

Mitme näoga südamepuudulikkus

Südamepuudulikkusega (SP) patsiente jõuab iga arsti vaatevälja, kuna see haigus tabab ligi 2% kogu maailma elanikkonnast ning esineb üle 70aastaste hulgas sagedamini kui igal kümnendal inimesel.



ANU HEDMAN
juhtivarst
Ida-Tallinna
Keskhaigla
Südamekeskus

Südamepuudulikkus on krooniline ja ajas kiiresti progresseeruv haigus, mille korral on suurem võrreldes tavapopulatsiooniga 4–8 korda suurem, olles suurem ka enamiku vähivormide suremusest (1). Sümptomaatilise südamepuudulikkuse korral elab ainult 25% meestest ja 38% naistest rohkem kui viis aastat. Viidatud uurimuses oli keskmine elulemus meestel 1,7 aastat ja naistel 3,2 aastat (1).

Tänu diagnostiliste võimaluste paranemisele leiame neid patsiente üha sagedamini ja varem ning uuenenud ravivõimalused annavad meie südamepuudulikkusega haigetele mitte ainult pikema, vaid ka parema elu. See peegeldub ka suurtes rahvastikupõhistes kohortuurimustes, kus SP suurem-kõvera eksponentsiaalne tõus ei ole enam nii märkimisväärne, kuid rahvastiku vananedes ilmselt see nii ei jää.

Kolme näoga südamepuudulikkus

SP diagnostika saab alguse sümptomaatika ja proBNP hindamisest, kuid ilma ehkardiograafiata ei saa südame-

” Südamepuudulikkuse diagnostika saab alguse sümptomaatika ja proBNP hindamisest, kuid ilma ehkardiograafiata ei saa südamepuudulikkuse erinevaid fenotüüpe eristada.

puudulikkuse erinevaid fenotüüpe eristada. Ajalooliselt on SP eristamine väljutusfraktsiooni (ingl *ejection fraction*, EF) alusel olnud varieeruv, eriti mis puudutab langenud EF-iga fenotüüpi, olles erinevates ravimiuringutes defineeritud vahemikus < 25% kuni < 45%.

Tänapäevane SP alagruppide konsensuslik universaalne definitsioon le-

piti kokku 2021. aastal, et ühtlustada erinevaid juhiseid (2). SP fenotüüpide eristamise mõte on ühtlustada definitsiooni ning stimuleerida edasisi uuringuid, mis selgitaksid erineva EF-iga patsientide südamepuudulikkuse põhjuseid, patofüsioloogiat ja ravivõimalusi.

Tänu suupärasele ingliskeelsele terminoloogiale oleme igapäevatoos südamepuudulikkuse kontekstis võtnud omaks ingliskeelsed lühendid, et eristada kolme erinevat fenotüüpi – säilinud, kergelt langenud ja langenud vasaku vatsakese EF-iga südamepuudulikkust (vt tabel 1).

Erivormina eristatakse ka paranenud EF-iga SP-d (HFimpEF), kus varasemalt langenud EF on ravieelse väärtusega võrreldes tõusnud 10 ühiku võrra ja on suurem kui 40%.

Mainitakse veel ühte erivormi: HFsupra-normalEF (EF = 65–70%), mida võib leida näiteks amüloidoosi ja hüpertroofilise kardiomiopaatia korral. Kui HFfrEF-i ja HFmrEF-i korral on juhtivaks ehhoparameetriks EF, siis normaalse EF-i ehk HFpEF-i korral saab määravaks

Tabel 1. Südamepuudulikkuse erinevate fenotüüpide klassifikatsioon EF-i alusel

| | |
|--|-----------|
| Säilinud vasaku vatsakese EF-iga südamepuudulikkus – HFpEF (Heart failure with preserved ejection fraction) | EF ≥ 50% |
| Kergelt langenud vasaku vatsakese väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkus – HFmrEF (Heart failure with mildly reduced (varasemalt: <i>mid-range</i>) ejection fraction) | EF 41–49% |
| Langenud vasaku vatsakese väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkus – HFfrEF (Heart failure with reduced ejection fraction) | EF ≤ 40% |

vasaku vatsakese struktuursete muutuste, täitumisrõhu ja diastoolse funktsiooni hindamine. Ajakohastada tuleks ka senini USA ja Euroopas ehk kardio-graafia juhistes mainitud EF-i normivahemikud, kuna nendes juhistes on EF-i norm meestel 52–74% ja naistel 54–74% (3).

