



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα
εξώθησης: τρέχουσες και μελλοντικές θεραπευτικές
επιλογές**

**Heart failure with preserved ejection fraction: current
and future treatment options**

ΓΟΥΡΓΙΩΤΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

ΛΑΡΙΣΑ 2024



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Heart failure with preserved ejection fraction: current and future treatment options

ΓΟΥΡΓΙΩΤΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),
2. XXXXXXXXXXXX
3. XXXXXXXXXXXX

Αναπληρωματικό μέλος:

XXXXXXXXXXXX

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Heart failure with preserved ejection fraction: current
and future treatment options**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) επηρεάζει περίπου το 2% του ενήλικου πληθυσμού στις ανεπτυγμένες χώρες και περίπου 64,3 εκατομμύρια ασθενείς παγκοσμίως. Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από συμπτώματα και σημεία και προκαλείται από δομικές ή λειτουργικές ανωμαλίες της καρδιάς οδηγώντας σε μειωμένη καρδιακή παροχή και/ή αυξημένες πιέσεις πλήρωσης. Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να ταξινομηθεί με βάση το κλάσμα εξώθησης. Ασθενείς που έχουν κλάσμα εξώθησης μεγαλύτερο του 50%, υπερηχογραφικά σημεία αυξημένων πιέσεων πλήρωσης, αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας ταξινομούνται ως ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (ΚΑδΚΕ). Η επίπτωση και ο επιπολασμός της ΚΑδΚΕ συνεχίζει να αυξάνεται και το ποσοστό των ασθενών που πάσχουν από ΚΑδΚΕ αναμένεται τα επόμενα χρόνια να ξεπεράσει το ποσοστό των ασθενών που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (ΚΑμΚΕ). Η παθοφυσιολογία της ΚΑδΚΕ χαρακτηρίζεται από την διαστολική δυσλειτουργία και την αύξηση των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Διάφορες κυτταρικές μεταβολές έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση του συνδρόμου της ΚΑδΚΕ. Μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχε κάποια εγκεκριμένη θεραπεία για την ΚΑδΚΕ εκτός από την χρήση διουρητικών και την θεραπεία των συνοσηροτήτων που εμφανίζονται στην πλειονότητα των ασθενών που πάσχουν από ΚΑδΚΕ. Οι μελέτες EMPEROR-Preserved και DELIVER ήταν οι πρώτες μελέτες που έδειξαν στατιστικά σημαντικό όφελος στην μείωση των νοσηλείων σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ. Ως συνέπεια των παραπάνω μελετών οι SGLT2i ήταν η πρώτη κατηγορία φαρμάκων μετά τα διουρητικά που εγκρίθηκε για την θεραπεία των ασθενών με ΚΑδΚΕ. Άλλες θεραπείες που χρησιμοποιούνται στην ΚΑμΚΕ όπως οι ARNI και οι MRA δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικό όφελος ως προς την βελτίωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ. Σε επιμέρους αναλύσεις φάνηκε όφελος των ARNi σε γυναίκες ασθενείς με κλάσμα εξώθησης μικρότερο του 57 ενώ όφελος των MRA φάνηκε σε ασθενείς που προέρχονταν από την Αμερική και είχαν κλάσμα εξώθησης κοντά στο κατώτερο όριο του φυσιολογικού. Τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώνουν την μεγάλη ετερογένεια του συνδρόμου της ΚΑδΚΕ όπου εμπλέκονται διάφοροι φαινότυποι και πολλές συνοσηρότητες. Οι θεραπείες που έχουν δοκιμαστεί και δοκιμάζονται στοχεύουν σε διαφορετικούς φαινότυπους και διαφορετικές παθοφυσιολογικές οδούς της ΚΑδΚΕ. Οι GLP-1 αποτελούν μια υποσχόμενη θεραπεία σε ασθενείς που πάσχουν από ΚΑδΚΕ και παχυσαρκία. Επιπρόσθετα, νέες θεραπείες που στοχεύουν το παθοφυσιολογικό μονοπάτι της φλεγμονής έχουν δείξει ελπιδοφόρα αποτελέσματα και αυτήν την στιγμή διεξάγονται μεγάλες κλινικές μελέτες, τα αποτελέσματα των οποίων αναμένονται. Τέλος, καινοτόμες θεραπευτικές προσεγγίσεις με την χρήση διάφορων συσκευών έχουν μελετηθεί σε διάφορες υποομάδες ασθενών με ΚΑδΚΕ, αλλά χρειάζονται περισσότερα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα τους και την ασφάλεια.

ABSTRACT

Heart failure (HF) affects approximately 2% of the adult population in developed countries and approximately 64.3 million patients worldwide. decreased cardiac output and/or increased filling pressures. Heart failure can be according to ejection fraction. Patients who have an ejection fraction greater than 50%, echocardiographic signs of increased filling pressures, elevated natriuretic peptide levels, and symptoms of heart failure are classified as patients with heart failure and preserved ejection fraction (HFpEF). The incidence and prevalence HFpEF continue to rise and the proportion of patients suffering from HFpEF is expected to exceed the proportion of patients suffering from HFrEF in the coming years. The pathophysiology of HFpEF is characterized by diastolic dysfunction and an increase in left ventricular filling pressures. Various cellular changes have been implicated in the development of HFpEF syndrome. Until recently there was no approved treatment for HFpEF other than the use of diuretics and treatment of the comorbidities that occur in the majority of patients with HFpEF. The EMPEROR-Preserved and DELIVER trials were the first randomized clinical trials to exhibit a statistically significant benefit in reducing of hospitalizations due to heart failure in patients with HFpEF. As a consequence of the above studies, SGLT2i were the first class of drugs after diuretics to be approved for the treatment of patients with HFpEF. Other treatments used in HFpEF such as ARNIs and MRAs did not show a statistically significant benefit in improving the primary endpoint in HFpEF patients. In separate analyses, benefit of ARNi was seen in female patients with an ejection fraction less than 57, while benefit of MRAs was seen in patients from the Americas with an ejection fraction close to the lower limit of normal. The above results support the heterogeneity of the HFpEF syndrome where numerous phenotypes and comorbidities exist, which are hardly to be differentiated solely by the ejection fraction. In the future, it will be necessary to individualize the therapeutic treatment of patients with HFpEF according to their baseline characteristics. Molecules that are being tested target different pathophysiological pathways of HFpEF. GLP-1s are a promising treatment in patients suffering from HFpEF and obesity. In addition, new therapies targeting inflammation have shown initial promising results and large clinical trials are currently underway, the results of which are awaited. Finally, innovative therapeutic approaches using various devices have shown promising results in various subgroups of patients with HFpEF, but more data are needed regarding their efficacy and safety.

Περιεχόμενα

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	1
A.1 Ορισμός.....	1
A.2 Ταξινόμηση	1
A.3 Επιδημιολογία.....	1
A.4 Αιτιολογία.....	2
A.5 Παθοφυσιολογία.....	2
A.5.1. Υπερτασική μυοκαρδιακή σκληρία.....	3
A.5.2. Φλεγμονή	3
A.5.3 Διαστολική Δυσλειτουργία Αριστερής Κοιλίας	4
A.5.4 Συστολική Δυσλειτουργία Αριστερής Κοιλίας.....	5
A.5.5 Δυσλειτουργία του Αριστερού Κόλπου.....	5
A.5.6 Πνευμονική Υπέρταση	5
A.5.7 Δυσλειτουργία Δεξιάς Κοιλίας	6
A.5.8 Εξωκαρδιακές διαταραχές	6
A.6 Κλινική εικόνα	6
A.7 Διάγνωση	7
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	8
B.1 ΣΚΟΠΟΣ.....	8
B.2 ΜΕΘΟΔΟΙ	8
B.3 ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	8
B.3.1 Θεραπεία Συννοσηροτήτων.....	8
B.3.2 Θεραπείες που χρησιμοποιούνται στην Καρδιακή Ανεπάρκεια	10
B.3.3 Νεότερες Θεραπείες	14
B.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	18
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	20

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΑΥ: Αρτηριακή Υπέρταση

ΑΚ: Αριστερή Κοιλία

ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης

ΚΜ: Κολπική Μαρμαρυγή

ΣΝ: Στεφανιαία Νόσος

ΣΑΥ: Συστολική Αρτηριακή Υπέρταση

ΠΑΥ: Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση

ΚΑ: Καρδιακή Ανεπάρκεια

ΚΕ: Κλάσμα Εξώθησης

ΚΑδΚΕ: Καρδιακή Ανεπάρκεια με Διατηρημένο Κλάσμα Εξώθησης

ΚΑμΚΕ: Καρδιακή Ανεπάρκεια με Μειωμένο Κλάσμα Εξώθησης

ΚΑεΚΕ: Καρδιακή Ανεπάρκεια με Ελαφρώς μειωμένο Κλάσμα Εξώθησης

NYHA: New York Heart Association

AHA: American Heart Association

IL-6: Interleukin 6

IL-1: Interleukin 1

TNF: Tumor Necrosis Factor

LVFP: Left Ventricular Filling Pressure

mPAP: mean Pulmonary Artery Pressure

PVR: Pulmonary Vascular Resistance

CPcPH: Combined Precapillary Postcapillary Pulmonary Hypertension

IPcPH: Isolated Postcapillary Pulmonary Hypertension

GFR: Glomerular Filtration Rate

BMI: Body Mass Index

CRP: C Reactive Protein

hsCRP: high sensitive C Reactive Protein

MRA: Mineralocorticoid Receptor Antagonist

ERA: Endothelin Receptor Antagonist

HFpEF: Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

HFrEF: Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

HFmrEF: Heart Failure with Midly Reduced Ejection Fraction

sGC: soluble Guanylate Cyclase

PDE5i: Phosphodiesterase 5 Inhibitor

ARNI: angiotensin receptor neprilysin inhibitor

GLP-1: Glucagon like peptide 1

BMP: Bone Morphogenetic Protein

CGMP: cyclic guanosine monophosphate pathway

PKG: Protein Kinase G

MPO: myeloperoxidase

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

A.1 Ορισμός

Η ΚΑ είναι ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από τυπικά συμπτώματα (δύσπνοια, οίδημα κάτω άκρων, κόπωση) που μπορεί να συνοδεύονται από σημεία (πχ περιφερικό οίδημα) και που προκαλείται από δομικές και/ή λειτουργικές καρδιακές ανωμαλίες, με αποτέλεσμα την μειωμένη καρδιακή παροχή και/ή αυξημένες ενδοκαρδιακές πιέσεις σε κατάσταση ηρεμίας ή κατά την διάρκεια της κόπωσης (1).

A.2 Ταξινόμηση

Η βασική ταξινόμηση της ΚΑ πραγματοποιείται με βάση το κλάσμα εξώθησης (ΚΕ) της αριστερής κοιλίας. Η εκτίμηση του γίνεται συνήθως μέσω υπερηχογραφήματος καρδιάς. Οι ασθενείς με ΚΑ χωρίζονται σε 3 κατηγορίες με βάση το κλάσμα εξώθησης. Οι κατηγορίες είναι οι εξής: α) στους ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης έως 40% (ΚΑμΚΕ / HFrEF), β) στους ασθενείς με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης 40 με 49% (ΚΑεΚΕ) και γ) στους ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης πάνω από 50% (ΚΑδΚΕ / HFpEF). Άλλες ταξινομήσεις που χρησιμοποιούνται είναι η ταξινόμηση κατά New York Heart Association (NYHA) και η ταξινόμηση κατά ACC/AHA. Η ταξινόμηση κατά NYHA βασίζεται στην συμπτωματολογία των ασθενών και χωρίζεται σε 4 διαφορετικές κατηγορίες ενώ η ταξινόμηση κατά ACC/AHA βασίζεται στις δομικές διαταραχές και στην συμπτωματολογία των ασθενών.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΤΑ NYHA	ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΤΑ ACC/AHA
Τάξη I. Χωρίς περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας. Η συνήθης φυσική δραστηριότητα δεν προκαλεί δύσπνοια, αίσθημα παλμών ή κόπωση	Στάδιο A. Υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας. Χωρίς δομικές ή λειτουργικές ανωμαλίες. Χωρίς κλινικές εκδηλώσεις
Τάξη II. Ήπιος περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας. Χωρίς συμπτώματα στην ηρεμία. Η συνήθης φυσική δραστηριότητα προκαλεί συμπτώματα	Στάδιο B. Δομική καρδιακή νόσος που σχετίζεται ισχυρά με την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας, χωρίς συμπτώματα ή σημεία
Τάξη III. Σοβαρός περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας. Χωρίς συμπτώματα στην ηρεμία. Συμπτώματα που εμφανίζονται σε μικρότερη από τη συνήθη φυσική δραστηριότητα	Στάδιο C. Συμπτωματική κατά το παρόν ή το παρελθόν καρδιακή ανεπάρκεια που σχετίζεται με υποκείμενη καρδιοπάθεια.
Τάξη IV. Συμπτώματα στην ηρεμία ή στην ελάχιστη προσπάθεια.	Στάδιο D. Ανθεκτική στη θεραπεία καρδιακή ανεπάρκεια που απαιτεί εξειδικευμένη θεραπεία

Πίνακας 1: Ταξινόμηση Καρδιακής Ανεπάρκειας κατά NYHA, ACC/AHA

A.3 Επιδημιολογία

Η επίπτωση της ΚΑδΚΕ αυξάνεται με την ηλικία και είναι πιο συχνή στις γυναίκες. Παρότι η συνολική επίπτωση της ΚΑ μειώνεται, η επίπτωση της ΚΑδΚΕ αυξάνεται και αναμένεται να ξεπεράσει αυτήν της ΚΑμΚΕ(2–4). Σε 4 μελέτες παρατήρησης η επίπτωση της ΚΑδΚΕ υπολογίστηκε σε 27 περιστατικά ανά 100.000 άτομα(5). Ενώ η επίπτωση της ΚΑδΚΕ παραμένει σταθερή ανεξάρτητα του φύλου, ο επιπολασμός της

