



STUDI PUSTAKA

HEART FAILURE WITH MILDLY REDUCED EJECTION FRACTION: A LITERATURE REVIEW

Sidhi Laksono^{1,2}

¹Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler RS Jantung Diagram Siloam Cinere, Indonesia

²Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Prof Dr Hamka, Tangerang, Indonesia

*Korespondensi : sidhilaksono@uhamka.ac.id. HP: +628111585599

Abstrak

Panduan gagal jantung Perkumpulan Jantung Eropa (ESC) 2021 memperkenalkan kategori fraksi ejeksi (EF) ketiga untuk gagal jantung (HF) dengan EF 40-49%, yang disebut sebagai gagal jantung dengan sedikit penurunan EF (HF *mildly reduced* EF, HFmrEF). Kategori ini belum banyak dieksplorasi dibandingkan gagal jantung dengan penurunan EF (HF *reduced* EF, HFrEF; didefinisikan sebagai EF < 40%) dan gagal jantung dengan EF yang normal (HF *preserved* EF, HFpEF; didefinisikan sebagai EF ≥ 50%). Prevalensi HFmrEF dalam populasi keseluruhan pasien dengan HF adalah 10-25%. HFmrEF mungkin kurang terdiagnosis, mengingat kesalahan dan variabilitas dalam pengukuran EF dan adanya gejala yang lebih ringan pada pasien ini dibandingkan dengan pasien dengan HFrEF. Karakterisasi dan fenotipe yang tepat dari HFmrEF penting karena mungkin mendukung rekomendasi pengobatan berdasarkan data yang tersedia. Sebuah studi menunjukkan bahwa kelangsungan hidup yang lebih buruk pada pasien dengan insidensi HFmrEF atau HFrEF dibandingkan pada pasien dengan insiden HFpEF. Karakteristik HFmrEF lebih mirip dengan HFrEF. Diperlukan studi lebih lanjut dalam mengisi kesenjangan informasi pada kasus HFmrEF.

Kata kunci: HFmrEF, EF, epidemiologi, diagnosis, manajemen

Abstract

The European Heart Association (ESC) 2021 heart failure guidelines introduce a third ejection fraction (EF) category for heart failure (HF) with an EF of 40-49%, referred as heart failure with mildly reduced EF (HFmrEF). This category has not been explored much in comparison to heart failure with reduced EF (HFrEF; defined as EF < 40%) and heart failure with normal EF (HF preserved EF, HFpEF).



HFpEF; defined as EF 50%). The prevalence of HFmrEF in the population of patients with HF was 10-25%. HFmrEF may be underdiagnosed, given the error and variability in EF measurements and the presence of milder symptoms in these patients compared to patients with HFrEF. The precise recognition and phenotyping of HFmrEF is important as it may support treatment recommendations based on available data. One study showed that survival rate in patients with HFmrEF or HFrEF is lower compared to patients with HFpEF. The characteristics of HFmrEF are more similar to HFrEF. Further studies are needed to fill the information gap in the case of HFmrEF.

Keywords: *HfmrEF, EF, epidemiology, diagnosis, management*

PENDAHULUAN

Gagal jantung (HF) merupakan penyakit global dengan prevalensi yang terus meningkat. Pemicu peningkatan prevalensi HF adalah penuaan populasi, peningkatan angka kelangsungan hidup setelah infark miokard, dan peningkatan pengobatan serta kelangsungan hidup pasien dengan HF (Conrad *et al.*, 2018). HF adalah penyebab utama rawat inap di antara orang dewasa, dan angka kematian 1 tahun berkisar antara 10-35% di berbagai registri di seluruh populasi, dan jauh lebih tinggi pada pasien dengan HF tingkat lanjut (Crespo-Leiro *et al.*, 2018; Lund *et al.*, 2017).

