

doi: 10.3897/bgcardio.31.e178401

ПРИЛОЖЕНИЕ НА DAPAGLIFLOZIN ПРИ РУТИННОТО ЛЕЧЕНИЕ НА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ С НАМАЛЕНА ФРАКЦИЯ НА ИЗТЛАСКВАНЕ: РЕЗУЛТАТИ ОТ БЪЛГАРСКАТА КОХОРТА НА ОБШИРНО ОБСЕРВАЦИОННО ПРОУЧВАНЕ (EVOLUTION-HF)

И. Груев^{1}, К. Блецова², И. Дееничина³, Г. Горанов⁴, К. Господинов⁵, Г. Гюзелев⁶, М. Михалев⁷,
С. Петранов⁸, С. Йовев⁹, В. Велчев¹⁰*

¹Клиника по кардиология, Национална многопрофилна транспортна болница „Цар Борис III“ – София

²Клиника по кардиология, МБАЛ „Хаджи Димитър-Сливен“ – Сливен

³Катедра по кардиология, МБАЛ „Свети Георги“ – Пловдив

⁴Отделение по кардиология, Първа катедра по вътрешни болести, Медицински университет – Пловдив,

Катедра по инвазивна кардиология, УМБАЛ „Свети Георги“ – Пловдив

⁵Катедра по инвазивна кардиология, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – Плевен

⁶Катедра по интензивна терапия, Военномедицинска академия – Варна

⁷Катедра по кардиология с инвазивен сектор, УМБАЛ „Тракия“ – Стара Загора

⁸Катедра по кардиология, УМБАЛ – Бургас

⁹Клиника по кардиология, УМБАЛ „Света Екатерина“ – София

¹⁰Отделение за електрокардиостимулация, УМБАЛ „Света Анна“ – София

DAPAGLIFLOZIN USE IN ROUTINE MANAGEMENT OF HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION: OUTCOMES FROM THE BULGARIAN COHORT OF A LARGE OBSERVATIONAL STUDY (EVOLUTION-HF)

I. Gruev^{1}, K. Bletzova², I. Deenichina³, G. Goranov⁴, K. Gospodinov⁵, G. Gyuzelev⁶, M. Mihalev⁷,
S. Petranov⁸, S. Yovev⁹, V. Velchev¹⁰*

¹Clinic of Cardiology, National Multi-profile Transport Hospital Tsar Boris III – Sofia

²Clinic of Cardiology, MHAT “Hadzhi Dimitar” – Sliven

³Department of Cardiology, MHAT “Sveti Georgi” – Plovdiv

⁴Section of Cardiology, First Department of Internal Medicine, Medical University – Plovdiv,

Department of Invasive Cardiology, UMHAT “Sveti Georgi” – Plovdiv

⁵Department of Invasive Cardiology, UMHAT “Dr. Georgi Stranski” – Pleven

⁶Department of Intensive Therapy, Military Medical Academy – Varna

⁷Department of Cardiology with Invasive Sector, UMHAT “Trakia” – Stara Zagora

⁸Department of Cardiology, UMHAT – Burgas

⁹Clinic of Cardiology, UMHAT “Sveta Ekaterina” – Sofia

¹⁰Sector for Electrocardiostimulation, UMHAT “Sveta Anna” – Sofia

Резюме:

Въведение: EVOLUTION-HF е проспективно, многонационално проучване от реалната клинична практика, създадено, за да опише демографските и клиничните характеристики на пациенти, започващи лечение с dapagliflozin за сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване (HF_rEF) в девет държави от Централна и Източна Европа и Балтийския регион. Настоящата статия представя резултатите от българската кохорта на проучването.

Материал и методи: Периодът на включване в проучването в България е между февруари 2022 г. и октомври 2022 г. в 10 центъра на проучването. Демографските и клиничните характеристики, са събрани на изходно ниво (12 месеца преди започване на лечение с dapagliflozin), а лечението за сърдечна недостатъчност (CH), включително лечение съгласно ръководствата (GDMT), е събрано проспективно до 12 месеца след започване на терапията с dapagliflozin. Лечението на CH е прилагано съгласно рутинната клинична практика. **Резултати:** В набора за пълн

анализ са включени 150 пациенти (средна възраст: 67 години, мъже 84%). Към момента на започване на лечението с dapagliflozin 10 mg на ден 69,3% от пациентите са лекувани с инхибитори на ренин–ангиотензин–алдостероновата система (RAAS) и 35,3% – с всички четири класа на GDMT за СН. Почти 98% от пациентите остават на терапия с dapagliflozin на 6-ия и 12-ия месец. През целия период на проучването са регистрирани седем (10,12%) случая на преустановяване на лечението с dapagliflozin. Честотата на преустановяване на лечението с dapagliflozin е 4,65 на 100 пациентогодини, а медианата на времето до преустановяване не е достигната. По един пациент спира приема на dapagliflozin между събирането на данни на изходно ниво и на 6-и месец и между събирането на данни съответно на 6-и и 12-и месец. Моделите на GDMT са относително стабилни в продължение на една година. **Заклучение:** При 12-месечно проследяване след започване на лечение за HFrEF е наблюдавана висока степен на постоянство на приема на dapagliflozin. Отбелязана е значителна липса по отношение на оптимизацията на стратегията за GDMT, като само една трета от пациентите получават и четирите стълба на GDMT. Тези резултати, получени в реалната клинична практика в България, показват непосредствената нужда от целенасочени усилия за подобряване на възприемането на GDMT при пациенти със СН.

Ключови думи: сърдечна недостатъчност, намалена фракция на изтласкване, dapagliflozin, GDMT, схема на лечение, България, реална клинична практика, неинтервенционално проучване

Адрес

за кореспонденция: проф. Иван Груев, e-mail: ivangruev@yahoo.com

Abstract.

Introduction: The EVOLUTION-HF is a prospective, multinational, real-world study designed to describe the demographic and clinical characteristics of patients initiating dapagliflozin for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) in nine countries from the Central and Eastern Europe and Baltic Area. This manuscript presents the results of the Bulgarian cohort of the study. **Methods:** Enrolment period in Bulgaria was between February 2022 and October 2022, in 10 study sites. Demographic and clinical characteristics were collected at baseline (12 months before dapagliflozin initiation), and treatment for heart failure (HF), including guideline-directed treatment (GDMT) was collected prospectively until 12 months after dapagliflozin initiation. The HF treatment was administered as per routine clinical practice. **Results:** One hundred and fifty patients were included in the full analysis set (mean age: 67 years, males 84%). At the time of initiation of dapagliflozin 10 mg/day, 69.3% of patients had treatment with renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors and 35.3% all four GDMTs in HF. Almost 98% of patients remained on dapagliflozin at 6 months and 12 months. Seven (10.12%) dapagliflozin discontinuations were recorded throughout the study. The discontinuation rate of dapagliflozin was 4.65 per 100 patient-years and the median time-to-discontinuation was not reached. One patient stopped dapagliflozin between baseline and 6 month and between 6 month and 12 month-data collection, respectively. GDMT patterns were relatively stable over one year. **Conclusion:** A high rate of persistence of dapagliflozin was observed at 12-month follow-up after initiation for HFrEF. A substantial gap was noted related to GDMT strategy optimization, with only one third of patients receiving all four GDMT pillars. These results obtained in real-world practice in Bulgaria point to the unmet need for targeted efforts to improve GDMT adoption in patients with HFrEF

Key words (from 3 to 8): heart failure, reduced ejection fraction, dapagliflozin, GDMT, treatment pattern, Bulgaria, real-world, non-interventional study

Address

for correspondence: Prof. Ivan Gruev, e-mail: ivangruev@yahoo.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Глобални и регионални епидемиологични данни

Сърдечната недостатъчност (СН) е едно от най-често срещаните сърдечно-съдови (СС) заболявания. Броят на хората със СН се оценява на около 64 млн. в световен мащаб [1] и 15 млн. в Европа [2]. В Централна и Източна Европа и Балтийския регион (CEE-BA) разпространението на СН варира от 1,6 до 4,7%, като медианата на разпространението е 17,2 на 1000 (IQR 14,3-21,0) [3]. Заболяемостта в България е между 1,94 и 2,5% [11, 12]. Честотата на общата смъртност при пациенти със

INTRODUCTION

Global and regional epidemiological data

Heart failure (HF) is one of the most common cardiovascular (CV) conditions. The number of people with HF was roughly approximated to 64 million worldwide [1] and 15 million in Europe [2]. In Central and Eastern Europe and Baltic Area (CEE-BA), the prevalence of HF ranges from 1.6 to 4.7%, with a median prevalence of 17.2 per 1000 (IQR 14.3-21.0) [3]. The morbidity in Bulgaria is between 1.94 and 2.5% [11, 12]. Overall mortality rate in patients with HF is high, reported around 17%, placing HF on the second rank of mor-

СН е висока, около 17%, което поставя СН на второ място сред причините за смъртност в България [12], а вътреболничната смъртност достига 4,3% [3, 4].

Медицинска терапия съгласно ръководствата (GDMT) при СН

Медицинската терапия съгласно ръководствата (GDMT) при СН с намалена фракция на изтласкване (HFrEF) понастоящем включва 4 основни терапевтични класа: инхибитори на ренин-ангиотензиновата система (RAASi), бета-блокери (BB), антагонисти на минералкортикоидните рецептори (MRA) и инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер-2 (SGLT2i) [4]. При едновременното използване на всички четири класа лекарства се наблюдава подобряване на клиничните резултати [5, 6]. Бързото започване на лечението след поставянето на диагнозата и титрирането до таргетната доза може да намали честотата на хоспитализациите и смъртността [7].

Обосновка на проучването

След одобрението на dapagliflozin от Европейската агенция по лекарствата (EMA) през 2020 г. и утвърждаването му като стандарт на лечение през следващите години, са необходими доказателства от реалната клинична практика (RWE), за да се оцени действителното използване на dapagliflozin в клиничната практика [8]. EVOLUTION-HF е една от първите програми за генериране на обсервационни данни, необходими за информиране на лекарите и здравните органи [8]. Програмата се състои от няколко проучвания, проведени в една и/или няколко държави. [8].

Събирането на данни от реалната клинична практика в CEE-BA региона, като се използва информацията, събрана в рутинната практика от картоните на пациентите, е важно, защото няма систематичен подход за събиране на статистически данни за СН в региона и няма регистър за употребата на dapagliflozin при пациенти със СН, който да информира за моделите на лечение при тази индикация.

Крайната цел на това проучване е да се опише популацията пациенти, започнали терапия с dapagliflozin за лечение на HFrEF, и да се предоставят ранни данни за използването на dapagliflozin в реалната клинична практика (първични цели).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Дизайн на проучването и пациенти

EVOLUTION-HF е обсервационно кохортно проучване от реалната клинична практика, проведено от февруари 2022 г. до декември 2023 г. в 9 страни от Централна и Източна Европа (България, Хърва-

тия causes in Bulgaria (12), while in-hospital mortality reaches 4.3% [3, 4].

Guideline-directed medical therapy (GDMT) in HF

Guideline-directed medical therapy (GDMT) in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) currently includes four main treatment classes: renin-angiotensin system inhibitors (RAASi), beta-blockers (BB), mineralocorticoid receptor antagonists (MRA), and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) [4]. Improved clinical outcomes have been observed when all four drug classes are used together [5, 6]. Rapid initiation after diagnosis and titration to the target dose may reduce the hospitalizations and mortality rates [7].

Study rationale

Following the approval of dapagliflozin by the European Medicines Agency (EMA) in 2020, and consolidation as standard of care in the following years, real-world evidence (RWE) is needed to assess the actual use of dapagliflozin in clinical practice [8]. EVOLUTION-HF is one of the first programs to generate observational data, needed to inform clinicians and payers [8]. The program consists of several single-country and multi-country studies [8].

The real-world data collection across the CEE-BA region using the information collected per routine practice in patients' charts is important because there is no systematic approach to gathering of HF statistics across the region, and no registry with use of dapagliflozin in HF patients to inform on treatment patterns in this indication.

