

DOI: 10.58490/ctump.2024i77.2786

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BẰNG PHÁC ĐỒ CÓ PHỐI HỢP DAPAGLIFLOZIN Ở BỆNH NHÂN SUY TIM MẠN CÓ PHÂN SUẤT TỔNG MÁU GIẢM NHẸ TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA KIÊN GIANG NĂM 2023 – 2024

**Võ Văn Nhu^{1*}, Huỳnh Trung Cang¹,
Nguyễn Duy Khương², Đặng Nguyễn Hồng Ngọc²**

1. Bệnh viện Đa khoa Kiên Giang
2. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

*Email: bsvovannhu@gmail.com

Ngày nhận bài: 27/5/2024

Ngày phản biện: 02/7/2024

Ngày duyệt đăng: 02/8/2024

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Suy tim phân suất tổng máu giảm nhẹ được định nghĩa khi phân suất tổng máu thất trái 41–49%. Hiện nay, bệnh lý Suy tim phân suất tổng máu giảm nhẹ có tỷ lệ mắc tăng dần theo tuổi, do đó việc điều trị tích cực phối hợp sớm nhiều nhóm thuốc theo khuyến cáo giúp cải thiện tỷ lệ tái nhập viện và tử vong. **Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá kết quả điều trị bằng phác đồ có phối hợp dapagliflozin ở bệnh nhân suy tim mạn có phân suất tổng máu giảm nhẹ. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, có can thiệp không nhóm chứng trên 41 bệnh nhân được chẩn đoán suy tim có phân suất tổng máu giảm nhẹ tại Bệnh viện Đa khoa Kiên Giang. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu $65,7 \pm 13,3$; Nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn so với nữ giới (57,2% so với 46,3%); tiền sử gia đình mắc suy tim (12,2%); số năm mắc suy tim $4,8 \pm 2,2$. NT-proBNP cải thiện rõ rệt ($1046,1 \pm 2941,9$ pg/mL giảm mạnh còn $145,3 \pm 38,2$ pg/mL). Sau 3 tháng theo dõi, kết quả tỷ lệ tái nhập viện là 12,2% (tháng thứ 1), và 17,1% (trong 3 tháng). **Kết luận:** Phối hợp phác đồ có dapagliflozin trong điều trị suy tim với phân suất tổng máu giảm nhẹ cho thấy hiệu quả trong việc cải thiện các triệu chứng lâm sàng, giảm nồng độ NT-proBNP và giảm tỷ lệ tái nhập viện trong vòng 3 tháng.

Từ khoá: Suy tim phân suất tổng máu giảm nhẹ, dapagliflozin.

ABSTRACT

RESEARCH ON THE CLINICAL AND PARACLINICAL CHARACTERISTICS AND RESULTS OF DAPAGLIFLOZIN COMBINATION REGIMEN TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE MILDLY-REDUCED EJECTION FRACTION AT KIEN GIANG GENERAL HOSPITAL IN 2023–2024

**Vo Van Nhu^{1*}, Huynh Trung Cang¹,
Nguyen Duy Khuong², Dang Nguyen Hong Ngoc²**

1. Kien Giang Province General Hospital
2. Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: Heart failure with mildly reduced ejection fraction is defined as a left ventricular ejection fraction of 41–49%. Currently, the incidence of heart failure with mildly reduced ejection fraction increases with age, so early aggressive treatment with many groups of drugs as recommended helps improve the rate of hospital readmission and death. **Objectives:** To analyze the

results of treatment with a regimen containing the drug dapagliflozin individuals with heart failure with mildly-reduced ejection fraction. **Materials and methods:** A cross-sectional descriptive study with intervention without control group on 41 patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction at Kien Giang General Hospital. **Results:** The mean age of the participants was 65.7 ± 13.3 . Males include a larger percentage than females (57.2% vs 46.3%); heart failure in the family history (12.2%); number of years affected by heart failure 4.8 plus or minus 2.2. NT-proBNP dramatically dropped to 145.3 ± 38.2 pg/mL after improving to 1046.1 ± 2941.9 pg/mL. After 3 months of follow-up, the readmission rate was 12.2% (month 1), and 17.1% (during 3 months). **Conclusion:** A combination regimen with dapagliflozin in the treatment of heart failure with a mildly reduced ejection fraction is effective in improving clinical symptoms, reducing NT-proBNP levels, and reducing hospital readmission rates within 3 months.

