

A vesefunkció hatása a gyógyszeres terápia optimalizálására és a mortalitásra csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben

Bánfi-Bacsárdi Fanni dr.^{1,2} ■ Vámos Máté dr.³ ■ Majoros Zsuzsanna dr.¹
Török Gábor Márton dr.¹ ■ Pilecky Dávid dr.^{2,4} ■ Duray Gábor Zoltán dr.¹
Kiss Róbert Gábor dr.¹ ■ Nyolczas Noémi dr.^{2,4} ■ Muk Balázs dr.^{2,4}

¹Észak-Pesti Centrumkórház – Honvédkórház, Kardiológiai Osztály, Budapest

²Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Felnőtt Kardiológiai Osztály, Budapest

³Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika,
Elektrofiziológiai Részleg, Szeged

⁴Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,
Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola, Szeged

Bevezetés: Csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben (HFrEF) szenvedő betegekben az irányelvekben javasolt gyógyszeres terápia bevezetésének és a céldózis elérésének egyik fő limitáló tényezője a vesefunkció-károsodás.

Célkitűzés: Egycentrumos, retrospektív vizsgálatunk célja a kombinált neurohormonális antagonistá hármas terápia (RASi: ACEI/ARB/ARNI + béta-blokkoló + MRA) alkalmazási arányának, valamint a 12 hónapos összmortalitásnak az elemzése a vesefunkció-károsodás súlyosságának függvényében, szívelégtelenség klinikai tünetegyüttese miatt hospitalizált HFrEF-betegpopulációban.

Módszer: Tercier kardiológiai centrumunk Szívelégtelenség Részlegén 2019 és 2021 között hospitalizált, konsekutív HFrEF-betegpopuláció adatait elemeztük. A hármas terápia alkalmazási gyakoriságát a kórházi elbocsátáskor, a felvételi becslött glomerularis filtrációs ráta (eGFR) alapján felállított öt alcsoportban (eGFR \geq 90, eGFR = 60–89, eGFR = 45–59, eGFR = 30–44, eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) khi-négyzet-próbával, a mortalitásbeli különbségeket Kaplan-Meier-analízissel és log-rank teszttel hasonlítottuk össze.

Eredmények: Vizsgálatunkban 257 beteg adatait elemeztük. A felvételi medián eGFR 57 (39–75) ml/min/1,73 m² volt, a betegek 54%-a 60 ml/min/1,73 m² alatti eGFR-rel rendelkezett. A bevont betegek aránya az eGFR \geq 90, 60–89, 45–59, 30–44, $<$ 30 ml/min/1,73 m² csoportokban 12%, 34%, 18%, 21%, 15% volt. Reguláris dialízisben 2%-uk részesült. Bár a teljes betegcsoport kiemelkedően nagy arányban részesült hármas terápiában (77%), az előrehaladott vesefunkció-károsodás a hármas terápia szignifikánsan kisebb alkalmazási arányához vezetett (94%, 86%, 91%, 70%, 34%, $p < 0,0001$). Mind a RASi- (100%, 98%, 96%, 89%, 50%, $p < 0,0001$), mind a béta-blokkoló (94%, 88%, 96%, 79%, 68%; $p = 0,003$), mind az MRA- (97%, 99%, 98%, 94%, 82%; $p = 0,001$) kezelés alkalmazási aránya különbözött az alcsoportokban. A 12 hónapos összmortalitás 23% volt a teljes kohorszban. A halálozási ráta nagyobbban bizonyult az előrehaladott vesefunkció-károsodásban szenvedő betegek esetén (3%, 15%, 22%, 31%, 46%, $p < 0,0001$).

Következtetés: Eredményeink alapján a teljes betegcsoport kiemelkedően nagy arányban részesült hármas terápiában, azonban az előrehaladott vesefunkció-károsodás a hármas terápia szignifikánsan kisebb alkalmazási arányához vezetett, mely kedvezőtlenebb túléléssel párosult. Eredményeink felhívják a figyelmet arra, hogy még előrehaladott vesefunkció-károsodás esetén is meg kell kísérelni a HFrEF kezelésében stratégiai fontosságú készítmények széles körű alkalmazását.

Orv Hetil. 2023; 164(35): 1387–1396.

Kulcsszavak: csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség, vesefunkció-károsodás, gyógyszeres terápia

The effect of kidney function on the optimization of medical therapy and on mortality in heart failure with reduced ejection fraction

Introduction: Renal dysfunction is a main limiting factor of applying and up-titrating guideline-directed medical therapy (GDMT) among patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).

Objective: Our retrospective monocentric observational study aimed to analyse the application ratio of combined neurohormonal antagonist therapy (RASi: ACEI/ARB/ARNI + β B + MRA) and 12-month all-cause mortality differences in terms of renal dysfunction among HFrEF patients hospitalized for heart failure.

Method: We retrospectively analysed the cohort of consecutive HFrEF patients, hospitalized at the Heart Failure Unit of our tertiary cardiological centre in 2019–2021. The application ratio of discharge triple therapy (TT) in five groups established on admission eGFR parameters, representing severity of renal dysfunction (eGFR \geq 90, eGFR = 60–89, eGFR = 45–59, eGFR = 30–44, eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) was investigated with chi-square test, while 12-month mortality differences were analysed with Kaplan–Meier method and log-rank test.

Results: 257 patients were included. Median eGFR was 57 (39–75) ml/min/1.73 m², 54% of patients had eGFR < 60 ml/min/1.73 m². The proportion of patients in eGFR \geq 90, 60–89, 45–59, 30–44, < 30 ml/min/1.73 m² subgroups was 12%, 34%, 18%, 21%, 15%, respectively. 2% of patients were on dialysis. Even though the application rate of TT was notably high (77%) in the total cohort, more severe renal dysfunction led to a significantly lower implementation rate of TT (94%, 86%, 91%, 70%, 34%; p < 0.0001): the application rate of RASi (100%, 98%, 96%, 89%, 50%, p < 0.0001), β B (94%, 88%, 96%, 79%, 68%; p = 0.003) and MRA therapy (97%, 99%, 98%, 94%, 82%; p = 0.001) differed significantly. 12-month all-cause mortality was 23% in the whole cohort. Mortality rates were higher in more severe renal dysfunction (3%, 15%, 22%, 31%, 46%; p < 0.0001).

Conclusion: Even though the proportion of patients on TT in the whole cohort was remarkably high, renal dysfunction led to a significantly lower application ratio of TT, associating with worse survival. Our results highlight that despite renal dysfunction the application of HFrEF cornerstone pharmacotherapy is essential.

Keywords: heart failure with reduced ejection fraction, renal dysfunction, guideline-directed medical therapy

Bánfi-Bacsárdi F, Vámos M, Majoros Zs, Török GM, Pilecky D, Duray GZ, Kiss RG, Nyolczas N, Muk B. [The effect of kidney function on the optimization of medical therapy and on mortality in heart failure with reduced ejection fraction]. *Orv Hetil.* 2023; 164(35): 1387–1396.

