



*Az Európai Kardiológus Társaság 2021-ben megjelent, az akut és krónikus szívelégtelenség diagnózisával és kezelésével foglalkozó irányelvének gyakorlati megvalósítása*

# Fókuszban a csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség gyógyszeres kezelése

Muk Balázs

Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet,  
Felnőtt Kardiológiai Osztály, Budapest



A szerző  
video-összefoglalója

Levelezési cím: Dr. Muk Balázs, Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Felnőtt Kardiológiai Osztály;  
1096 Budapest, Haller utca 29. E-mail: balazs.muk@gokvi.hu

A szívelégtelenség napjainkban is magas incidenciájú és prevalenciájú kórkép, egészségügyi jelentősége megkérdőjelezhetetlen. A jelenleg elérhető hatékony kezelési lehetőségeknek köszönhetően bár a szívelégtelenségben szenvedő betegek életkilátásai jelentősen javultak, a kórkép változatlanul rossz prognózisúnak tekinthető. Az elmúlt években publikált vizsgálatokat követően napvilágot látott 2021-es Európai Kardiológus Társaság (ESC) Szívelégtelenség irányelvében a csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben (HFrEF) az angiotenzinreceptor neprilizin-inhibitor (ARNi) és a nátrium-glükóz kotranszporter-2-gátló (SGLT2i) dapa-, és empagliflozin alkalmazása a kezelés alappillérvé vált. A HFrEF komplex kezelésében a rendelkezésre álló klinikai adatok, vizsgálatok eredményei alapján a morbiditást és mortalitást csökkentő készítmények mihamarabbi együttes alkalmazására, optimalizálására kell törekedni, hiszen emellett befolyásolható legkedvezőbben a prognózis.

Jelen közlemény az érvényben lévő nemzetközi irányelvek fő elemeinek ismertetése mellett a jelenlegi evidenciák, nemzetközi konszenzusedokumentumok ismeretében foglalja össze a HFrEF gyógyszeres terápiaoptimalizációjának legfontosabb, mindennapi gyakorlatot érintő problémáit és azok megoldási lehetőségeit.

**Kulcsszavak:** csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség, prognózis, gyógyszeres terápiaoptimalizáció, egyénre szabott kezelés

## Practical implementation of the 2021 European Society of Cardiology Heart Failure Guidelines – focusing on the Guideline-directed Medical Therapy for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

Heart failure still unquestionably represents a significant public health problem due to its high incidence and prevalence. Although the life expectancy of patients with heart failure has improved significantly thanks to its effective treatment options currently available, the disease still has a poor prognosis.

According to the 2021 European Society of Cardiology (ESC) Heart Failure Guidelines for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), the use of angiotensin-receptor neprilysin-inhibitor (ARNi) and sodium glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) dapa-, and empagliflozin has become unquestionable pillars of its treatment.

Based on the results of available clinical data and trials, in terms of the complex drug treatment of HFrEF, the early implementation and optimization of all morbidity-, and mortality-reducing first-line agents is essential to improve the prognosis. This review summarises the main elements of the modern drug treatment of HFrEF according to the current guidelines and details the most relevant clinical problems of the guideline-directed medical therapy's optimization based on current evidences and consensus documents in HFrEF.

**Keywords:** heart failure with reduced ejection fraction, prognosis, guideline-directed medical therapy's optimization, tailored therapy

A kézirat 2023. 03. 20-án érkezett a szerkesztőségbe, 2023. 04. 25-én került elfogadásra.

## Bevezetés

A szívelégtelenség (SzE) egyike a legjelentősebb kardiovaszkuláris kórképeknek, népegészségügyi szempontból kiemelt fontosságú. Világszerte több mint 60 millió beteg szenved a kórképben (1), prevalenciája 1-2%-ra tehető (2, 3), de figyelembe véve az elmúlt években észlelhető tendenciákat, a folyamatosan bővülő diagnosztikus és terápiás lehetőségeket, várhatóan a kórképben szenvedők számának jelentős emelkedése várható.

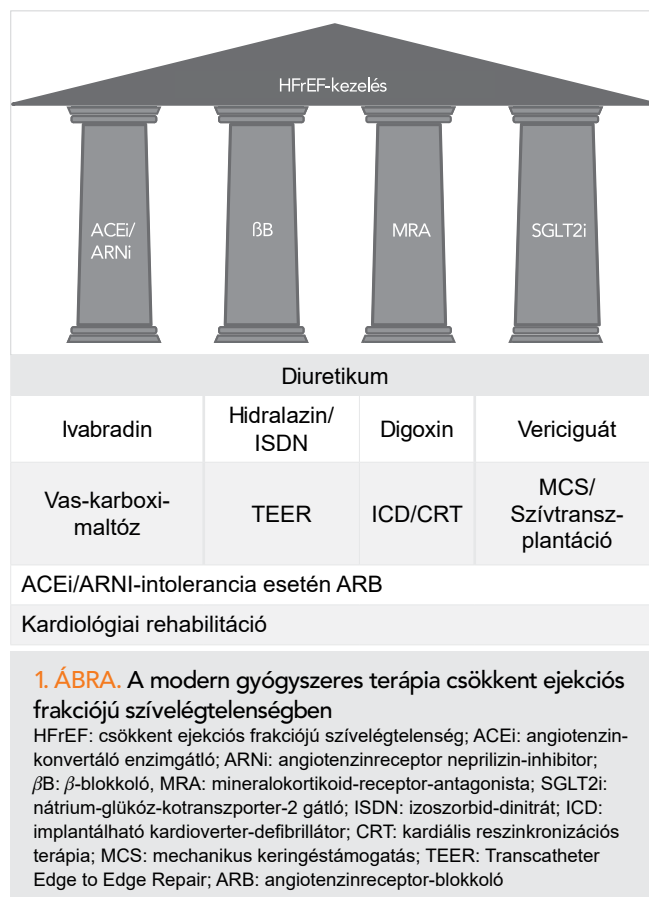
Túlzás nélkül állítható, hogy az elmúlt évtizedekben a csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFrEF) kezelése szempontjából egy sikerkorszaknak lehetünk szemtanúi. A kezdeti direkt vazodilatátor vizsgálatok sikereit (4) követően számtalan randomizált kontrollált tanulmány (RCT) látott napvilágot, amelyek pozitív eredményeinek köszönhetően a HFrEF hatékony gyógyszeres és eszközös kezelési lehetőségei jelentősen bővültek (5–11). Azt azonban hangsúlyoznunk kell, hogy a kórkép még napjainkban is rossz prognózisúnak tekinthető (12), a SzE-ben szenvedők életkilátásai változatlanul összevethetőek számos rosszindulatú daganatos betegség kimenetelével (13).