Kuni eelmise kümnendini on SP alal tehtud ravimiuuringute fookuses olnud patsiendid, kelle EF on vähem kui 40%, kuna nendel patsientidel on SP dekompenatsioon esimese jälgimis-aasta jooksul sagedasem ning võrreldes HFpEF-patsientidega on prognoos halvem. Lisaks on umbes pooled SP-patsientidest HFrEF-iga. Seetõttu on ka südamepuudulikkuse ravimiuuringutes prevaleerunud senini just langenud EF-iga patsiendid ning selle fenotüübiga SP ravis kasutatavad ravimiklassid on tugevaima tõendus põhiseadega (vt tabel 2).

Arstidena oleme aga südamepuudulikkuse käsitlusjuhistes etteantud ravialgoritmid kandnud igapäevatoos tinglikult üle kõikidele SP-ga patsientidele, kuna oleme lähtunud kliinilistest hinnangutest, südamepuudulikkuseni viivate põhihaiguste ravist ja sümptomaatikast. On teada, et üheaastase jälgimisaja jooksul on HFrEF-i prognoos oluliselt halvem võrreldes HFpEF-iga, kuid pikema kestusega jälgimisuuringutes ei erine HFrEF-i ja HFpEF-i viie aasta suremus teineteisest (4). Samast uuringust oli näha ka seda, et HFrEF-i prognoos on ajapikku paranenud, mida aga HFpEF-i puhul toimunud ei ole.

Juba 2016. aasta ravijuhistes viidati uuele alagrupile – HFmrEF, mis nii mõneski mõttes sarnaneb rohkem HFrEF-iga, aga mitte kõigis aspektides. HFmrEF-i puhul on haiguse kaugprognoos HFrEF-ist parem, kuid samas võrreldes HFpEF-iga halvem (vt tabel 3) (5).

Samuti on nende kahe fenotüübi hulgas rohkem kroonilist neeruhaigust ja diabeeti. HFrEF-i ja HFmrEF-i korral on NYHA klass kõrgem, seega on need fenotüübid sümptomaatilisemad. HFmrEF on aga sarnane HFpEF-iga järgmistes näitajates: suurem vanus ja

Tabel 2. Ravimid, mis on soovitatud sümptomaatilise (NYHA II-IV klass) südamepuudulikkusega patsientidele, kel on langenud vasaku vatsakese EF HFrEF (EF ≤ 40%), et vähendada suremust ja hospitaliseerimist SP tõttu.

| Soovitus | Soovitusese tase | Tõenduse tase |
|---|------------------|---------------|
| AKEi | I | A |
| Beetablokaator | I | A |
| MRA | I | A |
| SGLT2 inhibiitorid: dapaglifloosin või empaglifloosin | I | A |
| ARNi – sakubitriil/valsartaan | I | B |

AKEi – angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor; **ARB** – angiotensiini retseptori blokaator; **MRA** – mineralokortikoidide retseptorite antagonist; **ARNi** – angiotensiini retseptori blokaatori ja neprilüsiini inhibiitori kombinatsioon; **SGLT2i** – naatriumi-glükoosi kotransporter 2 inhibiitor.

Tabel 3. Erinevate SP fenotüüpide iseloomustus, kaasuvate patoloogiate osakaal ja prognoos rahvastikupõhistes registrites (5).

| Fenotüüp | HFrEF | HFmrEF | HFpEF |
|-------------------------|--------------|--------|--------|
| Esinemissagedus | 52% (21–66%) | 18% | 30–60% |
| Demograafia | | | |
| Eluiga | ↑ | ↑↑ | ↑↑↑ |
| Naiste osakaal | ↓↓ | ↓ | ↑ |
| Koronaarhaigus | ↑↑↑ | ↑↑↑ | ↑ |
| Kodade virvendusarütmia | ↑ | ↑↑ | ↑↑↑ |
| Hüpertensioon | ↑ | ↑↑ | ↑↑↑ |
| Neerupuudulikkus | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑↑ |
| proBNP | ↑↑↑ | ↑↑ | ↑ |
| Prognoos | | | |
| KV haiguste risk | ↑↑↑ | ↑ | ↑ |
| Mitte-KV haiguste risk | ↑ | ↑ | ↑↑ |

suurem kehamassiindeks (KMI), naiste prevaleerumine, hüpertensiooni ja kodade virvendusarütmia (KVA) suurem esinemissagedus. Kaugprognoosi mõjutavateks faktoriteks on HFrEF-i ja HFmrEF-i korral prevaleerivalt koronaarhaigus, mis registripõhistes uuringutes esineb ligi 54%-l patsientidest ja on peamine surmapõhjus.

