

# A gépi tanulás szerepe a szívelégtelenség modern kezelési stratégiájában

Gáspár Dániel, Komlói Ferenc, Bohus Gyula, Tóth Patrik,  
Sax Balázs, Heltai Krisztina, Vándor László, Becker Dávid,  
Merkely Béla, Nagy Klaudia Vivien



Szerzői video-összefoglaló

Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Gáspár Dániel, e-mail: [gaspardaniel96@gmail.com](mailto:gaspardaniel96@gmail.com)

**Bevezetés:** A gépi tanulás felhasználása robbanásszerűen növekszik az egészségügyben, így a szívelégtelenség diagnosztikájában és kezelésében is. A felügyelt gépi tanulás jelentősen hozzájárulhat a szívelégtelenség kialakulásának előrejelzéséhez, a diagnózis felállításához, vagy adott esetben egy dekompenzációs epizód megjóslásához. Ezzel szemben a nem felügyelt gépi tanulás szerepe a szívelégtelen populáció jellegzetes fenotípusokra való felosztásában kiemelkedő. Számos tanulmányban azonosítottak jellegzetes szívelégtelen betegcsoportokat, azonban ezen csoportosítások közül eddig egy sem nyert széles körű klinikai alkalmazást.

**Célkitűzés:** Kutatásunk célja, hogy a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikáján közepesen csökkent vagy csökkent balkamra-funkciójú szívelégtelenség (HFmrEF/HFrEF) miatt gondozott betegek között hasonló tulajdonságokkal bíró csoportokat azonosítsunk nem felügyelt gépi tanulás segítségével, és leírjuk az így kapott csoportok jellegzetes tulajdonságait. Ezután megvizsgáljuk a kapott csoportok közötti különbségeket kimenetel tekintetében.

**Módszerek:** HFmrEF vagy HFrEF miatt ambulánsan gondozott betegek adatait 2022. január és 2023. szeptember között egy prospektív regiszterbe gyűjtöttük. Az összesen 27 paraméter között anamnesztikus adatok, laborvizsgálatok, echokardiográfiás paraméterek és az EQ-5D életminőség-kérdőív pontszámait rögzítettük. A vizsgálat végpontjának a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és az össz mortalitás kompozitját tekintettük. Spektrális klaszterezéssel osztottuk fel a populációt három csoportra. A csoportokat főkomponens-analízis segítségével térben ábrázoltuk. Végül, összehasonlítottuk a csoportokat mind az egyes paraméterek, mind a végpontok előfordulása szempontjából.

**Eredmények:** A 259 beteg elemzése során három jellegzetes csoportot azonosítottunk. Az első csoportba 89 iszkémiás etiológiával rendelkező, panaszosabb, veseelégtelen, kacsdiuretikum-terápiára szoruló betegek tartoztak. A második, 99 főből álló betegcsoport döntően fiatalabb, pitvarfibrilláló, noniszkémiás betegeket tartalmazott, tágabb szívüregekkel és alacsonyabb ejekciós frakcióval. Köztük szinte kizárólag ARNI-szedők voltak, és gyakrabban szedtek SGLT2-gátlót. A harmadik, 71 betegből álló csoportba a legjobb ejekciós frakciójú, gyakran ACE-gátló és MRA-szedő, kacsdiuretikumokat nem igénylő betegek tartoztak. Az 1-es csoport prognózisa szignifikánsan rosszabb, mint a 2-es csoporté ( $p=0,013$ ) és trendszerűen rosszabb a 3-as csoporténál.

**Konklúzió:** Vizsgálatunkban egy prospektíven vezetett HFrEF-regiszter alapján három, számos tulajdonságában eltérő betegcsoportot azonosítottunk. Adataink nagyobb elemszámú validáció után alapul szolgálhatnak célzott kezelési stratégiák kialakításához.

**Kulcsszavak:** szívelégtelenség, HFrEF, mesterséges intelligencia, gépi tanulás, spektrális klaszterezés

## The role of machine learning in the modern management of heart failure

**Introduction:** The use of machine learning is exploding in all areas of healthcare, including the diagnosis and treatment of heart failure. Supervised machine learning can help predict the onset of heart failure, establish the diagnosis, and even predict decompensations. Conversely, unsupervised machine learning is chiefly used for phenotyping of the heart failure population. Several studies have identified distinctive groups of heart failure patients, but the widespread clinical implementation is still lacking.

**Aims:** Our study aims to identify groups with similar characteristics among patients followed up in outpatient care for heart failure with moderately reduced or reduced ejection fraction (HFmrEF or HFrEF) at the Heart and Vascular Center of Semmelweis University using unsupervised machine learning and to describe the characteristic features of the resulting groups. We then examine the differences in outcome between the patient clusters.

**Methods:** data from patients with HFmrEF or HFrEF were collected in a prospective registry between January 2022 and September 2023. A total of 27 parameters included medical history, laboratory tests, echocardiographic parameters and EQ-5D quality of life questionnaire scores. The composite of hospitalization for heart failure and all-cause mortality was considered as the endpoint of the study. Spectral clustering was used to divide the population into three groups. The groups were plotted spatially using principal component analysis. Finally, we compared the groups both in terms of parameters and endpoint occurrence.

**Results:** Three characteristic groups were identified in the analysis of 259 patients. The first group consisted of 89 patients with ischemic etiology, more symptoms, renal failure, and requiring diuretic therapy. The second group of 99 patients consisted of predominantly younger patients with atrial fibrillation, non-ischemic cardiomyopathy, dilated left ventricle, and a lower ejection fraction, almost exclusively on ARNI therapy. The third group of 71 patients included patients with the highest ejection fraction, more frequently intaking ACE inhibitors and MRAs, and not requiring loop diuretics. Group 1 had significantly worse prognosis than group 2 ( $p=0.013$ ) with a trend towards worse prognosis compared to group 3.

**Conclusion:** Our study identified three distinct groups of heart failure patients with different characteristics enrolled in a prospective HFrEF registry. After validation on a larger patient cohort, our data may provide a basis for developing targeted treatment strategies.