ΚΑδΚΕ φαίνεται πως είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άντρες(6). Πιο συγκεκριμένα, σε μία μελέτη διαπιστώθηκε πως οι νοσηλείες λόγω ΚΑδΚΕ ήταν διπλάσιες στον γυναικείο πληθυσμό σε σύγκριση με τον αντρικό(7). Τα δημογραφικά στοιχεία διαφέρουν ανάλογα του φύλου, της εθνικότητας και της γεωγραφικής περιοχής. Πιο συγκεκριμένα, οι Αφροαμερικανοί αναπτύσσουν ΚΑδΚΕ σε νεότερη ηλικία ενώ σε μία μελέτη παρατήρησης διαπιστώθηκε πως οι Αφροαμερικανοί κατέγραψαν περισσότερες νοσηλείες λόγω πρωτοεμφανιζόμενης ΚΑδΚΕ σε σύγκριση με τους λευκούς ασθενείς(8). Οι ασθενείς με ΚΑδΚΕ εμφανίζουν συχνότερα συννοσηρότητες όπως ΑΥ, παχυσαρκία, ΚΜ και ΣΔΙΙ. Σε μελέτες που αφορούν τόσο ασθενείς με ΚΑμΚΕ και ΚΑδΚΕ, οι ασθενείς με ΚΑδΚΕ είναι μεγαλύτερης ηλικίας, κυρίως γυναίκες, υπέρτασικοί με μεγαλύτερο επιπολασμό ΚΜ αλλά μικρότερο επιπολασμό ΣΝ σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΚΑμΚΕ. Η παρουσία των παραπάνω συννοσηροτήτων αυξάνει τον κίνδυνο θνητότητας στους ασθενείς με ΚΑδΚΕ(9). Επίσης οι ασθενείς με ΚΑδΚΕ παρουσιάζουν περισσότερες μη καρδιαγγειακές συννοσηρότητες όπως χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, υποθυρεοειδισμό, χρόνια αναπνευστική νόσο, ηπατική νόσο και καρκίνο.

A.4 Αιτιολογία

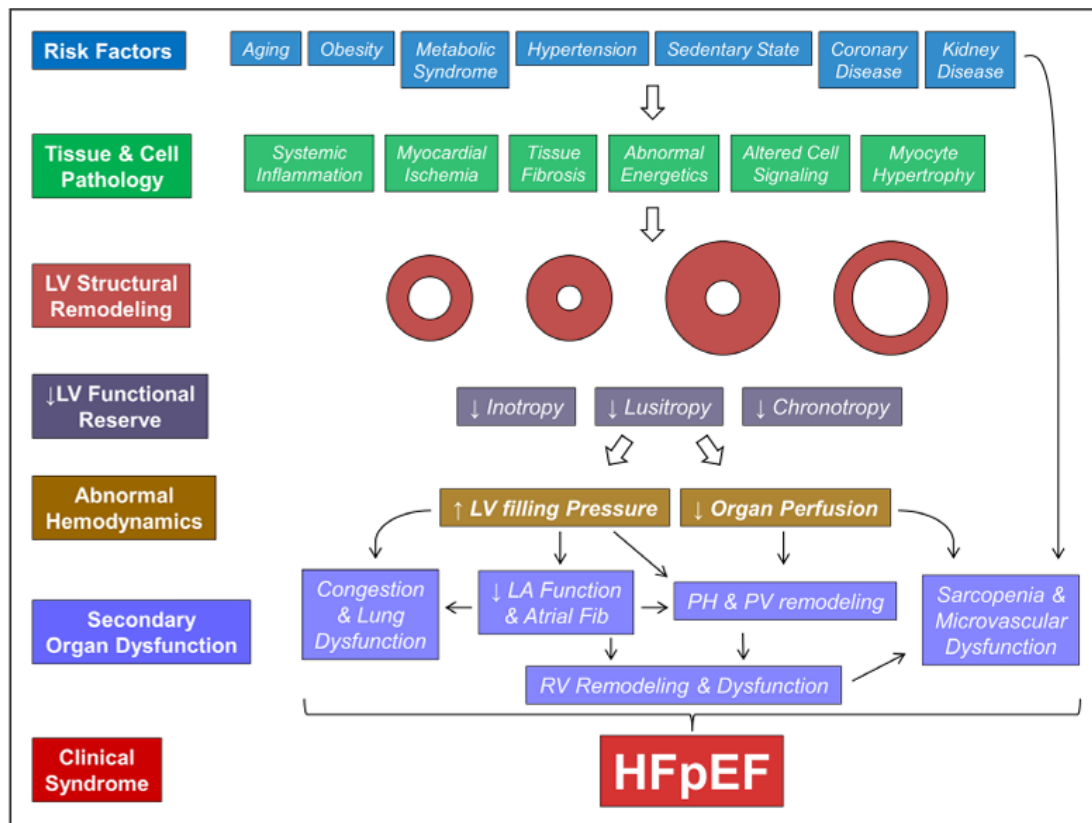
Η υπέρτασική καρδιοπάθεια φέρεται να ευθύνεται για τις περισσότερες περιπτώσεις ΚΑδΚΕ ενώ η παχυσαρκία, η ΣΝ, ο ΣΔΙΙ και το ΣΑΥ αποτελούν τεκμηριωμένους αιτιολογικούς παράγοντες για την εμφάνιση της νόσου. Επίσης η ΚΜ αναγνωρίζεται ως ένας παράγοντας οξείας απορρύθμισης της καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ. Στην διαφορική διάγνωση συμπεριλαμβάνονται η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, οι περιοριστικές μυοκαρδιοπάθειες (αμυλοείδωση, σαρκοείδωση), η συμπίεστική περικαρδίτιδα, οι πρωτοπαθείς βαλβιδοπάθειες, η ΠΑΥ, οι συγγενείς καρδιοπάθειες, χρόνιες πνευμονοπάθειες με δεξιά ΚΑ, η αιμοχρωμάτωση και η μυοκαρδίτιδα.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑδΚΕ
Παχυσαρκία
Πρωτοπαθείς βαλβιδοπάθειες
Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια
Περιοριστικές μυοκαρδιοπάθειες (αμυλοείδωση, σαρκοείδωση)
Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση
Συγγενείς καρδιοπάθειες
Χρόνιες πνευμονοπάθειες με δεξιά ΚΑ
Συμπίεστική περικαρδίτιδα
Σοβαρού βαθμού αρτηριακή υπέρταση

Πίνακας 2: Διαφορική Διάγνωση Καρδιακής Ανεπάρκειας με Διατηρημένο Κλάσμα Εξώθησης.

A.5 Παθοφυσιολογία

Με κυτταρικούς μηχανισμούς που δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητοί, γνωστοί παράγοντες κινδύνου μεταβάλλουν την κυτταρική λειτουργία προκαλώντας διαταραχές στην διαστολική και συστολική λειτουργία της καρδιάς. Τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα αιμοδυναμικές μεταβολές και δευτεροπαθείς αλλαγές σε άλλα όργανα. Παρακάτω αναλύονται οι βασικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στην ανάπτυξη του συνδρόμου της ΚΑδΚΕ.



Εικόνα 1: Παθοφυσιολογία της ΚΑδΚΕ (Προσαρμοσμένο από Circulation)

A.5.1. Υπερτασική μυοκαρδιακή σκληρία

Ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΚΑδΚΕ είναι η ΑΥ. Μεταξύ των ασθενών με ΚΑδΚΕ, η ΑΥ είναι ο συχνότερος καρδιαγγειακός παράγοντας κινδύνου, με επιπολασμό που κυμαίνεται από το 55 έως το 84%. Αποτέλεσμα της χρόνιας υπερφόρτισης πίεσης στην καρδιά είναι η συγκεντρική αναδιαμόρφωση της ΑΚ και η μυοκαρδιακή σκληρία. Η μυοκαρδιακή σκληρία προκαλείται από αλλαγές στον εξωκυττάριο σκελετό και στην δομή των καρδιομυοκυττάρων(10). Η εναπόθεση κολλαγόνου είναι αυξημένη στην ΚΑδΚΕ και μπορεί να προκαλέσει ίνωση του μυοκαρδίου(11–13). Παρότι πολλές φορές η ίνωση ενοχοποιείται εξ ολοκλήρου για την μυοκαρδιακή ακαμψία, μεγάλη μελέτη έδειξε ότι μετρίου και σημαντικού βαθμού ίνωση υπάρχει σε ένα μικρό ποσοστό των ασθενών με ΚΑδΚΕ (27%) (13). Επιπρόσθετα, στο μυοκάρδιο των ασθενών με ΚΑδΚΕ παρατηρείται μία μεταβολή στην πρωτεΐνη τιτίνη των μεγάλων παχιών νηματίων. Μεταβολές στην αναλογία των ισομόρφων τιτίνης και της φωσφορυλίωσης της τιτίνης συμβάλλουν στην ενίσχυση της μυοκαρδιακής ακαμψίας και τον περιορισμό της χάλασης της ΑΚ(14).

A.5.2. Φλεγμονή

Το 2013 ένα νέο μοντέλο για την παθογένεση της ΚΑδΚΕ προτάθηκε από τους Paulus και Tsoscos. Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο, συννοσηρότητες όπως η παχυσαρκία, ο ΣΔ και η αρτηριακή υπέρταση προάγουν ένα προφλεγμονώδες περιβάλλον στο οποίο κυκλοφορούν αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών όπως η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και η TNF (Tumor Necrosis Factor). Σαν αποτέλεσμα, διαταράσσεται η βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου, καθώς και η ενδοκυτταρική σηματοδότηση μέσω της καρδιακής

μονοφωσφορικής κυκλικής γουανοσίνης (cGMP) και της πρωτεϊνικής κινάσης G (PKG). Η μειωμένη δραστηριότητα της PKG προκαλεί υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων, η οποία, σε συνδυασμό με την αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου στα μυοκαρδιακά τοιχώματα προκαλούν την διαστολική δυσλειτουργία που χαρακτηρίζει την ΚΑΔΚΕ(15). Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της IL-6 έχουν συσχετιστεί με την βαρύτητα και την θνησιμότητα της νόσου στην ΧΚΑ. Στην δοκιμή BIOSTAT-CHF, οι ΚΑΕΚΕ και ΚΑΔΚΕ συσχετίστηκαν με υψηλά επίπεδα IL-6, ενώ σε ασθενείς με ΚΑ το επίπεδο της IL-6 ήταν προγνωστικός παράγοντας της θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας και της νοσηλείας λόγω ΚΑ(16). Επιπλέον, η IL-6 έχει αναγνωριστεί ως προγνωστικός παράγοντας των νεοεμφανιζόμενων ΚΑΕΚΕ και ΚΑΔΚΕ σε δύο δοκιμές που βασίζονται στην κοινότητα(17,18). Μη κλινικές μελέτες υποστηρίζουν τον ρόλο της IL-6 στην ΚΑΔΚΕ. Η έγχυση IL-6 σε αρουραίους έχει συσχετιστεί με μυοκαρδιακή ίνωση, ομόκεντρη υπερτροφία και διαστολική δυσλειτουργία. Η διαγραφή της IL-6 σε ποντίκια μειώνει την υπερτροφία και την δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας που προκαλείται από υπερφόρτωση πίεσης(19). Καταληκτικά, χρειάζονται περισσότερα δεδομένα από ανθρώπινους ιστούς για να αξιολογηθεί ο ρόλος της φλεγμονής στην παθοφυσιολογία της ΚΑΔΚΕ.

A.5.3 Διαστολική Δυσλειτουργία Αριστερής Κοιλίας

Η φυσιολογική διαστολική λειτουργία της ΑΚ επιτρέπει την φυσιολογική πλήρωσή της κατά την φάση της ηρεμίας και της άσκησης, χωρίς την παθολογική αύξηση των πιέσεων του αριστερού κόλπου. Η ΚΑΔΚΕ και η διαστολική δυσλειτουργία δεν είναι συνώνυμοι όροι(20). Η διαστολική δυσλειτουργία αναφέρεται στις μη φυσιολογικές μηχανικές ιδιότητες της κοιλίας και μπορεί να υπάρχει σε φαινομενικά υγιή άτομα χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια. Η ΚΑΔΚΕ υποδηλώνει ένα κλινικό σύνδρομο στο οποίο υπάρχει διατηρημένο ΚΕ με διαστολική δυσλειτουργία και σημεία και συμπτώματα ΚΑ. Το πιο σημαντικό αιμοδυναμικό εύρημα στην ΚΑΔΚΕ είναι η αύξηση των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας (LVFP). Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, οι ασθενείς με ΚΑΔΚΕ παρουσιάζουν μία σχέση διαστολικής πίεσης-όγκου η οποία μεταβάλλεται προς τα πάνω και αριστερά και προκύπτει λόγω της "δυσκαμψίας" της κοιλίας και του περιορισμού της χάλασης. Η αύξηση της LVFP είναι το τελικό προϊόν της διαστολικής δυσλειτουργίας. Στα αρχικά στάδια της νόσου, η LVFP είναι φυσιολογική σε κατάσταση ηρεμίας, ενώ παρατηρείται αύξηση της LVFP κατά την άσκηση. Η αύξηση της LVFP κατά τη διάρκεια της άσκησης μπορεί να εντοπίσει ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας λόγω ΚΑ και θνητότητας. Η αύξηση της LVFP μεταβάλλει τις δυνάμεις Starling στα πνευμονικά τριχοειδή αγγεία, ευνοώντας τη διήθηση του νερού από τον αγγειακό χώρο στον διάμεσο(21,22). Με την πάροδο του χρόνου, η υψηλή LVFP προάγει την αγγειακή αναδιαμόρφωση, ιδιαίτερα στις πνευμονικές φλέβες(23,24). Παραδοσιακά, η εκτίμηση της LVFP γινόταν με επεμβατική αιμοδυναμική αξιολόγηση. Ωστόσο, αυτή η μέθοδος είναι επεμβατική, απαιτεί πόρους και δεν είναι πρακτική για ευρεία κλινική εφαρμογή. Το υπερηχογράφημα καρδιάς επιτρέπει τη μη επεμβατική εκτίμηση της διαστολικής απόδοσης της ΑΚ και των διαστολικών πιέσεων πλήρωσης. Ο λόγος E/e', απουσία νόσου της μιτροειδούς βαλβίδας, παρέχει μια εκτίμηση της πίεσης του αριστερού κόλπου. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του λόγου E/e' και της μετρούμενης πίεσης της ΑΚ σε ασθενείς με ΚΑ. Επιπλέον, ο λόγος E/e' μεγαλύτερος από 14 έχει υψηλή ειδικότητα για αυξημένη πίεση πλήρωσης της ΑΚ ενώ ο

λόγος E/e' μικρότερος από 8 συνήθως υποδηλώνει φυσιολογική πίεση πλήρωσης της ΑΚ(25).