HFpEF-i korral on pooltel juhtudel surmapõhjuseks mittekardiaalsed kaasuvad haigused. Surmapõhjuste edetabelis on HFpEF-i korral esiplaanil eelkõige äkksurm ning ravirefraktaarne SP, sellele järgneb müokardiinfarkt ja muud kardiovaskulaarsed (KV) haigused, nagu koronaarhaigus (37%) ja insult (6).

ProBNP tähtsus südamepuudulikkuse diagnostikas

NT-proBNP on SP diagnostikas väga hea abimees, ja seda eelkõige just SP välisdamiseks – just siin on analüüs kõige spetsiifilisem. Kui kõrgenenud proBNP määramisele järgnenud ehk kardio-graafia alusel ei ole südamepuudulikkuse tunnuseid, siis on SP esinemine ebatõenäoline. ProBNP spetsiifilisus aga väheneb selliste kaasuvate seisundite korral, mis samuti põhjustavad proBNP suurenemist kas vedelikupeetuse, suurenenud vasaku vatsakese löögimahu või vasaku koja rõhu tõusu tõttu. Need seisundid on näiteks neerupuudulikkus, kõrge iga, kodade virvendusarütmia, kopsuhaigused, aneemia, türeotoksikoos, põletik, pahaloomulised kasvaja jm. Teatavasti leevendab diureetikum rõhku vasakus kojas ja ka eespool nimetatud seisunditega kaasnevat sümptomaatikat, kuid normaalse vasaku koja rõhu ja hüpovolemia koosesinemisel võib diureetikum

” On teada, et üheaastase jälgimisaja jooksul on HFrEF-i prognoos oluliselt halvem võrreldes HFpEF-iga, kuid pikema kestusega jälgimisuuringutes ei erine HFrEF-i ja HFpEF-i viie aasta suremus teineteisest.

hoopis neerufunktsiooni kiirelt halvendada, eriti juba varasema neerupuudulikkuse esinemise korral. Seetõttu on ka arvukates analüüsidest nähtud, et hingamispuudulikkuse ja muude SP-sarnaste nähtudega hospitaliseeritud patsientide hulgas on südamepuudulikkuse dekompensatsioon põhihaigusena ülediagnoositud kuni 15–50% juhtudest, mis võib tähelepanuta jätta tegeliku põhihaiguse (7). Leides üles õige põhidiagnoosi ja selle ravi, väheneb antud põhihaiguse raviga ka proBNP.

Südamepuudulikkuse progressiooni korral tekkiv proBNP suurenemine ei pruugi näidata südamepuudulikkuse raskust, vaid pigem patsiendi prognoosi ja rehospitalseerimise tõenäosust dekompensatsiooni tõttu (8, 9). Prognoosi peegeldab ka proBNP erinevus erinevate SP fenotüüpide vahel, olles kõrgeim HFrEF-i ja madalaim HFpEF-i korral.

ProBNP tõuseb alati kaasuva kooda virvendusarütmia tõttu, mistõttu on ka proBNP diagnostiline lävi KVA korral kõrgem (> 365...600 pm/ml) võrreldes siinusrütmiga patsiendiga (> 125 pm/ml). ProBNP diagnoosilävi SP **dekompensatsiooni** diagnoosimisel sõltub patsiendi elueast ning vastavalt ravijuhistele on kokku lepitud järgmiselt: 50–75aastased > 900 pg/ml; > 75aastased > 1800 pg/ml.

Nii HFrEF-i kui ka HFmrEF-i korral on prevaleeruvaks patofüsioloogiliseks haiguse käimalükkajaks neurohormonaalse süsteemi liigne aktiivsus, mis määrab ka SP prognoosi erinevuse. Patofüsioloogiliste sarnasuste tõttu sarnanevad HFmrEF-i ravisoovitused HFrEF-i omadega, kuid soovitude tõendus põhiseaste on HFmrEF-i korral madalam (vt tabel 4).

