



**RS Global**  
Journals

**Scholarly Publisher**  
**RS Global Sp. z O.O.**  
ISNI: 0000 0004 8495 2390

Dolna 17, Warsaw, Poland 00-773  
Tel: +48 226 0 227 03  
Email: editorial\_office@rsglobal.pl

<b>JOURNAL</b>	World Science
<b>p-ISSN</b>	2413-1032
<b>e-ISSN</b>	2414-6404
<b>PUBLISHER</b>	RS Global Sp. z O.O., Poland
<b>ARTICLE TITLE</b>	EFFECTIVENESS OF DAPAGLIFLOZIN IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE
<b>AUTHOR(S)</b>	Лядова Т.І., Вовк К.В., Власенко О.О., Шерстюк Л.Л., Кратенко Г.С., Мартиненко М.В..
<b>ARTICLE INFO</b>	Лядова Т.І., Вовк К.В., Власенко О.О., Шерстюк Л.Л., Кратенко Г.С., Мартиненко М.В.. (2023) Effectiveness of Dapagliflozin in Patients with Chronic Heart Failure. <i>World Science</i> . 1(79). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30032023/7957
<b>DOI</b>	<a href="https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30032023/7957">https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30032023/7957</a>
<b>RECEIVED</b>	05 February 2023
<b>ACCEPTED</b>	23 March 2023
<b>PUBLISHED</b>	25 March 2023
<b>LICENSE</b>	 This work is licensed under a <b>Creative Commons Attribution 4.0 International License</b> .

© The author(s) 2023. This publication is an open access article.

# EFFECTIVENESS OF DAPAGLIFLOZIN IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

**Лядова Т.І.**

д.мед.н., Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна, м. Харків

**Вовк К.В.**

к.мед.н., Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна, м. Харків

**Власенко О.О.**

к.мед.н., Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна, м. Харків

**Шерстюк Л.Л.**

к.мед.н., Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна, м. Харків

**Кратенко Г.С.**

к.мед.н., Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна, м. Харків

**Мартиненко М.В.**

ас., Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна, м. Харків

DOI: [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_ws/30032023/7957](https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30032023/7957)

---

## ARTICLE INFO

**Received:** 05 February 2023

**Accepted:** 23 March 2023

**Published:** 25 March 2023

## KEYWORDS

Chronic Heart Failure, Low Left Ventricular Ejection Fraction, Dapagliflozin.

## ABSTRACT

CHF is a chronic progressive disease. Today in the world there are approximately 64 million patients with CHF. The disease is associated with significant morbidity and mortality. CHF is the leading cause of hospital admissions among people over 65 years of age, placing a significant burden on the health care system and economic burden. Experts identify several main categories of heart failure, using the LVEF assessment as an indicator of heart contractility: heart failure with low EF (LVEF  $\leq$  40%), HF with moderately reduced EF (LVEF 41-49%) and HF with preserved EF (LVEF  $\geq$  50%). Approximately half of all patients with CHF have HFrEF or HFpEF, a population of patients for whom a limited set of therapeutic options are currently available. Thanks to effect on prognosis and symptoms in patients with CHF with low EF (LVEF  $\leq$  40%), a favorable safety profile and ease of use (reception 1 time / day and no dose titration necessary), dapagliflozin may be considered as an addition to the standard therapy to reduce the severity of symptoms, improve the prognosis of survival incidence and reduction in the number of future hospitalizations in connection with CHF.

---

**Citation:** Лядова Т.І., Вовк К.В., Власенко О.О., Шерстюк Л.Л., Кратенко Г.С., Мартиненко М.В.. (2023) Effectiveness of Dapagliflozin in Patients with Chronic Heart Failure. *World Science*. 1(79). doi: 10.31435/rsglobal\_ws/30032023/7957

---

**Copyright:** © 2023 Лядова Т.І., Вовк К.В., Власенко О.О., Шерстюк Л.Л., Кратенко Г.С., Мартиненко М.В.. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

