

# Az új jelszó a csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség bázisterápiájában: ASAP!

Kovács Árpád

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Intézet,  
Kardiológia Tanszék, Debrecen



A szerző  
video-összefoglalója

Levelezési cím:

Dr. Kovács Árpád, PhD, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Intézet, Kardiológia Tanszék  
4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22. E-mail: kovacs.arpad@med.unideb.hu

A csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval ( $\leq 40\%$ ) járó szívelégtelenség (HFrEF) gyógyszeres kezelése fordulóponthoz érkezett. Az irányelv ajánlása alapján a bázisterápia jelenleg renin-angiotenzin rendszer (RAS) gátló, nátrium-glükóz-kotranszporter-2- (SGLT2-) gátló, mineralokortikoid-receptor-antagonista (MRA) és béta-blokkoló (BB) kezelés. RAS-gátlóként primeren ugyan angiotenzinkonvertáló enzimgátló (ACEi) vagy intolerancia esetén angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) javasolt, de az evidenciák alapján a sacubitril/valsartan (ARNi) kombináció a mindinkább preferálandó választás. Mindazonáltal, az ACEi/ARB/ARNi-t, az SGLT2-gátlót, az MRA-t és a BB-t együtt adva érhető el a legnagyobb terápiás előny. Lényeges, hogy nincs hierarchia vagy preferencia ezen 4 gyógyszercsoport között. Fontos hangsúlyoznunk a kórházi kezelés során indított és beállított bázisterápia prognosztikai jelentőségét. Ebben a beteg klinikai profilja a mérvadó, de SGLT2-gátlóval gyakorlatilag minden fenotípus esetén ideális indítani. Kulcskérdés a terápia ütemezése is, ugyanis ARNi és SGLT2-gátló kezeléssel már 2-4 hét alatt szignifikáns klinikai előny érhető el. Nem elfogadható tehát hónapokig titrálni a négyes bázisterápiát. Az új jelszó az „ASAP”, azaz akcelerált stratégia a prognózisért, ami azt jelenti, hogy a lehető leghamarabb („as soon as possible”) állítsuk be az ACEi/ARB/ARNi, SGLT2-gátló, aldosteronantagonista (azaz MRA) és pulzuscsökkentő (azaz BB) kezelés kombinációját (*grafikus absztrakt*).

**Kulcsszavak:** HFrEF, gyors titrálás, ARNi, SGLT2-gátló

## The new slogan in the baseline pharmacological therapy of heart failure with reduced ejection fraction: ASAP!

Pharmacological management of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) has reached a turning point. Guideline-directed medical therapy involves renin-angiotensin system (RAS) inhibitor, sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) and beta-blocker (BB) therapy. Although angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or – if not tolerated – angiotensin receptor blocker (ARBs) is recommended as RAS inhibitors in the first place, evidence suggests that sacubitril/valsartan (ARNi) is the increasingly preferred choice. However, the greatest therapeutic benefit is achieved when the 4 agents are given together. Of note, there is no hierarchy or preference between the drugs. It is important to emphasise the prognostic importance of optimal medical therapy initiated and adjusted during hospitalisation. In this regard, patient's clinical profile is the determining factor, but starting with an SGLT2 inhibitor is ideal for all phenotypes. The timing of therapy is also a key issue, as significant clinical benefit can be achieved in as little as 2-4 weeks with ARNi and SGLT2 inhibitor treatment. It is therefore unacceptable to titrate the baseline therapy for months. The keyword is „ASAP” that means the initiation and uptitration of the combination of ACEi/ARB/ARNi, SGLT2 inhibitor, aldosterone antagonist (i.e. MRA) and pulse reduction (BB) as soon as possible (*graphical abstract*).

