

# Mineralokortikoidreceptor-antagonisták alkalmazása a szívelégtelenség kezelésében: irodalmi áttekintés

Kormányos Árpád, Takács Hedvig, Nagy Viktória,  
Sepp Róbert



Szerzői video-összefoglaló és  
CH-Live kerekasztal

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,  
Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Centrum, Szeged

Levelezési cím:

Dr. Kormányos Árpád, e-mail: [kormanyos.arpad@med.u-szeged.hu](mailto:kormanyos.arpad@med.u-szeged.hu)

A mineralokortikoidreceptor-antagonista (MRA) szerek randomizált klinikai vizsgálatok alapján nagyon hatékony terápiás lehetőségnek bizonyultak a csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben (HFrEF) szenvedő betegek kezelésében. Ezekben a betegekben a jelenlegi bizonyítékok azt mutatják, hogy az MRA-k csökkentik a szívelégtelenségben szenvedő betegek morbiditását és mortalitását. A három nagy, HFrEF-betegeret bevonó vizsgálat (RALES, EPHEMUS, EMPHASIS-HF) eredményei alapján mind a spironolakton, mind az eplerenon bekerült a HFrEF-betegcsoport stratégiai fontosságú gyógyszerei közé, és adásuk I. osztályú indikáció az ESC és az ACC/AHA szívelégtelenség-ajánlása alapján is. Az MRA-k maladaptív remodelációt és fibrózist gátló hatásai kiterjeszthetik az MRA-k klinikai hasznosságát a szélesebb kardiovaszkuláris betegpopulációra, például a tünetmentes HFrEF-betegekre, illetve a HFpEF-betegek bizonyos populációira. Utóbbival kapcsolatban a TOPCAT-vizsgálat igazolta azt, hogy bár a vizsgálat primer végpontja negatív volt, a spironolakton igazoltan csökkentette a szívelégtelenség (SZE) miatti hospitalizációt a mortalitásra gyakorolt negatív hatás nélkül. Remélhetőleg a jövőbeli prospektív tanulmányok eredményei, amelyek a legújabb fejlesztésű, harmadik generációs MRA-kal (finerenon) való vizsgálatokat is magukba foglalják, bővíteni fogják ennek a gyógyszerosztálynak a klinikai indikációit.

**Kulcsszavak:** mineralokortikoidreceptor-antagonista, szívelégtelenség, spironolakton, eplerenon

## The use of mineralocorticoid receptor antagonists in the treatment of heart failure: a literature review

Mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) have proven to be highly effective therapeutic options in the treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) based on randomized clinical trials. Current evidence in these patients clearly indicates that MRAs reduce morbidity and mortality in heart failure patients. Results from the three major trials involving HFrEF patients (RALES, EPHEMUS, EMPHASIS-HF) have led both spironolactone and eplerenone to become pivotal drugs in the management of HFrEF patients, with class I indications according to ESC and ACC/AHA heart failure guidelines. The anti-remodeling and anti-fibrotic effects of MRAs may extend their clinical utility to a broader cardiovascular patient population, such as asymptomatic HFrEF patients and certain populations of HFpEF patients. Regarding the latter, the TOPCAT trial demonstrated that although the primary endpoint of the trial was negative, spironolactone significantly reduced heart failure-related hospitalizations without a detrimental effect on mortality. Hopefully, results from future prospective studies, which include investigations with the latest third-generation MRAs (finerenone), will expand the clinical indications of this drug class.

**Keywords:** heart failure, MRA, spironolactone, eplerenone

## Bevezetés

A szívelégtelenség (SZE) típusos panaszokkal és tünetekkel jellemezhető klinikai szindróma, amelynek hátterében a szív strukturális és/vagy funkcionális rendellenessége áll, amely a szív perctérfogatának csökkenését és/vagy az intrakardiális nyomások emelkedését eredményezi nyugalomban vagy terhelés közben. Az SZE kialakulása számos patofiziológiai folyamat komplex következménye, amelyek közül a neurohumorális rendszer aktivációja az egyik legmeghatározóbb. A mineralokortikoid-receptorok szerepe kiemelkedő fontosságú ebben a folyamatban, amely alapján ezen receptorok gátlása mineralokortikoidreceptor-antagonista (MRA) gyógyszerekkel központi jelentőségűvé vált az SZE kezelésében (1). Ebben a közleményben röviden áttekintjük az MRA-k SZE kezelésében betöltött szerepét, bemutatva a legfontosabb landmark randomizált vizsgálatokat, valamint azok hatásait és korlátait.

### Patofiziológiai alapok

Az aldoszteron egy mineralokortikoid-hormon, amely angiotenzin II felszabadulására, hyperkalaemiára és corticotropin hatására főként a mellékvesekéreg által termelődik. Ezen út mellett friss bizonyítékok arra utalnak, hogy az aldoszteron helyi, extraadrenalis termelése megtörténhet az endothelsejtekből, az ér simaizomsejtjeiben, az érrendszerben és a myocardiumban is (2).

Az aldoszteron kötődése a mineralokortikoid-receptorhoz nátrium és víz visszaszívódását eredményezi különböző helyeken, beleértve a nefron distalis tubulusát és gyűjtőcsatornáját, kálium cseréjével, ami növeli az intravaszkuláris folyadékretenciót. Meghatározó szerepe van a nátrium- és folyadékretenció kialakulásában, amelyek felelősek lehetnek a folyadék egyensúly eltolódásának nem kívánt hatásaiért SZE-betegeknél, amely által hypervolaemia és pangás alakul ki. Szívelégtelenségben, különösen a károsodott bal kamrai szisztolés funkcióval járó formában (HFrEF), a keringő volumen fenntartása érdekében aktiválódik a szimpatikus idegrendszer és a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS), ám ez a neurohormonális aktiváció hosszú távon a szívelégtelenség progressziójához vezet (2, 3).