(Beérkezett: 2023. április 16.; elfogadva: 2023. május 23.)

Rövidítések

ACEI = (angiotensin-converting-enzyme inhibitor) angiotenzinkonvertáló-enzim-inhibitor; ADHERE = Acute Decompensated HEart Failure National REgistry; ARB = angiotenzinreceptor-blokkoló; ARNI = angiotenzinreceptor-neprilizin inhibitor; CRT = (cardiac resynchronization therapy) cardialis reszinkronizációs terápia; eGFR = (estimated glomerular filtration rate) becsült glomerularis filtrációs ráta; ESC = (European Society of Cardiology) Európai Kardiológus Társaság; ESC-HF-LT = (European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry) az Európai Kardiológus Társaságnak a hosszú távú szívelégtelenségre vonatkozó regisztere; GWTG-HF = Get With The Guidelines – Heart Failure; HFA = (Heart Failure Association) Szívelégtelenség Munkacsoport; HFrEF = (heart failure with reduced ejection fraction) csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség; ICD = (implantable cardioverter defibrillator) beültethető kardioverter-defibrillátor; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NTproBNP = N-terminális pro-B-típusú natriuretikus peptid; RASi = (renin-angiotensin system inhibitor) renin-angiotenzin rendszergátló; SGLT2i = (sodium glucose co-transporter 2 inhibitor) nátrium-glükóz-kotranszporter-2-gátló; taj = társadalombiztosítási azonosító jel; TSOE = (Taiwan Society of Cardiology) Tajvani Kardiológiai Társaság; USRDS = (United States Renal Data System) az Egyesült Államok Vese Adat Rendszere

A szívelégtelenség napjainkban is a magas morbiditási és mortalitási kockázatú cardiovascularis kórképek közé sorolható [1, 2]. Bár a kórkép kezelési lehetőségei exponenciálisan bővültek az elmúlt évtizedekben, prognózisa továbbra is összevethető a leggyakoribb daganatos betegségben szenvedők életkilátásaival [3].

A csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFrEF) kezelésében, a morbiditás és mortalitás csökkentésében, a prognózis javításában kiemelt fontosságú az optimális gyógyszeres kezelés, melynek alapját mind a mai napig a neurohormonális antagonisták: a béta-blokkolók, a renin-angiotenzin-rendszer-gátlók (RASi-k; angiotenzin-konvertálóenzim-gátlók [ACEI-k], angiotenzinreceptor-neprilizin inhibitor [ARNI], ACEI- és ARNI-intolerancia esetén az angiotenzinreceptor-blokkolók [ARB-k]) és a mineralokortikoidreceptor-antagonisták (MRA) jelentik [4]. Ezen gyógyszerek köre az elmúlt években befejeződött randomizált klinikai vizsgálatok kedvező eredményei alapján [5, 6] egy új gyógyszercsoport – a nátrium-glükóz-kotranszporter-2-gátlók (SGLT2i-k) – két tagjával: dapa-, illetve empagliflozinnal egészült ki.

A HFrEF gyógyszeres terápiajának bevezethetőségét, a céldózisok elérését nehezíti a komorbiditások gyakori előfordulása, melyek közül a vesebetegség jelentősége

kiemelkedő [7–11]. Szívelégtelenségben a vesebetegség előfordulási aránya elérheti a 30–50%-ot [12–16], gyakorisága akut szívelégtelenségben meghaladja a krónikus betegpopulációban észlelhető (59 vs. 42%) [13]. Egyes publikációk alapján a HFrEF-ben szenvedő betegek 10%-ában legalább 4. stádiumú krónikus vesebetegség áll fenn: becsült glomerularis filtrációs ráta (eGFR) <30 ml/min/1,73 m²) [17, 18].

A vesebetegség és a szívelégtelenség kapcsolata sokrétű, kölcsönösen befolyásolják egymás kialakulását, és kedvezőtlenül befolyásolják egymás prognózisát [19–23]. A United States Renal Data System (USRDS) 2020. évi adatokat feldolgozó jelentése alapján krónikus vesebetegségben a leggyakoribb cardiovascularis társbetegségnek a szívelégtelenség tekinthető, melynek prevalenciája 27,7% [24]. A vesebetegség progressziójával, az eGFR romlásával és/vagy a proteinuria fokozódásával párhuzamosan a szívelégtelenség incidenciája nő [25]. A szívelégtelenséggel társuló vesebetegség önmagában fokozza az összmortalitást, a cardiovascularis halálózást és a rehospitalizációk számát [13, 26–28], mortalitást fokozó hatása a HFrEF-ben szenvedő betegek között a legmarkánsabb [26].

A HFrEF kezelésében mérföldkőnek tekinthető randomizált klinikai vizsgálatok jelentős részében a súlyosan beszűkült vesefunkciós paraméterek, az előrehaladott vesebetegség kizárási kritériumot képeztek (1. táblázat) [5, 6, 29–35], így kevés evidencia áll rendelkezésünkre a stratégiai szerek alkalmazhatóságáról, biztonságosságáról ezen – dominálón a krónikus vesebetegség G4-es (eGFR = 15–29 ml/min/1,73 m²) vagy G5-ös stádiumában (eGFR <15 ml/min/1,73 m²) lévő – betegcsoportokban [16, 19–21, 28, 36, 37]. Noha a mérföldkővizsgálatok besorolási vesefunkciós kritériumainak diverzitása miatt nem rendelkezünk egységes adatokkal, a jelenlegi bizonyítékok a vesefunkció-károsodás széles spektrumán igazolják a neurohormonális antagonisták

1. táblázat | A HFrEF kezelésében mérföldkőnek tekinthető randomizált, klinikai vizsgálatok kizárási vesefunkciós kritériumai [5, 6, 29–35]

Randomizált, klinikai vizsgálatok	Kizárási vesefunkciós paraméterek
SOLVD Treatment [29]	Kreatinin >2 mg/dl (176,8 μmol/l)
RALES [30]	Kreatinin >2,5 mg/dl (221 μmol/l)
EMPHASIS-HF [31]	eGFR <30 ml/min/1,73 m ²
CIBIS-II [32]	Kreatinin >3,4 mg/dl (300,56 μmol/l)
MERIT-HF [33]	Nem volt
COPERNICUS [34]	Kreatinin >2,8 mg/dl (247,52 μmol/l)
PARADIGM-HF [35]	eGFR <30 ml/min/1,73 m ²
DAPA-HF [5]	eGFR <30 ml/min/1,73 m ²
EMPEROR-Reduced [6]	eGFR <20 ml/min/1,73 m ²

eGFR = becsült glomerularis filtrációs ráta

terápiának a mortalitást és morbiditást csökkentő hatását HFrEF-ben [28].

