

## Specyfika leczenia niewydolności serca u pacjentów starszych według nowych wytycznych ESC 2023

### *The character of heart failure treatment in elderly patients according to new ESC 2023 guidelines*

Kinga Pluta, Marcin Grabowski

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

#### Streszczenie

Osoby starsze stanowią ponad 25% populacji Polski. Według szacunków populacja geriatryczna będzie stale rosła. Powszechnym rozpoznaniem wśród osób starszych jest niewydolność serca, która stanowi także najczęstszą przyczynę hospitalizacji w tej grupie. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC – *European Society of Cardiology*) dotyczące niewydolności serca z 2023 r. aktualizując zalecenia z 2021 r., u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca skupiają się przede wszystkim na farmakoterapii niewydolności serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową oraz, najczęstszą w populacji geriatrycznej, niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Zgodnie z nowymi wytycznymi zaleca się stosowanie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) – dapagliflozyny lub empagliflozyny – u wszystkich pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, niezależnie od frakcji wyrzutowej lewej komory oraz współwystępowania cukrzycy. Leki te zmniejszają częstość hospitalizacji u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, a w grupie chorych z obniżoną frakcją wyrzutową zmniejszają także ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Inhibitory SGLT2 uważa się za bezpieczne u osób starszych. Należy jednak zwrócić uwagę na potencjalne działania niepożądane obserwowane w populacji geriatrycznej: hipoglikemię, kwasicę ketonową, hipowolemię oraz infekcje okolicy krocza. *Geriatrics 2023;17:233-237. doi: 10.53139/G.20231728*

*Słowa kluczowe: niewydolność serca, pacjenci starsi, geriatria, inhibitory SGLT2*

#### Abstract

Older people constitute over 25% of the Polish populace. According to predictions, the strength of the geriatric population will rise in the future. Heart failure is a common diagnosis and the most frequent cause of hospitalization in older adults. The new 2023 Focused Update of the 2021 European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure concentrates in chronic heart failure mainly on pharmacotherapy of heart failure with preserved (the most common subtype in older people) and mildly reduced left ventricular ejection fraction (LVEF). The new guidelines recommend sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: dapagliflozin or empagliflozin for all patients with chronic heart failure regardless of LVEF and diabetes mellitus as comorbidity. These medicines reduce the number of hospitalizations caused by heart failure and, in patients with reduced LVEF, also decrease cardiovascular mortality. SGLT2 inhibitors are considered safe in older people. However, it is necessary to pay attention to potential adverse effects previously observed in the geriatric population: hypoglycemia, hypovolemia, ketoacidosis, and urogenital infections. *Geriatrics 2023;17:233-237. doi: 10.53139/G.20231728*

*Keywords: heart failure, elderly patients, geriatrics, SGLT2 inhibitors*

#### Wstęp

W sierpniu 2023 r. opublikowana zostały Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC – *European Society of Cardiology*) aktualizujące zalecenia

dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca z 2021 r. Nie zmieniają one obowiązujących dotychczas definicji niewydolności serca [1,2]. Nadal przez niewydolność serca rozumiemy

takie nieprawidłowości w budowie lub funkcji serca, które prowadzą do podwyższenia ciśnień panujących w jego jamach lub nieadekwatnie niskiego rzutu serca, co z kolei skutkuje występowaniem objawów podmiotowych i przedmiotowych [2]. Niezmieniona pozostała klasyfikacja niewydolności serca w zależności od frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF – *left ventricular ejection fraction*). W przypadku pacjentów z niewydolnością serca, u których LVEF wynosi 40% lub mniej mówimy o niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF – *heart failure with reduced ejection fraction*). Gdy niewydolności serca towarzyszy LVEF między 41 a 49% mamy do czynienia z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (HFmrEF – *heart failure with mildly reduced ejection fraction*). Natomiast gdy niewydolność serca dotyka pacjenta z LVEF równym lub większym niż 50%, mówimy o zachowanej frakcji wyrzutowej (HFpEF – *heart failure with preserved ejection fraction*) [1].

