

Inibidores do SGLT2 e Sacubitril-Valsartana: Como os Resultados de Estudos Clínicos Revolucionarão o Tratamento da IC com Fração de Ejeção Levemente Reduzida

SGLT2 Inhibitors and Sacubitril-Valsartan: How Trial Results will Revolutionize the Treatment of Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction

Miguel Morita Fernandes-Silva^{1,2} 

Universidade Federal do Paraná,¹ Curitiba, PR – Brasil

Quanta Diagnóstico por Imagem,² Curitiba, PR – Brasil

A fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo é um parâmetro central no manejo da insuficiência cardíaca (IC), sendo um biomarcador crucial de avaliação prognóstica e decisão terapêutica.¹ Os pacientes com IC são classificados em diferentes categorias de acordo com a FE. Apesar de o conceito de FE “normal” ter sido introduzido há quatro décadas, os valores de corte para FE normal e anormal têm sofrido variações consideráveis ao longo do tempo. Em 2016, as diretrizes de IC da European Society of Cardiology definiram IC com FE reduzida (ICFER) como pacientes com valores de FE abaixo de 40%, enquanto a IC com FE preservada (ICFEP) foi definida como FE igual ou acima de 50%.² Para preencher a lacuna entre as duas categorias, foi introduzido o termo IC com FE intermediária. Mais recentemente, as diretrizes consideraram mais apropriado renomear essa categoria para IC com FE levemente reduzida (ICFELR).^{3,4} Por que a classificação baseada na FE mudou consideravelmente nos últimos anos e como isso pode afetar o tratamento da IC?

Na década de 1980, os desenhos dos primeiros estudos de IC utilizavam os pontos de corte da FE para selecionar pacientes com pior prognóstico como uma estratégia de enriquecimento, isto é, selecionavam pacientes com base em um biomarcador que melhora a eficiência do desenho. Visto que pacientes com FE mais baixa apresentam pior prognóstico e, portanto, taxas mais altas de eventos, um tamanho amostral relativamente pequeno seria suficiente para detectar um efeito. Esses estudos utilizavam pontos de corte da FE que variavam de < 45 a < 25% (Tabela 1) e eram extremamente bem-sucedidos na identificação de terapias eficazes. Em

geral, os estudos que utilizavam pontos de corte da FE < 40% consistentemente identificavam medicamentos e dispositivos para o tratamento de IC que melhoravam os desfechos.

No início da década de 2000, os estudos de IC começaram a incluir pacientes com FE acima de 40%, abordando todo o espectro da FE. Os critérios de elegibilidade desses estudos variavam de FE ≥ 40 a ≥ 50% (Tabela 1). Embora fosse utilizado o termo “FE preservada” para esses pontos de corte, eles diferiam dos valores de corte para FE normal estabelecidos pelas recomendações de diretrizes de laudos ecocardiográficos, que eram baseados na média e nos dois desvios padrões de uma população saudável: 52 a 72% para homens e 54 a 74% para mulheres.^{5,6}

As diretrizes atuais recomendam que todos os pacientes sintomáticos com ICFER sejam tratados com um inibidor da enzima conversora de angiotensina/inibidor dos receptores de angiotensina-nepirilina (iECA/ARNi), um betabloqueador, um antagonista do receptor mineralocorticoide (ARM) e um inibidor do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2), com base em evidências bem estabelecidas do efeito desses medicamentos na redução da mortalidade. O sucesso desses medicamentos na ICFER tentou ser reproduzido em pacientes com ICFEP. Os iECAs, BRAs, ARMs e ARNis foram todos testados em pacientes com ICFEP, mas não foram capazes de demonstrar superioridade geral no desfecho primário (Tabela 1). Essa discrepância sugere que a IC é uma doença um tanto heterogênea, com diferentes mecanismos de progressão, os quais dependem do fenótipo.

Visto que não há nenhum estudo de intervenção especificamente dedicado a pacientes com ICFELR, o tratamento dessa condição tem sido baseado em subanálises de estudos “ICFEP”, nos quais os pontos de corte da FE incluem pacientes com ICFELR. Uma análise do programa Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM), que combina os estudos CHARM-Added, CHARM-Alternative e CHARM-Preserved, identificou um efeito benéfico da candesartana na redução do desfecho primário em pacientes com FE entre 40 e 50%, mas não acima de 50%.⁷ Um padrão semelhante foi observado com a espironolactona no estudo *Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT)*,⁸ com betabloqueadores em pacientes em ritmo sinusal⁹ e com sacubitril-valsartana.¹⁰ Na análise dos subgrupos do estudo *Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction (PARAGON-HF)*, o sacubitril-valsartana reduziu o desfecho primário em

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Fração de Ejeção; Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina; Inibidor dos Receptores de Angiotensina-nepirilina; Betabloqueador; Antagonista do Receptor Mineralocorticoide; Inibidor do Cotransportador de Sódio-glicose 2.