The overall aim of this study was to describe the patient population initiated on dapagliflozin for the treatment of HFrEF and to provide early insights into real-world dapagliflozin treatment patterns (primary objectives).

MATERIAL AND METHODS

Study design and patients

EVOLUTION-HF was a real-world, observational cohort study conducted from February 2022 to December 2023 across nine CEE-BA countries (Bulgaria, Croatia, Estonia, Hungary, Latvia, Lithuania, Poland, Romania, and Slovenia).

тия, Естония, Унгария, Латвия, Литва, Полша, Румъния и Словения).

В България между февруари 2022 г. и октомври 2022 г. в 10 центъра в проучването са включени пациенти на възраст ≥ 18 години с потвърдена диагноза HFrEF (ФИ $\leq 40\%$) и новопредписан dapagliflozin, които са дали писмено информирано съгласие за участие в проучването. Решението за лечение с dapagliflozin е трябвало да бъде взето по преценка на лекуващия кардиолог преди обсъждането на участието в проучването. Дозата и продължителността на лечението са в съответствие с одобрената индикация на продукта и не са налагани в протокола на проучването. Критериите за изключване включват анамнеза за диабет тип 1, предишно лечение с dapagliflozin или други SGLT2 инхибитори и предишна употреба на dapagliflozin за показания, различни от одобрените за СН.

Включването в проучването е извършено между 30 и 60 дни след датата на започване на лечението с dapagliflozin (определена като индексна дата). Периодът на изходно ниво е определен като 12-месечния интервал преди започване на лечението с dapagliflozin. Участниците са проследявани проспективно до 12 месеца или до момента, в който са изгубени за проследяване, починали или преустановили участието си в проучването, в зависимост от това кое от тези събития настъпва по-рано (фиг. 1).

Индивидуалните данни за пациентите от хартиени и електронни медицински картони са събрани от екипите на проучването и въведени в защитен, уеб базиран, електронен, псевдоанонимизиран формуляр за клинични случаи. Въпреки че оценката на безопасността не е задължителна съгласно протокола на проучването, всички спонтанни нежелани събития (НС), докладвани в рутинната клинична практика, са регистрирани.

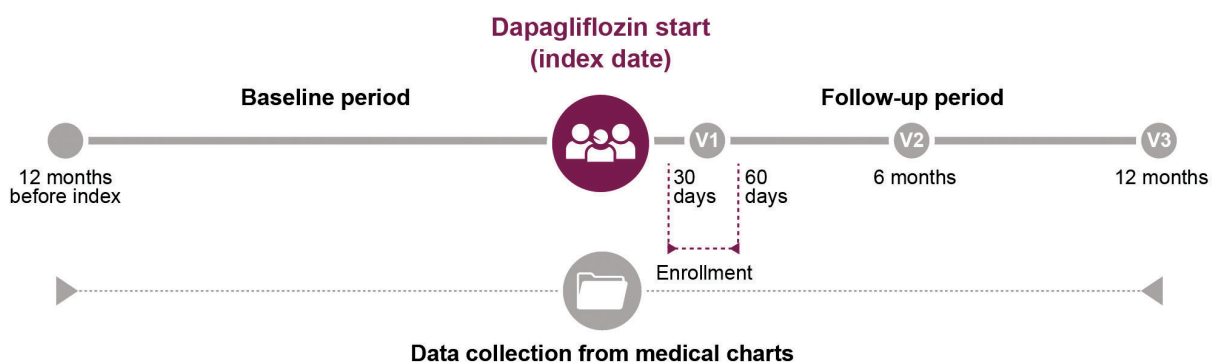
Проучването е проведено в съответствие с Декларацията от Хелзинки, насоките за добри фармакоепидемиологични практики на Международното дружество по фармакоепидемиология и съответ-

In Bulgaria, patients aged ≥ 18 years with a confirmed diagnosis of HFrEF (EF $\leq 40\%$) and newly prescribed dapagliflozin who provided written informed consent for study participation were enrolled between February 2022 and October 2022, at 10 study sites. Dapagliflozin treatment decision should have been made at the discretion of the treating cardiologist prior to the discussion regarding participation in the study. The dose and duration of treatment were in line with the recommendations in the locally approved product information and were not mandated by the study protocol. Exclusion criteria comprised a history of type 1 diabetes, prior treatment with dapagliflozin or other SGLT2 inhibitors, and previous use of dapagliflozin for indications other than those approved for HF.

Enrollment was required to occur between 30 and 60 days after the initiation of dapagliflozin treatment (the latter was defined as the index date). The baseline period was set as a 12-month interval before the initiation of dapagliflozin. Participants were followed up prospectively for up to 12 months or until they were lost to follow-up, died, or discontinued the study, whichever occurred first (Fig. 1).

Individual patient data from paper and electronic medical charts were collected by study teams and entered into a secure, web-based, electronic, pseudo-anonymized case report form. Although safety assessment was not mandatory according to the study protocol, any spontaneous adverse events (AEs) reported in routine clinical practice were recorded.

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, the Good Pharmacoepidemiology Practices guidelines of the International Society for Phar-



Фиг. 1. Дизайн на проучването // Fig. 1. Study design

ните български насоки и регламенти. Проучването е одобрено от Българската агенция по лекарствата (номер на одобрение НИП-0005/18-фев-2022) и Етичната комисия за клинични изпитвания (номер на одобрение ЕККИ/СТ-0030/19-ян-2022).

Резултати от проучването

Първичните резултати от проучването включват: (1) демографски и клинични данни на пациенти с HFrEF на изходно ниво; лабораторни параметри, включително биохимични и ехокардиографски резултати в рамките на 6 месеца преди индексната дата (ако са налични), и фармакологично лечение за HFrEF и захарен диабет тип 2 (ЗДТ2) в рамките на 12 месеца преди индексната дата; (2) модели на лечение с dapagliflozin, вкл. време до временно прекъсване и/или преустановяване на лечението на 6-и и 12-и месец след индексната дата; и (3) модели на лечение с други лекарства за СН и глюкозопонижаващи терапии, вкл. време до преустановяване, добавяне и преустановяване на лекарства и промени в дозата на 6-и и 12-и месец след индексната дата.

Проучена е и връзката между предварително зададени изходни характеристики и преустановяването на лечението с dapagliflozin.

Статистически анализ

Всички пациенти, отговарящи на критериите за включване в проучването, са включени в набора за пълен анализ (FAS). Данните са анализирани с помощта на дескриптивни методи. Променливите с нормално разпределение са обобщени с помощта на средна стойност \pm стандартно отклонение (SD). Променливите с аномално разпределение са обобщени с помощта на медиана, интерквартилни диапазони (IQR) и минимални и максимални стойности. Категориите променливи са представени в таблици като честоти и проценти. Медианата на времето до преустановяване (mTTD) с 95% доверителен интервал (CI) за dapagliflozin, други терапии за СН и терапии за понижаване на глюкозата е оценена с помощта на метода на Каплан-Майер. Пациентите, които са продължили лечението през целия период на проучването, са цензурирани при последната им регистрирана визита. Връзката между изходните характеристики и преустановяването на dapagliflozin е оценена с помощта на некоригиран регресионен модел на Кокс с пропорционални рискове.

Статистическите анализи са проведени с помощта на софтуера R (<https://www-r-project.org/>) версия RStudio 2023.03.1+446 „Cherry Blossom“.

РЕЗУЛТАТИ

Демографски и клинични характеристики на пациентите със СН

Общо 150 пациенти с HFrEF с новопреписан dapagliflozin са включени в проучването в една болни-

macoeidemiology, and relevant Bulgarian guidelines and regulations. Study approval was obtained from the Bulgarian Drug Agency (approval number BDA 0005/18-Feb-2022) and the Bulgarian Ethics Committee for Clinical Trials (approval number ЕККИ 0030/19-Jan-2022).

Study outcomes

The primary study outcomes comprised: (1) demographic and clinical data of patients with HFrEF at baseline; laboratory parameters, including biochemical and echocardiographic findings within 6 months before the index date (if available), and pharmacological treatment for HFrEF and type 2 diabetes mellitus (T2D) within 12 months before the index date; (2) dapagliflozin treatment patterns, including time to treatment interruptions and/or discontinuation at 6 and 12 months following the index date; and (3) treatment patterns for other HF medication and glucose-lowering therapies, including time to discontinuation, medication additions and discontinuations, and dose modifications at 6 and 12 months following the index date.

The relationship between predefined baseline characteristics and discontinuation of dapagliflozin was also explored.

Statistical analysis

All patients meeting the eligibility criteria for study inclusion were included in the full analysis set (FAS). The data were analyzed using descriptive methods. Variables that had a normal distribution were summarized using mean \pm standard deviation (SD). Variables that had an abnormal distribution were summarized using the median, interquartile ranges (IQR), and the minimum and maximum values. Categorical variables were tabulated as frequencies and proportions. The median time to discontinuation (mTTD) with 95% confidence interval (CI) for dapagliflozin, other HF, and glucose-lowering therapies was estimated using the Kaplan-Meier method. Patients who continued treatment throughout the study were censored at their last recorded visit. The association between baseline characteristics and dapagliflozin discontinuation was evaluated using an unadjusted Cox proportional hazards regression model.

Statistical analyses were conducted using R software (<https://www-r-project.org/>) version RStudio 2023.03.1+446 “Cherry Blossom”.

RESULTS

Demographic and clinical characteristics of HF patients

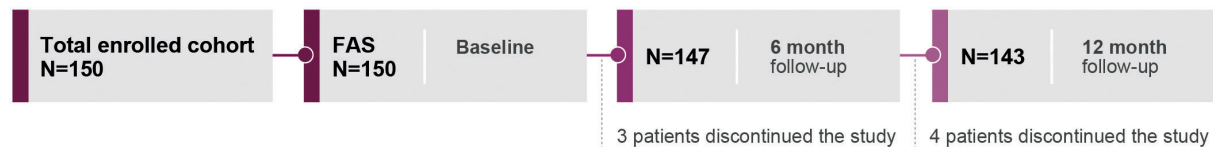
A total of 150 patients with HFrEF who were newly prescribed dapagliflozin were enrolled from one

ца (n = 15) и девет амбулаторни клиники (n = 135) в България. Всички са включени във FAS. Пациентският поток през 12-месечния период на проследяване е показан на фиг. 2.

Към момента на започване на лечението с dapagliflozin средната (SD) възраст е 67,14 (11,08) години, като 85,3% от пациентите са на възраст над 50 години. Съотношението мъже/жени е 5,3:1, а 82% от пациентите са с наднормено тегло или затлъстяване. Медианата на продължителността на СН е 28,05 месеца (IQR: 4,0-61,9), като 30% (n = 45) от пациентите са диагностицирани през последните 6 месеца, а 27,3% (n = 41) – преди повече от 5 години. Водещата причина за СН е исхемична при 63,3% (n = 95) от пациентите, а 33,3% (n = 50) имат поне една хоспитализация, свързана със СН, в рамките на 12 месеца преди започването на лечението с dapagliflozin. Допълнителни демографски и клинични характеристики на СН са показани в табл. 1.

hospital (n = 15) and nine outpatient clinics (n = 135) in Bulgaria. All were included in the FAS. Patient flow through the 12-month follow-up period is shown on Fig. 2.

At the time of dapagliflozin initiation, the mean (SD) age was 67.14 (11.08) years, with 85.3% of patients older than 50 years. The male-to-female ratio was 5.3:1, and 82% of patients were overweight or obese. The median duration of HF was 28.05 months (IQR: 4.0-61.9), with 30% (n = 45) of patients diagnosed within the last 6 months and 27.3% (n = 41) diagnosed more than 5 years ago. The leading cause of HF was ischemic in 63.3% (n = 95) of patients, and 33.3% (n = 50) had at least one HF-related hospitalization within 12 months prior to dapagliflozin initiation. Additional demographic and clinical HF characteristics are shown in Table 1.



