

Kardio-renálne a metabolické benefity empagliflozínu – ďalšia indikácia a zmena indikačných obmedzení

Cardio-renal and metabolic benefits of empagliflozin – additional indication and change in indication restrictions

Ingrid Dravecká

I. interná klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

Súhrn

Pacienti s diabetes mellitus (DM) 2. typu (DM2T) majú 2–4-násobne zvýšené riziko kardiovaskulárnych ochorení (KVO), ktoré je potenciované prítomnosťou mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych chronických komplikácií ochorenia. Kardiovaskulárny a renálny systém sú prostredníctvom hormonálnych a humorálnych mechanizmov navzájom prepojené. Ich ochorenia postupne progredujú, pričom prítomnosť jedného zhoršuje priebeh druhého. Toto kardio-renálne kontinuum je iniciované rizikovými faktormi, ktoré následne vedú k srdcovému zlyhávaniu a terminálnemu zlyhaniu obličiek. Okrem optimálnej metabolickej kompenzácie DM2T, liečby dyslipidémie, hypertenzie a poklesu hmotnosti je potrebné voliť pre pacienta takú medikamentóznú liečbu, ktorá by mohla ovplyvniť či už riziko, alebo priebeh KVO a ochorenia obličiek. Priaznivé účinky inhibítorov sodíko-vo-glukózových kotransportérov 2 (SGLT2i) boli pozorované vo všetkých štádiách kardio-renálneho kontinua, od pacientov s DM a viacerými rizikovými faktormi až po pacientov s KVO, so srdcovým zlyháváním alebo chronickým ochorením obličiek nezávisle od DM. Empagliflozín v štúdiu EMPA-REG OUTCOME u jedincov s DM2T a KVO znížil kardiovaskulárnu (38 %) a celkovú (32 %) mortalitu, riziko hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (35 %) a viedol k spomaleniu progresie (39 %) chronického ochorenia obličiek. Nefroprotektívny efekt empagliflozínu bol potvrdený aj v štúdiu EMPA-KIDNEY, ktorá zahŕňala jedincov s/bez DM, s/bez KVO s rôznou hodnotou glomerulovej filtrácie a albuminúrie. Liečba empagliflozínom viedla k 28 % zníženiu progresie chronického ochorenia obličiek alebo úmrtia pre KV-príčiny. V štúdiách EMPEROR-Reduced a EMPEROR-Preserved viedol empagliflozín k signifikantnej redukcii rizika smrti, hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie alebo potreby urgentného vyšetrenia pre srdcové zlyhávanie s potrebou intenzifikácie liečby nezávisle od ejekčnej frakcie a prítomnosti DM.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu (DM2T) – empagliflozín – chronické ochorenie obličiek (CKD) – kardio-renálne kontinuum – kardiovaskulárne ochorenie (KVO) – štúdia EMPA-KIDNEY – štúdia EMPA-REG OUTCOME – štúdia EMPEROR-Preserved – štúdia EMPEROR-Reduced

Summary

People with type 2 diabetes mellitus (T2D) have a 2–4-fold increased risk of cardiovascular disease (CVD), which is potentiated by the presence of microvascular and macrovascular chronic complications of the disease. The cardiovascular and renal systems are interconnected through hormonal and humoral mechanisms. Their diseases progress gradually, with the presence of one worsening the course of the other. This cardiorenal continuum is initiated by risk factors that subsequently lead to heart failure and terminal renal failure. In addition to optimal metabolic compensation of T2D, treatment of dyslipidemia, hypertension and weight loss, it is necessary to choose for the patient a medical therapy that could influence either the risk or the course of CVD and renal disease. Beneficial effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) have been observed in all stages of the cardiorenal continuum, from patients with DM and multiple risk factors to those with CVD, heart failure or chronic kidney disease) independent of DM. Empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial in subjects with T2D and KVO reduced cardiovascular (38%) and overall (32%) mortality, reduced the risk of hospitalizations for heart failure (35%), and led to slower progression (39%). The nephroprotective effect of empagli-

flozin was also confirmed in the EMPA-KIDNEY study, which included subjects with/without DM, with/without CVD with different glomerular filtration rate and albuminuria. Treatment with empagliflozin resulted in a 28% reduction in progression of chronic kidney disease or CV death. In the EMPEROR-Reduced and EMPEROR-Preserved trials, empagliflozin led to a significant reduction in the risk of death, hospitalizations for heart failure, or the need for urgent evaluation for heart failure with the need for intensification of therapy, independent of ejection fraction and the presence of DM.