## A HFrEF modern irányelvek szerinti kezelése

A HFrEF hatékony kezelésének, illetve a prognózis javításának érdekében a jelenleg érvényben lévő irányelvek által javasolt valamennyi terápiás lehetőség kiaknázására van szükség. A HFrEF farmakológiai terápiájának sarokköve még ma is a renin-angiotenzin-aldoszteron és a szimpatikus idegrendszer inhibíciója és modulációja. Mindezek alapján, követve az Európai Kardiológus Társaság (ESC) Szívelégtelenség diagnózisával és kezelésével foglalkozó 2021-ben publikált irányelvét (14) az angiotenzin-konvertáló enzimgátlók (ACEi), az angiotenzinreceptor neprilizin-inhibitor (ARNi), a  $\beta$ -blokkolók ( $\beta$ B), a mineralokortikoid-receptor antagonisták (MRA), kiegészülve a nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátló (SGLT2i) dapagliflozinnal (15) és empagliflozinnal (16), a HFrEF elsővonalbeli terápiáját képezik jelentős mortalitást és morbiditást csökkentő hatásuk miatt. A 2014-ben publikált PARADIGM-HF-vizsgálatban (17) az angiotenzinreceptor neprilizin-inhibitor sacubitril/valsartan a korábbi „aranystandard” enalaprilalapú kezeléshez képest szignifikánsan kedvezően befolyásolta a kardiovaszkuláris (CV) halálozás/szívelégtelenség miatti hospitalizáció kompozit végpontját (hazard ratio [HR]: 0,80; 95% konfidenciaintervallum [CI]: 0,73–0,87;  $p < 0,001$ ), valamint az összhalálozást is (HR=0,80; 95% CI: 0,71–0,89;  $p < 0,001$ ). A dapagliflozin hatásait vizsgáló DAPA-HF (15) (HR=0,74; 95% CI: 0,65–0,85;  $p < 0,001$ ), illetve az empagliflozin hatékonyságát elemző EMPEROR-REDUCED placebokontrollált tanulmányok (16) (HR=0,75; 95% CI: 0,65–0,86;  $p < 0,001$ )

2-es típusú diabetes mellitus fennállásától függetlenül bizonyultak kedvező hatásának a megelőzően alkalmazott kezeléshez hozzáadva az elsődleges végpontként megjelölt CV-halálozás és szívelégtelenség miatti hospitalizáció tekintetében HFrEF-ben (18).

Mindezen evidenciák birtokában HFrEF fennállásakor a stratégiai fontosságú mortalitást és morbiditást csökkentő elsővonalbeli készítmények mindegyikének bevezetésére és együttes alkalmazására kell törekednünk (1. ábra), amennyiben nem áll fenn kontraindikáció vagy intolerancia (2021. ESC-irányelv – I. osztályú ajánlás) (14). Fontos változás azonban a 2021-es ESC Szívelégtelenség irányelvében, hogy megszűnt a korábbiakban jellemző hierarchikus algoritmus a gyógyszeres terápia felépítését illetően; az elsővonalbeli készítmények alkalmazásánál azok mihamarabbi együttes használatára kell törekednünk (14). Az irányelv szerint, a korábbi vizsgálatok eredményei alapján, minden HFrEF-beteg esetén indokolt az ACE-gátló/angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) ARNi-ra történő cseréje, akik az optimális kezelés ellenére panaszosak maradnak (B-típusú evidencián alapuló, I. osztályú ajánlás). Az egy évvel az európai irányelvet követően publikált, progresszívebb Amerikai Szív Társaság/Amerikai Kardiológusok Kollégiuma/Amerikai Szívelégtelenség Társaság (AHA/ACC/HFSA) ajánlása alapján HFrEF fennállása esetén a New York Heart Association (NYHA) II–III. funkcionális osztályú betegek számára az ARNi alkalmazása indokolt a



morbiditás/mortalitás csökkentése érdekében (A-típusú evidencián alapuló, I. osztályú ajánlás) (19). Ezen irányelv szerint az ACEi alkalmazása azon betegek számára szükséges, akik nem tolerálják az ARNi-terápiát (A-típusú evidencián alapuló, I. osztályú ajánlás). Bár az elmúlt években egyre inkább elterjedt Magyarországon is az ARNi alkalmazása, azt a gyakorlati megfontolást érdemes hangsúlyoznunk, hogy a korábban ACEi-kezelésben részesülő betegek körében az ACEi-készítmény leállítása és az ARNi-terápia bevezetése között 36 óráig szükséges várni az együttes alkalmazásból fakadó angiooedéma fokozott kockázata miatt.

### Modern HFrEF-kezelés alkalmazásának előnyei

Az, hogy a stratégiai fontosságú elsővonalbeli HFrEF-készítmények alkalmazása mellett igen kedvező mortalitási és morbiditási eredmények érhetőek el, szemléletesen került bemutatásra *Vaduganathan és munkatársainak* „cross-trial” elemzésében (20), amelynek eredményei alapján megállapítható, hogy egy 55 éves beteg számára a modern HFrEF-kezelés (ARNi +  $\beta$ B + MRA + SGLT2i) akár 6 év, egy 65 éves beteg számára pedig akár 4 év életévnyereséget is jelenthet a korábbi „gold standard” gyógyszeres terápiához képest. *Tromp és munkatársainak* 95 444 beteg adatait felölelő metaanalízisében akár a placebohoz képest, akár a korábbi „gold standard” terápiás protokollhoz képest (ACEi +  $\beta$ B + MRA) az ARNi +  $\beta$ B + MRA + SGLT2i együttes alkalmazása jelentős további morbiditás és mortalitás előnyt eredményezett (21).