Bár a European Society of Cardiology (ESC) által 2021-ben publikált, a szívelégtelenség diagnosztikájával és kezelésével foglalkozó irányelvekben egyértelmű útmutatást kapunk a HFrEF farmakoterápiájának felépítésére [4], a gyógyszerek alkalmazási aránya a napi klinikai gyakorlatban a vesebetegséggel társuló esetekben jelentősen alacsonyabb [38–40]. Napjainkban is intenzíven kutatott klinikai probléma HFrEF-ben a gyógyszeres kezelés alkalmazási arányának vizsgálata a vesefunkció-károsodás súlyosságának függvényében.

Vizsgálatunk célja egy konzekutív, hospitalizációt igénylő, HFrEF-ben szenvedő betegpopulációban valós klinikai körülmények között:

1) a kombinált neurohormonális antagonisták (RASi: ACEI/ARB/ARNI + béta-blokkoló + MRA) terápia alkalmazási arányának vizsgálata a vesefunkció-károsodás függvényében;

2) a 12 hónapos összmortalitási mutatók értékelése és összehasonlítása a különböző vesefunkciójú betegcsoportokban.

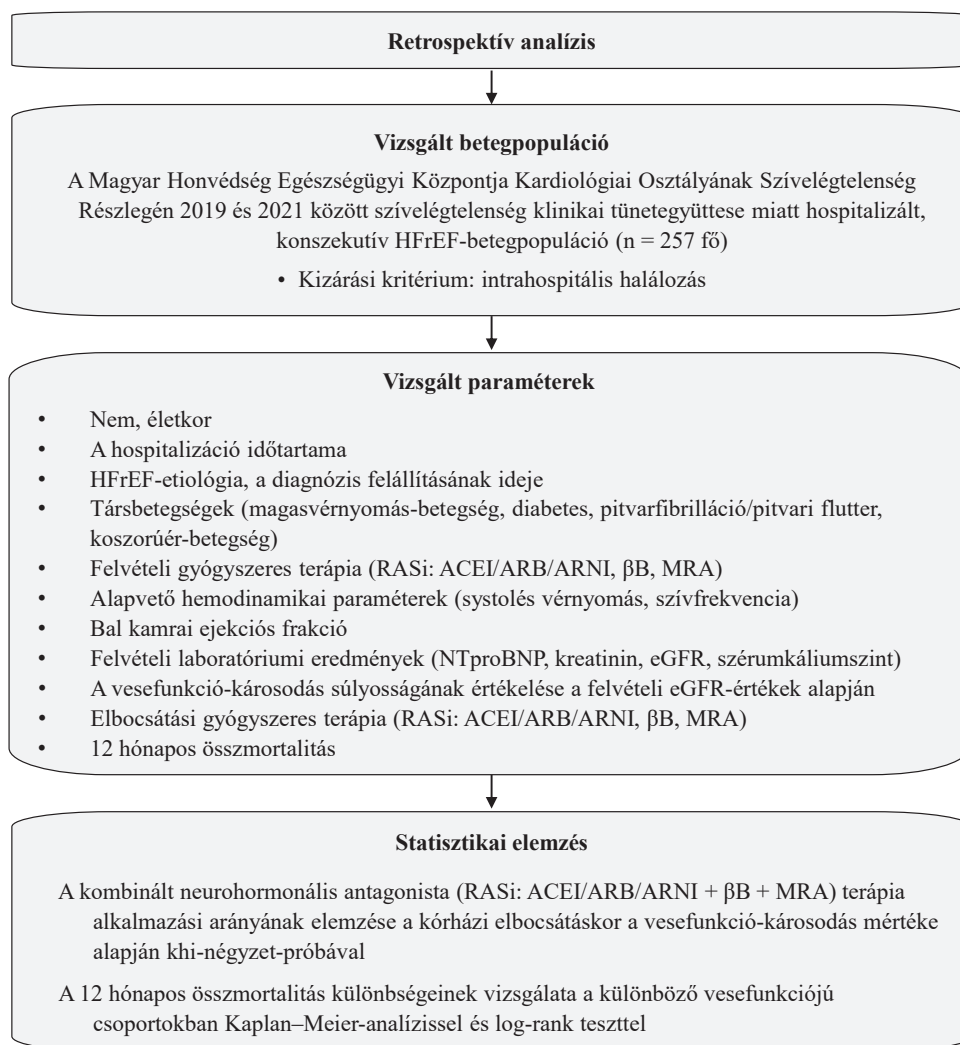
Módszer

A Magyar Honvédség Egészségügyi Központja Kardiológiai Osztályának Szívelégtelenség Részlegén 2019. 01. 01. és 2021. 10. 31. között a szívelégtelenség klinikai tünetegyüttese miatt hospitalizált, konzekutív, HFrEF-ben szenvedő betegcsoport retrospektív adatelemzését végeztük. A kórházi kezelés során bekövetkező halálozás kizárási kritériumot képezett. Obszervációs vizsgálatunkat az intézmény Kutatás-Értékelési Bizottsága engedélyezte (engedélyszám: KK00/144-1/2022); a jelen vizsgálat a Helsinki Nyilatkozatban foglalt etikai alapelveket követi. Vizsgálatunk felépítését az 1. ábra szemlélteti.

A betegeket a kórházi felvételkor mért eGFR-értékek alapján öt csoportba soroltuk: eGFR ≥90 ml/min/1,73 m², eGFR = 60–89 ml/min/1,73 m², eGFR = 45–59 ml/min/1,73 m², eGFR = 30–44 ml/min/1,73 m², eGFR <30 ml/min/1,73 m². Vizsgáltuk a HFrEF konvencionális neurohormonális antagonisták terápiajának – RASi (ACEI, ARB, ARNI), béta-blokkoló és MRA – alkalmazási arányait a betegek elbocsátásakor a különböző vesefunkciójú csoportokban. Összehasonlítottuk továbbá a különböző vesefunkció-károsodásban szenvedő betegcsoportok 12 hónapos halálozását.

Statisztikai elemzés

A vizsgálathoz szükséges klinikai adatokat kórházunk informatikai rendszeréből nyertük, a mortalitási adatokat a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelőnek az elektronikus tájszámok érvényességét dokumentáló felületén keresztül értük el. Az adatok rögzítése anonimizált formában történt Excel-táblázatban (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA), a statisztikai elemzést SPSS



1. ábra A vizsgálat felépítése

β B = béta-blokkoló; ACEI = angiotenzinkonvertálóenzim-gátló; ARB = angiotenzinreceptor-blokkoló; ARNI = angiotenzinreceptor-neprilizin inhibitor; eGFR = becsült glomerularis filtrációs ráta; HFrEF = csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség; MRA = mineralokortikoidreceptor-antagonista; NTproBNP = N-terminális pro-B-típusú natriuretikus peptid; RASi = renin-angiotenzin-rendszer-gátló

Statistics 26.0 programmal (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) végeztük. A folyamatos változókat a nem normáloszlást figyelembe véve medián és interkvartilis tartomány formájában, míg a kategorikus változókat abszolút értéként és százalékos formában tüntettük fel. A gyógyszeres terápia összehasonlítását a különböző vesefunkciójú betegcsoportokban khi-négyzet-próbával végeztük. A 12 hónapos összmortalitást Kaplan–Meier-analízissel és log-rank teszttel elemeztük. Statisztikailag szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

Eredmények

Vizsgált betegpopuláció

Vizsgálatunkban összesen 257 beteg adatait elemeztük (74% férfi, medián életkor 65 [55–75] év) (2. táblázat). A HFrEF háttérében 45%-ban találtunk ischaemiás etio-

lógiát. A betegek 32%-ában a HFrEF a kórházi felvételnél igazolódott (*de novo* HFrEF). A betegek 40%-a igényelt megelőzően szívelégtelenség miatt kórházi kezelést. Az elbocsátást követően 44%-ukat Szívelégtelenség Ambulanciánkon gondoztuk.