Key words: cardiorenal continuum – cardiovascular disease (CVD) – chronic kidney disease (CKD) – empagliflozin – EMPA-KIDNEY study – EMPA-REG OUTCOME study – EMPEROR-Preserved study – EMPEROR-Reduced study – type 2 diabetes mellitus (T2D)

✉ doc. MUDr. Ingrid Dravecká, PhD. | ingrid.dravecka@upjs.sk | www.upjs.sk

Doručené do redakcie | Received 10. 10. 2023

Prijaté po recenzii | Accepted 24. 10. 2023

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je často asociovaný s komorbiditami ako obezita a hypertenzia, ktoré zvyšujú kardiovaskulárne (KV) riziko (KVR). U dospelých jedincov s DM2T je riziko kardiovaskulárnych ochorení (KVO) zvýšené 2–4-násobne. Medzi odporúčané stratégie ako znížiť KVR patria manažment glykémii, úprava dyslipidémie, kontrola krvného tlaku (TK), skončenie s fajčením, zníženie telesnej hmotnosti a orgánová ochrana. Úprava glykemickej kontroly je asociovaná s redukciami mikrovaskulárnych komplikácií [1]. Klinické štúdie s inhibítormi sodíkovo-glukózových kotransportérov 2 (SGLT2i) potvrdili významnú redukciiu KVO a renálnych ochorení [2].

Kardiovaskulárny a renálny systém sú navzájom prepojené prostredníctvom renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS), sympatiko-adrenálneho systému (SAS), natriuretických peptidov, vazopresínu a ďalších mechanizmov. Ochorenia postihujúce jeden alebo druhý systém sa často navzájom ovplyvňujú. KVO sa významne podieľajú na morbidite a mortalite pacientov s chronickým ochorením obličiek (Chronic Kidney Disease – CKD). Obe ochorenia progredujú prostredníctvom kontinuálneho reťazca udalostí, ktoré môžeme definovať ako kardio-renálne kontinuum, ktoré je iniciované rizikovými faktormi, ktoré následne vedú k srdcovému zlyhaniu (SZ) a terminálnemu zlyhaniu obličiek. Výskyt KVO, potreba hospitalizácií pre srdcové zlyhanie (hospSZ) a mortalita rastú pri poklese odhadovanej glomerulovej filtrácie (eGF) < 75 ml/min a pomere albumín/kreatinín v moči (urine albumin-creatinine ratio – UACR) > 10 mg/g. Chronické SZ je najčastejšou KV-komplikáciou u pacientov s CKD.

Intervencie na ktorejkoľvek úrovni tohto reťazca môžu prerušiť patofyziologickú kaskádu a viesť ku kardiovaskulárnej a/alebo renálnej protektivitě. Priaznivé účinky SGLT2i boli pozorované vo všetkých štádiách kardio-

renálneho kontinua, od pacientov s DM a viacerými rizikovými faktormi po pacientov s KVO, so SZ alebo CKD nezávisle od DM [2].

Kardiovaskulárne benefity empagliflozínu

SZ je progresívne ochorenie charakterizované epizodami zhoršenia symptómov s potrebou intenzifikovania liečby. Väčšinou tieto epizódy zhoršenia sú manažované ambulantne. Ak je pacient klinicky nestabilný, je hospitalizovaný na jednotke intenzívnej starostlivosti. Klinická progresia SZ sa môže manifestovať širokým spektrom klinických príznakov. V klinických štúdiách s DM2T alebo CKD redukovali SGLT2i riziko hospSZ. Avšak tieto štúdie nesledovali efekt SGLT2i na širšie spektrum udalostí sprevádzajúcich SZ u pacientov manažovaných nielen počas hospitalizácie ale aj ambulantne. Napríklad u pacientov so SZ s redukovanou ejekčnou frakciou (SZrEF) empagliflozín, dapagliflozín a sotagliflozín redukovali nielen riziko hospSZ ale aj výskyt udalostí vyžadujúcich ambulantné vyšetrenie vrátane urgentnej kontroly a potreby intenzifikácie dávky diuretík pre zhoršenie SZ [3].