Keywords: Heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF), dapagliflozin.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Hội tim mạch Châu Âu 2021, tỷ lệ phát sinh của suy tim khoảng 3/1000 người – năm (mọi tuổi), hoặc khoảng 5/1000 người – năm ở người lớn. Tỷ lệ lưu hành của suy tim vào khoảng 1 – 2% người lớn; tỷ lệ lưu hành tăng theo tuổi, khoảng 1% ở người dưới 55 tuổi tăng lên trên 10% ở người ≥ 70 tuổi [1], [2]. Một phân tích tổng hợp dựa trên kết quả thực nghiệm kết quả tim mạch trên 35.000 bệnh nhân cho thấy rằng các chất ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2 đã góp phần làm giảm nguy cơ tử vong cho 25% bệnh nhân tim mạch [3]. Theo ESC 2021 và hướng dẫn chẩn đoán, điều trị suy tim mạn tính của Bộ Y tế 2022 [1], rất nhiều các bệnh viện trên cả nước đã kết hợp Dapagliflozin điều trị suy tim mạn. Riêng Bệnh viện Đa khoa tỉnh Kiên Giang đã chỉ định sử dụng Dapagliflozin cho bệnh nhân suy tim mạn nhưng chưa có nghiên cứu nào đánh giá kết quả điều trị. Vì vậy nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị bằng phác đồ có phối hợp Dapagliflozin ở bệnh nhân suy tim mạn có phân suất tống máu giảm nhẹ tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Kiên Giang năm 2023 – 2024.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán suy tim mạn có phân suất tống máu giảm nhẹ đến khám và điều trị tại Bệnh viện Đa khoa Kiên Giang từ tháng 4/2023 đến tháng 4/2024.

- **Tiêu chuẩn chọn bệnh:** Bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim theo Quyết định 1857/QĐ-BYT ngày 05 tháng 7 năm 2022: Với bệnh nhân có PXTM giảm nhẹ cần thỏa thêm 3 tiêu chuẩn sau: (1) Có triệu chứng cơ năng và/hoặc thực thể của suy tim; (2) Tăng natriuretic peptide (NT-proBNP) > 125 pg/ml; (3) Chứng cứ biến đổi cấu trúc hoặc chức năng của suy tim (tăng kích thước nhĩ trái (LA), phì đại tâm thất trái hoặc r) [1].

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân không được chọn vào nghiên cứu khi có 1 trong các yếu tố sau đây: Bệnh nhân có tình trạng tụt huyết áp hoặc đang điều trị sốc tim; nhiễm trùng đường tiết niệu; mức lọc cầu thận < 30 ml/phút/1,73m² da; không tuân thủ điều trị hoặc tự ý bỏ nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang.

- **Phương pháp chọn mẫu:** Chọn mẫu thuận tiện. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thu thập đầy đủ thông tin của 41 bệnh nhân.

- **Nội dung nghiên cứu:**

+ Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: tuổi, giới tính, chỉ số khối cơ thể (BMI), thời gian mắc bệnh (<5 năm; ≥5 năm), đặc điểm lâm sàng suy tim (phân độ NYHA, triệu chứng khó thở, ho về đêm, mạch > 120 lần/ phút, ran ở phổi, tĩnh mạch cổ nổi, phù chi, theo dõi sau điều trị 1 tháng, 3 tháng) [4].

+ Cận lâm sàng: eGFR, NT-proBNP (theo dõi sau điều trị 1 tháng, 3 tháng), LDL, Cholesterol, siêu âm tim (phân suất tổng máu, rối loạn vận động vùng, bệnh cơ tim giãn, phì đại, van tim), X-quang ngực (theo dõi sau điều trị 1 tháng, 3 tháng), điện tâm đồ.

