

Час до появи серцево-судинних переваг емплагліфозину у ретроспективному аналізі даних дослідження EMPA-REG OUTCOME

Сабодх Верма, Лоуренс Е. Літер, Бернард Зінмен, Абгінав Шарма, Мікаела Метгьюс, Девід Фітчетт, Дзьотис Джордж, Енн Пернілл Офстед, Міхаїл Н. Козібород, Крістоф Уеннер, Сільвіо Е. Інзуччі

Резюме

Цілі. У дослідженні EMPA-REG OUTCOME спостерігалось зниження ризику госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН) на 35 %, СС смерті/госпіталізації з приводу СН на 34 % та СС смерті на 38 % з раннім розходженням кривих при застосуванні емплагліфозину у порівнянні з плацебо у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та діагностованим серцево-судинним захворюванням атеросклеротичного генезу. Було досліджено, через який час після рандомізації ці переваги стали очевидними.

Методи і результати. Часові траєкторії впливу обох доз емплагліфозину порівняно з плацебо у відношенні госпіталізації з приводу СН, СС смерті/ госпіталізації з приводу СН та СС смерті були виражені на основі коефіцієнтів ризику (95 % довірчий інтервал), і був розрахований коефіцієнт ризику в день, коли ефект досяг значущості, з використанням моделей пропорційних ризиків Кокса. В цілому, 7020 пацієнтів віком ≥ 18 років отримували 10 мг емплагліфозину ($N = 2345$), 25 мг емплагліфозину ($N = 2342$) або плацебо ($N = 2333$) 1 раз на добу на додачу до стандартної терапії. Середній вік (роки \pm SD) становив $63,1 \pm 8,6$, і 72 % пацієнтів були чоловічої статі. Перевага емплагліфозину у відношенні СС смерті вперше досягла статистичної значущості у 59 день (КР [95 % довірчий інтервал]) (0,28 [0,08, 0,96], $P = 0,0424$) та в цілому підтримувалася у ході дослідження (загалом 0,62 [0,49, 0,77], $P < 0,0001$). Зниження ризику госпіталізації з приводу СН при застосуванні емплагліфозину досягло статистичної значущості у 17 день (0,10 [0,01, 0,87], $P = 0,0372$) та підтримувалося у ході дослідження (загалом 0,65 [0,50, 0,85], $P = 0,0017$). Що стосується комбінованого результату СС смерті або госпіталізації з приводу СН, зниження ризику при застосуванні емплагліфозину досягло статистичної значущості у 27 день (0,28 [0,08, 0,97], $P = 0,0445$) та підтримувалося у ході подальшого спостереження (загалом 0,66 [0,55, 0,79], $P < 0,0001$).

Висновки. У дослідженні EMPA-REG OUTCOME переваги емплагліфозину у відношенні зниження ризику госпіталізації з приводу СН, СС смерті/ госпіталізації з приводу СН та СС смерті проявилися протягом декількох тижнів після початку лікування. Переваги у відношенні зниження ризику госпіталізації з приводу СН проявляються раніше.

Ключові слова: серцево-судинні наслідки; емплагліфозин; серцева недостатність; цукровий діабет 2-го типу

Сабодх Верма

Відділення кардіохірургії, лікарня Сейнт Майкл, Університет Торонто, Торонто, Онтаріо, Канада

Лоуренс Е. Літер

Інститут знань Лі Ка-Шинга, лікарня Сейнт Майкл, Університет Торонто, Торонто, Онтаріо, Канада

Бернард Зінмен

Дослідницький інститут Люненфелд-Таненбаум, лікарня Маунт-Сінай, Університет Торонто, Торонто, Онтаріо, Канада;

Абгінав Шарма

Медичний центр Університету Макгілла, Університет Макгілла, Монреаль, Квебек, Канада;

Мікаела Метгьюс

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ингельхайм, Німеччина

Девід Фітчетт

Відділення кардіології, лікарня Сейнт Майкл, Університет Торонто, Торонто, Онтаріо, Канада

Загальна інформація

Своєчасне зниження частоти серцево-судинних (СС) подій при цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу залишається пріоритетом медикаментозної терапії. Це є особливо важливим у пацієнтів із діагностованим СС захворюванням, які мають підвищений ризик повторних подій, що можуть розвиватися дуже швидко. У попередніх дослідженнях було чітко продемонстровано, що пацієнти з ЦД 2-го типу та ішемічною подією в анамнезі мають значний ризик подальших подій та СС смерті [1, 2]. Останні аналізи свідчать про зниження ризику ускладнень ЦД 2-го типу при інтенсивному контролі артеріального тиску, при цьому криві Каплана-Мейера розходяться приблизно через 1 рік [3]. Таким же чином, інтенсивне зниження ліпопротеїдів низької щільності та інша терапія, спрямовані на лікування атеросклерозу, сприяють поліпшенню результатів лікування ЦД 2-го типу, при цьому розходження кривих також відбувається приблизно через 1 рік після рандомізації [4]. У той же час, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ2) продемонстрували значні переваги у відношенні СС ускладнень з набагато швидшим ефектом терапії.