Štúdia EMPA-REG OUTCOME

Štúdia EMPA-REG OUTCOME (2015) sledovala dlhodobú KV-bezpečnosť empagliflozínu (v dávke 10 mg alebo 25 mg) u 7 020 pacientov s DM2T a jeho potenciálne kardio-protéktívne účinky ako aj vplyv na mikrovaskulárne komplikácie. Primárnym zloženým výsledkom bolo úmrtie z KV-príčin, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna cievna mozgová príhoda v porovnaní so skupinou s placebom. Sekundárnym zloženým výsledkom bol primárny výsledok plus hospitalizácia pre nestabilnú anginu pectoris. Primárny cieľ sa vyskytol významne menej často u pacientov v skupine s empagliflozínom (10,5 %) než u v sku-

pine s placebom (12,1 %). Medzi skupinami sa nezistili žiadne významné rozdiely v miere výskytu infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody, ale v skupine s empagliflozínom bola významne nižšia miera úmrtí z KV-príčin (38 % zníženie relatívneho rizika), hospSZ (35 % zníženie relatívneho rizika) a úmrtia z akejkolvek príčiny (32 % zníženie relatívneho rizika) [4].

Štúdia EMPEROR-Reduced

Vzhľadom na priaznivý vplyv empagliflozínu na znížený výskyt hospSZ (u pacientov s DM2T) boli realizované štúdie u pacientov so SZ so zníženou/zachovanou ejekčnou frakciou (EF) s/bez DM2T. Štúdia EMPEROR-Reduced (2021) sledovala efekt empagliflozínu (v dávke 10 mg denne) u 3 730 pacientov so SZ v NYHA triede II–IV s redukovanou EF \leq 40 % (SZrEF) v porovnaní s placebom. Empagliflozín signifikantne znížil kombinované riziko smrti, hospSZ alebo potreby urgentného vyšetrenia pre SZ s potrebou intravenózne liečby už v 12. dni randomizácie. Empagliflozín taktiež redukoval celkový počet hospSZ vyžadujúcich intenzívnu starostlivosť s potrebou vazopresorickú alebo inotropnej alebo mechanickej, resp. chirurgickej intervencie. V empagliflozínovej skupine v porovnaní s placebom menej pacientov vyžadovalo intenzifikáciu diuretickej liečby. Rovnako bolo pri empagliflozínovej pozorované menej časté zhoršenie SZ ambulantne ako aj počas hospitalizácie [5].

Štúdia EMPEROR- Preserved

V štúdii EMPEROR-Preserved (2021) bolo vyšetrených 5 988 pacientov so SZ NYHA II–IV s EF > 40 %, ktorí užívali empagliflozín (v dávke 10 mg) vs placebo. Empagliflozín redukoval kombinované riziko smrti z KV-príčin, hospSZ alebo urgentnú návštevu s potrebou intravenózne liečby. Tento benefit dosiahol štatistický význam už na 18. deň randomizácie. Empagliflozín redukoval celkový počet hospSZ vyžadujúcich vazopresorickú alebo pozitívnu inotropnú podporu. V porovnaní s placebovou skupinou v skupine s empagliflozínom menej pacientov vyžadovalo intenzifikáciu diuretickej liečby ambulantne, pričom títo pacienti mali o 20–50 % lepšie zaradenie do NYHA klasifikácie so signifikantným efektom už v 12. týždni randomizácie, ktorý pretrvával najmenej 2 roky. Benefit celkového počtu hospSZ bol podobný u pacientov s EF 40–50 % a 50–60 % aj keď bol oslabený pri vyššej EF [3]. Empagliflozín znížil kombinované riziko smrti z KV-príčin alebo hospSZ u pacientov so SZrEF bez ohľadu na prítomnosť DM. U pacientov liečených empagliflozínom sa častejšie vyskytovali hypotenzia a nekomplikované genitourinárne infekcie [6].

