

Management of patients with heart failure. Experience from a single centre

Manažment pacientov so srdcovým zlyháváním. Skúsenosti jedného centra

Peter Snopek^{1,2}, Jozef Hasilla^{1,2}, Dušan Oravec¹, Milan Klačanský¹, Rastislav Gnyp¹, Jakub Benko^{1,3}

¹Kardiologická klinika FN Nitra, Slovenská republika

Snopek P, Hasilla J, Oravec D, Klačanský M, Gnyp R, Benko J. **Management of patients with heart failure. Experience from a single centre.** Cardiology Lett. 2024;33(5):295–304

Abstract. *The work aimed to evaluate the clinical, laboratory, and echocardiographic characteristics, and the treatment of patients hospitalized for heart failure (HF) at the Cardiology Clinic of University Hospital Nitra in the period from 1.7. until 30.9.2023.*

Method: A retrospective analysis of patients hospitalized due to HF at the Cardiology Clinic of University Hospital Nitra from July 1, 2023, to September 30, 2023.

Results: The most frequent cause of hospitalization was a decompensation event of chronic HF (78%). The most common cause of HF was ischemic etiology (less than 40% of patients). In terms of comorbidities, the most common was arterial hypertension (AH) (97.6% of patients hospitalized for HF had AH in the pre-disease). The heart failure phenotype with preserved ejection fraction (HFpEF) predominated (81 patients). The average EF was 44.67%. The most common valvular disease was severe tricuspid regurgitation in 51 patients (29%), followed by severe mitral regurgitation in 43 patients (24%). The mean entry NTproBNP value was 10,299 pg/ml. In total, RAAS inhibitors were included in the medication of 93% of patients. 92% of patients were treated with BB, 72% with SGLT2 inhibitors, 48% with MRA. ACEIs significantly shortened the time required for i.v. diuretic administration ($p=0.008$).

Conclusion: From the retrospective analysis of the data of patients hospitalized for HF, patients with an ischemic cause and with a decompensatory HF event dominate. The most frequent comorbidity is AH, the HFpEF phenotype being the most frequent. We have documented a fair representation of basic groups of pharmaceuticals with confirmed prognostic significance. Fig. 1, Tab. 5, Ref. 20, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Keywords: heart failure – laboratory results – echocardiography – treatment

Snopek P, Hasilla J, Oravec D, Klačanský M, Gnyp R, Benko J. **Manažment pacientov so srdcovým zlyháváním. Skúsenosti jedného centra.** Cardiology Lett. 2024;33(5):295–304

Z ¹Kardiologickej kliniky FN Nitra, ²Fakulty sociálnych vied a zdravotníctva, Univerzita Konštantína Filozofa Nitra a ³1. Internej kliniky, Univerzitná nemocnica Martin, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 18. marca 2024; prijaté dňa 1. októbra 2024

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Peter Snopek, PhD., Kardiologická klinika FN Nitra, Špitálska 6, 949 01 Nitra, Slovenská republika, e-mail: pesnopek@gmail.com

Abstrakt. Cieľom práce bolo skúmať etiológiu, dôvody hospitalizácie, klinické, laboratórne echokardiografické charakteristiky, liečbu pacientov hospitalizovaných so srdcovým zlyháváním (SZ) na Kardiológickej klinike FN Nitra v období od 1. júla 2023 do 30. septembra 2023.

Metóda: Retrospektívna analýza pacientov hospitalizovaných so SZ na Kardiológickej klinike FN Nitra počas obdobia od 1. júla 2023 do 30. septembra 2023.

Výsledky: Najčastejšou príčinou hospitalizácie bola dekompenzačná udalosť chronického SZ (78 %), najčastejšou príčinou SZ ischemická etiológia (necelých 40 % pacientov). Vzhľadom na komorbidity najčastejšie zastúpená bola artériová hypertenzia (AH) (97,6 % pacientov hospitalizovaných pre SZ malo v predchorobí AH). Prevažoval fenotyp srdcového zlyhávania so zachovanou ejekčnou frakciou (SZzEF) (81 pacientov). Priemerná ejekčná frakcia (EF) bola 44,67 %. Najčastejšia chlopňová chyba bola závažná trikuspidálna regurgitácia (TR) 51 pacientov (29 %) nasledovaná závažnou mitrálnou regurgitáciou (MR) 43 pacientov (24 %). Priemerná vstupná hodnota NTproBNP bola 10 299 pg/ml. Celkovo RAAS inhibítory malo zaradených v medikácii 93 %, betablokátory (BB) 92 %, SGLT2 inhibítory 72 %, MRA 48 % pacientov. ACEI signifikantne skracovali dobu nevyhnutnosti podávania i.v. diuretik (p = 0,008).

Záver: Z retrospektívnej analýzy dát pacientov hospitalizovaných pre SZ dominujú pacienti s ischemickou príčinou, s dekompenzačnou udalosťou SZ. Najfrekventnejšou komorbiditou je AH, najčastejšie sa vyskytoval fenotyp SZzEF. Dokumentovali sme dostatočne veľké zastúpenie základných skupín farmák s potvrdeným prognostickým významom. Obr. 1, Tab. 5, Lit. 20, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: srdcové zlyhávanie – laboratórne výsledky – echokardiografia – liečba

Klasifikácia, diagnostika a liečba srdcového zlyhávania

Tradične sa srdcové zlyhávanie (SZ) rozdeľuje podľa ejekčnej rakcie (EF) na SZ s redukovanou EF (SZrEF) s EF < 40 %, SZ s mierne redukovanou EF (SZmrEF) s EF 40 – 49 %, SZ so zachovanou EF (SZzEF) s EF nad 50 % (1). Toto členenie má význam vzhľadom na farmakologickú aj nefarmakologickú liečbu, keďže najsilnejšiu medicínu dôkazov má liečba SZ v skupine pacientov SZrEF. V prípade SZrEF a SZmrEF postačujú na stanovenie diagnózy symptómy a znaky SZ v kombinácii s myokardiálnou dysfunkciou. V prípade SZzEF sa pridružuje ešte objektívny dôkaz funkčných a morfológických abnormalít vrátane zvýšených koncentrácií nátriuretických peptidov (2).