Säilinud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkus – HFpEF

HFpEF-i korral on iseloomulik RAAS-süsteemi madalam aktiivsus võrreldes teiste SP fenotüüpidega. HFpEF-i korral on esiplaanil hemodünaamilised eripärasused – varased kopsurõhu ja vasaku vatsakese (VV) täitumisrõhkude tõusu märgid ning sellega kaasnevad struktuuralsed muutused südames (vasaku vatsakese hüpertroofia, häirunud diastoolne funktsioon, vasaku koja dilatatsioon, kopsuringe rõhu tõus).

Erinevates HFpEF-iga tehtud ravimiuuringutes on EF-i piirväärtus olnud uuringusse kaasamisel väga varieeruv,

” Kui diabeedi näidustusega SGLT2 inhibiitorid tulid turule, ei osanud keegi arvata, et ravimitest, mis on loodud diabeedi raviks ja mis toimivad neerus, saavad ühed olulisimad tegijad südamepuudulikkuse ravis, seda olenemata diabeedi esinemisest.

kuna uuringute planeerimise hetkel ei olnud selget konsensust EF-i arväärtuse osas. Seetõttu on HFpEF-i ravimiuuringutes EF-i piirväärtus uuringusse kaasamisel olnud vahemikus 40–50% (5). Tänu erinevatele EF-i piirväärtustele HFpEF-i ülevaateuuringutes võib aga oluliselt muutuda ka seda fenotüüpi puudutav esinemissageduse statistika. Kliinilises praktikas on levinud nn EF-i väärtuse ümardamise viga – ümardamine 0-ni või 5-ni. Näiteks kui ümardada EF 40%-ni, kuid tegelik EF on 39% või 41%, siis muudab see kohe SP fenotüüpi.

HFpEF ei ole olnud varasemates ravijuhistes fookuses, kuna varasemad, enne juhise avaldamist publitseeritud ravimiuuringud (näiteks CHARM-Preserved, PEP-HF, I-PRESERVE, TOPCAT, ALDO-DHF, PARALLAX, PARAMOUNT, PARAGON-HF, RELAX, DIG-PEF) ei ole selle fenotüübi korral andnud oodatud kaugtulemusi. Fookus HFpEF-ile on eksponentsiaalselt kasvanud, kuna HFpEF-i esinemissagedus üldpopulatsioonis on uurimismetoodika paranedes ligi 5,5% ning 50%-l dekompenseerunud SP-ga haigetel on tegemist just HFpEF-iga (10).

Kui 2021. aastal augustis ilmusid Euroopa SP ravijuhised, siis lähtuti

HFpEF-i ravikäsitluses selleks hetkeks olemasolevast tõendus põhiseusest. Olulisemad ravisoovitused 2021. aasta ravijuhistes (koos tõendus põhiseuse astmega):

1. Diureetikum sümptomite leevendamiseks (IC)
2. Primaarsed preventatsioonisoovitused SP ohutsoonis olevale patsiendile, eesmärgiga edasi lükata SP teket ja vähendada hospitaliseerimist:
 - a. Otsida põhihaigust (IC) – nii kardiaalset kui ka mittecardiaalset haigust
 - b. Ravida põhihaigust
 - b.i. Hüpertensiooni ravi (IA)
 - b.ii. Statiin (IA)
 - b.iii. Diabeetikule SGLT2 inhibiitor (IA)
 - c. Elustiilinõustamine (IC)

Uued tulijad südamepuudulikkuse ravimiarzenalis – SGLT2 inhibiitorid

Kui diabeedi näidustusega SGLT2 inhibiitorid tulid turule, ei osanud keegi arvata, et ravimitest, mis on loodud diabeedi raviks ja mis toimivad neerus, saavad ühed olulisimad tegijad südamepuudulikkuse ravis, seda olenemata

Tabel 4. Ravimid, mis on soovitatud sümptomaatilise (NYHA II-IV klass) südamepuudulikkusega patsientidele, kel on kergelt langenud vasaku vatsakese väljutusfraktsioon, HFmrEF (EF 41–49%)