Az aldoszteron a nátriumegyensúlyban betöltött szerepe mellett stimulálja a kardiális (2–4) fibrózist, amely az egyik fő mechanizmus a kardiális remodellációban és a szívelégtelenség progressziójában, továbbá apoptosist indukál, hozzájárul az endothel diszfunkciójához, valamint csökkenti a miokardiális perfúziót, így növelve a kardiovaszkuláris események előfordulását. Kísérleti modellekben a mineralokortikoid-receptor stimulálása növelte a szívben az osteopontin fehérje szintjét, amely felelős a fibrózisért és a következményes diasztolés diszfunkcióért. Ezek mellett az aldoszteron számos negatív, nem epithelialis hatást is kifejt, beleértve a pro-

inflammatorikus hatást, az erek stiffnessének fokozódását, a kollagén képződését (2–4).

### Mineralokortikoidreceptor-antagonisták

A klinikai gyakorlatban legrégebb óta használatban lévő MRA a spironolakton. A hatóanyag nem szelektív, a májban alakul át aktív metabolittá, plazma-féléletideje 1,4 óra, azonban súlyos, dekompenzált szívelégtelenség állapotában a kifejezett májpangás révén ez akár az ötszörösére is megnőhet. A spironolakton szerkezetileg hasonlít a progeszteronhoz, így kölcsönhatásba léphet a szexuális szteroidreceptorokkal, ami progeszteronhoz hasonló és antiandrogén hatásokat eredményezhet. Ez a kölcsönhatás gyakran okoz gynecomastiát vagy mellfájdalmat, amely körülbelül 10%-ban fordul elő a hosszú távú kezelés alatt álló betegeknél (5).

Az eplerenon, egy szelektív aldoszteronreceptor-antagonista, amelyet a spironolaktonból származtattak, alacsonyabb affinitással rendelkezik a progeszteron- és androgénreceptorok iránt, így elkerüli a spironolaktonra jellemző hormonális mellékhatásokat. Az eplerenonnak 4–6 órás plazmafelezési ideje van, a májban a citokróm P450 (azon belül az izoenzim CYP3A4) által metabolizálódik, ezáltal az eplerenon plazmaszintjét a CYP3A4-gátlók egyidejű alkalmazása jelentősen megnöveli (ideértve a ketoconazolt, az itraconazolt, a ribavirint és a clarithromycint), míg a CYP3A4-induktorok (például a fenobarbitál) csökkentik azt. CYP3A4-inhibitor gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás esetén ezért tehát az alkalmazási előírás is napi 25 mg-ban határozza meg a maximális napi dózist (6).

Az MRA-k súlyos mellékhatása a hyperkalaemia lehet. Az aldoszteron a receptorhoz való kötődésekor fokozza a kálium kiválasztását a vese distalis kanyarulat csatornáiban és a gyűjtőcsatornáiban. Az aldoszteron receptorának blokkolása csökkenti ezt a káliumkiválasztást, ami káliumfelhalmozódáshoz vezet a szervezetben. A súlyos hyperkalaemia a cardiomyocyták membránpotenciáljának destabilizálódásához vezethet, ezáltal a különféle vezetési zavarokhoz és kamrai ritmuszavarokhoz (7). Bár a klinikai vizsgálatok szerint az MRA-val kezelt betegek körülbelül 2–3%-ánál fordul elő súlyos hyperkalaemia, a való életbeli vizsgálatok adatai alapján ez akár a 10%-os arányt is elérheti (5, 8, 9). A súlyos hyperkalaemia kockázatát a rendszeres szérumkálium- és vesefunkció-monitorozással, valamint a kálium-visszatartást előidéző gyógyszerek kerülésével vagy a káliumban gazdag étrend és táplálékkiegészítők fogyasztásának csökkentésével lehet minimalizálni.

A másik jelentős mellékhatáscsoportért a szexuális szteroid-receptorokkal való interakció a felelős. A klinikai vizsgálatokban közölt adatok alapján a spironolaktonnal kezelt férfiak 6,9–10%-ában jelentkezik mellfájdalom és gynecomastia, napi 50 mg-os dózis alkalmazásakor. Általában ezek a hatások megszűnnek a gyógyszer abbahagyása után (5). Emellett a spiono-

**1. TÁBLÁZAT.** Mineralokortikoidreceptor-antagonistákkal végzett nagy, randomizált klinikai vizsgálatok eredményeit összegző táblázat