Desaťročia je známa súvislosť neurohumorálnej aktivácie a SZ. Tradične sa farmakologická liečba sústredila na sympatiko-adrenálny systém (SAS) a na systém renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) (3). Známy je význam včasnej iniciácie RAAS inhibítorov po infarkte myokardu komplikovanom so SZ. Optimálne po IM je iniciovať liečbu inhibítormi RAAS do 24 hodín, podobne

aj betablokátormi (BB) (pokiaľ nie sú kontraindikácie), antagonistami mineralokortikoidných receptorov do jedného týždňa. Včasná iniciácia liečby BB sa spája so znížením rizika reinfarktu (4). BB s dôkazmi na liečbu SZ s redukovanou ejekčnou frakciou sú nebivolol, metoprolol, sukcinát, karvedilol a bisoprolol. Tieto štyri BB sa odlišujú mierou kardioselektivity, ako aj svojimi účinkami na periférnu vaskulatúru. Často diskutovanou témou v prípade BB je ich používanie u pacientov s respiračnými chorobami, osobitne s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) a astmou bronchiale. Dôležité je zdôrazniť, že CHOCHP nie je KI liečby BB, skôr naopak, prognostický význam z liečby BB majú aj pacienti s CHOCHP, pričom čím vyššiu cieľovú dávku BB pacienti s CHOCHP dostanú, tým väčší prognostický benefit sa dosiahne. V kontexte CHOCHP treba zdôrazniť potrebu liečby kardioselektívnymi BB: metoprolol-sukcinát, bisoprolol, nebivolol (5). Kardioselektívne betablokátory sú bezpečné u pacientov s astmou bronchiale, u pacientov po IM a so SZrEF ich použitie má podobne ako vo všeobecnej populácii prognostický význam (6). Máme veľmi veľa dôkazov z randomizovaných klinických štúdií, že antagonizmy enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) zmierňujú

symptómy, znižujú morbiditu a mortalitu u pacientov so SZrEF (1).

Zároveň sme vedeli, že existujú aj protiregulačné, prospešné systémy. Pozornosť výskumníkov sa zamerala na enzým neprilyzín, ktorý metabolizuje nátriuretické peptidy. Randomizovaná klinická štúdia PARADIGM-HF potvrdila benefit sakubitril/valsartanu u pacientov so SZrEF, pričom došlo k redukcii primárneho endpointu (kardiovaskulárna mortalita alebo hospitalizácia pre SZ). Primárny výsledok sa vyskytol u 914 pacientov (21,8 %) v skupine sakubitril/valsartan a 1 117 pacientov (26,5 %) v skupine s enalaprilom (pomer rizika v skupine sakubitril/valsartan 0,80; 95 % interval spoľahlivosti [CI], 0,73 až 0,87; $P < 0,001$) (3).

V priebehu posledných rokov do armamentária liekov určených na liečbu SZ pribudli gliflozíny (konkrétne dapagliflozín, empagliflozín). Ide o inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra. Dapagliflozín v štúdii DAPA HF a empagliflozín v štúdii EMPEROR REDUCED potvrdili vplyv na redukcii hospitalizácií z dôvodu SZ, ako aj úmrtí z kardiovaskulárnych príčin v skupine pacientov so SZrEF (7, 8). Empagliflozín a dapagliflozín na základe výsledkov štúdií EMPEROR PRESERVED a DECLARE potvrdili účinnosť aj v skupine pacientov so SZzEF, čím sa stali všeobecne 1. farmakami, ktoré majú evidenciu dôkazov znížiť počet hospitalizácií a úmrtí z kardiovaskulárnych príčin v tejto skupine pacientov (9, 10).

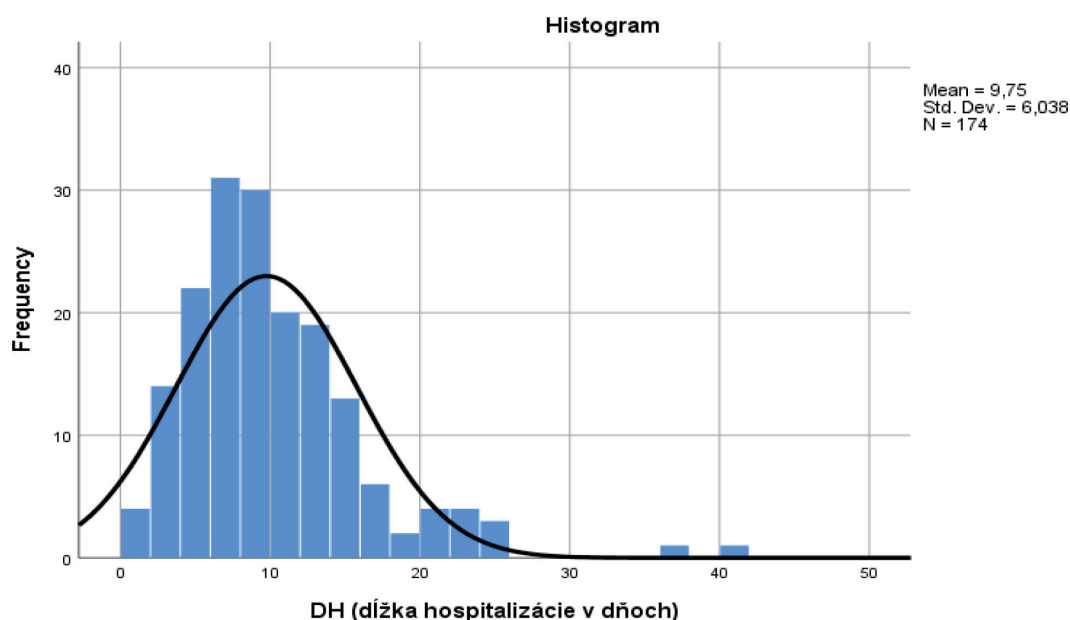
Ďalším liekom, ktorý sme v priebehu posledných rokov dostali do rúk na liečbu pacientov so SZrEF, je vericiguát. Ide o stimulátor solubilnej guanylátcyklázy, ktorý v štúdii VICTORIA dokázal priaznivo ovplyvniť kompozitný cieľ – redukovat' hospitalizácie pre SZ, ako aj počet úmrtí z kardiovaskulárnych príčin (11).