+ Tỷ lệ biến cố tái nhập viện trong 1 tháng, trong 3 tháng.

- **Xử lý và phân tích số liệu:** Phân tích giá trị tỷ lệ, trung bình, tương quan Pearson, Phân phối T-student được sử dụng để so sánh các thông số giữa 2 nhóm. So sánh tương quan giữa hai biến bằng phương pháp chi bình phương (Chi square test, χ^2). Bằng phần mềm thống kê SPSS 18.0.

- **Đạo đức trong nghiên cứu:** Nghiên cứu được thông qua Hội đồng y đức của Trường Đại học Y Dược Cần Thơ theo số 23.254.HV/PCT-HĐĐĐ cho phép tiến hành đảm bảo tuân thủ theo các nguyên tắc về đạo đức trong nghiên cứu y học. Đối tượng nghiên cứu có quyền dừng nghiên cứu bất kỳ lúc nào. Mọi thông tin cá nhân của bệnh nhân sẽ được mã hóa để đảm bảo tính bảo mật

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu trên 41 đối tượng bệnh nhân suy tim có phân suất tổng máu giảm nhẹ chúng tôi ghi nhận được kết quả như sau:

3.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Phân bố đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Biến số	Kết quả
Tuổi (X ± SD)	65,7 ± 13,3
Giới tính: Nam (n - %)	22 – 57,2
Nữ (n - %)	19 – 46,3
Hút thuốc lá (n, %)	8 (19,5)
Tiền sử gia đình mắc suy tim (n, %)	5 (12,2)
Số năm mắc suy tim (X ± SD)	4,8 ± 2,2

Nhận xét: Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu 65,7 ± 13,3; Nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn so với nữ giới (57,2% so với 46,3%); rối loạn lipid máu (33,3%); hút thuốc lá (19,5%); tiền sử gia đình mắc suy tim (12,2%); số năm mắc suy tim 4,8 ± 2,2.

3.2. Đánh giá kết quả điều trị bằng phối hợp thuốc Dapagliflozin ở bệnh nhân suy tim mạn có phân suất tổng máu giảm nhẹ

Bảng 2. Phân bố tần suất các nhóm thuốc trong phác đồ có phối hợp dapagliflozin điều trị suy tim phân suất tổng máu giảm nhẹ

Tên thuốc	Tần suất (n)	Tỷ lệ (%)
Scabutril/Valsartan	7	17,1
Ức chế men chuyển	28	68,3
Chẹn thụ thể	6	14,6
Chẹn Beta	32	78
Chẹn kênh IF	27	65,9

Nhận xét: Phân bố tỷ lệ các thuốc sử dụng trong nghiên cứu cho thấy tỷ lệ nhóm bệnh nhân sử dụng nhiều trong phác đồ điều trị suy tim phân suất tổng máu giảm là nhóm ức chế beta (78%); nhóm ức chế men chuyển (68,3%); nhóm chẹn kênh IF (65,9%).

Bảng 3. Phân bố tần suất đặc điểm lâm sàng theo dõi trong 3 tháng

Đặc điểm lâm sàng		Nhập viện	1 tháng	3 tháng	p
Khó thở (n, %)		30 (73,2)	27 (65,9)	25 (61)	>0,05
Ho về đêm (n, %)		16 (39)	14 (34,1)	11 (26,8)	>0,05
Mạch > 120 lần/phút (n, %)		25 (61)	25 (61)	16 (39)	>0,05
Ran phổi (n, %)		27 (65,9%)	0 (0)	0 (0)	>0,05
Tĩnh mạch cổ nổi (n, %)		13 (31,7)	13 (31,7)	10 (24,4)	>0,05
Phù chi (n, %)		12 (29,3)	12 (29,3)	10 (24,4)	>0,05
Phân độ NYHA (n, %)	II	4 (9,8)	4 (9,8)	9 (22)	>0,05
	III	33 (80,5)	33 (80,5)	29 (70,7)	
	IV	4 (9,8)	4 (9,8)	3 (7,3)	