**Keywords:** HFrEF, rapid titration, ARNi, SGLT2 inhibitor



**GRAFIKAI ABSZTRAKT – GRAPHICAL ABSTRACT.** Az új jelszó a HFrEF bázisterápiájában az „ASAP”, az akcelerált stratégia a prognózisért, tehát a lehető leghamarabb („as soon as possible”) állítsuk be az ACEi/ARB/ARNi, SGLT2-gátló, aldoszteronantagonista (azaz MRA) és pulzuscsökkentő (azaz béta-blokkoló) kezelés kombinációját. ACEi: angiotenzinkonvertáló enzimgátló; ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló; ARNi: angiotenzinreceptor/nepirilizin-inhibitor; HFrEF: csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval ( $\leq 40\%$ ) járó szívelégtelenség; MRA: mineralokortikoid-receptor-antagonista; SGLT2: nátrium-glükóz kotranszporter-2

## Bevezetés

A csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval ( $\leq 40\%$ ) járó szívelégtelenség (HFrEF) gyógyszeres kezelése fordulóponthoz érkezett. Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) érvényben lévő, 2021-es ajánlása szakított a korábban alkalmazott hierarchikus, lépcsőzetes bevezetés elvével és új, „betegségmódosító gyógyszerek” beépítésével immáron 4 gyógyszer(csoport) együttes adását helyezi előtérbe (1). Ha nincs kontraindikáció vagy intolerancia, akkor minden panaszos (NYHA II–IV. funkcionális stádiumú) HFrEF-betegnek a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a halálozás csökkentése céljából I.A evidenciával ajánlott angiotenzinkonvertáló enzimgátló (ACEi), béta-blokkoló (BB), mineralokortikoid-receptor-antagonista (MRA) és nátrium-glükóz-kotranszporter-2- (SGLT2-) gátló-kezelés. Angiotenzinreceptor/nepirilizin-inhibitor (ARNi) sacubitril/valsartan kombináció alkalmazása jelenleg csak I.B indikációval javasolt ACEi helyettesítésére optimális gyógyszeres terápia ellenére is panaszos HFrEF-betegek esetében. Érdekes és fontos különbség, hogy a legfrissebb amerikai ajánlásban már az ARNi, és nem az ACEi az elsőként választandó szer (2). Angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) szintén I.B indikációval javasolt ACEi- vagy ARNi-intolerancia esetén. Mindazonáltal, jelenleg a renin-angiotenzin rendszer (RAS) gátló, BB, MRA és SGLT2-gátló kombináció jelenti a HFrEF bázisterápiájának 4 alappillért, ahol a 4 egyenrangú, elsővonalbeli szer már kezdő dózissal alkalmazása is jelentős terápiás hatással bír (3). Fontos azt látni, hogy az új terápia hozzáadása sokkal nagyobb előnnyel jár, mint a meglévő titrálása. A korábban is I.A evidenciával indikált ACEi, BB és MRA alkalmazásában lényeges változás nincs. Ugyanakkor, egy alapvető kérdés a négyes terápia bevezetésének az ütemezése. A korábbi szemlélet nagy hátránya (volt), hogy az I.A ajánlású szerek konvencionális, egymásra épülő kezelési stratégiája több mint 6 hónapig is eltarthat. Az elmúlt években felhalmozódott evidenciák alapján

viszont féléves késlekedés elfogadhatatlan és minél hamarabb el kell érni a 4 szerből álló, maximálisan tolerálható dózissal bázisterápiát (ld. grafikus absztrakt), ugyanis ez prognosztikai jelentőséggel bír (1). A modern szemlélet sarokköveinek bemutatásával jelen összefoglaló közlemény célja egy könnyen érthető és a gyakorlatban is gyorsan elsajátítható üzenet megfogalmazása volt.

## A gyors titrálás szerepe

Ebben a tekintetben a STRONG-HF (4) volt az első prospektív, randomizált vizsgálat, amelyben akut kardiális dekompenzációt követően hasonlították össze a néhány hét alatt feltitrált, maximális dózissal 3-as (RAS-gátló, BB és MRA) kombinációt, majd szoros követést, illetve a helyi gyakorlat szerint alkalmazott általános kezelést. Ez olyan 18–85 éves, akut szívelégtelenség miatt hospitalizált betegek összehasonlítását jelentette, akik nem részesültek az ajánlásoknak megfelelő, maximális dózissal bázisterápiában. A szívelégtelenség miatti rehospitalizáció vagy összehalálozás 180 nap után alacsonyabb volt az intenzifikált terápia beállításával. Fontos kiemelni, hogy a vizsgálatot idő előtt megszakították az intenzifikált titrálású ág szignifikánsan nagyobb klinikai előnye miatt, ahol 90 nap után a betegek nagyobb aránya részesült maximális dózissal RAS-gátló, BB- és MRA-kezelésben. Ezzel együtt, 90 nap elteltével, a hemodinamikai státusz is kedvezőbb lett és az NT-proBNP-szint is alacsonyabb értéket mutatott az intenzív titrálási stratégiával.