V manažmente pacientov so SZ má významné miesto aj prevencia náhlej kardiálnej smrti (NKS). Rozdeľujeme ju na primárnu, ktorá sa týka pacientov vo zvýšenom riziku NKS, ktorí doposiaľ nemali dokumentovanú malígnu arytmiu vedúcu k hemodynamickej nestabilite, respektíve nemali odvrátenú NKS. Sekundárna prevencia sa týka pacientov s odvrátenou NKS, respektíve pacientov s hemodynamicky kompromitujúcou malígnou arytmiou. Základným nástrojom na prevenciu NKS (primárnu aj sekundárnu) je kardioverter-defibrilátor (12). V primárnej prevencii u pacientov so SZrEF je indikovaný v prípade funkčnej triedy NYHA II, respektíve III. pri pretrvávaní EF < 35 % napriek

minimálne trojmesačnej optimálnej medikamentózne liečbe SZ (1).

Metodika

Retrospektívne sme analyzovali pacientov so SZ hospitalizovaných na Kardiologickej klinike FN Nitra v čase od 1. júla 2023 do 30. septembra 2023. Keďže hospitalizácie z dôvodu SZ nevykazujú sezónnosť, rozhodli sme sa využiť letné obdobie na zbieranie dát do nášho prieskumu, pričom v sledovanom období sme registrovali 174 pacientov so SZ hospitalizovaných na našej klinike. Zamerali sme sa na zistenie príčiny hospitalizácie, pričom sme ich rozdelili do troch skupín: novozistené SZ, dekompenzačná udalosť chronického SZ, hospitalizácie za účelom realizácie selektívnej koronarografie (potvrdenie ischémie myokardu ako príčiny SZ). Stanovili sme si zistiť nasledovné charakteristiky: celkový počet pacientov hospitalizovaných pre SZ, rozdelenie pacientov podľa veku, priemernú dĺžku hospitalizácie týchto pacientov, zistiť priemerný body mass index. Zamerali sme sa na komorbidity pacientov: fibrilácia predsiení (FiA), renálna insuficiencia (CKD), diabetes mellitus (DM), dyslipidémia. Osobitne sme analyzovali komorbidity podľa fenotypov SZ. Pacientov sme rozdelili podľa jednotlivých fenotypov SZ: SZzEF, SZmrEF a SZrEF. Sledovali sme nasledovné echokardiografické parametre: EF ľavej komory, valvulopatie. Tieto sme rozdelili do troch skupín: 1. skupinu tvorila žiadna alebo ľahká chlopňová chyba (predpokladáme, že takáto chlopňová chyba nebola príčinou SZ), 2. skupinu tvorila stredne závažná chlopňová chyba a 3. skupinu závažná chlopňová chyba/transmitrálny prietok u pacientov v sínusovom rytme, nepriame známky pľúcnej hypertenzie, za ktoré sme považovali vrcholovú rýchlosť trikuspidálnej regurgitačnej trysky (TriVmax) nad 2,8 m/s, dilatáciu a obmedzenú respiračnú kolapsibilitu dolnej dutej žily, skrátený akceleračný čas vo výtokovom trakte pravej komory (pod 100 ms). Z laboratórnych parametrov sme sa zamerali na NT BNP. Z farmakologickej liečby sme hodnotili zastúpenie inhibítorov renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS) [inhibítory angiotenzín konvertujúceho systému (ACEI), sartany (ARB), angiotenzín receptor neprilyzín inhibítory (ARNI)], betablokátorov (BB), antagonistov mineralokortikoidných receptorov (MR), inhibítorov so-



Obrázok 1 Dĺžka hospitalizácie pre SZ v dňoch

Dĺžka hospitalizácie v dňoch, os x počet dní, os y frekvencia (počet pacientov s uvedenou dĺžkou hospitalizácie)

díkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2 inhibítor). Sledovali sme vplyv jednotlivých farmák na dĺžku hospitalizácie, ako aj na počet dní podávania i.v. diuretik. Štatistickú významnosť pri oboch vyššie uvedených parametroch sme hodnotili na základe smerodajnej odchýlky medzi skupinou pacientov liečených daným liekom a skupinou pacientov u ktorých daný medikament sa v liečbe nevyskytoval. Keďže ARNI a MRA majú indikáciu v skupine SZrEF, vyhodnocovali sme vplyv týchto liekov osobitne v skupine SZrEF. Využili sme skutočnosť, že polovica pacientov so SZrEF mala v liečbe SGLT2 inhibítor a druhá polovica nie. Vyhodnotili sme vplyv tejto skupiny liekov v skupine pacientov SZrEF na dĺžku hospitalizácie, ako aj na počet dní intravenózne diuretickej liečby. Zisťovali sme i zastúpenie prístrojovej liečby SZ. Štatistické analýzy boli realizované s využitím programu IBM SPSS Statistics 25.

Pripravili sme analýzy dát prvostupňového a druhostupňového triedenia. Distribúcia premenných je prezentovaná v absolútnych a relatívnych hodnotách. Pri testovaní rozdielov prostredníctvom Pearson Chi-square test sme pracovali na úrovni alfa < 0,05.

Pri grafickej prezentácii výsledkov sme použili histogram s krivkou normalnosti a popisnými štatistikami – priemer, smerodajná odchýlka, počet pacientov.

Výsledky

Do analýzy sme zaradili všetkých pacientov, ktorí boli hospitalizovaní pre SZ na Kardiologickej klinike FN Nitra v období od 1. júla 2023 do 30. septembra 2023. Dôvodom hospitalizácie pacientov zaradených do retrospektívnej analýzy bolo novozistené SZ (35 pacientov, t. j. 20 %), dekompenzačná udalosť chronického SZ (136 pacientov, t. j. 78 %), realizácia diagnostickej selektívnej koronarografie (potvrdenie ischémie myokardu ako príčiny SZ traja pacienti, t. j. 1,7 %). Celkovo v tomto období bolo hospitalizovaných pre SZ 174 pacientov (95 mužov a 79 žien). Priemerný vek pacientov so SZ bol 74,13 roka. Priemerná dĺžka hospitalizácie pacientov v sledovanom období bola 9,75 dňa, minimálna dĺžka jeden deň (pacient exitoval do 24 hodín od prijatia do nemocnice), maximálna dĺžka 41 dní (**obrázok 1**).