Correspondência: Miguel Morita Fernandes da Silva •

Departamento de Clínica Médica – Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – Rua General Carneiro, 181, 10º andar. CEP 80060-900, Alto da Glória, Curitiba, PR - Brasil

E-mail: miguelmorita@ufpr.br

Artigo recebido em 30/01/2022, revisado em 01/02/2022, aceito em 16/02/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220013>

Tabela 1 – Critérios de inclusão da FE nos principais estudos de medicamentos de fase III na insuficiência cardíaca

Tratamento	ICFER		ICFEP	
	Estudo	Ponto de corte da FE (%)	Estudo	Ponto de corte da FE (%)
iECA	SOLVD ¹⁹	≤ 35	PEP-CHF ²⁰	≥ 40
BRA	CHARM-Alternative ²¹	≤ 40	CHARM-Preserved ²² I-PRESERVED ²³	> 40 ≥ 45
Betabloqueador	MERIT-HF ²⁴	≤ 40	J-DHF ²⁸	> 40
	CIBIS-II ²⁵	≤ 35		
	U.S. Carvedilol ²⁶	≤ 35		
	COPERNICUS ²⁷	≤ 25		
ARM	RALES ²⁹	≤ 35	TOPCAT ³¹	≥ 45
	EMPHASIS-HF ³⁰	≤ 35	SPIRRIT-HFpEF ³²	≥ 40
			SPIRIT-HF ³³	≥ 40
			FINEARTS-HF ³⁴	≥ 40
ARNi	PARADIGM-HF ³⁵	≤ 40	PARAGON-HF ¹¹	≥ 45
iSGLT2	DAPA-HF ³⁷	≤ 40	DELIVER ³⁹	> 40
	EMPEROR-Reduced ³⁸	≤ 40	EMPEROR-Preserved ⁴⁰	> 40

ARM: antagonista dos receptores mineralocorticoides; ARNi: inibidor de neprilisina e do receptor da angiotensina; BRA: bloqueador dos receptores de angiotensina; CHARM: Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity; CIBIS-II: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II; COPERNICUS: Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial; DAPA-HF: Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure; DELIVER: Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure; EMPEROR-Preserved: Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction; EMPEROR-Reduced: Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction; EMPHASIS-HF: Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure; FINEARTS-HF: Finerenone Trial to Investigate Efficacy and Safety Superior to Placebo in Patients With Heart Failure; iECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; I-PRESERVED: Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study; MERIT-HF: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure; PARADIGM-HF: Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial; PARAGON-HF: Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction; PEP-CHF: Perindopril for Elderly People With Chronic Heart Failure Study; RALES: Randomized Aldactone Evaluation Study; SGLT2: inibidor do cotransportador de sódio-glicose 2; SOLVD: Studies of Left Ventricular Dysfunction; SPIRIT-HF: Spironolactone In The Treatment of Heart Failure; SPIRRIT-HFpEF: Spironolactone Initiation Registry Randomized Interventional Trial in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction; TOPCAT: Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist.

pacientes com FE igual ou abaixo da mediana ($\leq 57\%$), mas não acima desse ponto de corte.¹¹ Em uma análise combinada dos estudos PARADIGM-HF e PARAGON-HF através do contínuo da FE, o efeito do tratamento favorecendo sacubitril-valsartana pareceu estender-se a valores de FE mais elevados (Figura 1).¹⁰ Nos últimos 2 anos, agências reguladoras, incluindo a Food and Drug Administration dos Estados Unidos e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, estenderam a indicação de sacubitril-valsartana para pacientes com IC, incluindo que o benefício é mais evidente quando a FE está abaixo do normal.

