

UDK 616.12-008.46-085"2021"
COBISS.SR-ID 66094857

PROMENA PARADIGME U LEČENJU HRONIČNE SRČANE INSUFICIJENCIJE PO ESC VODIČU 2021 -NOVI INOVATIVNI LEKOWI U FOKUSU

Dušan Bastać (1), Zoran Joksimović (1), Snežana Pavlović (2), Mila Bastać (3), Anastasija Raščanin (1), Igor Đorđioski (4)

(1) INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ", ZAJEČAR; (2) SPECIJALISTIČKA ORDINACIJA ZA INTERNU MEDICINU „DR PAVLOVIĆ KARDIOLOGIJA“ BEOGRAD; (3) MEDSCAN TADIĆ DIJAGNOSTIKA, ZAJEČAR; (4) ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR

Sažetak: Medicinska, prvenstveno medikamentozna terapija koja je usmerena Novim ESC vodičem odnosno smernicama za pacijente sa srčanom insuficijencijom (HF) donosi značajne novine i promenu paradigme lečenja, od stepenastog uvođenja lekova prema istovremenom uvođenju 5 glavnih klasa lekova. Lečenje srčane insuficijencije sa sniženom ejeckionom frakcijom leve komore (HFrEF) i simptomima klase II-Njujorškog udruženja za srce (NYHA)-dispnea pri većem naporu i viših klasa, sada uključuje inhibitor angiotenzinskih receptora neprilizina (ARNI) kao zamenu za inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEI). Druga značajna inovacija je dodavanje SGLT-2 inhibitora (SGLT2i = inhibitori kotransportera-2 natrijum-glukoznih kanala); SGLT2i: dapagliflozin ili empagliflozin su sada u prvoj liniji terapije za srčanu insuficijenciju, istovremeno sa uvođenjem betablokatora (BB), ACEI ili ARNI, inhibitorima mineralokortikotidnih receptora (MRA) i diuretika Henleove petlje pri retenciji tečnosti kao preporuka klase I. U terapiji srčane insuficijencije sa sniženom sniženom ejeckionom frakcijom leve komore (HFrEF) uveden je sakubitril-valsartan, kombinovani inhibitor neprilizina i angiotenzina (ARNI) koji je pokazao dodatno smanjenje KV mortaliteta i hospitalizacija zbog HFrEF u odnosu na ACE inhibitor enalapril. Dapagliflozin i empagliflozin vrše redukciju rizika kardiovaskularnog mortaliteta ili hospitalizacija zbog HF kod bolesnika sa HF i redukovanom ejeckionom frakcijom leve komore <40% (HFrEF) ali je empagliflozin nedavno pokazao efekat i kod HFpEF sa ejeckionom frakcijom od 40% do 65%.

Ključne reči: srčana insuficijencija, farmaceutski preparati, ejeckiona frakcija leve komore, atrijalna fibrilacija, kardiomiopatije, hipertenzija, bolesti bubrega, infarkt miokarda, miokarditis, natriuretski peptid

Prikazane su ključne tačke iz Vodiča Evropskog kardiološkog društva (ESC) za dijagnozu i lečenje akutne i hronične srčane insuficijencije (HF) iz 2021 [1] ali i neki stavovi iz vodiča ACC/AHA iz 2022 [2]: 49% je revidirana u HF sa blago smanjenom EF (HFmEF). HF sa LVEF ≤40% ostaje HF sa smanjenom EF (HFrEF), a HF sa LVEF ≥50% ostaje HF sa očuvanom EF (HFpEF).
Nomenklatura Srčane insuficijencije (HF) sa ejeckionom frakcijom leve komore (LVEF) od 41-