У дослідженні EMPA-REG OUTCOME [5] емпагліфлозин забезпечив зниження ризику госпіталізації з приводу серцевої недостатності (госпіталізації з приводу СН) на 35 %, СС смерті на 38 % та комбінації СС смерті або госпіталізації з приводу СН на 34 % у пацієнтів із ЦД 2-го типу та діагностованим атеросклеротичним СС захворюванням (АСССЗ). Зниження ризику

госпіталізації з приводу СН спостерігалось на ранніх етапах лікування.

Цілі

Подальші ретроспективні аналізи були спрямовані на визначення того, в який період часу після рандомізації ці переваги досягали статистичної значущості.

Методи

У дослідженні EMPA-REG OUTCOME були рандомізовані пацієнти віком ≥ 18 років із ЦД 2-го типу, діагностованим АСССЗ і розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації ≥ 30 мл/хв/1,73 м². Комітет з оцінки клінічних наслідків проспективно підтвердив усі СС події та події смерті (включаючи госпіталізацію з приводу СН). Були виражені часові траєкторії сукупного впливу (коефіцієнти ризику, КР [95 % довірчий інтервал]) обох доз емпагліфлозину порівняно з плацебо у відношенні СС смерті, першої госпіталізації з приводу СН та комбінації СС смерті та госпіталізації з приводу СН (за виключенням смертельного інсульту). Були розраховані КР для кожного дня після рандомізації до останнього обстеження останнього пацієнта з використанням моделі пропорційних ризиків Кокса, що включала терміни лікування, вік, стать, індекс маси тіла на вихідному рівні, розрахункову швидкість клубочкової фільтрації на вихідному рівні, глікований гемоглобін на вихідному рівні та географічний регіон. Таким чином, були враховані всі події до відповідного дня, і пацієнти без подій були цензуровані у відповідний день. Після цього оцінювався час, коли терапевтичний

Джьотис Джордж

*Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,
Ингельхайм, Німеччина*

Енн Пернілл Офстед

Boehringer Ingelheim Norway KS, Аскер, Норвегія

Міхаїл Н. Козібород

*Середньоамериканський інститут серця Святого
Луки, Міссурійський університет – Канзас-Сіті,
Канзас-Сіті, Міссурі, США*

Крістоф Уеннер

*Університетська клініка Вюрцбурга, Вюрцбург,
Німеччина*

Сільвіо Е. Інзуччі

*Медична школа Єльського університету, Нью-
Гейвен, Коннектикут, США*

ефект вперше досягнув статистичної значущості на основі P-значення $< 0,05$.

Результати

Загалом 7020 пацієнтів отримали подвійну сліпу терапію емпагліфлозином 10 мг (N = 2345), емпагліфлозином 25 мг (N = 2342), або плацебо (N = 2333) 1 раз на добу на додачу до стандартної терапії. Середній вік (роки \pm SD) становив $63,1 \pm 8,6$, і 72 % були чоловічої статі. Перевага емпагліфлозину у відношенні СС смерті вперше досягла статистичної значущості у 59 день (КР [95 % довірчий інтервал]) (0,28 [0,08, 0,96], P = 0,0424) та в цілому підтримувалася у ході подальшого спостереження. Спостерігалася транзиторна втрата значущості приблизно у 300 день з подальшим стійким ефектом у ході дослідження, при цьому загальний КР становив 0,62 (0,49, 0,77), P $< 0,0001$. Зниження ризику госпіталізації з приводу СН при застосуванні емпагліфлозину порівняно з плацебо досягло статистичної значущості у 17 день (0,10 [0,01, 0,87], P = 0,0372) та підтримувалося у ході дослідження з загальним КР 0,65 (0,50, 0,85), P = 0,0017. Що стосується комбінованого результату СС смерті або госпіталізації з приводу СН, зниження ризику при застосуванні емпагліфлозину досягло статистичної значущості у 27 день (0,28 [0,08, 0,97], P = 0,0445) та підтримувалося у ході подальшого спостереження з загальним КР 0,66 (0,55, 0,79), P $< 0,0001$ (Рисунок 1).