---

### **Актуальність.**

**Хронічна серцева недостатність (ХСН)** — це патологічний стан, при якому серце не забезпечує органи і тканини необхідною кількістю крові відповідно до метаболічних потреб тканин. ХСН може бути клінічно маніфестною (задишка, набряки, крепітація у легенях тощо) та безсимптомною (виявляється при інструментальному дослідженні серця). Діагноз ХСН може бути складним, оскільки жоден симптом або клінічна ознака не є патогномонічною лише для даного синдрому. Середній показник ХСН серед дорослого населення становить від 1,5 до 5,5%. З віком поширеність ХСН прогресивно зростає, становлячи 10% і більше серед осіб віком понад 70 років. Захворюваність коливається від 150 до 500 випадків на 100 тис. населення, причому серед осіб віком понад 45 років цей показник кожні 10 років подвоюється. Прогноз хворих із клінічними проявами ХСН дуже серйозний, більше половини таких пацієнтів помирає протягом подальших 5 років. Приблизно половина пацієнтів з ХСН мають низьку фракцію викиду лівого шлуночка (нФВЛШ) <40% [1]. Пацієнти з нФВЛШ характеризуються більш поганим прогнозом перебігу захворювання у порівнянні з пацієнтами з нормальною фракцією викиду. Загалом, на даний момент не існує терапії, що виліковує ХСН. Тому, пошук нових класів препаратів та оптимальних схем лікування ХСН є пріоритетним напрямком терапії цього захворювання у всіх країнах світу [2].

### **Механізм дії іНГЛТ-2**

Механізм дії цієї групи препаратів пов'язаний з блокадою натрій-глюкозного ко-транспортера 2 типу (НГЛТ-2). НГЛТ-2 експресується в епітеліальних клітинах початкового відділу проксимального каналця нефрону і відповідає за реабсорбцію глюкози із просвіту ниркових каналців. У пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу реабсорбція глюкози продовжується, незважаючи на гіперглікемію. Дапагліфлозин є лікарським препаратом із групи іНГЛТ-2 і раніше призначався лише для лікування ЦД 2 типу як монотерапія або комбінована терапія. Дапагліфлозин зменшує реабсорбцію глюкози, підвищує її виділення із сечею, що веде до зниження концентрації глюкози в крові натщесерце і після їжі. Дапагліфлозин не викликає вплив на продукцію ендогенної глюкози у відповідь на викликану ним гіпоглікемію. Застосування супроводжується слабким діуретичним і транзиторним натрійуретичним ефектами [3].

Сприятливий вплив іНГЛТ-2 на серцево-судинну систему та нирки можуть бути пояснені як глюкозурією (негативний баланс калорій, зниження обсягу жирової тканини, включаючи епікардіальний жир, зменшення глюкозотоксичності, зниження концентрації маркерів запалення та фіброзу у плазмі, урикозурії, зсуву кардіоренального метаболізму від окислення жирних кислот та глюкози для використання кетонівих тіл), так і натрійурезом (зменшення обсягу плазми, перед- та постнавантаження на серце, зниження артеріального тиску і жорсткості артеріальної стінки, відновлення тубулогломерулярного зворотного зв'язку, зменшення інтрагломерулярного тиску та клубочкової гіперфільтрації) [4].

### **Внутріклітинні ефекти інгібіторів натрій-глюкозного контранспортера 2-го типу.**

#### **Метаболічні ефекти.**

Міокард здорових осіб володіє унікальною метаболічною гнучкістю, що виявляється у здатності використовувати різні енергетичні субстрати для синтезу молекул аденозинтрифосфату (АТФ), включаючи глюкозу, жирні кислоти, кетоніві тіла та амінокислоти. Однак у фізіологічних умовах до 90% молекул АТФ, синтезованих міокардом, утворюється за допомогою окислення жирних кислот та вуглеводів. При розвитку ЦД2 та ХСН метаболічна гнучкість кардіоміоцитів порушується: знижується окислення жирних кислот та глюкози, зменшується споживання глюкози, збільшується залежність від альтернативних джерел енергії, таких як кетоніві тіла та амінокислоти [5]. Відомо, що іНГЛТ-2 здатні збільшувати продукцію кетонівих тіл, зокрема -  $\beta$ -гідроксибутирату [6], внаслідок підвищення рівня глюкагону і, можливо, за рахунок зниження екскреції кетонівих тіл нирками. На підставі отриманих даних була запропоновано гіпотезу, згідно з якою нова група цукрознижувальних препаратів може покращувати енергетичний обмін кардіоміоцитів за наявності ХСН. Активація синтезу молекул АТФ завдяки окисленню кетонівих тіл на тлі терапії іНГЛТ-2 збільшує ефективність скорочувальної функції міокарда [7]. Однак нині переконливих доказів цієї