A.5.4 Συστολική Δυσλειτουργία Αριστερής Κοιλίας

Ενώ το ΚΕ είναι φυσιολογικό σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ, η συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας μπορεί να είναι μη φυσιολογική. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι όταν χρησιμοποιήθηκαν άλλοι υπερηχογραφικοί δείκτες (εκτός του ΚΕ) για την αξιολόγηση της συστολικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ, αυτή βρέθηκε πως είναι μειωμένη. Η συνολική διαμήκης καταπόνηση μειώνεται σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ(26). Διαταραχές στη συστολική λειτουργία της καρδιάς είναι παρούσες κατά την ηρεμία και αυτές επιδεινώνονται κατά τη διάρκεια της άσκησης. Η συστολική δυσλειτουργία της ΑΚ στην ΚΑδΚΕ έχει διπλή σημασία. Πρώτον, η αδυναμία της καρδιάς να αυξήσει τον όγκο παλμού, βλάπτει την ικανότητα της καρδιάς να ανταποκρίνεται στις αυξημένες μεταβολικές ανάγκες κατά τη διάρκεια της άσκησης(27–29). Επιπλέον, η μειωμένη συστολική εφεδρεία μειώνει την διαστολική εφεδρεία, καθώς η ικανότητα ενίσχυσης της συσταλτικότητας παίζει βασικό ρόλο στον προσδιορισμό των δυνάμεων αποκατάστασης(27,29).

A.5.5 Δυσλειτουργία του Αριστερού Κόλπου

Η χρόνια αύξηση των πιέσεων πλήρωσης της ΑΚ προκαλεί δευτεροπαθή αναδιαμόρφωση του αριστερού κόλπου στην ΚΑδΚΕ. Η διάταση του αριστερού κόλπου αντανακλά την χρόνια αύξηση της πίεσης του αριστερού κόλπου και (σε απουσία σημαντικής νόσου της μιτροειδούς βαλβίδας) τη διαστολική πίεση της ΑΚ. Εκτός από τη διάταση του αριστερού κόλπου, η λειτουργία του αριστερού κόλπου είναι μειωμένη. Ο αριστερός κόλπος λειτουργεί ως δεξαμενή κατά τη διάρκεια της συστολής, ως αγωγός κατά την πρώιμη διαστολή και ως αντλία στο τέλος της διαστολής. Υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν διαταραχές σε όλες τις πτυχές της λειτουργίας του αριστερού κόλπου. Η δυσλειτουργία του αριστερού κόλπου σχετίζεται με επιδείνωση της ικανότητας προς άσκηση και αυξημένο κίνδυνο θνητότητας(30,31). Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι συχνή στην ΚΑδΚΕ και επιδεινώνει περαιτέρω την ηλεκτρική και μηχανική λειτουργία του αριστερού κόλπου, θέτοντας σε περαιτέρω κίνδυνο την καρδιακή απόδοση(32). Η δυσλειτουργία του αριστερού κόλπου με ΚΜ σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης πνευμονικής υπέρτασης (ΠΥ) και δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας(30,33), όπως θα συζητηθεί παρακάτω.

A.5.6 Πνευμονική Υπέρταση

Η ΠΥ είναι μια συχνή επιπλοκή της ΚΑδΚΕ και υπολογίζεται ότι 50 % περίπου των ασθενών που πάσχουν από ΚΑδΚΕ θα αναπτύξουν τελικά ΠΥ. Η ΠΥ στην ΚΑδΚΕ προκαλείται από την παθητική αύξηση της πίεσης του αριστερού κόλπου. Η μετατριχοειδική ΠΥ ορίζεται αιμοδυναμικά ως $mPAP \geq 20\text{mmHg}$ και $PCWP \geq 15\text{mmHg}$ (34). Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών θα αναπτύξει πνευμονική αγγειακή νόσο με αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων. Οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις χρησιμοποιούνται για τη διαφοροποίηση μεταξύ ασθενών με μετατριχοειδική ΠΥ που έχουν σημαντικό προτριχοειδικό στοιχείο ($PVR \geq 2$ WU - συνδυασμένη μετατριχοειδική και προτριχοειδική ΠΥ [CpcPH]) και εκείνων που δεν έχουν ($PVR \leq 2$ WU - μεμονωμένη μετατριχοειδική ΠΟΥ [IpcPH])(34). Οι ασθενείς με CpcPH εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας(35). Οι αυξημένες πνευμονικές αγγειακές

αντιστάσεις σχετίζονται εν μέρει με την πνευμονική αγγειοσύσπαση(36). Επιπλέον, η δομική αναδιαμόρφωση στην πνευμονική αγγείωση μπορεί να συμβάλει στην αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων(23).

A.5.7 Δυσλειτουργία Δεξιάς Κοιλίας

Η χρόνια ΠΥ στην ΚΑδΚΕ θα προκαλέσει τελικά δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Περίπου το 30% των ασθενών με ΚΑ και ΠΥ θα αναπτύξουν δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας(33,37). Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας είναι η παχυσαρκία, η στεφανιαία νόσος και η ΚΜ(33,37,38). Η ανάπτυξη δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας σε ασθενείς με ΚΑ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας(33,37,38).

A.5.8 Εξωκαρδιακές διαταραχές

Η μη φυσιολογική συστηματική αγγειακή λειτουργία είναι συχνή στην ΚΑδΚΕ. Η πλειονότητα των ασθενών με ΚΑδΚΕ πάσχει από ΑΥ που προκαλεί αύξηση της αορτικής σκληρίας. Ως συνέπεια, παρατηρείται αύξηση της ταχύτητας μετάδοσης του σφυγμικού κύματος, το οποίο ενισχύει την ΑΠ κατά την συστολή. Αυτό έχει ως συνέπεια την αύξηση της ΣΑΠ, την αύξηση του μεταφορτίου και της μυοκαρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου. Επιπρόσθετα, μειώνεται η διαστολική ΑΠ που είναι καθοριστικός παράγοντας της στεφανιαίας πίεσης άρδευσης.

Η μικροαγγειακή λειτουργία είναι εξασθενημένη στις περιφερικές αρτηρίες. Η εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή είναι μειωμένη στην ΚΑδΚΕ και η παρουσία και η σοβαρότητα της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σχετίζεται με σοβαρότερα συμπτώματα ΚΑ, χειρότερη ικανότητα άσκησης και αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας λόγω ΚΑ(39,40).

Ο περιορισμός της άσκησης στην ΚΑδΚΕ επηρεάζεται επίσης από τη μείωση της σκελετικής μάζας. Αυξημένη λιπώδης διήθηση και σαρκοπενία παρατηρούνται στην ΚΑδΚΕ, περιορίζοντας την ικανότητα των μυών να εξάγουν οξυγόνο(41,42). Τα παραπάνω εξηγούνται από την αδυναμία του σκελετικού μυός να αυξήσει την αγωγιμότητα διάχυσης για τη μεταφορά αερίων και τη μειωμένη χρήση οξυγόνου εντός του μυός, λόγω της δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων(41–43).

Υπάρχει αμφίδρομη σχέση μεταξύ της ΚΑδΚΕ και της νεφρικής δυσλειτουργίας. Η χρόνια νεφρική νόσος σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ(44). Το χαμηλότερο GFR σχετίζεται με χειρότερη καρδιακή λειτουργία(44). Επιπλέον, η νεφρική ανεπάρκεια συνδέεται με αυξημένες κεντρικές φλεβικές πιέσεις, συμβάλλοντας στην ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας που αποτελεί έναν κύριο προγνωστικό παράγοντα για την ανάπτυξη ανεπιθύμητων εκβάσεων σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ. Από την άλλη πλευρά, η φλεβική συμφόρηση επιδεινώνει τη νεφρική λειτουργία και η νεφρική φλεβική υπέρταση διακυβεύει περαιτέρω τη νεφρική αιμάτωση, προκαλώντας ενδονεφρική συμφόρηση.

A.6 Κλινική εικόνα

Τα συμπτώματα των ασθενών με ΚΑ είναι ανεξάρτητα του ΚΕ της αριστερής κοιλίας. Τα κυριότερα συμπτώματα περιλαμβάνουν την δύσπνοια στην κόπωση, την ορθόπνοια, την παροξυσμική νυχτερινή δύσπνοια, την μειωμένη ανοχή στην άσκηση και την παρουσία περιφερικού οιδήματος.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	ΣΗΜΕΙΑ
Δύσπνοια	3 ^{ος} καρδιακός τόνος
Ορθόπνοια	Αυξημένη σφαγιδιτική φλεβική πίεση
Νυχτερινή παροξυντική δύσπνοια	Ηπατοσφαγιδικό σημείο
Μειωμένη ανοχή στην άσκηση	Μετατόπιση καρδιακής ώσης
Εύκολη κόπωση	Καρδιακό φύσημα
Οίδημα κάτω άκρων	

Πίνακας 3: Συμπτώματα Καρδιακής Ανεπάρκειας

A.7 Διάγνωση

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ESC οι προ-απαιτούμενες συνθήκες για την διάγνωση της ΚΑΔΚΕ συμπεριλαμβάνουν τα παρακάτω:

1. Συμπτώματα και Σημεία ΚΑ
2. $KE \geq 50\%$
3. Αντικειμενική απόδειξη καρδιακής και/ή λειτουργικής ανωμαλίας που συνάδει με την παρουσία διαστολικής δυσλειτουργίας της ΑΚ/αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της ΑΚ, συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων νατριουρητικών πεπτιδίων.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΤΙΜΗ
ΟΓΚΟΣ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ (index)	>34 mL/m ² (ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟΣ ΡΥΘΜΟΣ) >40 mL/m ² (ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ)
ΛΟΓΟΣ E/ e' (ηρεμία)	>9
NT-proBNP	>125 (ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟΣ ΡΥΘΜΟΣ) ή >365 (ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ) pg/mL
SPAP	>35 mmHg
TRvmax	>2.8 m/s

Πίνακας 4: Αντικειμενική απόδειξη καρδιακής και/ή λειτουργικής ανωμαλίας που συνάδει με την παρουσία διαστολικής δυσλειτουργίας της ΑΚ/αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της ΑΚ, συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων νατριουρητικών πεπτιδίων. (Προσαρμοσμένο από ESC HEART FAILURE GUIDELINES 2021(1))

Πολλοί διαγνωστικοί αλγόριθμοι έχουν προταθεί για την διάγνωση της ΚΑΔΚΕ. Πρόσφατα, 2 διαφορετικοί αλγόριθμοι (H2FPEF και HFA-PEFF) προτάθηκαν για να βοηθήσουν στην διάγνωση της ΚΑΔΚΕ. Η ικανότητα των παραπάνω αλγορίθμων ελέγχθηκε σε διάφορες μελέτες και μελέτες παρατήρησης αλλά η διαγνωστική τους απόδοση διέφερε.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

B.1 ΣΚΟΠΟΣ

Η επίπτωση της ΚΑδΚΕ συνεχώς αυξάνεται και αναμένεται στα επόμενα χρόνια να ξεπεράσει αυτήν της ΚΑμΚΕ. Μέχρι πριν από λίγα χρόνια η μόνη εγκεκριμένη θεραπεία για την ΚΑδΚΕ αποτελούσε η χρήση διουρητικών για την μείωση της συμφόρησης καθώς και η βέλτιστη αντιμετώπιση των συννοσηροτήτων. Οι θετικές μελέτες των αναστολέων συμεταφοράς γλυκόζης νατρίου 2(SGLT2i) πρόσθεσαν μια νέα επιλογή για την θεραπεία των ασθενών με ΚΑδΚΕ. Σκοπός της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας είναι η σύνοψη των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών καθώς και θεραπειών που βρίσκονται στο στάδιο της έρευνας και της δοκιμής και αναμένεται να μας απασχολήσουν τα επόμενα χρόνια.

B.2 ΜΕΘΟΔΟΙ

Σε αυτήν την εργασία παρέχεται μία σύνοψη των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών και θεραπειών που βρίσκονται στο στάδιο της έρευνας και της δοκιμής. Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας από τις πλατφόρμες Pubmed, Cochrane, Medline και παρουσιάζονται τα νεότερα δεδομένα σχετικά με την θεραπευτική αντιμετώπιση στο πεδίο της ΚΑδΚΕ.