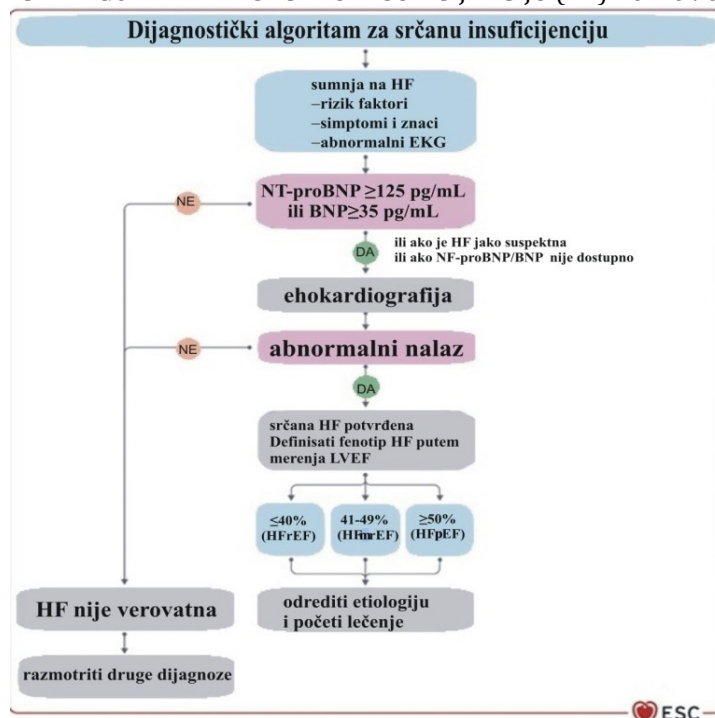
Tabela 1. Nomenklatura Srčane insuficijencije (HF) iz ESC vodiča 2021

Tip HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
KRITERIJUMI	1	simptomi ± znaci	simptomi ± znaci
	2	LVEF ≤ 40%	LVEF 41-49%
	3	-	-
			Objektivni dokazi srčane strukturne i/ili funkcionalne abnormalnosti sa prisustvom dijastolne disfunkcije /povišenog pritiska punjenja leve komore, uključujući povišene natriuretske peptide (NT-pro BNP, BNP)

Svim pacijentima sa suspektom HF treba uraditi: elektrokardiogram, transtorakalni ehokardiogram, RTG thoraksa (pluća i srca), kompletnu krvnu sliku, ureu, kreatinin, elektrolite, tiroidne hormone, glikozilirani hemoglobin (HbA1c), lipidni status, analize gvoždja i B-tip natriuretskog peptida (BNP/NT-proBNP). Magnetna rezonanca srca se

preporučuje kod pacijenata sa lošim akustičnim prozorom za ultrazvuk srca ili kod pacijenata sa sumnjom na infiltrativnu kardiomiopatiju, amiloidozu hemohromatozu, dilatacionu kardiomiopatiju sa nekompakcijom leve komore ili miokarditis [1]. Novi dijagnostički algoritam za srčanu insuficijenciju (HF) je prikazan na slici 1.

SLIKA 1. DIJAGNOSTIČKI ALGORITAM ZA SRČANU INSUFICIJENCIJU (HF) PO NOVOM ESC VODIČU 2021



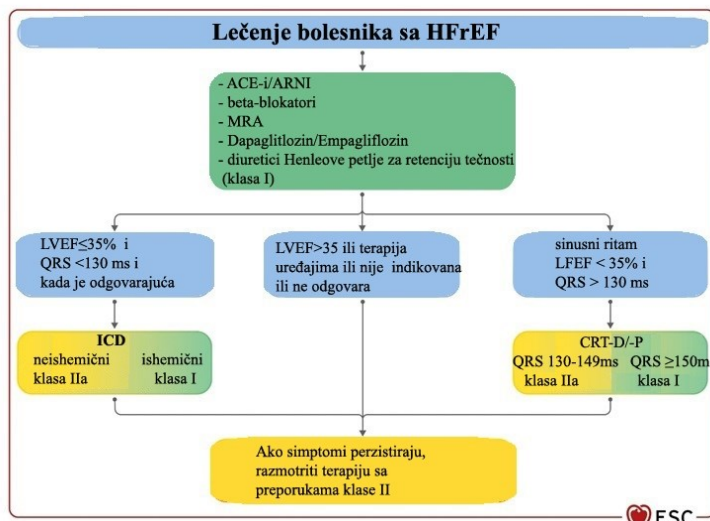
LEGENDA: Srčana insuficijencije sa sniženom ejekcionom frakcijom leve komore (HFrEF)
srčane insuficijencije sa blago sniženom ejekcionom frakcijom leve komore (HFmrEF)
srčane insuficijencije sa očuvanom ejekcionom frakcijom leve komore (HFpEF)
Preuzeto sa: www.escardio.org/guidelines (doi: 10.1093/eurheartj/ehab368)

