



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Καρδιακή ανεπάρκεια στις γυναίκες»

υπό

Μήλιου Ελένης

Νοσηλεύτρια ΤΕ, Γενικό Νοσοκομείο Καρδίτσας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»

Λάρισα, Φεβρουάριος 2024



**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Heart failure in women

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας».

Υπογραφή:

ΜΗΛΙΟΥ ΕΛΕΝΗ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Γιαμούζης Γρηγόριος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Γιαμούζης Γρηγόριος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Επιβλέπων)
2. Χαμαιδής Αικατερίνη, Διευθύντρια ΕΣΥ Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας
3. Πάντσος Χρήστος, Επιμελητής Β' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Αναπληρωματικό μέλος:

Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Heart failure in women

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ από καρδιάς τον Κ. Γιαμούζη Γρηγόριο για τη δυνατότητα να πραγματοποιήσω την παρούσα διπλωματική και κυρίως για την καθοδήγησή του σε όλο το ταξίδι του μεταπτυχιακού.

Επίσης ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου που στήριζε τον αγώνα μου καθημερινά ώστε να πραγματοποιήσω το όνειρό μου.

Ελένη Μήλιου

Περίληψη

Η καρδιακή ανεπάρκεια επηρεάζει πάνω από 2,6 εκατομμύρια γυναίκες και 3,4 εκατομμύρια άνδρες στις Ηνωμένες Πολιτείες με γνωστές φυλετικές διαφορές στην επιδημιολογία, τη διαχείριση, την απόκριση στη θεραπεία και τα αποτελέσματα της. Ορισμένες από αυτές τις ειδικές – για το φύλο – εκτιμήσεις καθοδηγούνται από κυτταρικές επιδράσεις των φυλετικών ορμονών στο σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης, στην ενδοθηλιακή απόκριση σε βλάβη, στην αγγειακή γήρανση και στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας. Άλλες ειδικές – για το φύλο – εκτιμήσεις διαιωνίζονται από μεροληψία που οδηγεί σε υπομεταχείριση και υποεκπροσώπηση των γυναικών σε κλινικές δοκιμές. Στόχος της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης ήταν η περιγραφή της καρδιακής ανεπάρκειας στις γυναίκες, η διερεύνηση των φυλετικών διαφορών όσον αφορά την παθοφυσιολογία, την επιδημιολογία, τη θεραπεία και την πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς και των περιορισμών, συμπεριλαμβανομένης της υποεκπροσώπησης των γυναικών σε μελέτες καρδιακής ανεπάρκειας και της περιορισμένης χρήσης ιατρικών θεραπειών και θεραπειών με συσκευές.

Λέξεις – κλειδιά: καρδιακή ανεπάρκεια, γυναίκες, επιδημιολογία, παθοφυσιολογία, θεραπεία, φυλετικές διαφορές

Abstract

Heart failure affects over 2.6 million women and 3.4 million men in the United States with known racial differences in its epidemiology, management, response to treatment, and outcomes. Some of these sex-specific considerations are driven by cellular effects of sex hormones on the renin–angiotensin–aldosterone system, the endothelial response to injury, vascular aging, and left ventricular remodeling. Other gender-specific estimates are perpetuated by bias that leads to the undertreatment and underrepresentation of women in clinical trials. The aim of this literature review was to describe heart failure in women, explore racial differences in the pathophysiology, epidemiology, treatment and prognosis of heart failure, and limitations, including the underrepresentation of women in heart failure studies and the limited use of medical and device therapies.

Key words: heart failure, women, epidemiology, pathophysiology, treatment, racial differences

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	i
Περίληψη	ii
Abstract.....	iii
Κατάλογος Εικόνων	vi
Κατάλογος Πινάκων	vii
Συντομογραφίες.....	viii
Εισαγωγή	1
Κεφάλαιο 1 ^ο : Καρδιακή ανεπάρκεια στις γυναίκες.....	3
1.1 Αιτιολογία και παράγοντες κινδύνου	3
1.2 Γενετική και φυσιολογική βάση των φυλετικών διαφορών	4
1.3 Παθοφυσιολογία	4
1.4 Κλινική παρουσίαση	5
1.5 Διάγνωση.....	6
1.6 Θεραπεία	6
Κεφάλαιο 2 ^ο : Υπότυποι καρδιακής ανεπάρκεια στις γυναίκες	8
2.1 Καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF).....	8
2.1.1 Επιδημιολογία	8
2.1.2 Ιατρική θεραπεία	9
2.1.3 Φυλετικές ορμόνες και καρδιακή ανεπάρκεια	12
2.1.4 Εμφυτεύσιμοι καρδιομετατροπείς – απινιδωτές	12
2.1.5 Θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού	13
2.1.6 Θεραπεία ενεργοποίησης baroreflex	14
2.1.7 Επιδιόρθωση μιτροειδούς βαλβίδας.....	15
2.1.8 Προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια	15
2.2 Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF)	16
2.2.1 Επιδημιολογία	16
2.2.2 Παράγοντες κινδύνου και συννοσηρότητες.....	16
2.2.3 Διαφορές στη γήρανση της καρδιάς και αλλαγές στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας.....	17
2.2.4 Φυλετικές διαφορές στην αορτική στένωση	19
2.2.5 Φυλετικές διαφορές στην αιμοδυναμική της άσκησης.....	19
2.2.6 Φυλετικές διαφορές στην ιατρική θεραπεία	20

2.2.7 Σύστημα απομακρυσμένης παρακολούθησης αιμοδυναμικής.....	22
Συζήτηση	23
Συμπεράσματα	24
Βιβλιογραφία.....	25

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Επιδημιολογικοί και φυλετικοί παράγοντες στην καρδιακή ανεπάρκεια. Πηγή: Lam et al., 2019	5
Εικόνα 2: Φυλετικές διαφορές στη παθοφυσιολογία και θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Πηγή: Hsich et al., 2013	9
Εικόνα 3: Υποτιθέμενοι – μεσολαβούμενοι από οιστρογόνα – μηχανισμοί στην καρδιακή ανεπάρκεια. Πηγή: DeFilippis et al., 2022	10
Εικόνα 4: Φυλετικές διαφορές στην παθοφυσιολογία και τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Πηγή: DeFilippis et al., 2022.....	20

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Φυλετικές διαφορές στον κίνδυνο θνησιμότητας και / ή νοσηλείας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Πηγή: DeFilippis et al., 2022.....	21
--	----

Συντομογραφίες

6MWT	6 Minute Walking Test
ACEI	Angiotensin – Converting Enzyme
ACEIS	Angiotensin – Converting Enzyme Inhibitors
AF	Atrial Fibrillation
AHF	Acute Heart Failure
AHR	adjusted Hazard Ratio
A – HEFT	African American HF Trial
AOR	adjusted Odds Ratio
ARAS	Angiotensin Receptor Antagonists
ARNI	Angiotensin Receptor – Neprilysin Inhibitors
BAT	Baroreflex Activation Therapy
BB	Beta – Blockers
BEAT – HF	Baroreflex Activation Therapy for HF
BEST	Beta – Blocker Evaluation of Survival Trial
BMI	Body Mass Index
CGMP	cyclic Guanine Monophosphate
CHS	Cardiovascular Health Study
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy
CT	Computed Tomography
DAP	Diastolic Arterial Pressure
DAPA – HF	Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in HF
DIG	Digitalis Investigation Group
DOACS	Direct Oral Anticoagulants
ECG	Electrocardiogram
EMPEROR – REDUCED	Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic HF and a Reduced Ejection Fraction
EPICA	Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca e Aprendizagem —Epidemiology of HF and Learning
GDMT	Guideline – Directed Medical Therapy
HBP	High Blood Pressure
HF	Heart Failure
HR	Hazzard Ratio

HRT	Hormone Replacement Therapy
HT	Hypertension
ICDS	Implantable Cardioverter Defibrillators
IHD	Ischemic Heart Disease
ISGLT2	inhibitors Sodium – Glucose cotransporter 2
LBBB	Left Bundle Branch Block
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
MASCOT	Management of Atrial Fibrillation Suppression in AF – HF Comorbidity Therapy
MESA	Multiethnic Study of Atherosclerosis
MI	Myocardial Infarction
MRA	Mineralocorticoid Receptor Antagonists
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRNA	messenger RNA
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PARADIGM – HF	Prospective comparison of Angiotensin Receptor – neprilysin inhibitor with Angiotensin converting enzyme inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure
PREVEND	Prevention of Renal and Vascular End – Stage Disease
RAAS	Renin – Angiotensin – Aldosterone System
SAP	Systolic Arterial Pressure
SD	Standard Deviation
SHIFT	Systolic HF Treatment with the I _f Inhibitor Ivabradine Trial
TTE	Transthoracic Echocardiography
V – HEFTI	Vasodilator – Heart Failure Trial I
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

Εισαγωγή

Η καρδιακή ανεπάρκεια (Heart Failure, HF) είναι μια παγκόσμια πανδημία, που επηρεάζει περίπου 26 εκατομμύρια ανθρώπους (2017). Το 2019, διαγνώστηκαν περίπου 6,5 εκατομμύρια άτομα με HF στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ), εκ των οποίων τα 3,6 εκατομμύρια (55,4%) ήταν γυναίκες (OCDE, 2020). Η καρδιακή ανεπάρκεια επιδεικνύει υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα παρά τις προόδους που έχουν σημειωθεί στις θεραπευτικές παρεμβάσεις για τη διαχείρισή της. Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από μείζονα συμπτώματα, όπως κόπωση και δύσπνοια, και ποικίλα κλινικά σημεία, όπως συστηματικό οίδημα και πνευμονικοί ρόγχοι. Αυτά τα κλινικά σημεία και συμπτώματα προκαλούνται από αυξημένες ενδοκαρδιακές πιέσεις ή / και της ανεπαρκή καρδιακή παροχή, τόσο σε κατάσταση ηρεμίας όσο και κατά τη διάρκεια της άσκησης, λόγω των δομικών ή / και λειτουργικών ανωμαλιών της καρδιάς που χαρακτηρίζουν την καρδιακή ανεπάρκεια. Μπορεί να οφείλεται σε μυοκαρδιακή δυσλειτουργία (συστολική και / ή διαστολική), παθολογία των βαλβίδων, του περικαρδίου, του ενδοκαρδίου, μεταβολές του καρδιακού ρυθμού και ανωμαλίες αγωγιμότητας (Heidenreich et al., 2022).

Για τη διάγνωση και τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας είναι απαραίτητος ο προσδιορισμός της αιτιολογίας της υποκείμενης καρδιακής δυσλειτουργίας. Ανάλογα με τη μέτρηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF), η καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζεται με διαφορετικούς φαινοτύπους: α) με μειωμένο (HFrEF) $\leq 40\%$, β) με μέτριο – εύρος (HFmEF) 41 – 49%, και γ) με διατηρητέο (HFpEF) 40 – 50% (McDonagh et al., 2021).