B.3 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

B.3.1 Θεραπεία Συννοσηροτήτων

Η πλειοψηφία των ασθενών με ΚΑδΚΕ έχει ΑΥ. Η θεραπεία της συστολικής αρτηριακής υπέρτασης στους ηλικιωμένους ασθενείς σχετίζεται με μείωση έως και 50% στην πιθανότητα εμφάνισης ΚΑ(45). Η θεραπεία της ΑΥ θα πρέπει να εφαρμόζεται με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες. Μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η αυστηρότερη ρύθμιση της ΑΠ (ΣΑΠ<120mmHg) σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου μείωσε την πιθανότητα εμφάνισης ΚΑ με επακόλουθη αύξηση των παρενεργειών(46). Επιπρόσθετα, σε δευτερογενείς αναλύσεις των TOPCAT και PARAGON-HF διαπιστώθηκε όφελος όταν η ΣΑΠ ήταν μικρότερη του 130 mmHg.

Έως και 50% των ασθενών με ΚΑδΚΕ που συμμετέχουν στις κλινικές μελέτες παρουσιάζουν ΣΔΙΙ. Σε διαβητικούς ασθενείς οι SGLT2i θεωρούνται πρώτης γραμμής θεραπεία για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας, με στόχο να αποτρέψουν την πιθανότητα εμφάνισης ΚΑ, τα καρδιαγγειακά συμβάντα καθώς και τον καρδιαγγειακό θάνατο. Η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την πιθανότητα εμφάνισης ΚΑδΚΕ και το BMI αποτελεί προγνωστικό παράγοντα της έκβασης των ασθενών με ΚΑδΚΕ. Η μείωση βάρους μέσω θερμιδικού περιορισμού ή ακόμα και χειρουργικής παρέμβασης οδήγησε σε μείωση της συμπτωματολογίας και βελτίωσε την ικανότητα προς άσκηση σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ και παχυσαρκία. Νεότερα δεδομένα στην φαρμακολογική θεραπεία των ασθενών με ΚΑδΚΕ και παχυσαρκία αναλύονται παρακάτω(47). Η άσκηση φαίνεται πως έχει θετική επίδραση στους ασθενείς με ΚΑδΚΕ. Το 2010 παρουσιάστηκε η πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη η οποία αξιολόγησε την άσκηση σαν μορφή θεραπείας για την ΚΑδΚΕ και η οποία έδειξε στατιστικά σημαντικό όφελος στην βελτίωση της ικανότητας άσκησης(48) Από τότε, πολλές μελέτες επιβεβαίωσαν αυτό το όφελος και έδειξαν ευνοϊκή επίδραση της άσκησης στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΚΑδΚΕ(49).

Σε ένα ποσοστό που κυμαίνεται από 60 έως 70%, σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ συνυπάρχει στεφανιαία νόσος. Σε μελέτες παρατήρησης βρέθηκε θετική επίδραση της ολικής επαναιμάτωσης σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ και ΣΝ(50). Περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες χρειάζονται για την αξιολόγηση της επαναιμάτωσης σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Η παρουσία ΚΜ σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ σχετίζεται με προχωρημένη νόσο, κακή ανοχή στην άσκηση και αυξημένη θνητότητα. Στην μελέτη RATE-AF συμπεριλήφθηκαν ηλικιωμένοι ασθενείς με μόνιμη ΚΜ και συμπτωματική ΚΑ (κυρίως ΚΑδΚΕ) και οι ασθενείς έλαβαν είτε β-αναστολέα είτε διγοξίνη. Οι ασθενείς που έλαβαν διγοξίνη εμφάνισαν μεγαλύτερη μείωση του NT-proBNP και μεγαλύτερη βελτίωση της λειτουργικής κλάσης κατά NYHA σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν τους β-αναστολείς(51). Νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν την πιο επιθετική και έγκαιρη θεραπεία για την διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού σε ασθενείς με ΚΑ και ΚΜ(52,53). Η μελέτη CABA-HFPEF θα αξιολογήσει την θεραπεία κατάλυσης της ΚΜ σε ασθενείς με ΚΑ, ΚΕ $\geq$ 40 και παροξυσμική ή μόνιμη ΚΜ. Η επιθετική μείωση της καρδιακής συχνότητας σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ και ΚΜ θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω της αδυναμίας αύξησης του όγκου παλμού κατά την άσκηση και της επακόλουθης εμφάνισης συμπτωμάτων κατά την άσκηση.

Σιδηροπενία παρατηρείται στο 50-75% των ασθενών με ΚΑδΚΕ. Σε πρόσφατη μελέτη που περιελάμβανε 4422 ασθενείς με ΚΑ και σιδηροπενία, διαπιστώθηκε πως το ποσοστό των ασθενών με ΚΑδΚΕ που πάσχουν από έλλειψη σιδήρου είναι μεγαλύτερο από το ποσοστό των ασθενών με ΚΑμΚΕ(54). Σε μία μετανάλυση φάνηκε πως η έλλειψη σιδήρου σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ σχετίζεται με εντονότερη συμπτωματολογία και χειρότερη ποιότητα ζωής(55). Μέχρι σήμερα δεν έχουν διεξαχθεί τυχαιοποιημένες μελέτες σχετικά με την χορήγηση σιδήρου σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ και σιδηροπενία. Για να διερευνηθούν τα πιθανά οφέλη της ενδοφλέβιας χορήγησης σιδήρου στην ΚΑδΚΕ, διεξάγονται αυτήν την στιγμή η μελέτη FAIR-HFpEF (NCT03074591) και η μελέτη PREFER-HF (NCT03833336) στις οποίες συγκρίνεται η χορήγηση ενδοφλέβιου σιδήρου έναντι του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο των παραπάνω μελετών είναι η βελτίωση στην ικανότητα άσκησης όπως μετράται με την εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης μεταξύ της αρχικής εκτίμησης και της 24^{ης} ή 52^{ης} εβδομάδας.

Η λειτουργική ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας κολπικής αιτιολογίας χαρακτηρίζεται από διατηρημένη συστολική λειτουργία, φυσιολογικές διαστάσεις της ΑΚ, διάταση του μιτροειδικού δακτυλίου και μεγάλη διάταση του αριστερού κόλπου. Ο επιπολασμός της σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ μπορεί να φτάνει ως και το 50% και η θνητότητα στον συγκεκριμένο φαινότυπο ασθενών ξεπερνάει το 50%(56). Αυτή η ομάδα ασθενών θα μπορούσε να ανταποκριθεί σε παρέμβαση στην μιτροειδή βαλβίδα, χωρίς βέβαια να υπάρχουν ξεκάθαρα δεδομένα. Η ΚΑδΚΕ μπορεί να προκαλέσει λειτουργική ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας σε ένα ποσοστό που προσδιορίζεται ως το 20%(57). Η λειτουργική ανεπάρκεια της τριγλώχινας προκαλείται από την αναδιαμόρφωση της δεξιάς κοιλίας και την διάταση του δεξιού κόλπου. Οι διαδερμικές τεχνικές μπορεί να ωφελήσουν αυτούς τους ασθενείς, αν και χρειάζονται περισσότερα δεδομένα(58). Η μελέτη HERACLES-HFPEF θα αξιολογήσει την επίδραση της διαδερμικής επιδιόρθωσης της τριγλώχινας βαλβίδας στις αιμοδυναμικές παραμέτρους των ασθενών με ΚΑδΚΕ.

B.3.2 Θεραπείες που χρησιμοποιούνται στην Καρδιακή Ανεπάρκεια

B-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Η υψηλή καρδιακή συχνότητα αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ και φλεβοκομβικό ρυθμό, αλλά όχι σε ασθενείς με ΚΜ όπως διαπιστώθηκε σε μία post-hoc ανάλυση της μελέτης I-PRESERVE(59). Αυτά τα ευρήματα υποστηρίχθηκαν από μία υπό-ανάλυση της μελέτης CHART-2, στην οποία η υψηλότερη καρδιακή συχνότητα συσχετίστηκε με υψηλότερη καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ(60). Η καταγραφή MAGICC επιβεβαίωσε την προγνωστική συσχέτιση της καρδιακής συχνότητας στον φλεβοκομβικό ρυθμό, αλλά όχι στην ΚΜ σε 2285 ασθενείς με ΚΑμΚΕ και σε 974 ασθενείς με ΚΑδΚΕ(61). Σε μια προκαθορισμένη υποανάλυση της μελέτης SENIORS, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές σχετικά με την προγνωστική επίδραση της νεμπιβολόλης, ενός β1-εκλεκτικού βήτα-αναστολέα, σε ασθενείς με μειωμένη και διατηρημένη λειτουργία της ΑΚ (ο διαχωρισμός σε αυτή τη δοκιμή ήταν $KE \geq 35\%$)(62). Μειονέκτημα της μελέτης SENIORS αποτελεί ο μικρός αριθμός ασθενών με ΚΑδΚΕ. Στη μελέτη ELANDD, η εξάμηνη θεραπεία με νεμπιβολόλη οδήγησε σε μείωση της καρδιακής συχνότητας, ενώ δεν είχε καμία επίδραση στην ικανότητα άσκησης και τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (VO_2) σε 116 ασθενείς με ΚΑδΚΕ(63). Μια μεγάλη μετανάλυση σχετικά με τα προγνωστικά αποτελέσματα των β-αναστολέων στην ΚΑδΚΕ έδειξε μείωση της θνητότητας κατά 21%, αλλά τα αποτελέσματα επηρεάστηκαν κυρίως από ευρήματα από μελέτες παρατήρησης(64). Στη συγκεντρωτική ανάλυση μόνο των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, η χρήση β-αναστολέων συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο θνητότητας αλλά χωρίς να έχει στατιστική σημασία(64). Το μητρώο καταγραφής OPTIMIZE-HF, δεν βρήκε σχετική προγνωστική επίδραση της θεραπείας με βήτα-αναστολείς σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ(65). Σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ και χρονότροπη ανεπάρκεια που χρησιμοποιούσαν β-αναστολείς, η διακοπή των β-αναστολέων οδήγησε σε βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών(66). Η χρήση των β-αναστολέων σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς με συννοσηρότητες στις οποίες ενδείκνυται η χρήση τους όπως, προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΑΥ ή ΚΜ.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΜΕΤΑΤΡΕΠΤΙΚΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ(ΑΜΕΑ)

Στην μελέτη CHARM-Preserved 3023 ασθενείς με ΚΑ κλάσης NYHA II-IV και $KE \geq 40$ τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε καντεσαρτάνη είτε εικονικό φάρμακο. Η προσθήκη καντεσαρτάνης δεν βελτίωσε το σύνθετο καταληκτικό σημείο της καρδιαγγειακής θνητότητας και των νοσηλειών λόγω ΚΑ(67). Στην μελέτη I-Preserve συμπεριελήφθησαν 4128 ασθενείς με ΚΑ και $KE \geq 45$. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε ιρβεσαρτάνη είτε εικονικό φάρμακο. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν συνδυασμός θνητότητας οιασδήποτε αιτίας και νοσηλειών λόγω ΚΑ. Η ιρβεσαρτάνη δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση σε κανένα από τα προκαθορισμένα αποτελέσματα. Η δοκιμή PEP-CHF τυχαιοποίησε 850 ασθενείς με ΚΑ, ηλικίας ≥ 70 ετών με $KE \geq 40\%$ και υπερηχογραφικά ευρήματα διαστολικής δυσλειτουργίας να λάβουν είτε περινδοπρίλη είτε εικονικό φάρμακο. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο της θνητότητας από όλες τις αιτίες και της νοσηλείας λόγω ΚΑ, δεν μειώθηκε σημαντικά με την περινδοπρίλη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε μέση παρακολούθηση διάρκειας 26,2 μηνών(68). Παρά την ουδετερότητα των παραπάνω μελετών η πλειοψηφία των ασθενών με ΚΑδΚΕ λαμβάνει ΑΜΕΑ ή ΑΤ λόγω της συνυπάρχουσας ΑΥ. Για

παράδειγμα, στην μελέτη PARAGON-HF το 86% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν ελάμβανε AMEA ή AT.

