

* Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης: Ανασκόπηση κλινικών μελετών και σύγχρονες θεραπείες

**Κ. Παπαδομαρκάκη
Ε. Παπαθεοδώρου
Π. Ηλιάκης
Κ. Κυριακούλης
Δ. Κωνσταντινίδης**

**Μ. Κουρεμέτη
Φ. Τατάκης
Μ. Σταθουλοπούλου
Κ. Γρηγορίου
Κ. Τσιούφης**

ΣΠΙΡΙΤΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) αντιπροσωπεύει περίπου το ήμισυ του επιδημιολογικού φορτίου της καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ). Η διάγνωση και η θεραπεία της μπορεί να αποτελέσουν κλινική πρόκληση. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEis), οι ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ARBs), οι αναστολείς νεπριλυσίνης - υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ARNI), οι ανταγωνιστές υποδοχέων αλδοστερόνης (MRA) και οι β-αποκλειστές αποτελούν τη βάση της θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF), έχοντας αποδείξει την αποτελεσματικότητά τους στη μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας στον πληθυσμό αυτό. Ο ρόλος τους στη HFpEF παραμένει υπό διερεύνηση καθώς οι περισσότερες κλινικές μελέτες δεν κατόρθωσαν να αποδείξουν την αποτελεσματικότητά τους σε αυτούς τους ασθενείς. Σφάλματα στον σχεδιασμό και τη διεξαγωγή των μελετών αυτών σε συνδυασμό με τα συμπεράσματα μετααναλύσεών τους συνηγορούν υπέρ της ένταξής τους στη θεραπεία όλων των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια ανεξαρτήτως του κλάσματος εξώθησης.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: καρδιακή ανεπάρκεια, διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΗFrEF: ΤΟ ΧΡΟΝΙΚΟ ΤΗΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) ορίζεται ως κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από τυπικά συμπτώματα (δύσπνοια, κόπωση, οίδημα σφυρών) και σημεία (διάταση σφαγίτιδων, τριζόντες, 3^{ος}, 4^{ος} καρδιακός τόνος) και οφείλεται σε δομική ή/και λειτουργική ανωμαλία του μυοκαρδίου με αποτέλεσμα την αύξηση των ενδοκαρδιακών πιέσεων και/ή την ανεπαρκή παροχή στην ηρεμία και/ή στην άσκηση¹.

Η διάγνωση της ΚΑ έγινε συνώνυμη με την παρουσία μειωμένου κλάσματος εξώθησης (ΚΕ), κυρίως λόγω μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, οι οποίες χρησιμοποιούσαν ως κριτήριο αποκλεισμού μία ανώτερη τιμή ΚΕ². Ωστόσο με την ευρεία διάδοση μεθόδων μη επεμβατικής εκτίμησης του ΚΕ προέκυψαν αδιαμφισβήτητα επιδημιολογικά δεδομένα που αποκάλυψαν την πραγματική έκταση του συνδρόμου της HFpEF και αποδείχθηκε εντέλει ότι αφορά σχεδόν το ήμισυ των ασθενών με ΚΑ και

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Μονάδα Υπέρτασης, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»

✉ **Αλληλογραφία:** Δ. Κωνσταντινίδης, Μονάδα Υπέρτασης • Βασ. Σοφίας 108 • ΤΚ 11527 • Τηλ.: 213-2088386 • Fax: 213-2089522
• E-mail: kon_dimitris@hotmail.com

οι οποίοι διέτρεχαν εξίσου σημαντικά αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας ή θανάτου^{3,4}.

Η αναγνώριση της σημασίας του συνδρόμου της HFpEF συνοδεύτηκε από μελέτες για τη διερεύνησή του, με την ονοματολογία να εξελίσσεται αναλόγως. Λόγω της παρατηρούμενης προς τα αριστερά μετατόπισης της καμπύλης όγκου/πίεσης της αριστερής (AP) κοιλίας που υποδήλωνε διαταραχή της διαστολικής λειτουργίας, το σύνδρομο ονομάστηκε αρχικά διαστολική ΚΑ. Ο χαρακτηρισμός της ΚΑ ως συστολικής και διαστολικής έγινε εύκολα δημοφιλής καθώς διαχώριζε τους ασθενείς με ΚΑ σε δύο υποπληθυσμούς με κριτήριο τον βασικό υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό. Στην πορεία όμως, από μελέτες πληθυσμού έγινε σαφές ότι οι ασθενείς με «*συστολική ΚΑ*» ήταν πιθανότερο να παρουσιάζουν διαστολική δυσλειτουργία σε σχέση με τους ασθενείς με «*διαστολική ΚΑ*». Ταυτόχρονα παρατηρήθηκε ότι η διαστολική δυσλειτουργία αφορά μεγάλο ποσοστό ηλικιωμένων απουσία ΚΑ⁵. Ως εκ τούτου, η «*διαστολική ΚΑ*» μετονομάστηκε σε «*ΚΑ με φυσιολογική συστολική λειτουργία*», όρος που δεν υπαινίσσεται υποκείμενη παθοφυσιολογία. Σύντομα όμως φάνηκε ότι παρά τη διατήρηση της λειτουργίας αντλίας της AP κοιλίας η **μυοκαρδιακή συστατικότητα δεν παραμένει φυσιολογική (τουλάχιστον στον επιμήκη άξονα)**⁶⁻⁸, με αποτέλεσμα την υιοθέτηση του όρου «*ΚΑ με φυσιολογικό ΚΕ*»⁹.

Ο προσδιορισμός του «*φυσιολογικού*» εύρους τιμών του ΚΕ παρέμεινε αιτία διαμάχης, καθώς το ΚΕ είναι μια συνεχόμενη μεταβλητή με κανονική κατανομή στον γενικό πληθυσμό – μια κατανομή που μεταβάλλεται ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Μεγάλες κλινικές μελέτες χρησιμοποίησαν ως ανώτερη τιμή ορισμού του ΚΕ ως μειωμένου το 40% ενώ οι κατευθυντήριες οδηγίες της ΚΑ όριζαν ως φυσιολογική τιμή του ΚΕ το 50% με αποτέλεσμα να δημιουργείται μια τρίτη υποομάδα ασθενών με ΚΕ μεταξύ 40%-50%. Οι ερευνητές της μελέτης CHARM αναφέρθηκαν πρώτοι στην ΚΑ με «*διατηρημένο ΚΕ*» εντάσσοντας στην κατηγορία αυτή το σύνολο των ασθενών με ΚΑ >40%. Ο όρος υιοθετήθηκε και χρησιμοποιήθηκε με όριο άλλοτε το 40% ή 45% σε διάφορες μελέτες έως ότου ορίστηκε διεθνώς στο 50%^{2,9-11}.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η ΚΑ αποτελεί βασικό παράγοντα καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως^{1,12,13}, με

πτωχή πρόγνωση και 5ετή θνητότητα >50%. Η επίπτωσή της αυξάνεται με την ηλικία από <1% στις ηλικίες <55 ετών σε >10% σε ηλικία >70 ετών. Η HFpEF αποτελεί αδρά το 50% του συνόλου των περιπτώσεων ΚΑ, με εξίσου δυσμενή πρόγνωση με τη HFrEF (σε αντίθεση με τον καλοήγη χαρακτήρα που της αποδιδόταν παλαιότερα¹⁴) και αναμένεται να αποτελέσει την κυρίαρχη μορφή ΚΑ στο εγγύς μέλλον.

Η επίπτωσή της αυξάνεται σταθερά τις τελευταίες δυο δεκαετίες, γεγονός που οφείλεται στη γήρανση του πληθυσμού, στην αύξηση των συννοσηροτήτων που αποτελούν παράγοντα κινδύνου για HFpEF αλλά και στον υψηλότερο βαθμό κλινικής υποψίας και ακρίβειας των χρησιμοποιούμενων διαγνωστικών μεθόδων.

Αξιοσημείωτο είναι το ότι παρά την όμοια κακή πρόγνωση, τα αίτια θανάτου διαφέρουν σε σχέση με τη HFrEF, καθώς οι πάσχοντες από HFpEF αποβιώνουν συχνότερα από μη καρδιαγγειακά αίτια. Ταυτόχρονα, οι ασθενείς με HFpEF αναφέρουν πτωχότερη ποιότητα ζωής συγκριτικά με τη HFrEF όπως αυτή αξιολογείται από ερωτηματολόγια όπως KCCQ, φαινόμενο που επιτείνεται από μη καρδιαγγειακές συννοσηρότητες που απαντούν σε αυτόν τον πληθυσμό όπως ΣΔ 2, ΧΝΝ και παχυσαρκία¹⁵.