A stratégiai fontosságú készítmények hatását illetően érdemes azt is kiemelni, hogy alkalmazásuk mellett a szisztolés balkamra-diszfunkció mértéke is jelentősen javulhat. *He és munkatársainak* 9491 beteg adatait feldolgozó metaanalízisében a kiinduláskor HFrEF-kategóriába sorolható betegek 22,64%-a került az alkalmazott kezelés hatásában a „javuló ejekciós frakciójú szívelégtelenség” (heart failure with improved EF – HFimpEF) kategóriájába (22). Hasonló eredmények igazolt *Solymossi és munkatársainak* elemzése is, amely alapján megállapítható, hogy a Magyar Szívelégtelenség Regiszterbe bevont HFrEF-ben szenvedő 833 beteg közül az optimalizált kezelés hatásában a betegek mintegy 20%-a került az LVEF (bal kamrai ejekciós frakció) javulásának köszönhetően a HFimpEF kategóriájába (23). A HFimpEF-kategória először a 2021-ben publikált, a szívelégtelenség univerzális definícióját és felosztását tárgyaló HFSA/ESC Szívelégtelenség Munkacsoport (HFA)/Japán Szívelégtelenség Társaság (JHFS) konszenzusedokumentumban jelent meg (24). A HFimpEF-kategóriába ezen konszenzusedokumentum alapján azon betegek sorolhatók, akiknél a kiindulási LVEF  $\leq 40\%$ , emellett az utánkövetés során a kezelés hatásában legalább 10% emelkedés észlelhető a kezdeti LVEF-értékhez képest, és az ekkor mért LVEF  $> 40\%$ . Fontos azonban azt hangsúlyozni, hogy a HFimpEF-kategóriába kerülő betegek körében is szükséges az elsővonalbeli kezelés

folyamatos fenntartása, hiszen a TRED-HF-vizsgálat világított rá arra, hogy a korábbiakban alkalmazott HFrEF gyógyszeres kezelés felfüggesztése mellett a normalizálódó ejekciós frakciót mutató betegek esetében is várható a szívelégtelenség progressziója (25).

### Intenzifikált terápiaoptimalizáció jelentősége

Azt, hogy a stratégiai készítmények együttes alkalmazása mellett a titrálási időszak lerövidítése is stratégiai fontosságú, a STRONG-HF-vizsgálat igazolta (26), amelyben az 1078 randomizált, szívelégtelenség miatt hospitalizált, de a stratégiai szerek vonatkozásában még nem teljesen terápiaoptimalizált beteg körében vizsgálták az „intenzifikált terápiaoptimalizáció” biztonságosságát és hatékonyságát a „hagyományos ütemű” optimalizációs stratégiához képest. A vizsgálat során az új, azaz kórházi kezelés alatti, valamint maximum az azt követő néhány hetet felölelő, titrálási algoritmus alkalmazása mellett a korábbi „hagyományos” titrálási stratégiához képest a betegek jelentős magasabb arányban részesültek céldózisú (renin-angiotenzin rendszer inhibitor [RASi]: 55%, illetve 2%;  $\beta$ B: 49%, illetve 4%; MRA: 84%, illetve 46%), vagy a céldózis legalább 50%-át elérő dózisú neurohormonális antagonist terápiaiban, igaz az „intenzifikált terápiaoptimalizációs” karon az utánkövetés első 90 napja során szignifikánsan több vizitre került sor ( $4,8 \pm 1,0$ , illetve  $1,0 \pm 0,3$  vizit). Ki kell emelni emellett azt is, hogy az „intenzifikált terápiaoptimalizáció” a 180 napos összehalálozás vagy SZE miatti rehospitalizáció kombinált végpontjában jelentős, 34%-os rizikócsökkenést eredményezett (15,2%, illetve 23,3%; HR=0,66; 95% CI: 0,50–0,86; p=0,0021).

Természetesen a hatékonyság mellett fontos szempont a biztonságosság kérdése is: ezen „intenzifikált terápiaoptimalizációs” stratégia mellett a súlyos nemkívánatos események előfordulási gyakoriságának emelkedése nem volt megfigyelhető a hagyományos ütemű terápiaoptimalizációs stratégiához képest. A STRONG-HF-vizsgálatba besorolt betegek 68%-ánál az LVEF  $\leq 40\%$ , míg 32%-ánál 40% feletti volt, emellett randomizációkor a betegek 73%-a NYHA II–III. funkcionális osztályba volt sorolható. Lényeges azonban azt is hangsúlyozni, hogy azon betegek kerülhettek csak randomizációra, akiknél besoroláskor a szisztolés vérnyomás  $\geq 100$  Hgmm, a szívfrekvencia  $\geq 60$ /perc, illetve a szérumkálium  $\leq 5,0$  mmol/l volt.

Az, hogy ezen modern, komplex HFrEF gyógyszeres terápia kedvező hatása miatt is jelentkezik ilyen hamar, csak az első pillantásra tűnhet meglepőnek, hiszen ha figyelembe vesszük a PARADIGM-HF (HR=0,60; 95% CI: 0,38–0,94; p=0,027), a DAPA-HF (HR=0,51; 95% CI: 0,28–0,94; p=0,03), vagy az EMPEROR-REDUCED-vizsgálatok vonatkozó elemzéseit (HR=0,67; 95% CI: 0,44–1,00; p=0,048) (16), jól látható, hogy ezen készítmények alkalmazása már néhány hét elteltével egyértelmű rehospitalizációs rizikócsökkenést eredményezett (17, 27).

A modern HFrEF-kezelés mihamarabbi együttes al-

kalmazásának kedvező hatásait látványosan szemléltette Shen a SOLVD, MERIT-HF, EMPHASIS-HF, CHARM-Alternative, PARADIGM-HF, DAPA-HF-vizsgálatok adatainak felhasználásával végzett elemzésében (28), amelyben a hagyományos, mintegy 24 hetet felölelő terápiaoptimalizációs stratégiával összevetve vizsgálta munkatársaival a modern komplex terápia mihamarabbi, együttes, optimalizált alkalmazásának (leggyorsabb becsült optimalizációs idő: 12 hét) hatékonyságát. Az eredmények alapján valószínűsíthető, hogy az „intenzifikált” optimalizációs stratégia mellett jelentős (1000 kezelt betegre és 1 év utánkövetésre vonatkoztatva akár 47 megelőzött esemény) CV-halálózás és szívelégtelenség miatti hospitalizációs becsült esemény rizikócsökkenés lenne elérhető. Ehhez hasonlóan az intenzifikált terápiaoptimalizáció, a modern készítmények mihamarabbi együttes alkalmazása jelentős becsült össz mortalitás eseménycsökkenést eredményezett (1000 kezelt betegre és 1 év utánkövetésre vonatkoztatva akár 13,7 megelőzött esemény) elemzésükben. Mindezen publikációk ismeretében, követve a 2022-es AHA/ACC/HFSA és a 2021-es ESC SzE-irányelvek szellemiségét az ARNi, ACEi-előkezelés nélküli alkalmazása és az SGLT2i-ok mihamarabbi bevezetése mellett a betegek prognózisa HFrEF-ben tovább javítható lenne.

### Az egyénre szabott terápiaoptimalizáció jelentősége

A HFrEF-betegek terápiaoptimalizációja során azonban nem hagyhatjuk azt figyelmen kívül, hogy nem lehet csak egyféle algoritmust alkalmazni minden beteg esetében; a kezelés beállítása a betegek jelentős részében egyénre szabott stratégiát igényel (2. ábra).