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ του ΥΠΟΔΟΧΕΑ των ΑΛΑΤΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ (MRA)

Η ίνωση του μυοκαρδίου ενισχύεται από τη δράση της αλδοστερόνης, προκαλώντας δυσκαμψία του μυοκαρδίου και διαταραχές πλήρωσης. Στα αποτελέσματα της μελέτης ALDO-HF παρατηρήθηκε μια ευνοϊκή επίδραση της σπειρονολακτόνης στη διαστολική λειτουργία μειώνοντας την ίνωση του μυοκαρδίου, τον λόγο E/e' και τα επίπεδα NT-pro BNP(69). Απροσδόκητα, η σπειρονολακτόνη δεν είχε θετική επίδραση στα συμπτώματα της ΚΑ, στην ικανότητα άσκησης και στην ποιότητα ζωής(69). Στη δοκιμή TOPCAT συμπεριλήφθηκαν 3445 ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια και ΚΕ ≥ 45 και τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν σπειρονολακτόνη ή εικονικό φάρμακο. Η σπειρονολακτόνη απέτυχε να βελτιώσει τα καρδιαγγειακά αποτελέσματα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ΚΕ ≥ 45 (9). Τα αποτελέσματα της θεραπείας με σπειρονολακτόνη επηρεάστηκαν από το ΚΕ και έγιναν σημαντικά προς το κατώτερο άκρο του φυσιολογικού φάσματος του ΚΕ (10). Επιπρόσθετα, υπήρχαν γεωγραφικές διαφορές στα αποτελέσματα της μελέτης TOPCAT. Πιο συγκεκριμένα, η σπειρονολακτόνη μείωσε τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς που προέρχονταν από την Αμερική ενώ αντίθετα δεν υπήρχε κάποια θετική επίδραση στους ασθενείς που προέρχονταν από την Ρωσία και την Γεωργία(70). Οι νέες μελέτες SPIRIT-HF και SPIRRIT-HF θα επαναξιολογήσουν την σπειρονολακτόνη σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ. Η φινερενόνη, είναι ένας εκλεκτικός, μη στεροειδικός ανταγωνιστής του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών που σε 2 μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έδειξε καρδιονεφρικά οφέλη σε ασθενείς με ΣΔΙΙ και ΧΝΝ(71,72). Η φινερενόνη έχει εγκριθεί από τους FDA και EMA για την χορήγηση της σε ασθενείς με ΧΝΝ και ΣΔΙΙ έτσι ώστε να μειώσει τον κίνδυνο υποτροπής της ΧΝΝ και τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Σε 2 υποαναλύσεις των FIDELIO-CKD και FIGARO-CKD στις οποίες συμπεριλαμβάνονταν ασθενείς με ασυμπτωματική ΚΑμΚΕ, συμπτωματική ΚΑεΚΕ, συμπτωματική ΚΑδΚΕ, και ασθενείς χωρίς ΚΑ, η χορήγηση φινερενόνης οδήγησε σε μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου και των νοσηλειών λόγω ΚΑ έναντι του εικονικού φαρμάκου(73,74). Επίσης μείωσε τα ποσοστά εμφάνισης νεοδιαγνωσθείσας ΚΑ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο(73,74). Τα παραπάνω δεδομένα δείχνουν για πρώτη φορά την ευνοϊκή επίδραση της φινερενόνης σε μία ομάδα ασθενών με ΚΑ, ΧΝΝ και ΣΔΙΙ. Ο αποκλεισμός ασθενών με συμπτωματική ΚΑμΚΕ από τις μελέτες FIDELIO-CKD και FIGARO-CKD αυξάνει την πιθανότητα ότι οι ασθενείς με ΚΑ που συμπεριλήφθηκαν στις παραπάνω μελέτες είχαν τελικά ΚΑδΚΕ. Αυτό υποστηρίζεται περαιτέρω από τα βασικά χαρακτηριστικά αυτών των ασθενών συμπεριλαμβανομένων περισσότερων γυναικών, με υψηλότερο BMI και υψηλότερη CRP. Η μελέτη FINEARTS-HF θα αξιολογήσει την επίδραση της φινερενόνης σε ασθενείς με ΚΑ και ΚΕ ≥ 40 και πρωταρχικό καταληκτικό σημείο τον καρδιαγγειακό θάνατο και τις νοσηλείες για ΚΑ. Σύμφωνα με τις οδηγίες της ΑΗΑ που δημοσιεύτηκαν το 2022, οι MRA μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε επιλεγμένους ασθενείς με ΚΕ < 55 , προκειμένου να μειωθούν οι νοσηλείες.

ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ – ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΝΕΠΡΙΛΥΣΙΝΗΣ (ARNi)

Ο συνδυασμός σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης αναστέλλει τις δυσπροσαρμοστικές νευροορμονικές οδούς και ρυθμίζει προς τα πάνω τα επίπεδα των νατριουρητικών

πεπτιδίων. Τα νατριουρητικά πεπτίδια αυξάνοντας τη διούρηση και την αγγειοδιαστολή, προλαμβάνουν την ίνωση του μυοκαρδίου και μειώνουν την αρτηριακή πίεση. Ο συνδυασμός σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης προτείνεται με ένδειξη I για τη θεραπεία ασθενών με ΚΑ και μειωμένο ΚΕ(1). Στη δοκιμή PARAGON-HF 4822 ασθενείς με ΚΑ και ΚΕ ≥ 45 τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη είτε μόνο βαλσαρτάνη. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ένας συνδυασμός νοσηλείων για καρδιακή ανεπάρκεια και θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια. Ο συνδυασμός σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης απέτυχε να βελτιώσει το πρωταρχικό σύνθετο καταληκτικό σημείο του θανάτου από καρδιαγγειακή αιτία και νοσηλεία ΚΑ(75). Όπως και στην TOPCAT, ένα θετικό αποτέλεσμα παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ΚΕ 45-57% με τη μεγαλύτερη επίδραση σε ασθενείς με ΚΕ κάτω από 50%(76). Επιπλέον, σε μια post-hoc ανάλυση της PARAGON-HF αναφέρθηκε θετική επίδραση σε γυναίκες που έλαβαν σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στους άνδρες(77). Αυτά τα δεδομένα επιβεβαιώνουν την ετερογένεια του συνδρόμου της ΚΑδΚΕ και τη σημασία μιας εξατομικευμένης προσέγγισης στη θεραπεία ασθενών με ΚΑδΚΕ. Σύμφωνα με την ΑΗΑ ο συνδυασμός σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης θα μπορούσε να δοθεί σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ προκειμένου να μειωθούν οι νοσηλείες, ιδίως σε ασθενείς που βρίσκονται στο κατώτερο όριο του ΚΕ.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΥΜΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΝΑΤΡΙΟΥ 2 (SGLT2i)

Οι SGLT2i μπλοκάρουν την πρωτεΐνη SGLT2 στο εγγύς σωληνάριο του νεφρώνα, μειώνοντας την ποσότητα της επαναρροφούμενης γλυκόζης και νατρίου στο αίμα. Αυτή η αναστολή έχει ως αποτέλεσμα γλυκοζουρία και επακόλουθη νατριούρηση, μειώνοντας τελικά τις συγκεντρώσεις γλυκόζης στον ορό. Ενώ το αντιυπεργλυκαιμικό αποτέλεσμα που επιτυγχάνεται με αυτούς τους παράγοντες είναι σημαντικό, αρκετές καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις του SGLT2i έχουν αποδειχθεί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ανεξάρτητα από την παρουσία διαβήτη. Στις DAPA-HF και EMPEROR-REDUCED τόσο η νταπαγλιφλοζίνη όσο και η εμπαγλιφλοζίνη προκάλεσαν σημαντική μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου και των νοσηλείων λόγω ΚΑ σε ασθενείς με ΚΑμΚΕ(78,79). Επί του παρόντος, τόσο η νταπαγλιφλοζίνη όσο και η εμπαγλιφλοζίνη συνιστώνται με ένδειξη I για τη θεραπεία της ΚΑμΚΕ(1). Διεξήχθησαν αρκετές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση αυτών των παραγόντων στη θεραπεία της ΚΑδΚΕ. Δύο δοκιμές ορόσημο αξιολόγησαν την επίδραση των SGLT2i σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν ένα σύνθετο καρδιαγγειακού θανάτου και νοσηλείων λόγω ΚΑ. Στη μελέτη EMPEROR- Preserved, 5988 ασθενείς με ΚΕ ≥ 40 τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε εμπαγλιφλοζίνη 10 mg είτε το εικονικό φάρμακο. Συνολικά το 66,8% των ασθενών είχαν ΚΕ $\geq 50\%$ και λιγότεροι από τους μισούς (49%) που συμμετείχαν στην μελέτη είχαν διάγνωση ΣΔ. Αυτή η μελέτη απέδειξε την υπεροχή της εμπαγλιφλοζίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου, καθώς η ομάδα της δοκιμής είχε 21% χαμηλότερο σχετικό κίνδυνο της σύνθετης πρωτογενούς έκβασης. Αυτό το αποτέλεσμα οφείλεται σε 29% χαμηλότερο κίνδυνο νοσηλείας στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης, καθώς η εμπαγλιφλοζίνη δεν μείωσε σημαντικά τους καρδιαγγειακούς θανάτους από μόνη της(80). Η μελέτη DELIVER αξιολόγησε την νταπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου. Σε αυτή τη δοκιμή, αξιολογήθηκαν 6263 ασθενείς με ΚΕ ≥ 40 και λειτουργικής τάξης II-IV κατά NYHA. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο αποτελούνταν από ένα συνδυασμό επιδείνωσης της ΚΑ και καρδιαγγειακού θανάτου. Τα

αποτελέσματα ήταν παρόμοια με τη δοκιμή EMPEROR-Preserved, καταδεικνύοντας σημαντική μείωση κατά 18% στις νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας με δαπαγλιφλοζίνη και καμία σημαντική διαφορά στον καρδιαγγειακό θάνατο(81). Αντίθετα με προηγούμενες δοκιμές, το σύνθετο πρωτογενές αποτέλεσμα ήταν παρόμοιο σε όλες τις υποομάδες του ΚΕ, υποστηρίζοντας τη χρήση του SGLT2i σε ασθενείς NYHA II-IV με ΚΕ ≥ 60 . Σε μια πρόσφατη μετανάλυση ελέγχθηκε η επίδραση των SGLT2i στο σύνθετο καταληκτικό σημείο που αποτελούνταν από τον καρδιαγγειακό θάνατο και τις νοσηλείες λόγω ΚΑ. Τα αποτελέσματα της EMPEROR-Preserved και της DELIVER αξιολογήθηκαν ως οι πλέον σημαντικές μελέτες σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ και στη συνέχεια συμπεριλήφθηκαν μελέτες που περιλάμβαναν ασθενείς με ΚΑμΚΕ (DAPA-HF, EMPEROR REDUCED) και ασθενείς με επιδείνωση ΚΑ ανεξάρτητα του ΚΕ (SOLOIST-WHF). Στους 12.251 συμμετέχοντες από τις EMPEROR-Preserved και DELIVER, οι SGLT2i μείωσαν το πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο με παρόμοια αποτελέσματα και στον καρδιαγγειακό θάνατο και στην πρώτη νοσηλεία λόγω ΚΑ (82). Εκτός από την μείωση της γλυκόζης του αίματος, την αρτηριακή πίεση και την επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου, έχουν προταθεί αρκετοί πρόσθετοι μηχανισμοί για τις ευεργετικές επιδράσεις των SGLT2i στην ΚΑδΚΕ. Η μείωση του επικαρδιακού λιπώδους ιστού έχει προταθεί για τη μείωση της φλεγμονής που παρατηρείται με την αναστολή του SGLT2(83). Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι οι SGLT2i βελτιώνουν τη διαστολική λειτουργία μειώνοντας την μυοκαρδιακή δυσκαμψία και την μυοκαρδιακή ίνωση(83). Στην επικαιροποίηση των κατευθυντήριων οδηγιών του ESC για τη διάγνωση και τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, οι SGLT2i συνιστώνται με ένδειξη ΙΑ σε ασθενείς ΚΑδΚΕ προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος νοσηλείας λόγω ΚΑ ή καρδιαγγειακού θανάτου(84).

ΔΙΓΟΞΙΝΗ

Στην μελέτη DIG συμπεριλήφθηκε μια ξεχωριστή κοόρτη 988 ασθενών με ΚΑδΚΕ (ΚΕ ≥ 45) και φλεβοκομβικό ρυθμό. Σε αυτόν τον πληθυσμό, η διγοξίνη μείωσε τον κίνδυνο της νοσηλείας λόγω ΚΑ. Παρόλα αυτά δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ διγοξίνης και εικονικού φαρμάκου σε σχέση με την ολική θνητότητα ή την θνητότητα λόγω ΚΑ(85). Σε μια πρόσφατη μετανάλυση, η οποία περιλάμβανε περισσότερους από 4900 ασθενείς, η διγοξίνη δεν είχε καμία σημαντική επίδραση στα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα των ασθενών με ΚΑδΚΕ(86).

ΙΒΑΜΠΡΑΔΙΝΗ

Η ιβαμπραδίνη είναι αμιγώς παράγοντας μείωσης της καρδιακής συχνότητας, που δρα με εκλεκτική και ειδική αναστολή του ρεύματος If του φλεβοκόμβου, το οποίο ελέγχει την αυτόματη διαστολική εκπόλωση στο φλεβοκομβό και ρυθμίζει την καρδιακή συχνότητα. Η ιβαμπραδίνη προτείνεται με ένδειξη Ια σε ασθενείς με ΚΑμΚΕ, φλεβοκομβικό ρυθμό και καρδιακή συχνότητα μεγαλύτερη των 70 παλμών ανά λεπτό(1). Στην μελέτη EDIFY συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ΚΑδΚΕ και η χρήση της ιβαμπραδίνης παρότι μείωσε την καρδιακή συχνότητα κατά 30%, απέτυχε να βελτιώσει τον λόγο E/e', την ικανότητα προς άσκηση και τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων(87). Προφανώς, η παθοφυσιολογική ιδέα της παράτασης της διαστολής για τη βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας και της πρόγνωσης δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ. Μία εξήγηση μπορεί να είναι ότι η χρονότροπη ανεπάρκεια σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ συμβάλλει

σε μειωμένη ανοχή στην άσκηση και η ιβαμπραδίνη μειώνει περαιτέρω την αύξηση της καρδιακής συχνότητας που προκαλείται κατά την άσκηση.