**Keywords:** heart failure, HFrEF, artificial intelligence, machine learning, spectral clustering

## Bevezetés

### Mesterséges intelligencia

Mesterséges intelligenciáról (MI) beszélünk, ha egy rendszer a matematika és a logika használatával szimulálni képes azt az érvelési eljárást, amelyet az emberek is használnak, amikor új információk alapján tanulnak és hoznak döntéseket. A gépi tanulás az MI egy ága, amelyben a számítógépek anélkül tanulnak adatokból, hogy erre kifejezetten programoznák ezeket. A gépi tanulásnak két jelentős módszerét különítjük el: a felügyelt és a nem felügyelt gépi tanulást. A felügyelt gépi tanulás során a tanító adatokhoz tartozik egy „címké” (betegadatok esetén ez gyakran a kimenetel), amelyek alapján a modell megtanulja a bemeneti adatok és a kimenetel közötti kapcsolatot, amelynek segítségével képessé válik a kimenetel előrejelzésére az új adatok alapján. A nem felügyelt gépi tanulás esetén nem állnak rendelkezésre előre meghatározott címkék, és az algoritmusnak magának kell felfedeznie a mintákat és a struktúrákat az adatokban.

A gépi tanulás felhasználása az egészségügyben robbanásszerűen terjed napjainkban, a szívelégtelenség esetében pedig különösen hosszú az olyan kérdé-

sek sora, amelyre gépi tanulás segítségével választ kaphatunk. A szívelégtelenség egy sokarcú kórkép, amelynek megközelítése során kulcsfontosságú a korai diagnózis, a precíz rizikóstratifikáció és a megfelelő időben végzett beavatkozások. A korrekt terápiás döntésekhez mind több adat áll rendelkezésünkre a korszerű labor- és képalkotó vizsgálatoknak, a viselhető és az invazív mérőeszközöknek köszönhetően. Az így rögzített adatok sokasága ugyanakkor gyakran emberi tudattal már nem felfogható, a hagyományos statisztikai módszerek pedig sokszor nem képesek felismerni a benne rejlő mintázatokat. Napjainkra a korszerű fejlesztések révén a gépi tanulás rendkívül sokoldalú eszközzé válik a szívelégtelenség időbeni felismerésében, fenotipizálásában, a terápia megválasztásában és optimalizálásában. A következőkben egy tömör irodalmi áttekintés után a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika szívelégtelen betegpopulációján végzett vizsgálatunk bemutatásán keresztül igyekszünk megvilágítani, hogy a nem felügyelt gépi tanulás milyen szerepet tölthet be egy szívelégtelenség miatt kezelt betegcsoport fenotípus szerinti felosztásában.

## A felügyelt gépi tanulás és a szívélgtelenség

A felügyelt gépi tanulás algoritmusoknak fontos felhasználási területe egy kórkép kialakulásának előrejelzése. Az elektronikusan is rögzített betegadatok feldolgozásával számos modellt alkottak, amelyek a klinikai kép kibontakozása előtt nagy pontossággal jelzik előre a szívélgtelenség kialakulását. A legjobb eredményeket a rekurrens neurális hálók (1) és az SVM (support vector machines) algoritmusokon alapuló modellek (2) adták. Más modellek kis számú, vérben keringő marker vizsgálata alapján képesek felhívni a figyelmet a betegség jövőbeli kialakulására (3). Egyes modellek pedig mindössze egy 12 elvezetéses EKG felhasználásával a Framingham Risk Score-hoz hasonló pontossággal jelzik előre a szívélgtelenség megjelenését (4). Mi több, a csökkent bal kamrai ejekciós frakciójú szívélgtelenség (HF<sub>r</sub>EF) kialakulását gyakran megelőző diasztolés diszfunkció azonosítása még nagyobb pontossággal lehetséges, kizárólag az EKG alapján (5).

Bizonyos esetekben, részben az ellátórendszer hibái miatt a már kialakult szívélgtelenség is felfedezetlenül maradhat. Erre jelenthet megoldást, ha egyszerű, könnyen elérhető vizsgálatokat kombinálunk gépi tanulással a betegség korai felismerésének érdekében. Egy EKG-regisztrátum alapján a már kialakult szívélgtelenség közel 100%-ban felismerhető (6), és az eredmény mindössze egy elvezetés felhasználásával sem lényegesen rosszabb (7). Egy, 35% alatti ejekciós frakciójú betegek azonosítására tervezett EKG-algoritmust a Mayo Klinika közel 4000 fős betegcsoportján validálták, ahol figyelemre méltó 86,8%-os specificitással és 82,5%-os szenzitivitással tudtak HF<sub>r</sub>EF-et igazolni (8). Emellett – talán meglepő módon – a szívhangok alapján tanított modelleket is kimagasló pontosság jellemzi (9). Egy frissen engedélyezett digitális fonendoszkóp ötvözi az egyelvezetéses EKG-regisztrátumból és a szívhangokból nyert adatokat. Az eszköz közel 80%-os szenzitivitással és specificitással azonosítja a 40% alatti ejekciós frakció fennállását, ezzel megteremtve a hatékony point-of-care szűrés lehetőségét (10).

A szívélgtelenség diagnosztikájában kiemelt szerepet kap az echokardiográfia, amelynek elemzésében szintén komoly segítséget jelenthet a gépi tanulás. A bal kamrai ejekciós frakció megítélésében az objektív módszereket sokszor limitálja a gyenge echokardiográfias ablak, és a mérések során kimutatható a jelentős interobserver variabilitás. A megfelelően validált gépi tanulási modellek segítségével a pontosság növelhető. Egy, a Nature-ben közölt publikáció szerint az ejekciós frakció neurális hálóval való becslése során 4%-os hibát regisztráltak, ami a szerzők szerint kevesebb, mint egy tapasztalt echokardiográfus esetén (11). Természetesen a modell működéséhez elengedhetetlenek a jó minőségű képek, és az egységes nézetek. Mindazonáltal közel ilyen jó eredményeket értek el akkor is, ha csak bizonyos nézetek voltak elérhetőek egy adott fel-

vételben (10). Az impresszív eredmények ellenére ezen technikák a mindennapi gyakorlatban való elterjedése lassabb ütemben történik, jelenleg az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerfelügyeleti Hatósága (FDA) két géptanulás-alapú echokardiográfias szoftvert engedélyezett: ezek az EchoMD cég AutoEF rendszere, és a megtartott ejekciós frakciójú szívélgtelenség (HF<sub>p</sub>EF) felismerésére tervezett EchoGo rendszer (12). Szintén komoly előrelépések történtek az egyes terápiákra való válasz előrejelzésében. Hazai kutatás eredményeként született a SEMMELWEIS-CRT score, amely 33 klinikai, echokardiográfias és laboratóriumi paraméter alapján nagy pontossággal képes megbecsülni a mortalitást CRT beültetés után (13).