Najčastejšou príčinou SZ bola ischemická etiológia, necelých 40 % pacientov malo známu koronárnu artériovú chorobu (KACH) (podmienkou na zaradenie bol prekonaný IM, revaskularizácia myokardu, neinvazívne dokumentovaná ischémia myokardu). Neischemickú kardiomyopatiu (KMP) malo dokázanú necelých 30 %, závažné chlopňové chyby boli dokumentované u 30 %

pacientov. U časti pacientov sa vyššie uvedené príčiny prekrývali, t. j. jeden pacient mal súčasne potvrdenú KACH a významnú chlopňovú chybu.

Vzhľadom na komorbidity najčastejšou bola AH (97,6 % pacientov hospitalizovaných pre SZ malo v predchorobí AH), druhou najčastejšou bola dyslipidémia (88 %) nasledovaná obezitou (69 % pacientov). FiA bola prítomná u asi 60 % pacientov so SZ, 41 % pacientov so SZ malo známy diabetes mellitus (DM), obéznych bolo 40 %, kým nadhmotnosť malo 36 % pacientov. Pri porovnaní komorbidít podľa fenotypov SZ v skupine SZrEF boli signifikantne viac zastúpené KMP a KACH, kým v skupine SZzEF a SZmrEF FiA (tabuľka 1).

Najpočetnejšou skupinou bol fenotyp SZzEF (81 pacientov), nasledovaný fenotypom SZrEF (75 pacientov) a najmenej zastúpeným bol fenotyp SZmrEF (18 pacientov). V prípade mužského pohlavia jednoznačne prevažoval fenotyp SZrEF, kým u žien fenotyp SZzEF (tabuľka 2). Priemerná EF v našom súbore bola 44,67 %. Žiadna alebo ľahká mitrálna regurgitácia (MR) bola prítomná u 88 pacientov, stredne závažná MR u 43 pacientov a rovnako 43 pacientov malo závažnú MR. Žiadna alebo ľahká aortálna stenóza (AoS) sa vyskytla u 149 pacientov, stredne závažná AoS u troch pacientov, kým závažná AoS u 22 pacientov. Žiadna alebo ľahká trikuspidálna regurgitácia (TR) bola prítomná u 100 pacientov, stredne závažná TR u 23 pacientov a závažná TR u 51 pacientov. Na základe transmitrálneho prietoku

Tabuľka 1 Komorbidity podľa fenotypov SZ

Komorbidity		SZrEF	SZmrEF, SZzEF	p
		Početnosť (%)	Početnosť (%)	
FiA	0	32,9	49,3	0,040
	1	67,1	50,7	
DM	0	55,7	63,0	0,359
	1	44,3	37,0	
CKD	0	38,0	49,3	0,159
	1	62,0	50,7	
PLM	0	12,8	9,6	0,530
	1	87,2	90,4	
KACH	0	75,0	51,4	0,003
	1	25,0	48,8	
KMP	0	82,7	63,9	0,010
	1	17,3	36,1	

FiA – fibrilácia predsiení, DM – diabetes mellitus, CKD – chronické obličkové ochorenie, PLM – dyslipidémia, KACH – koronárna aterosklerotická choroba, KMP – kardiomyopatia

0 – neprítomný znak, 1 – prítomný znak

u pacientov v sínusovom rytme (celkovo 78 pacientov so SZ malo prítomný sínusový rytmus) sme zistili diastolickú dysfunkciu I. stupňa u 18 pacientov, 37 pacientov diastolickú dysfunkciu II. stupňa a 23 pacientov diastolickú dysfunkciu III. stupňa. Pri zohľadnení všetkých vyššie uvedených parametrov nepriamo prejavy pľúcnej hypertenzie mali všetci pacienti v našom súbore. Samotnú TriVmax > 2,8 m/s malo dokumentovaných 156 pacientov z celého súboru.

Laboratórne parametre: Priemerná vstupná hodnota NTproBNP bola 10 299, minimálna 345 pg/ml, maximálna > 70 000 pg/ml, medián 5 450 pg/ml.

Zastúpenie jednotlivých farmák v našom súbore pacientov so SZ: Všetci pacienti užívali furosemid, z toho 98,3 % intravenózne a 1,7 % perorálne. Inhibítory RAAS boli zastúpené nasledovne: ACEI 36 %, ARNI 30 %, ARB 27 %. Celkovo RAAS inhibítory malo zaradených v medikácii 93 % pacientov. BB bolo liečených 92 % pacientov, SGLT2 inhibítormi 72 %, MRA 48 %. Najnižšie zastúpenie mal vericiguát a ivabradín, obidva lieky užívalo 2,3 % pacientov. Rozdiel v užívaní ACEI medzi pohlaviami dosiahol signifikantný rozdiel ($p = 0,047$). ARNI užívali muži výrazne častejšie ($p < 0,001$) a naopak sartany boli častejšie zastúpené u žien ($p < 0,008$). V užívaní BB nebol rozdiel medzi pohlaviami ($p = 0,995$), pričom u oboch pohlaví sme zaznamenali vysoký podiel zaradenia BB do liečby. Kľúčové diuretiká boli ordinované všetkým pacientom so SZ bez zreteľa na pohlavie ($p = 1,0$). SGLT2 ($p = 0,016$) a MRA ($p = 0,001$) boli častejšie zaradené v liečbe mužov, podobne to bolo aj v prípade vericiguátu a ivabradínu, avšak vzhľadom na malý počet pacientov liečených oboma farmakami rozdiel nedosiahol štatistickú signifikanciu (vericiguát $P = 0,065$ ivabradín $P = 0,067$). ACEI signifikantne skracovali dobu nevyhnutnosti podávania i.v. diuretík ($p = 0,008$). Trend k skráteniu doby hospitalizácie avšak bez štatistického významu preukázali ACEI ($p = 0,131$), ARB ($p =$

Tabuľka 2 Podiel fenotypov SZ podľa pohlavia

Fenotyp srdcového zlyhávania	Muži		Ženy	
	Počet pacientov	% z celkového počtu pacientov	Počet pacientov	% z celkového počtu pacientov
SZzEF	29	30,5 %	52	65,8 %
SZmrEF	11	11,6 %	7	8,9 %
SZrEF	55	57,6 %	20	25,3 %

