

# A szívelégtelenség kezelésének új európai irányelve – ESC 2021. Az SGLT2-gátló kezelés helye az evidenciák mentén

Habon Tamás<sup>1</sup>, Sepp Róbert<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Tanszék, Klinikai Farmakológiai Tanszék, Pécs  
<sup>2</sup>Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika, Non-Invazív Kardiológiai Részleg, Szeged

Levelezési cím:

Dr. Habon Tamás, Pécsi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Tanszék, Klinikai Farmakológiai Tanszék, 7624 Pécs, Ifjúság u. 13. E-mail: habon.tamas@pte.hu

Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) az akut és krónikus szívelégtelenség (SZE) diagnosztikájával és kezelésével kapcsolatos ajánlása 2021. augusztus 27-én került publikálásra. A korábbi (2016) ajánláshoz képest, a közleményben 41 új és 15 megújított ajánlás szerepel. A SZE-ben szenvedő betegek kezelésének célja változatlanul a klinikai státusz, a funkcionális kapacitás és az életminőség javítása, a hospitalizáció megelőzése és a mortalitás csökkentése. A korábban is I A-indikációval javasolt szerek ajánlásában nincsen lényegi változás, a neurohormonális antagonisták (ACE-gátlók [ACEI], mineralokortikoid-receptor-antagonisták [MRA] és béta-blokkolók [BB]) bizonyítottan javítják a túlélést HFrEF-ben, ennél fogva kontraindikáció vagy intolerancia hiányában alkalmazásuk minden HFrEF-beteg esetében javasolt. Lényegi változás, hogy az új evidenciák alapján a nátrium-glükóz-kotranszporter-2 (SGLT2) inhibitorok is első vonalban, I A-szintű evidenciával alkalmazandók. Az új ajánlás talán legfontosabb változtatása, hogy az I A-indikációval alkalmazandó szerek hierarchikus, több lépcsőben való alkalmazási javaslatát megszünteti. Az útmutatóban megváltozott a HFmrEF elnevezése („mildly reduced” – mérsékelten csökkent) és ajánlások fogalmazódtak meg a betegcsoport kezelése tekintetében. Említést érdemel még a szolubilis guanilat-cikláz-receptor-stimulátor vericiguát és az angiotenzinreceptor neprilizin-inhibitor (ARNI) sacubitril/valsartan kibővített indikációja is. Jelen közleményben a krónikus szívelégtelenség kezelésének rövid ismertetése mellett az SGLT2-gátlók I A-indikációjú ajánlásának evidenciáit és alkalmazásának lehetőségeit is áttekintjük.

**Kulcsszavak:** krónikus szívelégtelenség, neurohormonális gátlók, SGLT2-gátlók, útmutató, evidenciákon alapuló orvoslás

## The new European Heart Failure Guideline – ESC 2021. The role of SGLT2 inhibition based on evidences

The European Society of Cardiology (ESC) guideline on the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure was published on 27 August 2021. Compared to the previous (2016) recommendation, the new guideline contains 41 new and 15 renewed recommendations. The goal of treating patients with heart failure remains to improve clinical status, functional capacity, and quality of life, to prevent hospitalization, and to reduce mortality. There is no significant change in the previously class I A recommended drugs. Neurohormonal antagonists (ACE inhibitors [ACEI], mineralocorticoid receptor antagonists [MRA], and beta-blockers [BB]) have been shown to improve survival in HFrEF and are therefore recommended for use in all HFrEF patients in the absence of contraindications or intolerance. A significant change is that, based on new evidence, inhibitors of sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) are also recommended in first line with an evidence level of I A. Perhaps the most important change in the new recommendation is that instead of hierarchical use of I A-indicated agents, it recommends simultaneous initiation of treatment. The term of HFmrEF (mildly reduced) has been changed in the guideline, and new recommendations have been made for the treatment of this patient group. The expanded indication for the soluble guanylate cyclase receptor stimulator vericiguat and the angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI) sacubitril/valsartan are also worth mentioning. In addition to a brief description of the treatment of chronic heart failure, this review also highlights the evidence and potential uses of the I A recommendation for SGLT2 inhibitors in more detail.

**Keywords:** heart failure, neurohormonal antagonist, SGLT2 inhibitor therapy, guideline, evidence-based medicine

## Bevezetés

A SzE prevalenciája világszerte emelkedő tendenciát mutat. A fejlett országokban a felnőtt lakosság 1-2%-a szenved SzE-ben, de 70 év felett a prevalencia már eléri a 10%-ot. A betegség az akut kórházi felvételek 5%-áért felelős, kezelési költségei világszerte jelentős terhet jelentenek, az egészségügyi kiadások mintegy 2%-át teszik ki. A SzE incidenciája és prevalenciája nagyrészt az öregedő társadalom miatt folyamatosan növekszik. A hospitalizált SzE-betegek átlagéletkora egyre magasabb, az USA-ban eléri a 80 évet (1). Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) 2016-ban kiadott irányelve óta számos multicentrikus randomizált klinikai vizsgálat, obszervációs vizsgálat, metaanalízis eredménye került publikálásra, ami nagyon időszzerűvé tette a guideline megújítását. A folyamatosan bővülő új ismeretek szükségessé tették több összefoglaló megjelenését a témában, így az ESC HFA már 2019-ben kiadott egy összefoglaló konszenzusedokumentumot a SzE új kezelési lehetőségeit illetően (2), illetve az új útmutató megjelenése előtt röviddel publikáltak több kulcsfontosságú dokumentumot, a SzE definícióját (3), a különböző betegprofilokat illetően (4) és megjelent a korábbi 2017-es amerikai (ACC) útmutató frissítése is (5). Az ESC akut és krónikus SzE diagnosztikájával és kezelésével kapcsolatos ajánlása ezt követően 2021. augusztus 27-én került publikálásra (6).