Η αιτιολογία καρδιακής ανεπάρκειας παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των χωρών, κυρίως λόγω γεωγραφικών, πολιτιστικών και οικονομικών διαφορών (Ciapponi et al., 2016). Επίσης, σε κυτταρικό επίπεδο εντοπίζεται διαφορές που επηρεάζουν το φαινότυπο στα δύο φύλο. Οι γυναίκες παρουσιάζουν εξαρτώμενες από οιστρογόνα αλλαγές στη μεταγραφή του αγγελιοφόρου RNA (messenger RNA, mRNA), που σημαίνει ότι τα μιτοχόνδρια συμπεριφέρονται διαφορετικά από ό, τι στους άνδρες, είναι πιο ανθεκτικά στις αλλαγές στην υπερφόρτωση πίεσης και στις οξειδωτικές διεργασίες (Lam et al., 2019). Η καρδιακή ανεπάρκεια παρόλο που επιδεικνύει υψηλότερο επιπολασμό και επίπτωση μεταξύ των ανδρών, εμφανίζει υψηλότερη θνησιμότητα στις γυναίκες. Βάσει του φαινοτύπου, το

ανδρικό φύλο έχει μεγαλύτερο επιπολασμό της HFrEF, ενώ το γυναικείο φύλο έχει μεγαλύτερη επίπτωση της HFrEF (~ 3 φορές υψηλότερη) (De Bellis et al., 2020).

Ο στόχος της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας ήταν η διερεύνηση των φυλετικών διαφορών όσον αφορά την παθοφυσιολογία, την επιδημιολογία, τη θεραπεία και την πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς και των περιορισμών, συμπεριλαμβανομένης της υποεκπροσώπησης των γυναικών σε μελέτες καρδιακής ανεπάρκειας και της περιορισμένης χρήσης ιατρικών θεραπειών και θεραπειών με συσκευές.

Κεφάλαιο 1^ο: Καρδιακή ανεπάρκεια στις γυναίκες

Σε παγκόσμιο επίπεδο, η καρδιακή ανεπάρκεια αντιπροσωπεύει ένα μείζον υγειονομικό πρόβλημα, με σχεδόν το ήμισυ του συνόλου νοσηλειών να αντιπροσωπεύεται από γυναίκες. Ας σημειωθεί ότι έως την ηλικία των 40 ετών, η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκεια είναι υψηλότερη στο ανδρικό φύλο, ενώ αυτό αντιστρέφεται μετά την ηλικία των 80 ετών. Η συστηματική υπέρταση και η ισχαιμική καρδιακή νόσος είναι οι κύριες αιτίες ανάπτυξης HF στις γυναίκες, και οι λόγοι για τις φυλετικές διαφορές είναι πολυπαραγοντικοί. Στις γυναίκες, η HF εμφανίζεται συνήθως με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, γενικά πιο σοβαρά συμπτώματα και καλύτερη πρόγνωση (Meenakshi, 2017).

1.1 Αιτιολογία και παράγοντες κινδύνου

Αν και οποιοσδήποτε παράγοντας που παρατίθεται, μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη της HF, ορισμένοι είναι πιο πιθανοί στις γυναίκες. Για παράδειγμα, σε μία μελέτη (“Framingham”) κύριος παράγοντας κινδύνου ήταν το ιστορικό υπέρτασης (60% γυναίκες, 40% άνδρες με καρδιακή ανεπάρκεια). Ο Levy και οι συνεργάτες του (1996) παρατήρησαν ότι αυτός ο παράγοντας κινδύνου ήταν διπλάσιος σε υπερτασικούς σε σύγκριση με νορμοτασικούς ασθενείς (Scatlebury & Borlaug, 2011). Η μελέτη “Framingham” ανέφερε επίσης ότι οι γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη, ακόμη και στο ηλικιακό εύρος των 35 – 64 ετών, είχαν διπλάσιες πιθανότητες να αναπτύξουν HF, σε σύγκριση με άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη, της ίδιας ηλικιακής ομάδας (Meenakshi, 2017).

Όσον αφορά τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, έχει βρεθεί ότι το γυναικείο φύλο είναι πιο ευπαθές στην ανάπτυξη οξείας καρδιακής ανεπάρκειας (Acute Heart Failure, AHF), σε σύγκριση με το ανδρικό φύλο. Η μελέτη “Euro Heart Survey of Stable Angina” παρατήρησε ότι η ανεπαρκής και περιστασιακή αντιμετώπιση προγενέστερης ισχαιμικής καρδιακής νόσου (Ischemic Heart Disease, IHD) μπορεί να είναι η αιτία για την εμφάνιση υψηλότερης επίπτωσης και επιπολασμού της HF σε ηλικιωμένες γυναίκες μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (Myocardial Infarction, MI) (Scatlebury & Borlaug, 2011). Μία άλλη σημαντική αιτία της καρδιακής ανεπάρκεια στο γυναικείο φύλο είναι η βαλβιδική καρδιακή νόσος. Επιπλέον, η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της κύησης και στις ηλικιωμένες γυναίκες (Meenakshi, 2017).

Σε περιπτώσεις καρκίνου του μαστού, η περικαρδιακή συστολή λόγω ακτινοθεραπείας και / ή χημειοθεραπείας με ανθρακυκλίνες ενέχει αυξημένο κίνδυνο για καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις η μυοκαρδιοπάθεια κατά τη διάρκεια του τοκετού μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια. Γυναίκες άνω των 35 ετών, Αφροαμερικάνες, ή με σακχαρώδη διαβήτη κύησης ευρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο. Επιπρόσθετα, η κατάχρηση αλκοόλ αποτελεί αιτία HF και στα δύο φύλα, αλλά ενέχει 10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο στις γυναίκες (Meenakshi, 2017). Πρόσθετοι παράγοντες κινδύνου για τις γυναίκες περιλαμβάνουν την παχυσαρκία, την πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση, την υπνική άπνοια, τη σοβαρή πνευμονική νόσο και την υποτροπιάζουσα πνευμονική θρομβοεμβολή (Kenchaiiah et al., 2002; Meenakshi, 2017).

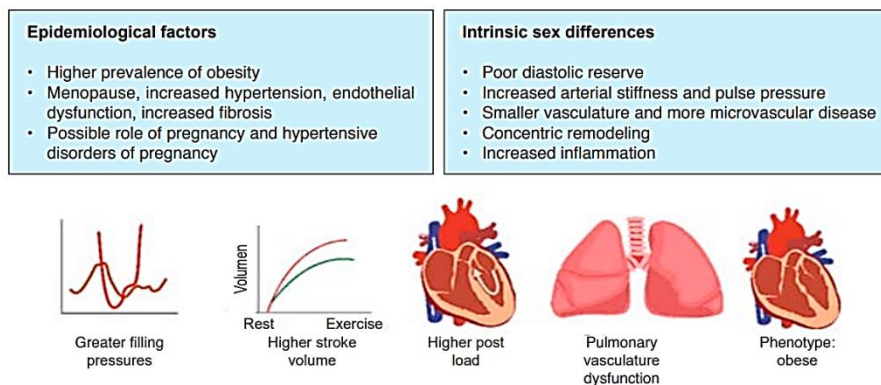
1.2 Γενετική και φυσιολογική βάση των φυλετικών διαφορών

Οι μηχανισμοί που θα μπορούσαν να προκαλέσουν τις φυλετικές διαφορές περιλαμβάνουν: α) Εγγενείς βιολογικές φυλετικές διαφορές στην εκδήλωση της νόσου, στην ανταπόκριση στη θεραπεία και στο φυσικό ιστορικό της νόσου, β) Παραλλαγές στην συννοσηρότητα και γ) Διαφορές στη φροντίδα (Charchar et al., 2004). Η μέση συστολική πίεση (Systolic Arterial Pressure, SAP) και η μέση διαστολική αρτηριακή πίεση (Diastolic Arterial Pressure, DAP) είναι υψηλότερη στους νέους άνδρες παρά στις γυναίκες σε όλες τις εθνοτικές ομάδες. Η πτώση των επιπέδων των οιστρογόνων αντιστρέφει αυτή την αναλογία στις μετεμηνόπαυσιακές γυναίκες. Περαιτέρω, η υπέρταση (Hypertension, HT) κύησης αυξάνει τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο για HF (Barnes et al., 2012).

1.3 Παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία της HF στις γυναίκες είναι πολύπλοκη και σχετίζεται με πολλούς εγγενείς και εξωγενείς παράγοντες (De Bellis et al., 2020). Οι γυναίκες χαρακτηρίζονται από πιο μικρή και δύσκαμπτη κοιλία και είναι επιρρεπείς στην ανάπτυξη ομόκεντρης υπερτροφίας υπό καταστάσεις στρες. Παρόλα αυτά και χάρη στην προστατευτική οιστρογονική επίδραση, παρουσιάζουν μικρότερο βαθμό ίνωσης και χαμηλότερη τάση των μυοκυττάρων για απόπτωση, άρα και καθυστερημένη παρουσίαση των συμπτωμάτων· μία δράση που χάνεται κατά την εμμηνόπαυση. Λόγω της υπερτροφίας που προκαλείται από την

υπερφόρτωση πίεσης και πιο σημαντικής αύξησης της τελοδιαστολικής πίεσης, μπορεί να αναπτύξουν HF συμπτώματα (Εικόνα 1) (Lam et al., 2019).



Εικόνα 1: Επιδημιολογικοί και φυλετικοί παράγοντες στην καρδιακή ανεπάρκεια. Πηγή: Lam et al., 2019

Η μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων οδηγεί σε μεγαλύτερη ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (Renin – Angiotensin – Aldosterone System, RAAS) και μεγαλύτερη αρτηριακή ακαμψία, που σε συνδυασμό με συγκεκριμένους βιολογικούς παράγοντες και παράγοντες κινδύνου, όπως η υψηλή αρτηριακή πίεση (High Blood Pressure, HBP), οδηγούν με τη σειρά τους σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μικρότερη διαθεσιμότητα νιτρικού οξειδίου, αυξημένη σύνθεση κολλαγόνου, μικροαγγειακή δυσλειτουργία και ίνωση. Επομένως, αναπτύσσεται διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και HF συμπτώματα. Πάνω από το ήμισυ των ασθενών έχουν ≥ 5 συννοσηρότητες. Στις γυναίκες, η HBP, η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης παίζουν σημαντικό ρόλο (De Bellis et al., 2020; Lam et al., 2019; Regitz – Zagrosek, 2020).

1.4 Κλινική παρουσίαση

Οι γυναίκες τείνουν να εμφανίζουν καρδιακή ανεπάρκεια σε μεγαλύτερη ηλικία, και ιδιαίτερα HFpEF (50% περιπτώσεων), περισσότερα σημεία και συμπτώματα και πιο δυσμενή έκβαση σε σύγκριση με τους άνδρες (Lund & Mancini, 2004; Masoudi et al., 2003). Σε σύγκριση με τους άνδρες, οι γυναίκες έχουν υψηλότερη συχνότητα δύσπνοιας κατά την άσκηση, δυσκολίας στην άσκηση και οιδήματος (Levy et al., 2002). Παρά τον έλεγχο της ηλικίας, του κλάσματος εξώθησης και της ταξινόμησης NYHA, οι γυναίκες τείνουν να έχουν

χειρότερες βαθμολογίες όσον αφορά την ποιότητα ζωής, τις δραστηριότητες της καθημερινής και την κοινωνική δραστηριότητα, σε σύγκριση με τους άνδρες (Riedinger et al., 2001). Επιπρόσθετα, οι γυναίκες με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν πιο συχνά κατάθλιψη, σε σύγκριση με τους άνδρες (Gottlieb et al., 2004). Οι γυναίκες σημειώνουν σημαντικά υψηλότερη βαθμολογία, σε σύγκριση με τους άνδρες, στην Κλίμακα Καταγραφής Κατάθλιψης του Beck. Η κατάθλιψη επιδεινώνει την πρόγνωση. Τέλος, η κόπωση, το οίδημα των κάτω άκρων, ο ταχύς καρδιακός ρυθμός, ο εμμένων βήχας και η απώλεια όρεξης είναι πιο συχνά συμπτώματα μεταξύ των γυναικών (Meenakshi, 2017).