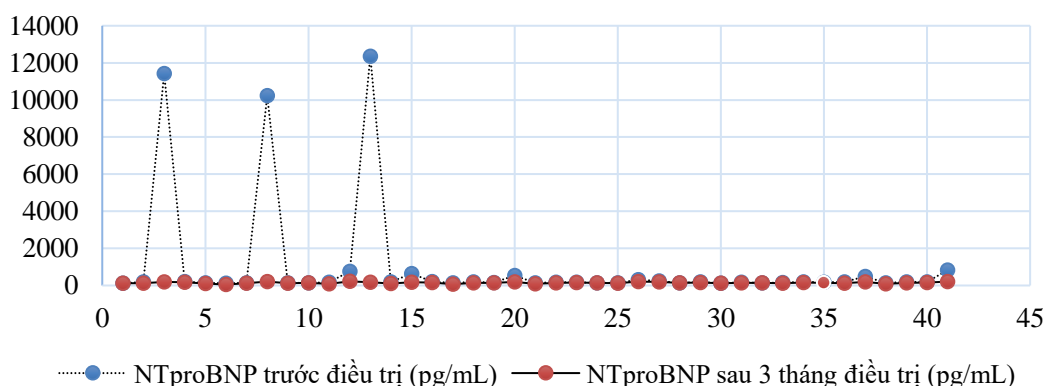
Nhận xét: Sau 3 tháng điều trị các triệu chứng lâm sàng đều có cải thiện. Số trường hợp có triệu chứng khó thở (30 giảm còn 25); ho về đêm (16 giảm còn 11); Mạch > 120 lần/phút (25 giảm còn 16); ran phổi (13 giảm còn 10); tĩnh mạch cổ nổi (12 giảm còn 10); phân độ NYHA III (33 giảm còn 29), sự khác biệt không có ý nghĩa ($p>0,05$).

Bảng 4. Phân bố tần suất đặc điểm cận lâm sàng theo dõi trong 3 tháng

Đặc điểm cận lâm sàng	Nhập viện	1 tháng	3 tháng	p
EF trên siêu âm tim ($X \pm SD$) %	$45,8 \pm 1,4$	$46,2 \pm 1,7$	$46,5 \pm 2,5$	0,4
NT-proBNP ($X \pm SD$) pg/mL	$1046,1 \pm 2941,9$		$145,3 \pm 38,2$	0,4
eGFR ($X \pm SD$) ml/phút/1,73 m ²	47 ± 6	46,9	$46,6 \pm 4,9$	0,4

Nhận xét: Giá trị phân suất tổng máu thất trái trên siêu âm tim có cải thiện nhẹ ($45,8 \pm 1,4\%$ tăng nhẹ $46,5 \pm 2,5\%$); NT-proBNP cải thiện rõ rệt ($1046,1 \pm 2941,9$ pg/mL giảm mạnh còn $145,3 \pm 38,2$ pg/mL). Còn lại giá trị độ lọc cầu thận (eGFR) cải thiện không đáng kể. Sự khác biệt không có ý nghĩa giữa các thời điểm ($p>0,05$).

Biểu đồ NTproBNP (pg/mL) sau theo dõi 3 tháng



Biểu đồ 1. Kết quả NT-proBNP trong 3 tháng điều trị phối hợp Dapaliflozin

Nhận xét: Sau 3 tháng điều trị, kết quả NTproBNP (pg/mL) nồng độ cải thiện rõ rệt giảm hơn so với thời điểm lần đầu tiên nhập viện.

