srdcovým zlyháváním s alebo bez DM2T, možné nasadiť pri GF ≥ 20 ml/min – EMPA

³možné nasadiť pri GF ≥ 25 ml/min (0,42 ml/s) – DAPA

⁴iba pacienti s UACR > 300 mg/g, pokračovať v dávke po dialýzu alebo renálnu transplantáciu – KANA

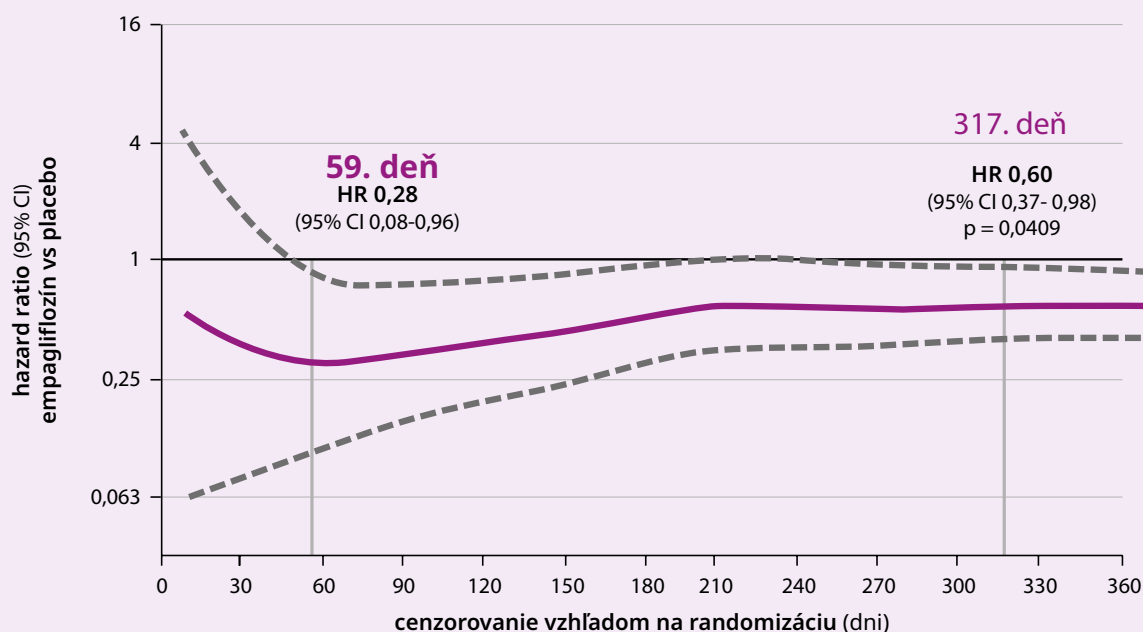
- **ketoacidóza** hlavne euglykemická: odporúčané je dočasné prerušenie pred plánovanou operáciou alebo pri akútnom závažnom ochorení za účelom vyhnutia sa riziku ketoacidózy – zhodnotenie pacientov, ktorí majú znaky a symptómy metabolickej acidózy pre ketoacidózu, bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi
- **deplécia objemu**: ak je potrebné, zváženie úpravy dávky diuretika a príjmu tekutín
- zvýšené **riziko mykotických genitálnych infekcií**: dôležité je dbať na dodržiavanie hygieny: tieto infekcie sú väčšinou mierne, dobre liečiteľné, bez rekurencií
- prítomná **glukozúria** kvôli mechanizmu účinku [15–17]

SGLT2i predstavujú najnovšiu skupinu perorálnych antidiabetík, ktoré používame v klinickej praxi. Kardio-renálne metabolické benefity tejto skupiny farmák potvrdili klinické randomizované štúdie aj štúdie z bežnej

Graf 2 | SGLT2i (empagliflozín) chráni od začiatku liečby. 2.1 kardiovaskulárne úmrtie, 2.2. hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie

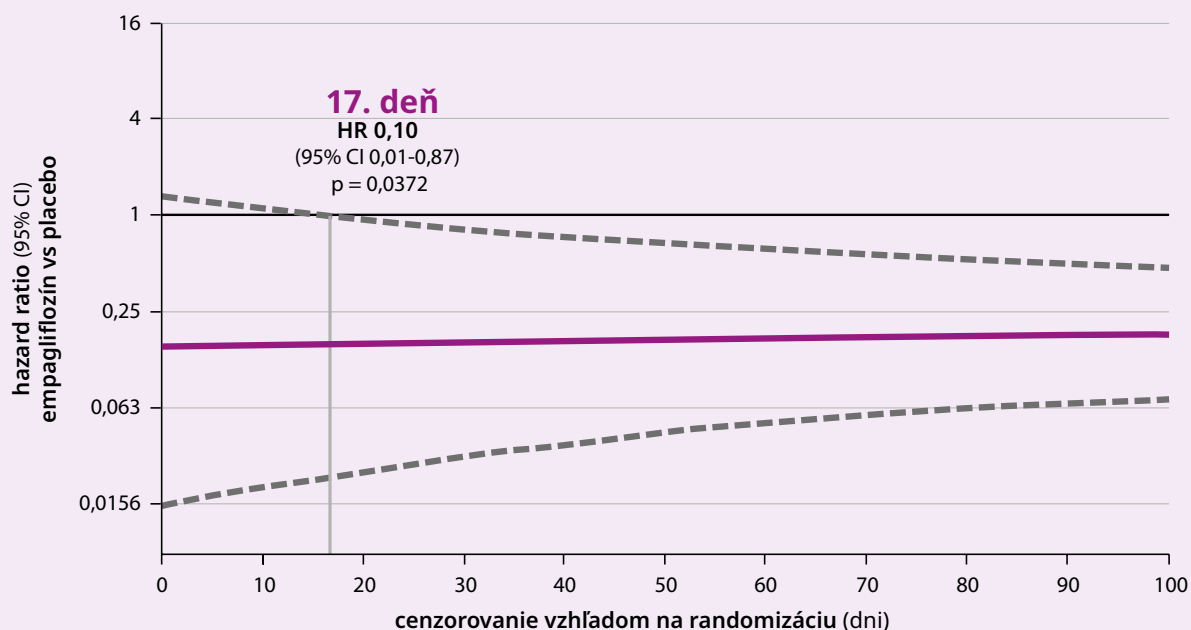
Graf 2.1

úmrtie z kardiovaskulárnych príčin



Graf 2.2

hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie



CI – interval spoľahlivosti/confidence interval EMPA – empagliflozín HR – pomer rizík/Hazard Ratio

klinickej praxe. Výhodou je aj ich skorý nástup účinku (graf 2).

Podľa najnovších medzinárodných aj národných odporúčaní sú inhibítory SGLT2 preferovanou voľbou u pacientov s DM2T už do kombinácie s metformínom vo všetkých fázach KV-kontinua [18,19].

Literatúra

1. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
2. McGuire DK, Zinman B, Inzucchi SE et al. Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(12): 949–959. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30344-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30344-2)>.
3. Wanner CH, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 323–334. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>>.
4. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347–357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>>.
5. Pawar A, Patorno E, Deruaz-Luyet A et al. Reduced healthcare utilization in routine care initiators of empagliflozin with and without heart failure: interim analysis from the EMPagliflozin compaRative effectIveness and SafEty (EMPRISE) study. *Eur Heart J* 2019; 40(Suppl 1).
6. Patorno E, Pawar A, Bessette LG et al. Effectiveness and safety of empagliflozin in routine care patients: interim results from the EMPagliflozin compaRative effectIveness and SafEty (EMPRISE) study. ADA Poster book 2020. 134-LB.
7. Patorno E, Pawar E, Franklin JM et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care: a first analysis from the empagliflozin comparative effectiveness and safety (EMPRISE) Study. *Circulation* 2019; 139(25): 2822–2830. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177>>.
8. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ et al. [CVD-REAL Investigators and Study Group]. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study. (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017; 136(3): 249–259. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190>>.
9. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>>.
10. Packer M, Anker SD, Butler G et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413–1424. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>>.
11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42(36): 3599–3726. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>>.
12. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16): 1451–1461. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>>.
13. 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. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79(17): e263–e421. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>>.
14. Ministerstvo zdravotníctva SR. Kategorizácia liekov. Liek Jardiance. Dostupné z WWW: <<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/21147>>; rozhodnutie MZ SR zo dňa 15.7.2021: Číslo: S18122–2021–OKC-21147.
15. Jardiance (empagliflozín). SPC 2021. Dostupné z WWW: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210430151628/anx_151628_sk.pdf>.
16. Forxiga (dapagliflozín). SPC 2021. Dostupné z WWW: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211025153329/anx_153329_sk.pdf>.
17. Invokana (kanagflozín). SPC 2021. Dostupné z WWW: <<https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/invokana-100-mg-712244.html>>.
18. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43(2): 487–493. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci19-0066>>. Erratum in Erratum. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43:487–493. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. *Diabetes Care* 2020; 43(7): 1670. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc20-er07>>.
19. Martinka E, Mokáň M, Rašlová K et al. Interdisciplinárne odporúčania pre diagnostiku a liečbu diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších ochorení. *Forum Diab* 2021; 10(Suppl 2). Dostupné z WWW: <<https://www.forumdiabetologicum.sk>>.