

# Nowe zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2021 dotyczące leczenia niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową lewej komory — ewolucja czy rewolucja?

## New 2021 recommendations of the European Society of Cardiology on the treatment of heart failure with reduced left ventricle ejection fraction: evolution or revolution?

### STRESZCZENIE

Niewydolność serca (HF) jest chorobą przewlekłą, postępującą, z okresami dekomensacji i remisji, prowadzącą do niepełnosprawności, a w wielu przypadkach do wykluczenia społecznego pacjentów. Liczba zachorowań na HF stale rośnie, czyniąc to schorzenie prawdziwą epidemią XXI wieku. Niewydolność serca jest najczęstszą, bezpośrednią przyczyną zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Koszty leczenia pacjentów z HF są wysokie, do tego dochodzą jeszcze koszty wynikające z absencji chorobowych w miejscu pracy pacjentów z HF ponoszone przez wszystkich podatników. Śmiertelność pacjentów z HF jest wysoka i osiąga 40% w ciągu 5 lat od rozpoznania. Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego opublikowane w sierpniu 2021 roku rewolucjonizują leczenie pacjentów z HF ze zredukowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF). Obecnie zaleca się jak najszybsze włączenie pełnej terapii złożonej z: inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE-I) lub antagonisty receptora dla angiotensyny i inhibitora neprilizyny (ARNI) w połączeniu z beta-adrenolitykiem, antagonistą receptora mineralokortykoidowego (ARB) oraz inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2i). Leki te redukcją śmiertelność, poprawiają przeżycie, zmniejszają ryzyko hospitalizacji z powodu HF oraz objawy u pacjentów z HFrEF. Leki te są zalecane wszystkim chorym z HFrEF. Pozostałe leki używane

### Karolina Obońska

Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

### Adres do korespondencji:

Karolina Obońska  
Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych  
Collegium Medicum w Bydgoszczy  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika  
ul. Marii Curie-Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz  
e-mail: k.obonska@cm.umk.pl

Copyright © 2021 Via Medica  
ISSN 1897-3590  
e-ISSN 1897-7839

w leczeniu pacjentów z HF są stosowane w zależności od zindywidualizowanych potrzeb pacjentów zgodnie z zasadą fenotypowania. Podsumowując, nowe wytyczne upraszczają schemat terapeutyczny HFrEF, wskazując podstawowe leczenie zalecane wszystkim chorym (ACE-I/ARNI + BB + MRA + SGLT2i). Pozostawiają jednak możliwość dalszej indywidualizacji terapii w zależności od potrzeb pacjenta.

Forum Medycyny Rodzinnej 2021, tom 15, nr 5, 183–189

**Słowa kluczowe:** niewydolność serca, zredukowana frakcja wyrzutowa, duszność, męczliwość

#### ABSTRACT

Heart failure (HF) is a chronic, progressive disease with periods of decompensation and remission leading to disability and, in many cases, social exclusion of patients. The number of cases of HF is constantly growing, making it a real epidemic of the 21<sup>st</sup> century. HF is the most common direct cause of death from cardiovascular causes. The costs of treating patients with HF are high. Furthermore, there are also costs resulting from sickness absence in the workplace of patients with HF borne by all taxpayers. Mortality in patients with HF is high and reaches 40% within 5 years of diagnosis. The recommendations of the European Society of Cardiology published in August 2021 revolutionized the treatment of patients with HF with reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF). Currently, it is recommended to initiate as soon as possible full therapy consisting of: angiotensin converting enzyme (ACE-I) inhibitor or angiotensin receptor antagonists and neprilysin inhibitors (ARNI) in combination with a beta-blocker, mineralocorticoid receptor antagonist (ARB) and an inhibitor of the sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2i). These drugs reduce mortality, improve survival, reduce the risk of HF hospitalization, and improve symptoms of HFrEF. These drugs are recommended for all patients with HFrEF. Other drugs used in the treatment of patients with HF are used depending on the individual needs of patients in accordance with the phenotyping principle. Summarizing, the new guidelines simplify the therapeutic scheme of HFrEF indicating the basic treatment recommended for all patients (ACE-I/ARNI + BB + MRA + SGLT2i). However, they leave the possibility of further individualization of the therapy depending on the patient's needs.