Em conjunto, esses dados sugerem que não apenas o sacubitril-valsartana, mas também o sistema renina-angiotensina-aldosterona e os inibidores do sistema nervoso simpático apresentam efeitos benéficos para a IC na faixa de FE “intermediária” de 41 a 49%. Essas análises fornecem informações além do efeito do tratamento, indicando um papel desses sistemas na progressão da IC nessa categoria e ajudando a compreender parte da heterogeneidade relacionada à FE na IC. Por exemplo, a contribuição de comorbidades não cardíacas na mortalidade aumenta proporcionalmente ao aumento dos valores de FE, principalmente na faixa normal.^{12,13} Isso pode explicar por que uma intervenção direcionada ao sistema cardiovascular apresenta menos probabilidade de alterar o curso da doença em pacientes com FE normal. Pacientes com ICFELR apresentam características intermediárias entre ICFER e ICFEP, mas análises de registros e estudos clínicos demonstraram que essas características compartilham mais semelhanças com

a ICFER do que a ICFEP.¹⁴ Assim, a definição e classificação universais da IC, publicadas há pouco tempo, devidamente renomearam a antiga categoria de “FE intermediária” para “FE levemente reduzida”.¹⁵

Por fim, os novos iSGLT2 se demonstraram bem-sucedidos na ICFER e pavimentaram o caminho para um novo tratamento-alvo na IC. A dúvida se essa nova classe de medicamentos também beneficiaria pacientes com ICFELR e ICFEP permaneceu até a publicação do tão esperado estudo *Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction* (EMPEROR-Preserved) em agosto de 2021.¹⁶ O EMPEROR-Preserved incluiu pacientes com IC e FE acima de 40% e demonstrou que a empagliflozina reduziu significativamente o desfecho primário de morte cardiovascular ou hospitalização por IC. Embora isso se deva principalmente à redução de hospitalizações por IC, foi a primeira vez que um estudo de ICFEP apresentou resultados positivos para o desfecho primário. Uma outra análise, que reuniu os estudos *Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction* (EMPEROR-Reduced) e EMPEROR-Preserved, foi realizada para avaliar se o efeito do tratamento difere entre as categorias de FE. De modo semelhante, o efeito do tratamento com empagliflozina pareceu atenuado em valores mais altos da FE, mas permaneceu consistente em pacientes com FE abaixo de 65%.¹⁷ Os resultados do estudo *Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved*