Tabuľka 3 Vplyv jednotlivých farmák na dĺžku hospitalizácie

Lieková skupina	Počet pacientov	Dĺžka hospitalizácie (dni) ± SD	p
ACEI			
0	109	9,91 ± 6,677	0,131
1	63	9,35 ± 4,793	
ARB			
0	125	10,04 ± 6,479	0,08
1	47	8,81 ± 4,651	
ARNI			
0	25	9,52 ± 4,883	0,034
1	50	10,70 ± 8,522	
BB			
0	13	8,69 ± 4,049	0,168
1	161	9,84 ± 6,171	
MRA			
0	16	8,50 ± 5,692	0,671
1	59	10,80 ± 7,880	
SGLT2 inhibítor			
0	41	8,54 ± 3,715	0,009

SD – smerodajná odchýlka, p – štatistická významnosť vypočítaná zo štatistickej odchýlky, MRA, ARNI – analyzované len v súbore SZrEF, SGLT2 inhibítory – len v skupine SZEF

0 – neužívajúci daný liek, 1 – užívajúci daný liek

Tabuľka 4 Vplyv jednotlivých farmák na dĺžku podávania i.v. diuretickej liečby

Lieková skupina	Počet pacientov	Dni liečenia i.v. furosemidom (priemer) ± SD	p
ACEI			
0	109	5,79 ± 5,008	0,008
1	63	5,06 ± 3,680	
ARB			
0	125	5,80 ± 4,853	0,321
1	47	4,79 ± 3,653	
ARNI			
0	25	5,80 ± 3,464	0,009
1	50	6,74 ± 6,117	
BB			
0	13	5,92 ± 4,627	0,467
1	161	5,53 ± 4,631	
MRA			
0	16	8,44 ± 6,153	0,587
1	59	6,34 ± 5,211	
SGLT2 inhibítor			
0	41	4,37 ± 3,404	0,144
1	40	5,60 ± 4,471	

SD – smerodajná odchýlka, p – štatistická významnosť vypočítaná zo štatistickej odchýlky, MRA, ARNI – analyzované len v súbore SZrEF, SGLT2 – inhibítory len v skupine SZEF

0 – neužívajúci daný liek, 1 – užívajúci daný liek

0,080). SGLT2 inhibítory v skupine SZzEF signifikantne predlžovali dĺžku hospitalizácie ($p = 0,009$). BB v celom súbore pacientov a MRA v skupine SZrEF nemali vplyv na dĺžku hospitalizácie ani na dobu podávania i.v. diuretik. ARNI v súbore pacientov SZrEF mali signifikantný vplyv tak na dĺžku hospitalizácie ($p = 0,034$), ako aj na dobu podávania i.v. diuretik ($p = 0,009$) avšak v zmysle, že obe doby predlžovali. Vplyv jednotlivých farmák na dĺžku hospitalizácie udáva **tabuľka 3**, vplyv jednotlivých farmák na dĺžku podávania i.v. diuretickej liečby **tabuľka 4**.

Pri porovnaní zastúpenia akéhokoľvek inhibítora RAAS medzi preživšími a tými, čo zomreli, sme nezistili signifikantný rozdiel ($P = 0,745$), podobne to bolo v prípade BB ($P = 0,935$) a SGLT2 inhibítorov ($P = 0,950$). Menej frekventne boli pacienti, ktorí exitovali, liečení MRA, avšak ani tu sa nezistil štatisticky signifikantný rozdiel ($P = 0,213$). Pri pohľade na jednotlivé inhibítory RAAS je zrejme podstatne väčšie zastúpenie ARNI v skupine tých, čo zomreli ($P = 0,034$) a naopak v skupine preživších ACEI ($P = 0,025$) (**tabuľka 5**).

Prístrojová liečba SZ. Implantovateľné kardiovertery-defibrilátory (ICD) malo zaimplantovaných 31 pacientov (išlo o pacientov už v minulosti zaimplantovaných v drvine väčšine prípadov z indikácie primárnej prevencie NKS), CRT v našom súbore malo zaimplantovaných päť pacientov (taktiež išlo o pacientov už v minulosti riešených implantáciou CRT).

Diskusia

Srdcové zlyhávanie sa právom označuje za epidémiu 21. storočia. V období rokov 2014 – 2022 sme pozorovali aj v rámci Slovenskej republiky (SR) vzostupný trend počtu pacientov s chronickým SZ. Kým v roku 2014 prevalencia SZ bola 10,4 pacienta na 10 000 osôb, v roku 2022 išlo o 16,5 pacientov na 10 000 osôb (13). Gonçalvesová et al. publikovali dáta týkajúce sa prevalence SZ v SR v roku 2017. Na základe zdrojov z Národného centra zdravotníckych informácií a údajov poskytnutých zdravotnou poisťovňou Dôvera prevalencia SZ v SR sa odhaduje na 2,3 %. Vo vekovej skupine 50 – 54-ročných je prevalencia 31 prípadov na 1 000 obyvateľov, kým v skupine 80 – 84-ročných dosahuje 189 prípadov na 1 000 obyvateľov. Muži so SZ v SR majú priemerný vek 61,8 ($\pm 8,1$), priemerný vek žien dosahuje 65,6 ($\pm 9,3$)

roka (14). Aj podľa európskych dát prevalencia SZ stúpa s vzrastajúcim vekom, pričom vo vekovej skupine do 55 rokov dosahuje asi 1 %, kým v skupine pacientov nad 70 rokov > 10 % (1). V našom súbore sme zaznamenali priemerný vek pacientov 74,13 roka, čo je vyšší vek ako udávajú celoslovenské dáta, súčasne náš súbor pacientov potvrdzuje skutočnosť, že prevalencia SZ stúpa s vekom.