Фиг. 2. Пациентски поток (N – общ брой пациенти) // Fig. 2. Patient flow (N – total number of patients)

Таблица 1. Характеристики на пациентите на изходно ниво (FAS)

Table 1. Baseline patient characteristics (FAS)

Характеристики	Characteristics	FAS (n = 150)
Демографски и клинични характеристики	Demographic and clinical characteristics	
Възраст при диагноза СН, години, средна (SD)	Age at HF diagnosis, years, mean (SD)	63,23 (12,06)
Възраст към индексната дата, години, средна (SD)	Age at index date, years, mean (SD)	67,14 (11,08)
Мъже, брой (%)	Male, n (%)	126 (84,00)
ИТМ, kg/m ² , n (%)	BMI, kg/m ² , n (%)	
≥ 18,5 - < 25	≥ 18.5 - < 25	27 (18,0)
≥ 25 - < 30	≥ 25 - < 30	76 (50,7)
≥ 30	≥ 30	47 (31,3)
Артериално налягане (АН)	Blood pressure (BP)	
Систолично АН (САН), mmHg, средно (SD)	Systolic BP (SBP), mmHg, mean (SD)	122,69 (15,41)
САН ≥ 130 mmHg, n (%)	SBP ≥ 130 mmHg, n (%)	57 (38,0)
Диастолно АН (ДАН), mmHg, средно (SD)	Diastolic BP (DBP), mmHg, mean (SD)	75,83 (10,32)
ДАН > 80 mmHg, n (%)	DBP > 80 mmHg, n (%)	70 (46,7)
Сърдечна честота, средна (SD), уд. min	Heart rate, mean (SD), beats/min	73,93 (13)
eGFR*, ml/мин/1,73 m ² , средна (SD) (n = 80)	eGFR*, mL/min/1.73 m ² , mean (SD) (n=80)	64,88 (20,97)
Категории eGFR, n (%)	eGFR categories, n (%)	
15 - < 30 (G4)	15 - < 30 (G4)	3 (3,8)
30 - < 60 (G3)	30 - < 60 (G3)	28 (35,0)
60 - < 90 (G2)	60 - < 90 (G2)	40 (50,0)
≥ 90 (G1)	≥ 90 (G1)	9 (11,3)
Основна причина за СН, n (%)	Principal cause of HF, n (%)	
Исхемична	Ischemic	95 (63,3)
Неисхемична	Non-ischemic	46 (30,7)
Неизвестна	Unknown	9 (6,0)
Характеристики на СН	Characteristics of HF	
Време от първата диагноза на СН до индексната дата, медиана (мин.-макс.), месеци	Time from first diagnosis of HF to index date, median (min-max), months	28,05 (0-270,77)

Характеристики	Characteristics	FAS (n = 150)
Демографски и клинични характеристики	Demographic and clinical characteristics	
ЛКФИ към индексната дата, %, средна (SD) 10 <- 20% 20 <- 30 30 <- 40% ≥ 40%	LVEF at index date, %, mean (SD) 10 <- 20% 20 <- 30% 30 <- 40% ≥ 40%	34,51 (5,36) 2 (1,3) 19 (12,7) 104 (69,3) 25 (16,7)
NYHA клас към индексната дата II III IV Неизвестен	NYHA class at index date II III IV Unknown	n (%) 46 (30,7) 100 (66,7) 3 (2,0) 1 (0,7)
Хоспитализации, свързани със СН, 12 месеца преди индексната дата, n (%)	HF-related hospitalizations 12 months before index date, n (%)	50 (33,3)
Време от изписване от последната xCH до индексната дата, дни, медиана (мин.-макс.) (n = 29)	Time since discharge of last hHF to index date, days, median (min-max) (n = 29)	118 (4-317)
Най-чести съпътстващи заболявания (> 25% от пациентите)	Most common comorbidities (> 25% of patients)	n (%)
Предсърдно мъждене Значителна хемодинамична клапа недостатъчност/стеноза	Atrial fibrillation Significant hemodynamic valve insufficiency/stenosis	65 (43,3) 45 (30,0)
ЗДТ2 ХБЗ	T2D CKD	39 (26,0) 38 (25,3)
Брой съпътстващи заболявания на пациент, медиана (мин.-макс.)	Number of comorbidities per patient, median (min-max)	3 (0-7)

Освен ако не е посочено друго, процентите са на база броя на пациентите във FAS (N = 150). Стойностите на гликирания хемоглобин (HbA1c) са налични към индексната дата или през последните 6 месеца преди индексната дата за 4 пациенти, като 3 от тях имат стойности ≥ 6%. Стойностите на NT-proBNP са налични към индексната дата или през последните 6 месеца преди индексната дата за 3-ма пациенти, с медиана (мин.-макс. интервал) 4,829 (153-6,453).

*Към индексната дата или през последните 6 месеца преди индексната дата.

ИТМ – индекс на телесна маса; ХБЗ – хронично бъбречно заболяване; eGFR – изчислена скорост на гломерулна филтрация; FAS – набор за пълен анализ; СН – сърдечна недостатъчност; HbA1c – гликиран хемоглобин; ICD – имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; ЛКФИ – левокамерна фракция на изтласкване; макс. – максимум; мин. – минимум; N – общ брой пациенти; n (%) – брой (процент) пациенти в дадена категория; NT-proBNP – N-терминален прохормон BNP; NYHA – Нюйоркска сърдечна асоциация; SD – стандартно отклонение; ЗДТ2 – захарен диабет тип 2

Unless specified otherwise, percentages are based on the FAS patient count (N = 150).

Glycated hemoglobin (HbA1c) values were available at index date or in the last 6 months before the index date for 4 patients, 3 of whom had values ≥ 6%. NT-proBNP values were available at index date or in the last 6 months before the index date for 3 patients, with a median (min-max interval) 4.829 (153-6.453).

*At the index date or in the last 6 months before the index date.

BMI – body mass index; CKD – chronic kidney disease; eGFR – estimated glomerular filtration rate; FAS – full analysis set; HF – heart failure; HbA1c – glycated hemoglobin; ICD – implantable cardioverter defibrillator; LVEF – left ventricular ejection fraction; max. – maximum; min. – minimum; N – total number of patients; n (%) – number (percentage) of patients in a given category; NT-proBNP – N-terminal pro hormone BNP; NYHA – New York Heart Association; SD – standard deviation; T2D – type 2 diabetes.

Медианата на броя съпътстващи заболявания на пациент е 3 (мин. – 0; макс. – 7). Сред сърдечносъдовите заболявания най-често е предсърдното мъждене, засягащо 43,3% (n = 65) от пациентите. От другите съпътстващи заболявания най-чести са ЗДТ2, наличен при 26,0% (n = 39) от пациентите, и хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) при 25,3% (n = 38). От 80-те пациенти с налични данни за изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR), 11,3% (n = 9) имат нормални или високи нива (G1). Пълният списък на съпътстващите заболявания на изходно ниво е показан в табл. 2.

Прилагани терапии при започване на лечение с dapagliflozin

При започване на лечението с dapagliflozin 69,3% от пациентите, включени в българската кохорта, приемат RAAS инхибитори (ACE-I, ARB или ARNI),

The median number of comorbidities per patient was 3 (minimum 0; maximum 7). Among cardiovascular-related conditions, atrial fibrillation was the most common, affecting 43.3% (n = 65) of patients. Regarding other comorbidities, the most frequent were T2D, present in 26.0% (n = 39) of patients, and chronic kidney disease (CKD) in 25.3% (n = 38). Out of the 80 patients with available estimated glomerular filtration rate (eGFR) data, 11.3% (n = 9) had normal or high levels (G1). The complete list of comorbidities at baseline is shown in the Table 2.

Treatment patterns at dapagliflozin initiation

At dapagliflozin initiation, 69.3% of patients included in the Bulgarian cohort were receiving RAAS inhibitors (ACE-I, ARB, or ARNI), 81.3% BB, 60.7%

Таблица 2. Процент пациенти със съпътстващи заболявания на изходно ниво

Table 2. Proportion of patients with comorbidities at baseline

Съпътстващи заболявания	Comorbidities	FAS (N = 150)
СС съпътстващи заболявания	CV comorbidities	n (%)
Предсърдно мъждене	Atrial fibrillation	65 (43,3)
Значителна хемодинамична клапа недостатъчност/стеноза	Significant hemodynamic valve insufficiency/stenosis	45 (30,0)
Анамнеза за релевантни СС състояния и/или ICD/CRT	History of relevant CV conditions and/or ICD/CRT	n (%)
Анамнеза за коронарна реваascularизация	History of coronary revascularization	71 (47,3)
Анамнеза за миокарден инфаркт	History of myocardial infarction	59 (39,3)
Анамнеза за нестабилна ангина	History of unstable angina	29 (19,3)
Анамнеза за CRT	History of CRT	28 (18,7)
Анамнеза за инсулт	History of stroke	8 (5,3)
Миокардит	Myocarditis	6 (4,0)
Анамнеза за употреба на ICD	History of use of ICD	4 (2,7)
Не-СС заболявания	Non-CV conditions	n (%)
ЗДТ2	T2D	39 (26,0)
ХБЗ	CKD	38 (25,3)
Анамнеза за COVID-19 инфекция	History of COVID-19 infection	15 (10,0)
Анамнеза за злокачествено заболяване	History of malignancy	6 (4,0)
Понастоящем получавано лечение за рак	Currently receiving treatment for cancer	3 (2,0)
Анамнеза за психични разстройства	History of psychiatric disorders	2 (1,3)
Деменция	Dementia	0 (0,0)

CRT – кардиоресинхронизираща терапия; ХБЗ – хронично бъбречно заболяване; СС – сърдечносъдов; FAS – набор за пълен анализ; ICD – имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; N – общ брой пациенти; n (%) – брой (процент) пациенти в дадена категория; ЗДТ2 – захарен диабет тип 2

CRT – cardiac resynchronization therapy; CKD – chronic kidney disease; CV – cardiovascular; FAS – full analysis set; ICD – implantable cardioverter defibrillator; N – total number of patients; n (%) – number (percentage) of patients in a given category; T2D – type 2 diabetes

81,3% BB, 60,7% MRA и 88,0% диуретици (табл. 3). Въпреки че броят на класовете медикаменти за СН в комбинация с dapagliflozin варира между 3 и 7 при 96% от пациентите (табл. 4), само 35,3% (n = 53) получават и четирите стълба на GDMT за СН. 32,7% (n = 49) от пациентите получават и диуретици в комбинация с GDMT за СН. Dapagliflozin е предписван в пълна доза от 10 mg веднъж дневно. Подробности за дозите на другите GDMT за СН са предоставени в табл. 5. Допълнителните терапевтични класове, предписани за лечение на СН, са изброени в табл. 3. Освен това 18,0% (n = 27) от пациентите получават глюкозопонижаваща терапия на изходно ниво, като най-често предписвани са бигваниди като монотерапия или в комбинация със сулфониурея, инсулин или инхибитори на дипептидил пептидаза-4 (DPP-4) (табл. 3).

Терапевтичен подход през 1-годишния период на проследяване

През 1-годишния период на проследяване 98,0% (n = 147) от пациентите със СН продължават да приемат dapagliflozin на 6-ия месец и 97,3% (n = 143) – на 12-ия месец. Процентът на отпадане от лечението с dapagliflozin е 2,0% през първите 6 месеца след започването и 2,7% между 6-и и 12-и месец (фиг. 3). Един пациент (0,7%) преустановява приема на dapagliflozin по време на всеки период на проследяване и не възобновява лечението. В допълнение статусът на лечение при 5 пациенти е неизвестен.

MRA, and 88.0% diuretics (Table 3). Although the number of HF treatments in association with dapagliflozin ranged between 3 and 7 in 96% of patients (Table 4), only 35.3% (n = 53) received all four pillars of HF GDMT. A proportion of 32.7% (n = 49) of patients also received diuretics in association with HF GDMT. Dapagliflozin was prescribed at a full dose of 10 mg once daily. Details of other HF GDMT doses are provided in Table 5. Additional treatment classes prescribed for the management of HF are listed in Table 3. In addition, 18.0% (n = 27) of patients were receiving glucose-lowering therapy at baseline, with biguanides being most commonly prescribed either as monotherapy or in combination with sulphonylureas, insulin, or dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors (Table 3).