| Soovitus | Soovituse klass | Tõenduse tase |
|---|-----------------|---------------|
| Diureetikumid on soovitatud paispuudulikkuse sümptomite korral sümptomaatika leevendamiseks | I | C |
| AKEi-d võib kaaluda, et vähendada suremust ja hospitaliseerimist SP tõttu | IIB | C |
| ARB-i võib kaaluda, et vähendada suremust ja hospitaliseerimist SP tõttu | IIB | C |
| Beetablokaatorit võib kaaluda, et vähendada suremust ja hospitaliseerimist SP tõttu | IIB | C |
| MRA-d võib kaaluda, et vähendada suremust ja hospitaliseerimist SP tõttu | IIB | C |
| ARNit – sakubitriil/valsartaani võib kaaluda, et vähendada suremust ja hospitaliseerimist SP tõttu | IIB | C |

diabeedi esinemisest. HF_rEF korral on SP-ga patsiendi elulemuse parandamise ja hospitaliseerimise riski vähendamise näidustuse saanud kaks esindajat – dapaglifloosin ja empaglifloosin.

HF_rEFi korral langetab see ravimi-grupp südamepuudulikkusega patsientide hospitaliseerimise ja suremuse suhtelist riski kuni 25% ning ainuüksi esmase südamepuudulikkusega patsientide hospitaliseerimise riski 31% (11). Veelgi enam, esmase lõpptulemi kõverad erinesid statistiliselt oluliselt empaglifloosiini kasuks juba 12 päeva pärast ravi algust (12). Hiljuti lõppenud ravimiuuring HF_pEF-i vallas – uuring EMPEROR-Preserved (13) – andis aluse nii Euroopa kui ka USA raviametite otsusele anda empaglifloosiinile esimese SGLT2 inhibiitorina südamepuudulikkuse ravi näidustus, seda olenemata vasaku vatsakese väljutusfraktsioonist (14).

Südamepuudulikkuse soolised eripärad

Kõikide SP ravi puudutavate sooliste erinevuste osas rõhutatakse fakti, et hoolimata sarnasest SP esinemissagedusest meeste ja naiste hulgas on südamepuudulikkuse (HF_rEF) uuringus osalejad suuremalt jaolt mehed (76%) (15). Nii on see ka teistes kardiovaskulaarhaiguste uuringutes.

Teada on, et naistel esineb rohkem kaasuvaid haigusi, diabeeti, põletikahaigusi, klapirikkeid, vasaku vatsakese kontsentristilist hüpertroofiat ja mikrovaskulaarset koronaarhaigust. Seetõttu on naiste hulgas rohkem HF_pEF-i (16). Framinghami uurimuses oli hüpertensioon SP tekkepõhjusena 39% meestest ja 59% naistest, mistõttu suurendab hüpertensiooni kaasumine SP riski meestel kaks korda ja naistel kolm korda (17).

Kodade virvendusarütmiaid esineb naistel rohkem, suurendades SP tekke ja hospitaliseerimise riski ning KV tüsistuste tekkeriski naistel enam kui meestel (18).

Meestel seevastu on valdav SP põhjus koronaarhaigus ja südamelihase infarkt ning SP-ga meeste hulgas on rohkem ülekaalulisi ja suitsetajaid. Seetõttu esineb meestel rohkem HF_rEF-i. Samuti on meestel rohkem dilatatiivset, hüpertroofilist ja arütmogeenset kardiomiopaatiaid (16). Meeste SP diagnoositakse varasemas eas ning suremus SP tõttu on suurem (19).

” Igal südamepuudulikkusega patsiendil on omaette haiguslugu, millel on oma algus ja lõpp.

Ravimite toime farmakokineetilised erinevused meeste ja naiste vahel tulenevad kehaehituse, plasmavalkudega sidumise võime, ensümaatilise aktiivsuse, elimineerimise ja füsioloogiliste hormonaalsete muutuste soolistest erinevustest. Ravimite jaotuvus organismis sõltub keha rasvasisaldusest, verevoolu kiirusest ning ravimi sidumisvõimest plasmavalkudega. Naistel on reeglina keha rasvasisaldus suurem, mistõttu on lipofiilsete ravimite toime naistel kiirem ning toimeaeg pikem. Väiksem keha-kaal, plasmamaht ja organperfusioon aga tingib naistel hüdrofiilsete ravimite kiirema raviefekti saabumise ning suurema ravitoime. See tingib naiste hulgas 1,5–1,7 korda suurenenud kõrvaltoimete esinemissageduse, mistõttu on isegi arvatud, et ravimitaluvust ja soolisi erinevusi peaks arvestama ka ravijuhiste koostajad (20).