Incidencia hospitalizácií pre novozistené SZ bola v roku 2017 120/100 000 obyvateľov/rok, čo môžeme považovať za dolnú hranicu incidencie. Počet hospitalizácií pre SZ dramaticky narastá z 9 060 v roku 2005 po 22 112 v roku 2017. Priemerná dĺžka hospitalizácie bola v roku 2015 $9,4 \pm 9,7$ dňa (14). V sledovanom období sme zaznamenali prakticky identickú dĺžku hospitalizácie pre SZ v rámci celej SR 9,75 dňa. Podľa údajov Národného centra zdravotníckych informácií za rok 2022 najviac hospitalizácií bolo na kardiovaskulárne choroby, celkovo išlo o 147 250 hospitalizácií, čo tvorilo 14,7 % všetkých hospitalizácií. Diagnózy I30-I52 (sem patrí aj srdcové zlyhávanie, kód I50) boli najčastejšou príčinou hospitalizácií z kardiovaskulárnych príčin. Celkovo išlo o 52 837 hospitalizácií, a tieto tvorili asi 35 % všetkých hospitalizácií pre choroby srdca (13). Priemerný počet hospitalizácií v sledovanom období na našej klinike bol 140 hospitalizácií mesačne, pričom za tri mesiace sme mali hospitalizovaných 174 pacientov s diagnózou SZ (čo tvorí asi 41 %). V porovnaní s celoslovenským počtom hospitalizácií z kardiovaskulárnych príčin sme mali vyššie zastúpenie pacientov so SZ (celoslovensky 35 %, tu však boli i pacienti hospitalizovaní aj pre iné diagnózy) verzus 41 % len pre SZ), ale pri tejto príležitosti je nevyhnutné predstaviť skladbu pacientov na našej klinike. Sme kardiologické pracovisko, ktorého podstatnou náplňou je konzervatívna liečba pacientov s kardiovaskulárnymi chorobami.

Na základe štúdie Global Burden of Disease má SZ 17 etiológií. Z nich podľa vyššie uvedenej štúdie najčastejšie sú ischemická, artériová hypertenzia, chronické ochorenie priedušiek a reumatické postihnutie srdca. Podľa tejto štúdie ischemická príčina SZ celosvetovo medzi rokmi 1990 a 2010 vzrástla z 240 na 270 na 100 000 osôborokov u mužov a bola stabilná u žien na hodnote 190 na 100 000. V krajinách západnej Európy, Austrálie, Severnej Ameriky sa výskyt IM štandardizovaný na vek osôb medzi rokmi 1990 až 2010 znížil, na rozdiel od východnej Európy, kde v rovnakom období bol do-

kumentovaný nárast IM. Východná Európa a Centrálna Ázia sú oblasťami s celosvetovo najvyššou incidenciou AKS (15). Chronický koronárny syndróm je dominantnou príčinou SZ, z celkového počtu hospitalizácií je CHKS zodpovedný za 50 – 60 % prípadov SZ (15). Na základe našej analýzy najčastejšou príčinou SZ bola ischemická etiológia, necelých 40 % pacientov malo známu KACH (podmienkou na zaradenie bol prekonaný IM, revaskularizácia myokardu, neinvazívne dokumentovaná ischémia myokardu). Neischemickú KMP malo potvrdených necelých 30 %, závažné chlopňové chyby 30 %. U časti pacientov sa vyššie uvedené príčiny prekrývali, t. j. jeden pacient mal zároveň potvrdenú KACH a významnú chlopňovú chybu.

26 % pacientov sledovaných v širokej všeobecnej ambulantnej praxi a 43 % pacientov sledovaných u špecialistov má SZrEF (14). Rovnaké zastúpenie fenotypu SZrEF ako u špecialistov sme zaznamenali aj v skupine pacientov hospitalizovaných na našom pracovisku (43,1 %). Na základe dát zo štúdií zaoberajúcich sa hospitalizovanými pacientami vieme, že asi 50 % hospitalizovaných má

Tabuľka 5 Zastúpenie farmák podľa spôsobu ukončenia hospitalizácie

Lieková skupina	Užívanie lieku	Ukončenie hospitalizácie	
		E – exitus	NE – nonexitus
		Početnosť v %	Početnosť v %
ACEi	0	84,6 %	56,3 %
	1	15,4 %	43,7 %
	signifikancia	P = 0,025	
ARNI	0	46,2 %	71,8 %
	1	53,8 %	28,2 %
	signifikancia	P = 0,034	
ARB	0	76,9 %	76,7 %
	1	23,1 %	23,3 %
	signifikancia	P = 0,993	
BB	0	7,7 %	9,7 %
	1	92,3 %	90,3 %
	signifikancia	P = 0,935	
SGLT-2i	0	30,8 %	33,3 %
	1	69,2 %	66,7 %
	signifikancia	P = 0,950	
MRA	0	69,2 %	52,4 %
	1	30,8 %	47,6 %
	signifikancia	P = 0,213	
ACEi alebo ARNI alebo ARB	0	7,7 %	5,8 %
	1	92,3 %	94,2 %
	signifikancia	P = 0,745	

0 – neužívajúci daný liek, 1 – užívajúci daný liek

SZrEF a ďalšia polovica SZmrEF a SZzEF. V našom prípade mierne prevažovali pacienti s fenotypom SZmrEF/SZzEF nad SZrEF (56,9 % vs. 43,1 %).