B.3.3 Νεότερες Θεραπείες

ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα ανάλογα του γλυκανόμορφου πεπτιδίου (GLP-1) ανήκουν στην κατηγορία των ενκρετινικών ορμονών που παράγονται στα κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα. Δρουν αυξάνοντας την γλυκοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης, μειώνοντας την έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα του παγκρέατος και καταστέλλοντας την όρεξη δημιουργώντας αίσθημα κορεσμού μέσω της δράσης τους στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Σειρά τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που περιλάμβαναν ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και ΣΔ επιβεβαίωσε την καρδιαγγειακή ασφάλεια που παρέχουν οι GLP-1 μέσω της μείωσης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο(88–90). Σε πρόσφατη μετανάλυση οι GLP-1 μείωσαν την ολική θνητότητα, τα καρδιαγγειακά συμβάματα, τις νοσηλείες για ΚΑ και παρείχαν νεφροπροστατευτική δράση έναντι του εικονικού φαρμάκου(91). Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα οι GLP-1 μαζί με τους SGLT2i είναι η θεραπεία εκλογής για τον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με ΣΔΙΙ και καρδιαγγειακή νόσο(92). Οι GLP-1 έχουν εγκριθεί στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής ως αποτελεσματική θεραπεία για την μείωση του βάρους. Η μελέτη STEP-HF αξιολόγησε τη θεραπεία με σεμαγλουτίδη σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ και παχυσαρκία ($BMI \geq 30$) χωρίς παρουσία ΣΔ. Όπως παρουσιάστηκε πρόσφατα, η σεμαγλουτίδη οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ΚΑ και μεγαλύτερη απώλεια βάρους από το εικονικό φάρμακο στις 52 εβδομάδες(93). Η δοκιμή ήταν ανεπαρκής για κλινικά συμβάντα, αν και παρατηρήθηκε μείωση σε νοσηλείες λόγω ΚΑ. Η αποτελεσματικότητα της σεμαγλουτίδης παρέμεινε ανεξάρτητη του ΚΕ, αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν και στις κλινικές μελέτες των SGLT2i(94). Επιπρόσθετα παρατηρήθηκε πως η μείωση της συμπτωματολογίας σχετιζόταν με την μεγαλύτερη μείωση σωματικού βάρους(95). Η απώλεια βάρους σε ασθενείς με παχυσαρκία αλλά χωρίς ΚΑ σχετίζεται με επιδράσεις που αναμένεται να μειώσουν την σοβαρότητα των συμπτωμάτων και να βελτιώσουν τη λειτουργία άσκησης σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ, συμπεριλαμβανομένης της αναστροφής της αναδιαμόρφωσης των υπερτροφικών τοιχωμάτων της ΑΚ και της μείωσης της αιμοδυναμικής συμφόρησης(96,97). Τα παρόντα ευρήματα υποστηρίζονται από τα αποτελέσματα της μελέτης SECRET, η οποία έδειξε ότι η μη φαρμακολογική μείωση σωματικού βάρους που επιτεύχθηκε μέσω θερμιδικού περιορισμού βελτίωσε την ικανότητα άσκησης σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ και παχυσαρκία(47). Περισσότερες μελέτες για την επίδραση των GLP-1 στην ολική θνητότητα και στις νοσηλείες των ασθενών με ΚΑδΚΕ αναμένονται.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ NO-cGMP-PKG

Παρεμβάσεις στον άξονα NO-cGMP-PKG έχουν αποτελέσει θεραπευτικό στόχο για τους ασθενείς με ΚΑδΚΕ. Όπως αναλύθηκε παραπάνω, πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι διαταραχές στον παραπάνω άξονα προάγουν την μυοκαρδιακή ίνωση και προκαλούν τελικά την διαστολική δυσλειτουργία. Κατηγορίες φαρμάκων που έχουν μελετηθεί είναι οι αναστολείς της 5- φωσφοδιεστεράσης (PDE5i), οι διεγέρτες της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης (sGCS), οργανικά και ανόργανα νιτρώδη.

Οι PDE5i βελτιώνουν τα επίπεδα cGMP και θεωρητικά μπορούν να προκαλέσουν 1) συστηματική αγγειοδιαστολή 2) βελτιωμένη μυοκαρδιακή χάλαση και 3) πνευμονική αγγειοδιαστολή. Σε μία μικρή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που περιλάμβανε ασθενείς με ΚΑδΚΕ και CrC-PH, η προσθήκη σιλδεναφίλης βελτίωσε την λειτουργική ικανότητα και την ικανότητα προς άσκηση της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών. Παρόλα αυτά, η θεραπεία με σιλδεναφίλη δεν βελτίωσε την VO₂ σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ χωρίς ενδείξεις ΠΥ και απέτυχε να μειώσει σημαντικά την πίεση της πνευμονικής αρτηρίας (PAP) και τη βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων σε ασθενείς πάσχουν από ΚΑδΚΕ και μετατριχοειδική ΠΥ. Συμπερασματικά, οι PDE5i θα μπορούσαν θεωρητικά να έχουν ευεργετική επίδραση σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ και ΠΥ μέσω της επίδρασης τους στα πνευμονικά αγγεία.

Οι sGC είναι μια άλλη κατηγορία φαρμακολογικών παραγόντων που στοχεύουν ειδικά στους παθολογικούς μηχανισμούς που προκαλούν την ΚΑδΚΕ, ενισχύοντας τη δραστηριότητα της γουανυλικής κυκλάσης, ενός ενζύμου που συνθέτει cGMP από το GTP. Με την ενίσχυση της δραστηριότητας των sGC, αυτοί οι θεραπευτικοί παράγοντες έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν την ενδοθηλιακή και τη μυοκαρδιακή λειτουργία ανεξάρτητα από το NO(98). Ο sGC vericiguat προτείνεται με ένδειξη IIb στην ΚΑμΚΕ(1). Η μελέτη SOCRATES-PRESERVED ήταν μία μικρή μελέτη φάσης II που αξιολόγησε το vericiguat σε ασθενείς με επιδεινούμενη ΚΑδΚΕ και απέτυχε να δείξει όφελος στην μείωση του NT-proBNP ή του αριστερού κόλπου, αλλά βελτίωσε την ποιότητα ζωής των ασθενών που το έλαβαν. Η έλλειψη βελτίωσης του NTproBNP και του όγκου του αριστερού κόλπου μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς που εγγράφηκαν στην SOCRATES-Preserved είχαν πιο προχωρημένη ΚΑδΚΕ (δεδομένης της πρόσφατης νοσηλείας τους για ΚΑδΚΕ), το οποίο είναι γνωστό ότι σχετίζεται με μεγαλύτερο όγκο αριστερού κόλπου και υψηλότερο NTproBNP, και μπορεί να ήταν δύσκολο να βελτιωθούν εντός του σύντομου χρονικού πλαισίου της δοκιμής. Επιπλέον, πολλοί ασθενείς στην SOCRATES-Preserved είχαν κολπική μαρμαρυγή και η μείωση του όγκου του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με ΚΜ είναι αρκετά δύσκολη(99). Η βελτίωση της ποιότητας ζωής μπορεί να οφείλεται στις επιδράσεις της διέγερσης του sGC στα αγγεία και/ή στους σκελετικούς μύες. Στην μελέτη Vitality-HFpEF το vericiguat δεν βελτίωσε την ποιότητα ζωής των ασθενών έναντι του εικονικού φαρμάκου(100).

Τα οργανικά νιτρώδη δεν συνιστώνται σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ. Στην πολυκεντρική μελέτη Neat-HFpEF σε 110 ασθενείς με ΚΑδΚΕ, η θεραπεία με μονονιτρικό ισοσορβίδιο οδήγησε ακόμη και σε μειωμένα επίπεδα δραστηριότητας(101). Ένα σημαντικό μειονέκτημα των νιτρωδών είναι η σοβαρή υπόταση που προκαλούν. Τα ανόργανα νιτρώδη, από την άλλη πλευρά, φαίνεται να βελτιώνουν την καρδιακή απόδοση, ειδικά με τη μείωση της πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών (PCWP) και ενέχουν πολύ μικρότερο κίνδυνο για συστηματική υπόταση. Επιπλέον, τα ανόργανα νιτρώδη εξελίσσουν τις συγκεκριμένες αιμοδυναμικές επιδράσεις τους κατά τη διάρκεια της άσκησης, πιθανώς όταν οι ασθενείς επωφελούνται περισσότερο από την ανακούφιση των συμπτωμάτων. Ωστόσο, στην πολυκεντρική μελέτη INDIE-HFpEF, η θεραπεία με εισπνεόμενα ανόργανα νιτρώδη απέτυχε να βελτιώσει την ικανότητα άσκησης, την ποιότητα ζωής, τη λειτουργική κλάση κατά NYHA, τη διαστολική λειτουργία (E/e') και τα επίπεδα NT-proBNP(102). Αναμένονται τα αποτελέσματα της μελέτης KNO3CKOUT-HFpEF.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΣΤΟΧΕΥΟΥΝ ΤΗΝ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Ο ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1 anakinra έχει διερευνηθεί στην πιλοτική δοκιμή D-HART και στην δοκιμή D-HART2 σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ. Στην πιλοτική δοκιμή D-HART η χορήγηση anakinra σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ οδήγησε σε βελτίωση της ικανότητας προς άσκηση και μείωσε τα επίπεδα του NT-proBNP(103). Στην δοκιμή D-HART2 που περιλάμβανε 31 ασθενείς με ΚΑδΚΕ η χορήγηση anakinra δεν οδήγησε σε βελτίωση των παραμέτρων της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης, αλλά οδήγησε σε μείωση του NT-proBNP και της hsCRP(104).

Ο αναστολέας της IL-1β κανακινουμάμπη έχει διερευνηθεί ως προς τα τελικά σημεία της ΚΑ σε προκαθορισμένη διερευνητική ανάλυση της μελέτης CANTOS σε πληθυσμό ασθενών με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου και αυξημένα επίπεδα hs-CRP. Στην μελέτη CANTOS, η κανακινουμάμπη συσχετίστηκε με σημαντική δοσοεξαρτώμενη τάση στα μειωμένα ποσοστά νοσηλείων λόγω ΚΑ και με τον συνδυασμό νοσηλείας λόγω ΚΑ ή σχετιζόμενης με ΚΑ θνησιμότητας. Παρατηρήθηκε παρόμοια επίδραση ανεξάρτητα από το ιστορικό ΚΑ χωρίς να υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον υπότυπο ΚΑ. Αυτή η επίδραση πιθανότατα οφειλόταν σε αναστολή της IL-6. Το ziltivekimab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που κατευθύνεται έναντι του συνδέτη της IL-6. Έχει αποδειχθεί ότι το ziltivekimab άπαξ μηνιαίως μειώνει την φλεγμονή, όπως μετράται από τη hs-CRP σε ασθενείς με ΧΝΝ και συστηματική φλεγμονή. Πιο συγκεκριμένα, στην μελέτη Rescue η χορήγηση ziltevikimab οδήγησε σε μείωση της hs-CRP και σε μείωση βιοδεικτών που σχετίζονται με την θρόμβωση. Η μελέτη Hermes είναι μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη φάσης ΙΙΙ που θα ελέγξει την επίδραση του ziltevikimab στην νοσηρότητα και στην θνησιμότητα των ασθενών με ΚΑημΚΕ και ΚΑδΚΕ και συστηματική φλεγμονή, έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Η μυελοπεροξειδάση (MPO) είναι μία αιμοπρωτεΐνη που εκφράζεται από τα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα με ισχυρές προφλεγμονώδεις ιδιότητες και προάγει το οξειδωτικό στρες. Η παρουσία της έχει συσχετιστεί με την παρουσία αγγειογραφικά τεκμηριωμένης στεφανιαίας νόσου, ΚΑδΚΕ και ΧΝΝ. Αυξημένα επίπεδα MPO έχουν συσχετιστεί με προχωρημένη ΚΑ και με μικροαγγειακή δυσλειτουργία(105). Το AZD4831 είναι ένας νέος επιλεκτικός αναστολέας MPO με μεγαλύτερη δραστικότητα για την εξωκυτταρική MPO(106). Στην μελέτη SATELLITE τυχαιοποιήθηκε μικρός αριθμός ασθενών με ΚΑ και ΚΕ $\geq 40\%$ να λάβει με αναλογία 2:1 είτε το AZD4831 είτε εικονικό φάρμακο. Στην ομάδα ασθενών που έλαβαν το AZD4831 η δράσης της MPO μειώθηκε, χωρίς όμως να υπάρχει κάποια βελτίωση στην 6MWD και στα επίπεδα του NT-proBNP. Το AZD4831 παρουσίασε καλό προφίλ ασφάλειας χωρίς ιδιαίτερες παρενέργειες. Μειονέκτημα της μελέτης αποτελεί ο πρόωρος τερματισμός της λόγω της πανδημίας Covid-19(107). Η μελέτη ENDEAVOR είναι μια φάσης 2b-3 μελέτη η οποία θα αξιολογήσει την δράση του AZD4831 σε ασθενείς με ΚΑ και ΚΕ $\geq 40\%$. Πρωταρχικά καταληκτικά σημεία αποτελούν η βελτίωση στην 6MWD και στο KCCQ-OSS.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Η επίδραση των PDE5i και των sGC αναλύθηκε παραπάνω. Η μελέτη MELODY-1 συμπεριέλαβε ασθενείς με CPcPH και αξιολόγησε την δράση του μασίτενταν (ERA) σε αυτή την ομάδα ασθενών. Η χορήγηση του μασίτενταν οδήγησε σε κατακράτηση υγρών κυρίως κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας, ενώ δεν βελτίωσε τις αιμοδυναμικές

παραμέτρους σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών(108). Η χορήγηση των ανταγωνιστών ενδοθηλίνης δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ και ΠΥ(34).

Η μελέτη HELP ήταν μία μικρή πολυκεντρική μελέτη που περιλάμβανε 44 ασθενείς με ΚΑδΚΕ και ΠΥ και συνέκρινε την δράση της λεβοσιμεντάνης έναντι του εικονικού φαρμάκου σε αυτήν την ομάδα ασθενών. Ιδιότητες της λεβοσιμεντάνης αποτελούν η ενεργοποίηση των διαύλων καλίου και η αναστολή της 3 φωσφοδιεστεράσης. Η λεβοσιμεντάνη δεν βελτίωσε το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο που ήταν η PCWP κατά την άσκηση αλλά οι ασθενείς που έλαβαν λεβοσιμεντάνη παρουσίασαν μια στατιστικά σημαντική αύξηση στην 6MWT(109).