A szívélgtelenség követésében egyre nagyobb szerepet kapnak a folyamatosan viselhető okoseszközök, a beültethető szenzorok, illetve szívritmus-szabályzók által szolgáltatott adatok. Egy beültethető, a pulmonális nyomást figyelő szenzor segítségével (14) vagy a CRT eszközökből származó adatok alapján (15) fejlesztett modellek képesek a szívélgtelenség dekompenzációjának előrejelzésére. Ez utóbbi rendszerre támaszkodva számos esetben megelőzhető volt a szívélgtelenség miatti hospitalizáció (16).

## Nem felügyelt gépi tanulás

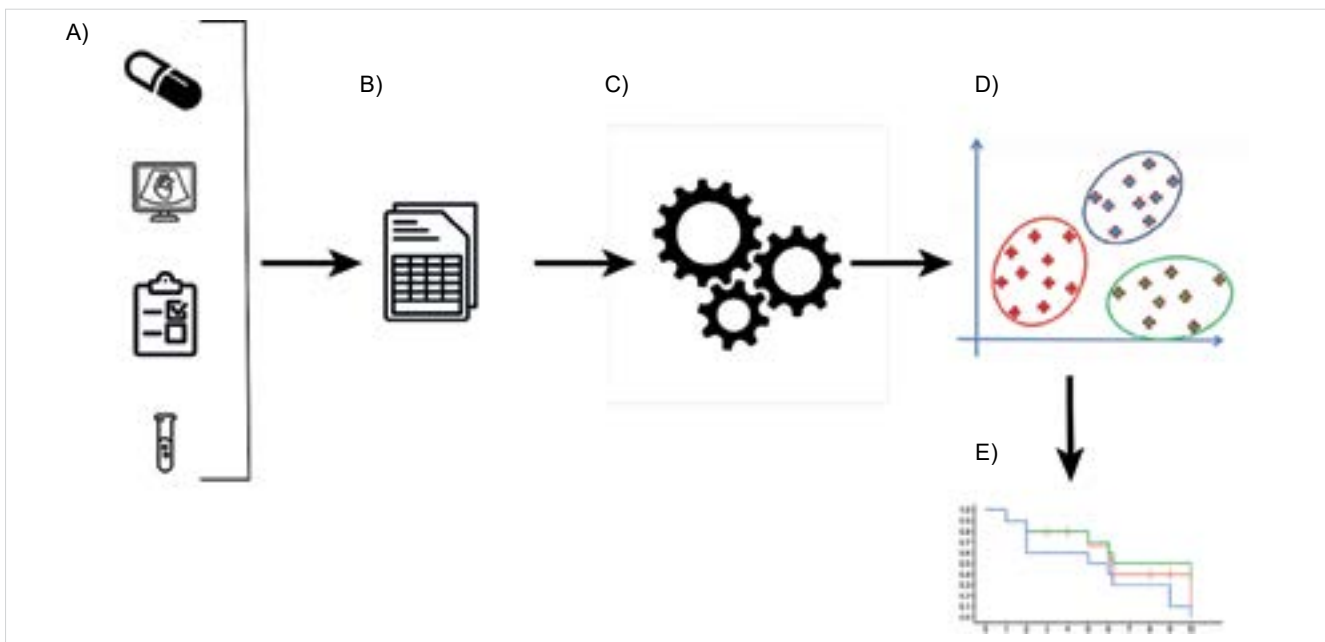
2021-ben jelent meg az Európai Kardiológus Társaság konszenzuszdokumentuma a személyre szabott szívélgtelenség gyógyszeres terápiájának fontosságáról (17). Ebben hangsúlyozzák, hogy a számos komorbiditás, továbbá a gyógyszer-interakciók és mellékhatások miatt kihívást jelent az optimális gyógyszeres terápiák céldózisra való feltitrlása HF<sub>r</sub>EF-ben. Az újabb terápiák megjelenésével kiemelt szerepet kap a betegpopuláció fenotipizálása, ugyanis egyes betegek nem tolerálják az összes hatóanyagot. Az egyéni céldózisok és terápiás prioritások felállításával azonban lehetővé válhat, hogy az optimális gyógyszeres terápia előnyös hatása minden beteg esetében egyaránt érvényesüljön. A gépi tanulás, amely képes kezelni a komplex, többdimenziós kölcsönhatásokat, lehetővé teheti az új összefüggések és mintázatok felismerését a sűrű és többdimenziós adatokban. A felügyelt gépi tanulással ellentétben (amely a bemeneti változók és a végeredmény kapcsolatát térképezi fel) a nem felügyelt gépi tanulási algoritmusok a végeredményt nem ismerik, ellenben megkísérik felismerni a természetesen megjelenő szabályokat és csoportosulásokat a bemeneti adatpontok között. Ez utóbbi tulajdonság segíthet a jól elkülönülő szívélgtelenség-fenotípusok meghatározásában. A kutatások célja felismerni és elkülöníteni a betegpopuláción belül jellegzetes fenotípusokat, amelyekre külön-külön terápiás javaslatokat megfogalmazva közelebb kerülhetünk az egyénre szabott medicina megvalósításához.

A HFpEF-ről jól ismert, hogy egy klinikailag rendkívül heterogén szindróma, azonban a közelmúlt kutatásainak eredményei azt mutatják, hogy a HFrEF-betegpopuláció is jelentős változatosságot mutat mind a fenotípus, mind a terápiás válasz szempontjából. Bár a korábbi munkák nagyobb része a megtartott balkamra-funkciós betegekre fókuszál, történtek nagy elemszámú vizsgálatok a HFrEF fenotipizálására is (18). A betegpopulációban rejlő heterogenitás feltérképezésére használt algoritmusok közül legelterjedtebbek a sűrűségalapú (density-based) klaszterező algoritmusok (19), a K-Means algoritmus (20), és a hierarchikus klaszterező algoritmus (21). A klaszterezéskor vizsgált paraméterek száma általában több tucatot: a létrehozott modellekben szerepelnek antropometrikus, echokardiográfiai és laborparaméterek, valamint fontos csoportot alkotnak a társbetegségek is. A klaszterek jellemzése a szignifikánsan különböző tulajdonságok alapján történik (22). A létrejött klasztereknél vizsgált végpontok általában a szívelégtelenség miatt történő hospitalizáció vagy a bármilyen okból bekövetkező halálozás (23), illetve a gyógyszeres terápiára adott válasz (24), amelyek gyakran eltérnek a csoportok között. Erre példa egy, a The Lancetben megjelent közlemény, amelyben a béta-blokkolók hatásosságát igazoló nagy vizsgálatok betegpopulációján belül keresnek jellegzetes alcsoportokat. Itt kitűnik, hogy míg egyes fenotípusú betegeknél jelentős előny származik a béta-blokkoló-kezelésből, addig egy alcsoportban (idősebb, sinusritmusban lévő betegek) a megfigyelt hatás jóval kisebb volt. Innen is látható, hogy a klasszikus, egy-egy társbetegségre vagy demográfiai csoportra célzott szubanalízisek mellett lehet helye komplexebb, pl. gépi

tanulással létrehozott alcsoportok vizsgálatának is (25). A vizsgált betegpopuláció adottságai, illetve a felhasznált módszerektől függően a klaszteranalízis eredményei jelentős változatosságot mutatnak. Mindazonáltal a hasonlóságok alapján gyakran megfigyelhetőek egymásnak az egyes tanulmányok által definiált betegcsoportok (26). A témában születő közlemények a jövőben értékes segítséget nyújthatnak a szívelégtelenség terápiás irányelvek személyre szabott alkalmazásában a mindennapi gyakorlatban.