1.5 Διάγνωση

Εργαστηριακά, η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας πραγματοποιείται μέσω του νατριουρητικού πεπτιδίου (NTproBNP), διαθωρακικού υπερηχοκαρδιογραφήματος (Transthoracic Echocardiography, TTE) και ηλεκτροκαρδιογραφήματος (Electrocardiogram, ECG). Η ταξινόμηση της Καρδιολογικής Ένωσης της Νέας Υόρκη (New York Heart Association, NYHA), μαζί με τη δοκιμή 6λεπτης βάδισης (6 Minute Walking Test, 6MWT), χρησιμοποιείται για το χαρακτηρισμό των συμπτωμάτων και της λειτουργικής ικανότητας. Η δοκιμή του Kansas είναι απαραίτητη για την παρακολούθηση, την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής και της πρόγνωσης. Η μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging, MRI) καρδιάς, η υπολογιστική τομογραφία (Computed Tomography, CT) και η απεικόνιση ραδιοουκλειδίων είναι επίσης σε θέση να αξιολογήσουν το LVEF (Bozkurt et al., 2021; McDonagh et al., 2021).

1.6 Θεραπεία

Αρκετές πρόσφατες κλινικές δοκιμές έχουν παράσχει θεραπείες με καλύτερα αποτελέσματα για ασθενείς με HF, εισάγοντας αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου – γλυκόζης – 2 (inhibitors Sodium – Glucose cotransporter 2, iSGLT2) (ένδειξη IIa) και του υποδοχέα αγγειοτενσίνης – αναστολέα νεπριλυσίνης (Angiotensin Receptor – Neprilysin Inhibitors, ARNI) (ένδειξη IIb). Οι θεραπευτικές στρατηγικές στη HFrEF περιλαμβάνουν τέσσερις κατηγορίες φαρμάκων: α) iSGLT2, β) ARNI, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (Angiotensin – Converting Enzyme Inhibitors, ACEIs) και ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης (Angiotensin Receptor Antagonists, ARAs),

γ) βήτα – αναστολείς (Beta – Blockers, BB) και δ) ανταγωνιστές του υποδοχέα των μεταλλοκορτικοειδών (Mineralcorticoid Receptor Antagonists, MRA), όλα με ένδειξη I – A. Οι ασθενείς με βελτιωμένη HFrEF θα πρέπει να διατηρούν τη φαρμακευτική αγωγή (Bozkurt et al., 2021; McDonagh et al., 2021).

Για την αντιμετώπιση – διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκεια δεν υπάρχουν συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες και συστάσεις, κυρίως λόγω της μειωμένης εκπροσώπησης των γυναικών σε κλινικές δοκιμές (Figal et al., 2022). Επομένως, είναι απαραίτητο να επεκταθεί η συμμετοχή των γυναικών σε κλινικές δοκιμές για την καρδιακή ανεπάρκεια ώστε να ενταχθούν οι θεραπείες με τα καλύτερα αποτελέσματα στις κατευθυντήριες γραμμές (Delgado, Rosales & Rota, 2022).

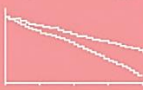
Κεφάλαιο 2^ο: Υπότυποι καρδιακής ανεπάρκεια στις γυναίκες

2.1 Καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF)

2.1.1 Επιδημιολογία

Η HF με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF) ορίζεται συνήθως ως HF με LVEF < 40% (Yancy et al., 2013), αν και πολλές μελέτες συμπεριλαμβάνουν ασθενείς με LVEF < 45% (Pandey et al., 2018) και LVEF < 50% (Gerber et al., 2015). Με βάση 2 μεγάλες προοπτικές μελέτες κοόρτης (Cardiovascular Health Study και Multiethnic Study of Atherosclerosis [MESA]), ο δια βίου κίνδυνος για HFrEF είναι χαμηλότερος στις γυναίκες, σε σύγκριση με τους άνδρες (5,8% έναντι 10,6%) (Pandey et al., 2018). Επίσης, σύμφωνα με μία πληθυσμιακή μελέτη, η επίπτωση της HF έχει μειωθεί με την πάροδο του χρόνου, με μεγαλύτερη μείωση να παρουσιάζεται στις γυναίκες με HFrEF (Gerber et al., 2015). Επίσης, παρατηρούνται φυλετικές διαφορές στην υποκείμενη νόσο, με τις γυναίκες να είναι πιο πιθανό να νοσούν με μη – ισχαιμική καρδιοκαρδιοπάθεια, ενώ οι άνδρες είναι πιο πιθανό να νοσούν με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια (Mentzer & Hsich, 2019). Όσον αφορά τις ασθενείς που νοσηλεύονται με HFrEF, αυτές με μεγαλύτερη ηλικία είναι πιο πιθανό να νοσούν παράλληλα με βαλβιδοπάθεια και υπέρταση, και λιγότερο πιθανό με περιφερική αγγειακή νόσο και στεφανιαία νόσο. Πρόσθετα είναι λιγότερο πιθανό να καπνίζουν και να έχουν υψηλές συγκεντρώσεις NTproBNP, σε σύγκριση με τους άνδρες (Εικόνα 2) (Hsich et al., 2013).

Σημαντικές φυλετικές διαφορές παρατηρούνται επίσης στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα που σχετίζεται με την HFrEF. Με βάση 2 μεγάλες δοκιμές (PARADIGM – HF [Prospective comparison of Angiotensin Receptor – neprilysin inhibitor with Angiotensin converting enzyme inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure] και ATMOSPHERE), οι γυναίκες με HFrEF έχουν πιο δυσμενή ποιότητα ζωής, σε σύγκριση με τους άνδρες (προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου [adjusted Hazard Ratio, aHR] 0,65, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [Confidence Interval, CI] 0,59 – 0,72, $p < 0,001$), ενώ δεν παρουσιάζουν διαφορές στη νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (aHR 0,92, 95%CI 0,82 – 1,02, $p = 0,12$) (Dewan et al., 2019). Παρόμοιες φυλετικές διαφορές όσον αφορά την πρόγνωση έχουν εντοπιστεί και σε προγενέστερες μελέτες (Mentzer and Hsich, 2019).

Women	Epidemiology	Men
Lower lifetime risk of HFrEF than men More likely to have non-ischemic etiology of HFrEF		Attenuated decline in HFrEF incidence over time Higher mortality, improved quality of life
Neurohormonal blockade		
Survival benefit of ARB relative to ACEI, with unclear benefit of ACEI		Clearer evidence base due to sufficient representation of men in clinical trials
Device therapy		
Eligible women less likely to have an ICD inserted Unclear survival benefit of ICD in women Greater benefit from CRT in hospitalization, mortality and QoL outcomes		More likely to have an appropriate ICD intervention Greater impact of percutaneous mitral valve intervention on hospitalization for HF
Advanced HF management		
Less likely to receive MCS for cardiogenic shock Increased complications on durable MCS support Increased mortality while awaiting heart transplantation		More likely to receive durable LVAD, heart transplantation Better outcomes on LVAD with lower mortality

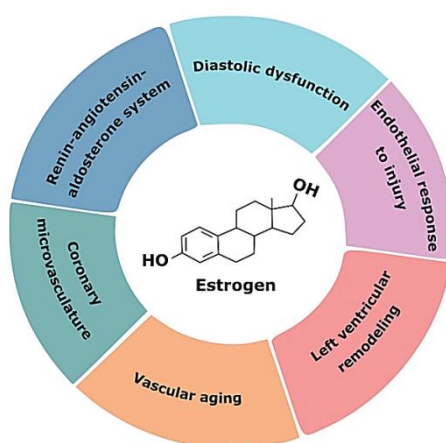
Εικόνα 2: Διαφορές μεταξύ των δύο φύλων όσον αφορά τη παθοφυσιολογία και τη θεραπεία της HFrEF. Πηγή: *Hsich et al., 2013*

2.1.2 Ιατρική θεραπεία

Έχει αποδειχθεί ότι, η ιατρική θεραπεία για τη HFrEF αντιστρέφει την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, βελτιώνει την ποιότητας ζωής, μειώνει τη νοσηλεία λόγω HF και μειώνει τη θνησιμότητα (McMurray et al., 2019; Vaduganathan et al., 2020). Παρά το γεγονός ότι η κατανόηση των διαφορών μεταξύ των δύο φύλων, όσον αφορά την ανταπόκριση στη θεραπεία, είναι περιορισμένη, η ανασκόπηση αναδρομικών και post – hoc αναλύσεων υποδηλώνει ότι δεν είναι όλα τα φάρμακα αποτελεσματικά για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες (DeFilippis et al., 2022; Mentzel & Hsich, 2019). Για παράδειγμα, 2 μεγάλες μετά – αναλύσεις δεν έδειξαν όφελος από τη χορήγηση ACEIs σε γυναίκες (Garg & Yusuf, 1995; Shekelle et al., 2003) και μία μεγάλη μελέτη παρατήρησης στον Καναδά, η οποία συμπεριέλαβε 10.223 γυναίκες και 9.475 άνδρες, έδειξε ότι η χορήγηση ARBs, σε σύγκριση με τους ACEIs, παρουσίασε καλύτερα αποτελέσματα επιβίωσης στις γυναίκες (aHR 0,69, 95%CI 0,59 – 0,80, $p < 0,0001$), χωρίς διαφορά στην επιβίωση για τους άνδρες (προσαρμοσμένο HR, 1,10 [95% CI, 0,95–1,30]· $P=0,21$) (Hudson et al., 2007).

Οι παραπάνω μελέτες αυξάνουν την σημασία της επιλογής βέλτιστων μαρτύρων κατά τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών. Για παράδειγμα, στη δοκιμή PARADIGM – HF, η οποία συνέκρινε έναν ARNI με έναν ACEI (εναλαπρίλη) σε συμπτωματικούς ασθενείς με HFrEF, το συνδυασμένο τελικό σημείο (θνησιμότητα και νοσηλεία λόγω HF) μεταξύ των γυναικών που έλαβαν ARNI οδηγήθηκε από μείωση των νοσηλειών λόγω HF. Ωστόσο, λόγω της συγκεκριμένης επιλογής ελέγχου (ACEI αντί για βαλσαρτάνη), παρέμεινε ασαφές εάν το όφελος του ARNI στις γυναίκες οφείλονταν στην συνδυαστική θεραπεία σακουβιτρίλης – βαλσαρτάνης έναντι θεραπείας με βαλσαρτάνη, από μόνη της, αφού η βαλσαρτάνη αποδείχθηκε επίσης ότι μειώνει τις εισαγωγές λόγω HF (DeFilippis et al., 2022).