Η HFpEF αφορά συχνότερα τις γυναίκες, με αναλογία έως 2:1 σύμφωνα με τη μελέτη Olmsted¹⁶. Ο διά βίου κίνδυνος εμφάνισης HFpEF είναι παρόμοιος μεταξύ των δύο φύλων, ωστόσο οι γυναίκες εμφανίζουν χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης HFrEF. Συννοσηρότητες που αποτελούν ταυτοποιημένους προδιαθεσικούς παράγοντες για HFpEF μπορεί να επηρεάζουν διαφορετικά τα δύο φύλα: π.χ. λόγω μικρότερης αγγειακής κοίτης και διαστολικών εφεδρειών, η υπέρταση στις γυναίκες προδιαθέτει ευκολότερα σε αρτηριακή σκληρία και συγκεντρική υπερτροφία της AP κοιλίας. Παράλληλα η ενδοθηλιακή φλεγμονή και η μικροαγγειακή δυσλειτουργία που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της HFpEF ενδεχομένως ευνοούνται από παράγοντες κινδύνου απαντώμενους συχνότερα στο θήλυ φύλο όπως τα αυτοάνοσα νοσήματα, η μυοκαρδιοπάθεια της κύησης και της λοχείας και το σύνδρομο Takotsubo¹⁵.

Η πρόγνωση είναι παρόμοια για τα δύο φύλα. Ενδιαφέρον, ωστόσο, προκαλεί το γεγονός ότι φαρμακευτικοί παράγοντες που μελετήθηκαν σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες για την αντιμετώπιση της HFpEF όπως η καντεσαρτάνη, η σπιρονολακτό-

νη, ο συνδυασμός σακουμπιτριλίου/βαλσαρτάνης, φαίνεται να προσφέρουν όφελος σε μεγαλύτερο εύρος τιμών ΚΕ στις γυναίκες έναντι των ανδρών¹⁷, θέτοντας υπό αμφισβήτηση το κατώτερο όριο του ΚΕ που χρησιμοποιείται για τον ορισμό της HFpEF, υποδηλώνοντας ενδεχομένως την ανάγκη για θέσπιση υψηλότερων ορίων για το θήλυ φύλο, τους ηλικιωμένους και κάποιες φυλές/εθνικότητες¹⁸.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ/ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για HFpEF με επιπολασμό σε αυτούς τους ασθενείς 55%-90%¹⁹⁻²¹ και η ρύθμισή της έχει θεμελιώδη ρόλο στη διαχείρισή τους. Η ΑΥ προκαλεί υπερτροφία της ΑΡ κοιλίας (LVH), διαστολική δυσλειτουργία και ίνωση, διάταση του ΑΡ κόλπου, μικρο- και μακροαγγειακή σκλήρυνση, μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθογένεια της HFpEF.

Η LVH αν και μπορεί να ενισχύσει τη διάγνωση της HFpEF δεν είναι παθογνωμονική και απουσιάζει σχεδόν στα 3/4 των ασθενών^{22,23}. Παρά το ότι σε υπερτασικούς ασθενείς (με ή χωρίς HFpEF) μπορεί να παρατηρηθούν διάφορα πρότυπα αναδιαμόρφωσης και υπερτροφίας, η συγκεντρική LVH αποτελεί το αρχέτυπο της HFpEF. Λόγω χρήσης του ΚΕ για την ταξινόμηση της ΚΑ, η παρουσία LVH μπορεί να αποτελέσει συγχυτικό παράγοντα, καθώς στη συγκεντρική υπερτροφία το ΚΕ μπορεί να εμφανίζεται αυξημένο λόγω μείωσης του τελοδιαστολικού όγκου της κοιλότητας της ΑΡ κοιλίας²⁴.

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου για HFpEF αλλά και ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνητότητας, νοσηλειών και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ)²⁵ με υψηλή επίπτωση στον πληθυσμό αυτό. Παράλληλα, η HFpEF αποτελεί η ίδια παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη ΚΜ. Η διάγνωση της HFpEF παρουσία ΚΜ μπορεί να αποτελέσει πρόκληση καθώς οι δύο παθήσεις μοιράζονται κοινά κλινικά συμπτώματα και υψηλές τιμές Β-νατριουρητικών πεπτιδίων.

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί παράγοντα κινδύνου και συνήθη συννοσηρότητα, καθώς προσβάλλει περίπου το 1/3 των ασθενών με HFpEF²⁶. Στη μελέτη CHARM, 40% των ασθενών με HFpEF είχαν ΣΔ2 και 22% ήταν προδιαβητικοί²⁷. Το οξειδωτικό στρες, η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα NO, η ενδοθηλιακή φλεγμονή και δυσλειτουργία διαδρα-

ματίζουν κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της HFpEF και ενισχύονται παρουσία ΣΔ.

Περίπου το 80% των ασθενών με HFpEF είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Από τα δεδομένα 4 μεγάλων μελετών κοόρτης (Cardiovascular Health Study, PREVEND, Framingham Heart Study MESA) φάνηκε ότι κάθε αύξηση του δείκτη μάζας σώματος (BMI) κατά 1 τυπική απόκλιση συσχετίστηκε με αύξηση της επίπτωσης της HFpEF κατά 34%^{28,29}.

Έναν υποπληθυσμό ασθενών υψηλού κινδύνου αποτελούν οι ασθενείς με συνυπάρχουσα χρόνια νεφρική νόσο (XNN), η επίπτωση της οποίας ποικίλλει μεταξύ 26%-49%³⁰. Αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα και η έκπτωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας και νοσηλειών³¹. Η αλληλεπίδραση μεταξύ καρδιάς και νεφρών όπως αποτυπώνεται στο καρδιονεφρικό σύνδρομο διαμεσολαβείται από πολλούς μηχανισμούς. Η αύξηση της πίεσης στον ΔΕ κόλπο λόγω κατακράτησης νατρίου και υγρών, η επαγόμενη από νεφρική δυσλειτουργία αναιμία, η παρουσία ουραιμικών τοξινών, η διέγερση του νευροορμονικού άξονα αποτελούν, συνοπτικά, τους μηχανισμούς με τους οποίους η νεφρική δυσλειτουργία επηρεάζει την καρδιακή λειτουργία ενώ, αντίστροφα, η πτωχή νεφρική άρδευση λόγω χαμηλού όγκου παλμού και η υψηλή κεντρική φλεβική πίεση που συνεπάγονται οι υψηλές πιέσεις των ΔΕ κοιλοτήτων προκαλούν και επιτείνουν τη νεφρική δυσλειτουργία.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της HFpEF αποτελεί κλινική πρόκληση, ιδίως στα προωμότερα στάδια του συνδρόμου. Συμπτώματα όπως η δύσπνοια, η ορθόπνοια, ο νυχτερινός βήχας, η κακή ανοχή στην άσκηση, η κόπωση, τα οιδήματα κάτω άκρων σε συνδυασμό με σημεία (διάταση σφαιγγιδίων, ηπατοσφαιγγιδικό σημείο, ακουστός 3^{ος} καρδιακός τόνος, παρεκτόπιση της καρδιακής ώσης, καρδιακό φύσημα), αποτελούν ενδείξεις HFpEF. Τα παραπάνω αποτελούν μη ειδικά ευρήματα και μπορεί να οφείλονται σε συννοσηρότητες (παχυσαρκία, υπέρταση, υπνική άπνοια) οι οποίες με τη σειρά τους συμβάλλουν στην εμφάνιση δομικών ή λειτουργικών μυοκαρδιακών μεταβολών, που αποτελούν το υπόστρωμα για την εμφάνιση της HFpEF. Στους ασθενείς με δύσπνοια προσπαθείας, η αντικειμενική διαπίστωση της μειωμένης ανοχής στην άσκηση γίνεται με εξετάσεις

όπως η καρδιο-αναπνευστική δοκιμασία κόπωσης και η εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης, οι οποίες όμως δεν εξασφαλίζουν τη διάγνωση του συνδρόμου. Η περαιτέρω διερεύνηση περιλαμβάνει ηλεκτροκαρδιογράφημα, όπου ένα πλήρως φυσιολογικό καθιστά τη διάγνωση λιγότερο πιθανή, ενώ πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν αρρυθμιολογικές διαταραχές (συνήθως ΚΜ), διαταραχές ενδοκοιλιακής αγωγής, δείκτες υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, επάρματα Q (ενδεικτικά προηγηθέντος εμφράγματος). Η ακτινογραφία θώρακος συμβάλλει στην διαφοροδιάγνωση άλλων αιτιών δύσπνοιας (πνευμονοπάθειες) και την ανάδειξη επίτασης της βρογχοαγγειακής σκιαγράφησης των πνευμονικών πυλών και του αυξημένου καρδιοθωρακικού δείκτη.

Στον εργαστηριακό έλεγχο, εκτός από το βασικό βιοχημικό πάνελ για τον έλεγχο της νεφρικής, ηπατικής και θυρεοειδικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών, των δεικτών αναιμίας, ιδιαίτερη θέση έχουν τα νατριουρητικά πεπτίδια³². Συγκέντρωση στο πλάσμα για το Β-νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) <35 pg/mL και για το προΒ- νατριουρητικό πεπτίδιο (NT-proBNP) <125 pg/mL υπό φλεβοκομβικό ρυθμό καθώς και τιμές <105 pg/mL και <365 pg/mL αντίστοιχα υπό ΚΜ, καθιστούν τη διάγνωση μη πιθανή.