Zarówno najnowsze Wytyczne ESC dotyczące niewydolności serca z 2023 roku jak i poprzednie Wytyczne z 2021 r., nie definiują grupy pacjentów starszych [1,2]. Wytyczne ESC i Europejskiego Towarzystwa Kardiologii i Torakochirurgów (EACTS – *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*) dotyczące wad zastawkowych serca z 2017 roku jako pacjentów starszych określają osoby w wieku powyżej 70 lat [3]. Z kolei nowsze wytyczne ESC dotyczące sportu z 2020 r. grupę pacjentów starszych definiują jako osoby od 65 roku życia wzwyż [4]. Taką samą dolną granicę wiekową przyjmują autorzy Wytycznych ESC i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH – *European Society of Hypertension*) dotyczących nadciśnienia tętniczego z 2018 roku, dodając jednak górną granicę na poziomie 80 lat [5]. Brak ujednoliconej definicji osób starszych widoczny jest także w innych wytycznych farmakoterapii. Jednak ze względu na różne tempo starzenia poszczególnych osób, postuluje się podejście oparte raczej na indywidualnej ocenie danego pacjenta niż na ustalonym z góry przedziale wiekowym [6].

### **Wpływ procesu starzenia na układ sercowo-naczyniowy**

Starzenie się organizmu ludzkiego odbywa się na poziomie komórkowym, tkankowym, narządowym, prowadząc do zmian w ogólnym funkcjonowaniu. Za główny czynnik etiologiczny uważa się reaktywne formy tlenu powstające między innymi podczas reakcji zapalnych, które uszkadzają struktury komórkowe szczególnie kwas deoksyrybonukleinowy (DNA). Akumulacja

tego typu zmian prowadzi do zaburzenia funkcjonowania komórek, co przekłada się na spowolnienie procesów fizjologicznych i upośledzenie funkcji narządów. W przypadku układu sercowo-naczyniowego dochodzi do zmniejszenia częstości generowania impulsów w węzle zatokowo-przedsionkowym, a co za tym idzie do obniżenia częstości pracy serca w spoczynku oraz ograniczenia zdolności do przyspieszenia tej czynności w wysiłku, co powoduje obniżenie tolerancji wysiłku [7]. Ponadto obserwuje się dysfunkcję śródbłonna spowodowaną przez czynniki zapalne. Dodatkowo sztywność naczyń tętniczych obciąża mięsień sercowy, prowadząc do zaburzeń relaksacji, przerostu i dysfunkcji skurczowej, a w konsekwencji powiększenia jam przedsionków. Zwiększa się wówczas ryzyko wystąpienia migotania przedsionków oraz upadków wywołanych hipotonią ortostatyczną [7,8].

### **Specyfika niewydolności serca u pacjentów geriatrycznych**

Według danych Głównego Urzędu Statystycznego z 2021 roku osoby w wieku od 60 lat wzwyż stanowią ponad 25% populacji Polski. Grupa ta w poprzednich latach stale zwiększała swoją liczebność i przewiduje się, że trend wzrostowy zostanie zachowany, a odsetek osób powyżej 60 roku życia wzrośnie w 2050 roku do ponad 40% [9].

Niemal 68% osób starszych w Polsce cierpi na choroby przewlekłe [10]. Szacuje się, że na niewydolność serca choruje od 0,8 do 1 miliona Polaków. Obserwuje się wzrost chorobowości z wiekiem ze szczytem między 70 a 75 rokiem życia [11]. U pacjentów w wieku powyżej 65 lat niewydolność serca wymieniana jest jako najczęstsza przyczyna hospitalizacji [12]. Dominującym typem niewydolności serca u pacjentów geriatrycznych jest HFpEF [13]. Choroby sercowo-naczyniowe stanowią główną przyczynę zgonów wśród pacjentów starszych [10]. Rokowanie w niewydolności serca nadal określane jest jako złe pomimo poprawy na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci. Umieralność we wszystkich grupach wiekowych z powodu tej choroby szacuje się na 67% [2].

Pacjenci starsi z niewydolnością serca charakteryzują się znaczną współchorobowością. Średnio cierpią na 5-6 chorób dodatkowych [13]. Najczęściej wymieniane z nich to choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze i cukrzyca [14]. Liczne dodatkowe obciążenia oraz zmiany w farmakokinetyce i farmakodynamice wynikające z procesów starzenia wiążą się ze zwiększonym ryzykiem polipragmazji, działań niepożądanych

farmakoterapii, niekorzystnych interakcji lekowych, pogorszenia przestrzegania zaleceń oraz ograniczeniem możliwości stosowania niektórych grup leków [13,15,16]. Na pogorszenie przestrzegania zaleceń może wpływać także stopień ich skomplikowania, wysoki koszt terapii, niewystarczająca wiedza pacjenta na temat choroby oraz korzyści płynących z farmakoterapii, a także występujące u osób starszych zaburzenia poznawcze czy depresja [13,16].