Vizsgálat	Gyógyszer	Főbb bevonási kritériumok	Átlagos utánkövési idő (év)	Elsődleges végpontra gyakorolt hatás	Egyéb eredmény
RALES	Spironolakton (n=822) vs. placebo (n=841)	BKEF <35%, NYHA III–IV, és SZE több mint 6 hete	2,0	Bármely okú halálozás csökkentése 30%-kal (35% vs. 46%) (p<0,001)	Kardiológiai okú hospitalizáció csökkent 35%-kal (p<0,001)
EPHESUS	Eplerenon (n=3313) vs. placebo (n=3319)	Akut MI (<2 hét) és BKEF <40% és SZE vagy DM	1,3	Bármely okú halálozás csökkentése 15%-kal (p=0,008) Kombinált KV mortalitás és KV okú hospitalizáció csökkentése 13%-kal (p=0,002)	KV halálozás csökkentése 17%-kal (p=0,005), ezen belül a hirtelen szívhalál rizikójának csökkentése 21%-kal (p=0,03)
EMPHASIS-HF	Eplerenon (n=1364) vs. placebo (n=1373)	NYHA II, BKEF <30% vagy BKEF 30-35%, ha a QRS >130 ms; KV okú hospitalizáció az elmúlt 6 hónapban; vagy BNP ≥250 pg/ml vagy NT-proBNP ≥500 pg/ml férfiakban és ≥750 pg/ml nőkben	1,8	Kombinált KV mortalitás és SZE miatti hospitalizációs ráta csökkent 37%-kal (18% vs. 26%, p<0,001)	Bármely okú halálozás csökkent 24%-kal (p=0,008) és KV halálozás csökkent 24%-kal (p=0,01). SZE miatti hospitalizáció csökkent 42%-kal (p<0,001)
Aldo-DHF	Spironolakton vs. placebo	BKEF >50%, NYHA II–III, maximális VO2 <25 ml/perc/kg, echokardiográfiával igazolt diasztolés diszfunkció vagy PF, életkor ≥50 év	1,0	E/e' csökkenése 1,5-del (p<0,001) Maximális VO2 nem változott (p=0,81)	Nem volt szignifikáns javulás a tünetekben vagy életminőségben
TOPCAT	Spironolakton vs. placebo	BKEF >45%, >1 SZE-tünet, >1 SZE okú hospitalizáció 12 hónapon belül, vagy BNP >100 pg/ml vagy NT-proBNP ≥360 pg/ml, életkor >50 év	3,3	Nem volt különbség a kombinált KV okú halálozás, abortált szívmegállás és SZE okú hospitalizáció végpontjában (19% vs. 20%; p=0,14)	Szignifikáns mértékben csökkent az SZE okú hospitalizáció 17%-kal (p=0,042)

Rövidítések: BK: bal kamra; EF: ejekciós frakció; SZE: szívelégtelenség; KV: kardiovaszkuláris; MI: miokardiális infarktusz; DM: diabetes mellitus; PF: pitvarfibrilláció

lakton csökkentheti a tesztoszteronszintet, ami merevedési zavarokat okozhat a férfiaknál, és – a szer enyhe progeszteronszerű hatásával együttesen – menstruációs rendellenességeket a nőknél, ami hozzájárulhat a gyógyszeres kezelés elhagyásához (10). Ezzel szemben az eplerenon sokkal alacsonyabb affinitással (100-1000-szer) kötődik a tesztoszteron- és a progeszteronreceptorokhoz, mint a spironolakton, ami kevesebb és enyhébb szexuális mellékhatásokat eredményez, a placebótól nem különböző mértékben (8).

### Klinikai vizsgálatok csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben

Az aldosteron szignifikáns szerepet játszik a kardiális remodellációban bal kamrai diszfunkció esetén. Az MRA-k alkalmazása képes enyhíteni ezeket a maladaptív hatásokat csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben (HFrEF). Több nagy, randomizált kontrollált vizsgálat (RCT) tanulmányozta az aldosteronantagonisták hatékonyságát HFrEF-ben szenvedő betegeknél. Ezek a vizsgálatok következetesen a mortalitás és kardiovaszkuláris morbiditás csökkenését mutatták ki,

valamint javulást jeleztek mind a szisztolés, mind a diasztolés funkcióban (5, 8, 11).

Három nagy RCT igazolta az MRA-k jótékony hatását csökkent ejekciós frakciójú SZE esetén: a RALES, az EPHESUS és az EMPHASIS-HF.

### RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study)

A RALES-vizsgálat a spironolakton hatását összesen 1663, súlyos szívelégtelenségben (NYHA III. és IV. funkcionális osztály) szenvedő betegnél vizsgálta, akik csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval rendelkeztek (EF ≤35%), és az SZE standard kezelését kapták. A betegeket véletlenszerűen osztották két csoportra, akik vagy spironolakton (napi 25–50 mg, átlagos napi dózis 26 mg) vagy placebót kaptak a 24 hónapos átlagos követési időszak alatt. A primer végpont a bármely okú halálozás volt. A spironolaktonnal kezelt betegeknél szignifikánsan alacsonyabb volt a bármely okból bekövetkezett halálozás kockázata, összehasonlítva a placebóval (35% vs. 46%; RR: 0,70; CI: 0,60–0,82; p<0,001). A spironolakton továbbá csökkentette az okspecifikus halálozást is: a hirtelen halál 29%-kal, a progresszív szívelégtelenség miatti halál pedig 36%-kal csökkent.

**2. TÁBLÁZAT.** Mineralokortikoidreceptor-antagonista gyógyszerekkel kapcsolatos nemzetközi ajánlásokat összegző táblázat

Ajánlások	Osztály	ESZ
<b>Az ESC 2021-es SZE-ajánlása</b>		
<b>HFrEF</b>		
HFrEF-ben szenvedő betegek számára MRA alkalmazása javasolt a szívelégtelenség miatti kórházi kezelések és a halálozás kockázatának csökkentése érdekében.	I	A
<b>HFmrEF</b>		
HFmrEF-ben szenvedő betegek számára MRA alkalmazása megfontolandó a szívelégtelenség miatti kórházi kezelések és a halálozás kockázatának csökkentése érdekében	IIb	C
<b>Az AHA/ACC/HFSA 2022-es SZE-ajánlása</b>		
<b>HFrEF</b>		
HFrEF-ben szenvedő, NYHA II–IV funkcionális stádiumba eső betegek számára MRA (spironolakton vagy eplerenon) alkalmazása javasolt a morbiditás és a mortalitás csökkentése érdekében, ha az eGFR >30 ml/perc/1,73 m <sup>2</sup> , és a szérumszintje <5,0 mEq/l. A kálium, a vesefunkció és a diuretikumdózis gondos ellenőrzése szükséges a gyógyszer indításakor, majd ezt követően is a hyperkalaemia és a veseelégtelenség kockázatának csökkentése érdekében.	1	A
MRA-t szedő betegeknél a gyógyszer leállítása szükséges, amennyiben a szérumszintjét nem lehet 5,5 mEq/l alá csökkenteni az életet veszélyeztető hyperkalaemia elkerülése céljából.	3	B-NR
<b>HFmrEF</b>		
Az aktuális vagy korábban tünetes HFmrEF- (BKEF, 41–49%) betegek között az evidencia alapján ajánlott béta-blokkolók használata HFrEF esetén, ARNi, ACE-gátló vagy ARB, valamint MRA-k megfontolandóak a szívelégtelenség miatti kórházi kezelés és a kardiovaszkuláris halálozás kockázatának csökkentése érdekében, különösen azoknál a betegeknél, akiknél a BKEF az alsó határon van ebben a spektrumban.	2b	B-NR
<b>HFpEF</b>		
Szelektált HFpEF-betegekben MRA-k alkalmazása megfontolandó a kórházi kezelések kockázatának csökkentése érdekében, különösen azoknál a betegeknél, akiknél a BKEF az alsó határon van ebben a spektrumban.	2b	B-R
<i>Rövidítések:</i> ESZ: evidenciaszint; HFrEF: csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség; HFmrEF: enyhén csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség; HFpEF: megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség; B-R: randomizált; B-NR: nem randomizált; BKEF: bal kamrai ejekciós frakció		