Висновки

Хоча було запропоновано декілька механізмів, що пояснюють переваги терапії інгібіторами НЗКТГ2 у відношенні СС подій, посередницькі аналізи у дослідженні EMPA-REG OUTCOME показали, що найсильнішим медіатором зниження частоти СС смерті є підвищення гематокриту (та гемоглобіну), що потенційно відображає гемоконцентрацію [7]. Хоча це явище частково пояснюється зниженням об'єму плазми (що призводить до підвищення тисків заповнення лівого шлуночка [ЛШ] та зниження навантаження стінки міокарда), останні дані свідчать, що підвищення еритропоезу також може

сприяти підвищенню гематокриту, оскільки рівні еритропоетину були значно підвищеними протягом місяця терапії емпагліфлозином [8]. Ймовірно, таке ендогенне підвищення гематокриту може покращувати доставку кисню до ішемізованого міокарду, а також поліпшувати функцію шлуночків серця [9].

Окрім того, було продемонстровано, що емпагліфлозин забезпечує значуще зниження індексу маси ЛШ у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ішемічною хворобою серця порівняно з плацебо. Ці сприятливі ефекти у відношенні зниження маси ЛШ спостерігалися на ранніх етапах лікування протягом 6-місячного періоду терапії [10]. Такий ранній прояв переваг терапії емпагліфлозином має важливе значення. При застосуванні на додачу до відповідної фонові терапії (статини, інгібітори ренін-ангіотензинової системи, контроль артеріального тиску та антиагрегантна терапія) емпагліфлозин може забезпечити переваги у відношенні захворюваності та смертності у пацієнтів із ЦД 2-го типу та АСССЗ невдовзі після початку терапії. Профілактика СН особливо важлива, оскільки частота СН у популяціях пацієнтів із ЦД 2-го типу зростає, а контроль традиційних факторів СС ризику, таких як глюкоза, артеріальний тиск та ліпіди, судячи з усього, є більш ефективним у профілактиці атеросклеротичних подій, аніж подій СН [3, 4, 11-13]. У пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду, які отримували дапагліфлозин [14] або емпагліфлозин у порівнянні з плацебо, спостерігалися однакові ранні переваги відносно СС смерті або декомпенсації СН. Ймовірно, у цих популяціях емпагліфлозин сприяє ремоделюванню міокарда: у двох менш масштабних механістичних дослідженнях спостерігалася зменшення діастолічного і кінцево-діастолічного об'ємів ЛШ через 6 місяців та 36 тижнів після початку терапії емпагліфлозином у порівнянні з плацебо [16, 17]. Окрім того, нещодавнє дослідження показало, що емпагліфлозин також є безпечним і добре переноситься при початку терапії у гострій фазі або фазі декомпенсації СН у пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду, що ще раз