Bảng 5. Phân bố tần suất tỷ lệ biến cố trong 3 tháng

Đặc điểm cận lâm sàng	Tháng thứ 1	Tháng thứ 3
Tái nhập viện (n,%)	5 (12,2)	7 (17,1)
Tử vong (n,%)	0	0

Nhận xét: Trong thời gian 3 tháng ghi nhận có 12,2% trường hợp tái nhập viện ở tháng thứ 1; và 17,1% trường hợp tái nhập viện trong 3 tháng. Không ghi nhận biến cố tử vong ở tháng theo dõi thứ 1 và 3.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Khi chúng tôi nghiên cứu trên 41 trường hợp suy tim có phân suất tổng máu giảm nhẹ ghi nhận độ tuổi trung bình trong nghiên cứu $65,7 \pm 13,3$; Nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn so với nữ giới (57,2% so với 46,3%); rối loạn lipid máu (33,3%); hút thuốc lá (19,5%); tiền sử gia đình mắc suy tim (12,2%); số năm mắc suy tim $4,8 \pm 2,2$. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Quốc Khánh cho thấy tuổi trung bình 66,15 tuổi, 57,41% nam [5].

4.2. Đánh giá kết quả điều trị bằng phối hợp thuốc Dapagliflozin ở bệnh nhân suy tim mạn có phân suất tổng máu giảm nhẹ

Thang điểm KCCQ đã được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chứng nhận là đánh giá kết quả lâm sàng đối với bệnh nhân suy tim và được khuyến nghị để đo lường chất lượng chăm sóc. Các cơ quan quản lý, bao gồm Cơ quan Dược phẩm Châu Âu và FDA, đã sử dụng nó trong việc đánh giá thuốc. Kết quả phân tích về triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân suy tim trong thời gian sau 3 tháng điều trị chúng tôi ghi nhận các triệu chứng lâm sàng điều có cải thiện. Số trường hợp có triệu chứng khó thở (30 giảm còn 25); ho về đêm (16 giảm còn 11); Mạch > 120 lần/phút (25 giảm còn 16); ran phổi (13 giảm còn 10); tĩnh mạch cổ nổi (12 giảm còn 10); phân độ NYHA III (33 giảm còn 29). Một nghiên cứu của McDonagh và cộng sự cho thấy dapagliflozin cải thiện đáng kể điểm tóm tắt lâm sàng KCCQ ($p = 0,001$), tổng điểm triệu chứng ($p = 0,003$) và điểm giới hạn thể chất ($P = 0,026$) so với giả dược; bệnh nhân được điều trị bằng Dapagliflozin thay vì giả dược có cải thiện ≥ 5 điểm về tổng điểm KCCQ [tỷ lệ chênh lệch được điều chỉnh (OR): 1,73 (KTC 95%: 1,05–2,85), $P = 0,03$] [6]. Tác giả Solomon SD và cộng sự khi phân tích trên 15 thử nghiệm đã báo cáo kết quả ở nhóm bệnh nhân suy tim có phân suất tổng máu giảm nhẹ. Sự thay đổi về tổng điểm triệu chứng KCCQ so với thời điểm ban đầu đến tháng thứ 8 cho thấy dapagliflozin mang lại lợi ích so với giả dược đối với các triệu chứng suy tim [7], [8]. Ngoài ra chúng tôi còn ghi nhận sau 3 tháng điều trị, giá trị phân suất tổng máu thất trái trên siêu âm tim có cải thiện nhẹ ($45,8 \pm 1,4\%$ tăng nhẹ $46,5 \pm 2,5\%$); NT-proBNP cải thiện rõ rệt ($1046,1 \pm 2941,9$ pg/mL giảm mạnh còn $145,3 \pm 38,2$ pg/mL). Còn lại giá trị độ lọc cầu thận (eGFR) cải thiện không đáng kể. Sau 3 tháng điều trị, kết quả NTproBNP (pg/mL) nồng độ cải thiện rõ rệt giảm hơn so với thời điểm lần đầu tiên nhập viện. Điều này được lý giải là nồng độ NT-proBNP giảm khi điều trị bằng Dapagliflozin, đã được chứng minh trước đây và có thể phản ánh sự giảm căng của tâm nhĩ do lượng máu tĩnh mạch về tim giảm. Do đó, kết hợp với việc giảm thể tích tuần hoàn và giảm lượng máu tĩnh mạch trở về tim, tăng ketone máu có thể góp phần làm giảm nồng độ NTproBNP trong quá trình điều trị bằng Dapagliflozin.