A kezelt csoportban a szívelégtelenség progressziója miatti hospitalizáció 35%-kal alacsonyabb volt. Emellett az aktív karon lévő betegeknél jelentős javulás mutatkozott a NYHA szerinti funkcionális stádiumban. A spironolakton biztonságossága elfogadható volt: a spironolaktonkezelésben részesülő betegek medián káliumkoncentrációja 0,3 mEq/l-rel emelkedett, de a súlyos hyperkalaemia előfordulása (szérumszint  $\geq 6$  mEq/l) a kezelési csoportban mindössze 2% volt, és nem különbözött szignifikánsan a placebo-csoporttól ( $p=0,42$ ) (5). Egy post hoc analízis kimutatta, hogy az ebben a tanulmányban részt vevő afroamerikai (AA) betegek alacsonyabb arányban hyperkalaemiát, és magasabb arányban hypokalaemiát mutattak spironolaktonkezelés mellett, összehasonlítva a nem AA betegekkal, és úgy tűnik, hogy kevesebb klinikai előnyt élveztek. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a mineralokortikoidreceptor-antagonisták biztonságossága és hatékonysága eltérhet rasszok szerint (12). Az aldosteronhatás jellegét tekintve profibrotikus, de a spironolakton ellensúlyozhatja ezt a hatást. A RALES-vizsgálat egy kis elemszámú alvizsgálatában a magas dóziszú spironolakton jelentősen csökkentette a Type III Pro-Collagen Peptid (PIIINP) szérumszintjét HFrEF-betegekben. Ezen eredmények azt mutatják, hogy még alacsony dóziszú spironolakton is csökkenti több kollagénmarker szintjét, és javítja a túlélést. Az aldosteron kollagénfelhalmozó-

dáshoz vezet, amit a spironolakton gátol, különösen a magas PIIINP-szintű betegeknél (13).

**EPHESUS (Eplerenone Post-myocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study)**

Az EPHESUS-vizsgálat az aldosteronreceptor-antagonista előnyeit a miokardiális infarktusz (MI) után kialakuló szívelégtelenségben, csökkent ejekciós frakciójú (<40%-os EF) betegek esetében mutatta ki. A betegeket ( $n=6642$ ) olyanok közül választották ki, akik MI után bal kamrai diszfunkcióval és az SZE klinikai evidenciájával bírtak, vagy a bal kamrai diszfunkció mellett diabétesszel rendelkeztek, vagy randomizálták őket 4 hetes eplerenon- (25 mg/nap) vagy placebokezelésre, amely után az eplerenon dózisének legfeljebb 50 mg/napra emelték. A betegeket átlagosan 16 hónapon keresztül követték. Az EPHESUS-vizsgálatban a kezelt betegekben az eplerenon 15%-kal csökkentette a bármely okból bekövetkező halálozást (HR: 0,85; 95% CI: 0,75–0,96;  $p=0,008$ ), míg 13%-kal a kardiovaszkuláris halálozás/hospitalizáció rizikóját (HR: 0,87; 95% CI: 0,79–0,95;  $p=0,002$ ) a placebo-csoportéhoz képest. A szekunder végpontok közül az eplerenon csökkentette a kardiovaszkuláris okú halálozás relatív rizikóját 17%-kal (HR: 0,83; 95% CI: 0,72–0,94;  $p=0,005$ ), a kardiovaszkuláris halálokok közül pedig a hirtelen szívha-

lál bekövetkeztének kockázatát szintén szignifikánsan csökkentette 21%-kal (HR: 0,79; 95% CI: 0,64–0,97;  $p=0,03$ ). Súlyos hyperkalaemia ( $\geq 6$  mEq/l) gyakrabban fordult elő az eplerenon csoportban, azonban a gyógyszerelhagyás mértéke hasonló volt mindkét csoportban (4,5% vs. 4,4%). Az EPHEUS-vizsgálatban az eplerenonkezelés túlélési előnye már 30 nappal a kezelés megkezdése után látható volt (11). Egy hasonló tanulmányban, amely az MRA-terápia hatását vizsgálta az MI utáni balkamra-remodellációban, az első akut anterior MI után újraélesztett betegekben azt találták, hogy a spironolakton és az ACE-gátlók kombinációja jobban megakadályozta az MI utáni remodellációt, mint az ACE-gátlók egyedül (14). Ezek az eredmények összhangban vannak azokkal az adatokkal, amelyek szerint az akut ST-elevációval járó miokardiális infarktus miatt kórházi kezelés során a plazmában észlelt magas aldoszteronszintek független prognosztikai prediktornak bizonyultak a jövőbeni szívelégtelenség, a kamrai ritmuszavar és a szívhalál szempontjából (15).

### EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure)

Míg a RALES-vizsgálat csak a III. és a IV. NYHA-osztályú szívelégtelenségben szenvedő betegeket vizsgálta, az EMPHASIS-HF-vizsgálat adatai azt sugallják, hogy az enyhébb szívelégtelenségben szenvedő betegek is jelentős mértékben profitálnak az aldoszteronreceptor-antagonistával végzett terápiából. A tanulmányba 2737, II. NYHA-osztályú csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben szenvedő beteget vontak be, akik bal kamrai ejekciós frakciója  $\leq 35\%$  volt, és véletlenszerűen eplerenont (legfeljebb napi 50 mg) vagy placebót kaptak. Az eplerenon hozzáadása az optimális terápiához csökkentette a kardiovaszkuláris halálozás vagy az SZE miatti hospitalizáció kockázatát (18,3% vs. 25,9%, HR: 0,63; CI: 0,54–0,74;  $p<0,001$ ). Az eplerenonterápia előnyeit több másodlagos végpontban is megfigyelték, beleértve a bármely okból bekövetkezett halálozást (HR: 0,76; CI: 0,62–0,93;  $p=0,008$ ) (8). A hospitalizációra összpontosítva az EMPHASIS-HF-adatok post hoc elemzései azt sugallták, hogy az enyhe SZE-ben szenvedő betegek csoportjában, akiket eplerenonnal kezeltek, szignifikánsan kevesebb volt az SZE miatti hospitalizáció, különösen az első év során. Ezenkívül az eplerenon csökkentette a második, és a későbbi SZE miatti hospitalizációk valószínűségét is (16). Az EMPHASIS-HF-vizsgálatban a leggyakoribb mellékhatás a hyperkalaemia volt, de a súlyos hyperkalaemia incidenciája (amelyet szérumkálium  $>6$  mEq/l-ben határoztak meg) nem különbözött az eplerenont és a placebót kapó betegek között (2,5 vs. 1,9%;  $p=0,29$ ). A szexuális mellékhatások (például gynecomastia)  $<1\%$ -ban fordultak elő az eplerenont kapó betegekben, ami az eplerenon szelektivitását mutatja. Az EMPHASIS-HF egy post hoc elemzése azt is megerősítette, hogy az

eplerenonterápia előnyei még azokban a betegcsoportokban is megfigyelhetők, amelyekben nagy dózisú standard bázisterápiát (ACE-gátlókat vagy angiotenzinreceptor-blokkolót, béta-blokkolót vagy mindkét gyógyszer csoportot) kaptak a résztvevők (17). Végül, egy másik post hoc elemzésben az EMPHASIS-HF-tanulmányban részt vevő alanyokat három kockázati kategóriába sorolták független, multivariáns analízissel azonosított kockázati tényezők alapján: életkor, nem, szisztolés vérnyomás, becsült glomeruláris filtrációs ráta, diabétesz, testtömegindex, hemoglobinn, korábbi SZE, korábbi MI és kamrai ritmuszavar. Az elsődleges végpont aránya (100 betegév alatt) az alacsony, közepes és magas kockázatú csoportban 7,6%, 19,0% és 39,4% volt. Az eplerenont kapó betegek között ezek az arányok 5,6%, 12,2% és 24,2% voltak, tehát az eplerenon minden kockázati kategóriában előnyös volt. A kezeléssel szemben az előny a legnagyobb volt a legmagasabb kockázatú csoportban (18).

### Klinikai vizsgálatok megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenségben

Az aldoszteronantagonistáknak a csökkent ejekciós frakcióval rendelkező betegeknél mutatott nyilvánvaló előnyeit figyelembe véve fontos kérdésként merül fel, hogy az MRA-knak van-e szerepük a megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenséggel (HFpEF) rendelkező betegek esetében, ahol együttesen van jelen a megtartott bal kamrai ejekciós frakció, valamint a diasztolés diszfunkció. A rendelkezésre álló adatok alapján a HFpEF-ben szenvedő betegek mortalitása valamivel alacsonyabb, mint a HFrEF-betegeké, azonban abszolút mortalitásuk még mindig magas (azaz évente 12-13%), ami nyilvánvalóvá teszi, hogy szükség van olyan terápiákra, amelyek javíthatják a prognózist (19). Jelen tudásunk szerint az SGLT2-gátlók hatástani csoportjába tartozó empagliflozin és dapagliflozin hatóanyagok esetében ismert a jótékony hatásuk HFpEF esetében nagy RCT-k alapján (20). HFpEF esetében a patomechanizmus részleteiben nem ismert, de a jelenlegi tudásunk szerint szerepe van benne a kamrafalmerevség megnövekedésének, amelyet a fokozott extracelluláris kollagénlerakódás és a myocyták citoskeletális fehérjékben bekövetkezett változásai hoznak létre (21). Az aktív myocardiumrelaxáció károsodik a megváltozott myocyták-kalciumháztartás és a miokardiális energiarezerv csökkenése miatt (2). Az aortacompliance csökkenése miatt károsodik a ventriculovaszkuláris coupling, továbbá a fokozott neurohumorális aktivitás miatt só- és vízretenció alakul ki (22). Mivel az aldoszteron számos ilyen mechanizmusban vesz részt, az MRA-k hasznosak lehetnek a HFpEF patológiás változásainak megelőzésében.