Treatment patterns during the 1-year follow-up period

During the 1-year follow-up period, 98.0% (n = 147) of HF patients remained on dapagliflozin at 6 months, and 97.3% (n = 143) at 12 months. The attrition rates for dapagliflozin treatment were 2.0% within the first 6 months after initiation and 2.7% between 6 and 12 months (Fig. 3). One patient (0.7%) interrupted dapagliflozin during each follow-up period and did not resume treatment. In addition, treatment status was unknown in 5 patients.

Таблица 3. Терапевтични схеми при започване на лечение с dapagliflozin (FAS)

Table 3. Treatment patterns at dapagliflozin initiation (FAS)

Характеристики	Characteristics	FAS
СС лекарство в комбинация с dapagliflozin, n (%)	CV medication in association with dapagliflozin, n (%)	N = 150
GDMT*	GDMT*	
RAASi	RAASi	104 (69,3)
ACE-I	ACE-I	31 (21,0)
ARB	ARB	15 (10,0)
ARNI	ARNI	58 (38,7)
BB	BB	122 (81,3)
MRA	MRA	91 (60,7)
RAASi + BB + MRA	RAASi + BB + MRA	53 (35,3)
Диуретици	Diuretics	132 (88,0)
Антиагреганти	Antiplatelets	67 (44,7)
Антикоагуланти	Anticoagulants	73 (48,7)
Сърдечни глюкозиди	Cardiac glycosides	11 (7,3)
Вазодилатори	Vasodilators	15 (10,0)
Инхибитор на If-каналите (ivabradine)	If-channel inhibitor (ivabradine)	7 (4,7)
Други	Other	39 (26,4)
Антидиабетно лечение ма изходно ниво, n (%)	Antidiabetic treatments at baseline, n (%)	N = 27
Бигваниди	Biguanides	13 (48,2)
Бигваниди; сулфониурейя	Biguanides; Sulphonylureas	4 (14,8)
Сулфониурейя	Sulphonylureas	4 (14,8)
Инсулин	Insulin	3 (11,1)
Бигваниди; инсулин	Biguanides; Insulin	2 (7,4)
Бигваниди; DPP-4 инхибитори	Biguanides; DPP-4 inhibitors	1 (3,7)

*Групата RAASi включва ACE-I, ARB и ARNI. Няколко лечения са регистрирани при 64 (42,7%) пациенти (комбинация от 2 СС лекарства) и 117 (78%) пациенти (комбинация от СС лекарства). Всички лечения са свързани с dapagliflozin. ACE-I – инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим; ARB – ангиотензин-рецепторни блокери; ARNI – ангиотензин-рецептор-неприлизин инхибитор; DPP-4 – дипептидил пептидаза 4; FAS – набор за пълен анализ; GDMT – медицинска терапия съгласно ръководствата; MRA – минералкортикоидни рецепторни антагонисти; N – общ брой пациенти; n (%) – брой (процент) пациенти в дадена категория; RAASi – инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостероновата система.

*RAASi group includes ACE-I, ARB, and ARNI. Multiple treatments were recorded in 64 (42.7%) patients (any combination of 2 CV medications) and 117 (78%) patients (any combination of CV medications). All treatments were associated with dapagliflozin. ACE-I – angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB – angiotensin receptor blockers; ARNI – angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; DPP-4 – dipeptidyl peptidase 4; FAS – full analysis set; GDMT – guideline-directed medical therapy; MRA – mineralocorticoid receptor antagonists; N – total number of patients; n (%) – number (percentage) of patients in a given category; RAASi – renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors.

Таблица 4. Разпределение на класовете лечение, използвани за СН, свързана с dapagliflozin, при започване на лечение с dapagliflozin

Table 4. Distribution of treatment classes used for HF associated with dapagliflozin at dapagliflozin initiation

Лечения на СН на пациент, n (%)	HF treatments per patient, n (%)	FAS (N = 150)
2 лечения	2 treatments	6 (4,0)
3 лечения	3 treatments	24 (16,0)
4 лечения	4 treatments	46 (30,7)
5 лечения	5 treatments	52 (34,7)
6 лечения	6 treatments	21 (14,0)
7 лечения	7 treatments	1 (0,7)

FAS – набор за пълен анализ; СН – сърдечна недостатъчност; N – общ брой пациенти; n (%) – брой (процент) пациенти в дадена категория

FAS – full analysis set; HF – heart failure; N – total number of patients; n (%) – number (percentage) of patients in a given category

Таблица 5. Тип на GDMT за СН и дози към индексната дата (с изключение на dapagliflozin)

Table 5. Type of HF GDMT and doses at the index date (except for dapagliflozin)

ACE-I		N = 31
Ramipril		9 (29,0%)
Доза (n = 9)	Dose (n = 9)	
2,5 mg/ден	2.5 mg/day	1 (11,1%)
5 mg/ден	5 mg/day	4 (44,4%)
10 mg/ден	10 mg/day	4 (44,4%)
<i>Препоръки в Ръководството на ESC за 2021 г.: начална доза 2,5 mg веднъж дневно, таргетна доза 10 mg веднъж дневно</i> <i>2021 ESC Guidelines recommendations: starting dose 2.5 mg o.d., target dose 10 mg o.d.</i>		
Lisinopril		6 (19,4%)
Доза (n = 6)	Dose (n = 6)	
10 mg/ден	10 mg/day	4 (66,7%)
20 mg/ден	20 mg/day	2 (33,3%)
<i>Препоръки в Ръководството на ESC за 2021 г. – начална доза 2,5 mg x 1 дневно, таргетна доза 20-35 mg x 1 дневно</i> <i>2021 ESC Guidelines recommendations: starting dose 2.5 mg o.d., target dose 20-35 mg o.d.</i>		
Perindopril		9 (29,0%)
Доза (n = 9)	Dose (n = 9)	
2,5 mg/ден	2.5 mg/day	2 (22,2%)
5 mg/ден	5 mg/day	5 (55,6%)
7,5 mg/ден	7.5 mg/day	1 (11,1%)
8 mg/ден	8 mg/day	1 (11,1%)
Zofenopril		7 (22,6%)
Доза (n = 7)	Dose (n = 7)	
7,5 mg/ден	7.5 mg/day	6 (85,7%)
30 mg/ден	30 mg/day	1 (14,3%)
ARB		N = 15
Candesartan		8 (53,3%)
Доза (n = 8)	Dose (n = 8)	
8 mg/ден	8 mg/day	2 (25,0%)
16 mg/ден	16 mg/day	4 (50,0%)
24 mg/ден	24 mg/day	1 (12,5%)
32 mg/ден	32 mg/day	1 (12,5%)
<i>Препоръки в Ръководството на ESC за 2021 г.: начална доза 4 mg веднъж дневно, таргетна доза 32 mg веднъж дневно</i> <i>2021 ESC Guidelines recommendations: starting dose 4 mg o.d., target dose 32 mg o.d.</i>		
Valsartan		4 (26,7%)
Доза (n = 4)	Dose (n = 4)	
80 mg/ден	80 mg/day	1 (25,0%)
160 mg/ден	160 mg/day	2 (50,0%)
320 mg/ден	320 mg/day	1 (25,0%)
<i>Препоръки в Ръководството на ESC за 2021 г.: начална доза 40 mg веднъж дневно, таргетна доза 160 mg веднъж дневно</i> <i>2021 ESC Guidelines recommendations: starting dose 40 mg o.d., target dose 160 mg o.d.</i>		
Telmisartan		
80 mg/ден	80 mg/day	1 (6,7%)
Irbesartan		
1 mg/ден	1 mg/day	1 (6,7%)
Olmesartan		
20 mg/ден	20 mg/day	1 (6,7%)
ARNI		N = 58
Sacubitril/valsartan		58 (100%)
Доза (n = 58)	Dose (n = 58)	
24/26 mg веднъж дневно	24/26 mg o.d.	5 (8,6%)
24/26 mg два пъти дневно	24/26 mg b.i.d.	32 (55,2%)
49/51 mg веднъж дневно	49/51 mg o.d.	3 (5,2%)
49/51 mg два пъти дневно	49/51 mg b.i.d.	13 (22,4%)
97/103 mg веднъж дневно	97/103 mg o.d.	1 (1,7%)
97/103 mg два пъти дневно	97/103 mg b.i.d.	4 (6,9%)
<i>Препоръки в Ръководството на ESC за 2021 г.: начална доза 49/51 mg два пъти дневно (24/26 mg два пъти дневно при избрани пациенти), таргетна доза 97/103 mg два пъти дневно</i> <i>2021 ESC Guidelines recommendations: starting dose 49/51 mg b.i.d. (24/26 mg b.i.d. in selected patients), target dose 97/103 mg b.i.d.</i>		

Бета-блокери		N = 122
Bisoprolol		N = 80
Доза (n = 80)	Dose (n = 80)	
2,5 mg/ден	2.5 mg/day	17 (21,3%)
5 mg/ден	5 mg/day	39 (48,8%)
7,5 mg/ден	7.5 mg/day	5 (6,3%)
10 mg/ден	10 mg/day	18 (22,5%)
15 mg/ден	15 mg/day	1 (1,3%)
<i>Препоръки в Ръководството на ESC за 2021 г.: начална доза 1,25 mg веднъж дневно, таргетна доза 10 mg веднъж дневно</i> 2021 ESC Guidelines recommendations: starting dose 1.25 mg o.d., target dose 10 mg o.d.		
Metoprolol succinate (CR/XL)		14 (11,5%)
Доза (n = 14)	Dose (n = 14)	
25 mg/ден	25 mg/day	2 (14,3%)
50 mg/ден	50 mg/day	7 (50,0%)
75 mg/ден	75 mg/day	1 (7,1%)
100 mg/ден	100 mg/day	2 (14,3%)
200 mg/ден	200 mg/day	2 (14,3%)
<i>Препоръки в Ръководството на ESC за 2021 г. – начална доза 1,25 mg x 1 дневно, таргетна доза 200 mg веднъж дневно</i> 2021 ESC Guidelines recommendations: starting dose 1.25 mg o.d., target dose 200 mg o.d.		
Carvedilol		17 (13,9%)
Доза (n = 17)	Dose (n = 17)	
6,25 mg/ден	6.25 mg/day	4 (23,5%)
12,5 mg/ден	12.5 mg/day	6 (35,3%)
25 mg/ден	25 mg/day	4 (23,5%)
50 mg/ден	50 mg/day	2 (11,8%)
100 mg/ден	100 mg/day	1 (5,9%)
<i>Препоръки в Ръководството на ESC за 2021 г.: начална доза 3,125 mg два пъти дневно, таргетна доза 25 mg два пъти дневно (таргетна доза 50 mg два пъти дневно, ако > 85 kg)</i> 2021 ESC Guidelines recommendations: starting dose 3.125 mg b.i.d., target dose 25 mg b.i.d. (target dose 50 mg b.i.d. if > 85 kg)		
Nebivolol		9 (7,4%)
Доза (n = 9)	Dose (n = 9)	
1,25 mg/ден	1.25 mg/day	1 (11,1%)
5 mg/ден	5 mg/day	7 (77,8%)
10 mg/ден	10 mg/day	1 (11,1%)
<i>Препоръки в Ръководството на ESC за 2021 г.: начална доза 1,25 mg веднъж дневно, таргетна доза 10 mg веднъж дневно</i> 2021 ESC Guidelines recommendations: starting dose 1.25 mg o.d., target dose 10 mg o.d.		
Sotalol		2 (1,6%)
Доза (n = 2)	Dose (n = 2)	
80 mg/ден	80 mg/day	1 (50%)
160 mg/ден	160 mg/day	1 (50%)
MRA		N = 91
Eplerenone		39 (42,9%)
Доза (n = 39)	Dose (n = 39)	
25 mg/ден	25 mg/day	32 (82,1%)
50 mg/ден	50 mg/day	7 (18,0%)
<i>Препоръки в Ръководството на ESC за 2021 г.: начална доза 25 mg веднъж дневно, таргетна доза 50 mg веднъж дневно</i> 2021 ESC Guidelines recommendations: starting dose 25 mg o.d., target dose 50 mg o.d.		
Spironolactone		52 (57,1%)
Доза (n = 52)	Dose (n = 52)	
25 mg/ден	25 mg/day	42 (80,8%)
50 mg/ден	50 mg/day	9 (17,3%)
100 mg/ден	100 mg/day	1 (1,9%)
<i>Препоръки в Ръководството на ESC за 2021 г.: начална доза 25 mg веднъж дневно, таргетна доза 50 mg веднъж дневно</i> 2021 ESC Guidelines recommendations: starting dose 25 mg o.d., target dose 50 mg o.d.		