Trong thời gian 3 tháng ghi nhận có 12,2% trường hợp tái nhập viện ở tháng thứ 1, có 17,1% trường hợp tái nhập viện trong 3 tháng. Không ghi nhận biến cố tử vong ở tháng theo dõi thứ 1 và 3. Trong thời gian theo dõi 3 tháng của các lợi ích lâm sàng có thể được dự kiến sẽ thay đổi dựa trên các điểm quan tâm cuối cùng về mặt lâm sàng. Thuốc ức chế Dapagliflozin dường như làm thay đổi các con đường sinh học quan trọng và mang lại tác dụng lợi tiểu và huyết động nhanh ở bệnh nhân suy tim. Nghiên cứu của tác giả Zelniker TA. và cộng sự cho thấy thời gian trung bình cho lần đầu tái nhập viện là 65 ngày, trong đó Nghiên cứu của McMurray JJV. và cộng sự cho thấy tỷ lệ HFmrEF tái nhập viện trong 1 tháng đầu vì suy tim là 11,4%; tổng tỷ lệ tử vong trong 1 tháng là 4,2%. Điều này cho thấy ở bệnh nhân suy tim bất kể phân nhóm NYHA đều có nguy cơ tái nhập viện. Nguyên nhân có thể ở bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm nhẹ có kèm các bệnh lý khác như tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh tim thiếu máu cục bộ và kèm theo đó là thiếu phác đồ điều trị cụ thể như suy tim phân suất tống máu giảm. Do đó, việc điều trị HFmrEF ngoài việc điều trị tối ưu suy tim cần phải tối ưu điều trị nguyên nhân thúc đẩy suy tim. Liên quan đến các đặc điểm của suy tim, bệnh nhân có nhiều biến cố suy tim có nhiều khả năng thuộc phân độ NYHA cao hơn, thời gian mắc bệnh suy tim dài hơn một chút, tỷ lệ nhập viện do suy tim trước đó cao hơn vào bệnh viện hoặc trong vòng 3 tháng theo dõi kể từ ngày nhập viện. Ngoài ra, đối với các biến cố suy tim ít gặp hơn với phân suất tống máu bảo tồn hoặc giảm nhẹ, chẳng hạn như tử vong do tim mạch hoặc tiến triển bệnh thận, cần có nghiên cứu có nhiều thời gian dự đoán về lợi ích lâm sàng và thời gian cần thiết để chứng minh ý nghĩa thống kê có thể dài hơn [6], [3].

V. KẾT LUẬN

Kết hợp Dapagliflozin trong phác đồ điều trị suy tim phân suất tống máu giảm nhẹ, giúp cải thiện triệu chứng lâm sàng của suy tim, NTproBNP và tỷ lệ tái nhập viện trong 3 tháng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị suy tim mạn tính. Ban hành kèm theo Quyết định số 1857/QĐ-BYT ngày 05 tháng 7 năm 2022, Hà Nội. 2022.
2. McDonagh TA., Metra M. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021. 42(36), 3599-3726, DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
3. Zelniker TA., Wiviott SD., Raz I., Im K., Goodrich EL., Bonaca MP., et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019. 393(10166), 31-39, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
4. Vergaro, Giuseppe, Ghionzoli, Nicolò, Innocenti, et al. Noncardiac versus cardiac mortality in heart failure with preserved, midrange, and reduced ejection fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2019. 8(20), ee013441, DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013441>.
5. Nguyễn Đức Khánh. Vai trò tiên lượng ngắn hạn của sST2 ở bệnh nhân suy tim mạn nhập viện. *Y Học thành phố Hồ Chí Minh*. 2022. 26 (1), 76-83, DOI: 10.51226/johcm.2022.1.76-83.
6. McMurray JJV., Solomon SD. et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced. *The new england journal of medicine*. 2019. 381(21), 1995-2008, DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
7. Rajasekeran H., Lytvyn Y., Cherney DZ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney Int*. 2016. 89(3), 524-526, DOI: 10.1016/j.kint.2015.12.038.
8. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2022. 387(12), 1089–1098, doi: 10.1056/NEJMoa2206286.