Οι διαφορές που παρατηρούνται στις θεραπευτικές παρεμβάσεις της καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να ευθύνονται εν μέρει στις φυλετικές ορμόνες, όπως για παράδειγμα, στα χαμηλότερα επίπεδα ρενίνης πλάσματος μεταξύ γυναικών, σε σύγκριση με αυτά των ανδρών (Εικόνα 3). Επιπρόσθετα, στις γυναίκες με καρδιακή ανεπάρκεια, τα οιστρογόνα διεγείρουν την μειωμένη απόκριση στην αγγειοτενσίνη II, την μειωμένη δραστηριότητα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (Angiotensin – Converting Enzyme, ACE), την αυξημένη έκφραση του ACE – II και την μειωμένη έκκριση αλδοστερόνης (Komukai, Mochizuki & Yoshimura, 2010). Ιδιαίτερα όσον αφορά την πιο έντονη ανασταλτική επίδραση των ACEIs στις γυναίκες, μπορεί να εξηγηθεί η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα των ARBs / ARNI (DeFilippis et al., 2022).



Εικόνα 3: Υποτιθέμενοι – μεσολαβούμενοι από οιστρογόνα – μηχανισμοί στην καρδιακή ανεπάρκεια. Πηγή: DeFilippis et al., 2022

Για την αποφυγή βλάβης σημαντική είναι και η κατανόηση των φυλετικών διαφορών στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας και ιδιαίτερα στην φαρμακοκινητική. Για παράδειγμα, στη δοκιμή DIG (Digitalis Investigation Group), μεταξύ των 1.519 γυναικών, σημειώθηκε υψηλότερος κίνδυνος θνησιμότητας με digitalis, και ιδιαίτερα μεταξύ γυναικών με υψηλότερες συγκεντρώσεις διγοξίνης στον ορό (Adams et al., 2005). Αντίθετα, δείχθηκε ότι η διγοξίνη ήταν ασφαλής σε συγκεντρώσεις ορού 0,5 έως 0,9 ng / mL (Adams et al., 2005; Rathore, Wang & Krumholz, 2002).

Η υποεκπροσώπηση των γυναικών σε κλινικές δοκιμές εγείρει άλλη μια ανησυχία σε ορισμένες δοκιμές, όπως η δοκιμή V – HeFTI (Vasodilator – Heart Failure Trial I), η οποία δεν συμπεριέλαβε καθόλου γυναίκες κατά την σύγκριση της πραζοσίνης, της ισοσορβίδης και της υδραλαζίνης με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με HF (Cohn et al., 1986). Αντίθετα, στην A – HEFT (African American HF Trial), στην οποία περιλαμβάνονταν 420 γυναίκες με μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα HF (NYHA κατηγορίας III – IV) η συνδυαστική θεραπεία ισοσορβίδης και υδραλαζίνης βρέθηκε να μειώνει τη θνησιμότητα και την νοσηλεία λόγω HF (Taylor et al., 2006). Επίσης, παρατηρήθηκε βελτίωση της ποιότητας ζωής, αλλά χωρίς στατιστική σημασία και στα δύο φύλα, η οποία μπορεί να οφείλονταν στο σχετικά μικρό αριθμό ασθενών και στις δύο υποομάδες (DeFilippis et al., 2022).

Τέλος, νεότερες θεραπείες, όπως η ivabradine και οι SGLT2i έχουν περιορισμένα φυλετικά δεδομένα που είναι σημαντικό να αναθεωρηθούν. Η ivabradine συνιστάται για συμπτωματικούς ασθενείς με HFrEF με καρδιακό ρυθμό ηρεμίας ≥ 70 παλμούς ανά λεπτό παρά τη μέγιστη θεραπεία με β – αναστολείς. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη SHIFT, η οποία περιλάμβανε 1.535 γυναίκες με καρδιακή ανεπάρκεια, δείχθηκε ότι η ivabradine έχει το δυναμικό μείωσης των νοσηλειών και της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά αίτια (Swedberg et al., 2010). Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και στη δοκιμή EMPEROR – Reduced, η οποία περιλάμβανε 893 γυναίκες με συμπτωματική HFrEF, όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της εμπαγλιφλοζίνης (ένα SGLT2i) (Packer et al., 2020). Στη δοκιμή DAPA – HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in HF) δείχθηκε μία τάση μείωσης του συνδυασμένου τελικού – σημείου (νοσηλεία λόγω HF, ενδοφλέβια θεραπεία εξωτερικών ασθενών για HF και καρδιαγγειακό θάνατο) μεταξύ 1.109 γυναικών με HFrEF (McMurray et al., 2019).

2.1.3 Φυλετικές ορμόνες και καρδιακή ανεπάρκεια

Οι φυλετικές ορμόνες έχουν πολλές επιδράσεις στο αγγειακό σύστημα και στο RAAS, όπως συζητήθηκε προηγουμένως (Εικόνα 3). Γυναίκες με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια μετά την εμμηνόπαυση φαίνεται να επηρεάζονται από τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (Hormone Replacement Therapy, HRT) με τη χρήση οιστρογόνων, η οποία έχειδειχθεί ότι συμβάλλει σε καταστολή της συμπαθητικής δραστηριότητας και στην μειωμένη ενεργοποίηση των νευροορμονικών συστημάτων. Πιο συγκεκριμένα, σε μια ανάλυση της δοκιμής BEST, η οποία περιλάμβανε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια NYHA III ή IV, παρατηρήθηκε όφελος επιβίωσης σε γυναίκες που λάμβαναν HRT (aHR, 0,35, 95%CI 0,14 – 0,87)] (Lindenfeld et al., 2003).

2.1.4 Εμφυτεύσιμοι καρδιομετατροπείς – απινιδωτές

Έχουν παρατηρηθεί φυλετικές διαφορές στη χρήση, στα αποτελέσματα και στις ανεπιθύμητες ενέργειες με τη χρήση εμφυτεύσιμων καρδιομετατροπών – απινιδωτών (Implantable Cardioverter Defibrillators, ICDs), οι οποίοι συνιστώνται για την πρόληψη αιφνίδιου θανάτου για όλους τους ασθενείς με NYHA Κατηγορίας II έως III HF με LVEF $\leq$ 35% (ένδειξη Κατηγορίας I) ή με NYHA κατηγορίας III έως IV HF επιλέξιμοι για αμφικολιακή βηματοδότηση (θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού) (Yancy et al., 2013). Με βάση πολλές μελέτες, οι γυναίκες έχουν λιγότερες πιθανότητες να κάνουν χρήση ICD, σε σύγκριση με τους άνδρες (Al – Khatib et al., 2012; Hess et al., 2016; Patel et al., 2016), αν και μία μεγάλη ανάλυση δεν επέδειξε φυλετικές διαφορές στη χρήση των ICDs μεταξύ εκείνων που έλαβαν συμβουλευτική (Hess et al., 2016).

Λόγω της χαμηλής εκπροσώπησης των γυναικών σε σημαντικές πρωτογενείς μελέτες που μελέτησαν τη χρήση των ICDs, τα οφέλη των ICDs όσον αφορά την πρόληψη του αιφνίδιου θανάτου σε γυναίκες με καρδιακή ανεπάρκεια είναι αμφιλεγόμενα. Σε μία μετά – ανάλυση 5 πρωτογενών δοκιμών (DEFINITE, SCD – HeFT, DINAMIT, MUSTT και MADIT – II) που περιλάμβανε 934 γυναίκες, δε εντοπίστηκε κανένα όφελος επιβίωσης σε γυναίκες που έκαναν χρήση ICD (HR 1,01, 95% CI, 0,76 – 1,33) (Ghanbari et al., 2009). Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και σε μία άλλη μετά – ανάλυση, η οποία περιλάμβανε 1.145 γυναίκες (HR, 0,78, 95% CI, 0,57 – 1,05, P = 0,1) (Santangeli et al., 2010). Αντίθετα στη μελέτη EU – CERT – ICD, η οποία περιλάμβανε 957 γυναίκες, οι ασθενείς που έκαναν χρήση ICD επέδειξαν καλύτερη επιβίωση (aHR 0,65, 95%CI, 0,53 – 0,79, P < 0,0001)

(Sticherling et al., 2018). Τέλος, όσον αφορά τα οφέλη των ICDs και τις φυλετικές διαφορές που τα χαρακτηρίζουν, μία μελέτη επέδειξε 32% χαμηλότερο κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου στις γυναίκες (Rho et al., 2012).

Παρόλο που ο κίνδυνος επιπλοκών των ICDs είναι χαμηλός, 2 μεγάλες μελέτες μητρώων ανέφεραν αναφέρει μεγαλύτερη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών στις γυναίκες. Στο Μητρώο Εθνικών Καρδιαγγειακών Στοιχείων (National Cardiovascular Data Registry) που περιλάμβανε ασθενείς με ICD για πρωτογενή πρόληψη, οι γυναίκες είχαν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ανεπιθύμητες ενέργειες εντός 30 και 90 ημερών, όπως αιμορραγία και μηχανικές επιπλοκές (προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων [adjusted Odds Ratio, aOR] 1,39, 95%CI 1,26 – 1,53, $P < 0,001$), καθώς και επανεισαγωγές στο νοσοκομείο εντός 6 μηνών (aOR 1,32, 95%CI, 1,23 – 1,42, $P < 0,001$) (Russo et al., 2015). Στη βάση δεδομένων ICD του Οντάριο, που περιλάμβανε 1.106 γυναίκες με ICD για πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη, οι γυναίκες – σε σύγκριση με τους άνδρες – είχαν υψηλότερη πιθανότητα σοβαρών επιπλοκών εντός 45 ημερών (αναλογία πιθανοτήτων [Odds Ratio, OR] 1,78, CI 1,24 – 2,58, $P = 0,002$). Η αιτία των φυλετικών διαφορών στις ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να αποδοθεί στις διαφορές στην αγγειακή πρόσβαση (μικρότερα αγγεία και σωματική διάπλαση των γυναικών σε σύγκριση με τους άνδρες) (MacFadden et al., 2012).

2.1.5 Θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού

Παρά τα πολλαπλά οφέλη που προσφέρει η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (Cardiac Resynchronization Therapy, CRT), παρατηρείται μειωμένη εφαρμογή στις γυναίκες. Η CRT συνιστάται για ασθενείς με συμπτωματική HR (NYHA II – IV) με LVEF $\leq 35\%$, αποκλεισμό του αριστερού σκέλους (Left Bundle Branch Block, LBBB) με QRS ≥ 150 ms (Κατηγορία I) και φλεβοκομβικό ρυθμό (Yancy et al., 2013). Οι γυναίκες με HFrEF είναι λιγότερο πιθανό, σε σύγκριση με τους άνδρες, να λάβουν CRT και αυτή η φυλετική διαφορά έχει αυξηθεί με την πάροδο του χρόνου στις ΗΠΑ (Chatterjee et al., 2017; Randolph et al., 2017).