Emiatt nagy jelentőségű az ESC HFA által 2021-ben,

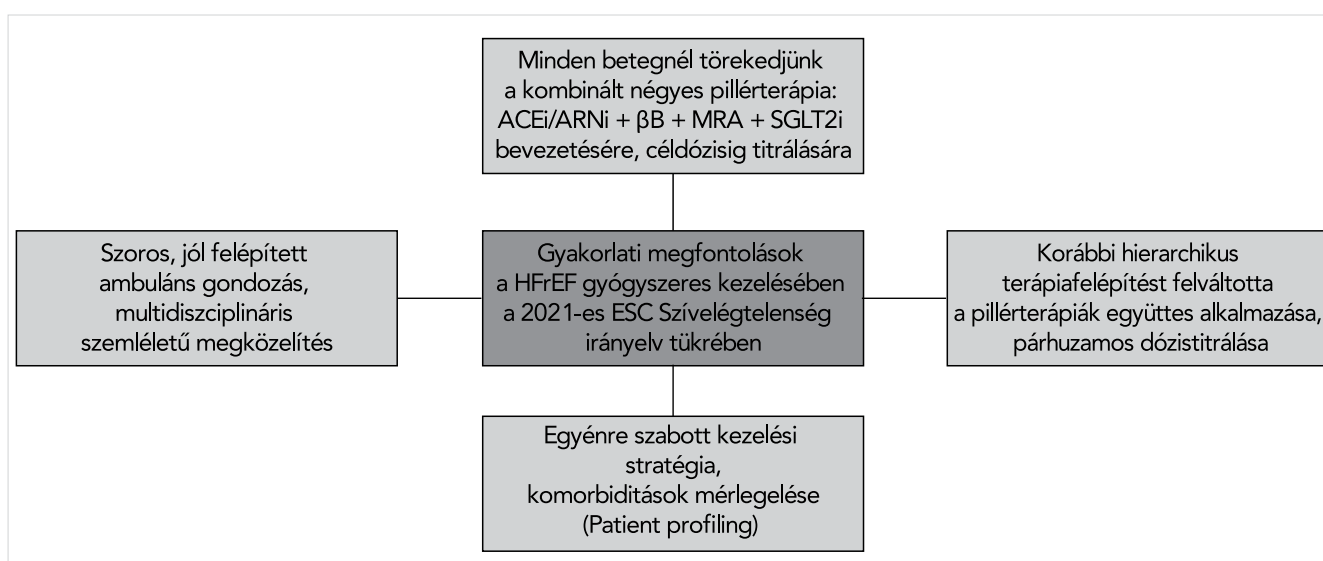
a Szívelégtelenség irányelvvel szinte párhuzamosan publikált „Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy” konszenzusedokumentum, amely megpróbál segítséget adni a mindennapokban a terápiaoptimalizáció gyakorlatát illetően HFrEF-ben (29).

A dokumentum szerkesztői a legfontosabb klinikai paraméterek alapján (vérnyomás: <90/60 Hgmm, >90/60 Hgmm, >140/90 Hgmm; szívfrekvencia: <60/perc, 60–70/perc, >70/perc) és társbetegségek (pitvarfibrilláció: igen/nem és krónikus veseelégtelenség [CKD]: igen/nem és hyperkalaemia: igen/nem), valamint a folyadékretenció jelenléte (igen/nem) alapján a HFrEF-betegeket különböző betegprofilra osztották, amelyekben az adott klinikai profil jellegzetessége alapján meghatározták azokat a készítményeket, amelyek alkalmazása a terápiaoptimalizáció tekintetében a legelőnyösebb illetve, amelyek használata kerülendő. Ezen betegprofilok közül a hipotenzió, a CKD és/vagy a hyperkalaemia jelenléte jelentik talán a legnagyobb problémát, kihívást a mindennapi gyakorlatban.

### Hipotenzió

A hipotenzió vonatkozásában mindenekelőtt azt kell hangsúlyoznunk, hogy csak a tünetes hipotónia jelentheti a stratégiai fontosságú mortalitás-, morbiditás-csökkentő kezelés bevezetésének/titrálásának gátját.

A 2021-es „Patient profiling” konszenzusedokumentum alapján és a gyógyszerek hatásmechanizmusának ismeretében ezen klinikai scenárió fennállása esetén az SGLT2i empagliflozin és dapagliflozin, illetve az MRA-k alkalmazása járhat legkevésbé a szisztolés vérnyomás kedvezőtlen változásával, sőt rendelkezünk adatokkal arra vonatkozóan is, hogy az empagliflozin az EMPEROR-REDUCED vizsgálatban a legalacsonyabb kiindulási szisztolés vérnyomású betegek körében az



2. ÁBRA. Gyakorlati megfontolások a HFrEF gyógyszeres kezelésében a jelenlegi szívelégtelenség-irányelvek tükrében

HFrEF: csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség; ACEi: angiotenzin-konvertáló enzimgátló; ARNi: angiotenzinreceptor neprilizin-inhibitor; βB: β-blokkoló, ESC: Európai Kardiológus Társaság, MRA: mineralokortikoidreceptor-antagonista; SGLT2i: nátrium-glükóz-kotranszporter-2-gátló

utánkövetés alatt a szisztolés vérnyomás korai kedvező változását eredményezte (30). Hasonló következtetés volt levonható *Serenelli és munkatársainak* elemzéséből, amely a RALES és az EMPHASIS-HF-vizsgálatok betegeinek adatait dolgozta fel (<105 Hgmm alatti kiindulási szisztolés vérnyomású betegek körében az utánkövetés 1. hónapjában észlelt szisztolés vérnyomás változás az MRA-karon:  $+9,0 \pm 19,0$  Hgmm) (31). Érdekes azt is hangsúlyoznunk, hogy a COPERNICUS-tanulmány vonatkozó elemzésében (32) a carvedilol alkalmazása mellett is megfigyelhető volt a szisztolés vérnyomás emelkedése a legalacsonyabb szisztolés vérnyomású betegek között, amely a hemodinamikai viszonyok kedvező változásának egyértelmű jelének volt tekinthető.