Forum Medycyny Rodzinnej 2021, tom 15, nr 5, 183–189

**Key words:** heart failure, reduced ejection fraction, dyspnoea, fatigue

#### WSTĘP

Niewydolność serca (HF, *heart failure*) pozostaje niewątpliwie prawdziwą epidemią XXI wieku. Schorzenie to definiowane jest jako zespół składający się z głównych objawów podmiotowych (jak np.: duszność, zmęczenie), którym mogą towarzyszyć objawy przedmiotowe (np. podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych, trzeszczenia nad polami płucnymi, obrzęki obwodowe) spowodowane nieprawidłowościami strukturalnymi i/lub czynnościowymi serca, skutkujące

podwyższonym ciśnieniem wewnątrzsercowym i/lub niewystarczającym rzutem serca w spoczynku i/lub podczas wysiłku [1]. W krajach rozwiniętych występuje u 1–2% pacjentów, jednakże w populacji 70-latków dotyczy nawet 10% pacjentów [2]. W skali całego świata HF dotyczy ponad 70 milionów osób, w Unii Europejskiej 10 milionów, natomiast w Polsce według danych z 2018 roku występuje u 1,24 miliona osób [3]. Schorzenia sercowo-naczyniowe stanowią główną przyczynę zgonów w Polsce, zwraca jednak fakt, iż sama

HF jest najczęstszą bezpośrednią przyczyną zgonów [3]. Co więcej, w ciągu pięciu lat od rozpoznania HF 40% pacjentów umiera [3]. Analiza kohort z badania *Framingham Heart Study* (FHS) i *Cardiovascular Health Study* (CHS) wykazała nawet 67% śmiertelność w ciągu 5 lat od rozpoznania HF [4]. Dlatego HF to palący problem naszych czasów, nie tylko medyczny, ale w szerszej skali również społeczny, prowadzi bowiem do społecznego wykluczenia dużej grupy populacji, generuje też istotne konsekwencje ekonomiczne. Wydatki poniesione na leczenie chorych z HF w 2019 roku wyniosły niemal 1,7 miliarda złotych, z czego większość pochłonęły koszty hospitalizacji tych pacjentów [3]. Do tego dochodzą koszty dla systemu ubezpieczeń społecznych związane z tytułem niezdolności do pracy z powodu HF, które w 2018 roku wyniosły 260,1 mln złotych.

Zaostrzenia niewydolności serca świadczą o progresji choroby i nieuchronnie wskazują na skrócenie czasu przeżycia naszych pacjentów. Już po pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca średni czas przeżycia wynosi 2,6 roku, a po drugiej, trzeciej i czwartej hospitalizacji odpowiednio 1,8; 1,5 i 1,3 roku [5]. Postęp, jaki dokonał się w rozpoznawaniu, diagnostyce i leczeniu niewydolności serca, niestety nie przełożył się na poprawę przeżycia pacjentów. To z kolei przekłada się na wzrastające koszty leczenia pacjentów z HF. Jest to spowodowane następującymi czynnikami: opóźnioną diagnozą HF, nieoptymalną opieką poszpitalną, w tym ograniczeniem dostępu do specjalisty, niedostatecznym leczeniem chorób współistniejących mogących być czynnikiem spustowym zaostrzenia HF. Poza tym, ważną kwestią wymagającą poprawy jest usprawnienie procesu komunikacji pomiędzy specjalistą kardiologiem a lekarzem medycyny rodzinnej, który jest często jedynym stałym oparciem dla chorych.

W 2018 roku w 6 ośrodkach w Polsce (Gdańsk, Poznań, Warszawa, Wrocław, Zabrze, Kraków) wprowadzono pilotażowy

program mający na celu poprawę opieki nad chorymi z HF – program Kompleksowej Opieki nad Chorymi z Niewydolnością Serca (KONS) [6]. Główne założenia programu obejmowały: redukcję liczby hospitalizacji z powodu dekompensacji HF, a przez to zmniejszenie śmiertelności [6]. Poza poprawą dostępności do systemu ochrony zdrowia, obserwacją, szeroko pojętą edukacją, zapewnieniem wsparcia psychologicznego, program ten ma na celu zapewnienie pacjentom optymalnej terapii farmakologicznej [6].