Τα οφέλη της CRT είναι πολλά: αναδιαμόρφωση κοιλιών, μείωση νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, βελτίωση ποιότητας ζωής και μείωση θνησιμότητας. Στη μελέτη MASCOT (Management of Atrial Fibrillation Suppression in AF – HF Comorbidity Therapy) που περιλάμβανε 82 γυναίκες με LVEF $\leq 35\%$ και QRS ≥ 130 ms, οι γυναίκες, σε

σύγκριση με τους άνδρες με CRT, παρουσίασαν μεγαλύτερη βελτίωση στην ποιότητα ζωής, μεγαλύτερη μείωση της τελοδιαστολικής διάστασης της αριστερής κοιλίας ($-8,27 \pm -11,14\%$ έναντι $-1,14 \pm 22,05\%$, $P = 0,02$) και λιγότερες εισαγωγές λόγω HF ($P = 0,045$) (Schuchert et al., 2013). Σε μία πρόσθετη μελέτη, η οποία περιλάμβανε 105 γυναίκες, κατά την σύγκριση, οι γυναίκες έδειξαν μεγαλύτερη αύξηση του LVEF ($12 \pm 13\%$ έναντι $0,89 \pm 9\%$) και μείωση της τελοσυστολικής διάστασης της αριστερής κοιλίας ($0,85 \pm 1,2$ έναντι $0,34 \pm 0,91$ cm) και (Varma et al., 2014). Επιπρόσθετα μία μετά – ανάλυση που διερεύνησε τις φυλετικές διαφορές στα οφέλη της CRT με στενότερο QRS, έδειξε ότι με HFrEF, LBBB και QRS 130 έως 149 ms, μόνο οι γυναίκες επέδειξαν συνδυασμένη μείωση της HF και της θνησιμότητας (αναλογία κινδύνου [Hazard Ratio, HR] 0,24, 95%CI 0,11 – 0,53, $P < 0,001$), καθώς και μείωση της θνησιμότητας μόνη της (HR 0,24, 95%CI 0,06 – 0,89, $P = 0,03$) με τη χρήση CRT (Zusterzeel et al., 2014).

2.1.6 Θεραπεία ενεργοποίησης baroreflex

Η θεραπεία ενεργοποίησης baroreflex (Baroreflex Activation Therapy, BAT) αυξάνει την παρασυμπαθητική και μειώνει την συμπαθητική δραστηριότητα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριο – φλεβικής ενδοτικότητας και την μείωση της αρτηριακής πίεσης (Zusterzeel et al., 2014). Με βάση μία πολυκεντρική μελέτη, αυτή η θεραπεία έχει κριθεί ασφαλής και αποτελεσματική σε ασθενείς με HFrEF, επιδεικνύοντας βελτιώσεις στην ποιότητα ζωής και μειώσεις στις νοσηλείες λόγω HF, ειδικά για ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε CRT. Στη μελέτη BeAT – HF (Baroreflex Activation Therapy for HF) που περιλάμβανε 53 γυναίκες, οι οποίες τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα που υποβάλλονταν σε BAT και σε ομάδα που λάμβανε κατευθυνόμενη – από κατευθυντήριες οδηγίες – ιατρική θεραπεία (Guideline – Directed Medical Therapy, GDMT) (χρονική διάρκεια: 6 μήνες), η BAT κρίθηκε ασφαλής και αποτελεσματική στις γυναίκες με βελτίωση της ποιότητας ζωής, της διανυόμενης απόστασης στη 6MWT (44 ± 45 m BAT έναντι -32 ± 118 m GDMT, $P < 0,01$), της λειτουργικής τάξης NYHA (70% BAT έναντι 27% GDMT, $P < 0,01$) και των επιπέδων του νατριουρητικού πεπτιδίου NT – proBNP (-43% BAT έναντι 7% GDMT, $P < 0,01$) (Lindenfeld et al., 2021).

2.1.7 Επιδιόρθωση μιτροειδούς βαλβίδας

Υπάρχουν επίσης περιορισμένα φυλετικά δεδομένα σχετικά με την απόκριση στην επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας για ασθενείς με λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας. Στη δοκιμή COAPT, μεταξύ των 614 ασθενών, οι 221 (36,0%) ήταν γυναίκες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι παρόλο που οι γυναίκες ήταν μικρότερης ηλικίας και είχαν λιγότερες συννοσηρότητες, ήταν πιο πιθανό να εμφανίσουν συμπτώματα NYHA Κατηγορία III ή IV, σε σύγκριση με τους άνδρες. Αν και η θεραπεία με επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας μείωσε την νοσηλεία λόγω HF, σε σύγκριση με τη θεραπεία GDMT από μόνη της, η επίδραση ήταν μικρότερη στις γυναίκες από ό, τι στους άνδρες (Kosmidou et al., 2021). Σε αντίθεση με αυτά τα ευρήματα, μία παρόμοια ανάλυση από το Ευρωπαϊκό Μητρώο Επιδιόρθωσης Μιτροειδούς Βαλβίδας βρήκε ίση αποτελεσματικότητα και στα δύο φύλα με παρόμοια αποτελέσματα στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες (Hsich & Pina, 2009).

2.1.8 Προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια

Η προχωρημένη HF αναφέρεται σε ασθενείς με σοβαρή HF παρά τη βέλτιστη ιατρική θεραπεία, την συμμόρφωση με τη δίαιτα και τον περιορισμό υγρών. Οι θεραπευτικές επιλογές περιορίζονται σε μηχανική υποστήριξη του κυκλοφορικού και μεταμόσχευση καρδιάς. Μια πρόσφατη μελέτη που αξιολόγησε τις διαφορές στην μηχανική υποστήριξη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (40% των συμμετεχόντων ήταν γυναίκες), διαπίστωσε μικρότερη πιθανότητα εφαρμογής μηχανικής υποστήριξης (aOR 0,72, $P < 0,0167$) και υψηλότερη θνησιμότητα (aOR 1,17, $P < 0,05$) σε γυναίκες με καρδιογενές σοκ λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, σε σύγκριση με τους άνδρες (Thangam et al., 2021). Επίσης, όσον αφορά γυναίκες ασθενείς που ήταν σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση καρδιάς,δείχθηκε μικρότερη υποστήριξη με συσκευές συνεχούς ροής μακροχρόνιας υποστήριξης της αριστερής κοιλίας και μικρότερη πιθανότητα μεταμόσχευσης, σε σύγκριση με τους άνδρες. Η θνησιμότητα στη λίστα αναμονής ήταν επίσης υψηλότερη μεταξύ των γυναικών (HR 1,51, $P < 0,001$) (DeFilippis et al., 2019). Οι φυλετικές διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες με συσκευές μακροχρόνιας υποστήριξης της αριστερής κοιλίας έχουν πρόσφατα αποδειχθεί με μια σύγχρονη διεθνή βάση δεδομένων που περιλάμβανε 2.066 γυναίκες. Σε αυτή την ανάλυση, οι γυναίκες είχαν υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας κατά τους πρώτους 4 μήνες, σε σύγκριση με τους άνδρες (aHR 1,74, $P < 0,0001$), με κύρια αιτία θνησιμότητας, οι νευρολογικές επιπλοκές (aHR 2.62, 95%CI, 1,80 – 3,81, $P = 0,006$) (Nayak et al., 2021).

2.2 Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF)

2.2.1 Επιδημιολογία

Βάσει επιδημιολογικών δεδομένων η επικράτηση των γυναικών με HFpEF είναι μεγαλύτερη σε σύγκριση με αυτή των ανδρών. Στη μελέτη EPICA, η οποία διεξήχθη στην Πορτογαλία, ο επιπολασμός της HFpEF – για οποιαδήποτε ηλικιακή ομάδα – ήταν υψηλότερος μεταξύ των γυναικών (γυναίκες: 2,42% έναντι άνδρες 0,88%) (Ceia et al., 2002). Αντίθετα, στην ηλικιακά και φυλετικά προσαρμοσμένη επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας, η οποία στη Μινεσότα παρουσίασε μείωση από 3,2 σε 2,2 περιπτώσεις ανά 1000 ανθρωποέτη (μείωση 37,5%), η μείωση της επίπτωσης ήταν πιο έντονη στις γυναίκες (43%) από ό, τι στους άνδρες (29%) και μικρότερη για την HFpEF (LVEF $\geq$ 50%, 28% μείωση της επίπτωσης) από ό, τι για την HFrEF (45% μείωση της επίπτωσης) (Gerber et al., 2015). Συνολικά, η HFpEF αποτελεί ένα αυξανόμενο ποσοστό τόσο των επικρατών όσο και των περιστασιακών HF με την πάροδο του χρόνου (Gerber et al., 2015; Oktay, Rich & Shah, 2013; Steinberg et al., 2012).

2.2.2 Παράγοντες κινδύνου και συννοσηρότητες

Ενώ αναδρομικές μελέτες έχουν καθιερώσει γνωστούς κλινικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια, λίγες έχουν λάβει υπόψη τις φυλετικές διαφορές των συννοσηροτήτων και τους διάφορους τύπους καρδιακής ανεπάρκειας. Στη μελέτη FHS βρέθηκε ότι, μεταξύ ειδικών – για τη HFpEF – παραγόντων κινδύνου, το κάπνισμα, η μεγαλύτερη ηλικία, το υψηλό BMI και το ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου (Ho et al., 2013). Επίσης, μία πιο μεγάλη ανάλυση δεδομένων από τις μελέτες CHS, PREVEND και FHS έδειξε ότι η υψηλότερη SAP, η αντιυπερτασική θεραπεία, η μεγαλύτερη ηλικία και το ιστορικό MI αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για HFpEF. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο γυναικείο φύλο δεν συγκαταλέγονταν μεταξύ αυτών των παραγόντων κινδύνου (Ho et al., 2016).

Ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου με φυλετικές διαφοροποιήσεις στην HFpEF είναι η παχυσαρκία. Σε μια ομαδοποιημένη φυλετική ανάλυση των FHS, CHS, PREVEND και MESA, κάθε αύξηση 1 βαθμού της τυπικής απόκλισης (Standard Deviation, SD) του BMI συσχετίστηκε με 34% αύξηση της περιστασιακής HFpEF (έναντι 18% για την HFrEF). Οι φυλετικές αναλύσεις αποκάλυψαν ότι ο BMI και η περίμετρος της μέσης συσχετίστηκε

περισσότερο με HFpEF – αντί για HFrEF – στις γυναίκες (Savji et al., 2018). Αυτό είναι σύμφωνο με τα ευρήματα από την “Women’s Health Initiative” που έδειξε ότι ο πληθυσμός που απέδιδε τον μεγαλύτερο κίνδυνο της παχυσαρκίας στην HFpEF σε σύγκριση με την HFrEF ήταν αποκλειστικά αυτός των γυναικών (Eaton et al., 2016). Όσον αφορά την προδιάθεση των γυναικών σε μεγαλύτερο κίνδυνο για HFpEF, σε υπόβαθρο φλεγμονωδών καταστάσεων (όπως για παράδειγμα, μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης), έχει προταθεί μία προταθεί μια φλεγμονώδης – μεταβολική υπόθεση (για παράδειγμα, μικροαγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, διευρυμένη επικαρδιακή μάζα λιπώδους ιστού και αλλοιωμένη δραστηριότητα των φλεγμονωδών μεσολαβητών) (Packer et al., 2020).

Η AF είναι μια άλλη συννοσηρότητα που συχνά συνυπάρχει με HF και σχετίζεται με υψηλότερη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε γυναίκες από ότι σε άνδρες. Επιπλέον, γυναίκες με νεοεμφανιζόμενη κολπική μαρμαρυγή χωρίς AF παρουσιάζουν 9πλάσιο κίνδυνο εμφάνισης HF (Madan et al., 2019). Οι γυναίκες είναι επίσης λιγότερο πιθανό να λάβουν αντιπηκτική αγωγή με άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (Direct Oral Anticoagulants, DOACs) για την AF, σε σχέση με τους άνδρες, σε όλα τα επίπεδα της βαθμολογίας CHADS – VASc, γεγονός που εξηγεί την υψηλότερη επιβάρυνση των συμπτωμάτων (Thompson et al., 2017). Τέλος, πληθυσμιακές αναλύσεις έχουν δείξει ότι οι γυναίκες, σε σύγκριση με τους άνδρες, παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά ανεπιθύμητων ενδονοσοκομειακών εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας, των καρδιαγγειακών επιπλοκών, του εγκεφαλικού επεισοδίου μετά από επέμβαση και της οξείας νεφρικής βλάβης μετά από σύγκλειση ωτίου αριστερού κόλπου (Sanjoy et al., 2021).