ACE-I – инхибитори на ангиотензин-конвертирация ензим; ARB – ангиотензин-рецепторни блокери; ARNI – ангиотензин-рецепторни-неприлизин инхибитори; b.i.d. – дозиране два пъти дневно; ESC – Европейско дружество по кардиология; GDMT – медицинска терапия съгласно ръководствата; MRA – минералкортикоидни рецепторни антагонисти; N – общ брой пациенти; o.d. – дозиране веднъж дневно

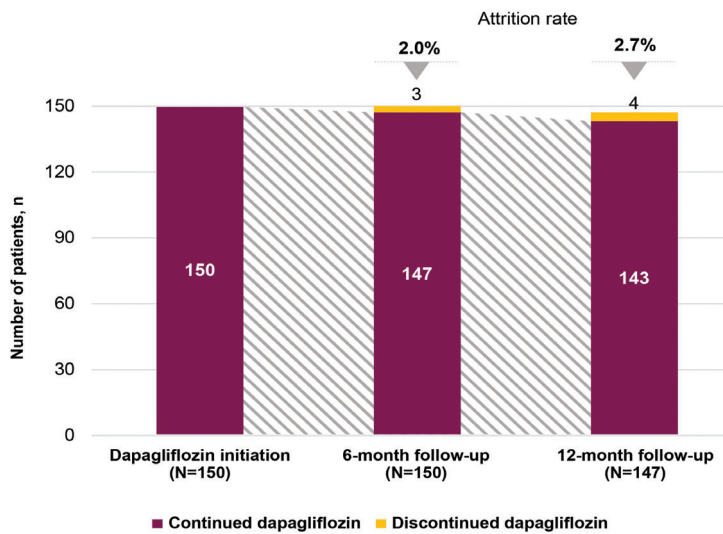
ACE-I – angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB – angiotensin receptor blockers; ARNI – angiotensin receptor-nepilysin inhibitor; b.i.d. – twice daily dosing; ESC – European Society of Cardiology; GDMT – guideline-directed medical therapy; MRA – mineralocorticoid receptor antagonists; N – total number of patients; o.d. – once daily dosing

За целия период на проучването са регистрирани общо 7 случая на преустановяване на лечението с dapagliflozin (10,12%), което е честота на преустановяване от 4,65 на 100 пациентогодини (95% CI: 1,28-8,02). mTTD не е достигната (фиг. 4).

През първата година на лечение с dapagliflozin повече от половината от пациентите получават само един или комбинация от два RAASi, BB или MRA (Графика 4A). Няма други GDMT агенти, въведени при 98,7% (148/150) от пациентите на 6-и месец и при 99,3% (146/147) на 12-и месец. Процентът пациенти, получаващи комбинация от RAASi, BB и/или MRA в съчетание с dapagliflozin, остава стабилен във времето: 78,0% (117/150) при започване на лечението, 77,3% (116/150) на 6-и месец и 76,2% (112/147) на 12-и ме-

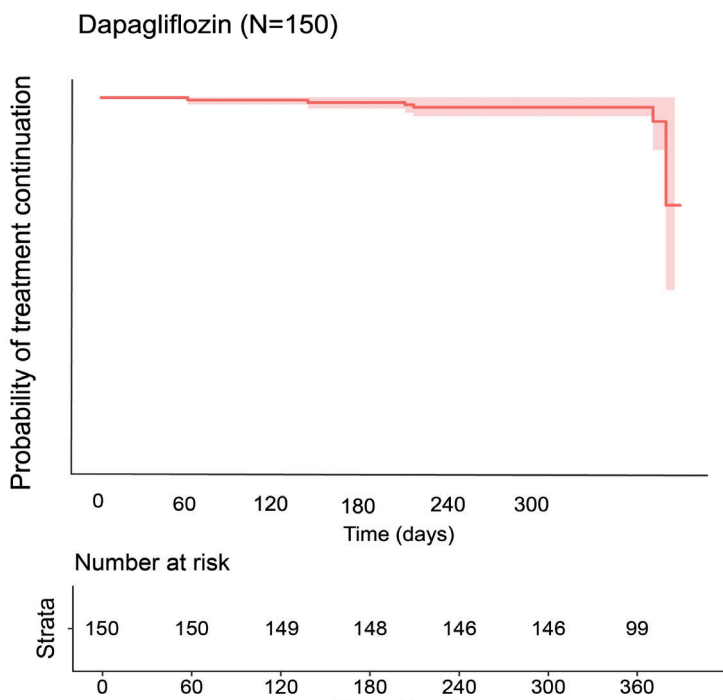
In total, 7 dapagliflozin discontinuations (10.12%) were recorded throughout the study, accounting for a discontinuation rate of 4.65 per 100 patient-years (95% CI: 1.28-8.02). The mTTD was not reached (Fig. 4).

During one year of dapagliflozin treatment, more than half of the patients received only one or a combination of two of RAASi, BB, or MRA (Figure 4A). No other GDMT agents were introduced in 98.7% (148/150) of patients at 6 months and 99.3% (146/147) at 12 months. The proportion of patients receiving any combination of RAASi, BB, and/or MRA in association with dapagliflozin remained stable over time: 78.0% (117/150) at treatment initiation, 77.3% (116/150) at 6 months, and 76.2% (112/147) at 12 months of fol-



Фиг. 3. Отпадане от лечение с dapagliflozin през 1-вата година след започване на лечението (FAS). FAS – набор за пълен анализ; N – общ брой пациенти; n – брой пациенти в дадена категория

Fig. 3. Dapagliflozin attrition during 1-year after treatment initiation (FAS). FAS – full analysis set; N, total number of patients; n, number of patients in a given category



Фиг. 4. Медиана на време до преустановяване на dapagliflozin през 1-вата година след началото на лечението (FAS) (метод на Каплан-Майер). FAS – набор за пълен анализ

Fig. 4. Median time to dapagliflozin discontinuation during 1-year after treatment initiation (FAS) (Kaplan-Meier method). FAS – full analysis set

сец от проследяването. Аналогично процентът пациенти, получаващи тройна комбинация с RAASi + BB + MRA, остава консистентен: 35,3% (53/150), 34,0% (51/150) и 33,3% (49/147) съответно.

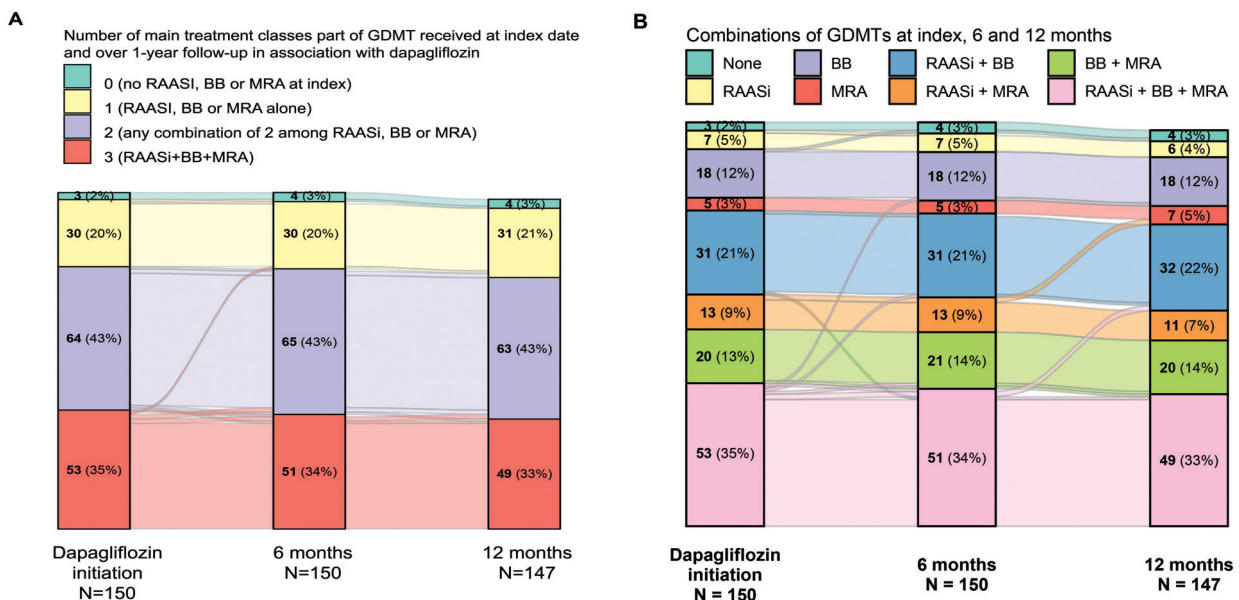
Промени на високо ниво в броя на RAASi, BB или MRA, свързани с dapagliflozin, са регистрирани при малка част от пациентите (приблизително 1%) по време на 1-годишния период на проследяване (фиг. 5A). Аналогично промените в комбинациите от RAASi, BB и/или MRA са малки (фиг. 5B) и само при няколко пациенти (1 до 3 на терапевтичен клас) са направени корекции на дозата, добавяния или преустановяване на лечението (табл. 6). mTTD е 366 дни (мин. – 60; макс. – 394) за ACE-I инхибитори, 363 дни (мин. – 143; макс. – 378) за ARB, 367 дни (мин. – 0; макс. – 392) за ARNI, 365 дни (мин. – 0; макс. – 396) за BB и 365,5 дни (мин. – 112; макс. – 396) за MRA.

Промени в диуретичното, антиромбоцитното, антикоагулантното, сърдечноглицозидното и антидиабетното лечение са регистрирани при по-малко от 10% от пациентите в рамките на една година след започването на лечението с dapagliflozin. 14% (1/7) от пациентите, които са били на лечение с инхибитори на If-каналите, са го преустановили през първите 6 месеца след започване на лечението с dapagliflozin, а 17% (1/6) – между 6 и 12 месеца. През периода на проследяване са наблюдавани промени в режимите на вазодилататори (табл. 6). mTTD е в диапазон между 358 и 378 дни при тези режими.

low-up. Similarly, the proportion of patients receiving the triad of RAASi + BB + MRA remained consistent: 35.3% (53/150), 34.0% (51/150), and 33.3% (49/147), respectively.

High-level changes in the number of RAASi, BB, or MRA associated with dapagliflozin were recorded in a small proportion of patients (approximately 1%) during a 1-year follow-up period (Fig. 5A). Similarly, changes in the combinations of RAASi, BB, and/or MRA were small (Fig. 5B), and only a few patients (1 to 3 per treatment class) had dose adjustments, additions, or discontinuations (Supplemental Table S4). The mTTD was 366 days (min.: 60; max.: 394) for ACE-I inhibitors, 363 days (min.: 143; max.: 378) for ARBs, 367 days (min.: 0; max.: 392) for ARNIs, 365 days (min.: 0; max.: 396) for BBs, and 365.5 days (min.: 112; max.: 396) for MRAs.

Changes in the diuretic, antiplatelet, anticoagulant, cardiac glycoside, and antidiabetic treatments were recorded in less than 10% of patients within one year following the initiation of dapagliflozin. A proportion of 14% (1/7) who were on If-channel inhibitor treatment discontinued it in the first 6 months after dapagliflozin initiation, and 17% (1/6) between 6 and 12 months. No changes in vasodilator regimes were observed during the observation period (Table 6). The mTTD ranged between 358 and 378 days across these regimens.