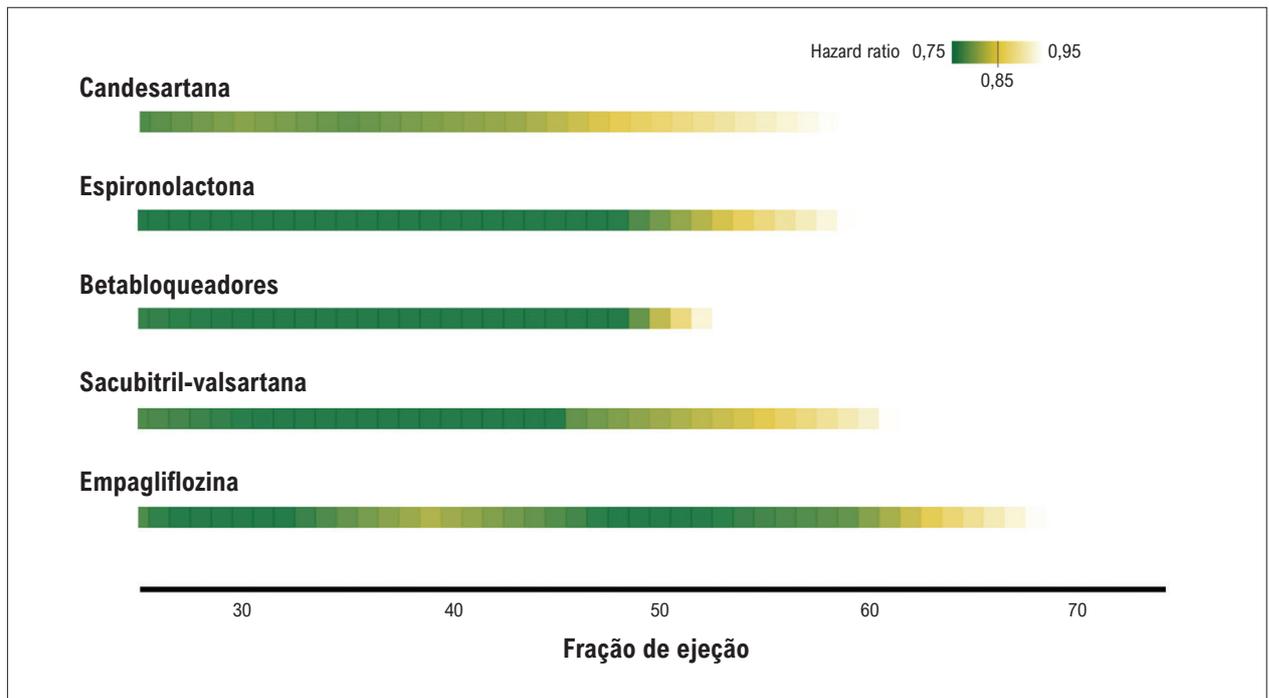


Figura 1 – Estimativas do efeito do tratamento com medicamentos modificadores de doença na insuficiência cardíaca em todo o espectro da fração de ejeção. As cores das barras representam as razões de risco (HRs) estimadas relacionadas para cada intervenção de acordo com a fração de ejeção. As HRs foram extraídas das respectivas subanálises publicadas de ensaios clínicos:

Candesartana: Lund LH et al.⁷

Espironolactona: Pitt et al.²⁹ e Solomon SD et al.⁸

Betabloqueadores: Cleland JGF et al.⁹

Sacubitril-valsartana: Solomon SD et al.¹⁰

Empagliflozina: Butler J et al.¹⁷

Ejection Fraction Heart Failure (DELIVER), que testou o iSGLT2 dapagliflozina e deve ser apresentado em breve, ajudarão a entender se há um efeito de classe. Um estudo com uma classe ligeiramente diferente, o inibidor do SGLT2-SGLT1 sotagliflozina, foi realizado em pacientes com diabetes e piora da IC. Foi demonstrada uma redução significativa do desfecho primário de morte cardiovascular, hospitalização e consultas urgentes por IC em todo o espectro da FE.¹⁸

Apesar do seu papel essencial no manejo da IC, a FE é uma medida imperfeita que sofre influência de diversos fenômenos biológicos. Sua ampla disponibilidade na prática clínica é contrabalançada por limitações na medição precisa da FE. As variabilidades inter e intraobservador das medidas de FE com ecocardiograma foram relatadas em 8-21% e 6-13%, respectivamente, o que limita a classificação correta em categorias com uma menor gama de valores de FE.¹⁴ Alguns estudos avaliaram as alterações longitudinais da FE, demonstrando variação considerável ao longo do tempo. Em um registro da Suécia, aproximadamente 1/3 dos pacientes mudou para uma categoria mais baixa e 1/4 mudou para uma categoria mais alta de FE durante um acompanhamento médio de 1,4 ano.¹⁴ Devido às limitações na medição da FE, métodos alternativos têm sido sugeridos para uma melhor abordagem da heterogeneidade na IC, como caracterização do tecido miocárdico com ressonância magnética, avaliação do strain longitudinal global a partir da análise de speckle-

tracking do ecocardiograma, múltiplas abordagens com biomarcadores e caracterização proteômica. No entanto, o uso dessas alternativas na orientação do manejo clínico ainda é limitado.¹⁴

Estudos bem realizados não objetivam apenas encontrar terapias eficazes, mas também auxiliam a compreender a fisiopatologia de uma doença. A classificação da IC evoluiu paralelamente ao avanço da compreensão da doença. Apesar dos critérios rigorosos e pragmáticos necessários adotados em estudos clínicos, o efeito do tratamento com medicamentos para IC tem sido consistentemente modificado pela FE como uma medida contínua. Análises dos estudos mais recentes de IC com sacubitril-valsartana e iSGLT2 apontam para a mesma direção daqueles com inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, agrupando as categorias de IC com FE abaixo do normal. Estou ansioso para ver o que aprenderemos com os próximos estudos de IC-FEP.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fernandes-Silva MM.