гіпотези не отримано. Проте результати досліджень на тваринах показали, що застосування емплагліфлозину у свиней, які не страждають на ЦД, наводить до зниження споживання кардіоміоцитами глюкози та збільшення використання як енергетичних джерел кетонів тлі, вільних жирних кислот та амінокислот, що призводить до поліпшення систолічної функції міокарда та зниження ремоделювання стінки лівого шлуночка [ 8]. Аналогічні результати були отримані і в дослідженні з оцінки впливу емплагліфлозину на енергетичний обмін у пацієнтів з ЦД2 та наявністю ССЗ. Так, через 1 місяць терапії в плазмі крові обстежених були підвищені рівні ацилкарнітину, що утворився в результаті розпаду валіну, ізолейцину і лейцину, і бутирилкарнітину, що свідчить про посилене використання кето- і глюкогенних амінокислот, а також кетонів тлі. Дані речовини можуть бути додатковими енергетичними субстратами для кардіоміоцитів [9].

#### **Електролітні зміни.**

іНГЛТ-2 здатні надавати позитивний вплив на функцію міокарда за допомогою зміни вмісту електролітів у кардіоміоцитах [10]. Регулювання рівня внутрішньоклітинного натрію ( $\text{Na}^+$ ) та водню ( $\text{H}^+$ ) здійснюється завдяки роботі натрій-водневого обмінника (NHE). В даний час ідентифіковано 6 ізоформ NHE. У міокарді основним підтипом NHE є NHE1, що представляє собою глікопротеїн з молекулярною масою 110 кДа. Цей обмінник витісняє іони  $\text{H}^+$  в обмін на іони  $\text{Na}^+$  у співвідношенні 1:1, що робить процес електронейтральним. Активність даного процесу регулюється численними факторами, в тому числі фосфорилування ферментів. Існують переконливі докази того, що NHE опосередковує пошкодження тканин під час процесів ішемії та реперфузії. У той же час основним стимулом для активації даного іонного транспортера є внутрішньоклітинний ацидоз, індукований ішемією. В умовах тканинного стресу виведення  $\text{Na}^+$  з кардіоміоциту обмежується, що призводить до підвищення рівня внутрішньоклітинного  $\text{Na}^+$  та зміни роботи натрій-кальцієвого обмінника ( $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмінника). Зміст внутрішньоклітинного  $\text{Ca}^{2+}$  збільшується, що сприяє запуску процесів загибелі кардіоміоциту [11]. Натрій-водневий обмінник 3 підтипу (NHE3) розташований в проксимальних ниркових каналцях. Зниження активності даного транспортера за допомогою іНГЛТ-2 призводить до посилення натрійурезу в проксимальних ниркових каналцях [12], що сприяє відновленню гомеостазу  $\text{Na}^+$ , порушеного у пацієнтів з ЦД2 та ХСН [13]. Таким чином, зниження всередині клітинного рівня  $\text{Na}^+$  за допомогою блокування NHE1 та NHE3 є важливим механізмом кардіо- та нефропротекції іНГЛТ-2.

#### **Дизайни досліджень з використанням дапагліфлозину.**

У дослідженні **DAPA-HF** (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03036124) порівнювали ефективність дапагліфлозину в дозі 10 мг і плацебо у пацієнтів зі стабільною течією ХСНнФВЛШ на додаток до стандартної комбінованої терапії захворювання, при цьому діагноз ЦД 2 типу мали лише 42% учасників. У дослідженні взяли участь 4744 пацієнти з медіаною спостереження 18,2 міс. До дослідження включалися пацієнти віком старше 18 років із встановленим не менше 2 міс. назад документованим симптоматичним діагнозом ХСНнФВЛШ (ФК NYHA II-IV), ФВЛШ  $\leq 40\%$ , N-кінцевий фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP)  $> 600$  пг/мл (або у разі госпіталізації щодо ХСН протягом попередніх 12 міс. NT proBNP  $\geq 400$  пг/мл), пацієнти отримували базову стандартну терапію. Основні критерії виключення - ЦД 1 типу, симптоми гіпотонії або систолічний артеріальний тиск  $< 95$  мм рт.ст., швидкість клубочкової фільтрації (СКФ) нижче 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Середній вік учасників становив 66 років. З супутніх захворювань переважала артеріальна гіпертензія (74% учасників), перенесений інфаркт міокарда (44%) та ЦД 2 типу (42%). Фібриляцію передсердь в анамнезі мали ~40% учасників [14].