Το υπερηχογράφημα καρδιάς είναι θεμελιώδους σημασίας στη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας και στη διαφοροδιάγνωση από στεφανιαία νόσο, μυοκαρδιοπάθειες, συμπιεστική περικαρδίτιδα. Εκτιμώνται το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, οι διαστάσεις των κοιλοτήτων, το πάχος των τοιχωμάτων, οι τμηματικές διαταραχές πάχυνσης και συσταλτικότητας, η διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας, η βαλβιδική λειτουργία, η πνευμονική πίεση και το περικάρδιο. Ενδεικτικά ευρήματα της HFpEF αποτελούν η συγκεντρική αναδιαμόρφωση ή/και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (LVMI ≥ 115 g/m² στους άνδρες και LVMI ≥ 95 g/m² στις γυναίκες) καθώς και η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (LAVI >32 mL/m² υπό φλεβοκομβικό ρυθμό και LAVI >40 mL/m² υπό κολπική μαρμαρυγή, E >90 cm/s, e' <9 cm/s, E/e' >9, >2,8 m/s) (Πίνακας 1)³³. Στις περιπτώσεις που η διάγνωση παραμένει αμφίβολη συνιστάται η χρήση περαιτέρω δοκιμασιών, όπως του διαστολικού stress test (πραγματοποιείται με τη χρήση υπερήχου καρδιάς και ποδηλάτου για άσκηση σε ημι-

Πίνακας 1. Δομικά, λειτουργικά και εργαστηριακά ευρήματα υπέρ της παρουσίας διαστολικής δυσλειτουργίας και αυξημένων πιέσεων πλήρωσης της ΑΡ κοιλίας.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	Παθολογικές Τιμές
LVMI RWT	≥ 95 g/m ² (γυναίκες), ≥ 115 g/m ² (άνδρες) >0,42
LAVI	>34 mL/m ² (υπό φλεβοκομβικό ρυθμό)
E/e' (στην ηρεμία)	>9
NT-proBNP BNP	>125 pg/mL (υπό φλεβοκομβικό ρυθμό)/ >365 pg/mL (υπό κολπική μαρμαρυγή) >35 pg/mL (υπό φλεβοκομβικό ρυθμό)/ >105 pg/mL (υπό κολπική μαρμαρυγή)
PASP TR V (στην ηρεμία)	>35 mmHg >2,8 m/s

ύπια θέση κατά την οποία καταγράφονται ιδίως οι δείκτες διαστολικής λειτουργίας, E/e' ≥ 15 , μέγιστη ταχύτητα ανεπάρκειας τριγλώχινας >3,4 m/s) και του καθετηριασμού των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων (όπου επιβεβαιώνεται η διάγνωση της HFpEF με τη μέτρηση πίεσης ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών ≥ 15 mmHg στην ηρεμία ή ≥ 25 mmHg στην άσκηση ή τελοδιαστολική πίεση αριστερής κοιλίας ≥ 16 mmHg στην ηρεμία)³³.

Στους πίνακες 2 και 3^{34,33,35} παρατίθενται οι δύο διαγνωστικοί αλγόριθμοι που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της HFpEF. Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες και οι δύο αλγόριθμοι αποδίδουν τους ύποπτους ασθενείς για HFpEF, ως ενδιάμεσης πιθανότητας σε ικανοποιητικό ποσοστό. Παρά ταύτα λόγω περιορισμών (ανάλογα με τον αλγόριθμο που χρησιμοποιείται, διαφορετικοί ασθενείς θα παραπεμφθούν για περαιτέρω εξετάσεις ή θα διαγνωστούν με HFpEF, ενώ ενδεχομένως δεν είναι πάντα εφικτή η πρόσβαση σε όλες τις ενδεδειγμένες εξετάσεις) συνιστάται μια πιο απλοποιημένη και ρεαλιστική προσέγγιση, όπου το ιστορικό και η κλινική εξέταση παίζουν σημαντικό ρόλο. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ειδικότητα είναι υψηλή και στους δύο αλγόριθμους, αλλά η ευαισθησία είναι μεγαλύτερη στον αλγόριθμο H2FPEF³⁶. Έτσι σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές (ESC 2021) και Αμερικανικές (ACC/AHA/HFSA 2022) Κατευθυντήριες Οδηγίες η διαγνωστική προσέγγιση είναι όμοια (Πίνακας 4), λαμβάνοντας υπόψη το διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και τη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας^{37,35}.

Πίνακας 2. Ο διαγνωστικός αλγόριθμος HFA-PEFF – Υπολογισμός HFA-PEFF score.

P	1 ^ο Βήμα – Αρχική εκτίμηση	<ul style="list-style-type: none"> • Συμπτώματα / Σημεία καρδιακής ανεπάρκειας • Παράγοντες κινδύνου / <u>Συννοσηρότητες</u> • Ηλεκτροκαρδιογράφημα • Βασική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη • <u>Νατριουρητικά</u> πεπτιδία • Εργομετρία (βλεπτή δοκιμασία βάδισης ή <u>Καρδιοαναπνευστική</u> δοκιμασία κόπωσης)
E	2 ^ο Βήμα – Διαγνωστικές δοκιμασίες	<ul style="list-style-type: none"> • Λεπτομερής υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη • <u>Νατριουρητικά</u> πεπτιδία
F1	3 ^ο Βήμα – Προχωρημένες διαγνωστικές εξετάσεις	<ul style="list-style-type: none"> • Υπερηχοκαρδιογραφική δοκιμασία φόρτισης • Επεμβατικές μετρήσεις <u>αιμοδυναμικών</u> παραμέτρων
F2	4 ^ο Βήμα – Αιτιολογική διερεύνηση	<ul style="list-style-type: none"> • Μαγνητική τομογραφία καρδιάς • Βιοψία καρδιακού μυός • CT/PET • Γονιδιακός έλεγχος • Εξειδικευμένος εργαστηριακός έλεγχος

Κριτήρια	Λειτουργικά	Μορφολογικά	Βιοδείκτες (SR)	Βιοδείκτες (AF)
Μείζονα	e' MKΔ<7 cm/s ή e' πλάγιο<10 cm/s ή E/e'≥15 ή TR ταχύτητα >2,8 m/s (PASP>35 mmHg)	LAVI >34 mL/m ² ή LVMI ≥149/122 g/m ² (A/Γ) και RWT>0,42	NT-proBNP >220 pg/mL ή BNP >80 pg/mL	NT-proBNP >660 pg/mL ή BNP >240 pg/mL
Ελάσσονα	E/e 9-14 ή GLS<16%	LAVI 29-34 mL/m ² ή LVMI >115/95 g/m ² (A/Γ) ή RWT>0,42 ή Πάχος τοιχωμάτων ≥12 mm	NT-proBNP 125- 220 pg/mL ή BNP 35-80 pg/mL	NT-proBNP 365- 660 pg/mL ή BNP 105-240 pg/mL
Μείζονα κριτήρια		≥ 5 points: HFrEF		
Ελάσσονα κριτήρια		2-4 points: Υπερηχοκαρδιογραφική δοκιμασία φόρτισης ή Επεμβατική μέτρηση <u>αιμοδυναμικών</u> παραμέτρων		

SR: Φλεβοκομβικός ρυθμός, AF: κοιλική μαρμαρυγή

ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΤΟ ΠΕΔΙΟ ΤΗΣ HFpEF

Αρκετές κλινικές τυχαιοποιημένες μελέτες-ορόσημα έχουν αποδείξει την αξία των ARBs/ACEis, MRAs και των β-αναστολέων στη μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας στη HFpEF. Κοινό χαρακτηριστικό τους αποτελεί η καταστολή του νευροορμονικού άξονα, που παίζει πρωταρχικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ΑΥ, την καρδιακή υπερχροφία, αναδιαμόρφωση και ίνωση. Ωστόσο όλες σχεδόν οι μελέτες που προσπάθησαν να διερευνήσουν την πιθανή επέκταση του θεραπευτικού οφέλους τους στους ασθενείς με HFpEF απέτυχαν, έστω και οριακά, να κατακτήσουν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο τους, γεγονός που προκαλεί έκπληξη δεδομένης της σημασίας που θεωρείται ότι έχει η ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης στην εκδήλωση της HFpEF. Έχουν αναγνωριστεί αρκετά αδύναμα σημεία των μελετών αυ-

τών, τα οποία πιθανώς εξηγούν τα απογοητευτικά αποτελέσματά τους.