Medicinska, prvenstveno medikamentozna terapija koja je usmerena Novim ESC vodičem odnosno smernicama za pacijente sa srčanom insuficijencijom (HF) sa sniženom ejekcionom frakcijom (HFrEF) donosi značajne novine i promenu paradigme lečenja, od stepenastog uvodjenja lekova prema istovremenom uvodjenju 5 glavnih klasa lekova.

Lečenje srčane insuficijencije sa sniženom ejekcionom frakcijom leve komore (HFrEF) i simptomima klase II-Njujorškog udruženja za srce (NYHA)-dispnea pri većem

naporu i viših klasa, sada uključuje inhibitor angiotenzinskih receptora neprilizina (ARNI) kao zamenu za inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEI). Druga značajna inovacija je dodavanje SGLT-2 (Natrium-glukoza Kotransporter-2) inhibitora, dapagliflozin ili empagliflozina u prvoj liniji terapije za srčanu insuficijenciju, istovremeno sa uvodjenjem betablokatora, ACEI ili ARNI, inhibitorima mineralokortikotidnih receptora i diuretika Henleove petlje pri retenciji tečnosti kao preporuka klase I. (slika 2)

Slika 2. Lečenje bolesnika sa SRČANOM INSUFICIJENCIJOM SA SNIŽENOM EJEKCIJOM FRAKCIJOM (HFrEF) po ESC vodiču iz 2021



Legenda ACE-I = inhibitor enzima koji konvertuje angiotenzin; ARNI = inhibitor angiotenzinskog receptora-neprilizina; ARB = blokator angiotenzinskih receptora; BB = beta-blokator; CRT-D = pejsmejker za resinhronizacije srca sa defibrilatorom; CRT-P = pejsmejker za resinhronizacije srca; Preuzeto sa: www.escardio.org/guidelines (doi: 10.1093/eurheartj/ehab368)

Antagonisti ekcesivne neurohumoralne aktivacije, blokatori beta adrenergičkih receptora i antagonisti renin-angiotenzin-aldosteron sistema su u brojnim kliničkim randomizovanim studijama pokazali smanjenje KV mortaliteta u HFrEF i već duže vreme su osnovna terapija srčane insuficijencije. Ovi lekovi su postigli sledeće povoljne efekte: usporenje progresije remodelovanja leve komore, smanjenje tegoba, popravljavanje podnošenja napora i kvaliteta života u svim simptomatskim kategorijama od NYHA klase II do NYHA klase IV. Eplerenon kao selektivni antagonist mineralokortikoidnih receptora aldosterona je preporučen za NYHA II klasu, dok za teže bolesnike klasa III-IV uz betablokator i ACEI ili sartane, treba dodati neselektivni antagonist mineralokortikoidnih receptora aldosterona spironolacton, uz već predhodnu indikaciju za akutni infarkt miokarda (uz betablokator). Kod dekompenzovanih pacijenata sa izraženom kongestijom diuretici Henleove petlje ostaju stub terapije.

U terapiji srčane insuficijencije sa smanjenom LVEF (HFrEF) uveden je još u predhodnim ESC smernicama iz 2016. godine sakubitril-valsartan, kombinovani inhibitor neprilizina i angiotenzina (ARNI) koji je pokazao dodatno smanjenje KV mortaliteta i

hospitalizacija zbog HFrEF u odnosu na ACE inhibitor enalapril.

Dapagliflozin i empagliflozin vrše redukciju rizika kardiovaskularnog mortaliteta ili hospitalizacija zbog HF kod bolesnika sa HF i redukovanom ejectionom frakcijom leve komore < 40% (HFrEF) [1] ali i empagliflozin je nedavno pokazao efekat i kod HFpEF sa ejectionom frakcijom do 65% [2].