#### **Основні результати.**

**Оцінка ефективності.** Первинна кінцева точка оцінки ефективності була комбінованою та включала госпіталізацію щодо ХСН, звернення за невідкладною допомогою з приводу ХСН або смерть через серцево-судинні причини. Ключова вторинна кінцева точка включала госпіталізацію з приводу ХСН та/або серцево-судинну смерть, додаткові вторинні точки: загальна кількість госпіталізацій у зв'язку з ХСН, включаючи повторні.

За результатами дослідження DAPA-HF було встановлено, що події комбінованої первинної кінцевої точки фіксувалися в групі, що приймали дапагліфлозін статистично значно рідше: у 16,3% (386 людина) vs 21,2% (502 особи), ставлення ризиків (СР) становило 0,74, 95% довірчий інтервал (ДІ) (0,65-0,85;  $P < 0,001$ ) або зниження ризику наступу до - точки на 26%. Кількість подій окремих компонентів первинної кінцевої точки ефективності також було нижче в групі дапагліфлозину: кількість госпіталізацій або невідкладних звернень щодо ХСН у групі дапагліфлозину 237 (10,0%) vs 326 (13,7%) у групі плацебо, СР становило 0,70, 95% ДІ (0,59-0,83).

Результати оцінки вторинних кінцевих точок ефективності були такими: кількість померлих від серцево-судинних причин або госпіталізованих у зв'язку з ХСН у групі дапагліфлозину було статистично значимо нижче, ніж у групі плацебо СР 0,75, 95% ДІ (0,65-0,85;  $P < 0,001$ ), зниження відносного ризику на 25%. Число померлих від будь-яких причин у групі дапагліфлозину було меншим, ніж у групі плацебо - СР 0,83, 95% ДІ (0,71-0,97) або зниження на 17%. Відмінностей у погіршенні функціонування нирок зафіксовано не було — СР 0,71, 95% ДІ (0,44-1,16) [15].

Зміна симптомів та якості життя на тлі терапії також є важливим критерієм ефективності призначається терапії. У дослідженні DAPA HF зміни частоти та тяжкості таких симптомів, як набряки, задишка, стомлюваність, ортопное, оцінювалися при госпіталізації та через 8 міс. терапії за допомогою Канзаського опитувальника для хворих на кардіоміопатію. Середня зміна за шкалою загальної оцінки симптомів у групі дапагліфлозину склала 6,1 (клінічно значущим вважається поліпшення, на 5 балів і більше), у той час як у групі плацебо середнє зміна склала 3,3 бали.

Таким чином, призначення дапагліфлозину в середньому призводило до зниженню вираженості симптомів ХСН, в той час як на фоні плацебо середнє значення зміни не досягло клінічної значущості. Число учасників із групи дапагліфлозину, досягли клінічно значущого поліпшення симптомів ХСН, становило 58,3% порівняно з 50,9% у групі плацебо (ДІ (1,08-1,23)), а число учасників із клінічно значущим погіршенням симптоматики ХСН у групі дапагліфлозину навпаки, було меншим: 25,3% порівняно з 32,9% (ДІ (0,78-0,90)).

**Оцінка безпеки.** Результати оцінки безпеки свідчать, що більшість показників у групах дапагліфлозіна і плацебо були порівнянними (статистично значних відмінностей відсутні), включаючи такі небажані явища, як гіповолемія, переломи кінцівок, ампутація кінцівок, значуща гіпоглікемія та діабетичний кетоацидоз.

В ході дослідження було встановлено, що ризик подій комбінованої первинної кінцевої точки (госпіталізація або звернення за невідкладною допомогою з приводу ХСН або смерть від серцево-судинних причин) був нижче в групі дапагліфлозину, ніж у групі плацебо. Серйозні небажані явища з боку нирок у групі дапагліфлозину спостерігалися статистично значуще рідше, ніж у групі плацебо (38 (1,6%) та 65 (2,7%),  $p = 0,009$ ).