Potencial conflito de interesse

Recebeu honorários de consultoria e palestras da Novartis.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, Lund LH. Heart Failure with Mid-range or Mildly Reduced Ejection Fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(2):100-16. doi: 10.1038/s41569-021-00605-5.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
4. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
5. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Filalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-70. doi: 10.1093/ehjci/jev014.
6. Barberato SH, Romano MMD, Beck ALS, Rodrigues ACT, Almeida ALC, Assunção BMBL, et al. Position Statement on Indications of Echocardiography in Adults - 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(1):135-81. doi: 10.5935/abc.20190129.
7. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, et al. Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction in CHARM: Characteristics, Outcomes and Effect of Candesartan Across the Entire Ejection Fraction Spectrum. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(8):1230-9. doi: 10.1002/ejhf.1149.
8. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Spironolactone in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J.* 2016;37(5):455-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehv464.
9. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, et al. Beta-Blockers for Heart Failure with Reduced, Mid-range, and Preserved Ejection Fraction: An Individual Patient-level Analysis of Double-blind Randomized Trials. *Eur Heart J.* 2018;39(1):26-35. doi: 10.1093/eurheartj/ehx564.
10. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation.* 2020;141(5):352-61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586.
11. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1908655.
12. Rohde LE, Claggett BL, Wolsk E, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Cardiac and Noncardiac Disease Burden and Treatment Effect of Sacubitril/Valsartan: Insights from a Combined PARAGON-HF and PARADIGM-HF Analysis. *Circ Heart Fail.* 2021;14(3):e008052. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008052.
13. Wolsk E, Claggett B, Køber L, Pocock S, Yusuf S, Swedberg K, et al. Contribution of Cardiac and Extra-cardiac Disease Burden to Risk of Cardiovascular Outcomes Varies by Ejection Fraction in Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(3):504-10. doi: 10.1002/ejhf.1073.
14. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, Lund LH. Heart Failure with Mid-range or Mildly Reduced Ejection Fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(2):100-16. doi: 10.1038/s41569-021-00605-5.
15. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021;S1071-9164(21)00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
16. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J, et al. Evaluation of the Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibition with Empagliflozin on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: Rationale for and Design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(10):1279-87. doi: 10.1002/ejhf.1596.
17. Butler J, Packer M, Filippatos G, Ferreira JP, Zeller C, Schnee J, et al. Effect of Empagliflozin in Patients with Heart Failure Across the Spectrum of Left Ventricular Ejection Fraction. *Eur Heart J.* 2022;43(5):416-26. doi: 10.1093/eurheartj/ehab798.
18. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):117-28. doi: 10.1056/NEJMoa2030183.
19. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):293-302. doi: 10.1056/NEJM199108013250501.
20. Cleland JG, Tendera M, Adams J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure (PEP-CHF) Study. *Eur Heart J.* 2006;27(19):2338-45. doi: 10.1093/eurheartj/ehl250.
21. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of Candesartan in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Left-Ventricular Systolic Function Intolerant to Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors: The CHARM-Alternative Trial. *Lancet.* 2003;362(9386):772-6. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14284-5.
22. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of Candesartan in Patients with Chronic Heart Failure and Preserved Left-Ventricular Ejection Fraction: The CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362(9386):777-81. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
23. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2456-67. doi: 10.1056/NEJMoa0805450.

24. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. Effect of Metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-7.
25. Dargie HJ, Lechat P. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A Randomised Trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
26. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1349-55. doi: 10.1056/NEJM199605233342101.
27. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1651-8. doi: 10.1056/NEJM200105313442201.
28. Yamamoto K, Origasa H, Hori M. Effects of Carvedilol on Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(1):110-8. doi: 10.1093/eurjhf/hfs141.
29. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, 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(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
30. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492.
31. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731.
32. Spironolactone Initiation Registry Randomized Interventional Trial in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction [Internet]. Bethesda: ClinicalTrials.gov. 2017 [cited 2022 Jan 28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02901184?cond=spirrit+heart+failure&draw=2&rank=1>.
33. Clinical Trials Register - Search for Spirit Heart Failure [Internet]. Amsterdam: EU Clinical Trials Register. c2022 [cited 2022 Jan 28]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=spirit+heart+failure>.
34. Study to Evaluate the Efficacy (Effect on Disease) and Safety of Finerenone on Morbidity (Events Indicating Disease Worsening) & Mortality (Death Rate) in Participants with Heart Failure and Left Ventricular Ejection Fraction (Proportion of Blood Expelled Per Heart Stroke) Greater or Equal to 40% [Internet]. Bethesda: ClinicalTrials.gov. 2020 [cited 2022 Jan 28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04435626?cond=NCT04435626&draw=2&rank=1>.
35. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition Versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
36. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
37. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
38. Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure [Internet]. Bethesda: ClinicalTrials.gov. 2021 [cited 2022 Jan 28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03619213?cond=nct03619213&draw=2&rank=1>.
39. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.