Az aldoszteronblokkád ismereteink szerint javítja a kamrafal relaxációját jellemző echokardiográfiás paramétereket azoknál a betegeknél, akiknél fokozott bal kamrai

telődési mintázatot igazoltak és paroxysmalis dyspnoéban szenvednek (23). Egy metaanalízis továbbá kimutatta, hogy az MRA-kezelés előnyösen befolyásolta a korai mitrális beáramlást (E-hullám) és az E-hullám decelerációs idejét (24). Ezek az előnyök függetlenek lehetnek a gyógyszerek antihipertenzív hatásaitól, ahogy azt egy tanulmány is kimutatta magas vérnyomásban szenvedő betegeknél HFpEF-fel, ahol a spironolakton-kezelés javította a bal kamrai relaxációt és a bal kamrai telődés mintázatát függetlenül a vérnyomás változásaitól (25). Az Aldo-DHF-vizsgálatban, amelyben 422 HFpEF-beteg vett részt, a spironolaktonnak a diasztolés funkcióra gyakorolt előnyeit mutatták ki (26). A páciensek vagy spironolakton- vagy placebokezelést kaptak 12 hónapig, a két fő végpont a diasztolés funkció javulása és a maximális terhelési kapacitás változása volt. Habár a spironolakton javította a diasztolés funkciót, nem növelte a terhelési kapacitást, és nem javította szignifikánsan a tüneteket, felvetve a kérdést a bal kamrai relaxáció mint helyettesítő végpont klinikai relevanciáját a HFpEF-betegcsoportban.

Ezek alapján tervezték meg a direktben HFpEF-populációt célzó TOPCAT-vizsgálatot, amely jelenleg az egyetlen nagy betegszámmal rendelkező RCT a hatóanyagcsoporttal ebben a betegpopulációban.

### **TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist)**

A TOPCAT-vizsgálat, amely a legnagyobb RCT vizsgálat az MRA-terápiával kapcsolatban HFpEF-ben, 3445 páciens részvételével zajlott, akikben a bal kamrai ejekciós frakció >45% volt, és anamnéziséjükben legalább egy SZE-tünet vagy SZE miatti hospitalizáció szerepelt 1 éven belül vagy BNP/NT-proBNP értékük a normál határérték felett volt (27). Annak ellenére, hogy nem sikerült kimutatni a kardiovaszkuláris halálozást, az SZE miatti hospitalizáció vagy az abortált szívhalál elsődleges, kompozit végpontjának csökkenését (18,6% vs. 20,4%, HR: 0,89; 95% CI: 0,77–1,04; p=0,14), a spironolakton kisebb mértékben csökkentette az SZE miatti hospitalizáció arányát a placebohoz képest (12,0% vs. 14,2%, HR: 0,83; 95% CI: 0,69–0,99; p=0,042). Ugyanakkor a spironolakton magasabb arányban okozott hyperkalaemiát és veseelégtelenséget (18,7% vs. 9,1%; p<0,001) (28). Bár az általános eredmények negatívak voltak, a spironolakton volt az első hatóanyag, amely igazoltan csökkentette az SZE miatti hospitalizációt a mortalitásra gyakorolt negatív hatás nélkül. Egy utólagos elemzés a nyugati régiókban, jórészt az emelkedett NT-proBNP-szint alapján beválogatott betegek körében igazolta a spironolakton potenciális hatékonyságát a primer végpont csökkentésében is. A post hoc elemzés az amerikai kontinensen randomizált betegekben a primer végpont vonatkozásában is hatékonyságot mutatott (HR: 0,83), szemben az Oroszország–Grúziában bevont betegekkel szemben (HR: 1,10). A post hoc

elemzéseknek vannak korlátaik, de azt sugallják, hogy bizonyos alcsoportokban itt is kimutatható az MRA-kezelés hatásossága tünetekkel járó HFpEF-ben (BKEF >45%, emelkedett BNP-szint vagy SZE miatti hospitalizáció 1 éven belül, eGFR >30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>, kreatinin <2,5 mg/dl és kálium <5,0 mEq/l) (29, 30).

### **Klinikai vizsgálatok enyhén csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben**

Nincsenek prospektív RCT-k kifejezetten enyhén csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben (HFmrEF) szenvedő betegek számára (BKEF, 41–49%). A HFmrEF-re vonatkozó összes adat korábbi HFpEF-vizsgálatokból származó elemzések post hoc vizsgálatából vagy részhalmaiból származik, olyan betegekkel, akik jelenleg HFmrEF besorolásúak. A BKEF egy spektrum, és úgy tűnik, hogy a 41% és 49% közötti BKEF-fel rendelkező betegek hasonlóan reagálnak a gyógyszeres terápiákra, mint a HFrEF-ben szenvedő betegek (31).

A TOPCAT-vizsgálat 520 betegből álló alcsoportjában (BKEF 44 és 49% között) a BKEF alsó spektrumában lévő betegek esetében alacsonyabb gyakorisággal fordult elő az elsődleges végpont (kardiovaszkuláris halálozás, SZE miatti hospitalizáció vagy újraélesztett hirtelen szívhalál), amelynek hátterében elsődlegesen a spironolakton kardiovaszkuláris okú halálra gyakorolt jótékony hatása sejthető. Továbbá a spironolakton potenciális előnye az elsődleges kimenetel és az SZE miatti hospitalizáció tekintetében a BKEF-spektrum alsó végéhez tartozó betegeknél volt a legnagyobb, és ez a kapcsolat főként a férfiak esetén volt szembetűnőbb (32). A fentiek alapján az ESC és az ACC/AHA IIb indikációval javasolja az MRA-k alkalmazását HFmrEF-ben.

### **Spironolakton vs. eplerenon**

A két hatóanyag direkt összehasonlítása nagy RCT-ben nem történt meg, kisebb esetszámú vizsgálatok vagy való életbeli adatok állnak rendelkezésünkre, de ezek is igen korlátozott számban.