Таким чином, у ході великого міжнародного рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження **DAPA-HF**, за участю пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою ФВЛШ, ризик подій комбінованої первинної кінцевої точки (госпіталізація або звернення за невідкладною допомогою з приводу ХСН або смерть від серцево-судинних причин) був нижче в групі дапагліфлозину, ніж у групі плацебо [16].

Оцінка серцево-судинної безпеки дапагліфлозину проводилась у дослідженні **DECLARE-TIMI-58** (Multicenter trial для оцінки ефекту dapagliflozin на the incidence of cardiovascular events), результати якого доповідали в 2019 р. Діагноз атеросклеротичне серцево-судинне захворювання (АССЗ) було встановлено у 40,6% учасників, 59,4% учасників мали множинні фактори ризику розвитку АССЗ. Дослідження DECLARE-TIMI-58 показало, що частота МАСЕ статистично значимо не відрізнялася в загальній популяції дослідження порівняно з пацієнтами, які отримують плацебо (СР 0,93; 95% ДІ 0,84-1,03;  $p = 0,17$  для доказу "переваги"). Аналогічні результати були зафіксовані і в субаналізі частоти МАСЕ у підгрупах пацієнтів із встановленими АССЗ (СР 0,9; 95% ДІ 0,79-1,02) та множинними факторами ризику АССЗ (СР 1,01; 95% ДІ 0,86-1,2,  $p = 0,25$  для порівняння двох груп). Однак частота комбінованої кінцевої точки, що включає в себе госпіталізацію з приводу ХСН та/або серцево-судинну смерть, знизилася на 17% у групі пацієнтів, одержують дапагліфлозін, порівняно з групою плацебо (СР 0,83; 95% ДІ 0,73-0,95;  $p = 0,005$  для доказу «переваги»). Статистична



значимість виявлено переважно за рахунок зниження ризику госпіталізацій з приводу ХСН (СР 0,73; 95% ДІ 0,61–0,88;  $p < 0,001$ ). У той самий час значного зменшення частоти серцево-судинної смерті не було зафіксовано (СР 0,98; 95% ДІ 0,82–1,17;  $p < 0,001$ ). Субаналіз дослідження **DECLARE-TIMI-58**, проведений Furtado R.H.M. та співавт., показав, що дапагліфлозин значно знижує ризик розвитку MACE та серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу ХСН у пацієнтів з ЦД2 та перенесеним ІМ [17].

Дапагліфлозин знижує ризик серцево-судинної смерті або погіршення перебігу ХСН у пацієнтів із помірно зниженою або збереженою фракцією викиду лівого шлуночка за результатами дослідження **DELIVER**.

**DELIVER** - міжнародне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване порівняльне дослідження III фази, що проводиться в паралельних групах та розроблене для оцінки ефективності дапагліфлозину в порівнянні з плацебо при лікуванні пацієнтів із ХСН з ФВЛШ більше 40% та супутнім ЦД2 або без нього. У дослідженні пацієнти отримували дапагліфлозин 10 мг один раз на добу на додаток до стандартної терапії. **DELIVER** - найбільше на сьогоднішній день клінічне дослідження, до якого включені пацієнти з ХСН та ФВЛШ більше 40% (6263 пацієнта) [18-19].

Результати дослідження **DELIVER** були представлені на конгресі Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology Congress) 2022, що проходив з 26 по 29 серпня в Барселоні, а також опубліковані в журналі New England Journal of Medicine<sup>1</sup>. Згідно з результатами дослідження **DELIVER**, дапагліфлозин продемонстрував зниження ризику серцево-судинної смерті або погіршення перебігу ХСН, яке визначалося як госпіталізація або невідкладне поведіння з ХСН, на 18% (ОР 0,82; 95% ДІ, 0,73- 0,92;  $p < 0,001$  при медіані спостереження у 2,3 роки). Продемонстровано стійку ефективність дапагліфлозину у всіх підгрупах пацієнтів. Зниження ризику серцево-судинної смерті та погіршення перебігу ХСН було відзначено у пацієнтів незалежно від фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ). Результати дослідження також продемонстрували покращення загальної оцінки пацієнтами симптомів за підсумками заповнення Канзаського опитувальника для пацієнтів з кардіоміопатією (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – KCCQ)<sup>1</sup> [20-21].