Štúdia EMPULSE

Podľa štúdie EMPULSE empagliflozín preukázal klinický benefit u pacientov hospitalizovaných pre akútne SZ bez ohľadu na EF, bez ohľadu na prítomnosť DM. Klinický benefit bol definovaný ako kompozit úmrtia, počtu udalostí SZ (vrátane hospSZ, urgentných návštev lekára kvôli SZ a neplánovaných návštev v ambulancii), času do výskytu prvej udalosti SZ a aspoň 5 bodovej zmeny od vstupných hodnôt v dotazníku KCCQ-CSS po 90 dňoch liečby [7].

Štúdia EMPACT MI

Onedlho budú známe aj výsledky ďalšej štúdie EMPACT MI, ktorá zhodnotí bezpečnosť a účinnosť empagliflozínu 10 mg v prevencii hospSZ a celkovej mortality u pacientov po infarkte myokardu.

Renálne benefity empagliflozínu

Ochorenie obličiek má významný vplyv na celkové zdravie či už ako priama príčina celkovej morbidity a mortality ako aj dôležitý rizikový faktor KVO. Rizikovými faktormi CKD sú porucha metabolizmu glukózy, hypertenzia, vyšší index telesnej hmotnosti (BMI) a zvýšený príjem sodíka [8]. CKD je často progresívne ochorenie, so zníženou eGF a zvýšenou albuminúriou, resp. pomer albumín/kreatinín (Albumin/Creatinine Ratio – ACR), ktoré sú rizikovými faktormi zlyhania obličiek. Spomalenie progresie CKD bez potreby dialýzy a transplantácie, výrazne ovplyvňuje kvalitu života pacienta a znižuje náklady na substitučnú liečbu obličiek. U pacientov s diabetickou chorobou obličiek so zvýšenou albuminúriou sa terapeuticky využívajú inhibítory RAAS, SGLT2i a nesteroidný antagonista mineralokortikoidových receptorov finerenón, ktoré znižujú riziko progresie do zlyhania obličiek. Dapagliflozín u pacientov s CKD a ACR najmenej 200 mg/g s/bez DM2T spomalil progresiu do zlyhania obličiek, avšak údaje u pacientov s eGF < 30 ml/min a ACR < 200 mg/g boli limitované [9].

Štúdia EMPA-KIDNEY

Štúdia EMPA-KIDNEY sledovala efekt empagliflozínu na progresiu CKD a KVO a bezpečnostný profil u 6 609 jedincov so širokým spektrom CKD s/bez DM2T vrátane eGF < 30 ml/min (20–45 ml/min) bez ohľadu na albuminúriu a eGF 45–90 ml/min a ACR \geq 200 mg/g. Primárnym kompozitným cieľom bola progresia obličkového ochorenia alebo smrť z KV-príčin, ktoré sa vyskytli signifikantne menej často v skupine liečenej empagliflozínom (13,1 %) než v placebovej skupine (16,9 %). Výsledky boli konzistentné nezávisle od prítomnosti DM, eGF a príčiny CKD. Empagliflozín spomalil rýchlosť poklesu eGF u pacientov v celom spek-

tre ACR vrátane pacientov s normálnou až stredne zvýšenou albuminúriou (A1 a A2). Potreba hospitalizácií z akýchkoľvek príčin bola nižšia v skupine liečenej empagliflozínom, ale rozdiely medzi skupinami s ohľadom na hospSZ alebo smrť z KV-príčin alebo akejkoľvek inej príčiny neboli signifikantné [9].

Metabolické benefity empagliflozínu

Shin et al 2020 sledovali efekt empagliflozínu na glykemické a metabolické parametre u diabetikov 2. typu nedostatočne kontrolovaných metformínom a sulfonylureou/inhibitorom DPP4. Empagliflozín (10 mg) viedol k signifikantnému poklesu hodnoty HbA_{1c}, systolického a diastolického tlaku krvi, hladiny triacylglycerolov, ALT, AST ako aj antropometrických parametrov (telesná hmotnosť, BMI, obvod pása, množstvo viscerálneho tuku). Autori pozorovali pri liečbe empagliflozínom vzostup hladín ketónov, β-hydroxybutyrátu a acetoacetátu. Liečba pomocou SGLT2i podporuje vylučovanie glukózy močom, čím sa znižuje hladina glukózy v plazme. V dôsledku toho sa znižuje sekrécia inzulínu a zvyšuje sekrécia glukagónu, čím sa uvoľňujú najmä voľné mastné kyseliny (VMK) z tukového tkaniva, ktoré sa v pečeni premieňajú na ketóny. Ketóny sú efektívnym zdrojom energie [10].