Érdekes kiemelni azt is, hogy a PARADIGM-HF-vizsgálatban a sacubitril/valsartan karra randomizált betegeknél a hipotenziós események gyakorisága bár numerikusan magasabb volt (588, illetve 388 esemény;  $p < 0,001$ ), mint az enalaprilágon, azonban a súlyos nemkívánatos események miatti készítményfelfüggesztés gyakoriságának emelkedése nem volt megfigyelhető (17) sacubitril/valsartan alkalmazása mellett. Munkacsoportunk 396 hospitalizált HFrEF-beteg adatait feldolgozó retrospektív elemzése is igazolta (33), hogy az alacsonyabb kiindulási szisztolés vérnyomású (szisztolés vérnyomás – 1. csoport: <110 Hgmm; 2. csoport: 110–130 Hgmm; 3. csoport: >130 Hgmm), magas rizikójú betegek körében az alkalmazott komplex gyógyszeres kezelés optimalizációja a szisztolés vérnyomás emelkedését (1. csoport:  $+9,0 \pm 19,0$  Hgmm; 2. csoport:  $-2,7 \pm 14,8$  Hgmm; 3. csoport:  $-25,1 \pm 22,4$  Hgmm) eredményezte.

Mindezek alapján a jelenlegi evidenciák ismeretében meg kell próbálnunk ezen betegcsoportban is a fenti szempontok figyelembevételével biztonságosan bevezetni, és ha lehetséges az irányelvek szerint megjelölt céldózisok felé titrálni a stratégiai fontosságú, elsővonalbeli HFrEF-készítményeket, hiszen azok ezen betegek esetében járnak talán a legnagyobb kedvező hatással a prognózis vonatkozásában.

### A krónikus veseelégtelenség

A krónikus veseelégtelenség szívelégtelenségben az egyik legjelentősebb társbetegségnek tekinthető, fennállása egyértelműen kedvezőtlenül befolyásolja a prognózist (34). A veseelégtelenség és a szívelégtelenség kapcsolata sokrétű, kölcsönösen befolyásolják egymás kialakulását, és kedvezőtlenül befolyásolják egymás prognózisát (35). A HFrEF vonatkozásában mérföldkönek tekinthető randomizált klinikai vizsgálatok túlnyomó többségében a jelentős vesefunkció-beszűkülés, az előrehaladott veseelégtelenség kizárási kritériumot képezték (5–7, 15, 17), így kevés evidencia áll napjainkban is rendelkezésünkre a stratégiai szerep biztonságos alkalmazhatóságáról, illetve hatékonyságáról ezen betegek körében (4-es, 5-ös stádiumú CKD).

Bár az ESC 2021-es SzE-irányelvében (14) a károsodott vesefunkció önmagában egyértelmű kontraindikációt csak az ARNi (<30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) és az SGLT2i (<20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vonatkozásában jelent, a mindennapi gyakorlatban jól ismert jelenség, hogy előrehaladott veseelégtelenség fennállása esetén a HFrEF-et illetően stratégiai fontosságú készítmények alkalmazása elmarad a kívánatostól (36).

A 2021-es „Patient profiling” konszenzus dokumentum (29) ezen klinikai szcenárió esetében is előnyösnek tartja a RASi-ok alkalmazása mellett az SGLT2i-ok mihamarabbi bevezetését. A DAPA-HF-vizsgálatban a dapagliflozin hatékonyságát a fennálló vesefunkció-károsodás jelenléte és annak mértéke nem befolyásolta (37), emellett a dapagliflozin alkalmazása mellett non-szignifikáns kedvező trend volt észlelhető a placebohoz képest a kombinált vesevégpont vonatkozásában (legalább 50%-os eGFR-csökkenés/végstádiumú CKD kialakulása [ESKD]/veseeredetű halálozás). Az EMPEROR-REDUCED-vizsgálatban az empagliflozin alkalmazása mellett a kompozit vesevégpont (művesekezéssel indítása/veseátültetés/legalább 40%-os eGFR-csökkenés/eGFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> fellépése eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vesefunkciójú betegeknél/eGFR <10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> fellépése eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vesefunkciójú betegeknél) kedvezőbb alakulása volt megfigyelhető a placebokarhoz képest (HR=0,50; 95% CI: 0,32–0,77) (16).

A dapagliflozin hatékonyságát veseelégtelenségben szenvedő (albumin/kreatinin 200–5000 mg/g, eGFR 25–75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 4304 beteg körében vizsgáló DAPA-CKD-tanulmány (38) nemcsak a primer végpont (ESKD vagy eGFR-érték legalább 50%-os csökkenése/renális/CV-halálozás) vonatkozásában bizonyult kedvező hatásúnak, hanem az összhálaózás tekintetében is (HR=0,69; 95% CI: 0,53–0,88;  $p=0,004$ ). Azt is szem előtt kell tartanunk, hogy az EMPEROR-REDUCED-vizsgálatban az empagliflozin alkalmazása mellett az eGFR csökkenésének mértéke, a veseelégtelenség progressziója kedvezőbben alakult, mint a placebokon (empagliflozin:  $-0,55$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/év; placebo:  $-2,28$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/év) (16). Hasonló kedvező hatás volt megfigyelhető a PARADIGM-HF-vizsgálat vonatkozó elemzésében (39) a sacubitril/valsartan karon az enalaprilághoz képest (sacubitril/valsartan:  $-7,8$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/48 hónap; enalapril:  $-10,2$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/48 hónap). Munkacsoportunk által végzett, 354 HFrEF-beteg adatait feldolgozó retrospektív elemzés azt igazolta, hogy az MRA-t is tartalmazó komplex HFrEF-kezelés tartós alkalmazása önmagában nem eredményezi a vesekárosodás jelentős romlását, sőt az alkalmazott komplex, céldózisok elérésére törekvő terápia mellett az átmeneti, mérsékelt fokú vesefunkció-beszűkülés után a többéves utánkövetési idő alatt a vesefunkció további jelentős csökkenése nem volt megfigyelhető (eGFR gondozásba vételkor:  $64,7 \pm 22,3$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, eGFR az egyéves kontroll során:  $59,8 \pm 21,2$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> és az eGFR az ötéves kontroll során:  $62,2 \pm 23,7$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (40). Ér-

demes kiemelni a direkt vazodilatátorok alkalmazásának lehetőségét (41) (hidralazin/izoszorbid-dinitrát) a jelenlegi evidenciák, irányelvek alapján ezen klinikai szcénarióban, amennyiben a betegek nem tolerálják az ACEi/ARNi/ARB-kezelést, vagy azok alkalmazása kontraindikált (2021 ESC SzE-irányelv – B-típusú evidencián alapuló, IIb osztályú ajánlás) (4, 14).