Z komorbidít so SZ (najmä so zachovanou EF) je asociovaná FiA. FiA spôsobuje dysfunkciu predsiení, znižuje toleranciu záťaže a ovplyvňuje neurohumorálnu aktiváciu (16). Odhaduje sa, že asi 60 % pacientov so SZ má zároveň prítomnú FiA. Vyplýva to z bidirekcionálneho vzťahu medzi SZ a FiA, obidva chorobné stavy súčasne majú spoločné rizikové faktory (17). V našom súbore sa FiA vyskytovala u asi 60 % pacientov, pričom bola po artériovej hypertenzii (AH) a dyslipidémii najčastejšou komorbiditou. AH a SZ sú veľmi silno prepojené, vo Framinghamskej štúdii predchádzala AH SZ u 91 % pacientov (17). 97,6 % pacientov hospitalizovaných pre SZ malo v predchorobí AH, táto bola celkovo najčastejšou komorbiditou. Ďalšou komorbiditou asociovanou so SZ je DM. V ostatných desaťročiach zaznamenávame epidémiu DM. Celosvetovo bolo v roku 1980 180 miliónov diabetikov, v roku 2014 sa tento počet zvýšil na 422 miliónov. Podobne ako AH a FiA aj DM je asociovaný so SZ. V skupinách pacientov so SZ sa udáva až 47 % diabetikov, pričom diabetici majú 2 – 4-násobne zvýšené riziko vzniku SZ v porovnaní s nediabetikmi (17). V zhode s literárnymi údajmi aj v našom súbore bol DM významne zastúpený, 41 % pacientov so SZ bolo diabetikov. Viaceré štúdie uvádzajú obezitu ako rizikový faktor SZ. V skupine 5 881 osôb z Framinghamskej štúdie bol dokumentovaný 5 % nárast rizika SZ u mužov a 7 % u žien pri vzostupe BMI o jednotku. Na základe tejto štúdie, ale aj iných literárnych dát sa v súčasnosti obezita považuje za silný, nezávislý rizikový faktor SZ (18). V súlade s literárnymi údajmi aj my sme pozorovali signifikantné zastúpenie obéznych pacientov (40 %). Dyslipidemikov bolo 88 %. Dyslipidémia sa spája s horšou prognózou u pacientov s koronárnou chorobou srdca aj vo všeobecnej populácii. V prípade pacientov so SZ existuje lipidový paradox, kedy horšiu prognózu majú pacienti so SZ a nízkou koncentráciou lipidov, pričom nízke hodnoty lipidémie poukazujú na pokročilý stav ochorenia. Dyslipidémia bola druhou najčastejšou komorbiditou, čo dávame do súvislosti so skutočnosťou, že sa väčšina našich pacientov nenachádzala v pokročilom štádiu SZ.

Na základe diagnostického algoritmu pre akútne SZ sa považuje hodnota 300 pg/ml za hornú hranicu

normy (1). V prípade u nás hospitalizovaných pacientov všetci mali sérovú koncentráciu NTpro BNP pri prijatí do nemocnice nad vyššie uvedenú hodnotu.

Tsigkas et al. sa zaoberali implementáciou odporúčaní pre manažment SZ. Vykonali metaanalýzu 11 štúdií zaoberajúcich sa SZ a adherenciou k platným odporúčaniam. Skúmané štúdie boli randomizované klinické štúdie alebo observačné štúdie, všetky boli vyhľadane z databázy Medline, publikované od 1. januára 2010, realizované vo viac ako v jednom medicínskom centre a každá musela mať zaradených aspoň 1 000 pacientov. Do týchto vybraných 11 štúdií bolo celkovo zaradených 45 866 pacientov. Do týchto štúdií boli zaradení pacienti bez ohľadu na EF ľavej komory, tri štúdie zaradili len ambulantných pacientov, štyri štúdie len hospitalizovaných a štyri aj hospitalizovaných aj ambulantných pacientov. Metaanalýza priniesla nasledovné poznatky: ACEI/ARB užívalo 80,9 % pacientov (95 % CI: 74,7 % – 85,8 %), BB 78 % (95 % CI 70,4 % – 84 %) a MRA 47,4 % (95 % CI: 41,6 % – 53,4 %). Zároveň sa potvrdila signifikantná asociácia medzi adherenciou k ACEI/ARB a celkovou mortalitou ($p = 0,0003$). Podobne užívanie BB sa spájalo s redukciami kardiovaskulárnej mortality ($p = 0,05$), v prípade MRA bola korelácia medzi užívaním lieku a kardiovaskulárnou mortalitou jednoznačná ($p = 0,00023$) (19). Pozitívny vplyv užívania ACEI sme potvrdili aj v našom súbore, podobný pozitívny vplyv sme v prípade iných medikamentov nezaznamenali. V našom súbore pacientov sme pozorovali vysokú mieru zastúpenia základných farmák určených na liečbu SZ (inhibítory RAAS 93 % pacientov. BB bolo liečených 92 % pacientov, SGLT2 inhibítormi 72 %, MRA 48 %). Treba zdôrazniť, že okrem SGLT2 inhibítorov a diuretík v prípade kongescie iné farmaká (inhibítory RAAS, BB, MRA) nemajú morbi-mortalitné dáta z randomizovaných klinických štúdií v prípade fenotypu SZzEF, SZmrEF. V skupine pacientov SZzEF, SZmrEF sme inhibítory RAAS predpisovali z dôvodu liečby AH, redukcie kardiovaskulárnej mortality u chorých s dokázaným aterosklerotickým ochorením, s DM a aspoň jedným kardiovaskulárnym rizikovým faktorom, ako sekundárnu prevenciu po akútnom IM, prevenciu progresie nefropatie pri známom obličkovom poškodení. BB sme u pacientov so SZzEF a SZmrEF predpisovali na ovplyvnenie tachyarytmií, AH, ovplyvnenie angíny pectoris. Sakubitril//valsartan v skupine pacientov hospitalizovaných pre SZ znížil potrebu