### A jelen vizsgálat célja

A fenti összefoglalásból kitűnik, hogy számos korábbi vizsgálat irányul a szívelégtelenségben szenvedő betegek fenotípus szerinti csoportosítására. Mindemellett ezeknek leggyakrabban a megtartott balkamra-funkciójú szívelégtelen populáció van a fókuszában (18, 26). Általánosságban a HFrEF-irányú vizsgálatok valamilyen specifikus terápia hatékonyságát, vagy a betegek egy specifikus alcsoportját vizsgálják, emellett egyik korábbi felosztás sem nyert széles körű klinikai alkalmazást. Kutatásunk céljából tűztük ki, hogy nem felügyelt gépi tanulás segítségével a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikáján HFmrEF és HFrEF miatt gondozott betegek között hasonló tulajdonságokkal bíró csoportokat azonosítsunk, és leírjuk az így kapott csoportok jellegzetes tulajdonságait. Ezután megvizsgáltuk a kapott csoportok közötti különbségeket a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és az összmortalitás kompozitjában tekintetében.



**1. ÁBRA.** A vizsgálat folyamatábrája. A) Adatgyűjtés; B) Az adatok rögzítése a prospektív regiszterbe; C) Nem felügyelt gépi tanulás: a klaszterek létrehozása; D) A klaszterek ábrázolása, leírása; E) A hospitalizáció és a mortalitás vizsgálata a három klaszterben, statisztikai elemzés.



## Módszerek

A munkafolyamatot az 1. ábra szemlélteti. A Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán szívelégtelenség miatt gondozott, közepes vagy csökkent balkamra-funkcióval bíró (HFmrEF/HFrEF) betegekről prospektíven regisztert vezetünk, amelyben a társbetegségek mellett számos antropomorfológiai, EKG-, echokardiográfiás és laborparamétert rögzítettünk. Mindemellett egy életminőséget felmérő kérdőívet (EQ-5D: az EuroQol csoport egészséggel kapcsolatos életminőséget leíró mérőszáma) is kitöltötték a betegeink a vizitek során. A vizsgálatban azon, 2022. január és 2023. szeptember között bevont betegek adatait elemeztük, akiknek az összes vizsgált paramétere rendelkezésre állt. A vizsgálat végpontja a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és az össz-mortalitás kompozitja volt. A végpontesemények regisztrálása a soron következő reguláris vizitek során történt. Ezt a hospitalizáció esetében az EESZT friss adataival, míg a mortalitás esetében a társadalombiztosítási azonosító jel (tajszám) érvényességének lekérésével egészítettük ki.

A klaszteranalízis alapjául szolgáló 27 kiválasztott paraméter kijelölésénél fő szempontunk az volt, hogy azok minél több aspektusból jellemezzék a betegeket, így választottuk ki a komorbiditásokat és az aktuális gyógyszeres terápiát jellemző adatokat, az echokardiográfiás paramétereket, a laboratóriumi adatokat, illetve a szubjektív panaszokat felmérő EQ-5D kérdőív elemeit. Emellett csak olyan paramétereket választottunk, amelyek minden beteg esetében rendelkezésre álltak. Az adatfeldolgozás Python programozási környezetben, a ScikitLearn modul felhasználásával történt. A klaszterezés elvégzése előtt a numerikus adatokat standardizáltuk, majd 0,1 és 0,9 közé skáláztuk (ScikitLearn: StandardScaler, MinMaxScaler). A nem felügyelt gépi tanulás során spektrális klaszterezéssel (ScikitLearn: SpectralClustering, affinitybeállítás: „RBF”) határoztuk meg a hasonló betegek csoportjait. Ezzel a módszerrel a paramétertérben szabálytalan formát felvevő csoportok is jól azonosíthatóak, emellett a zajos adathalmazok is kellő hatékonysággal feldolgozhatóak.

Az összesen 27 paraméter alapján létrejött csoportok térbeli ábrázolása nehézségbe ütközik. Ezért az ábrázolás céljából lecsökkentettük az egy adatpontokhoz tartozó paraméterek számát úgynevezett főkomponens-analízis (principal component analysis) segítségével. Ennek során a bemeneti változók transzformálásával olyan új változókat hozunk létre, amelyek lehetőség szerint a legtöbb információt hordozzák magukban az eredeti adatokból. Az így kapott úgynevezett főkomponensek sokkal kevesebb változót jelentenek, mindemellett hasonlóan jól képesek jellemezni az adatpontokat. Az első három főkomponens alapján térben ábrázoltuk a csoportokat. Ezután meghatároztuk a jellemző eltéré-

seket az egyes klaszterek között. A nominális változók értékét elemszámmal és százalékos arányban fejeztük ki, míg a skaláris változókat normál eloszlás esetén átlag és szórás, míg a nem normális eloszlást követőket medián és interkvartilis tartomány megadásával jellemeztük. Az EQ-5D kérdőívben 0-4 skálán adott pontszám esetében a jobb átláthatóság érdekében a csoportra jellemző átlagpontszámot tüntettük fel. A gépi tanulás alapjául szolgáló 27 paraméter tekintetében egyenként összehasonlítottuk az adott csoport elemeit a többi elemmel. Az összehasonlítás nominális változók esetén khi-négyzet próbával, skaláris változók esetén T-tesztel vagy Mann–Whitney-tesztel történt, a szignifikanciaszintet minden esetben  $p < 0,05$ -nek definiáltuk. A klaszterek általános leírása után összehasonlítottuk a hospitalizációtól mentes túlélést az egyes klaszterekben, Kaplan–Meier-analízis segítségével. A kapott túlélési görbék összehasonlításánál log-rank tesztet használtunk,  $p < 0,05$  szignifikanciaszint mellett, Bonferroni-korrekcióval. Ha itt szignifikáns eredményt kaptunk, elvégeztük az egyes csoportok egymással való összehasonlítását páros log-rank teszt segítségével.