Záver

V štúdiu EMPEROR-Reduced empagliflozín znížil riziko smrti z KV-príčin a hospSZ. Efekt bol podobný pri analýze zameranej na smrť z KV-príčin ako aj smrť zo všetkých príčin. Pri analýze smrti a hospitalizácií bez ohľadu na príčinu zostal efekt na morbiditu a mortalitu signifikantný. Empagliflozín znížil potrebu intenzifikácie liečby pri zhoršení SZ. Liečba mala priaznivý efekt na zníženie rizika zhoršenia SZ aj v ambulantných podmienkach [4]. Konvenčné diuretiká vedú k okamžitému poklesu hladín natriuretických peptidov a zmene systolického krvného tlaku bez ovplyvnenia hematokritu. Naopak, skorý efekt empagliflozínu na natriuretické peptidy bol veľmi malý. Empagliflozín viedol k trvalému vzostupu hematokritu a poklesu hladiny kyseliny močovej, čo sú dôležité faktory ovplyvňujúce prínos SGLT2i pri liečbe SZ [11]. Erytrocytóza a pokles hladiny kyseliny močovej znižujú energetickú spotrebu a redukujú oxidačný stres [12].

V štúdiu EMPEROR-Preserved empagliflozín redukoval riziko smrti z KV-príčin alebo hospSZ o 21%. Pri analýze zahŕňajúcej všetky úmrtia a hospitalizácie nezávisle od príčiny, efekt empagliflozínu na morbiditu a mortalitu ostal štatisticky významný. Empagliflozín redukoval celkový počet hospSZ, ktoré zahŕňali hospitalizácie s potrebou intenzívnej liečby o 29 %

a celkový počet hospitalizácií z akéhokoľvek dôvodu, ktoré vyžadovali intravenóznou vazopresorickú podporu alebo pozitívnu inotropnú liečbu o 27 %. V ambulantnej sfére pacienti liečení empagliflozínom vyžadovali menej často urgentné vyšetrenie pre zhoršenie SZ než v placebovej skupine a rovnako hospitalizovaní pacienti vyžadovali menej často (o 25 %) intenzifikáciu diuretickej liečby v dôsledku zhoršenia SZ, dokonca empagliflozín viedol k zníženiu dávok diuretík. Priaznivý efekt empagliflozínu na SZ bol teda zaznamenaný ambulantne aj počas hospitalizácie [3].

Začiatok a progresia CKD sú často preventabilné. Primárna prevencia CKD by mala byť zameraná na ovplyvnenie modifikovateľných rizikových faktorov a štrukturálnych abnormalít v obličkách ako aj nefrotoxínov. U ľudí s preexistujúcim obličkovým ochorením, je hlavným cieľom sekundárna prevencia [13]. Empagliflozín v porovnaní s placebom bezpečne redukoval riziko progresie obličkového ochorenia a smrti z KV-príčin o 28 %. Liečba bola efektívna nezávisle od prítomnosti DM, príčiny CKD, eGF (až po hodnotu 20 ml/min) a albuminúrie. Riziko hospitalizácií z akýchkoľvek príčin sa znížilo o 14 %. Tento efekt empagliflozínu na progresiu obličkového ochorenia a smrti z KV-príčin je podobný ako v štúdiách s inými SGLT2i. Podmienkou sledovania v štúdiu CREDENCE (kanagliflozín) bola prítomnosť DM2T a UACR ≥ 300 mg/g, pričom boli vylúčení pacienti s eGF < 30 ml/min. V štúdiu DAPA CKD (dapagliflozín) mali účastníci s/bez DM2T eGF v rozmedzí 25–75 ml/min a ACR ≥ 200 mg/g. V štúdiu EMPA KIDNEY bola progresia CKD ako aj dlhodobý pokles eGF pomalšie aj pri UACR < 300 mg/g [9].