Jelen közleményben a krónikus SzE gyógyszeres kezelésének újdonságai mellett az SGLT2-gátlók I A-indikációjú ajánlásának evidenciáit és alkalmazásának lehetőségei is áttekintjük.

## Újdonságok a 2021-es szívelégtelenség útmutatóban (6)

A korábbi (2016) útmutatóhoz képest, a közleményben 41 új és 15 megújított ajánlás szerepel. A SzE-ben szenvedő betegek kezelésének célja változatlanul a klinikai státusz, a funkcionális kapacitás és az életminőség javítása, a hospitalizáció megelőzése és a mortalitás csökkentése. Az útmutató szövegében az alábbi újdonságok kerültek tételesen felsorolásra:

- Új egyszerűsített kezelési algoritmus HFrEF-ben.
- Megújított kezelési javaslatok kardiológiai és nem kardiológiai társbetegségek esetén, mint diabétesz, hyperkalaemia, vashiány és daganatos betegségek.
- A HFmrEF-kategória megnevezésének megváltozása – SzE mérsékelten csökkent ejekciós frakcióval (heart failure with mildly reduced ejection fraction).
- Kezelési algoritmus HFrEF különböző fenotípusai alapján.
- Az akut SzE osztályozásának módosítása.

### 1. TÁBLÁZAT. Minden panaszos (NYHA II–IV) HFrEF (BKEF <math>\leq 40\%</math>) betegnek ajánlott gyógyszeres kezelés

Ajánlások	Osztály	Szint
ACEI alkalmazása javasolt HFrEF-betegekben a SzE miatti hospitalizáció és a halálozás csökkentése céljából.	I	A
Béta-blokkoló alkalmazása javasolt stabil HFrEF-betegekben a SzE miatti hospitalizáció és a halálozás csökkentése céljából.	I	A
MRA alkalmazása javasolt HFrEF-betegekben a SzE miatti hospitalizáció és a halálozás csökkentése céljából.	I	A
Dapagliflozin vagy empagliflozin alkalmazása javasolt HFrEF-betegekben a SzE miatti hospitalizáció és a halálozás csökkentése céljából.	I	A
Sacubitril/valsartan alkalmazása javasolt ACEI helyettesítésére a SzE miatti hospitalizáció és halálozás csökkentése céljából.	I	B

- Újdonságok a cardiomyopathiák kezelése vonatkozásában, beleértve a genetikai tesztek szerepét.
- Minőségbiztosítási indikátorok hozzáadása.

A közlemény további részében az első négy pont, valamint az SGLT2-gátló kezelés evidenciái kerülnek ismertetésre részletesebben.

## Új, egyszerűsített kezelési algoritmus HFrEF-ben

A korábban is I A-indikációval javasolt szerek tekintetében az ajánlásában nincs lényegi változás, a neurohormonális antagonisták (ACEI/ARNI, MRA és BB) bizonyítottan javítják a túlélést HFrEF-ben, ennél fogva kontraindikáció vagy intolerancia hiányában alkalmazásuk minden HFrEF-beteg esetében javasolt. Mindazonáltal a vezérfonal több új, eddig nem használt gyógyszercsoport alkalmazását emelte be ajánlásába, amelyek közül a nátrium-glükóz-kotranszporter-2 (sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2) inhibitorok korai és magas evidenciaszintű (I A) alkalmazása jelenti a legfontosabb változást a korábbi ajánláshoz képest (1. táblázat).

Konceptcionálisan az új ajánlás talán legfontosabb változtatása, hogy ezen I A-indikációval alkalmazandó szerek hierarchikus, több lépcsőben való alkalmazási javaslatát megszünteti. Ennek üzenete egyértelműen az, hogy a mortalitást és a morbiditást csökkentő szerek mindegyikének alkalmazása történjen meg a lehető legrövidebb időn belül, titrálás folyamata ne húzódjon el hosszú hetekre/hónapokra. A négy gyógyszercsoport (ACEI, BB, MRA, SGLT2-gátló) a gyakorlatban kiegészül a jelenleg I B-indikációval adható ARNI-val (1. ábra).



1. ÁBRA. A szívelégtelenség kezelésének pillérei (http://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2021-001585 alapján – CC BY 4.0)

### SGLT2-gátlók evidenciái szívelégtelenségben

Az SGLT2-gátlók megjelenése a csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) terápiájában az elmúlt évek egyik legjelentősebb és legnagyobb hatású sikertörténeteként értékelhető. A gyógyszercsoport komplex hatásmechanizmus révén (7) kedvezően befolyásolja a szívelégtelenség (SzE) számos alapvető patomechanizmusát, csökkenti a HFrEF-ben szenvedő betegek morbiditását és mortalitását (2. ábra).