## Eredmények

A nem felügyelt gépi tanulási folyamat során összesen 259 beteg adatait elemeztük. A vizsgált betegpopulációt 78%-ban férfiak alkották, átlagos életkoruk 66 év



**2. ÁBRA.** A létrehozott három szívelégtelen betegcsoport térbeli ábrázolása a három fő komponens mentén. A fő komponensek olyan összetett paraméterek, amelyek minden felhasznált bemeneti paramétert megfelelő súllyal magukba foglalnak. A három fő komponens alapján egy-egy koordinátával reprezentálhatóak az adatpontok a háromdimenziós térben

**1. TÁBLÁZAT.** Csoportok összehasonlítása a vizsgált paraméterek szerint. Mediánt és interkvartilis tartományt tüntettünk fel; az EQ-5D kérdőív pontszámai esetében az átlagot mutatjuk. Az egyes csoportoknak a fennmaradó betegekkel való összehasonlítása nonparametrikus próbákkal történt, a szignifikanciaszint minden esetben  $p < 0,05$ .

	Összes beteg	1. csoport		2. csoport		3. csoport	
		Érték	p	Érték	p	Érték	p
Kor	66 (56–75)	67 (58–76)	0,192	63 (52,5–73,5)	<b>0,016</b>	68 (57,5–75)	0,214
Férfi	203 (78%)	74 (83%)	0,178	78 (79%)	0,900	51 (72%)	0,116
ISZB	131 (51%)	88 (99%)	<0,001	15 (15%)	<0,001	28 (39%)	<b>0,028</b>
BMI	29,1 (26–32)	29,1 (27–32)	0,182	29,6 (27–31)	0,324	28,4 (24–31)	<b>0,013</b>
EQ-5D mozgás	1,054	1,116	0,312	1,07	0,939	0,951	0,321
EQ-5D önellátás	0,2	0,271	<b>0,049</b>	0,158	0,347	0,169	0,284
EQ-5D általános aktivitás	0,491	0,562	0,196	0,465	0,617	0,441	0,406
EQ-5D fájdalom/diszkomfort	0,697	0,699	0,810	0,705	0,702	0,683	0,873
EQ-5D szorongás/depresszió	0,397	0,339	0,222	0,429	0,626	0 (0–1)	0,424
NYHA	2 (0–2)	2 (0–2)	0,470	2 (0,5–2)	0,469	2 (0,5–2)	0,119
AMI	78 (30%)	56 (63%)	<0,001	9 (9%)	<0,001	13 (18%)	<b>0,011</b>
Diabétesz	57 (22%)	30 (34%)	<b>0,001</b>	20 (20%)	0,581	7 (10%)	<b>0,004</b>
Stroke/TIA	12 (5%)	6 (7%)	0,243	4 (4%)	1,000	2 (3%)	0,521
Sinusritmus	224 (86%)	84 (94%)	<b>0,007</b>	77 (78%)	<b>0,001</b>	63 (89%)	0,516
EF (%)	34 (28–40,5)	32 (28–40)	0,311	32,2 (28–39,5)	0,168	37 (30–44)	<b>0,010</b>
LVEDD (mm)	64 (57,9–68)	64 (60–67)	0,964	66,2 (60–70)	<0,001	60 (55–64,5)	<0,001
Hemoglobin (g/l)	141 (128–152)	142 (129–152)	0,890	142 (130–155)	0,235	140 (126–151)	0,149
GFR	63,8 (47–80)	60 (44–75)	<b>0,038</b>	64 (50–85,5)	0,286	66 (48,5–83,5)	0,296
MI	1 (0–2)	1 (0–2)	0,711	2 (1–2)	0,199	1 (0–2)	0,073
TI	1 (0–2)	1 (0–2)	0,602	1 (0–2)	0,086	1 (0–2)	0,189
ACEi/ARB	89 (34%)	22 (25%)	<b>0,018</b>	0 (0%)	<0,001	67 (94%)	<0,001
ARNI	150 (58%)	55 (62%)	0,360	94 (95%)	<0,001	1 (1%)	<0,001
MRA	209 (81%)	61 (69%)	<0,001	84 (85%)	0,183	64 (90%)	<b>0,018</b>
Diuretikum	195 (75%)	74 (83%)	<b>0,034</b>	80 (81%)	0,105	41 (58%)	<0,001
NOAC	69 (27%)	23 (26%)	0,834	32 (32%)	0,104	14 (20%)	0,122
ASA	108 (42%)	72 (81%)	<0,001	20 (20%)	<0,001	16 (23%)	<0,001
SGLT2i	42 (16%)	15 (17%)	0,840	22 (22%)	<b>0,039</b>	5 (7%)	<b>0,014</b>

*Rövidítések:* ISZB: iszkémiás szívbetegség; BMI: testtömegindex; EQ-5D: Az EuroQol csoport egészséggel kapcsolatos életminőséget leíró mérőszáma; NYHA: New York-i funkcionális stádium; AMI: akut miokardiális infarktus; TIA: tranzienis iszkémiás attack; EF: bal kamrai ejekciós frakció; LVEDD: bal kamrai végdiasztolés átmérő; GFR: glomeruláris filtrációs ráta; MI: mitrális insuficiencia; TI: tricuspidalis insuficiencia; ACEi: angiotenzin-konvertálóenzim-gátló; ARNI: angiotenzinreceptor-neprilizin inhibitor; MRA: mineralokortikoidreceptor-antagonista; NOAC: új típusú orális antikoaguláns; ASA: acetilszalicilsav; SGLT2: kettes típusú nátrium-glükóz-kotranszporter fehérje

volt, és a szívelégtelenség etiológiája 51%-ban volt iszkémiás. A betegeket átlagosan II-es NYHA-stádium (New York-i funkcionális stádium) jellemezte, míg diabétesz 22%-ban fordult elő. A medián utánkövetés 520 (379–737) nap volt. Szívelégtelenség miatti hospitalizáció 72 esetben fordult elő, emellett 21 beteg halálozott el, a kompozit végpont bekövetkezte 76 esetben volt megállapítható.