Egy friss vizsgálat a spironolakton és az eplerenon hatékonyságát vetette össze krónikus HFrEF-betegcsoportban. Vizsgálták a két hatóanyag bal kamrai ejekciós frakcióra gyakorolt hatását, valamint az SZE miatti hospitalizációra, mortalitásra és funkcionális stádiumra kifejtett hatását is. 142 HFrEF-beteget vontak be, 1:1 arányban két illesztett csoportot hoztak létre, amelyben az egyik csoport spironolaktont, a másik csoport pedig eplerenont kapott az SZE további bázisszerei mellé. Az eplerenont szedő csoport betegei szignifikánsan alacsonyabb kardiovaszkuláris mortalitást mutattak (HR: 0,53; 95% CI: 0,34–0,82; p=0,007) és a bármely

okú halálozásuk is alacsonyabb volt (HR: 0,64; 95% CI: 0,44–0,93;  $p=0,022$ ) a spironolaktont szedő betegekhez képest. A statisztikai elemzés nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között a primer kompozit végpont kockázatát illetően, amely a kardiovaszkuláris halál vagy SZE miatti hospitalizáció volt (HR: 0,95; 95% CI: 0,73–1,27;  $p=0,675$ ). Az eplerenont szedő csoportban a bal kamrai végszisztolés térfogat és átmérő csökkenése szignifikáns volt a spironolaktoncsoportban tapasztalt javuláshoz képest, tovább a globális longitudinális strain javulása is kedvezőbb volt az eplerenoncsoportban (33).

Egy dán országos kohorszvizsgálatban is összevetették a két hatóanyagot, amely a 2016–2020 között felfedezett, új HFrEF-betegeket követte MRA-inicializálás után. A kompozit végpont 2 évnél meghatározott bármely okú halálozás és SZE miatti hospitalizáció volt. Összesen 7479 beteget vontak be; 653 (9%) eplerenont, és 6840 (91%) spironolaktont szedett. Az eplerenoncsoportban a betegek fiatalabbak voltak (a medián életkor 65 vs. 69 év,  $p<0,001$ ), és gyakrabban voltak férfiak (91% vs. 68%;  $p<0,001$ ). A spironolaktonhoz viszonyítva nem volt különbség az összhála-lozás és az SZE miatti hospitalizáció kompozit kockázatában (HR: 1,02; 95% CI: 0,82–1,27), az összhála-lozásban (HR: 0,93; 95% CI: 0,67–1,30), vagy az SZE miatti hospitalizációban (HR: 1,10; 95% CI: 0,84–1,42). A kezelés abbahagyása 34% volt az eplerenoncsoportban, és 53% a spironolaktoncsoportban ( $p<0,001$ ). A napi adag >25 mg volt 230 betegnél (37%) az eplerenoncsoportban, és 771 betegnél (12%) a spironolaktoncsoportban 12 hónap után ( $p<0,001$ ). Az eredmények alapján elmondható, hogy az eplerenonszedés magasabb tolerálható napi dózissal és magasabb adherenciával járt együtt (34).

## Következtetések

Az aldosteronreceptor-antagonista szerek randomizált klinikai vizsgálatok alapján nagyon hatékony terápiás lehetőségnek bizonyultak a HFrEF-betegek kezelésében, már a II. NYHA-stádiumtól. Ezekben a betegekben a jelenlegi bizonyítékok azt mutatják, hogy az MRA-k csökkentik az SZE-ben szenvedő betegek morbiditását és mortalitását. A három nagy vizsgálat eredményei alapján mind a spironolaktont, mind az eplerenont bekerült a HFrEF-betegcsoport stratégiai fontosságú gyógyszerei közé, és adásuk I. osztályú indikáció az ESC és az AHA szívelégtelenség-ajánlása alapján is (1, 35). Az irányelvek figyelmeztetnek arra, hogy bár a klinikai vizsgálatokban a hyperkalaemia és a veseelégtelenség ritka volt, gyakrabban előfordulhatnak a mindennapi klinikai gyakorlatban, különösen az idősebb korosztályban. Ezért az MRA-k használatának fontos korlátja a károsodott vesefunkció esetén való alkalmazás.

Az MRA-knak számos hatásuk van, amelyek megakadályozzák a maladaptív remodelációt és fibrózist. Ezek a hatások potenciálisan kiterjeszthetik az MRA-k klinikai hasznosságát a szélesebb kardiovaszkuláris betegpopulációra, például a tünetmentes HFrEF-betegre (36), a HFpEF-betegek bizonyos populációira és a malignus kamrai ritmuszavar kockázatának kitett betegekre (37). Eddig a randomizált klinikai vizsgálatok a potenciális betegpopuláció tekintetében csak a jéghegy csúcsát vizsgálták. Remélhetőleg a jövőbeli prospektív tanulmányok eredményei – amelyek a legújabb fejlesztésű, harmadik generációs MRA-kal (finerenon) való vizsgálatokat is magukba foglalják – bővíteni fogják ennek a gyógyszerosztálynak a klinikai indikációit.