2.2.3 Διαφορές στη γήρανση της καρδιάς και αλλαγές στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας

Οι φυλετικές διαφορές στην καρδιακή γήρανση υπογραμμίζουν την σχετιζόμενη προστασία που παρουσιάζεται στις γυναίκες έναντι της ανάπτυξης HFrEF. Έχει βρεθεί ότι οι γυναίκες παρουσιάζουν χαμηλότερα ποσοστά απόπτωσης και νέκρωσης του μυοκαρδίου, χαμηλότερη επίπτωση της αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου και χαμηλότερα ποσοστά δυσμενούς καρδιακής αναδιαμόρφωσης (Dunlay & Roger, 2012). Αντίθετα, η καρδιακή γήρανση στις γυναίκες συμβάλλει στην ανάπτυξη HFpEF. Οι γυναίκες έχουν υψηλότερη συστολική και διαστολική αρτηριακή ανενδοτικότητα (elastance), υψηλότερη παλμική πίεση και μικρότερο αρτηριακό διαμέτρημα, που από κοινού αυξάνονται σε μεγαλύτερο βαθμό με

τη γήρανση, σε σύγκριση με τους άνδρες (Redfield et al., 2005). Επιπλέον, οι γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερη ομόκεντρη αναδιαμόρφωση και αυξημένο φορτίο λόγω χαλάρωσης της αριστερής κοιλίας (Gori et al., 2014; Shim et al., 2011). Η στεφανιαία μικροαγγειακή δυσλειτουργία παίζει επίσης κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της HFpEF (Mohammed et al., 2015) και παρατηρείται σε μεγαλύτερο βαθμό στην καρδιακή γήρανση των γυναικών, σε σύγκριση με αυτή των ανδρών (Merz & Cheng, 2016). Η ανάπτυξη και η σοβαρότητα της HFpEF μπορεί επίσης να επηρεαστεί από τις εγγενείς διαφορές στην αντιδραστικότητα και την αναδιαμόρφωση της πνευμονικής αγγείωσης. Οι γυναίκες παρουσιάζονται με υψηλότερα ποσοστά πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (Bodesch et al., 2010), και υπερεκπροσωπούνται μεταξύ των ασθενών με HFpEF με συνδυασμένη προτριχοειδική – μετατριχοειδική πνευμονική υπέρταση (Thenappan et al., 2011), υποδηλώνοντας υποκείμενες φυλετικές διαφορές στην πνευμονική κυκλοφορία.

Οι φυλετικές ορμόνες, σε περιβάλλον καρδιακής γήρανσης, μπορούν επίσης να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της HFpEF. Ειδικότερα, η ξαφνική απώλεια των οιστρογόνων και κατά επέκταση των προστατευτικών επιδράσεων που επιδεικνύουν στο καρδιαγγειακό σύστημα με την εμμηνόπαυση θα μπορούσε να συμβάλει στην ανάπτυξη της HFpEF (Sabbatini & Kararigas, 2020). Η απώλεια οιστρογόνων έχει συνδεθεί με την ενεργοποίηση του RAAS (Zhao et al., 2014). Μέσω της σηματοδότησης του μη – πυρηνικού υποδοχέα οιστρογόνου – άλφα, τα οιστρογόνα επάγουν την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου και παρατείνουν το χρόνο ημιζωής της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP), γεγονός που οδηγεί σε αγγειοδιαστολή, φλεγμονή και πολλαπλασιασμό των καρδιακών μυϊκών κυττάρων (παθοφυσιολογία της HFpEF) (Barton & Meyer, 2020). Η απώλεια οιστρογόνων με την εμμηνόπαυση μπορεί επίσης να συμβάλει στην ανάπτυξη στεφανιαίας μικροαγγειακής δυσλειτουργίας λόγω προαγγειογενετικών ιδιοτήτων, με επιδράσεις στην ανάπτυξη της HFpEF, δεδομένης της ισχυρής συσχέτισης μεταξύ της HFpEF και την μικροαγγειακή δυσλειτουργία (Sickinghe et al., 2019). Επιπλέον, οι γυναίκες έχουν υψηλότερη ηλικιακά – προσαρμοσμένη επίπτωση της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, σε σύγκριση με τους άνδρες. Οι παράμετροι διαστολικής δυσλειτουργίας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες εξασθενούν με τη χρήση HRT, τονίζοντας τον σημαντικό ρόλο των οιστρογόνων στη διατήρηση της φυσιολογικής διαστολικής λειτουργίας (Sabbatini & Kararigas, 2020).

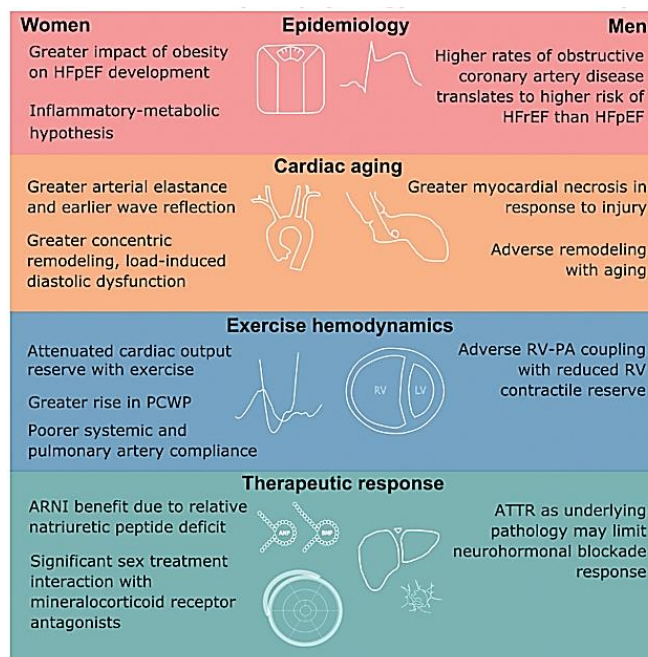
2.2.4 Φυλετικές διαφορές στην αορτική στένωση

Μεταξύ των ασθενών με αορτική στένωση παρατηρούνται παρόμοιες φυλετικές διαφορές στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας. Ειδικότερα, παρατηρείται μεγαλύτερη ομόκεντρη αναδιαμόρφωση στους άνδρες, κυρίως λόγω των μεγαλύτερων όγκων και της μεγαλύτερης μάζας της αριστερής κοιλίας. Συγκριτικά, οι γυναίκες έδειξαν μικρότερη ομόκεντρη αναδιαμόρφωση και χαμηλότερους όγκους αριστερής κοιλίας. Ως αποτέλεσμα, οι γυναίκες πιθανότατα αναπτύσσουν υψηλότερη τάση τοιχώματος και υψηλότερες πιέσεις πλήρωσης, που από κοινού οδηγούν σε πιο προχωρημένα συμπτώματα (Saeed, Dweck & Chambers, 2020).

2.2.5 Φυλετικές διαφορές στην αιμοδυναμική της άσκησης

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τις φυλετικές διαφορές στην αιμοδυναμική απόκριση των ασθενών με HFpEF στην άσκηση. Ειδικότερα, στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες, εντοπίστηκε εξασθενημένη καρδιακή εφεδρεία κατά την άσκηση, σε συνδυασμό με μεγαλύτερη αύξηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης και μικρότερη πνευμονική και συστηματική αρτηριακή ενδοτικότητα, γεγονός που μπορεί να αντανάκλα μεγαλύτερη αγγειακή ακαμψία και ακαμψία του κοιλιακού τοιχώματος (Beale et al., 2019; Lau et al., 2020). Όλα τα παραπάνω έχουν συσχετιστεί με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της HFpEF (Dalos et al., 2016; Obokata et al., 2018) και μπορεί να συμβάλλουν στην πιο δυσμενή ποιότητα ζωής που παρατηρείται μεταξύ των γυναικών, σε σύγκριση με τους άνδρες (Chandra et al., 2019). Αντίθετα, οι άνδρες με HFpEF παρουσιάζουν υψηλότερη θνησιμότητα (Lam et al., 2012), η οποία μπορεί να σχετίζεται γραμμικά με δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας (Mohammed et al., 2014). Μια μελέτη δοκιμής καρδιοπνευμονικής άσκησης ασθενών με HFpEF, εντόπισε μειωμένη σύζευξη PV – PA στους άνδρες, σε σύγκριση με τις γυναίκες, σε μέγιστη άσκηση (Singh et al., 2021), η οποία αποδόθηκε σε μεγαλύτερες αυξήσεις του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας σε συνδυασμό με μικρότερη συσταλτική εφεδρεία, και συσχετίστηκε με μικρότερη ικανότητα μέγιστης αερόβιας άσκησης. Στους άνδρες, αυτό αντικατοπτρίζει ευρήματα μειωμένης συστολικής λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας σε κατάσταση ηρεμίας (Duca et al., 2018), που φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από το βαθμό του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας (Patel et al., 2020). Από αυτές τις μελέτες υποδεικνύονται διαφορετικοί αιμοδυναμικοί φαινότυποι μεταξύ των δύο φύλων,

οι οποίοι μπορεί να υποδηλώνουν διαφορές στους υποκείμενους μηχανισμούς της HFpEF (Εικόνα 3) (DeFilippis et al., 2022).



Εικόνα 4: Διαφορές μεταξύ των δύο φύλων όσον αφορά την παθοφυσιολογία και τη θεραπεία της HFpEF. Πηγή: DeFilippis et al., 2022

2.2.6 Φυλετικές διαφορές στην ιατρική θεραπεία

Ενώ οι δοκιμές φαρμακολογικής θεραπείας για την HFpEF ήταν σε μεγάλο βαθμό ουδέτερες, υπάρχουν αξιοσημείωτες φυλετικές διαφορές (Πίνακας 1) (Meyer & Beale, 2020). Μια post hoc ανάλυση, η οποία διερευνήσε τις φυλετικές διαφορές στη θεραπεία με ανταγωνιστές αλδοστερόνης (σπιρονολακτόνη) σε ασθενείς με HFpEF, έδειξε ότι μεταξύ των συμμετεχόντων οι γυναίκες (49,9%) ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και είχαν λιγότερες συννοσηρότητες. Επιπλέον, τα ευρήματα έδειξαν ότι δεν υπήρχαν φυλετικές διαφορές στο πρωτογενές αποτέλεσμα (καρδιαγγειακή θνησιμότητα, καρδιακή ανακοπή ή νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας). Εντούτοις, μετά την εφαρμογή της θεραπείας παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της θνησιμότητας όλων των αιτιών στις γυναίκες (HR 0,66, 95%CI 0,48 – 0,90, P = 0,01) (Merrill et al., 2019).