Фиг. 5. Промени (алувиални графики) на GDMT за СН, свързани с dapagliflozin (FAS): А. Промени в броя на GDMT лекарства за СН, свързани с dapagliflozin; В. Промени в броя на комбинациите, свързани с dapagliflozin. **Забележка:** Показаните тук корекции на терапията включват и информация, събрана от пациенти, които са преустановили участието си в проучването (изгубени при проследяването или потвърдени случаи на преустановяване). FAS – набор за пълен анализ; GDMT – медицинска терапия, съгласно ръководствата; СН – сърдечна недостатъчност; N – общ брой пациенти

Fig. 5. High-level changes (alluvial plots) of HF GDMT associated with dapagliflozin (FAS): A. Changes in the number of HF GDMT medications associated with dapagliflozin; B. Changes in the number of combinations associated with dapagliflozin. **Note:** The therapy adjustments depicted here also include information collected from patients who discontinued the study (lost to follow-up or confirmed discontinuations). FAS – full analysis set; GDMT – guideline-directed medical treatment; HF – heart failure; N – total number of patients

Таблица 6. Обобщение на промените в GDMT за СН, с изключение на dapagliflozin, при 6- и 12-месечно проследяване в FAS (на ниво клас)

Table 6. Summary of HF GDMT changes excluding dapagliflozin at 6- and 12-month follow-up in FAS (class level)

		От индексната дата до 6-и месец	От 6-и до 12-и месец
		Index to 6 months	6 to 12 months
		n (%)	n (%)
Общо промени в ACE-I	ACE-I overall changes	N = 31	N = 30
Преустановяване	Discontinuation	1 (3,2)	1 (3,3)
Увеличаване на дозата	Dose increase	2 (6,5)	2 (6,7)
Без промяна	No changes	28 (90,3)	25 (83,3)
Изгубени за проследяване	Lost to follow-up	–	2 (6,7)
Общо промени при ARB	ARB overall changes	N = 15	N = 15
Без промяна	No changes	15 (100)	14 (93,3)
Изгубени за проследяване	Lost to follow-up	–	1 (6,7)
Общо промени в ARNI	ARNI overall changes	N = 58	N = 58
Преустановяване	Discontinuation	1 (1,7)	1 (1,7)
Намаляване на дозата	Dose decrease	1 (1,7)	–
Увеличаване на дозата	Dose increase	1 (1,7)	1 (1,7)
Добавяне	Addition	–	1 (1,7)
Без промяна	No changes	55 (94,8)	55 (94,8)
Общи промени в BB	BB overall changes	N = 123	N = 122
Преустановяване	Discontinuation	2 (1,6)	1 (0,8)
Намаляване на дозата	Dose decrease	–	1 (0,8)
Увеличаване на дозата	Dose increase	2 (1,6)	2 (1,6)
Добавяне	Addition	1 (0,8)	1 (0,8)
Без промяна	No change	118 (95,9)	115 (94,3)
Изгубени за проследяване	Lost to follow-up	–	2 (1,6)
Общо промени в MRA	MRA overall changes	N = 92	N = 90
Преустановяване	Discontinuation	2 (2,2)	2 (2,2)
Намаляване на дозата	Dose decrease	3 (3,3)	1 (1,1)
Добавяне	Addition	1 (1,1)	–
Без промяна	No changes	86 (93,5)	86 (95,6)
Изгубени за проследяване	Lost to follow-up	–	1 (1,1)

Забележка: За всеки клас е посочен броят на пациентите, получавали този конкретно клас лекарства при проследяването на 6-и и 12-и месец. ACE-I – инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим; ARB – ангиотензин-рецепторни блокери; ARNI – ангиотензин-рецепторни-неприлизин инхибитори; BB – бета-блокери; FAS, набор за пълен анализ; GDMT – медицинска терапия съгласно ръководствата; MRA – минералкортикоидни рецепторни антагонисти; N – общ брой пациенти, получаващи конкретно лекарство при визита в проучването; n (%) – брой (процент) пациенти в дадена категория

Note: For each class, the number of patients receiving that specific class of medication at 6- and 12-month follow-up is provided. ACE-I – angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB – angiotensin receptor blockers; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BB – beta-blockers; FAS – full analysis set; GDMT – guideline-directed medical therapy; MRA – mineralocorticoid receptor antagonists; N – total number of patients receiving a specific medication at study visits; n (%) – number (percentage) of patients in a given category

Таблица 7. Обобщение на промените в други едновременно прилагани лекарства при 6- и 12-месечно проследяване в FAS (на ниво клас)

Table 7. Summary of changes in other concomitant medications at 6- and 12-month follow-up in FAS (class level)

		От индексната дата до 6-и месец	От 6-и до 12-и месец
		Index to 6 months	6 to 12 months
		n (%)	n (%)
Диуретици	Diuretics	N = 144	N = 141
Преустановяване	Discontinuation	3 (2,1)	2 (1,4)
Намаляване на дозата	Dose decrease	11 (7,6)	5 (3,6)
Увеличаване на дозата	Dose increase	-	2 (1,4)
Добавяне	Addition	3 (2,1)	-

		От индексната дата до 6-и месец	От 6-и до 12-и месец
		Index to 6 months	6 to 12 months
		n (%)	n (%)
Без промяна	No changes	127 (88,2)	128 (90,8)
Изгубени за проследяване	Lost to follow-up	–	4 (2,8)
Антиагреганти	Antiplatelets	N = 95	N = 93
Преустановяване	Discontinuation	2 (2,1)	2 (2,2)
Добавяне	Addition	1 (1,1)	–
Без промяна	No change	92 (96,8)	91 (97,9)
Антикоагуланти	Anticoagulants	N = 73	N = 73
Без промяна	No change	73 (100)	70 (95,9)
Изгубени за проследяване	Lost to follow-up	–	3 (4,1)
Сърдечни гликозиди	Cardiac glycosides	N = 11	N = 11
Преустановяване	Discontinuation	–	1 (9,1)
Без промяна	No change	11 (100)	10 (90,9)
Вазодилатори	Vasodilators	N = 15	N = 15
Без промяна	No change	15 (100)	15 (100)
Инхибитор на If-каналите (ivabradine)	If-channel inhibitor (ivabradine)	N = 7	N = 6
Преустановяване	Discontinuation	1 (14,3)	1 (16,7)
Без промяна	No change	6 (85,7)	5 (83,3)
Антидиабетно лечение	Antidiabetic treatment	N = 34	N = 34
Увеличаване на дозата	Dose increase	1 (2,9)	–
Без промяна	No changes	33 (97,1)	34 (100)

FAS – набор за пълен анализ; N – общ брой пациенти, получаващи антидиабетно лечение по време на визитите в проучването; n (%) – брой (процент) пациенти в дадена категория

FAS – full analysis set; N – total number of patients receiving antidiabetic treatment at study visits; n (%) – number (percentage) of patients in a given category

Корелация между характеристиките на изходно ниво и преустановяването на лечението с dapagliflozin

При клиничните характеристики на изходно ниво на пациентите наличието на HFrEF с функционален клас IV по NYHA е свързано с преустановяване на лечението с dapagliflozin (HR: 41,2 [95% CI: 2,18-777,49]) (фиг. 6). Този резултат трябва да се тълкува с повишено внимание поради широката 95% CI.

Резултати за безопасност

Като цяло за целия период на проучването са регистрирани шест спонтанни съобщения за нежелани събития (НС), вкл. пет фатални НС и една инфекция на пикочните пътища, която води до преустановяване на лечението.

ОБСЪЖДАНЕ

Това е първото проспективно проучване, което предоставя данни за прилагането на GDMT при HFrEF в клиничната практика в България след въвеждането на dapagliflozin в рутинната клинична

Correlation Between Baseline Characteristics and Dapagliflozin Discontinuation

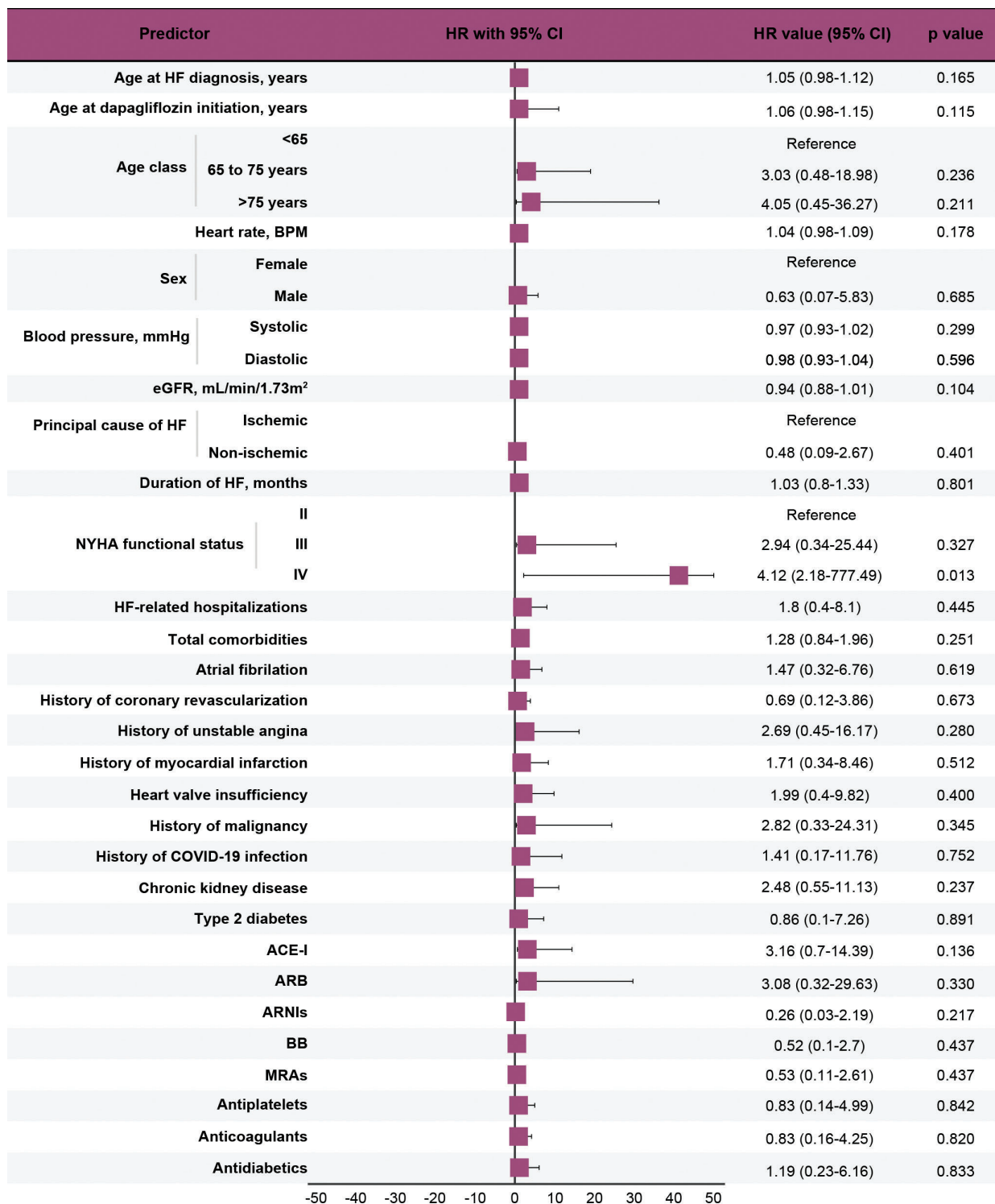
Among patients' baseline clinical characteristics, the presence of HFrEF with a NYHA functional class IV was associated with discontinuation of dapagliflozin (HR: 41.2 [95% CI: 2.18-777.49]) (Fig. 6). This result should be interpreted with caution due to the wide 95% CI.

Safety outcomes

Overall, six spontaneous reports of adverse events (AEs) were recorded throughout the study, including five fatal AEs and one urinary tract infection, which led to discontinuation.