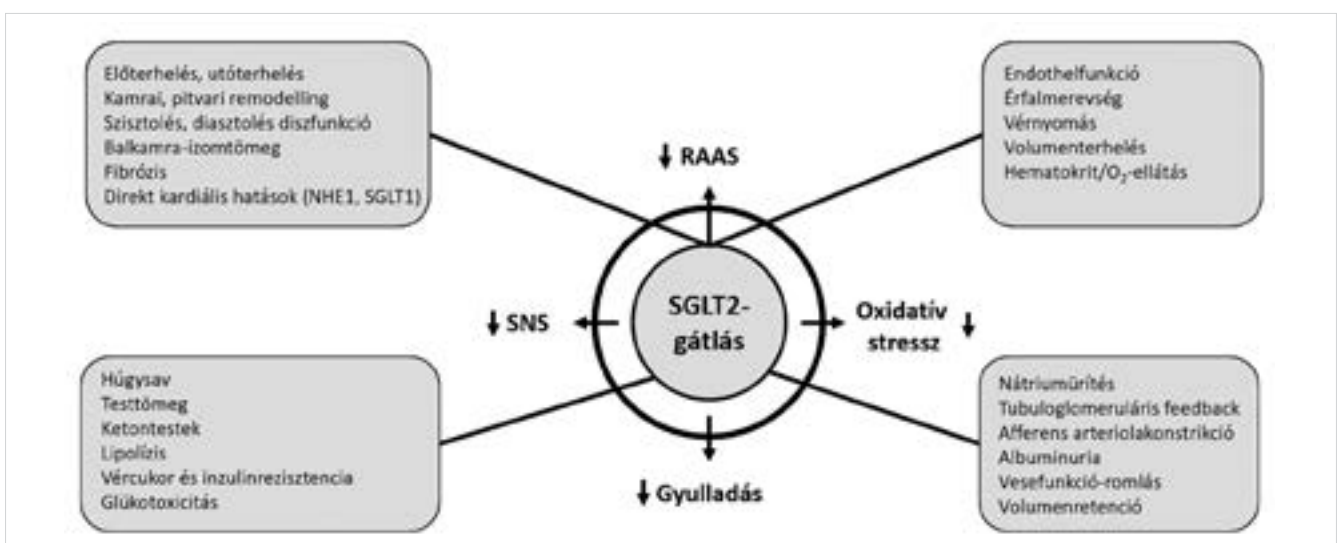
Az SGLT2-gátlókkal végzett kardiovaszkuláris (CV) biztonságossági és hatékonysági vizsgálatok egyik konzekvens észlelése volt a SzE-hez köthető végpontok, elsősorban a SzE miatti hospitalizáció markáns csökkenése, a vizsgálatok ezen fázisában értelemesen diabéteszben szenvedő betegekben. Utóbbit több SGLT2-gátlóval végzett CV kimeneti végpontú vizsgálat és azok alcsoportelemzése, a CV-vizsgálatok metaanalízise, majd nagyszámú betegpopuláción észlelt „real-world” adatok is egybehangzóan igazolták.

Mindezek az adatok teremtették meg a tudományos alapot arra, hogy az eredetileg antidiabetikumként kifejlesztett SGLT2-gátlók hatásosságát HFrEF-ben szenvedő betegcsoportban vizsgálják, a diabétesz fennállástól függetlenül. Utóbbi vizsgálatok a klinikai vizsgálatok hierarchiájának csúcsán álló randomizált, kettős vak, placebokontrollált, multicentrikus vizsgálatokban, immár célzottan, nagyszámú HFrEF-betegpopulációban igazolták két SGLT2-gátló, a dapagliflozin és empagliflozin rizikócsökkentő hatását a CV-mortalitás és a SzE miatti hospitalizáció vonatkozásában (8, 9).

### Kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok SGLT2-gátlókkal T2DM betegekben

AZ EMPA-REG OUTCOME-vizsgálat az empagliflozin kardiovaszkuláris eseményekre (MACE – CV-halálozás, nem végzetes miokardiális infarktus és nem végzetes stroke) gyakorolt hatását elemezte 2-es típusú diabéteszben (T2DM) szenvedő, igazoltan ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegséggel bíró betegekben (ASCVD) (10). Ez volt az első nagy randomizált klinikai vizsgálat, amely az SGLT2-gátló kedvező hatását mutatta a SzE tekintetében. Placebóhoz képest az empagliflozin 35%-kal csökkentette SzE miatti hospitalizáció rizikóját [126/4687 vs. 95/2333; hazard ratio (HR): 0,65; 95% confidence interval (CI): 0,50–0,85]. Az észlelt előny megmutatkozott azokban a betegekben is, akiknek volt szívelégtelensége korábban, vagy nem volt ismert a kórtörténet alapján. A teljes vizsgálati betegpopuláció 10,1%-át kitevő ismert SzE-beteg adatait elemezve, a SzE miatti hospitalizáció és CV-halálozás szignifikánsan alacsonyabb arányban fordult elő az empagliflozincsoportban (5,7% vs. 8,5%; HR = 0,66; 95% CI: 0,55–0,79). Az empagliflozinnak fenti hatása független volt a kovariánsoktól (11).

Az ezt követő CV biztonságossági vizsgálatok magas rizikójú T2DM-es betegekben hasonló eredményeket hoztak (12, 13). A DECLARE (Dapagliflozin Effect on



2. ÁBRA. Az SGLT2-gátlók komplex hatásmechanizmusai

Cardiovascular Events) vizsgálat T2DM-ben szenvedő betegekben vizsgálta a dapagliflozin kardiovaszkuláris és renális események alakulására kifejtett hatását (13). A vizsgálatban a dapagliflozin szignifikáns módon csökkentette a CV-halálozás vagy a SzE miatti hospitalizáció összevont, társ-elsődleges (co-primary) végpontját (4,9% vs. 5,8%, HR = 0,83; 95% CI: 0,73–0,95). A változás hátterében döntően a SzE miatti hospitalizáció csökkenése állt (HR = 0,73; 95% CI: 0,61–0,88). A DECLARE-vizsgálat SzE-betegek alcsoportját elemző analizisében (14) (a teljes vizsgálati populáció 3,9%-a) a dapagliflozint szedő HFrEF-betegekben a CV-halálozás és a SzE miatti hospitalizáció összetett végpontja 38%-os csökkenést mutatott (HR = 0,62; 95% CI: 0,45–0,86) szemben a nem HFrEF-csoportban talált 12%-os csökkenéssel (HR = 0,88; 95% CI: 0,66–1,17). A HFrEF-alcsoportban mind a CV-halálozás (HR = 0,55; 95% CI: 0,34–0,90), mind az összhalálozás (HR = 0,59; 95% CI: 0,40–0,88) szignifikánsan csökkent a dapagliflozint kapó csoportban.