A bal kamrai ejekciós frakció medián értéke 25% (20–30%), az N-terminális pro-B-típusú natriuretikus peptid (NTproBNP) felvételnél mért értéke 6086 (2723–12 000) pg/ml volt. A felvételnél regisztrált eGFR-értékek alapján a betegek mintegy 54%-a rendelkezett < 60 ml/min/1,73 m² eGFR-értékkel, a medián eGFR 57 (39–75) ml/min/1,73 m² volt.

A bevont betegek aránya a különböző eGFR-alcsoportokban a következő volt: ≥ 90 ml/min/1,73 m²: 12%; 60–89 ml/min/1,73 m²: 34%; 45–59 ml/min/1,73 m²: 18%; 30–44 ml/min/1,73 m²: 21%; < 30 ml/min/1,73 m²: 15%. A vizsgált alcsoportok között a legfontosabb klinikai paraméterekben nem volt különbség, ám a súlyo-

2. táblázat | A vizsgált betegpopuláció fő csoportjellemzői

Paraméterek		n = 257 fő
Férfinem, n (%)		191 (74)
Életkor, medián (IQR), év		65 (55–73)
A hospitalizáció időtartama, medián (IQR), nap		20 (13–27)
Korábbi hospitalizáció szívelégtelenség miatt, n (%)		103 (40)
Szívelégtelenség Ambulancián gondozásba vétel, n (%)		114 (44)
A HFrEF diagnózisának ideje	<i>De novo</i> , n (%)	83 (32)
	Prehospitalisan diagnosztizált HFrEF, n (%)	174 (68)
A szívelégtelenség etiológiája	Ischaemiás, n (%)	115 (45)
	Nem ischaemiás, n (%)	142 (55)
Bal kamrai ejekciós frakció, medián (IQR), %		25 (20–30)
ICD-terápia felvételkor, n (%)		40 (16)
CRT-terápia felvételkor, n (%)		29 (11)
Szívfrekvencia, medián (IQR), min ⁻¹		88 (74–100)
Systolés vérnyomás, medián (IQR), Hgmm		117 (102–134)
Társbetegségek		
Diabetes, n (%)		104 (40)
Magasvérnyomás-betegség, n (%)		159 (62)
Pitvarfibrilláció/pitvari flutter, n (%)		118 (46)
Koszorúér-betegség, n (%)		115 (45)
Prehospitalisan diagnosztizált krónikus vesebetegség, n (%)		51 (20)
Dialízis, n (%)		4 (2)
Felvételi gyógyszeres terápia		
RASi, n (%)		171 (67)
ACEI/ARB, n (%)		148 (58)
ARNI, n (%)		23 (9)
Béta-blokkoló, n (%)		175 (68)
MRA, n (%)		150 (58)
SGLT2i, n (%)		8 (3)
Hármas terápia, n (%)		108 (42)
Felvételi laborparaméterek		
Kreatinin, medián (IQR), μmol/l		111 (92–147)
eGFR, medián (IQR), ml/min/1,73 m ²		57 (39–75)
Kálium, medián (IQR), mmol/l		4,3 (3,9–4,7)
NTproBNP, medián (IQR), pg/ml		6086 (2723–12000)
eGFR-csoportok		
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ²		32 (12)
eGFR = 60–89 ml/min/1,73 m ²		88 (34)
eGFR = 45–59 ml/min/1,73 m ²		46 (18)
eGFR = 30–44 ml/min/1,73 m ²		53 (21)
eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²		38 (15)

ACEI = angiotenzin-konvertálóenzim-gátló; ARB = angiotenzinreceptor-blokkoló; ARNI = angiotenzinreceptor-neprilizin inhibitor; CRT = kardialis reszinkronizációs terápia; eGFR = becsült glomerularis filtrációs ráta; HFrEF = csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség; ICD = beültethető kardioverter-defibrillátor; IQR = interkvartilis tartomány; MRA = mineralokortikoidreceptor-antagonista; NTproBNP = N-terminális pro-B-típusú natriuretikus peptid; RASi = renin-angiotenzinrendszer-gátló; SGLT2i = nátrium-glükóz-kotranszporter-2-gátló

sabb vesefunkció-károsodásban szenvedő betegcsoport életkora magasabbnak adódott (51 [39–66], 61 [49–68], 68 [61–77], 69 [64–77], 70 [65–80] év, $p < 0,0001$, az $eGFR \geq 90$, 60–89, 45–59, 30–44, <30 ml/min/1,73 m² alcsoportokban).

A betegek 2%-a részesült reguláris dialízisben, prehospitalisan 20%-uknak volt ismert krónikus vesebetegsége. Diabetes az esetek 40%-ában, magasvérnyomás-betegség 62%-ban, pitvarfibrilláció/pitvari flutter 46%-ban fordult elő. A felvételkor a betegek 16%-a rendelkezett beültethető kardioverter-defibrillátorral (ICD), 11%-a állt kardialis reszinkronizációs kezelés (CRT-P/CRT-D) alatt.

A HFrEF prognózisát módosító kombinált neurohormonális antagonistá terápia alkalmazási aránya a vesefunkció-károsodás függvényében

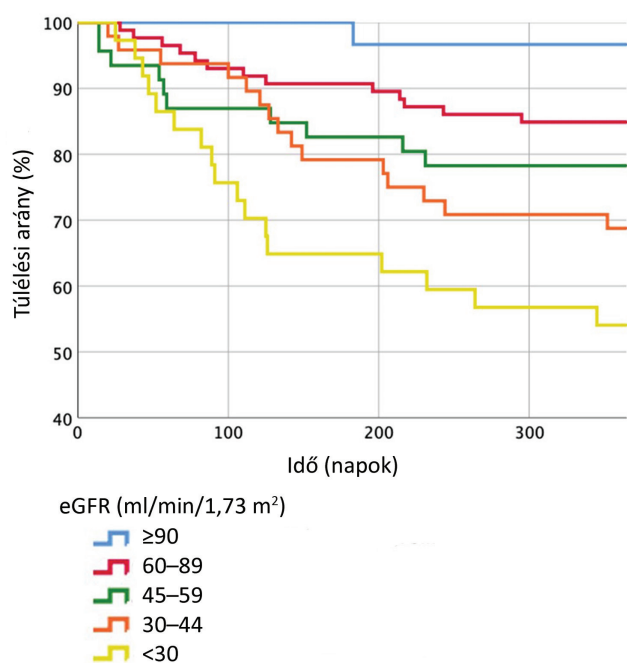
A kórházi elbocsátáskor a betegek 77%-a részesült kombinált hármas kezelésben (RASi + béta-blokkoló + MRA); RASi-terápiát 89%-uk (ACEI/ARB: 71%, ARNI: 18%), béta-blokkolót 85%-uk, MRA-t 95%-uk kapott. Az SGLT2i alkalmazási aránya 11% volt.