Το sotatercept είναι μια νέα, πρώτη στην κατηγορία της, πρωτεΐνη σύντηξης που αποτελεί την εξωκυτταρική περιοχή του υποδοχέα ΙΙΑ της ανθρώπινης ακτιβίνης που συνδέεται με τον τομέα Fc της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης G1. Το sotatercept προσδένει εκλεκτικούς συνδέσμους στην υπεροικογένεια του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα β, όπως οι ακτιβίνες Α και Β και οι GDF 8 και 11, για την καταστολή της σηματοδότησής τους και την αποκατάσταση της ισορροπίας μεταξύ της αντίθετης, προωθητικής της ανάπτυξης ακτιβίνης/GDF και των ανασταλτικών της ανάπτυξης μονοπατιών BMP. Το sotatercept έχει δοκιμαστεί επιτυχώς σε ασθενείς με ΠΑΥ όπου η χορήγηση του οδήγησε σε μείωση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων και σε βελτίωση της 6MWT έναντι του εικονικού φαρμάκου(110,111). Η μελέτη Cadence είναι μία φάσης 2 τυχαιοποιημένη μελέτη η οποία θα ελέγξει την αποτελεσματικότητα του sotatercept σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ και CPcPH. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελεί η μείωση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων ενώ δευτερογενές καταληκτικό σημείο αποτελεί η βελτίωση στην 6MWT.

ΑΛΛΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Ένα νέο πεδίο έρευνας στην ΚΑδΚΕ αποτελεί η τοποθέτηση κολπικού shunt (atrial shunt-aSD) για την μείωση της πίεσης του αριστερού κόλπου και την μεταφορά του αίματος στον δεξιό κόλπο που χαρακτηρίζεται από μικρότερες πιέσεις σε σύγκριση με τον αριστερό κόλπο. Σε μοντέλα προσομοίωσης φάνηκε πως η τοποθέτηση aSD οδηγούσε σε μείωση της πίεσης ενσφύνωσης, χωρίς να δημιουργείται κάποια ιδιαίτερη επιβάρυνση στον δεξιό κόλπο και στην πνευμονική κυκλοφορία. Στην μελέτη REDUCE LAP-HF συμμετείχαν ασθενείς με συμπτωματική ΚΑδΚΕ (NYHA II-IV) και αυξημένη πίεση ενσφύνωσης ($\geq 15\text{mmHg}$ κατά την ηρεμία και $\geq 25\text{mmHg}$ κατά την διάρκεια της άσκησης). Στον εξάμηνο επαναληπτικό έλεγχο υπήρξε μείωση της πίεσης ενσφύνωσης κατά την διάρκεια της άσκησης, χωρίς να υπάρχουν παρόμοια αποτελέσματα στην ηρεμία. Επιπλέον, η τοποθέτηση aSD συνδέθηκε με σημαντική βελτίωση στα συμπτώματα, στην ποιότητα ζωής και την λειτουργική κατάσταση των ασθενών στους έξι μήνες, τα οποία διατηρήθηκαν στη 12μηνη παρακολούθηση. Μετά από 2 χρόνια παρακολούθησης των ασθενών υπήρχε μείωση κατά 33% στην ολική θνητότητα(112). Τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν και από την μελέτη REDUCE LAP HF I που ήταν μία φάσης 2 μελέτη(113). Η μελέτη REDUCE LAP HF II ήταν μία φάσης 3 τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη στην οποία μετείχαν ασθενείς με ΚΑ και ΚΕ $\geq 40\%$ και πίεση ενσφύνωσης κατά την άσκηση μεγαλύτερη των 25mmHg . Ασθενείς με $\text{PVR} \geq 3.5$ WU κατά την ηρεμία αποκλείστηκαν από την μελέτη. Η τοποθέτηση aSD δεν βελτίωσε το σύνθετο καταληκτικό σημείο που αποτελούνταν από τον καρδιαγγειακό θάνατο και

από την εμφάνιση μη θανατηφόρου εγκεφαλικού(114). Σε μία post hoc ανάλυση της μελέτης REDUCE LAP HF II φάνηκε πως τα αποτελέσματα επηρεάστηκαν από την παρουσία αυξημένης PVR κατά την διάρκεια της άσκησης. Πιο συγκεκριμένα, ασθενείς που είχαν $PVR \geq 1.74$ WU κατά την άσκηση παρουσίασαν επιδείνωση και μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής της ΚΑ. Αντίθετα, ασθενείς που είχαν $PVR < 1.74$ WU παρουσίασαν στατιστικά σημαντικό όφελος ως προς τα επεισόδια ΚΑ(115). Φαίνεται πως η εφαρμογή μίας θεραπείας που θα επιδεινώσει την λειτουργία της ήδη ευάλωτης δεξιάς κοιλίας σε ασθενείς με αυξημένη PVR κατά την άσκηση επιταχύνει την εμφάνιση δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας(116). Αυτή την χρονική στιγμή διεξάγονται 3 επιπλέον μελέτες που θα μελετήσουν την επίδραση των aSD σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ.

Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος αυξάνει την ροή του αίματος προς την κεντρική κυκλοφορία. Σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ η χρόνια ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος προκαλεί αυξημένη ροή αίματος στην καρδιακή κυκλοφορία. Τα τελευταία χρόνια πεδίο έρευνας έχει αποτελέσει η κατάλυση του σπλαχνικού νεύρου με ραδιοσυχνότητες. Σκοπός της παραπάνω θεραπευτικής προσέγγισης είναι η μείωση της δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος προκαλώντας διαστολή στα αγγεία της κοιλιακής χώρας και μεταφορά του αίματος από την καρδιά στην παραπάνω περιοχή, προκαλώντας μείωση των συμπτωμάτων συμφόρησης στους ασθενείς με ΚΑδΚΕ. Σε προκαταρκτικά αποτελέσματα από την μελέτη REBALANCE-HF δεν διαπιστώθηκε όφελος στους ασθενείς που επιχειρήθηκε η παραπάνω παρέμβαση. Η επέμβαση είχε καλό προφίλ ασφάλειας χωρίς ιδιαίτερες παρενέργειες αλλά δεν βελτίωσε την PCWP, το NT-proBNP και την 6MWD.

B.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΚΑδΚΕ αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες σύγχρονες προκλήσεις στον χώρο της υγείας λόγω της διαρκώς αυξανόμενης επίπτωσης και της δυσμενούς πρόγνωσης. Μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχαν εγκεκριμένες θεραπευτικές επιλογές πέρα από την χρήση των διουρητικών και την βέλτιστη αντιμετώπιση των συννοσηροτήτων. Οι πρόσφατες θετικές μελέτες των SGLT2i αποτελούν τις πρώτες θετικές μελέτες στην ΚΑδΚΕ και προσθέτουν μία νέα θεραπευτική επιλογή στην αντιμετώπιση της ΚΑδΚΕ. Φαρμακευτικές επιλογές που θεωρούνται βασικές στην αντιμετώπιση της ΚΑμΚΕ, όπως οι β-αναστολείς, οι MRA και οι ARNI δεν έδειξαν κάποιο στατιστικά σημαντικό όφελος στους ασθενείς με ΚΑδΚΕ. Σε υποαναλύσεις διαπιστώθηκε όφελος των MRA σε ασθενείς που προέρχονταν από την Αμερική και είχαν ΚΕ στα κατώτερα όρια του φυσιολογικού. Επιπρόσθετα όφελος των ARNI διαπιστώθηκε σε γυναίκες ασθενείς με ΚΕ έως και 57%. Τα παραπάνω επιβεβαιώνουν την μεγάλη ετερογένεια του συνδρόμου της ΚΑδΚΕ. Σε πρόσφατη μετανάλυση διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντικό όφελος της συνδυαστικής θεραπείας με β-αναστολείς, ARNI, MRA και SGLT2i σε ασθενείς με ΚΕ $\geq 40\%$ (117). Αυτό το όφελος ήταν κυρίως λόγω της επίδρασης του συνδυασμού ARNI, MRA και SGLT2i. Τα νέα φάρμακα που δοκιμάζονται στοχεύουν σε διαφορετικούς φαινότυπους των ασθενών με ΚΑδΚΕ και σε διαφορετικά παθοφυσιολογικά μονοπάτια της ΚΑδΚΕ. Σε πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε όφελος της σεμαγλουτίδης σε παχύσαρκους ασθενείς με ΚΑδΚΕ ενώ πρόσφατα ξεκίνησε μεγάλη πολυκεντρική μελέτη φάσης III που στοχεύει το μονοπάτι της φλεγμονής που θεωρείται ότι κατέχει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη του συνδρόμου της ΚΑδΚΕ. Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία της ΠΑΥ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στους ασθενείς με ΚΑδΚΕ και ΠΥ. Ελπιδοφόρα θεραπεία

αποτελεί η τοποθέτηση aSD σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ χωρίς την παρουσία αυξημένης PVR. Η αναγνώριση διαφορετικών φαινοτύπων θα επιτρέψει την καλύτερη διαγνωστική αντιμετώπιση και στην εξατομίκευση της θεραπείας των ασθενών με ΚΑδΚΕ. Ίσως στο μέλλον η θεραπεία της ΚΑδΚΕ θα αποτελείται από την χρήση φαρμάκων όπως οι SGLT2i σε όλους τους ασθενείς με ΚΑδΚΕ και ύστερα την εξατομίκευση της θεραπείας αναλόγως του φαινοτύπου και των κλινικών χαρακτηριστικών του κάθε ασθενή με ΚΑδΚΕ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Baumbach A, Böhm M, Burri H, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Vol. 42, European Heart Journal. Oxford University Press; 2021. p. 3599–726.
2. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2018 Aug 1;6(8):678–85.
3. Steinberg BA, Zhao ; Xin, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Health Services and Outcomes Research Trends in Patients Hospitalized With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction Prevalence, Therapies, and Outcomes. 2012; Available from: <http://circ.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/CIRCULATIONAHA>.
4. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6).
5. Bhambhani V, Kizer JR, Lima JAC, van der Harst P, Bahrami H, Naylor M, et al. Predictors and outcomes of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018 Apr 1;20(4):651–9.
6. Ho JE, Lyass A, Lee DS, Vasan RS, Kannel WB, Larson MG, et al. Predictors of new-onset heart failure differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2013 Mar;6(2):279–86.
7. Pandey A, Omar W, Ayers C, LaMonte M, Klein L, Allen NB, 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(17):1814–23.
8. Chang PP, Wruck LM, Shahar E, Rossi JS, Loehr LR, Russell SD, et al. Trends in hospitalizations and survival of acute decompensated heart failure in four US communities (2005–2014) ARIC study community surveillance. *Circulation*. 2018;138(1):12–24.
9. Komajda M, Carson PE, Hetzel S, McKelvie R, McMurray J, Ptaszynska A, et al. Factors associated with outcome in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011 Jan;4(1):27–35.
10. Paulus WJ, Zile MR. From Systemic Inflammation to Myocardial Fibrosis: The Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Paradigm Revisited. *Circ Res*. 2021 May 14;128(10):1451–67.
11. Rosch S, Kresoja KP, Besler C, Fengler K, Schöber AR, Von Roeder M, et al. Characteristics of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Across the Range of Left Ventricular Ejection Fraction. *Circulation*. 2022 Aug 16;146(7):506–18.
12. Van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, Falcao-Pires I, Musters RJ, Kupreishvili K, et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: Importance of fibrosis, advanced

- glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation*. 2008 Jan;117(1):43–51.
13. Hahn VS, Yanek LR, Vaishnav J, Ying W, Vaidya D, Lee YZJ, et al. Endomyocardial Biopsy Characterization of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Prevalence of Cardiac Amyloidosis. *JACC Heart Fail*. 2020 Sep 1;8(9):712–24.
 14. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, Stroud RE, Nietert PJ, Bradshaw AD, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015;131(14):1247–59.
 15. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. Vol. 62, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2013. p. 263–71.
 16. Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, Devalaraja M, Anker SD, Cleland JG, et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study. *Eur J Heart Fail*. 2019 Aug 1;21(8):965–73.
 17. Chia YC, Kieneker LM, van Hassel G, Binnenmars SH, Nolte IM, van Zanden JJ, et al. Interleukin 6 and development of heart failure with preserved ejection fraction in the general population. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(11).
 18. Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Psaty BM, Rodondi N, Smith AL, Harrison DG, et al. Inflammatory Markers and Incident Heart Failure Risk in Older Adults. The Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 11;55(19):2129–37.
 19. Zhao L, Cheng G, Jin R, Afzal MR, Samanta A, Xuan YT, et al. Deletion of Interleukin-6 Attenuates Pressure Overload-Induced Left Ventricular Hypertrophy and Dysfunction. *Circ Res*. 2016 Jun 10;118(12):1918–29.
 20. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Bursi F, Borlaug BA, Ommen SR, et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota.
 21. Thompson RB, Pagano JJ, Chow K, Sekowski V, Paterson I, Ezekowitz J, et al. Subclinical Pulmonary Edema Is Associated With Reduced Exercise Capacity in HFpEF and HFrEF. Vol. 70, *Journal of the American College of Cardiology*. 2017.
 22. Melenovsky V, Andersen MJ, Andress K, Reddy YN, Borlaug BA. Lung congestion in chronic heart failure: Haemodynamic, clinical, and prognostic implications. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(11).
 23. Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, Konik EA, DuBrock HM, Borlaug BA, et al. Global pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction. *Circulation*. 2018;137(17).
 24. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary hypertension due to left heart disease. Vol. 126, *Circulation*. 2012.
 25. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by

- Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016 Apr 1;29(4):277–314.
26. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb 11;63(5):447–56.
 27. Borlaug BA, Olson TP, Lam CSP, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11).
 28. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, Stewart KP, Morgan TM, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(3).
 29. Borlaug BA, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP. Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2016;37(43).
 30. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2014;35(48).
 31. Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, Zakeri R, Lin G, Borlaug BA. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8(2).
 32. Zakeri R, Chamberlain AM, Roger VL, Redfield MM. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: A community-based study. *Circulation*. 2013;128(10).
 33. Mohammed SF, Hussain I, Abou Ezzeddine OF, Takahama H, Kwon SH, Forfia P, et al. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: A community-based study. *Circulation*. 2014 Dec 23;130(25):2310–20.
 34. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Vol. 43, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2022. p. 3618–731.
 35. Vanderpool RR, Saul M, Nouraie M, Gladwin MT, Simon MA. Association between hemodynamic markers of pulmonary hypertension and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2018;3(4).
 36. Andersen MJ, Hwang SJ, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP, Fetterly K, et al. Enhanced Pulmonary Vasodilator Reserve and Abnormal Right Ventricular: Pulmonary Artery Coupling in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8(3).
 37. Shah AM, Pfeffer MA. Heart failure with preserved ejection fraction: A forest of a variety of trees. Vol. 35, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2014. p. 3410–2.
 38. Gorter TM, Van Veldhuisen DJ, Voors AA. Rapid right-sided deterioration in heart failure with preserved ejection fraction. Vol. 40, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2019. p. 699–702.