A canagliflozinnal folytatott CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) Program a canagliflozin kardiovaszkuláris biztonságosságát és renális hatásait megítélő vizsgálat volt (12). A CANVAS Program szívelégtelen betegek alcsoportját elemző analizisében (15) (a teljes vizsgálati betegpopuláció 14,4%-a) SzE-betegek adatait elemezték. Összességében, a CV-halálozás és SzE miatti hospitalizáció szignifikánsan csökkent a canagliflozinscsoportban (16,3 vs. 20,8/1000 betegév; HR = 0,78; 95% CI: 0,67–0,91), csakúgy, mint SzE miatti halálozás és hospitalizáció (HR = 0,70; 95% CI: 0,55–0,89) vagy a SzE miatti hospitalizáció önmagában (HR = 0,67; 95% CI: 0,52–0,87). Az ertugliflozinnal végzett VERTIS-CV (Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes Trial) vizsgálatban (16) meglepő módon a CV-halálozás és SzE miatti hospitalizáció eseményráta nem különbözött szignifikáns mértékben (8,1% vs. 9,1%, HR = 0,88; 95% CI: 0,75–1,03). A hierarchikus tesztelés miatt statisztikailag nem elemzett, másodlagos végpontként meghatározott SzE miatti hospitalizáció azonban ebben a vizsgálatban is jelentős csökkenést mutatott a kezelt csoportban (HR = 0,70; 95% CI: 0,54–0,90), míg az összhalálozás nem változott lényegesen (HR = 0,93; 95% CI: 0,80–1,08). A fenti előnyös hatások lényegében bármely jellemzővel bíró kiindulási alcsoportokban érvényesültek, különös tekintettel a csökkent vesefunkciójú (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), albuminuriás vagy diuretikus kezelésben is részesülő betegek (17). Ugyanezt igazolta egy Lancetben publikált nagy metaanalízis is, amelynek adatai alapján a SzE miatti hospitalizáció kockázatát az SGLT2-gátlók jobban csökkentették alacsonyabb eGFR esetén (18). További klinikai vizsgálatokban is kedvező hatást figyelték meg, így a canagliflozinnal végzett CREDENCE (Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy) vizsgálatban, diabéteszes, albuminuriás

vesebetegeken (mean eGFR 56 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (19), a sotagliflozinnal végzett SCORED (Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease) vizsgálatban (20) hasonló betegekben (medián eGFR 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), valamint a DAPA-CKD (Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease) vizsgálatban is (mean eGFR 43 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) mind T2DM mind nem diabéteszes vesebetegekben (21). A szintén veselégtelenségben, empagliflozinnal végzett EMPA-KIDNEY-vizsgálatot a közelmúltban állították le idő előtt, az egyértelműen kedvező hatások miatt.

A fentieknek óriási jelentőséget tulajdonítunk, mivel a SzE-betegeink jelentős része egyben vesebetegségben is szenved, illetve a kezelés során, sokszor annak következtében tovább romló vesefunkció nehezíti a hatékony gyógyszeres kezelés evidenciákon alapuló alkalmazását. Az SGLT2-gátlók veseprotektív hatását lényegében az összes klinikai vizsgálat megerősítette. Hátterében ismert patofiziológiai események, többek között a tubuloglomeruláris visszacsatolás kedvező hatásai, az intraglomeruláris nyomás csökkenése, a nephron kedvezőbb energetikája állhat (7).

A fent részletezett kedvező hatások miatt az ESC SzE-útmutató magas, I A-evidenciaszintű ajánlásokat fogalmazott meg diabéteszes betegekben. Ennek értelmében T2DM esetén SGLT2-gátló (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) javasolt SzE miatti hospitalizáció, CV-események, CV-halálozás és vesevégpontok csökkentése, valamint dapagliflozin, empagliflozin, illetve sotagliflozin alkalmazása javasolt SzE, diabéteszes betegekben a SzE miatti hospitalizáció és a CV-halál csökkenésére (I A A) (6).

### **Randomizált klinikai vizsgálatok: csökkent ejekciós frakcióval járó (HFrEF) betegekben**

A T2DM-betegek széles körében végzett vizsgálatok mindegyikének egy irányba mutató eredményét figyelembe véve, egyértelmű igény mutatkozott, hogy immár célzottan SzE-ben szenvedő betegekben, diabétesz meglététől függetlenül induljanak klinikai vizsgálatok SGLT2-gátlókkal. Ezen vizsgálatok pozitív eredménye teremtette meg azt a lehetőséget, hogy a 2021-es SzE-útmutatóban az SGLT2-gátlók I A A, azaz legmagasabb szintű evidenciával szerepelhessenek.

#### *DAPA-HF (dapagliflozin)*

A DAPA-HF-vizsgálat (Dapagliflozin and Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure) egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebokontrollos vizsgálat volt, amelyben a dapagliflozin hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták HFrEF-ben szenvedő, optimalizált terápia alatt álló betegekben (8). A betegek az aktív ágon (n=2373) napi 10 mg dapagliflozint, a kontrollágon (n=2371) placebót kaptak, a vizsgálatba bevont betegek mindössze 45%-a volt diabéteszes.