### Висновок.

Численні клінічні рандомізовані дослідження показали, що іНГЛТ-2 є засобами для профілактики розвитку серцево-судинних подій у пацієнтів з ЦД2 та встановленим діагнозом АСЗЗ, а також препаратами вибору для зниження ризику госпіталізацій з приводу ХСН у пацієнтів із ЦД2 незалежно від наявності АСЗЗ. Отримані результати пояснюються багатофакторним впливом нової групи препаратів на функціонування ССС. В даний час найбільш дослідженими кардіопротективними механізмами є гемодинамічні ефекти іНГЛТ-2, що характеризуються зниженням як перед навантаження, так і пост навантаження на міокард, а також механізми зниження тиску, що чинить нефропротективну дію. У той же час до перспективних і менш вивчених механізмів можна віднести вплив описаної групи препаратів на концентрацію маркерів ССЗ, енергетичні та електролітні процеси, протікають у кардіоміоцитах. За даними літератури, позитивний вплив іНГЛТ-2 на ССС обумовлен численними кардіопротективними ефектами даної групи препаратів. Подальші дослідження допоможуть розширити спектр кардіопротективних механізмів іНГЛТ-2 як у пацієнтів із ЦД2, так і у осіб без порушень вуглеводного обміну.

Виходячи з результатів численних рандомізованих досліджень можна зробити висновок, що завдяки ефекту на прогноз та симптоматику у пацієнтів з ХСНнФВ, сприятливим профілем безпеки та зручності застосування (прийом 1 раз (10 мг) на добу та відсутність необхідності титрування дози) дапагліфлозин може бути розглянутий як доповнення до стандартної терапії з метою зменшення вираженості симптомів, поліпшення прогнозу виразності та зниження числа майбутніх госпіталізацій у зв'язку із ХСН. До моменту реєстрації нового свідчення члени Ради Експертів вважають за доцільне визначення дапагліфлозину в дозі 10 мг 1 раз на добу у рамках зареєстрованих показань пацієнтам з діагностованим ЦД 2 типу зі швидкістю клубочкової фільтрації вище 45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і супутньою ХСНнФ.

## REFERENCES

1. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA*. 2015;314(1):52-60. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.7008>.
2. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9).
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;18(8):891-975. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
4. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20:853-872. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1170>.
5. Verma S. Potential Mechanisms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor-Related Cardiovascular Benefits. *Am J Cardiol*. 2019;124 Suppl 1:S36-S44. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.10.028>.
6. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61:2108-2117. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4670-7>.
7. Gormsen LC, Svart M, Thomsen HH, et al. Ketone body infusion with 3-hydroxybutyrate reduces myocardial glucose uptake and increases blood flow in humans: a positron emission tomography study. *J Am Heart Assoc*. 2017 6:e005066. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005066>.
8. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1931-44. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.056>.
9. Kappel BA, Lehrke M, Schutt K, et al. Effect of empagliflozin on the metabolic signature of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Circulation*. 2017;136:969-72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029166>.
10. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(1):11-26. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.170>.
11. Karmazyn M, Gan XT, Humphreys RA, et al. The Myocardial Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> Exchange. *Circulation Research*. 1999;85(9):777-786. <https://doi.org/10.1161/01.RES.85.9.777>.
12. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12:78-89. <https://doi.org/10.1177/1479164114561992>.
13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in Type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.
14. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(11). doi:10.1002/ejhf.1548
15. McMurray JJV, Solomon S, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
16. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF Trial. *Circulation*. 2019; 141:90-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138.
17. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and prior myocardial infarction: a sub-analysis from DECLARE TIMI-58 trial. *Circulation*. 2019;139:2516-27. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996>
18. Adamson C, Kondo T, Jhund PS, et al. Dapagliflozin for heart failure according to body mass index: the DELIVER trial. [Eur Heart J 2022;43:4406-17](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz117)
19. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al., on behalf of the DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. [N Engl J Med 2022;387:1089-98](https://doi.org/10.1093/nejm/hzab117).
20. Editorial: Margulies KB. DELIVERing Progress in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. [N Engl J Med 2022;387:1138-40](https://doi.org/10.1093/nejm/hzab117)
21. Butt JH, Jhund PS, Belohlávek J, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Patients With Heart Failure: A Prespecified Analysis of the DELIVER Trial. [Circulation 2022;146:1210-24](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054444).