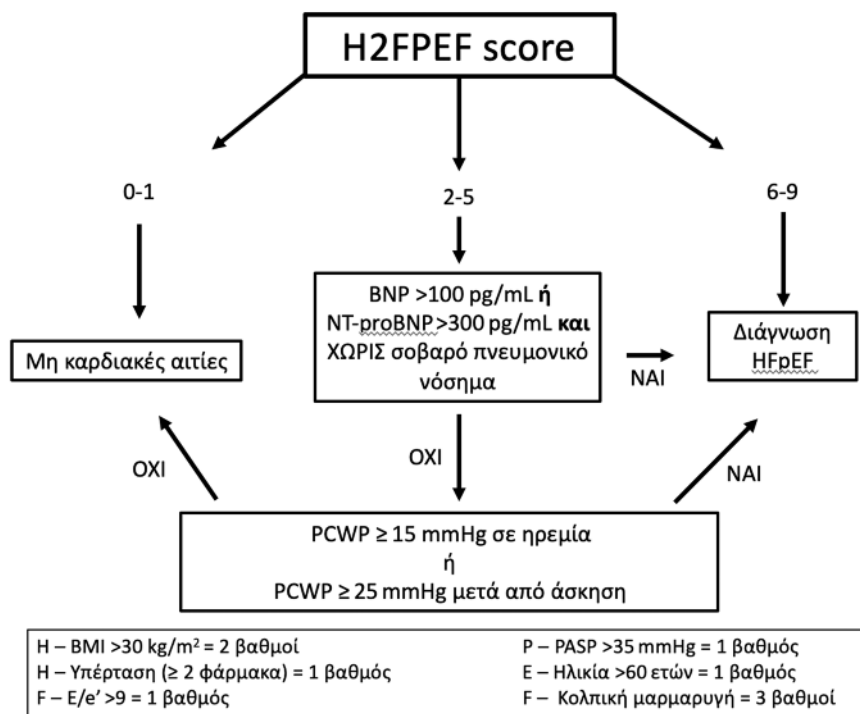
Ακολούθως γίνεται μία σύντομη ανασκόπηση των σημαντικότερων μελετών.

Αναστολείς συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου τύπου 2 (SGLT2i)

Οι αναστολείς SGLT2 αποτελούν την πρώτη κατηγορία φαρμάκων που εντάχθηκαν στις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της HFpEF. Η εμπαγλιφλοζίνη και η δαπαγλιφλοζίνη απέδειξαν τον ρόλο τους στη μείωση των σχετιζόμενων με απορρόθμιση ΚΑ νοσηλειών σε δυο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, EMPEROR-Preserved και DELIVER, αντίστοιχα.

Στη μελέτη **EMPEROR-Preserved**, ερευνηθήκε η δράση της εμπαγλιφλοζίνης έναντι εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με ΚΑ ≥40%. Προϋπόθεση για

Πίνακας 3. Ο διαγνωστικός αλγόριθμος Η2FPEF.

Πίνακας 4. Η2FPEF SCORE³⁸.

	Clinical Variable	Values	Points
H ₂	Heavy	Body mass index > 30 kg/m ²	2
	Hypertensive	2 or more antihypertensive medicines	1
F	Atrial Fibrillation	Paroxysmal or Persistent	3
P	Pulmonary Hypertension	Doppler Echocardiographic estimated Pulmonary Artery Systolic Pressure > 35 mmHg	1
E	Elder	Age > 60 years	1
F	Filling Pressure	Doppler Echocardiographic E/e' > 9	1
H₂FPEF score			Sum (0-9)
Total Points 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9			
Probability of HFpEF 0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7 0.8 0.9 0.95			

την ένταξη στη μελέτη ήταν τα υψηλά επίπεδα NT-pro-BNP. Η εμπαγλιφλοζίνη μείωσε το πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο της καρδιαγγειακής θνητότητας και της πρώτης νοσηλείας λόγω απορρύθμισης ΚΑ [(HR) 0,79, 95% (CI) 0,69–0,90; $P < ,001$], μειώνοντας τον κίνδυνο νοσηλείας λόγω ΚΑ, τόσο για το πρώτο συμβάν όσο και για επόμενα. Ο συνολικός αριθμός νοσηλειών λόγω ΚΑ ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης [(HR) 0,79, 95% (CI) 0,69–0,90; $P < ,001$] όπως και ο ρυθμός έκπτωσης του eGFR ($-1,25$ vs. $-2,62$ ml/λεπτό/1,73 m² ετησίως, $P < 0,001$), τα οποία ορίστηκαν ως δευτερογενή καταληκτικά σημεία της μελέτης.

Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν και από τη μελέτη DELIVER. Ο προστατευτικός ρόλος της δαπαγλιφλοζίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου ως προς το σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο της καρδιαγγειακής θνητότητας και της επιδείνωσης της ΚΑ παρέμεινε σταθερός, ανεξαρτήτως της παρουσίας ΣΔ 2, της έναρξης της αγωγής κατά τη διάρκεια ή μετά από νοσηλεία λόγω απορρύθμισης ΚΑ και του κλάσματος εξώθησης (HR 0,82, 95% CI 0,73–0,92; $P < 0,001$). Και εδώ, όπως και στην EMPEROR-Preserved το αποτέλεσμα οφείλεται στον προστατευτικό ρόλο της δαπαγλιφλοζίνης στην επιδείνωση της ΚΑ χωρίς να επηρεάζει ωστόσο την καρδιαγγειακή θνητότητα³⁹.

Ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ARBs)

Στη μελέτη CHARM οι συμμετέχοντες ομαδοποιήθηκαν σε τρία σκέλη: ασθενείς με ΚΕ < 40% οι οποίοι είτε λάμβαναν παράλληλα με την καντεσαρτάνη ή το εικονικό φάρμακο την ενδεδειγμένη θεραπεία με AMEA (CHARM-Added) είτε όχι λόγω δυσανεξίας σε αυτή την κατηγορία (CHARM-Alternative) και ασθενείς με ΚΕ > 40% (CHARM-Preserved)⁴⁰. Στο τρίτο σκέλος εντάχθηκαν 3.023 ασθενείς εκ των οποίων 65% είχε ΚΕ > 50%. Η μελέτη θεωρήθηκε ουδέτερη καθώς δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση των καρδιαγγειακών θανάτων και του πρώτου επεισοδίου νοσηλείας λόγω απορρύθμισης ΚΑ, που αποτελούσαν το σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο της. Ωστόσο παρατηρήθηκε πτωτική τάση των νοσηλειών λόγω ΚΑ στην ομάδα που έλαβε καντεσαρτάνη [(HR) 0,85, 95% (CI) 0,72–1,01, $P = 0,072$). Από άποψη σχεδιασμού, υπήρξε εκτεταμένη μη τυχαιοποιημένη χρήση αναστολέων μετατρεπτικού ενζύ-

μου (ACEis, 20%), που σε συνδυασμό με το υψηλό ποσοστό αυτόβουλης διακοπής του ορισμένου φαρμάκου μελέτης άμβλυναν τη διαφορά που θα μπορούσε να προκύψει από τη χρήση της καντεσαρτάνης. Σε αναλύσεις μετά από προσαρμογή διαφόρων συμμεταβλητών προέκυψαν συμπεράσματα ελαφρώς ευνοϊκότερα για την καντεσαρτάνη τόσο όσον αφορά το πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο (HR=86, 95% CI 0,74–1,00, $P=0,051$) όσο και ξεχωριστά τις νοσηλείες λόγω ΚΑ (HR=0,84, 95% CI 0,70–1,00, $P=0,047$). Αν αξιολογηθεί το σύνολο των επεισοδίων νοσηλείας αντί μόνο για το πρώτο επεισόδιο, τότε η μείωση που παρατηρείται στο σύνθετο καταληκτικό σημείο των καρδιαγγειακών θανάτων και των υποτροπιάζουσών νοσηλειών λόγω ΚΑ γίνεται στατιστικά σημαντική (HR=0,75, 95% CI 0,62–0,91, $P=0,003$). Τα αποτελέσματα της μελέτης CHARM ήταν εξίσου ενθαρρυντικά για όλο το φάσμα του ΚΕ στην ΚΑ⁴¹.

Η μελέτη I-PRESERVE διερεύνησε την επίδραση της ιβεσαρτάνης έναντι εικονικού φαρμάκου σε 4.133 ασθενείς με HFpEF, για την οποία χρησιμοποιήθηκε ως όριο το ΚΕ > 45%. Η μη τυχαιοποιημένη χρήση φαρμακευτικής αγωγής έφτασε το 40% για τους ACEis, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να αξιολογηθεί η αμιγής επίδραση της ιβεσαρτάνης, ενώ παρατηρήθηκε υψηλό ποσοστό διακοπής του χορηγούμενου φαρμάκου (34%). Το σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο εδώ ήταν ο θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας και οι καρδιαγγειακές αιτιολογίας νοσηλείες (λόγω ΑΕΕ, OEM, ΚΑ, ασταθούς στηθάγχης ή αρρυθμιών) δυσχεραίνοντας τη σύγκριση των αποτελεσμάτων με αντίστοιχων μελετών, ενώ δεν έγιναν αναλύσεις ύστερα από προσαρμογή⁴².

Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου (ACEis)

Η πρώτη μελέτη που αφορούσε τους ACEis αξιολόγησε την περινδοπρίλη σε ηλικιωμένους με χρόνια ΚΑ (PEP-CHF). 852 ασθενείς ηλικίας 70 ετών και άνω έλαβαν κατόπιν τυχαιοποίησης 4 mg περινδοπρίλης ή εικονικό φάρμακο και παρακολούθηθηκαν για 2,1 έτη. Η διάγνωση της ΚΑ βασίστηκε σε κλινικά και υπερηχοκαρδιογραφικά κριτήρια, στη χρήση διουρητικής αγωγής καθώς και στο ιστορικό νοσηλειών λόγω ΚΑ. Ως κριτήριο αποκλεισμού και διατηρημένης συστολικής λειτουργίας χρησιμοποιήθηκε αντί του ΚΕ ο δείκτης τοιχωματικής κίνησης της ΑΡ κοιλίας (WMI < 1,4).

Κατά τη διάρκεια της μελέτης παρατηρήθηκε ευρεία open-label χρήση ACEis, η οποία κατά τη λήξη της μελέτης αφορούσε το 35% των ασθενών που ελάμβαναν περινδοπρίλη και το 37% των ασθενών που είχαν τυχαιοποιηθεί στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ελαχιστοποιώντας τη μετρήσιμη επίδραση της περινδοπρίλης. Σημαντικό ποσοστό ασθενών διέκοψε πρόωρα τη χορηγούμενη αγωγή, ενώ παράλληλα ο ρυθμός των συμβαμάτων αποδείχθηκε χαμηλότερος του αναμενόμενου. Λόγω προβλεπόμενης έλλειψης στατιστικής ισχύος η στρατολόγηση ασθενών διεκόπη πρόωμα. Παρ' όλα αυτά, από τα δεδομένα που συλλέχθηκαν φάνηκε μια οριακά στατιστικά σημαντική μείωση στο πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο (σύνολο καρδιαγγειακών θανάτων και νοσηλειών λόγω ΚΑ), εύρημα οφειλόμενο στο προκαθορισμένο δευτερογενές καταληκτικό σημείο των νοσηλειών λόγω ΚΑ, που ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα της περινδοπρίλης⁴³.

Αναστολέας νεπριλυσίνης – υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ARNi)

Η μελέτη **PARAGON-HF** ήταν μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού βαλσαρτάνης με αναστολέα της νεπριλυσίνης έναντι μόνης της βαλσαρτάνης σε 4.822 ασθενείς ηλικίας >50 ετών με $KE \geq 45\%$ (κατά μέσο όρο 58%). Παρά το ότι η μείωση των καρδιαγγειακών θανάτων και των νοσηλειών λόγω ΚΑ που αποτελούσε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο δεν έφτασε το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ($RR=0,87$, 95% CI 0,75–1,01, $P=0,06$), παρατηρήθηκε μια οριακά στατιστικά σημαντική μείωση του αριθμού των νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ($RR=0,85$, 95% CI 0,72–1,00, $P=0,056$)⁴⁴. Από την ανάλυση προκαθορισμένων υποομάδων προέκυψε ότι το όφελος ήταν μεγαλύτερο για τους ασθενείς με $KA < 57\%$ καθώς επίσης και για τις γυναίκες ($RR=0,78$, 95% CI = 0,64–0,95 και $RR=0,73$, 95% CI 0,59–0,90 αντίστοιχα), για τις οποίες επεκτείνεται σε υψηλότερες τιμές KE σε σχέση με τους άνδρες⁴⁵.

Στη μελέτη **PARALLAX** αξιολογήθηκε η δράση του συνδυασμού σακουμπιπριλίνης/βαλσαρτάνης έναντι της βαλσαρτάνης, της εναλαπριλίνης ή έναντι εικονικού φαρμάκου. Η θεραπεία με σακουμπιπριλίνη/βαλσαρτάνη συσχετίστηκε με σημαντική μείωση των επιπέδων NT-proBNP 12 εβδομάδες μετά, χωρίς

όμως βελτίωση της φυσικής κατάστασης των ασθενών όπως αυτή αξιολογήθηκε με τη δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών (6MWT), της ποιότητας ζωής βάσει του ερωτηματολογίου KCCQ ή της ταξινόμησης NYHA στις 24 εβδομάδες⁴⁶.

Η πιθανή ανωτερότητα του συνδυασμού σακουμπιπριλίνης/βαλσαρτάνης έναντι της βαλσαρτάνης σε ασθενείς με HFpEF διερευνάται από πολλές μελέτες των οποίων τα αποτελέσματα αναμένονται: ενδεικτικά η μελέτη **PARAGLIDE-HF** αξιολογεί τις τιμές ορού του NT-proBNP, η μελέτη **PERSPECTIVE** εξετάζει το πιθανό όφελος του συνδυασμού στη γνωστική λειτουργία των ασθενών, ενώ η **ENCHANTMENT-HIV** την πιθανή επιπρόσθετη αξία σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV.

Ανταγωνιστές υποδοχέων αλδοστερόνης (MRAs)

Η μελέτη **TOPCAT** διερεύνησε τη δράση της σπιρονολακτόνης έναντι εικονικού φαρμάκου σε 3.445 ασθενείς με HFpEF και $KE \geq 45\%$, οι οποίοι στρατολογήθηκαν στις ΗΠΑ (51%), τη Ρωσία και τη Γεωργία (49%). Οι ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με αναστολείς του άξονα, β-αναστολείς και διουρητικά παρέμειναν στην αγωγή τους. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 3,3 έτη και ως πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο ορίστηκε το σύνολο των καρδιαγγειακών θανάτων, των νοσηλειών λόγω ΚΑ και των αποτραπέντων επεισοδίων καρδιακού θανάτου. Ο συνολικός ρυθμός συμβαμάτων ήταν χαμηλός (18,6% στην ομάδα που έλαβε σπιρονολακτόνη έναντι 20,4% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου), με αποτέλεσμα η διαφορά υπέρ της σπιρονολακτόνης να μην είναι στατιστικά σημαντική ($HR 0,89$, 95% CI 0,77–1,04, $P=0,14$).

Ωστόσο μεταξύ διαφορετικών γεωγραφικών περιοχών παρατηρήθηκαν εντυπωσιακά μεγάλες αποκλίσεις ως προς το πρωτογενές καταληκτικό σημείο. Η ένταξη των ασθενών έγινε με διαφορετικά κριτήρια, καθώς για τη διάγνωση της HFpEF στις ΗΠΑ χρησιμοποιήθηκε ευρέως η μέτρηση του NT-proBNP, ενώ αντίστοιχα στη Ρωσία και τη Γεωργία οι ερευνητές βασίστηκαν στο ιστορικό πρόσφατης νοσηλείας λόγω ΚΑ και την κλινική κρίση, τακτική που αύξησε το περιθώριο εσφαλμένης διάγνωσης. Ο ρυθμός συμβαμάτων ήταν σαφώς υψηλότερος ανάμεσα στους ασθενείς που εντάχθηκαν στις ΗΠΑ, τόσο για τη ομάδα της σπιρονολακτόνης όσο και του εικονικού φαρμάκου (27,3% και 31,8% αντίστοιχα, $HR 0,82$, 95% CI 0,69–0,98, $P=0,026$).

Αντιθέτως, στη Ρωσία και τη Γεωργία ήταν σημαντικά χαμηλότερος (9,3% έναντι 8,4% αντίστοιχα, HR 1,10, 95% CI 0,79–1,51, P=0,576), με τα συμβάματα στην ομάδα ελέγχου να προσεγγίζουν αυτά του υγιούς πληθυσμού⁴⁷. Τέλος, παρατηρήθηκαν μεγάλες διαφορές στη συγκέντρωση ορού της κανρενόνης, ενός μεταβολίτη της σπιρονολακτόνης, από τη μέτρηση της οποίας προέκυψε ότι στη Ρωσία και τη Γεωργία μεγάλο ποσοστό ασθενών τυχαιοποιημένων στην ομάδα της σπιρονολακτόνης δεν την έλαβε.

Παρά τα σφάλματα στη διεξαγωγή της μελέτης, η θεραπεία με σπιρονολακτόνη μείωσε σημαντικά τις νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας σε όλο το εύρος του υπό μελέτη πληθυσμού (HR 0,83, 95% CI 0,69–0,99, P=0,04). Στη διαστρωματοποιημένη ανάλυση ως προς το NT-proBNP η σπιρονολακτόνη μείωσε σημαντικά το σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτων λόγω καρδιαγγειακών συμβαμάτων και νοσηλειών λόγω ΚΑ (HR 0,65, 95% CI 0,49–0,87, P=0,003)⁴⁸, ενώ είναι ενδιαφέρον ότι το μεγαλύτερο όφελος αναμένεται σε χαμηλότερες τιμές του ΚΕ.

Παρά τα ενθαρρυντικά δεδομένα, ο ρόλος της σπιρονολακτόνης στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης μένει να διαλευκανθεί από εν εξελίξει μελέτες, όπως οι **SPIRIT-HF** και **SPIRIT-HFrEF**.