W niniejszym artykule przedstawiono ogłoszone w sierpniu 2021 roku w czasie tegorocznego Kongresu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego nowe wytyczne postępowania farmakologicznego z chorymi z HF ze zredukowaną frakcją wyrzutową lewej komory [1].

#### TYPY NIEWYDOLNOŚCI SERCA

Mówiąc o farmakoterapii HF, skupiamy się na HF ze zredukowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*), rozpoznawaną w momencie występowania objawów podmiotowych i przedmiotowych HF (te ostatnie mogą nie być obecne we wczesnych etapach HF i u optymalnie wyrównanych pacjentów), oraz obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*)  $\leq 40\%$  [1]. Zalecenia dotyczące terapii pacjentów z tym typem HF są w ponad 95% oparte na wynikach badań z randomizacją. Leczenie pacjentów z HF z umiarkowanie zmniejszoną frakcją wyrzutową [HFmrEF (*heart failure with mildly reduced ejection fraction*) (LVEF 41–49%)] oraz zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory [HFpEF (LVEF  $\geq 50\%$ )] ma mniejsze poparcie w badaniach [1].

#### CELE FARMAKOTERAPII U CHORYCH Z HFrEF

Farmakoterapia u chorych z HFrEF, wraz z działaniami nefarmakologicznymi, stanowi podstawę leczenia mającą na celu redukcję śmiertelności, zapobieganie zaostrzeniom prowadzącym do hospitalizacji, poprawę



**Niewydolność serca to problem nie tylko medyczny, ale w szerszej skali również społeczny, prowadzi bowiem do społecznego wykluczenia dużej populacji, generuje też istotne konsekwencje ekonomiczne**



**Farmakoterapia u chorych z HFrEF, wraz z działaniami nefarmakologicznymi, stanowi podstawę leczenia mającą na celu redukcję śmiertelności, zapobieganie zaostrzeniom**

**Tabela 1. Strategia fenotypowania w leczeniu niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową lewej komory – na podstawie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, zmodyfikowane [1]**

Leczenie chorych z niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową lewej komory			
W celu redukcji śmiertelności — dla wszystkich chorych			
ACE-I/ARNI	BB	MRA	SGLT2i
W celu redukcji hospitalizacji/śmiertelności – dla wybranych pacjentów			
Przeciążenie płynami: diuretyki			
Migotanie przedsionków	Rytm zatokowy > 70/min	Nietolerancja ACE-I/ARNI	Rasa czarna
Antykoagulanty, digoksyna	Iwabradyna	ARB	Hydralazyna/ISDN
W celu redukcji hospitalizacji z powodu niewydolności serca i poprawy jakości życia – dla wszystkich chorych			
Rehabilitacja			
Wielospecjalistyczne leczenie			

ACE-I – inhibitor konwertazy angiotensyny, BB – beta-adrenolityk; MRA – antagonist receptoru mineralokortykoidowego; SGLT2i – inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego typu 2; ARB – antagonist receptoru dla angiotensyny; ISDN – dwuazotan izosorbidu

stanu klinicznego i zdolności funkcjonowania oraz poprawę jakości życia [1].

#### FARMAKOTERAPIA CHORYCH Z HFrEF

Podstawą leczenia farmakologicznego HFrEF pozostają leki wpływające na układ renina–angiotensyna–aldosteron i współczulny układ nerwowy, czyli: inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) lub antagonist receptoru angiotensyny II i inhibitor neprilizyny (ARNI, *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*), beta-adrenolityki i antagonist receptoru mineralokortykoidowego (MRA, *mineralocorticoid receptor antagonist*) [1]. Wymienione grupy leków poprawiają przeżycie, redukują ryzyko hospitalizacji z powodu HF oraz zmniejszają objawy HF u pacjentów z obniżoną EF lewej komory [1]. Wytyczne podkreślają kluczowe znaczenie tych leków, o ile nie są przeciwwskazane lub nietolerowane (tab. 1).