## Az ARNi alkalmazásának jelentősége

De hogyan illeszkednek az új, betegségmódosító gyógyszerek (ARNi- és SGLT2-gátlók) ebbe a rapid titrálási stratégiába? Akut dekompenzáció után stabi-

lizált HFrEF-betegnél a RAS-gátló terápiák közül ARNi-val kezdeni biztonságos és a betegek megfelelően tolerálják (5). ARNi használata esetén a vesefunkció és a szérumkálium-szint, valamint a hemodinamikai státusz szoros követése szükséges, de ezek közel sem olyan mértékű korlátozó tényezők, mint amennyire az a napi gyakorlatból kitűnik (6). A PARADIGM-HF-vizsgálatban a vesefunkció romlása és a hyperkalaemia előfordulása kevésbé volt gyakori ARNi-val, mint enalaprilrel. Azt gondolhatnánk, hogy MRA-val együtt adva ez azonban valós veszély. Éppen ellenkezőleg, az MRA-kezelés mellé adott ARNi csökkentheti a hyperkalaemia kockázatát, hiszen a PARADIGM-HF-vizsgálatban a hyperkalaemia hajlam éppen az MRA mellé adott enalapril ágon volt a nagyobb. Továbbá, a hipotónia valóban gyakrabban jelentkezik ARNi-val, de ez önmagában nem lehet magyarázat a terápia felfüggesztésére vagy a céldózis redukciójára. Végül azt a pozitív hatást sem szabad elfelejtenünk, hogy az ARNi bevezetésével szükség lehet a kacsdiuretikumok dózisának csökkentésére. A PIONEER-HF-vizsgálatban (7) enalaprilrel összehasonlítva, rövid idővel a HFrEF akut dekompenzációját követően indított ARNi már 8 hét után szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette az NT-proBNP-szintet. Lényeges eltérés a PARADIGM-HF-vizsgálattal szemben, hogy itt a betegek jelentős része korábban nem részesült RAS-gátló kezelésben, de a korábbi RAS-gátló kezelés megléte vagy hiánya pontosan ugyanolyan pozitív kimenetelre vezetett. Fontos továbbá, hogy arányaiban az NT-proBNP-szint korai csökkenésének mértéke 1 hét elteltével volt a legnagyobb. A biztonságosság szempontjából a vesefunkció, a szérumkálium-szint, a vérnyomás és az angioödéma tekintetében nem volt különbség. A szívelégtelenség miatti hospitalizációban elért előny már 30 nappal a randomizáció után megmutatkozott és 39%-os csökkenést ért el 8 hét elteltével. Hasonlóképpen, a PROVE-HF-vizsgálatban (8) az ARNi bevezetésének hatására az NT-proBNP-csökkenés korán, már az első vizit során kimutatható volt, amikor a betegek többsége még csak a legalacsonyabb dózist kapta. Ez az NT-proBNP-csökkenés 12 hónapot követően is tartósan bizonyult, amihez reverz bal kamrai remodelláció és javuló funkcionális mitralis regurgitáció társult. Az NT-proBNP-csökkenés és a reverz remodelláció pedig szoros összefüggést mutat a mortalitással. Valószínűleg ez a reverz remodelláció is hozzájárul az ARNi kamrai ritmuszavarokat és hirtelen szívhalált csökkentő hatásához.