Η θέση των ανταγωνιστών των υποδοχέων αλδοστερόνης στις κατευθυντήριες οδηγίες για την καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια μειωμένο και με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αναμένεται να αναθεωρηθεί μετά την πρόσφατη παρουσίαση των αποτελεσμάτων της μελέτης **FINEARTS-HF**. Η μελέτη **FINEARTS-HF** διερεύνησε την αποτελεσματικότητα του μη στεροειδούς ανταγωνιστή των υποδοχέων αλατοκορτικοειδών, της φινερενόνης, στη μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου και των νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας σε 6.016 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν κατόπιν τυχαιοποίησης φινερενόνη (40 mg ή 20 mg αναλόγως του eGFR) έναντι εικονικού φαρμάκου. Κατά την ένταξή τους στη μελέτη, το 85% των ασθενών ελάμβανε θεραπεία με β-αποκλειστή, 36% με ACEi, 35% με ARBs, 8,5% με ARNi και 14% με SGLT2i. Η μελέτη πέτυχε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας υπέρ της φινερενόνης, αποτέλεσμα οφειλόμενο στη μείωση των νοσηλειών (RR=0,84, P=0,06), όχι της καρδιαγγειακής θνητότητας (HR 0,93; 95% CI, 0,78–1,11). Η υπερχαλιαιμία, αν και συχνότερη όπως αναμενόταν στην ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν φινερενό-

νη (0,5% έναντι 0,2%), δεν απέβη θανατηφόρα ενώ σε σύγκριση με δεδομένα της μελέτης TOPCAT, η φινερενόνη φαίνεται να έχει καλύτερο προφίλ ασφαλείας από τη σπιρονολακτόνη⁴⁹.

Β-αναστολείς

Τα δεδομένα για τον ρόλο των β-αναστολέων στους ασθενείς με HFrEF είναι λιγοστά, προέρχονται κυρίως από δευτερογενείς αναλύσεις μελετών και είναι συχνά αντικρουόμενα. Σημαντικό ποσοστό των ασθενών που εντάχθηκαν στις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες για τη HFrEF βρισκόταν υπό αγωγή με β-αναστολέα λόγω των συννοσηροτήτων τους (π.χ. ΑΥ, ΚΜ, ισχαιμική καρδιοπάθεια), με αποτέλεσμα ο σχεδιασμός μιας προοπτικής τυχαιοποιημένης μελέτης με τη χρήση εικονικού φαρμάκου έναντι κάποιου β-αναστολέα να καθίσταται πρακτικά ανέφικτη.

Αναλύσεις των I-Preserve και CHARM-PRESERVED υποδεικνύουν ότι η υψηλότερη καρδιακή συχνότητα ηρεμίας σε ασθενείς σε φλεβοκομβικό ρυθμό συσχετίζεται με πτωχότερη έκβαση ως προς την ολική καρδιαγγειακή θνητότητα και την ανάγκη νοσηλείας λόγω απορρύθμισης καρδιακής ανεπάρκειας, κάτι που ωστόσο δεν φάνηκε να ισχύει επί κολπικής μαρμαρυγής⁵⁰.

Από άποψη φυσιολογίας, η διαταραχή της μυοκαρδιακής χάλασης συνοδεύεται από μείωση του όγκου παλμού και αντισταθμιστικά από αύξηση της καρδιακής συχνότητας, η οποία επιτείνεται με διαφορετικούς μηχανισμούς (π.χ. δυσαντονομία) από τις συνήθεις συννοσηρότητες που απαντούν στους ασθενείς με HFrEF. Η ελάττωση της καρδιακής συχνότητας αναμένεται να βελτιώσει την πρώιμη διαστολική πλήρωση του σκληρού/υπερτροφικού μυοκαρδίου και να αυξήσει την αιμάτωσή του, μειώνοντας παράλληλα τις απαιτήσεις του σε οξυγόνο. Επιπλέον, δεδομένα από πειραματικά μοντέλα διαστολικής δυσλειτουργίας υποδεικνύουν ότι η μείωση της καρδιακής συχνότητας μπορεί να βελτιώσει και την κολποκοιλιακή σύζευξη⁵¹. Ωστόσο, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η επιβράδυνση της καρδιακής συχνότητας μπορεί να παρατείνει μόνο τη διάσταση χωρίς να επηρεάσει την πλήρωση της ΑΡ κοιλίας σε συνθήκες ηρεμίας. Επιπλέον, η παράταση τη διαστολικής πλήρωσης μπορεί να αυξήσει τον όγκο και τη διατοιχωματική πίεση των κοιλιών, το οποίο πιστοποιείται από τις αυξημένες τιμές νατριουρητικών πεπτιδίων ασθενών υπό αγωγή με β-αναστολέα⁵²,

γεγονός που μπορεί να επιτείνει τη συμπτωματολογία τους. Παράλληλα η χορήγηση β-αναστολέων επηρεάζει δυσμενώς τη χρονότροπη απάντηση ασθενών που χαρακτηρίζονται ούτως ή άλλως από περιορισμένες χρονότροπες εφεδρείες, περιορίζοντας ακόμα περισσότερο την (ήδη περιορισμένη) φυσική τους δραστηριότητα.

Η ασφάλεια και η βελτίωση της ποιότητας ζωής μετά από διακοπή της μακροχρόνιας αγωγής με β-αναστολείς σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου (OEM) και ΚΕ >40% ερευνηθήκε στην πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη μη κατωτερότητας **ABYSS**. Με τα παραπάνω δεδομένα και σε συνδυασμό με την πρόοδο στην αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συμβαμάτων, η ανάγκη χορήγησης β-αναστολέων πέραν του ενός έτους από το OEM απουσία άλλων ενδείξεων, έχει αμφισβητηθεί. Η μελέτη δεν κατόρθωσε να αποδείξει τη μη κατωτερότητα της διακοπής της αγωγής ούτε ως προς την ολική θνητότητα, τα μη θανατηφόρα OEM και ΑΕΕ και την ανάγκη νοσηλείας που ήταν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο αλλά ούτε και ως προς το δευτερογενές σημείο της, την ποιότητα ζωής των ασθενών, συνηγορώντας υπέρ της επ' αόριστον χορήγησής τους σε αυτήν την ομάδα ασθενών, ακόμα και απουσία καρδιακής ανεπάρκειας, αρρυθμιών ή μη ελεγχόμενης υπέρτασης.

Επί του παρόντος μόνο δύο κλινικές μελέτες έχουν διερευνήσει τον ρόλο των β-αναστολέων σε ασθενείς με HFpEF.

Η μελέτη **SENIORS** εξέτασε την επίδραση της νεμπιβολόλης σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΚΑ ανεξαρτήτως του ΚΕ⁵³. 2.128 ασθενείς ηλικίας ≥ 70 ετών με ιστορικό νοσηλείας λόγω απορρύθμισης ΚΑ εντός του προηγούμενου έτους ή με γνωστό ΚΕ $\leq 35\%$ τυχαιοποιήθηκαν σε δύο σκέλη (νεμπιβολόλη έναντι εικονικού φαρμάκου). Παρά το ότι η μελέτη κατόρθωσε να επιτύχει το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της (HR=0,86 για ΚΕ>35%), το οποίο είχε οριστεί ως η ολική θνητότητα και το χρονικό διάστημα μέχρι την πρώτη νοσηλεία λόγω καρδιαγγειακών συμβαμάτων, σε μεταανάλυσεις φάνηκε ότι το όφελος της νεμπιβολόλης περιορίστηκε στους ασθενείς με ΚΑ <50%⁵⁴.

Η μελέτη **J-DHF** τυχαιοποίησε 245 ασθενείς με ΚΕ>40% σε δύο ομάδες και μελέτησε την επίδραση της καρβεδιλόλης έναντι εικονικού φαρμάκου. Η μέση χορηγούμενη δόση καρβεδιλόλης ήταν 7,5 mg/d, σημαντικά χαμηλότερη από τη στοχευόμενη

δόση των 20 mg/d. Αν και η μελέτη δεν κατόρθωσε να επιτύχει τον στόχο της, το σύνθετο καταληκτικό σημείο της καρδιαγγειακής θνητότητας και των νοσηλειών λόγω απορρύθμισης ΚΑ ήταν χαμηλότερο στην υποομάδα των ασθενών που έλαβαν την πλήρη δόση καρβεδιλόλης (HR 0,539, 95% CI 0,303–0,959; P = 0,0356).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Παρά την αυξανόμενη επίπτωσή της, οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για τη διαχείριση της HFpEF παραμένουν περιορισμένες, εστιάζοντας κυρίως στη συμπτωματική αντιμετώπιση και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής καθώς και στη διαχείριση των συννοσηροτήτων⁵⁵. Η υιοθέτηση υγιεινοδιαιτητικών μέτρων, η διατήρηση υγιούς σωματικού βάρους, η φυσική άσκηση, η διακοπή του καπνίσματος και η αποφυγή κατάχρησης αλκοόλ περιλαμβάνονται σε όλες τις κατευθυντήριες οδηγίες και θα πρέπει σε κάθε περίπτωση να ενθαρρύνονται τόσο για τους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση ΚΑ όσο και για εκείνους με εγκατεστημένη νόσο.