Kod pacijenata sa simptomima HFrEF i NYHA klase II do III, preporučuje se primena ARNi za smanjenje morbiditeta i mortaliteta (klasa 1A) [3-7].

Kod pacijenata sa prethodnim ili trenutnim simptomima hronične HFrEF, upotreba ACEi je korisna za smanjenje morbiditeta i mortaliteta kada primena ARNi nije izvodljiva (klasa 1A) [8-15].

Kod pacijenata sa prethodnim ili trenutnim simptomima hronične HFrEF koji su netolerantni na ACEi zbog kašlja ili angioedema i kada upotreba ARNi nije izvodljiva, preporučuje se upotreba ARB-a za smanjenje morbiditeta i mortaliteta [16-20].

Kod pacijenata sa prethodnim ili trenutnim simptomima hronične HFrEF, kod kojih uvodjenje ARNi nije izvodljivo, lečenje sa ACEi ili ARB daje visoku ekonomsku isplativost [2,21-27].

ARNi je kontraindikovano davati istovremeno sa ACEi ili u roku od 36 sati od poslednje doze ACEi, niti pacijentima sa angioedemom u anamnezi.

Preporuke za davanje empagliflozina i dapagliflozina koji vrše redukciju kardiovaskularnog mortaliteta ili hospitalizacija zbog HF kod bolesnika sa HF i redukovanom ejekcionom frakcijom leve komore <40% (HFrEF)

Kod pacijenata sa simptomatskom hroničnom HFrEF, SGLT2i se preporučuje za smanjenje hospitalizacije zbog HF i kardiovaskularnog mortaliteta, bez obzira na prisustvo dijabetesa tipa 2 [28,29] i tako uvedena terapija SGLT2i ima dobru ekonomsku opravdanost [30,31].

Preporuke za HF sa blago smanjenom EF (HFmrEF)

Kod pacijenata sa HFmrEF, SGLT2i može biti od koristi u smanjenju hospitalizacija od HF i kardiovaskularnog mortaliteta [32]. Među pacijentima sa trenutnim ili prethodnim simptomatskim HFmrEF (LVEF, 41%–49%), upotreba ARNi, ACEi ili ARB i MRA i beta blokatora zasnovanih na dokazima za HFrEF, mogu se smatrati adekvatnim za primenu za smanjenje rizika hospitalizacije od HF i kardiovaskularnog mortaliteta, posebno među pacijentima sa LVEF na donjem kraju ovog spektra [33-40].

Preporuke za HF sa očuvanom EF (HFpEF) prema ACC/AHA vodiču iz 2022 (ref 2)

1. Pacijentima sa HFpEF i hipertenzijom treba titrirati antihipertenzivne lekove kako bi se postigao ciljani krvni pritisak u skladu sa objavljenim smernicama kliničke prakse za prevenciju morbiditeta [41-43].

2. Kod pacijenata sa HFpEF, SGLT2 uinhibitori mogu biti od koristi u smanjenju hospitalizacija HF i kardiovaskularnog mortaliteta [44].
3. Kod pacijenata sa HFpEF, lečenje atrijalne fibrilacije (AF) može biti korisno za poboljšanje simptoma.
4. Kod odabranih pacijenata sa HFpEF, antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA) se mogu smatrati efikasnim za smanjenje hospitalizacija, posebno među pacijentima sa LVEF na donjem kraju ovog spektra [45-47].
5. Kod odabranih pacijenata sa HFpEF, upotreba ARB-a može se razmotriti za smanjenje hospitalizacija, posebno među pacijentima sa LVEF-om na donjem kraju ovog spektra [48,49].

Implantabilni kardioverter-defibrilatori (ICD) se preporučuju za primarnu prevenciju iznenadne srčane smrti kod simptomatske ishemijske ili neishemijske kardiomiopatije sa LVEF $\leq 35\%$ uprkos 3 meseca optimalne voičem usmerene terapije (GDMT-a) ako je očekivano preživljavanje >1 godine. ICD se ne preporučuje u roku od 40 dana od infarkta miokarda (MI) ili za pacijente sa simptomima NIHA klase IV koji nisu kandidati za napredne terapije.