### Az SGLT2-gátlók helye a bázisterápiában

ARNi és SGLT2-gátló alkalmazásával már 2-4 hét elteltével kemény végpontokban mérhető előny érhető el. A DAPA-HF-vizsgálatban a dapagliflozin csökkentette a HFrEF-betegek progressziójának és halálzásának

a kockázatát. Világossá vált az is, hogy a dapagliflozin konzisztens pozitív hatása független az alkalmazott eszközös kezelésétől, a gyógyszeres terápia összetételétől (RAS-gátló, BB, MRA, ARNi, ivabradin) vagy dózistól (9). Hasonlóképpen, az empagliflozin csökkentette a kardiovaszkuláris halálozás vagy szívelégtelenség miatti hospitalizáció rizikóját és lassította az eGFR-csökkenést az ARNi-kezeléstől függetlenül (EMPEROR-Reduced). Az EMPULSE-vizsgálatból kiderült, hogy az empagliflozin biztonságosan és hatékonyan indítható újkeletű akut HFrEF vagy krónikus HFrEF dekompenzációja miatt kezelt és stabilizált betegeknél is. A DAPA-HF-vizsgálatban a betegek 7%-a, míg az EMPEROR-Reduced-vizsgálatban már a betegek 19,5%-a részesült ARNi-kezelésben. Ezek az eredmények is amellet szólnak, hogy az SGLT2-gátlók társuló diabétesztől és a klasszikus HFrEF-kezelésektől mechanisztikusan függetlenül és azokat kiegészítő módon hatnak. Tehát nem azt kell eldöntenünk, hogy ARNi-t vagy SGLT2-gátlót válasszunk, hanem a 2 szer együttes adásában kell gondolkoznunk. Egyfelől ugyanis a DAPA-HF elemzéséből is kiderült, hogy az SGLT2-gátlás addicionális hatása az ARNi-t is magában foglaló optimalizált hármas kombinációjú neurohormonális blokádon felül jelentkezik (9). Másfelől pedig a DAPA-HF és az EMPEROR-Reduced metaanalízise is kimutatta, hogy az SGLT2-gátló terápia előnye összemérhető az ARNi-val kezelt és az ARNi-val nem kezelt betegek esetében (10).

### A betegek profiljához igazított kezelés jelentősége

Az időzítéssel szorosan összefügg a hospitalizáció során indított kezelés jelentősége (11). A kórházi kezelés során indított négyes „betegségmódosító” terápia már 30 napon belül klinikailag szignifikáns előnnyel jár. Ennek elmaradása vagy késlekedése viszont növeli a halálozás és a progresszió kockázatát. Másfelől, a kórházi kezelés során indított és optimalizált terápia esetén valószínűbb, hogy a beteg a saját profilja szerint lesz kezelve, aki jobban tolerálja, illetve nagyobb eséllyel váltja ki és szedi a gyógyszereket (adherencia és compliance). Összességében tehát ezzel a hatékony, betegközpontú stratégiával valószínűbb, hogy a beteg „otthon lesz” és „túlél”.

Egyes javaslatok alapján (12) a stabil HFrEF-beteg kezelését érdemes BB-vel és SGLT2-gátlóval kezdeni. Ennek a stratégiának az lehet az előnye, hogy a BB csökkenti a hirtelen szívhalál rizikóját, míg az SGLT2-gátló segíthet átlendülni a BB okozta esetleges átmeneti állapotromláson. Egy hemodinamikailag stabil betegnél 1-2 hét múlva a következő lépés az ARNi bevezetése. További 1-2 hét múlva, amennyiben a szérumkálium-szint és a vesefunkció engedi, a 3. lépés az MRA indítása, amelynek a tolerálhatóság-

gát növeli az addigra már alkalmazott SGLT2-gátló és ARNi-kezelés. Mindazonáltal, a négyes terápia gyors bevezetésének a stratégiája a beteg profiljától függően egyéneként eltérhet, ezért gyakran individualizált algoritmusokat kell használnunk. Ezzel kapcsolatban konkrét ajánlás még nem jelent meg, de a beteg társbetegségeit és hemodinamikai státuszát mindig figyelembe kell venni (13), különös tekintettel a vérnyomásra (tünetes hipotónia), a szívfrekvenciára (60/min alatt vagy 70/min felett), a fennálló pitvarfibrillációra és a társuló veseelégtelenségre (eGFR <30 vagy >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Az eurolémia elérése érdekében hasonlóképpen fontos a congestio felmérése és a diuretikus terápia beépítése is.