Fraksi ejeksi (EF) ventrikel kiri, umumnya diukur dengan ekokardiografi, tetap menjadi landasan diagnosis, karakterisasi, prognosis, triase pasien, dan pemilihan pengobatan bagi pasien gagal jantung (Ponikowski *et al.*, 2016). Pada tahun 2016 Perkumpulan Ahli Jantung Eropa (ESC) mengeluarkan panduan tentang HF dan memperkenalkan istilah baru EF “pertengahan” dan mengakui fenotipe HF baru ini berada di antara HFpEF dan HFrEF, yang diberi nama HF dengan EF pertengahan (HF *mid-range* EF) dan didefinisikan sebagai EF 40–49 % dalam kombinasi dengan adanya tanda dan gejala gagal jantung, peningkatan kadar peptida natriuretik dalam plasma, dan bukti penyakit jantung struktural (hipertrofi ventrikel kiri atau *remodeling* atrium kiri) atau adanya disfungsi diastolik, untuk memastikan diagnosis gagal jantung pada pengaturan di mana EF tidak berkurang secara nyata (Purwowyoto *et al.*, 2020; Ponikowski *et al.*, 2016). Tahun 2021, ESC mengganti HF dengan EF pertengahan ini dengan nama HF dengan sedikit penurunan EF (HF *mildly reduced* EF, HFmrEF) (McDonagh *et al.*, 2021).

HFmrEF sering didefinisikan sebagai kategori 'intermediat' (mendukung penggunaan istilah 'kisaran menengah') karena klasifikasi ini masuk akal secara intuitif, atau sebagai bentuk yang lebih ringan dari HFrEF (mendukung penggunaan istilah 'sedikit berkurang') karena beberapa kesamaan respons klinis dan pengobatan yang berbeda dengan HFrEF (Srivastava *et al.*, 2020). Meskipun HFmrEF secara keseluruhan lebih mirip dengan HFrEF daripada HFpEF untuk



sebagian besar karakteristik klinis dan respon pengobatan, dan oleh karena itu dapat ditafsirkan sebagai bentuk ringan dari HFrEF (Savarese *et al.*, 2022). Artikel ini akan membahas secara ringkas mengenai entitas HFmrEF.

PEMBAHASAN

Fraksi Ejeksi dan Gagal Jantung

Fraksi ejeksi (EF) adalah ukuran kontinu yang terdistribusi normal dalam populasi umum (Kou *et al.*, 2014), tetapi memiliki distribusi bimodal di antara pasien dengan insiden HF (Dunlay *et al.*, 2012). Hal ini mendukung konsep terkini bahwa HF memiliki bentuk yang berbeda. Alasan penggunaan klinis EF untuk klasifikasi HF didukung oleh bukti dari uji klinis acak (RCT) yang besar dan pedoman serta persetujuan peraturan perhimpunan, di mana menunjukkan bahwa obat-obatan dan penggunaan alat tertentu untuk pengobatan HF akan meningkatkan luaran pada pasien dengan penurunan EF (EF 40%), sedangkan tidak ada bukti yang tersedia pada pasien dengan EF yang lebih tinggi (Ponikowski *et al.*, 2016).

Pada tahun 2016 pedoman ESC tentang HF memperkenalkan istilah EF “*mid-range*” dan mengakui fenotipe HF baru antara HFpEF dan HFrEF, yang diberi nama HF dengan EF *mid-range* (HFmrEF) dan didefinisikan sebagai EF 40-49% disertai dengan adanya tanda dan gejala gagal jantung, peningkatan kadar peptida natriuretik dalam plasma, dan bukti penyakit jantung struktural (hipertrofi ventrikel kiri atau *remodelling* atrium kiri) atau adanya disfungsi diastolik, untuk memastikan diagnosis HF dalam pengaturan di mana EF tidak berkurang secara nyata (Ponikowski *et al.*, 2016). Akhirnya, dalam definisi universal dan klasifikasi HF yang diterbitkan pada tahun 2021, HFrEF didefinisikan sebagai EF $\leq 40\%$, HFpEF dengan EF $\geq 50\%$ dan HFmrEF, berganti nama menjadi HF dengan EF yang sedikit berkurang, dengan EF 41–49% (Bozkurt *et al.*, 2021).