Terapija srčane resinhronizacije pejsmejkerom (CRT) se preporučuje se za simptomatsku HFrEF sa EF $<35\%$ u sinusnom ritmu sa blokom leve grane snopa (LBBB) u trajanju od 150 ms uprkos GDMT. Takođe se preporučuje kod HFrEF sa EF $<35\%$ bez obzira na simptome ili trajanje srčane insuficijencije ako postoji atrioventrikularni (AV) blok visokog stepena sa potrebom za pejsmejkerom. (SLIKA 3)

SLIKA 3. Strateški pregled zbrinjavanje pacijenata sa srčanom insuficijencijom i sniženom ejakcionom frakcijom leve komore (HFrEF)



LEGENDA:

b.p.m = otkucaja u minuti; BTC = most do kandidata za transplantaciju; BTT = most do transplantacije srca; CABG = hirurško premošćavanje koronarnih arterija; CRT-D = pejsmejker za resinhronizacije srca sa defibrilatorom; CRT-P = pejsmejker za resinhronizacije srca; DT = definitivna terapija; ICD = implantabilni kardioverter-defibrilator; ISDN = izosorbid dinitrat; LBBB = blok leve grane Hisovog snopa; MCS = mehanička potpora cirkulacije; MV = mitralni zalistak; PVI = radiofrekventna izolacija plućnih vena; SAVR = hirurška zamena aortne valvule; SR = sinusni ritam; TAVI = transkateterska zamena aortne valvule; TEE MV repair = transkateterska rekonstrukcija MV od ivice do ivice.

Šifra boja za klase preporuke: zelena za klasu preporuke I; Žuta za klasu preporuke IIa. Na slici su prikazane opcije upravljanja sa preporukama klase I i IIa. Pogledati posebne tabele za one sa preporukama klase IIb. Preuzeto sa: www.escardio.org/guidelines (doi: 10.1093/eurheartj/ehab368)

Za HFmEF, preporučuju se diuretici za ublažavanje ili otklanjanje kongestije. ACE inhibitori/blokatori angiotenzin-receptora/ARNI/beta-blokatori/antagonisti mineralokortikoidnih receptora mogu se smatrati dodatnom terapijom za smanjenje mortaliteta i hospitalizacije (preporuka klase IIa).

Za pacijente sa srčanom insuficijencijom sa očuvanom ejakcionom frakcijom leve komore (HFpEF) preporučuje se dijagnostika i lečenje faktora koji doprinose nastanku srčane insuficijencije (hipertenzija, bolest bubrega, itd.) i upotreba diuretika. Nije dokazano da specifične

terapije smanjuju mortalitet kod HFpEF. Međutim, posle izlaska ESC vodiča (avgust 2021. godine) se pojavila nova registraciona studija Emperor-preserved [2], gde je empagliflozin pokazao popravljane kliničkog ishoda lečenja kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i očuvanom LVEF > 40%. Urađena je objedinjena analiza efekata empagliflozina 10 mg dnevno uz već postojeću medikamentoznu terapiju srčane insuficijencije na 9718 bolesnika studija Emperor-reduced i Emperor-Preserved. Ove dve studije su bile komparabilne tako da je dobijen širok spektar ejakcione frakcije leve komore od 25% do 65%. Studije su pokazale da

empagliflozin redukuje rizik hospitalizacije zbog srčane insuficijencije u širokom rangu vrednosti ejeckione frakcije do 65%, a jedno mu je efikasnost smanjena kod pacijenata sa LVEF>65%. Takođe je prisutan povoljan efekat empagliflozina na simptome i podnošenje napora konzistentno kod ejeckione frakcije manje od 65%. Daljom analizom je utvrđeno da veličina terapijskog odgovora na empagliflozin ne zavisi od veličine LVEF u rangu 25% do 65%, sa sličnom redukcijom rizika hospitalizacije zbog HF prema veličini LVEF u podgrupama <30%, te 40-50%, te u podgrupi sa očuvanom ejeckionom frakcijom leve komore >50%. Važna činjenica iz ovih studija je da empagliflozin smanjuje rizik pogoršanja glomerularne filtracije (GFR) u HF duž čitavog spektra ejeckione frakcije LVEF, kako sa redukovanom, blago redukovanom i očuvanom LVEF od 25% do 65% [2].