Na základe výsledkov štúdie EMPA-KIDNEY bol upravený Súhrn charakteristických vlastností lieku, podľa ktorého empagliflozín je možné indikovať pacientom s CKD bez ohľadu na prítomnosť DM. Empagliflozín sa tak (z indikácie DM2T alebo SZ) môže využívať bez ohľadu na prítomnosť CKD, a teda chrániť obličky týchto pacientov preventívne a v celom spektre CKD. Začať liečbu empagliflozínom je možné v ktorejkoľvek indikácii až do eGF ≥ 20 ml/min (0,33 ml/s). Od 1. 8. 2023 je hrazená liečba empagliflozínom aj pri SZzEF. Z pohľadu diabetológa je teda možné empagliflozín (z indikácie SZ) pridať do kombinácie aj k agonistovi GLP1 či inhibitoru DPP4 aj pri HbA_{1c} < 7 %.

Jedným liekom tak vieme ovplyvniť kardiore-nálne riziko/ochorenie (v primárnej aj sekundárnej prevencii) ako aj metabolickú kompenzáciu (v prípade prítomnosti DM2T).

Indikačné obmedzenie pre empagliflozín p.o. 10 mg od 1. 8. 2023

Hradená liečba sa môže indikovať:

1. u dospelých pacientov s **diabetes mellitus 2. typu** s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou ($HbA_{1c} \geq 7\%$ podľa štandardu DCCT):
 - 1.1. v kombinácii s metformínom (t.j. dvojkombinačná liečba) alebo v kombinácii s metformínom a sulfonylureou (t.j. trojkombinačná liečba), ako doplnok k diéte a cvičeniu u pacientov nedostatočne kontrolovaných maximálnou tolerovanou dávkou metformínu alebo metformínu a sulfonylurey,
 - 1.2. v kombinácii s inzulínom (t.j. dvojkombinačná liečba) alebo v kombinácii s inzulínom a metformínom (t.j. trojkombinačná 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,
 - 1.3. pri kontraindikácii alebo intolerancii metformínu v monoterapii alebo v kombinácii so sulfonylureou (t.j. dvojkombinačná liečba) u pacientov nedostatočne glykemickou kompenzáciou.
2. u dospelých pacientov so symptomatickým **chronickým srdcovým zlyhávaním** pri splnení nasledujúcich kritérií:
 - 2.1 **ejekčná frakcia ľavej komory $\leq 40\%$** ak napriek liečbe pretrváva symptomatické srdcové zlyhávanie funkčnej triedy II až IV podľa NYHA
3. u dospelých pacientov so symptomatickým chronickým srdcovým zlyhávaním funkčnej triedy II až IV podľa NYHA a **s ejekčnou frakciou ľavej komory $> 40\%$** , (srdcové zlyhávanie so stredne zníženou funkciou LK a zachovanou funkciou LK diagnostikované podľa platných odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti)

Preskripčné obmedzenia: DIA, GER, INT, KAR.

Literatúra

1. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled car-

diovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 102. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-13-102>>.

2. Fontes-Carvalho R, Santos-Ferreira D, Raz I et al. Protective effects of SGLT-2 inhibitors across the cardiorenal continuum: two faces of the same coin. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29(9): 1352-1360. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwab034>>.

3. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824>>.

4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. 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>>.

5. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783>>.

6. Anker J, 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>>.

7. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>>.

8. Mokdad AH, Reiner RC, Murray D et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020; 395(10225): 709-733. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)>.

9. Herrington WG, Staplin N, Wanner C et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388(2): 117-127. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>>.

10. Shin Y, Moon JH, Chin HJ et al. Glycemic Efficacy and Metabolic Consequences of an Empagliflozin Add-on versus Conventional Dose-Increasing Strategy in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Metformin and Sulfonylurea. *Endocrinol Metab* 2020; 35(2): 329-338. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3803/EnM.2020.35.2.329>>.

11. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care* 2018; 41(2): 356-363. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc17-1096>>.

12. Packer M. Critical examination of mechanisms underlying the reduction in heart failure events with SGLT2 inhibitors: identification of a molecular link between their actions to stimulate erythrocytosis and to alleviate cellular stress. *Cardiovasc Res* 2021; 117(1):74-84. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvaa064>>.

13. Kam-Tao Li P, Garcia-Garcia G, Li SF et al. Kidney health for everyone everywhere - from prevention to detection and equitable access to care. *Clin Nephrol* 2020; 93(3): 111-122. Dostupné z DOI: <[doi: 10.5414/CNWKDEditorial](https://doi.org/10.5414/CNWKDEditorial)>.