39. Akiyama E, Sugiyama S, Matsuzawa Y, Konishi M, Suzuki H, Nozaki T, et al. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(18).
40. Lee JF, Barrett-O'Keefe Z, Nelson AD, Garten RS, Ryan JJ, Nativi-Nicolau JN, et al. Impaired skeletal muscle vasodilation during exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2016;211.
41. Molina AJA, Bharadwaj MS, Van Horn C, Nicklas BJ, Lyles MF, Eggebeen J, et al. Skeletal Muscle Mitochondrial Content, Oxidative Capacity, and Mfn2 Expression Are Reduced in Older Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction and Are Related to Exercise Intolerance. *JACC Heart Fail*. 2016;4(8).
42. Houstis NE, Eisman AS, Pappagianopoulos PP, Wooster L, Bailey CS, Wagner PD, et al. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: Diagnosing and ranking its causes using personalized O₂ pathway analysis. *Circulation*. 2018;137(2).
43. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, Pappagianopoulos PP, Baggish AL, Weiner RB, et al. Mechanisms of Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8(2).
44. Unger ED, Dubin RF, Deo R, Daruwalla V, Friedman JL, Medina C, et al. Association of chronic kidney disease with abnormal cardiac mechanics and adverse outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2016 Jan 1;18(1):103–12.
45. Pandey A, Parashar A, Kumbhani DJ, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail*. 2015;8(1):33–40.
46. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 Nov 26;373(22):2103–16. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1511939>
47. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus WE, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016 Jan 5;315(1):36–46.
48. Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Little WC. Exercise training in older patients with Heart failure and preserved ejection fraction: A randomized, controlled, single-blind trial. *Circ Heart Fail*. 2010 Nov;3(6):659–67.
49. Pandey A, Parashar A, Kumbhani DJ, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail*. 2015;8(1):33–40.
50. Hwang SJ, Melenovsky V, Borlaug BA. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25 PART A):2817–27.

51. Kotecha D, Bunting K V., Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, et al. Effect of digoxin vs bisoprolol for heart rate control in atrial fibrillation on patient-reported quality of life: The RATE-AF randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;324(24).
52. Rillig A, Magnussen C, Ozga AK, Suling A, Brandes A, Breithardt G, et al. Early Rhythm Control Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Circulation*. 2021 Sep 14;144(11):845–58.
53. Reddy YNV, Borlaug BA, Gersh BJ. Management of Atrial Fibrillation Across the Spectrum of Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction. Vol. 146, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 339–57.
54. Masini G, Graham FJ, Pellicori P, Cleland JGF, Cuthbert JJ, Kazmi S, et al. Criteria for Iron Deficiency in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Feb 1;79(4):341–51.
55. Beale AL, Warren JL, Roberts N, Meyer P, Townsend NP, Kaye D. Iron deficiency in heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. Vol. 6, *Open Heart*. BMJ Publishing Group; 2019.
56. Kajimoto K, Sato N, Takano T. Functional mitral regurgitation at discharge and outcomes in patients hospitalized for acute decompensated heart failure with a preserved or reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug 1;18(8):1051–9.
57. Kajimoto K, Sato N, Takano T. Functional mitral regurgitation at discharge and outcomes in patients hospitalized for acute decompensated heart failure with a preserved or reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug 1;18(8):1051–9.
58. Kresoja KP, Lauten A, Orban M, Rommel KP, Alushi B, Besler C, et al. Transcatheter tricuspid valve repair in the setting of heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020 Oct 1;22(10):1817–25.
59. Böhm M, Perez AC, Jhund PS, Reil JC, Komajda M, Zile MR, 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.
60. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, et al. Impact of elevated heart rate on clinical outcomes in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction: A report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(3):309–16.
61. Simpson J, Castagno D, Doughty RN, Poppe KK, Earle N, Squire I, et al. Is heart rate a risk marker in patients with chronic heart failure and concomitant atrial fibrillation? Results from the MAGGIC meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2015 Nov 1;17(11):1182–91.
62. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, et al. Beta-Blockade With Nebivolol in Elderly Heart Failure Patients With Impaired and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 9;53(23):2150–8.
63. Conraads VM, Metra M, Kamp O, De Keulenaer GW, Pieske B, Zamorano J, et al. Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity,

- and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: Results of the ELANDD study. *Eur J Heart Fail*. 2012 Feb;14(2):219–25.
64. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. The effect of beta-blockers on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. *Int J Cardiol*. 2017 Feb 1;228:4–10.
 65. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure. A Report From the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 21;50(8):768–77.
 66. Palau P, Seller J, Domínguez E, Sastre C, Ramón JM, de La Espriella R, et al. Effect of β -Blocker Withdrawal on Functional Capacity in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Nov 23;78(21):2042–56.
 67. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: The CHARM-preserved trial. *Lancet*. 2003;362(9386).
 68. 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).
 69. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, et al. Effect of Spironolactone on Diastolic Function and Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction The Aldo-DHF Randomized Controlled Trial [Internet]. Vol. 309, *JAMA*. 2013. Available from: www.jama.com
 70. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015;131(1):34–42.
 71. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 3;383(23):2219–29.
 72. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2021 Dec 9;385(24):2252–63.
 73. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, Ruilope LM, Rossing P, Bakris GL, et al. Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses from the FIGARO-DKD Trial. *Circulation*. 2022 Feb 8;145(6):437–47.
 74. Filippatos G, Pitt B, Agarwal R, Farmakis D, Ruilope LM, Rossing P, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes with and without heart failure: a prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial. *Eur J Heart Fail*. 2022 Jun 1;24(6):996–1005.
 75. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019 Oct 24;381(17):1609–20.

76. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation*. 2020 Feb 4;141(5):352–61.
77. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, Redfield MM, Anand IS, Ge J, 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;338–51.
78. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Nov 21;381(21):1995–2008. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911303>
79. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2020 Oct 8;383(15):1413–24.
80. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021 Oct 14;385(16):1451–61.
81. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2022 Sep 22;387(12):1089–98.
82. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *The Lancet*. 2022;400(10354).
83. Pandey AK, Bhatt DL, Pandey A, Marx N, Cosentino F, Pandey A, et al. Mechanisms of benefits of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2023;
84. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* [Internet]. 2023 Oct 1;44(37):3627–39. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3627/7246292>
85. Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, Jhund PS, Lees KR, McMurray JJV. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018 Jul 1;20(7):1139–45.
86. Hashemi-Shahri SH, Aghajanoloo A, Ghavami V, Arasteh O, Mohammadpour AH, Reiner Ž, et al. Digoxin and Outcomes in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction (HFpEF) Patients: A Systematic Review and Meta- Analysis. *Curr Drug Targets*. 2022;24(2).
87. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P, et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017 Nov 1;19(11):1495–503.

88. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efpeglenatide in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2021 Sep 2;385(10):896–907.
89. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017 Sep 28;377(13):1228–39.
90. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019 Aug 29;381(9):841–51.
91. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(10).
92. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 14;44(39):4043–140.
93. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2023 Sep 21;
94. Butler J, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Davies MJ, Kitzman DW, Petrie MC, et al. Semaglutide Effects According to Ejection Fraction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Nov;
95. Borlaug BA, Kitzman DW, Davies MJ, Rasmussen S, Barros E, Butler J, et al. Semaglutide in HFpEF across obesity class and by body weight reduction: a prespecified analysis of the STEP-HFpEF trial. *Nat Med*. 2023 Sep 1;29(9):2358–65.
96. Sorimachi H, Obokata M, Omote K, Reddy YNV, Takahashi N, Koepp KE, et al. Long-Term Changes in Cardiac Structure and Function Following Bariatric Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Oct 18;80(16):1501–12.
97. Reddy YNV, Anantha-Narayanan M, Obokata M, Koepp KE, Erwin P, Carter RE, et al. Hemodynamic Effects of Weight Loss in Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2019 Aug 1;7(8):678–87.
98. Stasch JP, Pacher P, Evgenov O V. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation*. 2011 May 24;123(20):2263–73.
99. Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, Pieske-Kraigher E, Filippatos G, Butler J, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: Results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J*. 2017;38(15).
100. Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, O'Connor CM, et al. Effect of Vericiguat vs Placebo on Quality of Life in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The VITALITY-HFpEF Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;324(15).

101. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, Koepp GA, Borlaug BA, Chen HH, et al. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2015 Dec 10;373(24):2314–24.
102. Borlaug BA, Anstrom KJ, Lewis GD, Shah SJ, Levine JA, Koepp GA, et al. Effect of Inorganic Nitrite vs Placebo on Exercise Capacity among Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The INDIE-HFpEF Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2018 Nov 6;320(17):1764–73.
103. Van Tassell BW, Arena R, Biondi-Zoccai G, McNair Canada J, Oddi C, Abouzaki NA, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the D-HART pilot study). *American Journal of Cardiology*. 2014 Jan 15;113(2):321–7.
104. Van Tassell BW, Buckley LF, Carbone S, Trankle CR, Canada JM, Dixon DL, et al. Interleukin-1 blockade in heart failure with preserved ejection fraction: rationale and design of the Diastolic Heart Failure Anakinra Response Trial 2 (D-HART2). *Clin Cardiol*. 2017 Sep 1;40(9):626–32.
105. Lejeune S, Ginion A, Menghoum N, Horman S, Beauloye C, Pouleur AC. Heart Failure-Chronic Heart Failure, Pathophysiology and Mechanisms Myeloperoxidase as therapeutic target in HFpEF [Internet]. Available from: https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/Supplement_2/ehac544.762/6744085
106. Inghardt T, Antonsson T, Ericsson C, Hovdal D, Johannesson P, Johansson C, et al. Discovery of AZD4831, a Mechanism-Based Irreversible Inhibitor of Myeloperoxidase, As a Potential Treatment for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Med Chem*. 2022 Sep 8;65(17):11485–96.
107. Lam CSP, LUND LH, SHAH SJ, VOORS AA, ERLINGE D, SARASTE A, et al. Myeloperoxidase Inhibition in Heart Failure With Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction: SATELLITE Trial Results. *J Card Fail*. 2023;
108. Vachiéry JL, Delcroix M, Al-Hiti H, Efficace M, Huttyra M, Lack G, et al. Editorial comment in. *Eur Respir J* [Internet]. 2018;51:1701886. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.01886->
109. Burkhoff D, Borlaug BA, Shah SJ, Zolty R, Tedford RJ, Thenappan T, et al. Levosimendan Improves Hemodynamics and Exercise Tolerance in PH-HFpEF: Results of the Randomized Placebo-Controlled HELP Trial. *JACC Heart Fail*. 2021 May 1;9(5):360–70.
110. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM, Preston IR, et al. Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2021 Apr 1;384(13):1204–15.
111. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, McLaughlin V, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2023 Apr 20;388(16):1478–90.
112. Hasenfuß G, Hayward C, Burkhoff D, Silvestry FE, McKenzie S, Gustafsson F, et al. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): A multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial. *The Lancet*. 2016;387(10025).

113. Feldman T, Mauri L, Kahwash R, Litwin S, Ricciardi MJ, Van Der Harst P, et al. Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients with Heart Failure]): A Phase 2, Randomized, Sham-Controlled Trial. *Circulation*. 2018;137(4).
114. Shah SJ, Borlaug BA, Chung ES, Cutlip DE, Debonnaire P, Fail PS, et al. Atrial shunt device for heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction (REDUCE LAP-HF II): a randomised, multicentre, blinded, sham-controlled trial. *The Lancet*. 2022;399(10330).
115. Borlaug BA, Blair J, Bergmann MW, Bugger H, Burkhoff D, Bruch L, et al. Latent Pulmonary Vascular Disease May Alter the Response to Therapeutic Atrial Shunt Device in Heart Failure. *Circulation*. 2022 May 24;145(21):1592–604.
116. Saunders A, Michelakis E. Atrial Shunt Devices in Patients with Heart Failure and Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction and the Pulmonary Circulation: Promises and Concerns. Vol. 145, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 1605–8.
117. Zafeiropoulos S, Farmakis IT, Milioglou I, Doundoulakis I, Gorodeski EZ, Konstantinides S V., et al. Pharmacological Treatments in Heart Failure With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2023;

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>