Πίνακας 1: Διαφορές μεταξύ των δύο φύλων όσον αφορά τον κίνδυνο θνησιμότητας και / ή νοσηλείας σε ασθενείς με HFpEF. Πηγή: *DeFilippis et al., 2022*

Study	End point	Risk (95% CI)	
		Women	Men
ARNI			
PARAGON-HF ⁹⁶	CV mortality or HF hospitalization	RR, 0.73 (0.59–0.90)	RR, 1.03 (0.85–1.25)
Aldosterone blockers			
TOPCAT ⁹⁷	CV mortality or HF hospitalization	aHR, 0.81 (0.63–1.05)	aHR, 0.85 (0.67–1.08)
SGLT2 inhibitors			
EMPEROR-Preserved ⁹⁸	CV mortality or HF hospitalization	HR, 0.75 (0.61–0.92)	HR, 0.81 (0.69–0.96)

Επιπλέον, στη μελέτη PARAGON – HF, οι ARNIs επέδειξαν μείωση του πρωτογενούς αποτελέσματος στις γυναίκες, αλλά όχι στους άνδρες (McMurray et al., 2020). Η επίδραση οφειλόταν κυρίως στη μείωση της νοσηλείας λόγω HF και όχι στη μείωση της θνησιμότητας και ήταν σημαντική σε γυναίκες με κλάσμα εξώθησης 45% έως 60%. Αυτό μπορεί να υποδηλώνει ότι οι γυναίκες που παρουσίαζαν απόκριση είχαν ήπια μειωμένο, παρά διατηρημένο, κλάσμα εξώθησης (Chung et al., 2006). Εναλλακτικές εξηγήσεις περιλαμβάνουν ένα σχετικό έλλειμμα του νατριουρητικού πεπτιδίου στις γυναίκες, που μεταφράζεται σε μεγαλύτερο όφελος από τους ARNIs (McMurray et al., 2020) ή μεγαλύτερη αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη στους άνδρες με HFpEF που σχετίζεται με μικρότερη απόκριση στον νευροορμονικό αποκλεισμό (Brunjes et al., 2016).

Οι SGLT2i είναι μια νέα θεραπεία σε ασθενείς με HFpEF. Η δοκιμή EMPEROR – Preserved, η οποία αξιολόγησε τις επιδράσεις των SGLT2i (+ εμπαγλιφοζίνη) σε 5.988 ασθενείς με HFpEF και NYHA II – IV, έδειξε ότι η θεραπεία μείωσε τον κίνδυνο νοσηλειών ή / και καρδιαγγειακής θνησιμότητας (HR 0,79, 95%CI 0,69 – 0,90, P < 0,001). Εντούτοις, μεταξύ των γυναικών που έλαβαν τη θεραπεία (N = 1.338), δείχθηκε ότι μόνο οι 162 έδειξαν βελτιώσεις στον κίνδυνο νοσηλειών ή / και θνησιμότητας (HR 0,75, 95%CI 0,61 – 0,92) (Anker et al., 2021).

2.2.7 Σύστημα απομακρυσμένης παρακολούθησης αιμοδυναμικής

Στη δοκιμή CHAMPION, η καθοδηγούμενη – από ένα σύστημα απομακρυσμένης παρακολούθησης των πνευμονικών αρτηριακών πιέσεων με τη χρήση ενός αισθητήρα πίεσης CardioMEMS PA – θεραπεία αποδείχθηκε ότι μειώνει τα ποσοστά νοσηλείας σε ασθενείς με HF· ας σημειωθεί ότι πολλές κλινικές υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των γυναικών, υποεκπροσωπούνταν (Abraham et al., 2011; Abraham et al., 2016). Στη CardioMEMS Post – Approval μελέτη, μια πολυκεντρική, προοπτική δοκιμή, η οποία αξιολόγησε τη χρήση της θεραπείας CardioMEMS στην κλινική πρακτική ρουτίνας, εγγράφηκαν 1.200 ενήλικες ασθενείς, εκ των οποίων οι 452 ήταν γυναίκες (38% του συνόλου). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες εμφάνισαν παρόμοιες μειώσεις στις πνευμονικές αρτηριακές πιέσεις, σημαντικές μειώσεις στις εισαγωγές στο νοσοκομείο λόγω HF και βελτίωση της ποιότητα ζωής (DeFilippis et al., 2021). Σε μία πιο πρόσφατη μελέτη (GUIDE – HF), στην οποία το 37,5% ήταν γυναίκες,δείχθηκε ότι η αναλογία κινδύνου θνησιμότητας από κάθε αιτία, επειγουσών επισκέψεων και νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας για τις γυναίκες ήταν μικρότερη σε σύγκριση με τους άνδρες (0,65 έναντι 1,05) (Lindenfeld et al., 2021).

Συζήτηση

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η καρδιακή ανεπάρκεια επηρεάζει περισσότερες από 2,6 εκατομμύρια γυναίκες και 3,4 εκατομμύρια άνδρες (Virani et al., 2021). Υπάρχουν σημαντικές φυλετικές διαφορές στον επιπολασμό της καρδιακής ανεπάρκειας, στην απόκριση στη θεραπεία και στη θνησιμότητα σε όλο το φάσμα του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Ορισμένες φυλετικές εκτιμήσεις έχουν ως οδηγό τις κυτταρικές επιδράσεις των φυλετικών ορμονών στην αγγειακή γήρανση, στην ενδοθηλιακή απόκριση στη βλάβη, στο σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης και στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας. Άλλες από αυτές τις ειδικές – για το φύλο – εκτιμήσεις είναι αποτέλεσμα μεροληψίας που οδηγεί σε υποδιάγνωση, υποθεραπεία και υποεκπροσώπηση των γυναικών σε κλινικές δοκιμές (DeFilippis et al., 2022).

Η καρδιακή ανεπάρκεια, παρόλο που επιδεικνύει υψηλότερο επιπολασμό στους άνδρες, παρουσιάζει υψηλότερα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας και τείνει να αναπτύσσεται σε μεγαλύτερη ηλικία στις γυναίκες (Bozkurt & Khalaf, 2017). Επιπλέον, οι άνδρες τείνουν να νοσούν από HFrEF, ενώ οι γυναίκες με HFpEF (50% των περιπτώσεων). Οι συχνές αιτίες καρδιακής ανεπάρκειας είναι η υψηλή αρτηριακή πίεση και η ισχαιμική καρδιοπάθεια, στις γυναίκες και στους άνδρες, αντίστοιχα (Delgado, Rosales & Rota, 2022). Οι συνολικές συστάσεις για ιατρικές θεραπείες που κατευθύνονται βάσει κατευθυντήριων οδηγιών δεν επιδεικνύουν διαφορές στις θεραπευτικές προσεγγίσεις μεταξύ ανδρών και γυναικών (Bozkurt & Khalaf, 2017).

Αν και η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μία σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας, ιδιαίτερα στις γυναίκες, οι γυναίκες γενικά υποεκπροσωπούνται σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για την καρδιακή ανεπάρκεια, αντιπροσωπεύοντας μόνο το 20 – 25% των ατόμων (Bozkurt & Khalaf, 2017). Ως εκ τούτου, ειδικές – για το φύλο – μελέτες είναι απαραίτητες για να διευκρινιστούν οι μηχανισμοί, οι παράγοντες κινδύνου, η παθοφυσιολογία, οι αιτίες και οι στοχευμένες θεραπείες, επιτρέποντας κατά αυτό τον τρόπο ακόμη καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, και ιδιαίτερα σε γυναίκες με καρδιακή ανεπάρκεια (Delgado, Rosales & Rota, 2022).

Συμπεράσματα

Οι γυναίκες και οι άνδρες έχουν διαφορετικούς φαινοτύπους καρδιακής ανεπάρκειας με μοναδικούς παράγοντες κινδύνου, επιδημιολογία, πρόγνωση και απόκριση στις παρεμβάσεις. Οι γυναίκες συνεχίζουν να υποβάλλονται σε ανεπαρκή κατευθυνόμενη – από τις κατευθυντήριες οδηγίες – ιατρική θεραπεία και θεραπεία με συσκευές. Παρά τα δεδομένα που υπάρχουν αυτή τη στιγμή, παραμένουν κενά στη γνώση σχετικά με τους παράγοντες που οδηγούν σε κακή χρήση ιατρικών θεραπειών και θεραπειών με συσκευές στην κλινική πράξη και τους τρόπους μετριασμού αυτών των ανισοτήτων. Επιπροσθέτως, απαιτείται αύξηση της εκπροσώπησης των γυναικών σε κλινικές δοκιμές καρδιακής ανεπάρκειας. Οι πιθανές στρατηγικές για την επίτευξη αυτού του στόχου περιλαμβάνουν την ελαχιστοποίηση του φόρτου των επισκέψεων μέσω της προώθησης της τηλευγείας και την αύξηση της εκπροσώπησης των γυναικών σε κλινικές δοκιμές. Επιπλέον, οι κατευθυντήριες οδηγίες θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις διαφορετικές αποκρίσεις στη θεραπεία και τα αποτελέσματα ανά φύλο.

Βιβλιογραφία

- Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. CHAMPION Trial Study Group. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377:658–666
- Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, et al. CHAMPION Trial Study Group. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet*. 2016;387:453–461.
- Adams KF Jr, Patterson JH, Gattis WA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:497–504.
- Al-Khatib SM, Hellkamp AS, Hernandez AF, et al. Get With the Guidelines Steering Committee and Hospitals. Trends in use of implantable cardioverter defibrillator therapy among patients hospitalized for heart failure: have the previously observed sex and racial disparities changed over time? *Circulation*. 2012;125:1094–1101
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385:1451–1461
- Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010;137:376–387
- Barnes J, Matzek LJ, Charkoudian N, et al. Association of cardiac baroreflex sensitivity with blood pressure transients: influence of sex and menopausal status. *Front Physiol* 2012; 3: 187. 21
- Barton M, Meyer MR. Heart failure with preserved ejection fraction in women: new clues to causes and treatment. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5:296–299
- Beale AL, Nanayakkara S, Segan L, et al. Sex differences in heart failure with preserved ejection fraction pathophysiology: a detailed invasive hemodynamic and echocardiographic analysis. *JACC Heart Fail*. 2019;7:239–249.
- Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society,

- Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *J Card Fail.* 2021; 27: 387-413
- Bozkurt B, Khalaf S. Heart Failure in Women. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2017;13(4):216-223.
- Brunjes DL, Castano A, Clemons A, et al. Transthyretin cardiac amyloidosis in older Americans. *J Card Fail.* 2016;22:996–1003
- Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al. EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail.* 2002;4:531–539
- Chandra A, Vaduganathan M, Lewis EF, et al. PARAGON-HF Investigators. Health-related quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: The PARAGON-HF trial. *JACC Heart Fail.* 2019;7:862–874
- Charchar FJ, Tomaszewski M, Lacka B, et al. Association of the human Y chromosome with cholesterol levels in the general population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:308-12
- Chatterjee NA, Borgquist R, Chang Y, et al. Increasing sex differences in the use of cardiac resynchronization therapy with or without implantable cardioverter defibrillator. *Eur Heart J.* 2017;38:1485–1494
- Chung AK, Das SR, Leonard D, et al. Women have higher left ventricular ejection fractions than men independent of differences in left ventricular volume: the Dallas Heart Study. *Circulation.* 2006;113:1597–1604
- Ciapponi A, Alcaraz A, Calderón M, et al. Carga de enfermedad de la insuficiencia cardiaca en América Latina: revision sistemática y metanálisis. *Rev Esp Cardiol.* 2016; 69: 1051-1060.
- Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986;314:1547–1552
- Dalos D, Mascherbauer J, Zotter-Tufaro C, et al. Functional status, pulmonary artery pressure, and clinical outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:189–199
- De Bellis A, De Angelis G, Fabris E, et al. Gender-related differences in heart failure: beyond the “one-size-fits-all” paradigm. *Heart Fail Rev.* 2020; 25 (2): 245-255