Epidemiologi

Insiden HF di negara-negara Barat sebesar 1-9 kasus per 1.000 orang-tahun, dengan prevalensi sekitar 2% (Groenewegen *et al.*, 2020). Prevalensi HFmrEF dalam populasi keseluruhan pasien dengan HF adalah 10-25% (Bhambhani *et al.*, 2018). Namun, HFpEF mungkin kurang terdiagnosis karena EF normal dan mungkin terlewatkan dalam perawatan klinis rutin. Prevalensi HFmrEF mungkin secara proporsional lebih rendah dibandingkan HFpEF. Namun, HFmrEF mungkin juga kurang terdiagnosis, mengingat kesalahan dan variabilitas dalam pengukuran EF dan adanya gejala yang lebih ringan pada pasien ini dibandingkan dengan pasien dengan HFrEF, dokter sering kali melewatkan diagnosis HF pada pasien dengan gejala ringan atau difus dan normal rendah atau EF yang sedikit mengalami penurunan (Bhambhani *et al.*, 2018; Kapoor *et al.*, 2016).



Karakteristik Klinis HFmrEF

Karakterisasi dan fenotipe yang tepat dari HFmrEF penting karena mungkin mendukung rekomendasi pengobatan berdasarkan data yang tersedia. HFmrEF sering didefinisikan sebagai “intermediat” (mendukung penggunaan istilah 'mid-range') karena klasifikasi ini membuat pengertian intuitif, atau sebagai bentuk yang lebih ringan dari HFrEF (mendukung penggunaan istilah “sedikit berkurang”) karena beberapa kesamaan respons klinis dan pengobatan yang berbeda dengan HFrEF (Srivastava *et al.*, 2020; Laksono S., 2021). Pasien dengan EF 40-50% memiliki karakteristik yang mirip dengan pasien HFpEF dalam hal usia yang lebih tua, BMI dan prevalensi hipertensi serta fibrilasi atrium dibandingkan dengan pasien HFrEF (Shah *et al.*, 2017). Namun, kelompok pasien ini lebih mirip dengan kelompok HFrEF dalam hal distribusi jenis kelamin (lebih cenderung laki-laki) dan prevalensi penyakit jantung iskemik (*Ischemic Heart Disease*, IHD) yang lebih tinggi daripada kelompok HFpEF (Shah *et al.*, 2017).

HFmrEF berbagi beberapa karakteristik dengan kelompok HFrEF, termasuk usia yang lebih muda, jenis kelamin laki-laki, etiologi iskemik dan prevalensi yang lebih rendah dari fibrilasi atrium dibandingkan dengan kelompok HFpEF (Chioncel *et al.*, 2017). Khususnya, pasien dengan HFmrEF memiliki gejala minimal (kelas NYHA yang lebih baik), lebih kecil kemungkinannya untuk menerima diuretik dan secara keseluruhan memiliki lebih sedikit komorbiditas daripada pasien dengan HFpEF ataupun pasien dengan HFrEF. Penjelasan yang mungkin untuk temuan ini adalah HFmrEF mewakili bentuk ringan HFrEF atau, pada beberapa pasien, bentuk HFrEF yang membaik atau pulih sebagian (Chioncel *et al.*, 2017; Kalogeropoulos *et al.*, 2016).

Proporsi wanita lebih tinggi pada kelompok HFpEF dibandingkan pada kelompok HFrEF, dengan proporsi dalam kelompok HFmrEF lebih mirip dengan kelompok HFrEF (Stolfo *et al.*, 2019). Kadar peptida natriuretik tipe pro-B terminal-N (NT-proBNP) serupa pada kelompok HFmrEF dan HFpEF serta lebih rendah dari kelompok HFrEF (Koh *et al.*, 2017). Tetapi pada HFmrEF, tingkat NT-proBNP adalah lebih terpengaruh oleh perancu seperti fibrilasi atrium dan menunjukkan prognostik yang lebih tinggi daripada kelompok HFpEF (Savarese *et al.*, 2018). Penyakit ginjal kronis dan risiko memburuknya fungsi ginjal lebih mungkin terjadi pada pasien dengan HFpEF tetapi lebih kuat kaitannya dengan kematian pada pasien dengan HFmrEF atau HFrEF (Löfman *et al.*, 2017). Temuan ini berpotensi menunjukkan bahwa penyakit ginjal berkembang dari patofisiologi yang mendasari sama dan secara paralel dengan HFpEF memiliki lebih sedikit manfaat prognostik dibanding HFrEF dan HFpEF (Löfman *et al.*, 2017).