### Najnowsze wytyczne leczenia niewydolności serca u pacjentów starszych

Wytyczne ESC dotyczące niewydolności serca z 2023 r. podkreślają rolę inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT 2 – *sodium-glucose co-transporter 2*) w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca [1]. Do leków z tej grupy należą: dapagliflozyna, empagliflozyna i kanagliflozyna. Ich główny mechanizm działania polega na hamowaniu występującego w nerkach kotransportera SGLT2 odpowiadającego za wchłanianie zwrotne glukozy i sodu, co powoduje zwiększenie nerkowego wydalania glukozy, sodu oraz diurezę osmotyczną. W konsekwencji obserwuje się obniżenie glikemii, zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej, utratę masy ciała, obniżenie wolemii i ciśnienia tętniczego, a tym samym obniżenie obciążenia wstępnego i następczego serca, a także obniżenie ciśnienia w kłębuszkach nerkowych, co przemawia, obok działania hipoglikemizującego, za kardio- i nefroprotektynym działaniem inhibitorów SGLT2 [17,18]. Leki te uważa się za bezpieczne w populacji geriatrycznej. U osób starszych należy zwrócić szczególną uwagę na możliwe działania niepożądane, w szczególności: hipoglikemię, kwasicę ketonową, hipowolemię oraz infekcje okolicy krocza [19].

### Przewlekła niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory oraz przewlekła niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory

Wytyczne ESC z 2021 r. rekomendowały leczenie pacjentów z HFpEF w oparciu o dwa filary: leczenie przyczyny i chorób towarzyszących oraz zwalczanie przewodnictwa za pomocą diuretyków [2]. Wytyczne ESC z 2023 r. utrzymują w mocy te zalecenia, dodając trzeci równorzędny filar: stosowanie inhibitora SGLT2 (dapagliflozyny lub empagliflozyny), które należy rozpoczynać niezależnie od współwystępowania cukrzycy [1].

U pacjentów z HFmrEF Wytyczne ESC z 2021 r. zalecały jedynie zwalczanie przewodnictwa za pomocą diuretyków [2]. Nowe rekomendacje z 2023 r. wprowadziły dodatkowo stosowanie dapagliflozyny lub empagliflozyny niezależnie od współwystępowania cukrzycy [1]. Ponadto oba dokumenty dają możliwość rozważenia dołączenia beta-adrenolityku, antagonisty receptora mineralokortykoidowego (MRA – *mineralocorticoid receptor antagonist*), inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI – *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) lub antagonisty receptora dla angiotensyny (ARB – *angiotensin receptor blocker*) lub sakubitrylu w połączeniu z walsartanem (ARNI – *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*), jednak dane na temat skuteczności takiego postępowania są ograniczone [1,2].

Zarówno w przypadku pacjentów z HFpEF jak i HFmrEF podstawą modyfikacji wytycznych stanowiły wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badania z grupą kontrolną przyjmującą placebo: Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved) oraz Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction (DELIVER) [1,20,21]. W żadnym z tych badań nie zastosowano górnej granicy wiekowej podczas włączania pacjentów do badania, uzyskując średnią wieku 71,8 (±9,6) lat w grupie stosującej dapagliflozynę oraz 71,8 (±9,3) lat u uczestników przyjmujących empagliflozynę [20,21]. W badaniu EMPEROR-Preserved monitorowano częstość zaostrzeń niewydolności serca wymagających hospitalizacji i zaobserwowano, że jest ona niższa w grupie leczonej empagliflozyną w porównaniu z placebo [20]. Natomiast w badaniu DELIVER odnotowywano zaostrzenia niewydolności serca ogółem oraz nasilenie objawów i oba te wskaźniki okazały się niższe u uczestników stosujących dapagliflozynę [21]. Nie obserwowano natomiast zmniejszenia śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. U uczestników stosujących empagliflozynę częściej obserwowano hipotensję oraz zakażenia okolicy krocza, natomiast u osób przyjmujących dapagliflozynę nie obserwowano różnic w częstości zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo [20,21].