A súlyosabb vesefunkció-károsodás a hármas terápia szignifikánsan alacsonyabb alkalmazási arányához vezetett (94%, 86%, 91%, 70%, 34%, $p < 0,0001$, az $eGFR \geq 90$, 60–89, 45–59, 30–44, <30 ml/min/1,73 m² alcsoportokban). Ezen belül szignifikáns differencia mutatkozott a RASi-k alkalmazási gyakoriságában (RASi: 100%, 98%, 96%, 89%, 50%, $p < 0,0001$, ebből ACEI/ARB: 81%, 82%, 70%, 66%, 47%, $p = 0,001$; ARNI: 19%, 16%, 26%, 23%, 3%, $p = 0,054$), valamint a béta-blokkolók (94%, 88%, 96%, 79%, 68%; $p = 0,003$) és az MRA-terápia (97%, 99%, 98%, 94%, 82%, $p = 0,001$) alkalmazási arányában (3. táblázat).

3. táblázat | A neurohormonális antagonistá terápia alkalmazási aránya a vesefunkció-károsodás súlyosságának függvényében

	eGFR- (ml/min/1,73 m ²) alcsoportok					p
	≥90	60–89	45–59	30–44	<30	
RASi	100%	98%	96%	89%	50%	<0,0001
ACEI/ARB	81%	82%	70%	66%	47%	0,001
ARNI	19%	16%	26%	23%	3%	0,054
Béta-blokkoló	94%	88%	96%	79%	68%	0,003
MRA	97%	99%	98%	94%	82%	0,001
Hármas terápia	94%	86%	91%	70%	34%	<0,0001

ACEI = angiotenzin-konvertálóenzim-gátló; ARB = angiotenzinreceptor-blokkoló; ARNI = angiotenzinreceptor-neprilizin inhibitor; eGFR = becsült glomerularis filtrációs ráta; MRA = mineralokortikoidreceptor-antagonista; RASi = renin-angiotenzinrendszer-gátló



2. ábra | A 12 hónapos összmortalitás különbségei a vesefunkció-károsodás súlyosságának függvényében
eGFR = becsült glomerularis filtrációs ráta

A HFrEF-ben szenvedő betegek mortalitási mutatói a vesefunkció-károsodás függvényében

A betegek 96%-ában voltak elérhetőek az egyéves halálási adatok (n = 247 fő). A 12 hónapos összmortalitás a teljes betegpopulációban 23% volt. A súlyosabb vesefunkció-károsodással a halálozás szignifikáns emelkedése járt együtt a Kaplan–Meier-analízis és a log-rank teszt alapján (3%, 15%, 22%, 31%, 46%, p<0,0001, az eGFR≥90, 60–89, 45–59, 30–44, <30 ml/min/1,73 m² alcsoportokban) (2. ábra).

Megbeszélés

Retrospektív elemzésünk eredményei alapján megállapítható, hogy a hospitalizált, HFrEF-ben szenvedő betegek

körében a felvételtkor jelentős vesefunkció-károsodást mutatók aránya kiemelkedően nagy volt, a vizsgált kohorsz 54%-a rendelkezett 60 ml/min/1,73 m² alatti eGFR-értékkel.

Vizsgálatunkban – bár a hármas neurohormonális antagonistá terápia alkalmazási aránya a nemzetközi tanulmányok, regiszterek viszonylatában is nagynak bizonyult [8, 41–44] – az előrehaladott vesefunkció-károsodásban szenvedők szignifikánsan kisebb arányban részesültek kombinált gyógyszeres kezelésben.

Az egyéves halálozás kedvezőtlenebbnek bizonyult a HFrEF-hez társuló előrehaladott vesefunkció-károsodás esetén.

A vesebetegség prevalenciája hospitalizált HFrEF-ben szenvedő betegekben

Az általunk vizsgált betegek körében a kórházi felvétel megelőzően ismert krónikus vesebetegség előfordulási aránya (20%) megközelítette az ESC-HF-LT Regiszterben (25,3%) [41] és a Magyar Szívelégtelenség Regiszterben (20,3%) [45] leírtakat. A vizsgálatunkban a kórházi felvételtkor 60 ml/min/1,73 m² alatti eGFR-értékkel rendelkező betegek aránya (54%) összevethető a hasonló – hospitalizációt igénylő, progresszív szívelégtelenség tüneteit mutató – populációt vizsgáló regiszterek és randomizált klinikai vizsgálatok vonatkozó adataival (4. táblázat) [7, 11, 43, 46].

A HFrEF prognózisát módosító, kombinált neurohormonális antagonistá terápia alkalmazási aránya a vesefunkció-károsodás függvényében

A hármas terápia kiemelkedően nagy alkalmazási aránya (77%) multimorbid, hospitalizációt igénylő, súlyos HFrEF-ben szenvedő betegpopulációkban meghaladta a hasonló betegcsoportot vizsgáló randomizált klinikai vizsgálatok (VICTORIA [43]: 60,7%, GALACTIC-HF [42]: 66,1%) és regiszterek (VICTORIA Regiszter [44]: 28,4%, CHAMP-HF Regiszter [8]: 22,1%) idevonatkozó adatait.