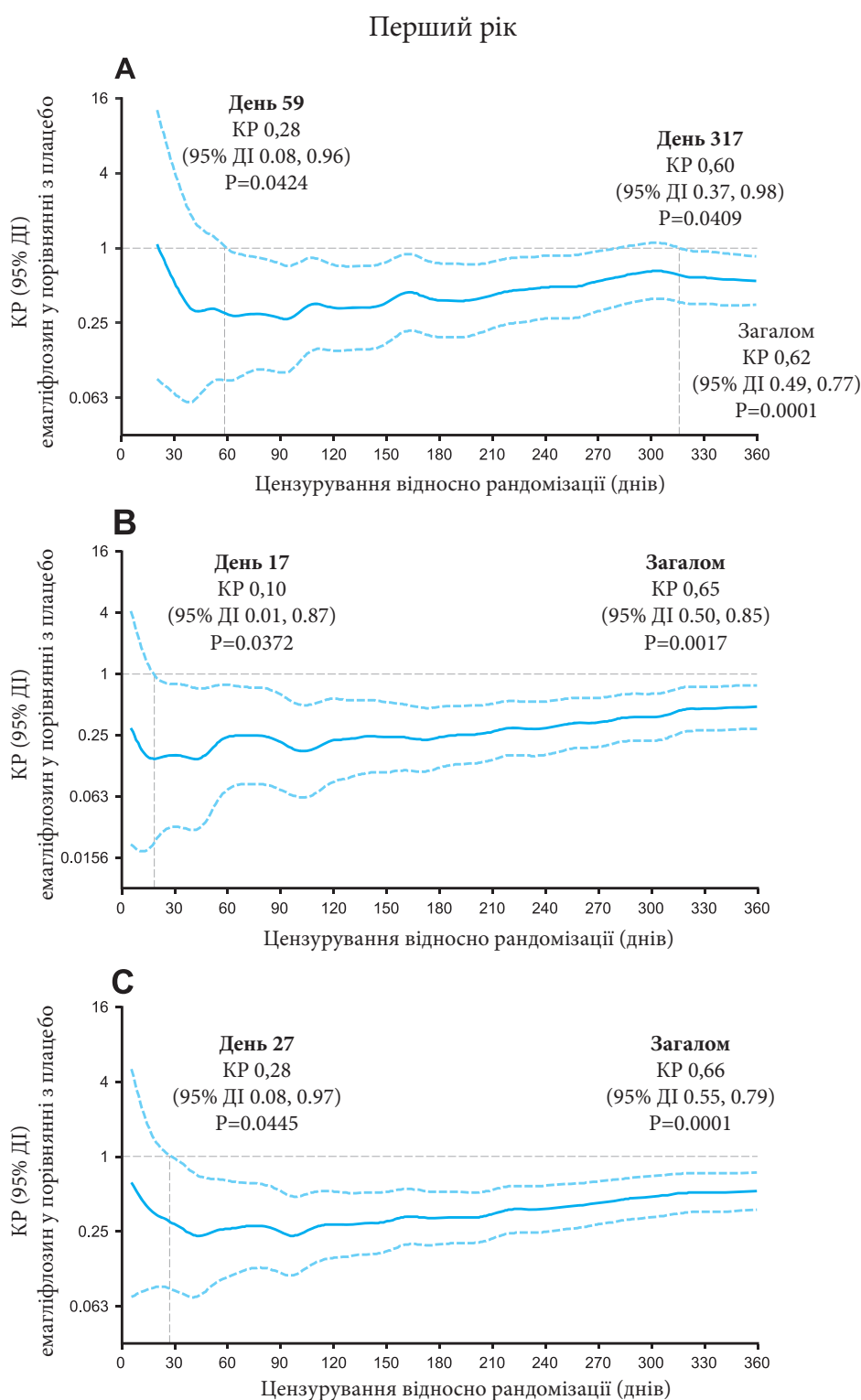


Рис. 1. Згладжені криві послідовних коефіцієнтів ризику (КР; 95 % довірчі інтервали [ДІ]) для емагліфлозину у порівнянні з плацебо у відношенні (А) серцево-судинної смерті, (В) госпіталізації з приводу серцевої недостатності і (С) госпіталізації з приводу серцевої недостатності/серцево-судинної смерті (за виключенням смертельного інсульту); вертикальна лінія позначає день, коли переваги досягли статистичної значущості

Примітки: КР і 95 % ДІ представлені у залежності від часу цензурування — популяція пролікованих пацієнтів. Загальні результати стосуються загальної тривалості дослідження.

підтверджує ранній профіль співвідношення користь-ризик інгібіторів НЗКТГ2 [18].

В цілому, ретроспективний аналіз продемонстрував, що емпагліфлозин забезпечує клінічні та статистично значущі довгострокові СС переваги протягом декількох тижнів після початку терапії. Ця інформація може використовуватися клініцистами як основа для прийняття терапевтичних рішень для пріоритизації та індивідуалізації терапій з метою оперативного зниження СС ризику та ризику смерті. Вона також може допомогти пацієнтам із ЦД 2-го типу та діагностованим АСССЗ зрозуміти можливість швидкого отримання користі від призначеної терапії.

Подяки

Автори висловлюють подяку дослідникам, координаторам та пацієнтам, які брали участь у дослідженні. Редакторську підтримку, що включала підготовку рисунків/звірку авторських коментарів та фінансувалася Boehringer Ingelheim, надав Чарлі Беллінджер з компанії «Elevate Scientific Solutions».