## Nyilatkozat

*A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését. Az összefoglaló közlemény megállapításai a legújabb nemzetközi irányelveken, tanulmányokon alapulnak.*

## Irodalom

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(1): 4–131. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2333>
- Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345(23): 1689–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMra000050>
- Brown NJ. Eplerenone: cardiovascular protection. *Circulation* 2003; 107(19): 2512–8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000071081.35693.9A>
- Mohammed SF, Ohtani T, Korinek J, Lam CS, Larsen K, Simari RD, et al. Mineralocorticoid accelerates transition to heart failure with preserved ejection fraction via "nongenomic effects". *Circulation* 2010; 122(4): 370–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.915215>
- 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. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>
- Vizzardi E, Regazzoni V, Caretta G, Gavazzoni M, Sciatti E, Bonadei I, et al. Mineralocorticoid receptor antagonist in heart failure: Past, present and future perspectives. *Int J Cardiol Heart Vessel* 2014; 3: 6–14. <https://doi.org/10.1016/j.ijchv.2014.03.005>
- Cittadini A, Monti MG, Isgaard J, Casaburi C, Stromer H, Di Gianni A, et al. Aldosterone receptor blockade improves left ventricular remodeling and increases ventricular fibrillation threshold in experimental heart failure. *Cardiovasc Res* 2003; 58(3): 555–64. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(03\)00251-7](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(03)00251-7)
- 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>
- Schafer A, Fracarrolo D, Hildemann SK, Tas P, Ertl G, Bauer-Sachs J. Addition of the selective aldosterone receptor antagonist

- eplerenone to ACE inhibition in heart failure: effect on endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res* 2003; 58(3): 655–62. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(03\)00333-x](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(03)00333-x)
10. Brilla CG. Aldosterone and myocardial fibrosis in heart failure. *Herz* 2000; 25(3): 299–306. <https://doi.org/10.1007/s000590050024>
11. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348(14): 1309–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030207>
12. Vardeny O, Cavallari LH, Claggett B, Desai AS, Anand I, Rossignol P, et al. Race influences the safety and efficacy of spironolactone in severe heart failure. *Circ Heart Fail* 2013; 6(5): 970–6. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000530>
13. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Rales Investigators. Circulation* 2000; 102(22): 2700–6. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.22.2700>
14. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, Tsutsui T, Ishii C, Ohno K, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107(20): 2559–65. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000068340.96506.0F>
15. Palmer BR, Pilbrow AP, Frampton CM, Yandle TG, Skelton L, Nicholls MG, et al. Plasma aldosterone levels during hospitalization are predictive of survival post-myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008; 29(20): 2489–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn383>
16. Rogers JK, McMurray JJ, Pocock SJ, Zannad F, Krum H, van Veldhuisen DJ, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: analysis of repeat hospitalizations. *Circulation* 2012; 126(19): 2317–23. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.110536>
17. Krum H, Shi H, Pitt B, McMurray J, Swedberg K, van Veldhuisen DJ, et al. Clinical benefit of eplerenone in patients with mild symptoms of systolic heart failure already receiving optimal best practice background drug therapy: analysis of the EMPHASIS-HF study. *Circ Heart Fail* 2013; 6(4): 711–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000173>
18. Collier TJ, Pocock SJ, McMurray JJ, Zannad F, Krum H, van Veldhuisen DJ, et al. The impact of eplerenone at different levels of risk in patients with systolic heart failure and mild symptoms: insight from a novel risk score for prognosis derived from the EMPHASIS-HF trial. *Eur Heart J* 2013; 34(36): 2823–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd247>
19. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart F. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012; 33(14): 1750–7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr254>
20. Jaiswal A, Jaiswal V, Ang SP, Hanif M, Vadhera A, Agrawal V, et al. SGLT2 inhibitors among patients with heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(39): e34693. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034693>
21. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011; 32(6): 670–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq426>
22. Desai AS, Mitchell GF, Fang JC, Creager MA. Central aortic stiffness is increased in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Card Fail* 2009; 15(8): 658–64. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.03.006>
23. Mottram PM, Haluska B, Leano R, Cowley D, Stowasser M, Marwick TH. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure. *Circulation* 2004; 110(5): 558–65. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000138680.89536.A9>
24. Li X, Qi Y, Li Y, Zhang S, Guo S, Chu S, et al. Impact of mineralocorticoid receptor antagonists on changes in cardiac structure and function of left ventricular dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Heart Fail* 2013; 6(2): 156–65. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000074>
25. Grandi AM, Imperiale D, Santillo R, Barlocco E, Bertolini A, Guasti L, et al. Aldosterone antagonist improves diastolic function in essential hypertension. *Hypertension* 2002; 40(5): 647–52. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000036399.80194.d8>
26. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309(8): 781–91. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.905>
27. Shah SJ, Heitner JF, Sweitzer NK, Anand IS, Kim HY, Harty B, et al. Baseline characteristics of patients in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial. *Circ Heart Fail* 2013; 6(2): 184–92. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.972794>
28. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313731>
29. Aldo-Antagonist Falls Short but Impresses in Preserved-EF Heart Failure: TOPCAT. *Medscape*. Medscape2013.
30. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation* 2015; 131(1): 34–42. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255>
31. Koufou EE, Arfaras-Melainis A, Rawal S, Kalogeropoulos AP. Treatment of Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction: What Is the Evidence. *J Clin Med* 2021; 10(2): 203. <https://doi.org/10.3390/jcm10020203>
32. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv464>
33. Naser N, Durak-Nalbantac A, Sabanovic-Bajramovic N, Karic A. The Effectiveness of Eplerenone vs Spironolactone on Left Ventricular Systolic Function, Hospitalization and Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure-HFrEF. *Med Arch* 2023; 77(2): 105–11. <https://doi.org/10.5455/medarh.2023.77.105-111>
34. Larsson JE, Denholt CS, Thune JJ, Raja AA, Fosbol E, Schou M, et al. Initiation of eplerenone or spironolactone, treatment adherence, and associated outcomes in patients with new-onset heart failure with reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2023; 9(6): 546–52. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvad045>
35. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145(18): e895–e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>
36. Vizzardi E, Nodari S, Caretta G, D'Aloia A, Pezzali N, Faden G, et al. Effects of spironolactone on long-term mortality and morbidity in patients with heart failure and mild or no symptoms. *Am J Med Sci* 2014; 347(4): 271–6. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31829dd6b1>
37. Pitt B, White H, Nicolau J, Martinez F, Gheorghide M, Aschermann M, et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(3): 425–31. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.038>