4. táblázat | A vesefunkció-károsodás megoszlási aránya, illetve a medián eGFR a hospitalizációt igénylő, progresszív szívelégtelenség tüneteit mutató populációkat vizsgáló tanulmányokban és regiszterekben [7, 11, 43, 46]

	Medián eGFR (IQR) (ml/min/1,73 m ²)	eGFR- (ml/min/1,73 m ²) alcsoportok					
		≥90 (%)	60–89 (%)	45–59 (%)	30–44 (%)	15–29 (%)	<15 (%)
ADHERE [46]	51 (36–70)	9	27,4	43,5		13,1	7
TSOC-HFrEF [11]	–	43,8		36,7		19,5	
GWTG-HF [7]	51 (34–72)	10	26	64			
VICTORIA [43]	58,4 (41,2–77,1)	47,1		42,7		10,2	
Saját vizsgálat	57 (39–75)	12	34	18	21	15	

eGFR = becsült glomerularis filtrációs ráta; IQR = interkvartilis tartomány

HFrEF-ben a vesefunkció-károsodás függvényében a neurohormonális antagonisták terápia alkalmazási arányát, illetve a mortalitásbeli különbségeket kevés kutatás vizsgálta. Összehasonlítási alapul a hospitalizált, előrehaladott szívelégtelenség tüneteinek mutató betegcsoportot vizsgáló GWTG-HF Regiszter [7], az ADHERE [46] és TSOC-HFrEF Regiszter [11] szolgálhat (5. táblázat). Saját eredményeinket a leginkább hasonló felépítésű GWTG-HF Regiszter eredményeivel [7] összevetve megállapítható, hogy vizsgálatunkban a RASi-t és MRA-t kapók aránya az egyes eGFR-alapú alcsoportokban jelentősen meghaladta a GWTG-HF vonatkozó adatait, míg béta-blokkoló kezelésben közel azonos arányban részesültek a betegek. Összességében az általunk kezelt, HFrEF-ben szenvedő betegek jelentősen nagyobb arányban kaptak tripla (RASi + béta-blokkoló + MRA) terápiát minden eGFR-alcsoportban.

Az ESC 2021-ben publikált szívelégtelenség-irányelve szerint a károsodott vesefunkció önmagában egyértelmű kontraindikációt csak az ARNI és az SGLT2i vonatkozásában jelent, 30 ml/min/1,73 m² alatti eGFR esetén az ARNI, 20 ml/min/1,73 m² alatti eGFR esetén az SGLT2i alkalmazását illetően [4]. Ugyanakkor az ACEI/ARB és MRA-terápia 30 ml/min/1,73 m² alatti eGFR esetén kellő körültekintéssel, szívelégtelenség-specialista bevonásával alkalmazható [4], a béta-blokkoló tekintetében pedig az ESC-irányelv nem jelöli meg a vesefunkciót mint a terápia bevezetését/alkalmazását potenciálisan limitáló tényezőt [16].

A vesebetegségben szenvedő betegek körében a neurohormonális antagonisták terápia alkalmazhatóságával kapcsolatos nemzetközi, illetve hazai irányelvek a rendelkezésre álló evidenciák alapján folyamatosan változnak [47, 48]. Noha a krónikus vesebetegség G4–G5-ös stádiumában lévő betegek a mérőföldkő neurohormonális antagonisták tanulmányokban alulreprezentáltak voltak, egyre több vizsgálat elemzi a RASi-k alkalmazhatóságát e betegcsoportokban. A STOP-ACEI eredménye alapján önmagában a vesefunkció-romlás (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) miatt a RASi-k felfüggesztése nem előzi meg a vesefunkció-romlás progresszióját [49], sőt azok elhagyása növelheti a cardiovascularis események előfordulását [50], fokozhatja a mortalitást [51].

Ugyancsak fontos hangsúlyozni, hogy bár a HFrEF-ben alkalmazandó négyes terápia mindegyike befolyásolhatja a vesefunkciót [16], de a RASi-, MRA- és SGLT2i-terápia bevezetését jellemzően rövid időn belül követő vesefunkció-romlás gyakran csak átmeneti [16], a terápia hosszú távú hatékonyságát nem csökkenti [16, 36], sőt az ARNI- és az SGLT2i-kezelés mérsékelheti az eGFR időbeli csökkenésének mértékét [35, 52], ami e szerek vese-protéktív hatását tükrözi.

A mindennapi gyakorlatban a HFrEF kezelése során, különösen együttes vesefunkció-károsodás esetén, az ACEI/ARB és MRA-terápia alkalmazása mellett fellépő hyperkalaemia gyakorisága sem elhanyagolható, ám az SGLT2i-k korai bevezetése, illetve az ARNI alkalmazása mellett a neurohormonális antagonisták hatásában esetlegesen fellépő súlyos hyperkalaemiás események gyakori

5. táblázat | A kombinált neurohormonális antagonisták terápia alkalmazási aránya a vesefunkció-károsodás alapján, az ADHERE [46], a TSOC-HFrEF Regiszter [11] és a GWTG-HF Regiszter [7] vonatkozó eredményeinek és saját adatainknak az összehasonlításával

Gyógyszercsoport	Regiszterek, adatbázisok	eGFR- (ml/min/1,73 m ²) alcsoportok					
		≥90	60–89	45–59	30–44	15–29	<15
ACEI/ARB (%)	ADHERE	71,2	70,6	62,4		39,6	44,1
	TSOC-HFrEF	71,7		61,3		36,5	
	GWTG-HF	78	73	63	45	24	
	Saját vizsgálat	81	82	70	66	47	
ARNI (%)	GWTG-HF	7	7	6	5	3	
	Saját vizsgálat	19	16	26	23	3	
βB (%)	ADHERE	52,9	55,9	55,9		55,6	56,6
	TSOC-HFrEF	61,6		60,9		53	
	GWTG-HF	90	89	88	86	80	
	Saját vizsgálat	94	88	96	79	68	
MRA (%)	TSOC-HFrEF	58,1		48,9		19,3	
	GWTG-HF	45	40	35	26	14	
	Saját vizsgálat	97	99	98	94	82	
Hármas terápia (%)	GWTG-HF	38	33	25	15	5	
	Saját vizsgálat	94	86	91	70	34	

βB = béta-blokkoló; ACEI = angiotenzin-konvertálóenzim-gátló; ARB = angiotenzinreceptor-blokkoló; ARNI = angiotenzinreceptor-neprilizin inhibitor; eGFR = becslött glomeruláris filtrációs ráta; MRA = mineralokortikoidreceptor-antagonista

risága csökken [5, 16, 35]. A hyperkalaemia csökkentésében és ezáltal a RASi-k és MRA-k alkalmazhatóságának és céldózisra történő titrálásának megvalósításában a káliumkötő polimerek is segíthetnek (például patiomer, cirkónium-cikloszilikát) [4, 16, 53], bár ezek jelenleg még nem érhetőek el Magyarországon.

A HFrEF a komorbiditások – köztük a vesebetegség – nagy előfordulási aránya miatt egyénre szabott kezelési stratégiát igényel, melyben segítséget nyújthat az ESC-nek a betegprofilozás alapján terápiafelépítést segítő konszenzusajánlása [37], illetve az ESC Heart Failure Association (HFA) által kiadott, a vesefunkció-károsodással társuló HFrEF kezelésére fókuszáló konszenzusközlés [16]; továbbá a kezelés felépítésében a társszakmák (nefrologia, kardiologia) szoros együttműködése elengedhetetlen. Bár a hospitalizáció lehetőségét ad számunkra a HFrEF prognózisát módosító stratégiai szerekek bevezetésére és titrálására [54], az esetek döntő többségében azonban nem áll rendelkezésre megfelelő hosszúságú idő a kezelés teljes beállításához, így a terápia-optimalizáció fennmaradó lépéseinek elvégzésében az ambuláns gondozás, a szoros utánkövetés szerepe nélkülözhetetlen [55].