Az átlagosan 18 hónapos követési időt követően a dapagliflozinágon az elsődleges végpontként meghatáro-

zott CV-halálozás vagy a SzE súlyosbodása (SzE miatti hospitalizáció vagy SzE miatti sürgős orvosi ellátás) szignifikáns, 26%-os relatív kockázatcsökkenést mutatott (HR = 0,74; 95% CI: 0,65–0,85). A végpont-kompozitok közül a CV-halálozás relatív kockázatcsökkenése 18% (HR = 0,82; 95% CI: 0,69–0,98), a SzE súlyosbodásának relatív kockázatcsökkenése 30% (HR = 0,70; 95% CI: 0,59–0,83) volt. A primer végpont rizikójának csökkenése konzisztens volt minden előre definiált betegcsoportokban (SzE etiológia, EF, gyógyszeres kezelés) így a diabéteszben szenvedők (HR = 0,75; 95% CI: 0,63–0,90) és a nem diabéteszesek (HR = 0,73; 95% CI: 0,60–0,88) csoportjában is. A másodlagos végpontként meghatározott összmortalitás a dapagliflozinon szintén szignifikánsan, 17%-kal csökkent (HR = 0,83; 95% CI: 0,71–0,97).

Az adverz események (exsiccosis, hypoglykaemia, veseelégtelenség) gyakorisága nőtt az életkorral, azonban egyik sem volt szignifikánsan gyakoribb az aktív ágon. Ugyancsak nem volt különbség a két ág között a tolerabilitás és a biztonságosság tekintetében.

#### *EMPEROR-Reduced (empagliflozin)*

Az EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction) vizsgálatban az empagliflozin hatásosságát vizsgálták HFrEF-ben szenvedő szívelégtelen betegekben (9). A kettős vak, randomizált, multicentrikus vizsgálatba NYHA II–IV. stádiumú, 40% alatti ejekciós frakciójú HFrEF-betegeket randomizáltak (n=3730). A szívelégtelenség optimalizált terápiája mellett az aktív ágon (n=1863) a betegek 10 mg empagliflozint kaptak. Az utánkövetés medián időtartama 16 hónap volt.

Az elsődleges kompozit végpont (CV-halálozás vagy SzE miatti hospitalizáció) előfordulási gyakorisága szignifikánsan csökkent az empagliflozinon (19,4% vs. 24,7%; HR = 0,75; 95% CI: 0,65–0,86). Az empagliflozin hatékonysága azonos volt a diabéteszes és a nem diabéteszes csoportban. A SzE miatti összes hospitalizáció végpontjában az empagliflozinon 30%-os relatív kockázatcsökkenést lehetett észlelni (HR = 0,70; 95% CI: 0,58–0,85). A vizsgálat vesevégpontjai (az átlagos eGFR éves csökkenése, súlyos renális kimenetel) is kedvezőbbek voltak az empagliflozinon. Az összhálózás szignifikánsan nem különbözött a két csoportban (HR = 0,92; 95% CI: 0,77–1,10). Genitális infekció gyakrabban fordult elő az empagliflozinon.

#### **ARNI (sacubitril/valsartan) evidenciái szívelégtelenségben**

A sacubitril/valsartan már az ESC 2016-os SzE-ajánlásban is szerepelt (22), hiszen a PARADIGM-HF-vizsgálatban (23) igazolódott, hogy ACE-gátlóval (enalapril) összehasonlítva alkalmazása lényegesen előnyösebb a CV-halálozás, az összhálózás és a hospitalizáció vonatkozásában SzE-ben (HR = 0,80; 95% CI: 0,79–0,84).

Fentiek alapján a sacubitril/valsartan alkalmazása továbbra is I B-indikációval javasolt ACEI helyett a SzE miatti hospitalizáció és halálozás csökkentése céljából azon ambuláns HFrEF-betegek esetén, akik az optimális ACEI, BB, és MRA-kezelés ellenére panaszosak maradtak. Érdemes megemlíteni, hogy lényegi különbség látható ebben a tekintetben az európai és az amerikai útmutató között (5). Ez utóbbi esetében az ARNI-kezelés egyértelműen preferált, elsőként választandó szer az ACEI-vel szemben.

A közelmúltban, két vizsgálatban is tanulmányozták (PIONEER [24], TRANSITION [25]) az ARNI alkalmazását akut dekompenzáció után stabilizált SzE-betegeknél, akiknek jelentős hányadát korábban nem kezelték ACEI-vel. A kedvező eredmények alapján sacubitril/valsartankezelés indítása ACEI-naiv és új keletű HFrEF-ben szenvedő betegeknek is megfontolandó (IIb B ajánlási osztály).

Az ARNI-kezelésre történő váltás, az életkilátásokat javító gyógyszeres kezelés indítása ennek megfelelően mindenképpen javasolható már a hospitális szakban. A betegek korai ambuláns kontrollja (1-2 hét!) indokolt, amelynek során a fő cél, ahogy már említésre került az életmentő gyógyszerek minél gyorsabb titrálása.