Za sve pacijente sa HF, preporučuje se upis u multidisciplinarni program HF, program kod kuće ili na klinici. Za prevenciju HF, preporuke klase I sačinjavaju: neophodan odgovarajući tretman hipertenzije, upotreba statina, kada je indikovana, SGLT2 inhibitori kod dijabetičara sa visokim rizikom za ili sa kardiovaskularnim oboljenjima i savetovanje prestanka, konzumiranja alkoholnih pića i droga i lečenje gojaznosti.

Za akutnu dekompenzovanu HF, rutinska upotreba inotropnih lekova se ne preporučuje u odsustvu kardiogenog šoka, a rutinska upotreba opioida-morfina se takođe ne preporučuje kod kardiogenog edema pluća. Rutinska upotreba intra-aortne balon pumpe u kardiogenom šoku nakon infarkta miokarda se ne preporučuje.

Dodatne preporuke klase I za hospitalizovane pacijente sa akutnom HF uključuju uvođenje oralne terapije usmerene vodičem i pažljivo eliminisanje preopterećenja volumenom (kongestije) pre otpuštanja sa ranim praćenjem stanja u unutar 1-2 nedelje od otpusta iz bolnice.

LITERATURA:

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. Citation: 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(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline

Za pacijente sa atrijskom fibrilacijom (AF) se preporučuje rutinska upotreba antikoagulansa za CHA2DS2-VASc ≥ 2 kod muškaraca i ≥ 3 kod žena, poželjno sa oralnim antikoagulansima direktnog dejstva (NOAC), osim u prisustvu protetskog mehaničkog ventila ili umerene ili teške mitralne stenozе, preporučuje. Preporučuje se hitna kardioverzija za pacijente sa AF sa HF koji su hemodinamski kompromitovani. Kontrolu ritma, uključujući radiofrekventnu katetersku ablaciju, treba razmotriti kod pacijenata sa AF koji imaju simptome.

Za pacijente sa HF i teškom aortnom stenozom, preporučuje se transkateterska/hirurška zamena aortnog zalistka korišćenjem pristupa Tima za srce (Heart Time). Za pacijente sa HF sa sekundarnom mitralnom regurgitacijom, treba razmotriti perkutanu reparaciju mitralne valvule od ivice do ivice (edge-to-edge mitral valve repair) ako teški simptomi perzistiraju uprkos odgovarajućoj terapiji usmeren vodičem (GDMT). Za pacijente sa sekundarnom mitralnom regurgitacijom i bolešću koronarne arterije kojima je potrebna revaskularizacija, treba razmotriti koronarni by-pass i operaciju mitralne valvule.

Pacijente sa rakom koji se razmatraju za kardiotskične hemioterapeutske lekove a koji su u riziku od kardiotskičnosti, idealno bi trebalo da proceni kardio-onkolog pre početka terapije.

Lek Tafamidis je preporuka klase I kod pacijenata sa TTR tipom amiloidoze srca sa simptomima NIHA klase I-II.

Svi pacijenti sa HF treba periodično da se pregledaju na anemiju zbog nedostatka gvožđa. Davanje Feri-karboksimaltozu treba razmotriti kod simptomatskih, ambulantnih pacijenata sa HF i sa anemijom usled nedostatka gvožđa i EF $\leq 45\%$ ili hospitalizovanih pacijenata sa HF sa EF $\leq 50\%$.