HFmrEF secara keseluruhan lebih mirip dengan HFrEF untuk sebagian besar karakteristik klinis dan respon pengobatan dibandingkan HFpEF, dan karena itu ditafsirkan sebagai bentuk ringan HFrEF (Bozkurt *et al.*, 2021; Löfman *et al.*, 2019). IHD memiliki kesamaan prevalensi baik pada HFmrEF dan HFrEF,



keduanya lebih besar dibandingkan pasien dengan HFpEF. Dari perspektif klinis rutin sebagian besar data menunjukkan bahwa HFmrEF lebih mirip dengan fenotipe HFrEF daripada fenotipe HFpEF (Lam *et al.*, 2020).

Manajemen Terapi HFmrEF

Terapi definitif untuk HFmrEF belum ada. Secara historis, obat antagonis neurohormonal (penghambat sistem renin angiotensin (RAS), dan antagonis reseptor mineralokortikoid (MRA)) menjadi landasan terapi farmakologis untuk pasien HFrEF. Pada tahun 2014, penghambat reseptor angiotensin-inhibitor neprilysin (ARNIs), dan pada tahun 2019, penghambat natrium-glukosa kotransporter 2 (SGLT2) juga efektif dalam HFrEF (Ponikowski *et al.*, 2016). Penghambat Sistem Renin Angiotensin (RAS), penghambat beta, mineralokortikoid aldosterone (MRA), dan Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor (ARNI) secara keseluruhan tidak efektif pada pasien HFpEF. Sotagliflozin, penghambat SGLT2-SGLT1, efektif pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 dan HF di seluruh spektrum EF (Bhatt *et al.*, 2021). Uji coba khusus empagliflozin (US National Library of Medicine, 2021) dan dapagliflozin (US National Library of Medicine, 2022) untuk HFmrEF dan HFpEF sedang berlangsung. Tidak ada uji coba intervensi yang ditujukan khusus untuk HFmrEF. Data observasi jarang ditemukan dan tidak membuktikan kemanjuran, tetapi dapat memberikan petunjuk tentang intervensi yang berpotensi bermanfaat dalam HFpEF dan HFmrEF. Dengan batasan yang diketahui dari studi observasional, studi besar berbasis registri menyarankan bahwa penghambat enzim pengubah angiotensin, antagonis reseptor angiotensin mungkin berpotensi memberikan manfaat pada pasien dengan HFmrEF (Chioncel *et al.*, 2017).

Meta-analisis dari 11 studi randomisasi terkontrol mengenai penyakit beta menunjukkan manfaat dari terapi ini dalam pengurangan angka kematian kardiovaskular pada pasien HFrEF atau HFmrEF dengan irama sinus, tetapi tidak pada pasien dengan HFpEF (Cleland *et al.*, 2018). Terapi dengan digoxin (Abdul-Rahim *et al.*, 2018) secara signifikan mengurangi kematian kardiovaskular atau rawat inap untuk HF pada pasien dengan HFrEF tetapi tidak pada pasien dengan HFpEF atau HFmrEF. Efek pengobatan digoxin menjadi tidak signifikan ketika EF di atas 40% (Abdul-Rahim *et al.*, 2018). Indikasi sacubitril-valsartan diberikan pada tahun 2020 oleh FDA, dengan klarifikasi bahwa manfaat paling diharapkan pada pasien dengan EF di bawah nilai normal (U.S. Food and Drug Administration, 2020). Secara keseluruhan, data ini menunjukkan bahwa penggunaan penghambat enzim pengubah angiotensin, penghambat reseptor angiotensin, penyakit beta, MRA, dan sacubitril-valsartan dapat dipertimbangkan untuk HFmrEF (Seferovic *et al.*, 2019). Risiko kematian atau rawat inap akibat kardiovaskular untuk HF secara signifikan menurun akibat pemberian empagliflozin pada studi *EMPEROR-Reduced* dan oleh dapagliflozin pada studi *DAPA-HF* (McMurray *et al.*, 2019).