DISCUSSION

This is the first longitudinal prospective study to provide evidence on GDMT implementation for HFrEF in clinical practice in Bulgaria following the introduction of dapagliflozin in routine clinical prac-



Фиг. 6. Предиктори за преустановяване на лечението с dapagliflozin въз основа на избрани клинични характеристики (некоригиран модел на Кокс с пропорционални рискове) Забележка: Удебелените стойности обозначават статистическа сигнификантност ($p < 0,05$). ACE-I – инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим; AR – ангиотензин-рецепторни блокери; ARNI – ангиотензин-рецептор-неприлизин инхибитор; BB – бета-блокери; BPM – удари в минута; CI – доверителен интервал; eGFR – изчислена скорост на гломерулна филтрация; HF – сърдечна недостатъчност; HR – коефициент на риска; MRAs – минералкортикоидни рецепторни антагонисти; NYHA – Нюйоркска сърдечна асоциация

Fig. 6. Predictors for dapagliflozin discontinuation based on selected clinical characteristics (unadjusted Cox proportional hazards model). Note: Bold values indicate statistical significance ($p < 0.05$). ACE-I – angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB – angiotensin receptor blockers; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BB – beta-blocker; BPM – beats per minute; CI – confidence interval; eGFR – estimated glomerular filtration rate; HF – heart failure; HR – hazard ratio; MRAs – mineralocorticoid receptor antagonists; NYHA – New York Heart Association

практика. То описва демографските и клинични характеристики на изходно ниво на пациенти с новопредписан [9] dapagliflozin като част от глобалната програма EVOLUTION-HF, както и други едновременно прилагани лекарства, използвани за HFrEF и диабет тип 2, като предоставя клинично значими изводи за лекарите и здравните институции. Освен това проучването дава данни за спонтанни съобщения за безопасност, подадени след употребата на dapagliflozin в продължение на 1 година.

В българската кохорта медианата на възрастта при започване на лечение с dapagliflozin е 67 години, преобладават мъжете (84%), делът на пациентите с исхемична етиология (63,3%) и разпространението на наднормено тегло и затлъстяване (82%), като в голяма степен са консистентни с профила на пациентите, наблюдаван в популацията с HFrEF от кохортите в CEE-BA [10], словенската [9], италианската [11], японската, шведската и американската кохорта [8] от проучването EVOLUTION-HF [10]. Въпреки високата разпространеност на съпътстващи заболявания като предсърдно мъждене (43,3%), ЗДТ2 (26%) и ХБЗ (25,3%) сред пациентите с HFrEF, почти половината от тях нямат документирани стойности на eGFR, а измервания на HbA1c са налични рядко (само за 6 пациенти) в кардиологичните клинични досиета през годината преди започването на лечението с dapagliflozin. Това подчертава тревожна липса в рутинното наблюдение на ключови кардиоренални и метаболитни параметри в тази група с висок риск, което може да ограничи възможностите за навременна грижа, съобразена с насоките. Въпреки това то също така подчертава добавената стойност на терапевтичните интервенции, които могат да се справят едновременно с множество взаимосвързани заболявания при коморбидни пациенти.

В този контекст SGLT2 инхибиторите, първоначално разработени за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет, революционизираха лечението на различни заболявания чрез инхибиране на бъбречната реабсорбция на глюкоза [12]. Сред тях dapagliflozin действа върху взаимосвързани патофизиологични пътища, общи за СН, ХБЗ и ЗДТ2. Инхибирането на SGLT2 в проксималните бъбречни тубули намалява реабсорбцията на глюкоза и натрий и води до глюкозурия, натриуреза, усилена диуреза и понижено интрагломеруларно налягане. Тези ефекти забавят прогресията на ХБЗ, подобряват гликемичния контрол при ЗДТ2 и осигуряват кардиоренална защита при пациенти с HFrEF, независимо от наличието на диабет, което позволява на лекарите да лекуват множество съпътстващи заболявания с единично средство с добра поносимост [12,13]. Тези ползи са особено важни в реалната клинична прак-

tice. It describes baseline demographic and clinical characteristics of patients with newly [9] prescribed dapagliflozin as part of the global EVOLUTION-HF program, as well as other concomitant medications used for HFrEF and type 2 diabetes, offering clinically relevant insights for clinicians and policymakers. Additionally, it provides data on spontaneous safety reports submitted following the use of dapagliflozin over a 1-year period.

In the Bulgarian cohort, the median age at dapagliflozin initiation was 67 years, the preponderance of male patients (84%), the proportion of patients with ischemic etiology (63.3%) and prevalence of overweight and obesity (82%), being largely consistent with patient profile observed in HFrEF population from the CEE-BA [10], Slovenian [9], Italian [11], Japan, Sweden, and the US cohorts [8] of the EVOLUTION-HF study. Despite the high prevalence of comorbidities such as atrial fibrillation (43.3%), T2D (26%), and CKD (25.3%) among patients with HFrEF, nearly half had no documented eGFR values, and HbA1c measurements were rarely available (for only 6 patients) in cardiology clinic records during the year before dapagliflozin initiation. This highlights a concerning gap in the routine monitoring of key cardiorenal and metabolic parameters in this high-risk group, which may limit opportunities for timely guideline-directed care. However, it also emphasizes the added value of therapeutic interventions that can address multiple interconnected conditions simultaneously in patients with multiple comorbidities.

In this context, SGLT2 inhibitors, initially developed to improve glycemic control in patients with diabetes, have revolutionized the management of various diseases by inhibiting renal glucose reabsorption [12]. Among these, dapagliflozin acts on interconnected pathophysiological pathways common to HF, CKD, and T2D. Inhibition of SGLT2 in the proximal renal tubules reduces glucose and sodium reabsorption, leading to glycosuria, natriuresis, enhanced diuresis, and decreased intraglomerular pressure. These effects slow CKD progression, improve glycemic control in T2D, and offer cardiorenal protection in patients with HFrEF, regardless of diabetes status, allowing clinicians to address multiple comorbidities with a single, well-tolerated agent [12,13]. Such benefits are especially relevant in real-world settings where mul-

тика, където мултиморбидността е често срещана и придържането към лечението е предизвикателство.

В българската кохорта от проучването EVOLUTION-HF само 1 от 20 пациенти (4,7%) преустановява терапията с dapagliflozin в рамките на една година от започването ѝ. Честотата на преустановяване е значително по-ниска в сравнение с други кохорти в проучването EVOLUTION-HF: CEE-BA (9,9%) [10], словенската (10,5%) [9], японската, шведската и американската кохорта (23,5%) [8], както и в сравнение с британската кохорта от едноцентрово проучване от реалната клинична практика (13%) с много по-кратък период на проследяване (3 месеца) [14].

При започването на лечението с dapagliflozin само 1 от 3-ма пациенти (35%) вече е на терапия с три други GDMT (RAASI + BB + MRA) и не са наблюдавани промени по време на едногодишното проследяване (33% на 12 месеца), което подчертава бавното въвеждане на пълната GDMT стратегия за лечение на HFrEF [4] в сравнение с кохортата CEE-BA (60% в началото на проследяването и 59% на 12 месеца) [10], италианската кохорта (66% на 6 месеца) [11], словенската кохорта (75% в началото на проследяването и 80% на 12-и месец) [9] от същото проучване и британска кохорта (58% на 3 месеца проследяване) [14]. Освен това на изходно ниво висок дял от пациентите (приблизително от 50 до 85%) получават неоптимални дози RAASI, BB и MRA в сравнение с таргетните дози, препоръчани в Ръководството на ESC от 2021 г. [4]. Тази тенденция продължава през цялото проучване при приблизително 90% от пациентите, което подчертава продължаващите предизвикателства пред бързото увеличаване на дозите на тези GDMT компоненти за постигане на оптимално фармакологично лечение в ежедневната клинична практика.

Тези констатации дават основание да се твърди, че осведомеността и прилагането на насоките в Ръководството на ESC все още са относително ниски в България. Терапевтичната инерция също е значителен проблем в ежедневната клинична практика, докато нашето проучване показва малки промени в употребата на GDMT при едногодишно проследяване. За да се преодолее този проблем, в България е необходима структурирана образователна програма за лечение на пациенти със СН и Българското дружество по кардиология вече започва да полага усилия в тази посока.

В сравнение с други GDMT dapagliflozin има практическо предимство в лечението на СН благодарение на простия си, фиксиран режим на дозиране от 10 mg веднъж дневно, което улеснява прилагането на лечението и може да спомогне за подобряване на дългосрочното придържане и постоянство. Това е отразено в нашето проучване, където постоянството на лечението

timorbidity is common and treatment adherence is challenging.

In the Bulgarian cohort of the EVOLUTION-HF study, only 1 in 20 patients (4.7%) discontinued dapagliflozin therapy within one year of initiation. The discontinuation rate was substantially lower compared to other cohorts in the EVOLUTION-HF study: CEE-BA (9.9%) [10], Slovenian (10.5%) [9], Japan, Sweden, and the US cohorts (23.5%) [8], as well as compared to the UK cohort from a real-world single-center study (13%) with a much shorter follow-up period (3 months) [14].

At dapagliflozin treatment initiation, only 1 in 3 patients (35%) were already on background therapy with three other GDMTs (RAASI+BB+MRA), and no changes were observed during the one-year follow-up (33% at 12 months), highlighting the slow adoption of the full GDMT strategy for HFrEF management [4] compared to the CEE-BA cohort (60% at follow-up initiation and 59% at 12 months) [10], and Italian cohort (66% at 6 months) [11], Slovenian cohort (75% at follow-up initiation and 80% at 12 months) [9] of the same study, and a UK cohort (58% at 3 months follow-up) [14]. Moreover, at baseline, a high proportion of patients (approximately 50% to 85%) were receiving suboptimal doses of RAASI, BB, and MRAs as compared to targeted doses recommended in the 2021 ESC guidelines [4]. This trend continued throughout the entire study in approximately 90% of patients, highlighting the ongoing challenges in rapid up-titration of these GDMT components to achieve optimal pharmacological management in everyday clinical practice.

These findings provide an argument that awareness and implementation of ESC guidelines are still relatively low in Bulgaria. Therapeutic inertia is also a considerable issue in everyday clinical practice, while our study showed small changes of GDMT use over one year of follow-up. To overcome this issue, a structured educational program for management of HF patients is needed in Bulgaria and the Bulgarian Society of Cardiology has already started to put efforts in this direction.

Compared to other GDMTs, dapagliflozin has a practical advantage in HF management due to its simple, fixed 10 mg once-daily dosing regimen, which facilitates treatment implementation and may help improve long-term adherence and persistence. This was reflected in our study, where treatment persistence was 95.3% in one year following initia-

е 95,3% на 1-вата година след започването. Също така проучване, проведено в канадска кохорта, отчита значително по-висока честота на придържане към лечението с dapagliflozin (74,5%) в сравнение с други SGLT2 инхибитори на 1-вата година след започването на лечение за остро влошаване на СН, което допълнително подкрепя благоприятния профил на придържане към лечението в реалната клинична практика [15]. Обикновено лошото придържане към лечението с медикаменти е по-често срещано сред възрастните хора, особено при пациенти с тежка СН (NYHA клас IV), вероятно поради слабостта на пациентите [16]. Нашето проучване също така установява връзка между пациенти с тежка HFrEF и преустановяване на лечението с dapagliflozin (HR: 41,2 [95% CI: 2,18–777,49]). Това е в съответствие с настоящата практика, тъй като пациентите със СН клас IV по NYHA обикновено получават по-високи дози диуретици и са по-малко склонни да приемат допълнителни лекарства.

Неувереността при предписването на нови терапии за HFrEF като ARNi и SGLT2i, в комбинация с BB и MRA, може да се дължи на опасения относно безопасността и поносимостта на лекарствата, клинична инерция, финансови ограничения, ограничен достъп до лекарства и пропуски в осведомеността на лекарите относно текущите препоръки в ръководствата. Освен това фактори, свързани с пациентите, като съпътстващи заболявания, слабост и полифармация, могат допълнително да усложнят решенията за лечение, което често води до недостатъчно предписване, неоптимално дозиране, намаляване на дозата или преустановяване на компонентите на GDMT [17-19].