A 27 felhasznált bemeneti paraméter segítségével a betegpopulációt spektrális klaszterezéssel sikeresen három csoportra osztottuk. A főkomponens-analízissel végzett dimenzióredukció során három főkomponenst

azonosítottunk, amelyek alapján az adatpontokat térben ábrázolni lehetett (2. ábra). A paramétereket megvizsgálva szignifikáns különbségeket fedeztünk fel a csoportok között. Az első csoportba tartozó 89 beteget szinte teljes egészében iszkémiás etiológia jellemezte. Ezek a betegek az EQ-5D kérdőívben jelölt válaszaik alapján több panaszt jeleztek az önellátás nehézsége okán (átlagos pontszám 0,0271 vs. 0,162;  $p=0,049$ ). Anamnézisükben gyakrabban szerepelt szívinfarktus és diabétesz. Az indexviziten gyakrabban voltak sinusritmusban. Ritkábban szedtek ACE-gátlót, MRA-t, azonban gyakrabban voltak kacsdiuretikum-terápián, és gyakrabban szedtek

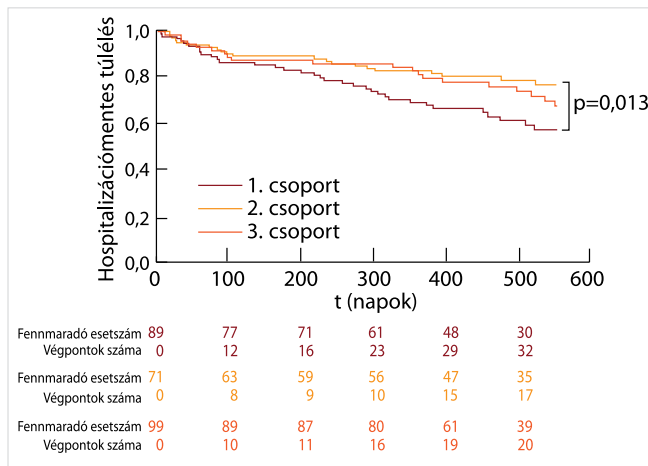
**2. TÁBLÁZAT.** A 3 klaszter szignifikáns jellemzőinek összehasonlítása

Paraméter	1. csoport	2. csoport	3. csoport
Kor	–	↓	–
ISZB	↑	–	↑
EQ-5D önellátás	↓	–	–
AMI	↑	↓	–
Diabétesz	↑	–	↓
Sinusritmus	↑	↓	–
EF (%)	–	–	↑
LVEDD (mm)	–	↑	↓
GFR	↓	–	–
ACEi	–	↓	↑
ARNI	–	–	↑
MRA	↓	–	↑
Diuretikum	–	–	↓
ASA	↑	↓	–
SGLT2i	–	↑	↓

Rövidítések: ISZB: iszkémiás szívbetegség; GFR: glomeruláris filtrációs ráta; LVEDD: bal kamrai végdiasztolés átmérő; EQ-5D: Az EuroQol csoport egészséggel kapcsolatos életminőséget leíró mérőszáma; AMI: akut miokardiális infarktus; ASA: acetilszalicilsav; EF: bal kamrai ejekciós frakció; ARNI: angiotenzinreceptor–neprilizin inhibitor; SGLT2: kettes típusú nátrium–glükóz–kotranszporter fehérje; ACEi: angiotenzinkonvertálóenzim-gátló; MRA: mineralokortikoidreceptor-antagonista; ARB: angiotenzin II receptor blokkoló

aszpirint. Lényeges, hogy ezt a csoportot jellemezte a leggyengébb vesefunkció. A második, 99 főből álló betegcsoport döntően fiatalabb (63 vs. 68 év,  $p=0,015$ ), noniszkémiás betegeket tartalmazott, ahol gyakoribb volt a pitvarfibrilláció az indexvizit során készített EKG-n (sinusritmus 78% vs. 92%;  $p=0,001$ ). Ezen betegek az átlagnál tágabb szívüregekkel (bal kamrai végdiasztolés átmérő 66 mm vs. 62 mm;  $p<0,001$ ) és trendszerűen alacsonyabb ejekciós frakcióval bírtak. Szinte kizárólag ARNI-szedők voltak, és gyakrabban szedtek SGLT2-gátlót. A harmadik, 71 betegből álló csoport a legjobb ejekciós frakciójú betegeket tartalmazta, 40%-ban iszkémiás etiológiával. Ezen betegek lényegében kizárólag angiotenzinkonvertálóenzim-gátló- (ACEi-) vagy angiotenzinreceptorgátló- (ARB-), és nem angiotenzinreceptor–neprilizin inhibitor (ARNI) terápián voltak, jellemzően szedtek mineralokortikoidreceptor-antagonistát (MRA), míg kacsdiuretikumra az átlagnál ritkábban szorultak. Az SGLT2-gátló szedése ebben a csoportban volt a legritkább (1. és 2. táblázat).

A három csoportban a primer kompozit végpont bekövetkezését Kaplan–Meier-analízis segítségével vizsgáltuk, amelynek alapján a görbék lefutása eltérőnek bizonyult



**3. ÁBRA.** Szívelégtelenség miatti hospitalizáció és az összehalalozásból képzett kombinált végpont vizsgálata a klaszterekben Kaplan–Meier-analízissel. Az 1. és a 2. csoport között szignifikáns különbség mutatkozik (log-rank  $p=0,013$ )

(log-rank  $p<0,005$ ). Az egyes csoportokat egymással külön összehasonlítva igazolható, hogy az 1-es csoport prognózisa szignifikánsan rosszabb, mint a 2-es csoporté (log-rank  $p=0,013$ ), és trendszerűen rosszabb a 3-as csoporténál ( $p=0,13$ ). A 2-es és a 3-as csoport szívelégtelenség miatti hospitalizációtól mentes túlélése pedig hasonlóan bizonyult (3. ábra).

### Diszkusszió

Vizsgálatunkban közepesen csökkent és csökkent balkamra-funkciójú szívelégtelenség miatt kezelt betegek prospektíven gyűjtött adatai alapján sikeresen elkülönítettünk három, eltérő fenotípusú csoportot. Az első, iszkémiás betegeket tartalmazó csoport a második csoportnál szignifikánsan, a harmadik csoportnál trendszerűen rosszabb prognózist mutat a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és az összmortalitás kompozitjának szempontjából.