Penggunaan terapi alat defibrilator kardioverter implan pada pasien dengan HFmrEF tidak memiliki data pendukung.

Prognosis

Data prognostik juga berbeda dalam insidensi dengan prevalensi HF. Dalam satu penelitian, tingkat kematian karena semua penyebab adalah 497 per 10.000 orang-tahun untuk insidensi HFmrEF berbanding 394 per 10.000 orang-tahun untuk insiden HFpEF dan 459 per 10.000 orang-tahun untuk insiden HFrEF, menandakan bahwa kelangsungan hidup pada pasien dengan HFmrEF atau HFrEF lebih buruk dibandingkan pada pasien dengan insiden HFpEF (Bhambhani *et al.*, 2018). Prognosis pada gagal jantung bergantung pada banyak faktor. Tingkat peptida natriuretik sirkulasi berkaitan dengan morbiditas dan mortalitas HFpEF dan HFrEF (Savarese *et al.*, 2016, 2018).

KESIMPULAN

Gambaran keseluruhan mendukung gagasan bahwa HFmrEF lebih mirip dengan HFrEF dibandingkan HFpEF, terutama dalam etiologi dan respon pengobatan, dan karena itu lebih tepat disebut HF dengan EF sedikit berkurang. Kesenjangan dalam informasi kita perlu diisi, dan penelitian lebih lanjut harus didedikasikan untuk mencakup seluruh skenario HFmrEF, dari patogenesis hingga pengobatan.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih diberikan kepada pihak-pihak yang telah membantu dalam pembuatan artikel ini, termasuk pihak-pihak yang tidak dapat dicantumkan sebagai penulis.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdul-Rahim, A.H., Shen, L., Rush, C.J., Jhund, P.S., Lees, K.R. and McMurray, J.J.V. (2018), "Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction", *European Journal of Heart Failure*, Vol. 20 No. 7, pp. 1139–1145, doi: 10.1002/ejhf.1160.
- Bhambhani, V., Kizer, J.R., Lima, J.A.C., van der Harst, P., Bahrami, H., Naylor, M., de Filippi, C.R., *et al.* (2018), "Predictors and outcomes of heart failure with mid-range ejection fraction", *European Journal of Heart Failure*, Vol. 20 No. 4, pp. 651–659, doi: 10.1002/ejhf.1091.
- Bhatt, D.L., Szarek, M., Steg, P.G., Cannon, C.P., Leiter, L.A., McGuire, D.K., Lewis, J.B., *et al.* (2021), "Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure", *New England Journal of Medicine*, Vol. 384 No. 2, pp. 117–128, doi: 10.1056/NEJMoa2030183.
- Bozkurt, B., Coats, A.J.S., Tsutsui, H., Abdelhamid, C.M., Adamopoulos, S., Albert, N., Anker, S.D., *et al.* (2021), "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”, *European Journal of Heart Failure*, Vol. 23 No. 3, pp. 352–380, doi: 10.1002/ejhf.2115.