### Az SGLT2-gátlók aktuális szerepe

A congestio megnehezít(het)i a kívánt bázisterápia elindítását és megfelelő titrálását, az SGLT2-gátlók viszont könnyedén beépíthetők az ideális kezelésbe. Az SGLT2-gátlók tulajdonképpen minden fenotípusban első szerként szerepelnek, sőt, megkönnyítik a többi szer bevezetését is. SGLT2-gátlóval kezdeni ideális választás hipotónia és hyperkalaemia kockázata esetén és megkönnyíti az MRA bevezetését is. Ha a beteg volumenterhelt, akkor is előnyös SGLT2-gátlóval kezdeni. Az SGLT2-gátlók testesítik meg leginkább az ideális szívelégtelenség gyógyszer ismérveit, hiszen biztonságosak, jól tolerálhatóak, naponta egyszer alkalmazandók, a céldózist egy lépésben elérjük, adagolásuk nem igényel titrálást, nem okoznak érdemi vérnyomáscsökkenést, bradycardiát, hyperkalaemiát, tartós vesefunkció-romlást (14).

Az SGLT2-gátlók ideális szerek új keletű HFrEF vagy szívelégtelenség miatti hospitalizáció gyógyszeres kezelésében, amelyek placebohoz képest mindössze 2-4 hét alatt már statisztikai előnyt érnek el és a hatékonyságuk additív, azaz független az alkalmazott háttérterápiától (15). A DAPA-HF-vizsgálatban az elsődleges végpont (romló szívelégtelenség vagy kardiovaszkuláris halálozás) tekintetében a dapagliflozin alkalmazása a randomizációtól eltelt 28 nap után statisztikai előnnyel járt. Az EMPEROR-Reduced-vizsgálatban az empagliflozin már 12 nap alatt csökkentette a halálozás vagy romló szívelégtelenség kockázatát. Továbbá, empagliflozin mellett kevésbé kellett intenzifikálni a diuretikus kezelést és javult a funkcionális stádium, ami 4 hét elteltével statisztikai különbséget mutatott. Mindezen gyors, jelentős klinikai hatásokat 3-4 hónap elteltével a betegek kimutatható életminőségbeli javulása is követte. A rendelkezésre álló adatok egyöntetűen a dapagliflozin vagy empagliflozin korai használatát támogatják, a neurohormonális támadáspontú egyéb szereket követő bevezetés helyett. Az így elérhető, kemény végpontokban mérhető előnyt a legújabb me-

taanalízisek is alátámasztják. Az összehalálozás, valamint a kardiovaszkuláris halálozás és szívelégtelenség miatti hospitalizáció együttese csökkentésében az ARNi, BB, MRA és SGLT2-gátló négyes kombináció bizonyul a legerősebbnek. Számszerűsítve, placebohoz képest 61%-os relatív mortalitás csökkenés érhető el ezzel a négyes kombinációval, ami egy 65–70 éves HFrEF-beteg életét átlagosan 5 évvel képes meghosszabbítani (16, 17). HFrEF-betegeken végzett, 6 kulcsfontosságú vizsgálat összehasonlító modellezése alapján az SGLT2-gátlóval indított, betegre optimalizált gyógyszerbevezetési stratégiával érhető el a legnagyobb klinikai előny (18). Alternatív gyógyszereléssel az SGLT2-gátló – MRA – ARNi – BB szekvencia a legerősebb a szívelégtelenség miatti hospitalizáció vagy kardiovaszkuláris halálozás csökkentésére, míg az SGLT2-gátló – MRA – BB – ARNi sorrend a legjobb az összehalálozás csökkentésére. Ez a konvencionális kezeléshez képest azt jelenti, hogy 1 év után 47 szívelégtelenség miatti hospitalizáció vagy kardiovaszkuláris halál és 14 bármely okú halál előzhető meg, ha SGLT2-gátlóval kezdjük a kezelést. A legfrissebb, nagy esetszámú, valós élet adatok azonban sajnos azt mutatják, hogy az új típusú készítmények, különösen az SGLT2-gátlók kerülnek beépítésre legkésőbb, miközben 1 év elteltével az SGLT2-gátlókat hagyják el legkevésbé és – az SGLT2-gátlók alkalmazásából adódóan is – ez a gyógyszercsoport van leginkább céldózison (19). Ezekből a megfigyelésekből az a téves koncepció rajzolódik ki, hogy az SGLT2-gátlókra sokan még mindig úgy tekintenek, mint a konvencionális stratégiára nem javuló betegek addicionális kezelése, nem pedig a HFrEF bázisterápiájának egyik alappillére (3).