### Hyperkalaemia

HFrEF kezelése során a nemzetközi irányelvekben előírt neurohormonális antagonisták készítmények biztonságos alkalmazása, vagy céldózisig történő feltitrlása a gondozás során gyakran nem lehetséges, ennek az egyik legjelentősebb oka a neurohormonális antagonisták dózisredukcióját igénylő/vagy a kezelés felfüggesztését okozó hyperkalaemia. Az, hogy a mindennapi gyakorlatban a hyperkalaemia nem ritka jelenség, jól ismert. A PARADIGM-HF-vizsgálatban az 5,5 mmol/l feletti hyperkalaemia a placebokaron 16,1%-ban, a 6,0 mmol/l feletti hyperkalaemia 4,3%-ban lépett fel (17). Emellett hangsúlyoznunk kell azt is, hogy a szérumkálium-szint változással párhuzamosan a halálozás kedvezőtlen alakulása is megfigyelhető – minden 0,1 mmol/l változással <4,0 mmol/l és ≥5,0 mmol/l esetén (42). Az ESC 2018-ban publikált konszenzusedokumentuma precízen felépített ajánlást nyújt a hyperkalaemia kezelésére vonatkozóan (43). Az elmúlt években publikált vizsgálatok alapján a szívelégtelenségben szenvedő betegek gondozása során a hyperkalaemia ígértes kezelési lehetőségének tűnnek az új típusú káliumkötő szerek: a patiromer és a nátrium-cirkónium-cikloszilikát (44). Az ESC 2018-as konszenzusedokumentumát követve már 5,0 mmol/l-es szérumkálium-szint felett megfontolandó a modern káliumkötők alkalmazása a hatékony terápiaoptimalizáció érdekében. Azt azonban hangsúlyoznunk kell, hogy ezen készítmények jelenleg még nem elérhetők Magyarországon. Fontos azt is kiemelnünk, hogy a modern HFrEF-farmakonok együttes alkalmazása mellett a fellépő hyperkalaemia gyakorisága is kedvezően befolyásolható. Rendelkezünk adatokkal mind az SGLT2i dapagliflozin (DAPA-HF) (45), mind az ARNi (PARADIGM-HF) vonatkozásában (46), amely szerint a készítmények alkalmazása mellett az MRA-t is kapó betegek körében a súlyos hyperkalaemia események előfordulása szignifikánsan kedvezőbb, mint ezen farmakonok alkalmazása nélkül. Az empagliflozin hatékonyságát vizsgáló EMPEROR-POOLED (EMPEROR-REDUCED (16) és EMPEROR-PRESERVED (47) vizsgálatok adatait feldolgozó) elemzés az empagliflozin alkalmazása mellett a hyperkalaemia események/káliumkötő szerek bevezetési igényének csökkenését igazolta a placebohoz képest (48) (HR=0,82; 95% CI: 0,71–0,95; p=0,01). Azaz a modern HFrEF gyógyszeres terápia együttes alkalmazása jelentős segítséget adhat a hyperkalaemia jelentette nehézségek tekintetében a mindennapi gyakorlatban, illetve a hatékony és biztonságos terápiaoptimalizációban is.

### Tippek, trükkök a mindennapi gyakorlatban

A hatékony, lehetőségeikig optimalizált, morbiditás-, és mortalitáscsökkentő kezelés elérésében és megtartásában a megfelelő szívelégtelenség utánkövetési program, a szívelégtelenség ambulancián, szívelégtelenség-specialista közreműködésével zajló multidiszciplináris gondozás szerepe kulcsfontosságú (49). A jelenlegi evidenciák alapján, mind a 2021-es ESC, mind a 2022-es AHA/ACC/HFSA SzE-irányelv javasolja a szívelégtelenségben szenvedő betegek multidiszciplináris gondozási programban való részvételét a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és halálozás rizikójának csökkentése céljából (14, 19).

### Gyakorlati megfontolások

A gondozás során alapvető fontosságú minden vizit során a gyógyszeres és/vagy eszközös terápiaoptimalizáció tekintetében még ki nem aknázott lehetőségek számba vétele. Az elsővonalbeli gyógyszerek optimalizálása és az eszközös kezelés igényének felmérése mellett ne feledkezzünk meg a másodvonalbeli, szóba jövő készítmények alkalmazásának lehetőségéről sem (14).

A farmakológiai terápia tekintetében példaként hozhatjuk fel az addigi, optimalizált kezelés mellett jelentős balkamra-diszfunkciót mutató (LVEF ≤35%) és nyugalmi ≥70/perc frekvenciájú, sinusritmusban lévő betegek körében az ivabradin bevezetésének lehetőségét (14). Emellett kulcsfontosságú a társbetegségek számba vétele és adekvát, mihamarabbi kezelése, hiszen ezen kórképek is számos módon befolyásolhatják az alapbetegség, a szívelégtelenség terápiaját, ronthatják a beteg prognózisát. Az elmúlt években a szívelégtelenségben szenvedő betegek klinikailag jelentős társbetegségeinek számának emelkedése volt megfigyelhető (50). Kiemelendő a 2-es típusú diabetes mellitus a szívelégtelenséget, mint alapbetegséget is szem előtt tartó optimális kezelése. E tekintetben az SGLT2i empagliflozin (51), és dapagliflozin (52) alkalmazása stratégiai jelentőségű a globális prognózis javítása érdekében. Fontos gyakorlati szempont a vasstátusz reguláris felmérése és szükség esetén indokolt korrekciója, amely szintén javíthatja a betegek morbiditását és mortalitását (53). Az eszközös kezelés vonatkozásában példaként említhetjük a kardiális reszinkronizációs terápia (CRT) kapó betegek körében a CRT optimális ingerlési arányának fenntartását.

Amennyiben nem áll fenn kontraindikáció, fel kell mérnünk azt is rendszeresen az utánkövetés során, hogy az alkalmazott komplex kezelés melletti klinikai kép alapján felmerülhet-e az előrehaladott szívelégtelenséggel kapcsolatos teendők elindítása, illetve kezelési lehetőségek bevezetése (szívátültetés, mechanikus keringéstámogatás) (54).

Az ambuláns megjelenések mellett az esetlegesen indokoltá váló hospitalizációk is lehetőséget adnak arra, hogy a szóba jövő terápiaoptimalizációs lépések (55) mellett

számba vegyük azokat az esetleges, reverzibilis tényezőket is, amelyek limitálhatják a kezelés hatékonyabbá tételét.