- Chioncel, O., Lainscak, M., Seferovic, P.M., Anker, S.D., Crespo-Leiro, M.G., Harjola, V.-P., Parissis, J., *et al.* (2017), “Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry”, *European Journal of Heart Failure*, Vol. 19 No. 12, pp. 1574–1585, doi: 10.1002/ejhf.813.
- Cleland, J.G.F., Bunting, K. v, Flather, M.D., Altman, D.G., Holmes, J., Coats, A.J.S., Manzano, L., *et al.* (2018), “Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials”, *European Heart Journal*, Vol. 39 No. 1, pp. 26–35, doi: 10.1093/eurheartj/ehx564.
- Conrad, N., Judge, A., Tran, J., Mohseni, H., Hedgecott, D., Crespillo, A.P., Allison, M., *et al.* (2018), “Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals”, *The Lancet*, Vol. 391 No. 10120, pp. 572–580, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32520-5.
- Crespo-Leiro, M.G., Metra, M., Lund, L.H., Milicic, D., Costanzo, M.R., Filippatos, G., Gustafsson, F., *et al.* (2018), “Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology”, *European Journal of Heart Failure*, Vol. 20 No. 11, pp. 1505–1535, doi: 10.1002/ejhf.1236.
- Dunlay, S.M., Roger, V.L., Weston, S.A., Jiang, R. and Redfield, M.M. (2012), “Longitudinal Changes in Ejection Fraction in Heart Failure Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction”, *Circulation: Heart Failure*, Vol. 5 No. 6, pp. 720–726, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966366.
- Groenewegen, A., Rutten, F.H., Mosterd, A. and Hoes, A.W. (2020), “Epidemiology of heart failure”, *European Journal of Heart Failure*, Vol. 22 No. 8, pp. 1342–1356, doi: 10.1002/ejhf.1858.
- Kalogeropoulos, A.P., Fonarow, G.C., Georgiopoulou, V., Burkman, G., Siwamogsatham, S., Patel, A., Li, S., *et al.* (2016), “Characteristics and Outcomes of Adult Outpatients With Heart Failure and Improved or Recovered Ejection Fraction”, *JAMA Cardiology*, Vol. 1 No. 5, p. 510, doi: 10.1001/jamacardio.2016.1325.
- Kapoor, J.R., Kapoor, R., Ju, C., Heidenreich, P.A., Eapen, Z.J., Hernandez, A.F., Butler, J., *et al.* (2016), “Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction”, *JACC: Heart Failure*, Vol. 4 No. 6, pp. 464–472, doi: 10.1016/j.jchf.2016.02.017.
- Koh, A.S., Tay, W.T., Teng, T.H.K., Vedin, O., Benson, L., Dahlstrom, U., Savarese, G., *et al.* (2017), “A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction”, *European Journal of Heart Failure*, Vol. 19 No. 12, pp. 1624–1634, doi: 10.1002/ejhf.945.
- Kou, S., Caballero, L., Dulgheru, R., Voilliot, D., de Sousa, C., Kacharava, G., Athanassopoulos, G.D., *et al.* (2014), “Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study”, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Vol. 15 No. 6, pp. 680–690, doi: 10.1093/ehjci/jet284.