Vizsgálatunkban három klasztert különítettünk el, amely a hasonló elemszámú korábbi tanulmányoknak megfelel. A betegcsoportokat a sűrűség alapú módszerekhez tartozó spektrális klaszterezés útján hoztuk létre. A klaszterezés alapjául szolgáló paraméterek között az echokardiográfia, a laborvizsgálatok és az anamnesztikus adatok mellett szubjektív, életminőségre vonatkozó szempontok is helyet kaptak, amely a korábbi vizsgálatokban nem volt jellemző. Ez utóbbi fontosságát mutatja, hogy a legrosszabb prognózisú betegcsoport definiálásában szerepet játszott az önellátással kapcsolatos panaszok megléte. Vizsgálatunkban emellett az indexvizit során regisztrált szívritmust (sinus vagy pitvarfibrilláció) értékeltük a pitvarfibrilláció anamnesztikus diagnózisa helyett. A szakirodalomban leírt csoportok legfőbb elkülönítő tulajdonságai a nem, az életkor, a komorbiditások mennyisége és minősége,

a pitvarfibrilláció jelenléte, az iszkémiás etiológia, a bilentyűbetegségek, illetve a szívritmust szabályozó eszközök. Az általunk létrehozott csoportosítás során az 1. csoport egészére jellemző iszkémiás etiológia központi tényezőnek bizonyult, míg a 2. és a 3. csoport között az életkor és az echokardiográfiás eltérések súlyossága bizonyult az elkülönítés fő szempontjának. Emellett észlelhető, hogy a rosszabb ejekciós frakciójú betegeknél gyakoribb volt az ARNI- és az SGLT2-gátló-terápia. Ugyanakkor aszpirint legritkábban a 2. csoportban szedtek, ami érthető annak fényében, hogy itt volt a legalacsonyabb az iszkémiás prevalencia aránya. Emellett itt viszonylag nagy arányban nem voltak sinusritmusban a betegek, így gyakrabban volt indikációjuk antikoagulációra. Megjegyzendő, hogy bár a NOAC-szedés nem szignifikánsan gyakoribb a 2. csoportban, számos beteg kapott K-vitamin-antagonistát (amelyet a jelen anyagban nem vizsgáltunk). Az eredményekből látható, hogy az iszkémiás etiológiájú, rosszabb vesefunkcióval és alacsonyabb életminőséggel jellemezhető 1. betegcsoport esetében következett be a legtöbb, szívelégtelenség miatti hospitalizáció, illetve mortalitás. Az iszkémiás etiológia (27) és a romló vesefunkció (28) mortalitást növelő hatása ismert, mindemellett érdekes, hogy ebben a csoportban észleltünk legritkábban pitvarfibrillációt az indexvizit során.

A témában megjelent első nagyobb közleményben demográfiai, anamnesztikus, laboratóriumi változók, illetve gyógyszeresedés alapján négy csoportra osztottak egy több mint 1600 főből álló HFrEF-betegcsoportot (29). Az itt definiált egyik klaszterbe idősebb, iszkémiás anamnézisű, sok komorbiditással bíró betegek tartoztak, itt volt a legmagasabb a hospitalizáció és a mortalitás rizikója. A vizsgálatunkban kialakított 1. csoport ehhez mind jellemzők, mind kimenetel szempontjából hasonló betegeket tartalmazott. Egyebekben azonban kevés hasonlóság adódik a két vizsgálat között. Ezt magyarázhatja az *Ahmad és munkatársai* által vizsgált populáció etnikai sokszínűsége, a nagyobb elemszám, illetve a számos, általunk nem vizsgált demográfiai paraméter jelenléte (pl. bevétel, iskolázottság). Egy hasonló vizsgálatban szintén négy csoportot hoztak létre több mint 2000 beteg adatai alapján, döntően a demográfiai adatokra, komorbiditásokra és laborparaméterekre fókuszálva (30). Itt is megjelenik az idősebb, korábban revaszkularizáción átesett betegcsoport, amelynek a vizsgálatunkban azonosított 1. csoporthoz hasonlóan a prognózisa is a legrosszabb.

Az ilyen módon kialakított betegcsoportok később felhasználhatóvá válhatnak a terápiák hatásának vizsgálatára. Nagy elemszámú randomizált vizsgálatok esetén alcsoporthoz tartozó betegek adataiból (25). Ha igazolható az eltérő terápiás válasz, úgy megfontolható a kérdés prospektív vizsgálata egy, célzottan az adott fenotípusú betegekre tervezett kutatásban.

## Összefoglalás

A különböző gépi tanulási algoritmusok számos vizsgálatban bizonyultak hasznosnak a szívelégtelenség előrejelzésében, felismerésében és terápiájának optimalizálásában. Azonban ezen tudományos eredmények a különböző szabályozások miatt csak fokozatosan kerülnek át a mindennapi gyakorlatba. Az irányelvekben pedig – bár még nem szerepel egyértelmű ajánlás a gépi tanulás alkalmazására – a mindinkább előtérbe kerülő személyre szabott medicina megvalósításában megkerülhetetlenek lesznek a gépi tanulásra alapuló algoritmusok. A kutatások színpadát egyelőre kétségtelenül a felügyelt gépi tanulás uralja. Emellett jellemző a nem felügyelt, klaszterek kialakítását célzó algoritmusok térnyerése, elsősorban a heterogén betegcsoportok fenotípzálásának terén. Erre példa a fentebb bemutatott vizsgálatunk, amelyben egy prospektíven vezetett HFrEF-regiszter alapján három, számos tulajdonságában eltérő betegcsoportot azonosítottunk. Az ehhez hasonló csoportosítások megfelelő, nagyobb elemszámú validáció után alapul szolgálhatnak célzott kezelési stratégiák kialakításához.

## Köszönetnyilvánítás

*A publikáció az RRF-2.3.1-21-2022-00003 számú projekt, a Nemzeti Kardiovaszkuláris Laboratórium részeként, az Európai Unió támogatásával valósult meg.*

## Nyilatkozat

*A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtéseket vagy azok értelmezését.*

## Irodalom

1. Rasmy L, Wu Y, Wang N, et al. A Study of Generalizability of Recurrent Neural Network-Based Predictive Models for Heart Failure Onset Risk Using a Large and Heterogeneous EHR Data Set. *Journal of Biomedical Informatics* 2018; 84: 11–16. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2018.06.011>
2. Ali L, Niamat A, Khan JA, et al. An Optimized Stacked Support Vector Machines Based Expert System for the Effective Prediction of Heart Failure. *IEEE Access* 2019; 7: 54007–14. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2019.2909969>
3. Yuan H, Fan X-S, Jin Y, et al. Development of Heart Failure Risk Prediction Models Based on a Multi-Marker Approach Using Random Forest Algorithms. *Chinese Medical Journal* 2019; 132(7): 819–26. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000149>
4. Akbilgic O, Butler L, Karabayir I, et al. ECG-AI: Electrocardiographic Artificial Intelligence Model for Prediction of Heart Failure. *European Heart Journal. Digital Health* 2021; 2(4): 626–34. <https://doi.org/10.1093/ehjdh/ztab080>
5. Sengupta PP, Kulkarni H, Narula J. Prediction of Abnormal Myocardial Relaxation From Signal Processed Surface ECG. *Journal of the American College of Cardiology* 2018; 71(15): 1650–60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.024>