### Következtetések

Napjainkban már kellő bizonyíték szól amellett, hogy a 4 stratégiai gyógyszert minél hamarabb be kell állítani annak érdekében, hogy korai és tartós csökkenést érjünk el a mortalitásban, a szívelégtelenség miatti hospitalizációban és a tünetekben (20). Az új jelszó a HFrEF bázisterápiájában tehát „ASAP”, azaz akcelerált stratégia a prognózisért, ami azt jelenti, hogy a lehető leghamarabb („as soon as possible”) állítsuk be az ACEi/ARB/ARNi, SGLT2-gátló, aldosteronantagonista (azaz MRA) és pulzuscsökkentő (azaz BB) kezelés kombinációját (ld. grafikus absztrakt). Az intenzifikált terápia bevezetés tekintetében alapos okkal várható az európai irányelv aktualizálása is. Magyarországon a szívelégtelen betegek gondozásában részt vevő szakmai közeg felkészült és ismeri a prognosztikai jelentőségű, legújabb gyógyszeres kezelési stratégiát. Remélhetőleg ehhez az indikációs és támogathatósági feltételek is hamarosan fel fognak zárközni.

**Irodalom**

1. 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; 42(36): 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145(18): e876–e894. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001062>
3. Straw S, McGinlay M, Witte KK. Four pillars of heart failure: contemporary pharmacological therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Open Heart* 2021; 8(1): e001585. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001585>
4. 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(10367): 1938–1952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02076-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02076-1)
5. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. 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/ehj.1498>
6. Docherty KF, Vaduganathan M, Solomon SD, et al. Sacubitril/Valsartan: Nephrolysin Inhibition 5 Years After PARADIGM-HF. *JACC Heart Fail* 2020; 8(10): 800–810. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.06.020>
7. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-Nephrolysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2019; 380(6): 539–548. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851>
8. Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA* 2019; 322(11): 1085–1095. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.12821>
9. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J* 2020; 41(25): 2379–2392. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa183>
10. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020; 396(10254): 819–829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9)
11. Greene SJ, Butler J, Fonarow GC In-hospital initiation of quadruple medical therapy for heart failure: making the post-discharge vulnerable phase far less vulnerable. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(1): 227–229. <https://doi.org/10.1002/ehj.2382>
12. McMurray JJV, Packer M. How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction?: A Redefinition of Evidence-Based Medicine. *Circulation* 2021; 143(9): 875–877. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052926>
13. 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): 872–881. <https://doi.org/10.1002/ehj.2206>
14. Habon T, Sepp R. *Cardiologia Hungarica* 2022; 52: 122–129. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2022.52.2.122>
15. Tomasoni D, Fonarow GC, Adamo M, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors as an early, first-line therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(3): 431–441. <https://doi.org/10.1002/ehj.2397>
16. 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(10244): 121–128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30748-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30748-0)
17. 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(2): 73–84. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.09.004>
18. Shen L, Jhund PS, Docherty KF, et al. Accelerated and personalized therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 2022; 43(27): 2573–2587. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac210>
19. Savarese G, Kishi T, Vardeny O, et al. Heart Failure Drug Treatment-Inertia, Titration, and Discontinuation: A Multinational Observational Study (EVOLUTION HF). *JACC Heart Fail* 2023; 11(1): 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.08.009>
20. Bauersachs J. Heart failure drug treatment: the fantastic four. *Eur Heart J* 2021; 42(6): 681–683. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1012>