Uaktualniony w tym roku dokument cały czas na pierwszym miejscu zaleca stosowanie ACE-I w połączeniu z beta-adrenolitykiem i MRA. ARNI są zalecane w sytuacji, gdy pacjent pozostaje objawowy pomimo terapii ACE-I, beta-adrenolitykiem i MRA,

aczkolwiek stosowanie ARNI można rozważyć jako lek pierwszego rzutu zamiast ACE-I [1]. Stosowanie antagonistów receptoru dla angiotensyny (ARB, *angiotensin-receptor blocker*) zaleca się, gdy ACE-I i/lub ARNI nie są tolerowane. W przypadku zarówno ACE-I, jak i beta-adrenolityków, leczenie należy rozpoczynać od małych dawek, a następnie stopniowo je zwiększać do dawek docelowych lub maksymalnie tolerowanych.

Antagonista receptoru dla angiotensyny i inhibitor neprilizyny (ARNI) wykazują skuteczność w zakresie redukcji hospitalizacji z powodu nasilenia objawów niewydolności serca, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, śmiertelności całkowitej [1, 7]. Ponadto zmniejszają objawy i poprawiają jakość życia. Wykazano również, iż zmniejszają częstość występowania cukrzycy wymagającej leczenia insulinami, redukują spadek wartości oszacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) jak również ryzyko hiperkaliemii [1, 7]. Co więcej ich stosowanie pozwala zredukować dawki diuretyków pętlowych. W przypadku włączania preparatu sakubitril/walsartan należy pamiętać o kontroli wartości ciśnienia tętniczego i oznaczeniu eGFR

”  
**Podstawą leczenia farmakologicznego chorych z HFrEF pozostają leki wpływające na układ renina–angiotensyna–aldosteron i współczulny układ nerwowy**

(> 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) [1]. Ponadto w przypadku zamiany ACE-I na ARNI należy zachować 36-godzinną przerwę w celu zminimalizowania ryzyka obrzęku naczynioruchowego [1].

Antagoniści receptorów mineralokortykoidowych również redukują śmiertelność oraz ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca, ponadto zmniejszają nasilenie objawów klinicznych HF.

Nowym „graczem na boisku” są inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2, *sodium-glucose co-transporter 2*): dapagliflozyna oraz empagliflozyna [1]. Leki te dodane do standardowej terapii za pomocą ACE-I/ARNI, beta-adrenolityka i MRA zmniejszają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz pogorszenia HF u chorych z HFrEF [1, 8, 9]. Nowością w obecnych wytycznych jest zalecenie stosowania dapagliflozyny albo empagliflozyny u wszystkich pacjentów z HFrEF leczonych za pomocą ACE-I/ARNI, beta-adrenolityka i MRA, niezależnie od tego, czy mają rozpoznaną cukrzycę czy nie [zalecenie I klasy, poziom wiarygodności danych A] [1]. Dapagliflozyna w badaniu DAPA-HF [9], umożliwiła 26-procentową redukcję pierwszorzędnego punktu końcowego obejmującego pogorszenie niewydolności serca (hospitalizacji lub pilnej wizyty powodującej konieczność włączenia leczenia dożylnego) lub zgonów sercowo-naczyniowych [1, 9]. Co więcej, dapagliflozyna redukuje śmiertelność całkowitą, łagodzi objawy niewydolności serca, poprawia wydolność fizyczną oraz jakość życia pacjentów z objawową HFrEF [9]. Korzyści ze stosowania dapagliflozyny są widoczne wcześniej, niezależnie od obciążenia cukrzycą [9]. Empagliflozyna w badaniu EMPEROR-Reduced redukowała złożony punkt końcowy składający się ze zgonów sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 25% u pacjentów z HF w klasie II–IV według *New York Heart Association* i z frakcją wyrzutową ≤ 40% pomimo optymalnej farmakoterapii [7]. Empagliflozyna również poprawia jakość

życia [7]. Zarówno dapagliflozyna, jak i empagliflozyna są zalecane pacjentom z niewydolnością serca, niezależnie od tego, czy chorują na cukrzycę. Co więcej, wykazują działanie diuretyczne, co powoduje redukcję zastojów, a tym samym pozwalają na redukcję dawki diuretyków pętlowych [1].