Επί του παρόντος οι αναστολείς SGLT2 αποτελούν τη μόνη κατηγορία φαρμάκων που συνιστάται επίσημα (ένδειξη IA) από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία για την αντιμετώπιση της HFpEF, παράλληλα με τη χρήση διουρητικών για την αντιμετώπιση της υπερφόρτωσης με υγρά, ενώ αναμένεται να αναθεωρηθεί στο άμεσο μέλλον ο ρόλος των MRAs μετά τα θετικά αποτελέσματα της μελέτης FINEARTS-HF. Στις οδηγίες των αντίστοιχων αμερικανικών οργανισμών (AHA, ACC, HFSA) εκτός από τους αναστολείς SGLT2, περιλαμβάνονται ήδη από το 2022 με χαμηλή, ωστόσο, ένδειξη 2b, οι ARNi, MRAs και ARBs.

Δεδομένου του ότι η υπέρταση αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου και την πιο συχνή συννοσηρότητα στη HFpEF, η ρύθμιση της υψηλής πίεσης per se συνιστά πρωταρχικό μέλημα στην αντιμετώπιση της HFpEF. Προς αυτή την κατεύθυνση, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης (ESH) συστήνει με ένδειξη IA τη χρήση και των τεσσάρων μεγάλων ομάδων αντιυπερτασικών φαρμάκων (ACEi/ARB, β-αναστολείς, CCBs, θειαζιδικά/ομοιάζοντα αυτών διουρητικά) ενώ οι ανταγωνιστές των υποδοχέων αλδοστερόνης λαμβάνουν ένδειξη I2b.

Η χρήση των αναστολέων του άξονα τόσο στο πλαίσιο ρύθμισης της υπέρτασης όσο και εκτός αυτού, δεδομένου του ρόλου τους στη βελτίωση της

διαστολικής δυσλειτουργίας, στην ύφεση της υπερωφίας της ΑΡ κοιλίας και της νεφροπροστατευτικής τους δράσης κρίνεται απαραίτητη για όλους τους ασθενείς με HFpEF. Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα των μελετών που παρατέθηκαν (TOP-CAT, FINEARTS-HF), τα οποία συνηγορούν υπέρ της πρωιμότερης ένταξης των ανταγωνιστών αλδοστερόνης στη θεραπεία αυτών των ασθενών, ανεξαρτήτως σταδίου υπέρτασης, κρίνουμε σκόπιμο, όπως φαίνεται στον Πίνακα 5, να προταχθεί η χρήση των MRAs έναντι των CCBs, οι οποίοι μπορούν να προστεθούν σε δεύτερο χρόνο επί αδυναμίας ρύθμισης της πίεσης. Να σημειωθεί ότι δεν έχουν διενεργηθεί μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για τη διερεύνηση του ρόλου των CCBs στη HFpEF, ενώ η γνωστή αρνητική ινότητος και χρονότροπος δράση ιδίως των μη διυδροπυριδινικών CCBs μπορεί να περιορίσει τη χρήση τους για μερίδα ασθενών.

Η χρήση των θειαζιδικών/ομοιαζόντων τα θειαζιδικά διουρητικών έχει θέση στο πλαίσιο θεραπείας της υπέρτασης, ενώ τα διουρητικά της αγκύλης ενδείκνυνται σε ασθενείς με XNN σταδίου 4 και 5 (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) καθώς και περιστασιακά, για την αντιμετώπιση της υπερφόρτωσης όγκου.

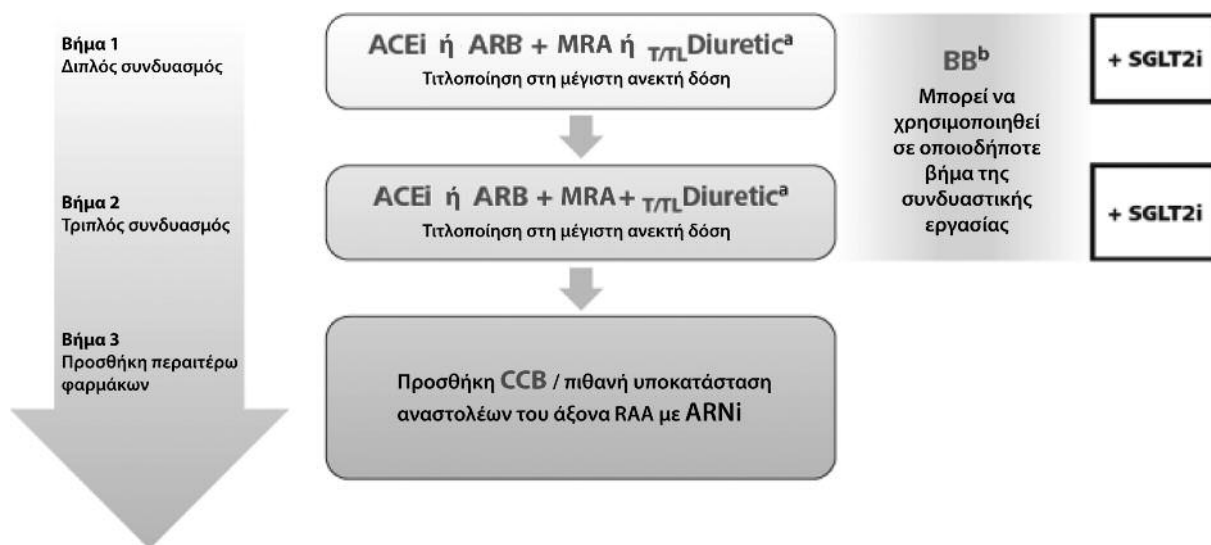
Η σημασία των β-αναστολέων στη μείωση της θνητότητας στη HFpEF έχει αποδειχτεί, ωστόσο ο ρόλος τους στην αντιμετώπιση της HFpEF, παρά την ευρεία εμπειρική χρήση τους, παραμένει αμφισβητήσιμος. Τόσο η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική

Εταιρεία όσο και οι συναφείς αμερικανικοί οργανισμοί δεν συστήνουν τη χρήση των β-αποκλειστών στη HFpEF, αλλά μόνο στο πλαίσιο αντιμετώπισης συννοσηροτήτων (ΚΜ με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση, στηθάγχη, ιστορικό OEM κ.λπ.). Η υψηλή καρδιακή συχνότητα ηρεμίας (>80 bpm) έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Η επιβράδυνση της καρδιακής συχνότητας συνεπάγεται παράταση της διαστολικής πλήρωσης, μείωση του έργου και βελτίωση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου. Με τα παραπάνω δεδομένα θεωρούμε ότι η χρήση των β-αναστολέων έχει θέση στη HFpEF, με εμπειρικό στόχο καρδιακή συχνότητα ηρεμίας περί τους 70 bpm, δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή σε εκείνη την υποομάδα ασθενών με περιορισμένη χρονότροπη εφεδρεία.

ΣΥΝΟΨΙΖΟΝΤΑΣ...

Η ανασκόπηση των μεγαλύτερων κλινικών μελετών στο πεδίο της HFpEF, καθώς και η αναγκαιότητα αντιυπερτασικής αγωγής στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων, υποστηρίζουν το συμπέρασμα ότι η βασική φαρμακευτική αγωγή στην καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να είναι κοινή, ανεξαρτήτως του κλάσματος εξώθησης. Η επιλογή του ΚΕ ως μέτρο ταξινόμησης της καρδιακής ανεπάρκειας υπήρξε πρακτική, δεδομένης της εύκολης μη επεμβατικής εκτίμησής του, της εξοικείωσης των κλινικών ιατρών και της ευρείας αποδοχής του ως αδρού

Πίνακας 5. Προτεινόμενη προσέγγιση φαρμακευτικής αγωγής της HFpEF



μέτρου αξιολόγησης της λειτουργικότητας της ΑΡ κοιλίας στην ΚΑ. Παρ' όλα αυτά, οι θεραπευτικές προεκτάσεις αυτής της ταξινόμησης αμφισβητούνται, με όλο και περισσότερους ερευνητές να τοποθετούνται, αν όχι υπέρ της αναθεώρησης της ταξινόμησής της, σίγουρα υπέρ της ενιαίας θεραπευτικής της προσέγγισης.

SUMMARY

K. Papadomarkaki, M. Kouremeti, E. Papatheodorou, F. Tatakis, P. Iliakis, M. Stathouloupoulou, K. Kiriakoulis, K. Grigoriou, D. Konstantinidis, K. Tsioufis
Heart failure with preserved ejection fraction: A review of clinical trials and current medical therapies

Arterial Hypertension 2024; 33: 183-196.

Left ventricular ejection fraction is the most widely accepted marker of myocardial systolic function and has formed the basis of heart failure classification and evidence-based treatment recommendations. Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin receptor blockers (ARBs), mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) and selected beta-blockers have demonstrated robust reductions in mortality and morbidity in HFrEF. Nevertheless, major trials evaluating their efficacy in HFpEF have failed to reach statistical significance, resulting in a gap in the therapeutic options. Considering the totality of evidence, the core drug treatment of HF appears to be the same regardless of LVEF. We argue that rather than LVEF-guided treatment of HF, all patients should receive all of the above-mentioned drug classes, with their treatment being tailored according to each individual's symptoms/signs and comorbidities.