On näidatud, et HF_rEF-iga naistel väheneb üldsuresus ja SP tõttu hospitaliseerimise risk statistiliselt oluliselt 30% võrra juba 50% väiksemate beetablokaatori ja AKE inhibiitorite eesmärkdooside juures, kusjuures dooside edasine suurendamine prognoosi enam ei mõjutanud (21). ARBide ja SGLT2 inhibiitorite kasutamisel soolisi erinevusi ei ole täheldatud.

Ravisoostumus on naistel reeglina parem. Igapäevaselt vajaminevaid ravimeid võtab aasta pärast SP-ga hospitaliseerimist keskmiselt 50% meestest ja 53% naistest (22). Halb ravisoostumus suurendab SP-haigete suremuse ja rehospitaliseerimise riski üle kahe korra, mis eeldatavasti mõjutab meeste suuremat suremust SP tõttu (23).

Südamepuudulikkuse mitu nägu

Seega on südamepuudulikkus väga eripalgeline sündroom, mis ei seisne ainult erinevustes vasaku vatsakese väljutusfraktsioonis, vaid ka soolistes erinevustes. Igal südamepuudulikkusega patsiendil on omaette haiguslugu, millel on oma algus ja lõpp.

Südamepuudulikkuse prognoos ei ole kunagi hea. Selle haiguse kulgu on aga võimalik olulisel määral mõjutada juba üsna varakult ravi alguses, et taga-

da suuremale hulgale patsientidele võimalus elada inimväärset elu.

Kasutatud kirjandus

1. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. *Am J Cardiol* 1972; 29 (2): 154–163.
2. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, 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. *Eur J Heart Fail* 2021; 23 (3): 352–380.
3. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, 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): 233–271.
4. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2006; 355 (3): 251–259.
5. Savarese G, Stofo D, Sinagra G, et al. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2022; 19 (2): 100–116.
6. Rusinaru D, Mahjoub H, Goissen T, et al. Clinical features and prognosis of heart failure in women. A 5-year prospective study. *Int J Cardiol* 2009; 133 (3): 327–335.
7. Kapton-Cieślicka A, Lund LH. Do we need a definition of acute heart failure with preserved ejection fraction? *Annals of Medicine* 2021; 53 (1): 1473–1478.
8. Kellett J. Prediction of mortality of patients with suspected heart failure by brain natriuretic peptide concentrations > 100 pg/ml: comparison of a clinical model with brain natriuretic peptide concentrations. *Heart* 2006; 92 (10): 1512–1513.
9. Salah K, Stienen S, Pinto YM, et al. Prognosis and NT-pro-BNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction Heart failure and cardiomyopathies. *Heart* 2019; 105: 1182–1189.
10. Lam CSP, Donal E, Kraigher-Krainer E, et al. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 18–28.
11. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020; 396 (10254): 819–829.
12. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 2021; 143 (4): 326–336.
13. Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation* 2021; 144: 1284–1294.
14. European Commission procedures Dapagliflozin EMEA/H/C/002677/II/0060. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h930.htm>.
15. Ferrero M, Bellumkonda L, Gómez Otero I, et al. Sex and Heart Failure Treatment Prescription and Adherence. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 630141.
16. Postigo A, Martínez-Sellés M. Sex Influence on Heart Failure Prognosis. *Front Cardiovasc Med* 2020; 7: 616273.
17. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*; 275 (20): 1557–1562.
18. O’Neal WT, Sandesara P, Hammadah M, et al. Gender Differences in the Risk of Adverse Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction HHS Public Access. *Am J Cardiol* 2017; 119 (11): 1785–1790.
19. Piepoli MF, Adamo M, Barison A, et al. Preventing heart failure: a position paper of the Heart Failure Association in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2022; 24 (1): 143–168.
20. Lam CSP, Arnott C, Beale AL, et al. Sex differences in heart failure. *Eur Heart J* 2019; 40 (47): 3859–3868c.
21. Santema BT, Ouwkerk W, Tromp J, et al. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. *Lancet* 2019; 394 (10205): 1254–1263.
22. Kayibanda JF, Girouard C, Grégoire JP, et al. Adherence to the evidence-based heart failure drug treatment: Are there sex-specific differences among new users? *Res Soc Adm Pharm* 2018; 14 (10): 915–920.
23. Fitzgerald AA, Powers JD, Ho PM, et al. Impact of Medication Nonadherence on Hospitalizations and Mortality in Heart Failure. *J Card Fail* 2011; 17 (8): 664–669.