Diuretyki pętlowe redukują objawy podmiotowe i przedmiotowe zastojów u chorych z HFrEF. Ich wpływ na śmiertelność nie był oceniany w badaniach klinicznych z randomizacją, niemniej istotnie wpływają na redukcję wspomnianych objawów i poprawę wydolności fizycznej. Należy zwrócić uwagę, iż właściwości diuretyczne wykazują obecnie stosowane ARNI, MRA i SGLT2i [1], co należy uwzględnić przy dobrze dawki diuretyku. Celem leczenia diuretykami pętlowymi jest osiągnięcie euwolemii za pomocą najmniejszej możliwej dawki leku [1]. Po osiągnięciu tego stanu należy rozważyć zmniejszenie bądź odstawienie diuretyku [1, 10]. Pacjenci powinni zostać przeszkoleni w zakresie dostosowywania dawki diuretyku z zależności od oceny zastojów oraz codziennych pomiarów wagi ciała [1].

Kolejnym nowym lekiem włączonym do zaleceń na podstawie wieloośrodkowego, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo badania klinicznego z randomizacją – VICTORIA [11] jest vericiguat – nowy doustny stymulator rozpuszczalnej cykazy guanylowej (sGC). We wspomnianym badaniu wykazano zmniejszenie ocenianych łącznie: śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji z powodu HF u pacjentów leczonych vericiguatem [11]. Wytyczne zalecają, iż można rozważyć zastosowanie vericiguatu w połączeniu z standardowym leczeniem HFrEF, w celu redukcji ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF [klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności danych B] [1]. W badaniu nie wykazano redukcji śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny ani z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie leczonych vericiguatem [1].



**Nowym „graczem na boisku” są inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2: dapagliflozyna oraz empagliflozyna**

**Tabela 2. Dawkowanie leków wpływających na przebieg choroby stosowane w badaniach klinicznych u pacjentów z niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową lewej komory – na podstawie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [1]**

	Dawka początkowa	Dawka docelowa
<b>ACE-I</b>		
Kaptopril	3 × 6,25 mg	3 × 50 mg
Enalapril	2 × 2,5 mg	2 × 10–20 mg
Lisinopril	2,5–5,0 mg	20–35 mg
Ramipril	2,5 mg	10 mg
Trandolapril	0,5 mg	4 mg
<b>ARNI</b>		
Sakubitryl/walsartan	2 × 44/51 mg	2 × 97/103 mg
<b>Beta-adrenolityki<sup>#</sup></b>		
Bisoprolol	1,25 mg	10 mg
Karwedilol	2 × 3,125 mg	2 × 25 mg*
Bursztynian metoprololu (CR/XL)	12,5–25 mg	200 mg
Nebivololol	1,25 mg	10 mg
<b>MRA</b>		
Eplerenon	25 mg	50 mg
Spirolonakton	25 mg	50 mg
<b>SGLT2i</b>		
Dapagliflozyna	10 mg	10 mg
Empagliflozyna	10 mg	10 mg
<b>Pozostałe leki</b>		
Kandesartan	4–8 mg	32 mg
Losartan	50 mg	150 mg
Walsartan	2 × 40 mg	2 × 160 mg
Iwabradyna	2 × 5 mg	2 × 7,5 mg
Verciguat	2,5 mg	10 mg
Digoxin	62,5 µg	250 µg
Hydralazylna/Dwuazotan izosorbidu	3 × 37,5 mg/3 × 20 mg	3 × 75 mg/4 × 40 mg

ACE-I – inhibitory konwertazy angiotensyny; ARNI – antagoniści receptora dla angiotensyny i inhibitory neprilizyny; MRA – antagoniści receptora mineralokortykoidowego; SGLT2i – inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2; \*Maksymalna dawka 2 × 50 mg może być stosowana u pacjentów ważących powyżej 85 kg  
<sup>#</sup>sakubitryl/walsartan może mieć opcjonalnie niższą dawkę początkową 2 × 24/26 mg dla osób z objawowym niedociśnieniem w wywiadzie

Pozostałe leki stosowane w leczeniu HF zaprezentowano w tabeli 2.