Конфлікт інтересів

С.В. удостоєний Канадського дослідницького титулу 1 рівня «Tier 1 Canada Research Chair» в області серцево-судинної хірургії. С.В. також отримував гранти та персональні гонорари за виступи та членство в експертній раді від AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Janssen, Amgen, HLS, Merck, EOCI Pharmacomm Ltd, Novartis, Sun Pharmaceuticals і Toronto Knowledge Translation Working Group. Він також є президентом Канадської організації «Canadian Medical and Surgical Knowledge Translation Research Group». Л.Е.Л. отримав дослідницьке фінансування від, забезпечував безперервну медичну освіту від імені та/або виступав в ролі консультанта для AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GSK, Janssen, Lexicon, Merck, Novo Nordisk, Sanofi та Servier. Б.З. отримав дослідницькі гранти на користь свого закладу від Boehringer Ingelheim та гонорари від Janssen, Sanofi, Eli Lilly and Company, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk і Merck. А.Ш. отримав фінансування за програмою FRSQ-Junior 1 Scholars, від AstraZeneca, Bayer-Canadian

Cardiovascular Society, Roche Diagnostics, Novartis, Takeda, Boehringer Ingelheim та Akcea. М.М. та Е.П.О. є співробітниками Boehringer Ingelheim. Д.Ф. отримав гонорари від Sanofi, Merck & Co., Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly and Company та Boehringer Ingelheim, та був членом Незалежного комітету з моніторингу даних і безпеки суб'єктів дослідження для Novo Nordisk. М.Н.К. отримав дослідницькі гранти від AstraZeneca та Boehringer Ingelheim та винагороду за консультації від Amarin, Applied Therapeutics, AstraZeneca, Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Janssen, Eli Lilly, Merck (Diabetes), Novartis, Novo Nordisk, Sanofi та Vifor Pharma. К.У. повідомляє про гонорари від AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly and Company, MSD і Sanofi. С.Е.І. отримав гонорари за лекції, консультації та/або керівництво клінічними дослідженнями від AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi/Lexicon, VTV Therapeutics, Merck та Abbott/Alere. Дж.Дж. працював у Boehringer Ingelheim на момент проведення аналізу та наразі працює у Novo Nordisk Limited, Гатвік, Великобританія.

Фінансування

Дослідження EMPA-REG OUTCOME фінансувалося Boehringer Ingelheim та Eli Lilly and Company Diabetes Alliance.

Внески авторів

С.В. написав перший попередній варіант статті. Усі автори відповідають критеріям Міжнародного комітету редакторів медичних журналів (ICMJE) щодо авторства та несуть повну відповідальність за весь зміст та редакторські рішення, були залучені на всіх етапах розробки статті та схвалили фінальну версію статті. М.М. надав статистичні висновки. М.М. і С.В. є гарантами цієї роботи.

Заява про доступність даних

Спонсор дослідження EMPA-REG OUTCOME (Boehringer Ingelheim) зобов'язується відповідально поширювати звіти про клінічне дослідження, пов'язані клінічні документи та дані дослідження, пов'язані з пацієнтами. Дослідники можуть подати запит через веб-сайт <https://trials.boehringer-ingelheim.com>.

Вперше опубліковано: Subodh Verma, Lawrence A. Leiter, Bernard Zinman, Abhinav Sharma, Michaela Mattheus, David Fitchett, Jyothis George, Anne Pernille Ofstad, Mikhail N. Kosiborod, Christoph Wanner, Silvio E. Inzucchi, Time to cardiovascular benefits of empagliflozin: a post hoc observation from the EMPA-REG

OUTCOME trial. *ESC Heart Failure* 2021; 8: 2603–2607.

Опубліковано онлайн 16 червня 2021 року в онлайн-бібліотеці Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI:10.1002/ehf2.13374