Meta-analizy potwierdzają skuteczność inhibitorów SGLT2 w redukcji ryzyka zaostrzenia niewydolności serca, wskazując dodatkowo korzyści płynące z obniżenia śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [22,23].

## Przewlekła niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory

U pacjentów z HFrEF Wytyczne z 2021 r. zalecały przede wszystkim stosowanie czterech filarów zmniejszających ryzyko zgonu oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca: ACEI lub ARNI, beta-adrenolityku, MRA oraz inhibitora SGLT2 (dapagliflozyny lub empagliflozyny) niezależnie od współwystępowania cukrzycy. W przypadku nietolerancji ACEI i ARNI dopuszczaly możliwość stosowania ARB: kandesartanu, losartanu lub walsartanu jako leków, które również obniżają ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zgonu. Ponadto podobnie jak w przypadku HFpEF i HFmrEF zalecały zwalczanie zastoju za pomocą diuretyku, stosowanie którego w przypadku HFrEF, obniża także ryzyko hospitalizacji. Te same wytyczne nakazywały rozważyć iwabradynę u pacjentów z HFrEF, gdy LVEF szacowana jest na 35% lub mniej, a spoczynkowa czynność serca utrzymuje się przy rytmie zatokowym na poziomie od 70 uderzeń na minutę wzwyż, pomimo stosowanie beta-adrenolitytów w zalecanych lub maksymalnie tolerowanych dawkach, albo gdy stosowanie beta-adrenolityku nie jest możliwe z powodu nietolerancji lub innych przeciwwskazań do jego stosowania. Wytyczne ESC z 2021 r. nakazywały także rozważyć stosowanie hydralazyny z dwuazotaniem izosorbidu u pacjentów z nasilonymi objawami niewydolności serca do klasy III-IV w klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*New York Heart Association* – NYHA) pomimo stosowania podstawowego leczenia: beta-adrenolityku, MRA i ACEI lub ARNI, gdy pacjenci należeli do rasy czarnej i LVEF wynosiło 35% lub mniej, albo gdy LVEF szacowało się na poziomie poniżej 45%, a dodatkowo stwierdzało się powiększenie lewej komory serca. W przypadku nietolerancji ACEI, ARNI i ARB hydralazynę z diazotanem izosorbidu można było rozważyć jako alternatywę dla tych leków. W szczególnych przypadkach Wytyczne ESC z 2021 r. dopuszczaly możliwość rozważenia stosowania wericiguatu, a także digoksyny [2].

Wytyczne leczenia HFrEF z 2021 r. zostały utrzymane w 2023 r. ze względu na brak nowych przełomowych doniesień dotyczących leczenia tej grupy pacjentów [1].

Zalecenia stosowania inhibitorów SGLT2 w HFrEF z 2021r. opierały się na badaniach: Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection

Fraction (DAPA-HF) oraz Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial (EMPEROR-Reduced). W obu badaniach nie wprowadzono górnej granicy wiekowej w kryteriach włączenia i wyłączenia, uzyskując średnie wieku 66,2 ( $\pm 11,0$ ) lat w grupie stosującej dapagliflozynę i 67,2 ( $\pm 10,8$ ) lat u uczestników otrzymujących empagliflozynę. U pacjentów leczonych dapagliflozyną lub empagliflozyną, wykazano mniejsze ryzyko zaostrzenia niewydolności serca oraz śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo [24,25]. Podczas stosowania dapagliflozyny nie stwierdzono zwiększenia częstości zdarzeń niepożądanych [24].

## Podsumowanie

Najważniejsze wnioski płynące z Wytycznych ESC dotyczących niewydolności serca z 2023 r. przedstawiono poniżej:

- U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT2 (dapagliflozyny lub empagliflozyny).
- Dapagliflozynę lub empagliflozynę należy włączać u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca niezależnie od wartości frakcji wyrzutowej.
- Inhibitory SGLT2 (dapagliflozyna lub empagliflozyna) powinny być stosowane u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca niezależnie od współwystępowania cukrzycy.
- Stosowanie inhibitorów SGLT2 u pacjentów z niewydolnością serca u podeszłym wieku określane jest jako bezpieczne i skuteczne. Należy jednak obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia działań niepożądanych [1,2,19].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Marcin Grabowski