## Terápioptimalizációt befolyásoló faktorok

### Euvolémia

A terápioptimalizáció sikerében, a RASi-k titrálásában az euvolémia elérése, és fenntartásának biztosítása, illetve a diuretikumok dózisának helyes megválasztása kulcsfontosságú. Az ESC HFA 2019-ben publikált, a diuretikumok szívelégtelenségben történő alkalmazására fókuszáló állásfoglalása a mindennapokban is jól használható gyakorlati útmutatót ad a terápia használatát illetően (56). Hipervolémia fennállása esetén a stratégiai fontosságú, elsővonalbeli HFrEF-készítmények közül érdemes kiemelni az SGLT2i-k, MRA-k alkalmazásából származó előnyöket. A 2022-ben publikált ADVOR-vizsgálat eredményei alapján az acetazolamid hozzáadása a kezeléshez diuretikumrezisztencia fennállása esetén ígéretesnek tűnik (57). A 2023-ban bemutatott CLOROTIC-vizsgálat alapján megállapítható, hogy a szekvenciális nefronblokkád alkalmazása (kacsiuretikum kombinálása tiazid vízhajtóval) javítja a diuretikum választ (24 órás diurézis 1775, illetve 1400 ml;  $p=0,05$ ), hatékonyabb dekongeszciót (96 óra alatti testsúlyváltozás:  $-1,5$  kg  $[-3,5-0,0]$ , illetve  $-2,5$  kg  $[-4,5-1,4]$ ;  $p<0,001$ ) eredményez (58).

A diuretikumok alkalmazásának egyik legfontosabb stratégiai lépése emellett az euvolémia fenntartásához, dekompenzáció visszatérésének megelőzéséhez szükséges optimális dózis meghatározása. Gyakorlatot illetően érdemes kiemelni, hogy a PARADIGM-HF-vizsgálatban a diuretikumok dózisredukciójának gyakorisága szignifikánsan magasabb volt a sacubitril/valsartant kapó betegek körében, mint az enalaprilágon (59).

### Hipotónia

A jelenleg érvényben lévő európai és amerikai SzE-irányelvek alapján a terápioptimalizáció limitáló tényezője csak a tünetes hipotónia (14, 19).

Elsősorban azt fontos mérlegelnünk, hogy a beteg részese-e olyan, nem stratégiai fontosságú gyógyszeres kezelésben (kalciumcsatorna-blokkolók használata, vagy a folyadékretenció megjelenésének megakadályozásához szükséges optimális mértékűnél nagyobb, előnytelen diuretikumdózisok alkalmazása) amelyek a tenziót kedvezőtlenül befolyásolják és elhagyásuk, vagy alkalmazásuk módosítása teret adhat a stratégiai fontosságú HFrEF-készítmények biztonságos bevezetéséhez és titrálásához. Az adekvát diuretikumdózis meghatározása mellett a béta-blokkoló altípus-megválasztás is segíthet a szimptomás hipotenzió feloldásában, amennyiben az esetlegesen megelőzően alkalmazott vazodilatátor tulajdonságú, az ajánlásokban szereplő készítményeket (carvedilol, nebivolol) nem vazodilatátor tulajdonságúra cseréljük (bisoprolol, metoprolol-szukcinát). A tünetek

enyhítésében gyakran segíthet a készítmények különböző napszakokra történő szétosztása is.

### Hyperkalaemia/krónikus veseelégtelenség

Az ESC hyperkalaemia kezelésére vonatkozó konszenzusedokumentuma alapján 5 mmol/l feletti szérumbkálíum-szint mellett javasolt a kálíumszintet csökkentő készítmények bevezetése, amely mellett a stratégiai HFrEF-készítmények alkalmazása tovább titrálható 6,0-6,5 mmol/l szérumbkálíum-szintig (43). Hangsúlyoznunk kell azonban, hogy ezen modern, hatékony, biztonságosan alkalmazható, kedvező mellékhatásprofilú készítmények jelenleg Magyarországon még nem elérhetőek. A 2021-es ESC Szívelégtelenség irányelve alapján, amennyiben a megelőzően alkalmazott komplex kezelés mellett 5,5 mmol/l feletti szérumbkálíum-szint igazolható, a RASi és MRA dózisredukciója, vagy elhagyása indokolt, a készítmények felfüggesztése 6,0 mmol/l szérumbkálíum-szint felett szükséges (14). Kulcsfontosságú a hyperkalaemia és/vagy veseelégtelenség fellépése esetén annak kialakulásában esetlegesen szerepet játszó reverzibilis okok keresése, eliminálása (például: nefrotoxikus ágensek elhagyása – nem szteroid gyulladáscsökkentők). A vesefunkció-beszűkülést illetően az ESC 2021-es SzE-irányelve a kreatinin kiindulási értékének 50%-ával történő növekedése vagy 266  $\mu\text{mol/l}$  fölé emelkedése, illetve eGFR  $<25$  ml/min/1,73  $\text{m}^2$  esetén javasolja a RASi-ok dózisának felezését, míg a kreatinin kiindulási értékének 100%-ával történő növekedése vagy 310  $\mu\text{mol/l}$  fölé emelkedése, illetve eGFR  $<20$  ml/min/1,73  $\text{m}^2$  mellett javasolja a készítmények átmeneti, vagy tartós felfüggesztését (14).

## Következtetések

A szívelégtelenség napjainkban is magas incidenciájú és prevalenciájú kórkép, egészségügyi jelentősége megkérdőjelezhetetlen. A jelenleg elérhető hatékony kezelési lehetőségeknek köszönhetően bár a szívelégtelenségben szenvedő betegek életkilátásai jelentősen javultak, a kórkép változatlanul rossz prognózisúnak tekinthető. Az elmúlt években publikált vizsgálatokat követően napvilágot látott nemzetközi konszenzusedokumentumokban, SzE-irányelvekben HFrEF-ben az ARNi és az SGLT2i dapa-, és empagliflozin alkalmazása a kezelés alappillérvé vált. Az ESC 2021-ben publikált új SzE irányelvében fontos változás, hogy megszűnt HFrEF vonatkozásában a stratégiai készítmények bevezetésének és optimalizálásának hierarchikus algoritmusai. HFrEF komplex kezelésében a rendelkezésre álló klinikai adatok, vizsgálatok eredményei alapján a morbiditász- és mortalitászcsökkentő készítmények mihamarabbi együttes alkalmazására, optimalizálására kell törekedni, hiszen emellett befolyásolható legkedvezőbbben a prognózis. Az elmúlt időszak publikációi alapján HFrEF-ben a stratégiai készítmények alkalmazása (SGLT2i, ARNi)

számos módon befolyásolja kedvezően a többi szer titrálását, ezáltal is a prognózist. Szívelégtelenségspecialista és nővér közreműködésével működő megfelelő multidiszciplináris gondozási program kulcsfontosságú a kedvező morbiditási és mortalitási mutatók eléréséhez.