- Laksono, Sidhi. Seri Kardiologi Praktis Galag Jantung: Bintang Pustaka. Bintang Pustaka Madani, 2021.
- Lam, C.S.P., Voors, A.A., Piotr, P., McMurray, J.J. v and Solomon, S.D. (2020), “Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction”, *European Heart Journal*, Vol. 41 No. 25, pp. 2353–2355, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa158.
- Löfman, I., Szummer, K., Dahlström, U., Jernberg, T. and Lund, L.H. (2017), “Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction”, *European Journal of Heart Failure*, Vol. 19 No. 12, pp. 1606–1614, doi: 10.1002/ejhf.821.
- Löfman, I., Szummer, K., Evans, M., Carrero, J.-J., Lund, L.H. and Jernberg, T. (2019), “Incidence of, Associations With and Prognostic Impact of Worsening Renal Function in Heart Failure With Different Ejection Fraction Categories”, *The American Journal of Cardiology*, Vol. 124 No. 10, pp. 1575–1583, doi: 10.1016/j.amjcard.2019.07.065.
- Lund, L.H., Carrero, J.-J., Farahmand, B., Henriksson, K.M., Jonsson, Å., Jernberg, T. and Dahlström, U. (2017), “Association between enrolment in a heart failure quality registry and subsequent mortality-a nationwide cohort study”, *European Journal of Heart Failure*, Vol. 19 No. 9, pp. 1107–1116, doi: 10.1002/ejhf.762.
- McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., *et al.* (2021), “2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure”, *European Heart Journal*, Vol. 42 No. 36, pp. 3599–3726, doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- McMurray, J.J.V., Solomon, S.D., Inzucchi, S.E., Køber, L., Kosiborod, M.N., Martinez, F.A., Ponikowski, P., *et al.* (2019), “Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction”, *New England Journal of Medicine*, Vol. 381 No. 21, pp. 1995–2008, doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
- Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., Bueno, H., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S., Falk, V., *et al.* (2016), “2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure”, *European Heart Journal*, Vol. 37 No. 27, pp. 2129–2200, doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- Purwowiyoto, S.L., Setianto, B., Wiryawan, I.N. and Surya, S.P. (2020), “Galag atrium kiri: terminologi yang perlu diketahui”, *Intisari Sains Medis*, Vol. 11 No. 3, pp. 1034–1038, doi: 10.15562/ism.v11i3.761.
- Savarese, G., Hage, C., Orsini, N., Dahlström, U., Perrone-Filardi, P., Rosano, G.M.C. and Lund, L.H. (2016), “Reductions in N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels Are Associated With Lower Mortality and Heart Failure Hospitalization Rates in Patients With Heart Failure With Mid-Range and Preserved Ejection Fraction”, *Circulation: Heart Failure*, Vol. 9 No. 11, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003105.
- Savarese, G., Orsini, N., Hage, C., Dahlström, U., Vedin, O., Rosano, G.M.C. and Lund, L.H. (2018), “Associations With and Prognostic and Discriminatory Role of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure With Preserved Versus Mid-range Versus Reduced Ejection Fraction”, *Journal of Cardiac Failure*, Vol. 24 No. 6, pp. 365–374, doi: 10.1016/j.cardfail.2018.03.010.



- Savarese, G., Stolfo, D., Sinagra, G. and Lund, L.H. (2022), "Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction.", *Nature Reviews. Cardiology*, Vol. 19 No. 2, pp. 100–116, doi: 10.1038/s41569-021-00605-5.
- Seferovic, P.M., Ponikowski, P., Anker, S.D., Bauersachs, J., Chioncel, O., Cleland, J.G.F., Boer, R.A., *et al.* (2019), "Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology", *European Journal of Heart Failure*, Vol. 21 No. 10, pp. 1169–1186, doi: 10.1002/ehf.1531.
- Shah, K.S., Xu, H., Matsouaka, R.A., Bhatt, D.L., Heidenreich, P.A., Hernandez, A.F., Devore, A.D., *et al.* (2017), "Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction", *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 70 No. 20, pp. 2476–2486, doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.074.
- Srivastava, P.K., Hsu, J.J., Ziaecian, B. and Fonarow, G.C. (2020), "Heart Failure With Mid-range Ejection Fraction", *Current Heart Failure Reports*, Vol. 17 No. 1, pp. 1–8, doi: 10.1007/s11897-019-00451-0.
- Stolfo, D., Uijl, A., Vedin, O., Strömberg, A., Faxén, U.L., Rosano, G.M.C., Sinagra, G., *et al.* (2019), "Sex-Based Differences in Heart Failure Across the Ejection Fraction Spectrum", *JACC: Heart Failure*, Vol. 7 No. 6, pp. 505–515, doi: 10.1016/j.jchf.2019.03.011.
- U.S. Food and Drug Administration. (2020), "Highlights of Prescribing Information – Sacubitril/Valsartan", available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/207620s018lbl.pdf (accessed 30 January 2023).
- US National Library of Medicine. (2021), "EMPagliflozin outcome tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved)", *ClinicalTrials.Gov*, available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057951> (accessed 30 January 2023).
- US National Library of Medicine. (2022), "Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure. (DELIVER)", *ClinicalTrials.Gov*, available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03619213> (accessed 30 January 2023).