6. Masetic Z, Subasi A. Congestive Heart Failure Detection Using Random Forest Classifier. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2016; 130: 54–64. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2016.03.020>
7. Kwon JM, Kim K-H, Eisen HJ, et al. Artificial Intelligence Assessment for Early Detection of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Based on Electrocardiographic Features. *European Heart Journal. Digital Health* 2021; 2(1): 106–16. <https://doi.org/10.1093/ehjdh/ztaa015>
8. Attia IZ, Tseng AS, Benavente ED, et al. External Validation of a Deep Learning Electrocardiogram Algorithm to Detect Ventricular Dysfunction. *International Journal of Cardiology* 2021; 329: 130–35. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.12.065>
9. Yang Y, Guo X-M, Wang H, Zheng Y-N. Deep Learning-Based Heart Sound Analysis for Left Ventricular Diastolic Dysfunction Diagnosis. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 2021; 11(12): 2349. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122349>
10. Asch F, Mor-Avi V, Rubenson D, et al. Deep Learning-Based Automated Echocardiographic Quantification of Left Ventricular Ejection Fraction: A Point-of-Care Solution. *Circulation Cardiovascular Imaging* 2021; 14(6): e012293. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.012293>
11. Ouyang D, He B, Ghorbani A, et al. Video-Based AI for Beat-to-Beat Assessment of Cardiac Function. *Nature* 2020; 580(7802): 252–56. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2145-8>
12. Benjamins S, Dhunoo P, Meskó B. The State of Artificial Intelligence-Based FDA-Approved Medical Devices and Algorithms: An Online Database. *NPJ Digital Medicine* 2020; 3: 118. <https://doi.org/10.1038/s41746-020-00324-0>
13. Tokodi M, Schwertner WR, Kovács A, et al. Machine Learning-Based Mortality Prediction of Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy: The SEMMELWEIS-CRT Score. *European Heart Journal* 2020; 41(18): 1747–56. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz902>
14. Gronda E, Vanoli E, Zorzi A, Corrado D. CardioMEMS, the Real Progress in Heart Failure Home Monitoring. *Heart Failure Reviews* 2020; 25(1): 93–98. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09840-y>
15. Gardner RS, Singh JP, Stancak B, et al. HeartLogic Multisensor Algorithm Identifies Patients During Periods of Significantly Increased Risk of Heart Failure Events. *Circulation. Heart Failure* 2018; 11(7): e004669. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004669>
16. Calò L, Bianchi V, Ferraioli D, et al. Multiparametric Implantable Cardioverter-Defibrillator Algorithm for Heart Failure Risk Stratification and Management: An Analysis in Clinical Practice. *Circulation Heart Failure* 2021; 14(10): e008134. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008134>
17. Rosano G, 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. *European Journal of Heart Failure* 2021; 23(6): 872–81. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.2206>
18. Sun J, Guo H, Wang W, et al. Identifying Novel Subgroups in Heart Failure Patients with Unsupervised Machine Learning: A Scoping Review. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2022; 9: 895836. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.895836>
19. Kaptein YE, Karagodin I, Zuo H, et al. Identifying Phenogroups in Patients with Subclinical Diastolic Dysfunction Using Unsupervised Statistical Learning. *BMC Cardiovascular Disorders* 2020; 20(1): 367. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01620-z>
20. Kobayashi M, Huttin O, Magnusson M, et al. Machine Learning-Derived Echocardiographic Phenotypes Predict Heart Failure Incidence in Asymptomatic Individuals. *JACC. Cardiovascular Imaging* 2022; 15(2): 193–208. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.07.004>
21. Mitic V, Stojanovic D, Deljanin-Ilic M, et al. Biomarker Phenotypes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Using Hierarchical Clustering-A Pilot Study. *Med Princ Pract* 2023; 32(4–5): 297–307. <https://doi.org/10.1159/000534155>
22. Segar MW, Patel KV, Ayers C, et al. Phenomapping of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Using Machine Learning-Based Unsupervised Cluster Analysis. *European Journal of Heart Failure* 2020; 22(1): 148–58. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.1621>
23. Hedman ÅK, Hage C, Sharma A, et al. Identification of Novel Pheno-Groups in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Using Machine Learning. *Heart* 2020; 106(5): 342–49. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315481>
24. Ahmad T, Lund LH, Rao P, et al. Machine Learning Methods Improve Prognostication, Identify Clinically Distinct Phenotypes, and Detect Heterogeneity in Response to Therapy in a Large Cohort of Heart Failure Patients. *Journal of the American Heart Association* 2018; 7(8). <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008081>
25. Karwath A, Bunting KV, Gill SK, et al. Redefining  $\beta$ -Blocker Response in Heart Failure Patients with Sinus Rhythm and Atrial Fibrillation: A Machine Learning Cluster Analysis. *The Lancet* 2021; 398(10309): 1427–35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01638-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01638-X)
26. Meijs C, Handoko ML, Savarese G, et al. Discovering Distinct Phenotypical Clusters in Heart Failure across the Ejection Fraction Spectrum: A Systematic Review. *Current Heart Failure Reports* 2023; 20(5): 333–49. <https://doi.org/10.1007/s11897-023-00615-z>
27. Tymińska A, Ozierański K, Balsam P, et al. Ischemic Cardiomyopathy versus Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy in Patients with Reduced Ejection Fraction – Clinical Characteristics and Prognosis Depending on Heart Failure Etiology (Data from European Society of Cardiology Heart Failure Registries). *Biology* 2022; 11(2): 341. <https://doi.org/10.3390/biology11020341>
28. Takagi A, Iwama Y, Yamada A, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate Is an Independent Predictor for Mortality of Patients with Acute Heart Failure. *Journal of Cardiology* 2010; 55(3): 317–21. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2009.12.005>
29. Ahmad T, Pencina MJ, Schulte PJ, et al. Clinical Implications of Chronic Heart Failure Phenotypes Defined by Cluster Analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64(17): 1765–74. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.979>
30. Ferreira JP, Duarte D, McMurray JJV, et al. Data-Driven Approach to Identify Subgroups of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Patients With Different Prognoses and Aldosterone Antagonist Response Patterns. *Circulation. Heart Failure* 2018; 11(7): e004926. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004926>