Key-words: heart failure, preserved ejection fraction

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42(36): 3599-726. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAB368
- 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. Published online 2021. doi:10.1002/ejhf.2115
- Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al. Systolic and Diastolic Heart Failure in the Community. *JAMA* 2006; 296(18): 2209-16. doi:10.1001/JAMA.296.18.2209
- Kupari M, Lindroos M, Iivanainen AM, Heikkilä J, Tilvis R. Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study. *J Intern Med*. 1997; 241(5): 387-94. doi:10.1046/J.1365-2796.1997.129150000.X
- Lam CSP, Solomon SD. Classification of Heart Failure According to Ejection Fraction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77(25): 3217-25. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.070
- Liu YW, Tsai WC, Su CT, Lin CC, Chen JH. Evidence of Left Ventricular Systolic Dysfunction Detected by Automated Function Imaging in Patients With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Card Fail*. 2009; 15(9): 782-9. doi:10.1016/J.CARD-FAIL.2009.05.006
- Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, et al. The Pathophysiology of Heart Failure With Normal Ejection Fraction: Exercise Echocardiography Reveals Complex Abnormalities of Both Systolic and Diastolic Ventricular Function Involving Torsion, Untwist, and Longitudinal Motion. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(1): 36-46. doi:10.1016/J.JACC.2009.03.037
- Borlaug BA, Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Contractility and Ventricular Systolic Stiffening in Hypertensive Heart Disease: Insights Into the Pathogenesis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(5): 410-8. doi:10.1016/J.JACC.2009.05.013
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(6): e1-e82. doi:10.1016/J.JACC.2005.08.022
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(16): e147-e239. doi:10.1016/J.JACC.2013.05.019
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(6): 776-803. doi:10.1016/J.JACC.2017.04.025
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145(18): E895-E1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063
- Tsutsui H, Ide T, Ito H, et al. JCS/JHFS 2021 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Circulation Journal* 2021; 85(12): 2252-91. doi:10.1253/CIRCJ.CJ-21-0431
- Vaz-Salvador P, Adão R, Vasconcelos I, Leite-Moreira AF, Brás-Silva C. Heart Failure with Preserved Ejection

- Fraction: a Pharmacotherapeutic Update. *Cardiovasc Drugs Ther* 2023; 37(4): 815-32. doi:10.1007/s10557-021-07306-8
15. Teramoto K, Teng THK, Chandramouli C, Tromp J, Sakata Y, Lam CSP. Epidemiology and Clinical Features of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Card Fail Rev* 2022; 8. doi:10.15420/CFR.2022.06
 16. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015; 175(6): 996-1004. doi:10.1001/JAMAINTERNMED.2015.0924
 17. Dewan P, Jackson A, Lam CSP, et al. Interactions between left ventricular ejection fraction, sex and effect of neurohumoral modulators in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(5): 898-901. doi:10.1002/EJHF.1776
 18. Poppe KK, Doughty RN, Gardin JM, et al. Ethnic-Specific Normative Reference Values for Echocardiographic LA and LV Size, LV Mass, and Systolic Function: The EchoNoRMAL Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8(6): 656-65. doi:10.1016/J.JCMG.2015.02.014
 19. Lee DS, Gona P, Vasani RS, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation* 2009; 119(24): 3070-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.815944
 20. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(1): 76-84. doi:10.1016/J.JACC.2005.09.022
 21. Bhatia RS, Tu J V., Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355(3): 260-9. doi:10.1056/NEJMOA051530
 22. Shah AM, Cikes M, Prasad N, et al. Echocardiographic Features of Patients With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(23): 2858-23. doi:10.1016/J.JACC.2019.09.063
 23. Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, et al. Heart Failure Prevalence and Significance of Alterations in Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction. Published online 2011. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA
 24. Konstam MA, Abboud FM. Ejection Fraction: Misunderstood and Overrated (Changing the Paradigm in Categorizing Heart Failure). *Circulation* 2017; 135(8): 717-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025795
 25. Sartipy U, Dahlström U, Fu M, Lund LH. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2017; 5(8): 565-74. doi:10.1016/J.JCHF.2017.05.001
 26. Lam CSP, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasani RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(1): 18-28. doi:10.1093/EURJHF/HFQ121
 27. Kristensen SL, Jhund PS, Lee MMY, et al. Prevalence of Prediabetes and Undiagnosed Diabetes in Patients with HFpEF and HFrEF and Associated Clinical Outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017; 31(5-6): 545-9. doi:10.1007/S10557-017-6754-X
 28. Savji N, Meijers WC, Bartz TM, et al. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits With Incident HFpEF and HFrEF. *JACC Heart Fail* 2018; 6(8): 701-9. doi:10.1016/J.JCHF.2018.05.018
 29. Ho JE, Lyass A, Lee DS, et al. Predictors of new-onset heart failure: differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2013; 6(2): 279-86. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.972828
 30. Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, et al. Predicting Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction: The International Collaboration on Heart Failure Subtypes. *Circ Heart Fail*. 2016; 9(6). doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.003116
 31. Damman K, Perez AC, Anand IS, et al. Worsening renal function and outcome in heart failure patients with preserved ejection fraction and the impact of angiotensin receptor blocker treatment. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(11): 1106-13. doi:10.1016/J.JACC.2014.01.087
 32. Pieske B, Tschöpe C, De Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019; 40(40): 3297-317. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHZ641
 33. 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). doi:10.1093/eurheartj/ehab368
 34. Pieske B, Tschöpe C, De Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) Heart failure/ cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2019; 40: 3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641
 35. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145(18). doi:10.1161/CIR.0000000000001062
 36. Reddy YNV, Kaye DM, Handoko ML, et al. Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction among Patients with Unexplained Dyspnea. *JAMA Cardiol* 2022; 7(9). doi:10.1001/jamacardio.2022.1916
 37. Behnouth AH, Khalaji A, Naderi N, Ashraf H, von Haehling S. ACC/AHA/HFSA 2022 and ESC 2021 guidelines on heart failure comparison. *ESC Heart Fail* 2023; 10(3). doi:10.1002/ehf2.14255
 38. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2018; 138(9): 861-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646/SUPPL_FILE/ONLINE_CALCULATOR.XLSX
 39. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Developed by the task force for the diagnosis and treat-

- ment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2023;44(37): 3627-39. doi:10.1093/eurheartj/ehad195
40. McKelvie RS. The CHARM program: the effects of candesartan for the management of patients with chronic heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7(1): 9-16. doi:10.1586/14779072.7.1.9
 41. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail* 2018; 20(8): 1230-9. doi:10.1002/EJHF.1149
 42. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* 2008; 359(23): 2456-67. doi:10.1056/NEJM0A0805450/SUPPL_FILE/NEJM_MASSIE_2456SA1.PDF
 43. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27(19): 2338-45. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHL250
 44. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(17): 1609-20. doi:10.1056/NEJM0A1908655
 45. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, et al. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction Insights From PARAGON-HF. *Circulation* 2020; 141(5): 338-51. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044491/SUPPL_FILE/CIRC_CIRCULATIONAHA-2019-044491_SUPP1.PDF
 46. Wachter R, Shah SJ, Cowie MR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition versus individualized RAAS blockade: design and rationale of the PARALLAX trial. *ESC Heart Fail* 2020; 7(3): 856-64. doi:10.1002/EHF2.12694
 47. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation* 2015; 131(1): 34-42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255
 48. Girerd N, Ferreira JP, Rossignol P, Zannad F. A tentative interpretation of the TOPCAT trial based on randomized evidence from the brain natriuretic peptide stratum analysis. *Eur J Heart Fail* 2016; 18(12): 1411-14. doi:10.1002/EJHF.621
 49. Vaduganathan M, Claggett BL, Lam CSP, et al. Finerenone in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: Rationale and design of the FINEARTS-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2024; 26(6): 1324-33. doi:10.1002/EJHF.3253
 50. Böhm M, Perez AC, Jhund PS, et al. Relationship between heart rate and mortality and morbidity in the irbesartan patients with heart failure and preserved systolic function trial (I-Preserve). *Eur J Heart Fail* 2014; 16(7): 778-87. doi:10.1002/EJHF.85
 51. Reil JC, Hohl M, Reil GH, et al. Heart rate reduction by If-inhibition improves vascular stiffness and left ventricular systolic and diastolic function in a mouse model of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2013; 34(36): 2839-49. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHS218
 52. Luchner A, Burnett JC, Jougasaki M, Hense HW, Riegger GA j., Schunkert H. Augmentation of the cardiac natriuretic peptides by beta-receptor antagonism: evidence from a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(7): 1839-44. doi:10.1016/S0735-1097(98)00478-1
 53. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26(3): 215-25. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHI115
 54. Cleland JGF, Bunting KV., Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 2018; 39(1): 26-35. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHX564
 55. Paulus WJ, van Ballegoij JJM. Treatment of Heart Failure With Normal Ejection Fraction: An Inconvenient Truth! *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(6): 526-37. doi:10.1016/J.JACC.2009.06.067