#### **Vericiguát**

A VICTORIA-vizsgálatban (26) a szolubilis guanilát-cikláz-receptor-stimulátor, a vericiguát hatásosságát és biztonságosságát értékelték nemrégiben dekompenzációs eseményt elszenvedett HFrEF-betegekben. A CV-halálozás vagy HF miatti hospitalizáció kombinált elsődleges végpontjának incidenciája alacsonyabb volt a vericiguátot kapók körében (HR = 0,90; 95% CI: 0,82–0,98), de a vizsgálatban önmagában sem az összmortalitás, sem a CV-mortalitás nem csökkent. Így az ajánlás szerint a vericiguát a HFrEF standard terápiája mellett IIb B-indikációval megfontolható a CV-halálozás és a HF hospitalizáció kockázatának csökkentése érdekében. Igen figyelemre méltó a vizsgálat egyik alcsoport-analízise, amelyben a 4000 pg/ml-nél alacsonyabb NT-proBNP-értékű betegcsoportban mind a kombinált végpont, mind annak összetevői tekintetében jelentős, statisztikailag is szignifikáns előnyt mutatott a vericiguátkezelés (HR = 0,77; 95% CI: 0,68–0,88) (27). További evidenciák várhatók a szerrel kapcsolatban, stabil állapotú HFrEF-betegekben is a folyamatban lévő VICTOR-vizsgálat eredményeinek megismerését követően.

#### **Omecamtív-mecarbil (OM)**

A biztató korábbi klinikai vizsgálatok ismeretében (ATOMIC-AHF, COSMIC-HF) nagy reményekkel vártuk a GALACTIC-HF-vizsgálat eredményeit (28). Ebbe a vizsgálatba több mint 8000 magas rizikójú, 35% alatti EF-fel bíró SzE-betegyet vontak be. Plazmakoncentrációtól függően, a betegek 2x25-50 mg OM-kezelésben részesültek. Az elsődleges kombinált végpont a CV-halálozás és az SzE-események összessége ugyan mér-

sékelt javulást mutatott a kezelt betegcsoportban (HR = 0,92; 95% CI: 0,86–0,99), de a többi vizsgált paraméterben nem észleltek különbséget (pl. öszmortalitás, életminőség). Érdekes megemlíteni, hogy a súlyos klinikai állapotú vagy jelentősen csökken EF-ű alcsoportban az előnyös hatások kifejezettebbek voltak egy utólagos elemzés eredménye alapján. A 2021-es útmutatóban az OM egyelőre nem kapott ajánlási szintet.

### Vashiány kezelése

Vashiány gyakran észlelhető SzE-betegeknél, szoros összefüggést mutatva a csökkent terhelhetőséggel, ismételt hospitalizációkkal, CV- és összhalálzással. A vashiány, anémiától függetlenül is jelen lehet a betegek jelentős részében, rontva a funkcionális kapacitást, elősegítve az állapotrosszabbodást, vázizom-diszfunkciót, esendőséget (frailty). Ennek megfelelően a vashiány szűrése minden SzE-betegnél kötelező (I.C). Több klinikai vizsgálat is igazolta, hogy az iv. ferro-karboximaltóz adása biztonságos és csökkenti a tüneteket, javítja a terhelési kapacitást és az életminőséget SzE-ben. Az eddigi vizsgálatok metaanalízise alapján a CV- vagy összhalálzás és SzE miatt kórházi felvétel kombinált végpont tekintetében is hatékony lehet a vashiány kezelése. A 2020-ban publikált AFFIRM-AHF-vizsgálatba (29) EF <50% vashiányos, hospitalizált SzE-betegeket vontak be. Az iv. ferro-karboximaltóz-kezelés nem csökkentette szignifikánsan az elsődleges végpont kombinált összes SzE-hospitalizáció, CV-halálzás végpontot 52 hét után (HR = 0,79, 95% CI: 0,62–1,01), azonban az első SzE miatti hospitalizáció, CV-halálzás kombinált végpontja (HR = 0,80; 95% CI: 0,66–0,98) és a SzE miatti összes hospitalizáció száma szignifikánsan csökkent (HR = 0,74; 95% CI: 0,58–0,94). Itt érdemes megemlíteni azt a fontos tény, hogy a COVID-19-pandémia komoly hatással volt/van a klinikai vizsgálatok kimenetelére. Nem volt kivétel ez alól az AFFIRM-AHF-vizsgálat sem. A vizsgálat COVID-19 szenzitivitás-analízise alapján pozitívnak bizonyult, mind az elsődleges (HR = 0,75; 95% CI: 0,59–0,96), mind a másodlagos végpontok tekintetében. Mindezek alapján az iv. ferro-karboximaltóz alkalmazása IIa A-szinten indokolt a tünetek csökkenésére, a terhelési kapacitás növelésére, az életminőség javítására és IIa B-szinten a rehospitalizáció csökkenésére SzE-ben 50% EF alatt.

### Kezelési algoritmus HFReEF különböző fenotípusai alapján

A 2021-es ESC SzE-útmutató részletes táblázatban mutatja be, hogy a elsővonalbeli I-es indikációval adandó gyógyszeres kezelések mellett, milyen további terápia, eszközös lehetőségeink vannak szelektált betegeken, különböző jellegzetes fenotípusok alapján. I-es és IIa ajánlási szintű kezelési lehetőségeket sorol fel az alábbi klinikai jellegzetességek mentén: volumen-túlter-

helés, QRS-szélesség, pitvarfibrilláció, iszkémiás/nem iszkémiás etiológia, koszorúér-betegség, vashiány, billentyűbetegségek, szívfrekvencia, rassz, gyógyszer-intolerancia, előrehaladott SzE. Kitér a rehabilitációs kezelés fontosságára SzE esetén is, valamint a multidiszciplináris együttműködés jelentőségére, végezetül a palliatív kezelési lehetőségekről tesz említést.