### Lehetséges érdeklési ütközések számbavétele

**Muk Balázs dr. a kéziratot a Boehringer Ingelheim magyarországi képvisellete felkérésére és anyagi támogatásával készítette el. A közzétett publikáció megállapításai a legújabb tanulmányokon és érvényes nemzetközi irányelveken alapulnak. A cikk tartalma az előadó saját szakmai álláspontját tükrözi, és nem tekinthető a Boehringer Ingelheim részéről közzétett szakmai vagy egyéb tájékoztatásnak vagy állásfoglalásnak. A megemlített készítmények használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.**

### Irodalom

1. Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390: 1211–59. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32154-2)
2. Tomcsanyi J. Mortality among heart failure patient population in Hungary in 2017. *Orv Hetil* 2020; 161: 1012–4. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31748>
3. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev* 2017; 3: 7–11. <https://doi.org/10.15420/cfr.2016:25:2>
4. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547–52. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198606123142404>
5. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10023943/>
6. Investigators S, Yusuf S, Pitt B, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302. <https://doi.org/10.1056/nejm199108013250501>
7. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17. <https://doi.org/10.1056/nejm199909023411001>
8. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1009492>
9. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877–83. <https://doi.org/10.1056/nejmoa013474>
10. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539–49. <https://doi.org/10.1056/nejmoa050496>
11. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329–38. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0906431>
12. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1342–56.

<https://doi.org/10.1002/ejhf.1858>

13. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1095–104. <https://doi.org/10.1002/ejhf.822>
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
15. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911303>
16. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413–24. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2022190>
17. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1409077>
18. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021; 143: 337–49. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.051824>
19. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: e263–e421. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>
20. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet* 2020; 396: 121–8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30748-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30748-0)
21. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2022; 10: 73–84. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.09.004>
22. He Y, Ling Y, Guo W, et al. Prevalence and Prognosis of HFimpEF Developed From Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 757596. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.757596>
23. Solymossi B, Heltai K, Majoros Zs, et al. Occurrence of the new category of heart failure with improved ejection fraction (HFimpEF) during one-year follow-up of patients in the Hungarian Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2022; 46: 3–282, P46.
24. Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H. Universal Definition and Classification of Heart Failure. *J Card Fail* 2021. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2115>
25. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019; 393: 61–73. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32484-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32484-x)
26. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* 2022; 400: 1938–52. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)02076-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)02076-1)
27. Berg DD, Jhund PS, Docherty KF, et al. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 499–507. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.7585>
28. Shen L, Jhund PS, Docherty KF, et al. Accelerated and personalized therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 2022; 43: 2573–87. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac210>
29. 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: 872–81. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2206>
- 30.** Bohm M, Anker SD, Butler J, et al. Empagliflozin Improves Cardiovascular and Renal Outcomes in Heart Failure Irrespective of Systolic Blood Pressure. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 1337–48. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.049>
- 31.** Serenelli M, Jackson A, Dewan P, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists, Blood Pressure, and Outcomes in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2020; 8: 188–98. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.09.011>
- 32.** Rouleau JL, Roecker EB, Tendera M, et al. Influence of pretreatment systolic blood pressure on the effect of carvedilol in patients with severe chronic heart failure: the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1423–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.11.037>
- 33.** Muk B, Szabo B, Dekany M, et al. Changes in systolic blood pressure, pulse pressure and proportional pulse pressure in the effect of optimal medical therapy in a real-life patient population with severe systolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 161.
- 34.** Damman K, Valente MA, Voors AA, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 35: 455–69. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf386>
- 35.** Ortiz A, Navarro-Gonzalez JF, Nunez J, et al. The unmet need of evidence-based therapy for patients with advanced chronic kidney disease and heart failure: Position paper from the Cardiorenal Working Groups of the Spanish Society of Nephrology and the Spanish Society of Cardiology. *Clin Kidney J* 2022; 15: 865–72. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab290>
- 36.** Heywood JT, Fonarow GC, Yancy CW, et al. Influence of renal function on the use of guideline-recommended therapies for patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1140–6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.12.016>
- 37.** Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation* 2021; 143: 298–309. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.050391>
- 38.** Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436–46. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2024816>
- 39.** Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 489–98. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.02.004>
- 40.** Muk B, Dekany M, Nyolczas N, et al. Long term mineralocorticoid-receptor antagonist treatment in patients managed at a heart failure outpatient clinic. *European Journal of Heart Failure* 2012; Supplements (11): S39.
- 41.** Nyolczas N, Dekany M, Muk B, et al. Combination of Hydralazine and Isosorbide-Dinitrate in the Treatment of Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1067: 31–45. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2017\\_112](https://doi.org/10.1007/5584_2017_112)
- 42.** Collins AJ, Pitt B, Reaven N, et al. Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. *Am J Nephrol* 2017; 46: 213–21. <https://doi.org/10.1159/000479802>
- 43.** Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, et al. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018; 4: 180–8. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pyy015>
- 44.** 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: 1169–86. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1531>
- 45.** Shen L, Kristensen SL, Bengtsson O, et al. Dapagliflozin in HF-rEF Patients Treated With Mineralocorticoid Receptor Antagonists: An Analysis of DAPA-HF. *JACC Heart Fail* 2021; 9: 254–64. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.11.009>
- 46.** Desai AS, Vardeny O, Claggett B, et al. Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 79–85. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4733>
- 47.** Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451–61. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107038>
- 48.** Ferreira JP, Zannad F, Butler J, et al. Empagliflozin and serum potassium in heart failure: an analysis from EMPEROR-Pooled. *Eur Heart J* 2022; 43: 2984–93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac306>
- 49.** McDonagh TA, Blue L, Clark AL, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Association Standards for delivering heart failure care. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 235–41. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq221>
- 50.** Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018; 391: 572–80. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32520-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32520-5)
- 51.** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 2117–28. <https://doi.org/10.1056/nejmc1600827>
- 52.** Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2019; 380: 347–57. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1812389>
- 53.** Khan MS, Usman MS, von Haehling S, et al. Ferric carboxymaltose for the treatment of iron-deficient heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2020; 7: 3392–400. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13146>
- 54.** Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1505–35. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1236>
- 55.** Banfi-Bacardi F, Muk B, Pilecky D, et al. The Optimization of Guideline-Directed Medical Therapy during Hospitalization among Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in Daily Clinical Practice. *Cardiology* 2023; 148: 27–37. <https://doi.org/10.1159/000528505>
- 56.** Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure* 2019; 21: 137–55. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1369>
- 57.** Mullens W, Dauw J, Martens P, et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med* 2022; 387: 1185–95. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2203094>
- 58.** Trulls JC, Morales-Rull JL, Casado J, et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J* 2023; 44: 411–21. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac689>
- 59.** Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 337–41. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1402>