Література

1. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Juni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Ostgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferovic PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323.
2. Emerging Risk Factors Collaboration, di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N, O’Keefe LM, Gao P, Wood AM, Burgess S, Freitag DE, Pennells L, Peters SA, Hart CL, Haheim LL, Gillum RF, Nordestgaard BG, Psaty BM, Yeap BB, Knuiman MW, Nittert PJ, Kauhanen J, Salonen JT, Kuller LH, Simons LA, van der Schouw YT, Barrett-Connor E, Selmer R, Crespo CJ, Rodriguez B, Verschuren WM, Salomaa V, Svardsudd K, van der Harst P, Bjorkelund C, Wilhelmsen L, Wallace RB, Brenner H, Amouyel P, Barr EL, Iso H, Onat A, Trevisan M, D’Agostino RB Sr, Cooper C, Kavousi M, Welin L, Rousset R, Hu FB, Sato S, Davidson KW, Howard BV, Leening MJ, Leening M, Rosengren A, Dorr M, Deeg DJ, Kiechl S, Stehouwer CD, Nissinen A, Giampaoli S, Donfrancesco C, Kromhout D, Price JF, Peters A, Meade TW, Casiglia E, Lawlor DA, Gallacher J, Nagel D, Franco OH, Assmann G, Dagenais GR, Jukema JW, Sundstrom J, Woodward M, Brunner EJ, Khaw KT, Wareham NJ, Whitsel EA, Njolstad I, Hedblad B, Wassertheil-Smolter S, Engstrom G, Rosamond WD, Selvin E, Sattar N, Thompson SG, Danesh J. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA* 2015; 314: 52–60.
3. Brouwer TF, Vehmeijer JT, Kalkman DN, Berger WR, van den Born BH, Peters RJ, Knops RE. Intensive blood pressure lowering in patients with and patients without type 2 diabetes: a pooled analysis from two randomized trials. *Diabetes Care* 2018; 41: 1142–1148.
4. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, Murphy SA, Kuder JF, Gouni-Berthold I, Lewis BS, Handelsman Y, Pineda AL, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 941–950.
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, Investigators E-RO. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128.
6. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, Zinman B, Lachin JM, Wanner C, Woerle HJ, Hantel S, George JT, Johansen OE, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2018; 39: 363–370.
7. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, Schmoor C, Ohneberg K, Johansen OE, George JT, Hantel S, Bluhmki E, Lachin JM. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 356–363.
8. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, Gilbert RE, Shehata N, Quan A, Teoh H, Leiter LA, Zinman B, Juni P, Zuo F, Mistry N, Thorpe KE, Goldenberg RM, Yan AT, Connelly KA, Verma S. Effect of empagliflozin on erythropoietin levels, iron stores, and red blood cell morphology in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Circulation* 2020; 141: 704–707.
9. Fishbane S, Besarab A. Mechanism of increased mortality risk with erythropoietin treatment to higher hemoglobin targets. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1274–1282.
10. Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, Zuo F, Quan A, Farkouh ME, Fitchett DH, Goodman SG, Goldenberg RM, Al-Omran M, Gilbert RE, Bhatt DL, Leiter LA, Juni P, Zinman B, Connelly KA. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the EMPA-HEART CardioLink-6 randomized clinical trial. *Circulation* 2019; 140: 1693–1702.
11. Lee MMY, Sattar N, McMurray JVV, Packard CJ. Statins in the prevention and treatment of heart failure: a review of the evidence. *Curr Atheroscler Rep* 2019; 21: 41.
12. Oh GC, Cho HJ. Blood pressure and heart failure. *Clin Hypertens* 2020; 26: 1.
13. Zhang CY, Sun AJ, Zhang SN, Wu CN, Fu MQ, Xia G, Wang KQ, Zou YZ, Ge JB. Effects of intensive glucose control on incidence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Ann Med* 2010; 42: 305–315.
14. Sabatine MS, DeMets DL, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Bengtsson O, Ponikowski PJ, Sjöstrand M, Solomon S, McMurray JVV. Timing of onset of clinical benefit with dapagliflozin in patients with heart failure: an analysis from the Dapagliflozin and Prevention of Adverse-Outcomes in Heart Failure Trial (DAPA-HF). *Circulation* 2019; 140: Paper Presented at American Heart Association Scientific Sessions 2019, Philadelphia, PA, November 16, 2019.
15. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos GS, Ferreira JP, Pocock S, Carson PE, Anand IS, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller AB, Pehrson S, Teerlink JR, Brueckmann M, Jamal W, Zeller C, Schnaidt S, Zannad F. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Circulation* 2021; 143: 326–336.
16. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT, Berry C, Chong V, Coyle L, Docherty KE, Dreisbach JG, Labinjoh C, Lang NN, Lennie V, McConnachie A, Murphy CL, Petrie CJ, Petrie JR, Speirits IA, Sourbron S, Welsh P, Woodward R, Radjenovic A, Mark PB, McMurray JVV, Jhund PS, Petrie MC, Sattar N. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation* 2021; 143: 516–525.
17. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, Macaluso F, Sartori S, Roque M, Sabatel-Perez F, Cordero AR, Zafar MU, Fergus I, Atallah-Lajam F, Contreras JP, Varley C, Moreno PR, Abascal VM, Lala A, Tamler R, Sanz J, Fuster V, Badimon JJ, EMPA-TROPISM (ATRU-4) Investigators. Randomized trial of empagliflozin in non-diabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2020.
18. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A, van Eck JWM, Heerspink HJL, Voors AA. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 713–722.