A fenti megközelítés kapcsán mindenképpen érdemes megemlíteni egy, a guideline publikálását megelőzően megjelent ESC HFA-konzenzusközleményt (4). Szívfrekvencia (<60/min vagy >70/min), pitvarfibrilláció megléte, szimptomatikus alacsony vérnyomás, becsült glomeruláris filtrációs ráta (<30 vagy >30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) vagy hyperkalaemia megléte alapján kilenc jellegzetes betegtípus kezelési lehetőségeit, nehézségeit mutatják be a publikációban. Többek között ezek azok a betegjellemzők, amelyek nehézséget, kihívást, hivatkozási alapot jelentenek a mindennapi kezelés során és végezetül azt eredményezik, hogy a klinikai ajánlások szerinti kezelés minősége (gyógyszerek, céldózisok, eszközök stb.) közel sem éri el a kívánatos szintet (ún. guideline-implementáció fontossága).

### HFmrEF

Konceptcionális változás a korábbi HFmrEF (heart failure with mid-range ejection fraction) tekintetében, hogy „mr” a definícióban jelenleg a mildly reduced megfogalmazást jelenti, ami arra utal, hogy ez a betegcsoport (EF: 41–49%) tulajdonságaiban, prognózisában és főleg kezelési lehetőségeinek tekintetében inkább a csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelen betegekkel mutat hasonlóságokat. A diagnózishoz ebben a SzE-alcsoportban is már elegendő a tünetek és a csökkent EF igazolása, funkcionális eltérések, vagy biomarker-emelkedés igazolása nem feltétlenül szükséges. Az elmúlt 5 évben számos korábbi HFmrEF-beteg adatait is tartalmazó klinikai vizsgálat újraértékelése mellett több, új klinikai vizsgálatot is publikáltak. Ezeket a vizsgálatokat nagyrészt HFpEF-indikációban végezték, de bevonási kritériumok alapján a vizsgálatokba nagy számban kerültek EF: 40–50% közötti betegek is. Az újraértékelt és új vizsgálatok egyike sem mutatott statisztikailag szignifikáns előnyt HFpEF-indikációban, azonban az alcsoportelemzések arra utaltak, hogy a HFmrEF-betegcsoportban számos, a HFReEF kezelésében sikerrel alkalmazott gyógyszer hatékony. Tekintettel a fenti gyengébb evidenciákra ACEI (PEP-CHF-vizsgálat) (30), ARB (CHARM-vizsgálat) (31), BB (SENIORS-vizsgálat) (32), MRA (TOPCAT-vizsgálat) (33) és ARNI (PARAGON-HF-vizsgálat) (34) IIb C-szintű evidencia mellett alkalmazható HFmrEF-ben, míg volumenretenció esetén a diuretikus kezelés IC-ajánlást kapott (2. táblázat). Említést érdemel, hogy a guideline ismertetésének napján publikálták az EMPEROR-Preserved-vizsgálat (35) eredményeit, amely nyugodtan nevezhető történelmi jelentőségűnek. A vizsgálatba EF: 40% feletti szívelégtelen betegeket vontak be (azaz HFmrEF- és HFpEF-beteg is). Az elsődleges kompozit végpont

**2. TÁBLÁZAT.** Megfontolható gyógyszeres kezelések enyhén csökkent ejekciós frakcióval járó szívélgtelenség (HFmrEF) esetén

Ajánlások	Osztály	Szint
Diuretikumok alkalmazása javasolt folyadékretencióra utaló panaszokat/tüneteket mutató HFmrEF-betegek esetében a panaszok és tünetek csökkentése céljából.	I	C
ACE-I alkalmazása megfontolható HFmrEF-betegekben a SzE miatti hospitalizáció és a halálozás csökkentése céljából.	IIb	C
ARB alkalmazása megfontolható HFmrEF-betegekben a SzE miatti hospitalizáció és a halálozás csökkentése céljából.	IIb	C
Béta-blokkoló alkalmazása megfontolható HFmrEF-betegekben a SzE miatti hospitalizáció és a halálozás csökkentése céljából.	IIb	C
MRA alkalmazása megfontolható HFmrEF-betegekben a SzE miatti hospitalizáció és a halálozás csökkentése céljából.	IIb	C
Sacubitril/valsartan alkalmazása megfontolható HFmrEF-betegekben a SzE miatti hospitalizáció és halálozás csökkentése céljából.	IIb	C

(CV-halálozás vagy SzE miatti hospitalizáció) előfordulási gyakorisága szignifikánsan csökkent az empagliflozin ágon (HR = 0,79; 95% CI: 0,69–0,90). Az előny az előre definiált 50% alatti és 50-60% közötti betegcsoportban is megmutatkozott. Ezen mérőföldkövizsgálat eredménye még nem tudott értelemszerűen a 2021-es útmutatóba bekerülni, de amennyiben a közeljövőben záruló, hasonló elrendezésű dapagliflozinnal végzett DELIVER-vizsgálat (36) is pozitív eredményt mutat, akkor a HFmrEF-, HFpEF-beteg kezelésében is rendelkezni fogunk erős evidenciájú gyógyszerrel. Reményeinket erősíti, hogy a közelmúltban publikálták a szintén dapagliflozinnal végzett PRESERVED-HF (37) eredményét, ahol a szer már rövid, 12. hetes kezelési idő után is jelentősen javította a fenti betegcsoport terhelhetőségét és életminőségét. Egyébiránt megjegyzendő, hogy egyéb SGLT2-gátlóval végzett vizsgálatokban is már nagyon hamar, néhány héten belül szignifikánsan előnyös hatás volt kimutatható, ez egyedi jellegzetessége a gyógyszercsoportnak.