За да отговори на тези опасения, Асоциацията по сърдечна недостатъчност на ESC наскоро публикува клинично консенсусно становище, което предлага петстепенен мултидисциплинарен подход към предписването на лекарства в тази ера на мултиморбидност и „мулти-медикация“ при СН. Препоръките включват преглед на всички текущи лекарства и техните показания, заедно с историята на неспазване на предписанията, потенциалните вреди, свързани с лекарствата, и рисковете от полифармация. Лекарствата с ниско съотношение полза/риск и минимален риск от спиране трябва да бъдат приоритетни за преустановяване, в съответствие с предпочитанията на пациента. Преустановяването трябва да следва структуриран план с внимателно наблюдение за повторно появяване на симптомите или ефекти от спирането, като при необходимост трябва да се приложи постепенно намаляване на дозата. Въпреки че интегрирането на тези принципи в рутинните грижи може да е предизвикателство, те са от решаващо значение за оптимизиране на фармакотерапията в клиничната практика [20].

Also, a study conducted in a Canadian cohort reported significantly higher adherence rates with dapagliflozin (74.5%) compared to other SGLT2 inhibitors one year after initiation for acute worsening HF, further supporting its favorable adherence profile in real-world clinical practice [15]. Usually, poor adherence to medications is more common among the elderly, especially in patients with severe HF (NYHA Class IV), likely because of patient frailty [16]. Our study also found an association between patients with severe HFrEF and the discontinuation of dapagliflozin (HR: 41.2 [95% CI: 2.18–777.49]). This is in line with current practice, since patients with HF NYHA class IV tend to receive higher doses of diuretics and are more reluctant to accept additional drugs.

The hesitancy to prescribe new HFrEF therapies, such as ARNi and SGLT2i, in combination with BBs and MRAs may be attributed to concerns regarding drug safety and tolerability, clinical inertia, financial constraints, limited access to medications, and gaps in clinician awareness of current guideline recommendations. Additionally, patient-related factors such as comorbidities, frailty, and polypharmacy may further complicate treatment decisions, often leading to under-prescription, suboptimal dosing, dose de-escalation, or discontinuation of GDMT components [17-19].

To address these concerns, the Heart Failure Association of the ESC has recently published a clinical consensus statement that offers a five-step multidisciplinary approach to drug prescription in this era of multimorbidity and ‘multi-medication’ in HF. Recommendations include reviewing all current medications and their indications, alongside any history of non-adherence, the potential for drug-related harms, and the risks of polypharmacy. Drugs offering low benefit–harm ratios and minimal withdrawal risk should be prioritized for discontinuation, in line with patient preferences. Discontinuation should follow a structured plan with close monitoring for symptom recurrence or withdrawal effects, and gradual tapering should be implemented as needed. Although integrating these principles into routine care may be challenging, they are crucial for optimizing pharmacotherapy in clinical practice [20].

Ограничения на проучването

Това проучване има ограничения поради обсервационния си дизайн. По време на проспективния период на проследяване не са събирани систематично лабораторни данни, което ограничава възможността за оценка на ключови биомаркери като eGFR, съотношението албумин/креатинин в урината (uACR) и NT-proBNP, които се препоръчват за оптимална оценка на риска от СН и кардиоренални усложнения. Освен това не са събрани проспективни данни за честотата на хоспитализациите, което ограничава оценката на въздействието на терапията върху заболяемостта. Проблеми с реимбурсирането може да са довели до изкривяване на избора, което да повлияе на обобщаването на резултатите за Централна и Източна Европа. Въпреки тези ограничения проучването предоставя ценна информация от реалната клинична практика за използването на GDMT за СН при пациенти с HFrEF.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Това проучване разглежда клиничните характеристики, моделите на лечение и честотата на преустановяване на терапията сред голяма група пациенти с HFrEF, започващи лечение с dapagliflozin, в реалната клинична практика в България. Постоянството на лечението с dapagliflozin е високо, като само 4,7% от пациентите преустановяват терапията в рамките на 1 година. Въпреки това само 35% от пациентите получават оптимизирано фармакологично лечение на СН, което подчертава необходимостта от целенасочени, специфични за региона усилия за насърчаване на ранното и ефективно прилагане на GDMT при пациенти с HFrEF.

Доколкото ни е известно, това е първото неинтервенционно проучване от този вид в региона, което предоставя актуални данни за профила и резултатите при пациенти с HFrEF, започващи лечение с dapagliflozin, нов компонент на GDMT.

Благодарности: Медицинска подкрепа при написването е оказана от Иоана Кристина Илеа (DVM, MSc, PhD) и Ралука Войку (MD, MSc) от MedInteractiv (Букурещ, Румъния) и финансирана от AstraZeneca в съответствие с насоките за добра публикационна практика (Good Publication Practice, GPP4).

Спонсорство и конфликт на интереси: На AstraZeneca беше дадена възможност да прегледа ръкописа за медицинска и научна точност по отношение на dapagliflozin, както и за съображения, свързани с интелектуалната собственост. Проучването EVOLUTION-HF CEE-BA е спонсорирано от AstraZeneca. AstraZeneca допринесе за дизайна; участва в събирането, анализа и интерпретацията на данните; в написването, прегледа и одобрението на окончателната версия. Авторите не са получили хонорари или заплащане за авторство.

Limitations of the study

This study has limitations due to its observational design. No laboratory data were systematically collected during the prospective follow-up period, limiting the ability to assess key biomarkers such as eGFR, urinary albumin-to-creatinine ratio (uACR), and NT-proBNP, which are recommended for optimal HF and cardiorenal risk evaluation. Additionally, no prospective data on hospitalization rates were collected, which limits the evaluation of treatment impact on morbidity. Reimbursement issues may have introduced selection bias, affecting the generalizability of the findings across Central and Eastern Europe. Despite these limitations, the study provides valuable real-world insights into the use HF GDMT in patients with HFrEF.

CONCLUSION

This study examined the clinical features, treatment patterns, and discontinuation rates among a large group of HFrEF patients initiating dapagliflozin in real-world settings in Bulgaria. Dapagliflozin treatment persistence was high, with only 4.7% of patients discontinuing treatment within one year. However, only 35% of patients received optimized pharmacological HF treatment, highlighting the need for targeted, region-specific efforts to promote early and effective GDMT implementation for HFrEF patients.

To our knowledge, this is the first non-interventional study of its kind in this region, providing recent data on the profile and outcomes of HFrEF patients initiating dapagliflozin, a new component of GDMT.

Acknowledgments: Medical writing support was provided by Ioana Cristina Ilea (DVM, MSc, PhD) and Raluca Voicu (MD, MSc) of MedInteractiv (Bucharest, Romania) and funded by AstraZeneca in accordance with Good Publication Practice (GPP 2022) guidelines.

Disclosures: AstraZeneca was given the opportunity to review the manuscript for medical and scientific accuracy as it relates to dapagliflozin, as well as intellectual property considerations. The EVOLUTION-HF CEE-BA study was sponsored by AstraZeneca. AstraZeneca contributed to the design; participated in the collection, analysis, and interpretation of data; in writing, reviewing, and approval of the final version. No honoraria or payments were made for authorship.

Всички автори са изследователи в проучването. И. Груев декларира, че няма конфликт на интереси. К. Блецова, И. Дееничина, Г. Горанов, К. Господинов, Г. Гюзелев, С. Петранов и С. Йовев декларира, че нямат конфликт на интереси. М. Михалев декларира ангажменти с хонорари за консултации. В. Велчев декларира ангажменти с консултантски хонорари и хонорари за лекции, презентации, лекторски бюра, писане на ръкописи и/или образователни събития.

All authors were study investigators. I. Gruev declares no conflicts of interest. K. Bletssova, I. Deenichina, G. Goranov, K. Gospodinov, G. Gyuzelev, S. Petranov, S. Yovev declare no conflicts of interest. M. Mihalev declares engagements with consulting fees. V. Velchev declares engagements with consulting fees and honoraria for lectures, presentations, speakers' bureaus, manuscript writing and/or educational events.

Библиография/References

1. James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392:1789–858.
2. Steiner B, Neumann A, Pelz Y, et al. Challenges in heart failure care in four European countries: a comparative study. *Eur J Public Health*. 2023;33:448–54.
3. Chioncel O, Čelutkienė J, Bělohávek J, et al. Heart failure care in the Central and Eastern Europe and Baltic region: status, barriers, and routes to improvement. *ESC Heart Fail*. 2024;11:1861–74.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo 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.
5. Patel J, Rassekh N, Fonarow GC, et al. Guideline-Directed Medical Therapy for the Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Drugs*. 2023;83(9):747–59.
6. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2022;10:73–84.
7. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, Tolerability and efficacy of Rapid Optimization, helped by NT-proBNP testinG, of Heart Failure therapies (STRONG-HF): a multinational open-label randomized trial. *JACC Heart Fail*. 2022;400(10367):1938–52.
8. Savarese G, Kishi T, Vardeny O, et al. Heart Failure Drug Treatment – Inertia, Titration, and Discontinuation: A Multinational Observational Study (EVOLUTION HF). *JACC Heart Fail*. 2023;11(1):1–14.
9. Poglajen G. Treatment patterns of dapagliflozin for heart failure with reduced ejection fraction in routine clinical practice in Slovenia: results from a large observational study (EVOLUTION-HF). In: 17th Branislav „BRANO“ Radovancevic Heart Failure Forum & 18th Innovations and New Treatment Strategies in Heart Failure, September 14th – 16th. Portorož, Slovenia; 2025.
10. Rosano G, Mamza JB, Morris T, et al. Clinical characteristics and treatment patterns of new users of dapagliflozin for heart failure with reduced ejection fraction: an observational study programme across 12 countries (EVOLUTION HF). *Eur Heart J*. 2024;45(Supplement_1).
11. Orso F, Carugo S, Ameri P, et al. Use of dapagliflozin for heart failure with reduced ejection fraction in Italian clinical practice (EVOLUTION-HF Italy): interim analysis at 6 months of follow-up. *European Heart Journal Supplements*. 2024;26(Suppl 2):ii86–7.
12. McLean P, Bennett J, “Trey” Woods E, et al. SGLT2 inhibitors across various patient populations in the era of precision medicine: the multidisciplinary team approach. *NPJ Metabolic Health and Disease*. 2025;3(1).
13. Crispino SP, Segreti A, Nafisio V, et al. The Role of SGLT2-Inhibitors Across All Stages of Heart Failure and Mechanisms of Early Clinical Benefit: From Prevention to Advanced Heart Failure. *Bio-medicines*. 2025;13(3):608.
14. Tee AHL, Campbell G, D’Silva A. Evaluating initiation and real-world tolerability of dapagliflozin for the management of HFrEF. *British Journal of Cardiology*. 2023;30(1):2.
15. Kono S, Moon J, Chong A, et al. Abstract 15684: Adherence and Persistence to SGLT2 Inhibitors in Patients With Heart Failure. *Circulation*. 2023;148(Suppl_1).
16. Talha KM, Pandey A, Fudim M, et al. Frailty and heart failure: State-of-the-art review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023;14(5):1959–72.
17. Baksh G, Haydo M, Frazier S, et al. Improving Utilization of Guideline-Directed Medical Therapy for Heart Failure. *Journal for Nurse Practitioners*. 2024;20(8).
18. Harrington J, Rao VN, Leyva M, et al. Improving Guideline-Directed Medical Therapy for Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review of Implementation Strategies. *J Card Fail*. 2024;30(2):376–90.
19. Zhang Z, Wang C, Tu T, et al. Advancing Guideline-Directed Medical Therapy in Heart Failure: Overcoming Challenges and Maximizing Benefits. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2024;24(3):329–42.
20. Stolfo D, Iacoviello M, Chioncel O, et al. How to handle polypharmacy in heart failure. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2025;27(5):747–59.