- DeFilippis EM, Beale A, Martyn T, et al. Heart Failure Subtypes and Cardiomyopathies in Women. *Circ Res.* 2022;130(4):436-454
- DeFilippis EM, Henderson J, Axsom KM, et al. Remote hemodynamic monitoring equally reduces heart failure hospitalizations in women and men in clinical practice: a sex-specific analysis of the cardioMEMS Post-approval study. *Circ Heart Fail.* 2021;14:e007892.
- DeFilippis EM, Truby LK, Garan AR, et al. Sex-related differences in use and outcomes of left ventricular assist devices as bridge to transplantation. *JACC Heart Fail.* 2019;7:250–257.
- Delgado P, Rosales C, Rota A. Heart failure in women. *Cardiovasc Metab Sci.* 2022; 33: s471- s473
- Dewan P, Rørth R, Jhund PS, et al. Differential impact of heart failure with reduced ejection fraction on men and women. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:29–40.
- Duca F, Zotter-Tufaro C, Kammerlander AA, et al. Gender-related differences in heart failure with preserved ejection fraction. *Sci Rep.* 2018;8:1080
- Dunlay SM, Roger VL. Gender differences in the pathophysiology, clinical presentation, and outcomes of ischemic heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2012;9:267–276
- Eaton CB, Pettinger M, Rossouw J, et al. Risk factors for incident hospitalized heart failure with preserved versus reduced fraction in a multiracial cohort of postmenopausal women. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e002883.
- Figal DP, González-Juanatey JR, Bayes-Genis A, et al. Comentarios a la guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2022; 75: 458-465
- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA.* 1995;273:1450–1456
- 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;175:996–1004
- Ghanbari H, Dalloul G, Hasan R, et al. Effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators for the primary prevention of sudden cardiac death in women with advanced heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009;169:1500–1506

- Gori M, Lam CS, Gupta DK, et al. PARAMOUNT Investigators. Sex-specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:535–542
- Gottlieb SS, Khatta M, Friedmann E, et al. The influence of age, gender, and race on the prevalence of depression in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(9):1542-9
- 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. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 79: e263-e421
- Hess PL, Hernandez AF, Bhatt DL, et al. Sex and race/ ethnicity differences in implantable cardioverter defibrillator counseling and use among patients hospitalized with heart failure: findings from the get with the guidelines-heart failure program. *Circulation.* 2016;134:517– 526
- 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:e003116
- 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;6:279–286
- Hsich EM, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, et al. Relationship between sex, ejection fraction, and B-type natriuretic peptide levels in patients hospitalized with heart failure and associations with in-hospital outcomes: findings from the Get With The Guideline-Heart Failure Registry. *Am Heart J.* 2013;166:1063–1071.e3
- Hudson M, Rahme E, Behlouli H, et al. Sex differences in the effectiveness of angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with congestive heart failure—a population study. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:602–609.
- Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347(5): 305-13
- Komukai K, Mochizuki S, Yoshimura M. Gender and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010;24:687–698

- Kosmidou I, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Sex-specific outcomes of transcatheter mitral-valve repair and medical therapy for mitral regurgitation in heart failure. *JACC: Heart Failure*. 2021;9:674–683.
- Lam CS, Arnott C, Beale AL, Chandramouli C, Hilfiker-Kleiner D, Kaye DM et al. Sex differences in heart failure. *Eur Heart J*. 2019; 40: 3859-3868c
- Lam CS, Carson PE, Anand IS, et al. Sex differences in clinical characteristics and outcomes in elderly patients with heart failure and preserved ejection fraction: the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail*. 2012;5:571–578.
- Lau ES, Cunningham T, Hardin KM, et al. Sex differences in cardiometabolic traits and determinants of exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2020;5:30–37
- Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(18):1397-402
- Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275(20): 1557-62
- Lindenfeld J, Ghali JK, Krause-Steinrauf HJ, et al. BEST Investigators. Hormone replacement therapy is associated with improved survival in women with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1238– 1245.
- Lindenfeld J, Gupta R, Grazette L, et al. Response by sex in patient-centered outcomes with baroreflex activation therapy in systolic heart failure. *JACC Heart Fail*. 2021;9:430–438
- Lindenfeld J, Zile MR, Desai AS, et al. Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;398:991–1001.
- Lund LH, Mancini D. Heart failure in women. *Med Clin North Am*. 2004 Sep;88(5):1321- 45
- MacFadden DR, Crystal E, Krahn AD, et al. Sex differences in implantable cardioverter-defibrillator outcomes: findings from a prospective defibrillator database. *Ann Intern Med*. 2012;156:195–203
- Madan N, Itchhaporia D, Albert CM, et al. Atrial fibrillation and heart failure in women. *Heart Fail Clin*. 2019;15:55–64

- Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jan 15;41(2):217-23.
- 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: 3599-3726
- 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;141:338–351.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995–2008
- Meenakshi K. Heart Failure in Women. *Indian J Cardiovasc Dis Women WINCARS* 2017; 02(02): 049-051
- Mentzer G, Hsieh EM. Heart failure with reduced ejection fraction in women: epidemiology, outcomes, and treatment. *Heart Fail Clin*. 2019;15:19–27
- Merrill M, Sweitzer NK, Lindenfeld J, Kao DP. Sex differences in outcomes and responses to spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction: a secondary analysis of TOPCAT trial. *JACC Heart Fail*. 2019;7:228–238.
- Merz AA, Cheng S. Sex differences in cardiovascular ageing. *Heart*. 2016;102:825–831
- Meyer P, Beale AL. Sex differences in heart failure with preserved ejection therapy: potential mechanisms and clinical implications. *EMJ Cardiology*. 2020;82–91
- Mohammed SF, Hussain I, AbouEzzeddine OF, et al. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation*. 2014;130:2310–20
- Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, et al. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;131:550– 559
- Nayak A, Hu Y, Ko YA, et al. Gender differences in mortality after left ventricular assist device implant: a causal mediation analysis approach. *ASAIO J*. 2021;67:614–621
- Obokata M, Olson TP, Reddy YNV, et al. Hemodynamics, dyspnea, and pulmonary reserve in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2018;39:2810–2821
- OCDE. Banco Mundial. Panorama de la Salud: Latinoamérica y el Caribe 2020. Paris: OECD Publishing; 2020:pp.1-160.

- Oktaç AA, Rich JD, Shah SJ. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep.* 2013;10:401–410.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413–142
- Packer M, Lam CSP, Lund LH, et al. Characterization of the inflammatory-metabolic phenotype of heart failure with a preserved ejection fraction: a hypothesis to explain influence of sex on the evolution and potential treatment of the disease. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1551–1567.
- Pandey A, Omar W, Ayers C, et al. Sex and race differences in lifetime risk of heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation.* 2018;137:1814–1823
- Patel NJ, Edla S, Deshmukh A, et al. Gender, racial, and health insurance differences in the trend of implantable cardioverter-defibrillator (icd) utilization: a united states experience over the last decade. *Clin Cardiol.* 2016;39:63–71.
- Patel RB, Li E, Benefield BC, Swat SA, et al. Diffuse right ventricular fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension. *ESC Heart Fail.* 2020;7:253–263.
- Randolph TC, Hellkamp AS, Zeidler EP, et al. Utilization of cardiac resynchronization therapy in eligible patients hospitalized for heart failure and its association with patient outcomes. *Am Heart J.* 2017;189:48–58.
- Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:1403–1411.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, et al. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation.* 2005;112:2254–2262
- Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in heart failure. *Int J Heart Fail.* 2020; 2 (3): 157-181
- Rho RW, Patton KK, Poole JE, et al. Important differences in mode of death between men and women with heart failure who would qualify for a primary prevention implantable cardioverter defibrillator. *Circulation.* 2012;126:2402–2407
- Riedinger MS, Dracup KA, Brecht ML, et al. Quality of life in patients with heart failure: do gender differences exist? *Heart Lung.* 2001 Mar;30(2):105-16.

- Russo AM, Daugherty SL, Masoudi FA, et al. Gender and outcomes after primary prevention implantable cardioverter defibrillator implantation: Findings from the National Cardiovascular Data Registry (NCDR). *Am Heart J.* 2015;170:330–338
- Sabbatini AR, Kararigas G. Menopause-related estrogen decrease and the pathogenesis of HFpEF: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:1074–1082
- Saeed S, Dweck MR, Chambers J. Sex differences in aortic stenosis: from pathophysiology to treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2020;18:65–76.
- Sanjoy SS, Choi YH, Sparrow RT, et al. Sex differences in outcomes following left atrial appendage closure. *Mayo Clin Proc.* 2021;96:1845–1860.
- Santangeli P, Pelargonio G, Dello Russo A, et al. Gender differences in clinical outcome and primary prevention defibrillator benefit in patients with severe left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2010;7:876–882.
- Savji N, Meijers WC, Bartz TM, et al. The association of obesity and cardiometabolic traits with incident HFpEF and HFrEF. *JACC: Heart Failure.* 2018;6:701–709
- Scantlebury DC, Borlaug BA. Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction? *Curr Op Cardiol* 2011; 26: 562-8
- Schuchert A, Muto C, Maounis T, et al. MASCOT Study Group. Gender-related safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy. *Clin Cardiol.* 2013;36:683–690
- Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1529–1538.
- Shim CY, Park S, Choi D, et al. Sex differences in central hemodynamics and their relationship to left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1226–12
- Sickinghe AA, Korporaal SJA, den Ruijter HM, Kessler EL. Estrogen contributions to microvascular dysfunction evolving to heart failure with preserved ejection fraction. *Front Endocrinol* 2019;10:442
- Singh I, Oliveira RKF, Heerdt PM, et al. Sex-related differences in dynamic right ventricular-pulmonary vascular coupling in heart failure with preserved ejection fraction. *Chest.* 2021;159:2402–2416

- Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Get With the Guidelines Scientific Advisory Committee and Investigators. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126:65–75
- Sticherling C, Arendacka B, Svendsen JH, et al. EU-CERT-ICD Investigators. Sex differences in outcomes of primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy: combined registry data from eleven European countries. *Europace*. 2018;20:963–970
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875–885
- Taylor AL, Lindenfeld J, Ziesche S, et al. A-HeFT Investigators. Outcomes by gender in the African-American Heart Failure Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2263–2267.
- Thangam M, Luke AA, Johnson DY, et al. Sociodemographic differences in utilization and outcomes for temporary cardiovascular mechanical support in the setting of cardiogenic shock. *Am Heart J*. 2021;236:87–96.
- Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011;4:257–265
- Thompson LE, Maddox TM, Lei L, et al. Sex differences in the use of oral anticoagulants for atrial fibrillation: a report from the national cardiovascular data registry (NCDR®) PINNACLE registry. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005801
- Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomized controlled trials. *Lancet*. 2020;396:121–128
- Varma N, Manne M, Nguyen D, et al. Probability and magnitude of response to cardiac resynchronization therapy according to QRS duration and gender in nonischemic cardiomyopathy and LBBB. *Heart Rhythm*. 2014;11:1139–1147
- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. On behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e254–e743

- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:1810
- Zhao Z, Wang H, Jessup JA, et al. Role of estrogen in diastolic dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306:H628–H640.
- Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, et al. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1340–1348.
- Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, et al. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1340–134

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>