A HFrEF-ben szenvedő betegek mortalitási mutatói a vesefunkció-károsodás függvényében

A szívelégtelenséggel társuló vesefunkció-károsodást számos tanulmány mind a kórházon belüli [7, 46, 56], mind az egyéves halálozás [11] független prediktoraként azonosította. Paradox módon ezen – a két, önmagában is nagy mortalitású kórképből szenvedő – betegek részüként a legkisebb arányban optimális, a betegség prognózisát módosítani képes gyógyszeres terápiában [57].

A hospitalizációt igénylő, a szívelégtelenség tüneteit mutató betegpopulációban az alkalmazott terápia, a prognózis és a vesefunkció-károsodás súlyosságának kapcsolatát ez idáig kevés elemzés vizsgálta. A hasonló betegcsoportot elemző TSOC-HFrEF Regiszter [11] egyéves összhalálozása közel azonos a vizsgálatunkban látott összhalálozással (21,3% vs. 23%). Ám az általunk vizsgált <30 ml/min/1,73 m² eGFR-rel rendelkező betegek mortalitása jelentősen meghaladta a TSOC-HFrEF Regiszter vonatkozó adatait (eGFR≥60 ml/min/1,73 m²: 10,9% vs. 12,1% [TSOC HFrEF Regiszter vs. saját eredményeink]), eGFR = 30–59 ml/min/1,73 m²: 19,2% vs. 26,6%, eGFR<30 ml/min/1,73 m²: 25,3% vs. 45,9%).

A jelentős vesefunkció-károsodással társuló HFrEF kedvezőtlen prognózisát, mortalitási mutatóit a jelen vizsgálat eredményei is bizonyítják. A vizsgált betegcsoport egyéves halálozása összevethető a hasonló beteganyagot vizsgáló, a közelmúltban publikált randomizált, klinikai vizsgálatok eredményeivel (6. táblázat) [5, 6, 35, 42, 43, 58, 59], bár az összehasonlítás nehezített a vizsgálatok különböző felépítése miatt.

6. táblázat | Az elmúlt évtizedben publikált nagy randomizált, klinikai vizsgálatok összhalálozási mutatói, saját eredményeinkkel összevetve [5, 6, 35, 42, 43, 58, 59]

Randomizált klinikai vizsgálatok	Utánkövetési idő	Összmortalitás, kontroll-csoportokra vonatkoztatva
PARADIGM-HF [35]	Medián 27 hónap	19,8%
DAPA-HF [5]	Medián 18,2 hónap	13,9%
EMPEROR-Reduced [6]	Medián 16 hónap	14,2%
GALACTIC-HF [42]	Medián 21,8 hónap	25,9%
VICTORIA [43]	Medián 10,8 hónap	21,2%
SOLOIST-WHF [59]	Medián 9 hónap	16,3%
EMPULSE [58]	90 nap	8,3%
Saját vizsgálat	12 hónap	23%

Következtetés

A vesebetegség a szívelégtelenséghez társuló egyik leggyakoribb, legnagyobb jelentőségű társbetegség. A súlyosbodást mutató, kórházi kezelést igénylő, a szívelégtelenség mellett vesefunkció-károsodásban is szenvedő betegek megfelelő ellátása a mindennapokban gyakran nehezített; a HFrEF-ben stratégiai fontosságú, megfelelő gyógyszeres kezelést kapók aránya a nemzetközi adatok alapján elmarad a várttól, annak ellenére, hogy a vesefunkció károsodása önmagában nem képezi a HFrEF-ben alapvető terápia alkalmazásának abszolút kontraindikációját. Eredményeink alapján megállapítható, hogy a HFrEF kezelésének alappilléret jelentő tripla terápia ezen betegek körében is jelentős arányban bevezethető, bár a vesefunkció károsodása egyértelműen kedvezőtlenül befolyásolja a komplex terápia alkalmazhatóságát. A károsodott vesefunkciójú, HFrEF-ben szenvedő betegek halálozási mutatói kedvezőtlenek, ami felhívja a figyelmet a mortalitás- és morbiditáscsökkentő gyógyszeres terápia – irányelvekben foglaltaknak megfelelő – bevezetésének fontosságára.

Korlátok

Egycentrumos vizsgálatunk betegpopulációja kizárólag kaukázusi rasszból állt, így eredményeink, következtetéseink ezen a csoporton kívül nem vonatkoztathatók biztonsággal. Az ARNI alkalmazási arányát a Magyarországon érvényes finanszírozási szabályozás is befolyásolhatta. Mivel az SGLT2i-mérőldkövizsgálatok eredményeit (DAPA-HF [5], EMPEROR-REDUCED [6]) vizsgálatunk ideje alatt publikálták, s csak az ESC 2021. évi szívelégtelenség-irányelvébe [11] építették be őket, a dapa- és empagliflozin alkalmazási gyakoriságát a jelen kutatásban nem értékeltük. A statisztikai összehasonlítások univariáns elemzésen alapultak, így a farmakoterápia alkalmazhatóságát, illetve az összhalálozást befolyásoló

egyéb faktorok nem zárhatók ki, továbbá az ok-okozati összefüggésekre vonatkozó konklúziók csak korlátozottan értékelhetők.

Anyagi támogatás: A kutatómunka és a közlemény megírása semmilyen anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: B.-B. F.: Irodalomkutatás, kutatási terv, adatgyűjtés, statisztikai elemzés, a kézirat megírása, az ábrák és a táblázatok elkészítése. V. M., M. Zs., T. G. M., P. D., D. G. Z.: A kézirat szövegezésének kritikai olvasata, korrekció. K. R. G., Ny. N.: A kutatási terv, az eredmények interpretálása, a kézirat szövegezésének kritikai olvasata, korrekció. M. B.: Irodalomkutatás, kutatási terv, adatgyűjtés, statisztikai elemzés, a kézirat szerkesztése, kritikai olvasata, korrekció. A kézirat végleges, benyújtott változatát minden szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik, melyek a cikk megírását befolyásolhatták.