**Prevenió és multidiszciplináris szemlélet**

Ha végigtekintünk egy SzE-beteg életútján a SzE kontinuum mentén, SzE kezelésének egyik legfontosabb tényezője a megelőzés. A HFA és az ESC számos ún. „position statement”-et adott ki a témában, hangsúlyozva a nem farmakológias kezelés, a kórházi elbocsátás előtti teendők, a korai ambuláns kontroll, a SzE gondozásának standardjai (SzE-ellátórendszer, SzE-ambulanciák) tekintetében. A megelőzésben központi szerepe van a hipertónia és a koszorúér-betegég megfelelő kezelésnek

(úgyis, mint elsődleges SzE etiológiai tényezők), T2DM-ben az SGLT2-gátlóknak (I A-evidencia) és az életmód megváltoztatásának. Multidiszciplináris gondozási programban való részvétel, megfelelő öngondoskodás, otthoni, vagy ambuláns tréningprogramban való részvétel indokolt legmagasabb evidenciaszinten és erősen ajánlott az *Influenza* és *Pneumococcus* elleni vakináció is. Az kórházi elbocsátás körüli vulnérabilis periódusban már törekedni kell a gyógyszeres kezelés optimalizálására, a pangás megszüntetésére, a magas evidenciaszintű gyógyszeres kezelés bevezetésére. A SzE-beteg a kórházi elbocsátást követően 1-2 héten belül ambuláns gondozásba kell, hogy kerüljön, ahol specialista segítségével kell a lehető leghamarabb tovább titrálni a gyógyszereket, követni a beteg állapotát. A fenti ténykedések a 2021-es útmutatóban I A-szintű evidenciák kaptak, azaz nem tekinthetünk el végrehajtásuktól.

**Következtetések**

Azzal, hogy az új irányelv eltekint a korábbi hierarchikus titrálási algoritmustól és lényegében 4 (ami 5), egyenrangú elsőként választandó gyógyszercsoportot nevez meg (ACEI/ARNI, BB, MRA, SGLT2-gátló), egyben lehetőséget ad arra, hogy az adott beteg profilja, fenotípusa alapján válasszuk meg kezelésünket, a titrálás módját (1. ábra). A cél az, hogy amennyiben lehetséges ezeket a gyógyszereket minden tünetes HFmrEF-beteg a legrövidebb időn belül, a legmagasabb tolerálható dózisban kapja. Amennyiben az ACEI, BB, MRA-kezelés alatt álló beteg továbbra is tünetes az evidenciák és az útmutatók alapján is az ACEI-kezelést mindenképpen váltsunk le ARNI-kezelésre. Új keletű SzE-beteg esetén patofiziológiai okból is célszerű RAAS-gátlóval és BB-vel kezdeni a kezelést, de ha a beteg vérnyomása, vagy vesefunkciója, vagy szívfrekvenciája, K-szintje ezt nem teszi lehetővé, akkor nagyon korán alkalmazhatjuk az SGLT2-gátlót, amely mellett nagy valószínűséggel könnyebben titrálhatók majd a gyógyszerek. Az SGLT2-gátlók további előnyei, hogy naponta egyszer alkalmazandók, adagolásuk nem igényel titrálást, nem okoznak érdemi vérnyomáscsökkenést, bradycardiát, hyperkalaemiát, tartós vesefunkció-romlást. A nemzetközi szakmai ajánlásokban megfogalmazott terápiás algoritmus változását pedig remélhetőleg Magyarországon is követik majd az új indikációbefogadások és a szerek támogathatóságának megváltozása.

**Nyilatkozat**

*A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn vele szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését. A közlemény a Promenade kiadó felkérésére készült.*

## Irodalom

1. Cleland JGF, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P. The year in cardiology 2018: heart failure. *Eur Heart J* 2019; 40 (8): 651–61. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz010>
2. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of The Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(10): 1169–86. <https://doi.org/10.1002/ehf.1531>
3. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail* 2021; S1071–9164(21): 50–56. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.01.022>
4. Rosano GMC, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(6): 872–81. <https://doi.org/10.1002/ehf.2206>
5. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(6): 772–810. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.022>
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 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. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599–726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
7. Verma S, McMurray JJV, Solomon SD, et al. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018; 61(10): 2108–17. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4670-7>
8. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
9. Butler J, Anker SD, Filippatos G, 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. *Eur Heart J* 2021; 42: 1203–12. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1007>
10. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13:102. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-102>
11. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J* 2016; 37(19): 1526–34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv728>
12. 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>
13. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4):347–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
14. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019; 139(22): 2528–36. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130>
15. Radholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program. *Circulation* 2018; 138(5): 458–68. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222>
16. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1425–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>
17. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, et al. VERTIS CV Investigators. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: results of the VERTIS CV trial. *Circulation* 2020; 142: 2205–15. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255>
18. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)
19. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. CRENDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295–306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
20. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. SCORED Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021; 384: 129–39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>
21. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
22. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 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; 37: 2129–200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
23. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(11): 993–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
24. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2019; 380(6): 539–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851>
25. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(8): 998–1007. <https://doi.org/10.1002/ehf.1498>
26. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020; 382: 1883–93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915928>
27. Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Outcomes: Vericiguat Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Study. *JACC Heart Fail* 2020; 8(11): 931–939. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.08.008>
28. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. GALACTIC-HF Investigators. Cardiac myosin activation with omeamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2021; 384: 105–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025797>
29. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. AFFIRM-AHF Investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2020; 396: 1895–1904. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32339](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32339)
30. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, et al. PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27(19): 2338–45. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl250>
31. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with midrange ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1230–39. <https://doi.org/10.1002/ehf.1149>
32. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 2018; 39: 26–35. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx564>
33. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2016; 37: 455–62. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv464>
34. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(17): 1609–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>
35. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16): 1451–61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
36. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(7): 1217–25. <https://doi.org/10.1002/ehf.2249>
37. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med* 2021; 27(11): 1954–60. <https://doi.org/10.1002/ehf.2249>