presunu pacientov na jednotky intenzívnej starostlivosti, potrebu podávania inotropík a taktiež prístrojovej liečby, dosiahlo sa výraznejšie zlepšenie funkčnej triedy NYHA, umožnil aj zníženie potreby slučkových diuretík v porovnaní s enalaprilom (1). V našom súbore ACEI skrátili dĺžku podávania furosemidu, čo sa však nepotvrdilo v prípade ARNI, kde sme zistili predĺženie doby nevyhnutnosti podávania i.v. diuretík. Tento rozdiel si vysvetľujeme skutočnosťou, že náš súbor pacientov pozostával z podstatne menšieho počtu pacientov, ako bolo zaradených v štúdií PARADIGM-HF. Výsledok ovplyvnili viaceré bias. Potrebné je zdôrazniť, že do skupiny užívajúcich ARNI sme zaradili pacientov, ktorí mali niekedy v priebehu hospitalizácie v liečbe uvedený liek. Časť z tejto skupiny pacientov na základe ich hemodynamického statusu, parametrov vnútorného prostredia (najmä klírens kreatinínu, kaliémie) mala v priebehu pobytu liečbu prerušovanú a teda určitú dobu hospitalizácie liek neužívali. Aj samotný komplikovaný priebeh hospitalizácie (napríklad konkomitantný zápalový syndróm, kardiorenálny syndróm, hemodynamická nestabilita) významne ovplyvnil dĺžku nevyhnutnosti podávania i.v. diuretík. Súčasne pacienti v našom súbore s redukovanou EF boli dominantne liečení ARNI. Vo vyššie uvedenej štúdií boli zaradení pacienti, ktorí všetci mali redukovanú EF a títo boli randomizovaní na skupinu liečenú ACEI a skupinu liečenú ARNI. Damman et al. skúmali efekt empagliflozínu na klinické ukazovatele pacientov so SZ bez ohľadu na skutočnosť, či boli diabetici alebo nie. Do analýzy bolo zaradených 80 pacientov. Nezistil sa rozdiel v diuretickej odpovedi ani v dĺžke hospitalizácie medzi oboma skupinami (20). Vzhľadom na skutočnosť, že preskripcia SGLT2 inhibítorov sa uvoľnila k 1. augustu 2023, mali sme v našom súbore dve skupiny pacientov so SZ so zachovanou a mierne redukovanou EF. Jedna skupina (41 pacientov) nemali v liečbe SGLT2 inhibítor, kým druhá skupina (40 pacientov) mala v liečbe SGLT2 inhibítor. Na základe našej analýzy pacienti liečení SGLT2 inhibítorom mali signifikantne dlhšiu dobu hospitalizácie ako tí čo ich neužívali. Rozdiel oproti literárnym dátam dávame podobne ako v prípade ARNI do súvislosti s malým súborom pacientov a početnými bias podobne ako to bolo v prípade ARNI. Porovnaním farmakoterapie zomretých s tými čo prežili sme nezistili významné rozdiely medzi užívaním základných farmák určených na liečbu SZ (akýkoľvek inhibítor RAAS, BB, SGLT2

inhibítor) a nesignifikantne nižšie užívanie MRA medzi tými čo exitovali. Tento výsledok dávame do súvislosti s malou veľkosťou nášho súboru. Zaznamenali sme porovnateľné zastúpenie BB, ACEI, kľúčkových diuretík medzi oboma pohlaviami. Zároveň signifikantne nižšie zastúpenie ARNI, MRA, menej často mali zaradené v terapii SGLT2 inhibítory. Vysvetlením je významný rozdiel v zastúpení jednotlivých fenotypov SZ a z toho vyplývajúcich indikácií ARNI, MRA (zastúpenie SZrEF: muži 55 % vs. ženy 20 %). V porovnaní s už zmienanou metaanalýzou u našich pacientov bolo nižšie zastúpenie CRT/D (2,9 % vs. 5,8 % v metaanalýze), čo možno do istej miery vysvetliť vysokým vekom našich pacientov, ako aj ich komorbiditami. V našom súbore pacientov so SZrEF sme však zistili, že ICD vzhľadom na prevenciu NKS malo zaimplantovaných 41,3 % pacientov. Vidíme priestor na zvýšenie preskripcie stimulátora solubilnej guanylátcyklázy (vericiguát), ako aj ivabradínu, keďže obidve farmaká malo asi 5 % pacientov so SZrEF.

Záver

Srdcové zlyhávanie je epidémiou 21. storočia, čo potvrdzuje nárast prevalence SZ aj hospitalizácií z dôvodu SZ, čo potvrdzuje aj 174 hospitalizácií za štvrt' roka na našom pracovisku. Najčastejšou príčinou SZ bola ischemická etiológia (asi 40 %). Z komorbidít v našom súbore dominovala AH, nasledovaná dyslipidémiou, FiA, DM (41 % pacientov) a obezitou (40 %). Dokumentovali sme vysoké zastúpenie inhibítorov RAAS, BB, MRA, nižšie zastúpenie SGLT2 inhibítorov (najmä v skupine SZzEF), pomerne dobré zastúpenie ICD v prevencii NKS. Prekvapivo sme zistili signifikantný rozdiel v dĺžke hospitalizácie (jej predĺženie) u pacientov SZzEF liečených SGLT2 inhibítormi v porovnaní s tými čo ich neužívali (možné príčiny sme uviedli v diskusii). Využitie biventrikulárnej stimulácie v liečbe SZrEF bolo nižšie ako vo vyššie zmienenej metaanalýze, čo dávame do súvislosti s vyšším vekom a fragilitou našich pacientov.

Literatúra

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and

- treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-3726.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44:3627-3639.
3. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. ; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
4. Bahit MC, Kochar A, Granger CB. Post-Myocardial Infarction Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2018;6:179-186.
5. Paolillo S, Dell'Aversana S, Esposito I, Poccia A, Perrone Filardi P. The use of β -blockers in patients with heart failure and comorbidities: Doubts, certainties and unsolved issues. *Eur J Intern Med*. 2021;88:9-14.
6. Self T, Soberman JE, Bubla JM, Chafin CC. Cardioselective beta-blockers in patients with asthma and concomitant heart failure or history of myocardial infarction: when do benefits outweigh risks? *J Asthma*. 2003;40:839-845.
7. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
8. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-1424.
9. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385:1451-1461.
10. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387:1089-1098.
11. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J et al. VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382:1883-1893.
12. Kumar A, Avishay DM, Jones CR, Shaikh JD, Kaur R, Aljadah M, et al. Sudden cardiac death: epidemiology, pathogenesis and management. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22:147-158.
13. https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/Kardiologia/Pages/default.aspx
14. Goncalvesová E, Danková M. Čo vieme o epidemiológii srdcového zlyhávania na Slovensku a vo svete. *Vnitřní lékařství*. 2017;64:839-846.
15. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:368-378.
16. Lin Y, Fu S, Yao Y, Li Y, Zhao Y, Luo L. Heart failure with preserved ejection fraction based on aging and comorbidities. *J Transl Med*. 2021;19:291.
17. Bavishi A, Patel RB. Addressing Comorbidities in Heart Failure: Hypertension, Atrial Fibrillation, and Diabetes. *Heart Fail Clin*. 2020;16:441-456.
18. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal, Dunbar SB, Francis GS, Horwich T, et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e535-e578.
19. Tsigkas G, Apostolos A, Aznaouridis K, Despotopoulos S, Chrysoshoou C, Naka KK, et al. Real-world implementation of guidelines for heart failure management: A systematic review and meta-analysis. *Hellenic J Cardiol*. 2022;66:72-79.
20. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail*. 2020 ;22:713-722.