### PODSUMOWANIE

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2021 dotyczące leczenia chorych z HFrEF wnoszą rewolucyjne zmiany w podejściu do leczenia tej jednostki chorobowej. Wprowadzają nowy, uproszczony schemat terapeutyczny oparty na połączeniu 4 podstawowych leków: ACE-I/ARNI + beta-adrenolityk + MRA + SGLT2i, które redukują ryzyko zgonu oraz hospitalizacji

z powodu HF [1, 12]. Nowością podkreślaną przez autorów wytycznych jest zalecenie włączenia tych leków jak najszybciej, łącznie, a następnie stopniowe zwiększanie dawek do zalecanych bądź maksymalnie tolerowanych przez pacjenta. Co ważne, nowy lek pierwszej linii terapii HF – SGLT2i, którego efekty występują już po kilku miesiącach stosowania, włączany jest od początku w pełnej dawce, co daje od razu maksymalny efekt terapii [8, 9, 12]. Nowe zalecenia wskazują potrzebę zindywidualizowanego podejścia, czyli swobodnego fenotypowania terapii zgodnie z potrzebami



chorych, co umożliwi osiągnięcie celów leczenia HF, a mianowicie: redukcję śmiertelności, zapobieganie dekomensacjom HF, poprawę stanu klinicznego, wydolności fizycznej oraz jakości życia. Konieczność dobrej współpracy lekarza rodzinnego z kardiologiem jest kluczem do sukcesu leczenia pacjentów z HF.

#### PIŚMIENNICTWO:

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42(36): 3599–3726, doi: [10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368), indexed in Pubmed: [34447992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34447992/).
2. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Pathophysiology, causes and epidemiology of chronic heart failure. *Vnitr Lek*. 2018; 64(9): 834–838.
3. Niewydolność serca w Polsce – raport 2020. Materiały informacyjne Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2020.
4. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2018; 6(8): 678–685, doi: [10.1016/j.jchf.2018.03.006](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.03.006), indexed in Pubmed: [30007560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30007560/).
5. Lin AH, Chin JC, Sicignano NM, et al. Repeat Hospitalizations Predict Mortality in Patients With Heart Failure. *Mil Med*. 2017; 182(9): e1932–e1937, doi: [10.7205/MILMED-D-17-00017](https://doi.org/10.7205/MILMED-D-17-00017), indexed in Pubmed: [28885958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885958/).
6. Nessler J, Kozierkiewicz A, Gackowski A, et al. Comprehensive Heart Failure Care pilot study: starting point and expected developments. *Kardiologia Polska*. 2019; 77(10): 994–999, doi: [10.33963/kp.15035](https://doi.org/10.33963/kp.15035).
7. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020; 383(15): 1413–1424, doi: [10.1056/NEJMoa2022190](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190), indexed in Pubmed: [32865377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865377/).
8. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371(11): 993–1004, doi: [10.1056/NEJMoa1409077](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077), indexed in Pubmed: [25176015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25176015/).
9. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381:1995-2008.
10. Rohde LE, Rover MM, Figueiredo Neto JA, et al. Short-term diuretic withdrawal in stable outpatients with mild heart failure and no fluid retention receiving optimal therapy: a double-blind, multicentre, randomized trial. *Eur Heart J*. 2019; 40(44): 3605–3612, doi: [10.1093/eurheartj/ehz554](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz554), indexed in Pubmed: [31424503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31424503/).
11. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020; 382(20): 1883–1893, doi: [10.1056/NEJMoa1915928](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915928), indexed in Pubmed: [32222134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32222134/).
12. Kubica J. Heart failure treatment according to the 2021 European Society of Cardiology Guidelines — experiences with SGLT2 inhibitors have changed the treatment strategy. *Medical Research Journal*. 2021; 6(3): 163–165, doi: [10.5603/mrj.2021.0046](https://doi.org/10.5603/mrj.2021.0046).