I Katedra i Klinika Kardiologii

Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Warszawski

Uniwersytet Medyczny

ul. Banacha 1a; 02-097 Warszawa

☎ (+48 22) 599 29 58

✉ marcin.grabowski@wum.edu.pl

## Piśmiennictwo/References

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group (2023). 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*, ehad195. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, 2021;42(36):3599-726, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
3. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. Wytyczne ESC/EACTS 2021 dotyczące leczenia wad zastawkowych serca, *Kardiologia Polska* (Polish Heart Journal), 2021;79(IV): Zeszyty Edukacyjne 4/2021, DOI: 10.33963/v.kp.87139.
4. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, 2021;42(1),17-96, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605>.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
6. Singh S, Bajorek B. Defining ‘elderly’ in clinical practice guidelines for pharmacotherapy. *Pharm Pract (Granada)*. 2014;12(4):489. doi: 10.4321/s1886-36552014000400007. Epub 2014 Mar 15. PMID: 25580172; PMCID: PMC4282767.
7. Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP. Davidson. Choroby wewnętrzne, Edra Urban&Partner, Wrocław 2020, Wydanie 23, Tom III, s. 313-25.
8. Koh AS, & Kovalik JP. Metabolomics and cardiovascular imaging: a combined approach for cardiovascular ageing. *ESC heart failure*, 2021;8(3):1738-50. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13274>.
9. Wyszowska D, Gabińska M, Romańska S, Kamińska-Gawryluk E. GUS, Urząd Statystyczny w Białymstoku: Sytuacja osób starszych w Polsce w 2021 r. Analizy statystyczne GUS, Białystok, Warszawa 2022.
10. GUS. Informacja na temat sytuacji osób starszych na podstawie badań Głównego Urzędu Statystycznego, Warszawa 2018.
11. Karasek D, Kubica A, Sinkiewicz W i in. Epidemia niewydolności serca — problem zdrowotny i społeczny starzejących się społeczeństw Polski i Europy. *Folia Cardiologica Excerpta* 2008;3(5):242-8. *Via Medica*. ISSN 1896–2475.
12. Niewydolność serca w Polsce – raport 2016. Materiały informacyjne Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego <https://www.niewydolnosc-serca.pl/barometr.pdf>.
13. Shakib S, & Clark RA. Heart Failure Pharmacotherapy and Supports in the Elderly – A Short Review. *Current cardiology reviews*, 2016;12(3):180-5. <https://doi.org/10.2174/1573403x12666160622102802>.
14. Krum H, & Gilbert R E. Demographics and concomitant disorders in heart failure. *Lancet (London, England)*, 2003;362(9378):147-58. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13869-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13869-X).
15. Telekes A, & Deme D. Az időskori gyógyszerterápia alapjai [Principles of pharmacotherapy in the elderly]. *Orvosi hetilap*, 2019;160(23):896-907. <https://doi.org/10.1556/650.2019.31406>.
16. Ermakov D, Fomina E, & Kartashova, O. Specific features of rational pharmacotherapy in elderly patients. *European journal of hospital pharmacy : science and practice*, 2023;30(6):322-7. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2021-002980>.
17. Vallon V, & Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annual review of physiology*, 2021;83:503-28. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-031620-095920>.
18. Leśniewska-Fuksiewicz, K., Jerczak, B., Woźniak, M., Pawlak, A. Inhibitory SGLT2 — nowa grupa leków w terapii niewydolności serca. *Kardiologia Inwazyjna* 2020;15(3):148-153
19. Pollack R, & Cahn A. SGLT2 Inhibitors and Safety in Older Patients. *Heart failure clinics*, 2022;18(4):635-43. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2022.03.002>.
20. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*, 2021;385(16):1451-61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.
21. Solomon SD, McMurray JVV, Claggett B, et al. DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*, 2022;387(12):1089-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>.
22. Banerjee M, Pal R, Nair K, & Mukhopadhyay S. SGLT2 inhibitors and cardiovascular outcomes in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Indian heart journal*, 2023;75(2):122-7. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2023.03.003>.
23. Jaiswal A, Jaiswal V, Ang S P, et al. SGLT2 inhibitors among patients with heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Medicine*, 2023;102(39):e34693. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034693>.
24. McMurray JVV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*, 2019;381(21):1995-2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
25. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan, et al. EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *European heart journal*, 2021;42(13):1203-12. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1007>.