- 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(17):e263-e421. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012. Epub 2022 Apr 1.
3. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.
4. 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;21:998–1007.
5. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2019;380:539–548.
 6. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, et al. Effect of sacubitril-valsartan vs enalapril on aortic stiffness in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;322:1077–1084.
 7. Wang Y, Zhou R, Lu C, et al. Effects of the angiotensin-receptor neprilysin inhibitor on cardiac reverse remodeling: meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e012272.
 8. Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316:1429–1435.
 9. SOLVD Investigators. 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.
 10. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation.* 1999;100:2312–2318.
 11. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327:669–677.
 12. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet.* 1993;342:821–828.
 13. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:1670–1676.
 14. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA.* 1995;273:1450–1456.
 15. Woodard-Grice AV, Lucisano AC, Byrd JB, et al. Sex-dependent and race-dependent association of XPNPEP2 C-2399A polymorphism with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Pharmacogenet Genomics.* 2010;20:532–536.
 16. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1667–1675.
 17. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both [published correction appears in *N Engl J Med.* 2004;350:203]. *N Engl J Med.* 2003;349:1893–1906.
 18. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al, HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2009;374:1840–1848.
 19. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547–1559.
 20. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1174–1183.
 21. Banka G, Heidenreich PA, Fonarow GC. Incremental cost-effectiveness of guideline-directed medical therapies for heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1440–1446.
 22. Dasbach EJ, Rich MW, Segal R, et al. The cost-effectiveness of losartan versus captopril in patients with symptomatic heart failure. *Cardiology.* 1999;91:189–194.
 23. Glick H, Cook J, Kinoshian B, et al. Costs and effects of enalapril therapy in patients with symptomatic heart failure: an economic analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Treatment Trial. *J Card Fail.* 1995;1:371–380.
 24. Paul SD, Kuntz KM, Eagle KA, et al. Costs and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med.* 1994;154:1143–1149.
 25. Reed SD, Friedman JY, Velazquez EJ, et al. Multinational economic evaluation of valsartan in patients with chronic heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J.* 2004;148:122–128.
 26. Shekelle P, Morton S, Atkinson S, et al. Pharmacologic management of heart failure and left ventricular systolic dysfunction: effect in female, black, and diabetic patients, and cost-effectiveness. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 2003:1–6.
 27. Tsevat J, Duke D, Goldman L, et al. Cost-effectiveness of captopril therapy after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:914–919.
 28. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995–2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. Epub 2019 Sep 19.
 29. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413–1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190. Epub 2020 Aug 28.
 30. Parizo JT, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon JA, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin for treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol.* 2021;6(8):926–935. doi: 10.1001/jamacardio.2021.1437.
 31. Isaza N, Calvachi P, Raber I, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Netw Open.* 2021;4(7):e2114501. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.14501.
 32. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl*

- J Med. 2021;385(16):1451–1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038. Epub 2021 Aug 27.
33. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Betablockers 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(1):26–35. doi: 10.1093/eurheartj/ehx564.
 34. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609–1620. doi: 10.1056/NEJMoa1908655. Epub 2019 Sep 1.
 35. 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(10166):61–73. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32484-X. Epub 2018 Nov 11.
 36. Nilsson BB, Lunde P, Groggaard HK, et al. Long-term results of high-intensity exercise-based cardiac rehabilitation in revascularized patients for symptomatic coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2018;121(1):21–26. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.09.011. Epub 2017 Oct 10.
 37. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of sacubitril/valsartan (lcz696) in heart failure with reduced ejection fraction: the Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9(3):e002744. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002744.
 38. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(10):1258–1269. doi: 10.1002/ejhf.807. Epub 2017 Mar 31.
 39. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation*. 2020;141(5):352–361. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586. Epub 2019 Nov 17.
 40. Zheng SL, Chan FT, Nabeebaccus AA, et al. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018;104(5):407–415. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311652. Epub 2017 Aug 5.
 41. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of bloodpressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34(10):1921–1932. doi: 10.1097/HJH.0000000000001052.
 42. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(24):2673–2682. doi: 10.1001/jama.2016.7050.
 43. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103–2116. doi: 10.1056/NEJMoa1511939. Epub 2015 Nov 9.
 44. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451–1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038. Epub 2021 Aug 27.
 45. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383–1392. doi: 10.1056/NEJMoa1313731.
 46. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015;131(1):34–42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255. Epub 2014 Nov 18.
 47. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9(3):e002744. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002744.
 48. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777–781. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
 49. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(8):1230–1239. doi: 10.1002/ejhf.1149. Epub 2018 Feb 12.