Irodalom

- [1] Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22: 1342–1356.
- [2] Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail.* 2014; 1: 4–25.
- [3] Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19: 1095–1104.
- [4] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021; 42: 3599–3726. Erratum: *Eur Heart J.* 2021 Oct 14. PMID: 34447992.
- [5] McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381: 1995–2008.
- [6] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1413–1424.
- [7] Patel RB, Fonarow GC, Greene SJ, et al. Kidney function and outcomes in patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 78: 330–343.
- [8] Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction. The CHAMP-HF registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72: 351–366.
- [9] Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, et al. Titration of medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73: 2365–2383.
- [10] Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J.* 2017; 38: 1883–1890.
- [11] Chen YL, Hang CL, Su CH, et al. Feature and impact of guideline-directed medication prescriptions for heart failure with reduced ejection fraction accompanied by chronic kidney disease. *Int J Med Sci.* 2021; 18: 2570–2580.
- [12] Palazzuoli A, Ruocco G, Ronco C, et al. Loop diuretics in acute heart failure: beyond the decongestive relief for the kidney. *Crit Care* 2015; 19: 296.
- [13] Damman K, Valente MA, Voors AA, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014; 35: 455–469.
- [14] Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 1987–1996.
- [15] Damman K, Tang WH, Testani JM, et al. Terminology and definition of changes renal function in heart failure. *Eur Heart J.* 2014; 35: 3413–3416.
- [16] Mullens W, Martens P, Testani JM, et al. Renal effects of guideline-directed medical therapies in heart failure: a consensus document from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2022; 24: 603–619.
- [17] McAlister FA, Ezekowitz J, Tarantini L, et al. Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: impact of the new Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration Group formula. *Circ Heart Fail.* 2012; 5: 309–314.
- [18] Levin A, Stevens P, Bilous RW, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3: 1–150.
- [19] Ortiz A, Navarro-González JF, Núñez J, et al. The unmet need of evidence-based therapy for patients with advanced chronic kidney disease and heart failure. Position paper from the Cardio-renal Working Groups of the Spanish Society of Nephrology and the Spanish Society of Cardiology. *Clin Kidney J.* 2022; 15: 865–872.
- [20] House AA, Wanner C, Sarnak MJ, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019; 95: 1304–1317.
- [21] Banerjee D, Rosano G, Herzog CA. Management of heart failure patient with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021; 16: 1131–1139.
- [22] Daragó A, Schwegler G, Szabó E, et al. Early postoperative effects of kidney transplantation on the cardiovascular system in our clinical practice. [A vesetranszplantáció korai posztoperatív hatásai a szív- és érrendszeri betegségekre klinikai gyakorlatunkban.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 1052–1062. [Hungarian]
- [23] Kékes E, Nagy J, Vályi P. Where is the border between normal and abnormal blood pressure and what is the therapeutic goal in cardiovascular and renal diseases? [Hol van a normális és a kóros vérnyomás közötti határ, és mi a terápiás cél a cardiovascularis és a renalis betegségekből?] *Orv Hetil.* 2021; 162: 1351–1361. [Hungarian]
- [24] Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, et al. US Renal Data System 2020 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2021; 77(4 Suppl 1): A7–A8.
- [25] Waheed S, Matsushita K, Sang Y, et al. Combined association of albuminuria and cystatin C-based estimated GFR with mortality, coronary heart disease, and heart failure outcomes: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60: 207–216.
- [26] Löfman I, Szummer K, Dahlström U, et al. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19: 1606–1614.
- [27] Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113: 671–678.
- [28] Beldhuis IE, Lam CS, Testani JM, et al. Evidence-based medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction and chronic kidney disease. *Circulation* 2022; 145: 693–712.

- [29] Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991; 325: 293–302.
- [30] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999; 341: 709–717.
- [31] Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011; 364: 11–21.
- [32] CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
- [33] Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–2007.
- [34] Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106: 2194–2199.
- [35] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014; 371: 993–1004.
- [36] Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, et al. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ Heart Fail.* 2011; 4: 685–691.
- [37] Rosano GM, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23: 872–881.
- [38] Chang TI, Zheng Y, Montez-Rath ME, et al. Antihypertensive medication use in older patients transitioning from chronic kidney disease to end-stage renal disease on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11: 1401–1412.
- [39] Heywood JT, Fonarow GC, Yancy CW, et al. Influence of renal function on the use of guideline-recommended therapies for patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2010; 105: 1140–1146.
- [40] Hein AM, Scialla JJ, Edmonston D, et al. Medical management of heart failure with reduced ejection fraction in patients with advanced renal disease. *JACC Heart Fail.* 2019; 7: 371–382.
- [41] Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18: 613–625. Erratum: *Eur J Heart Fail.* 2017; 19: 438.
- [42] Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2021; 384: 105–116.
- [43] Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1883–1893.
- [44] Greene SJ, Ezekowitz JA, Anstrom KJ, et al. Medical therapy during hospitalization for heart failure with reduced ejection fraction: the VICTORIA Registry. *J Card Fail.* 2022; 28: 1063–1077.
- [45] Nyolczas N, Heltai K, Borbély A, et al. Hungarian Heart Failure Registry 2015–2016. Preliminary results. [Magyar Szívelégtelenség Regiszter 2015–2016. Kezdeti eredmények.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 94–100. [Hungarian]
- [46] Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail.* 2007; 13: 422–430.
- [47] Mátyus J, Kiss I. Statement on therapy of chronic kidney disease based on the renin-angiotensin system inhibition. [Állásfoglalás az angiotensinkonvertálóenzim-gátlók és angiotensinreceptor-blokkolók idült vesebetegségben történő alkalmazásával (a renin-angiotensin rendszer gátlásával) kapcsolatban.] *Hyperton Nephrol.* 2012; 16(2) 73–74. [Hungarian]
- [48] Ministry of Human Resources. Protocol for diagnosis and therapy of chronic kidney disease. [Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a felnőttkori idült vesebetegség diagnosztikájáról és kezeléséről.] *Eü Közl.* 2021; 71: 1761–1826. [Hungarian]
- [49] Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, et al. Renin-angiotensin system inhibition in advanced chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2022; 387: 2021–2032.
- [50] Yang A, Shi M, Lau ES, et al. Clinical outcomes following discontinuation of renin-angiotensin-system-inhibitors in patients with type 2 diabetes and advanced chronic kidney disease: a prospective cohort study. *EClinicalMedicine* 2023; 55: 101751.
- [51] Fu EL, Evans M, Clase CM, et al. Stopping renin-angiotensin system inhibitors in patients with advanced CKD and risk of adverse outcomes: a nationwide study. *J Am Soc Nephrol.* 2021; 32: 424–435.
- [52] Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1436–1446.
- [53] Sharma A, Verma S, Bhatt DL, et al. Optimizing foundational therapies in patients with HFrEF. How do we translate these findings into clinical care? *JACC Basic Transl Sci.* 2022; 7: 504–517.
- [54] Bánfi-Bacsárdi F, Muk B, Pilecky D, et al. The optimization of guideline-directed medical therapy during hospitalization among patients with heart failure with reduced ejection fraction in daily clinical practice. *Cardiology* 2023; 148: 27–37.
- [55] McDonagh TA, Blue L, Clark AL, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Association standards for delivering heart failure care. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13: 235–241.
- [56] Patel UD, Hernandez AF, Liang L, et al. Quality of care and outcomes among patients with heart failure and chronic kidney disease. A Get With The Guidelines – Heart Failure Program study. *Am Heart J.* 2008; 156: 674–681.
- [57] Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, et al. Treatment and risk in heart failure: gaps in evidence or quality? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 309–315.
- [58] Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med.* 2022; 28: 568–574.
- [59] Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med.* 2021; 384: 117–128.

(Bánfi-Bacsárdi Fanni dr.,
Budapest, Haller u. 29., 1096
e-mail: bacsardifanni@gmail.com)