

## **INSUFICIENTA CARDIACA CU FRAȚIA DE EJEȚIE PRESERVATĂ: ASPECTE NOI IN EPIDEMIOLOGIE, FIZIOPATOLOGIE ȘI TRATAMENT**

**Liuba POPESCU**, cerc. coordonator, conf. cercetător,  
**Alexandru CARAUS**, dr. hab. st. med., profesor cercetător,  
**Diana SASU**, dr. st, med.

IMSP Institutul de Cardiologie

*e-mail: [liubapopes2@yahoo.com](mailto:liubapopes2@yahoo.com)*

### **Rezumat**

Circa 50% din pacienții cu semne și simptome de insuficiență cardiacă cronică au funcție sistolică normală sau aproape normală. Sunt cunoscute riscurile sporite de evenimente cardiovasculare și mortalitate crescută la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracția de ejeție preservată. Interesul sporit pentru insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție preservată a condus la o explozie de cercetări clinice și inițierea mai multor trialuri în ultimii 20 de ani. În acest articol au fost elucidate date epidemiologice, fiziopatologice, trialuri existente și studii clinice de perspectivă.

**Cuvinte-cheie:** insuficiența cardiacă, disfuncție diastolică, hipertensiune arterială.

**Summary: Heart failure with preserved ejection fraction: new epidemiologic, pathophysiology and treatment aspects.**

Approximately half of the patients with signs and symptoms of heart failure have a normal or near normal left ven-

tricular ejection fraction. Recognized, heightened risks for heart failure specific major adverse events occur across the broad range of ejection fraction, including normal. The recognition of the magnitude of the problem of heart failure with preserved ejection fraction in the past 20 years has spurred an explosion of clinical investigation and growing intensity of informative outcome trials. This article addresses the historic development of this component of the heart failure syndrome, including the epidemiology, , and existing and planned therapeutic studies.

**Key-words:** heart failure, diastolic dysfunction, hypertension.

**Резюме: Сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса: новые эпидемиологические, патофизиологические данные, завершённые и перспективные исследования**

Около 50% пациентов с сердечной недостаточностью имеют сохранную фракцию выброса. Хорошо известны риски сердечно-сосудистых событий у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса. За последние 20 лет возрос интерес к сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса, что привело к огромному количеству клинических исследований. В данной статье представлены эпидемиологические, патофизиологические данные, уже завершённые и перспективные исследования посвященные этому вопросу.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, артериальная гипертензия.

## 1. Date epidemiologice:

### 1.1. Prevalența, incidența, pronosticul insuficienței cardiace.

Este cunoscut că insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție preservată (ICFEP) continuă să rămână una din problemele importante de sănătate publică, cu o calitate a vieții redusă, o morbiditate și mortalitate ridicate, în pofida unei conduite moderne [1].

Insuficiența cardiacă afectează 900000 indivizi în Regatul Unit [2]. În ultimele decade s-a observat alături de o mortalitate mare, o creștere a spitalizărilor pentru insuficiența cardiacă [3]. Incidența insuficienței cardiace crește odată cu vârsta, astfel, 10% din pacienți cu vârsta peste 65 de ani au IC, 80% din pacienți internați cu IC sunt cu vârsta >65 de ani (*Figura 1*) și contribuie la 1 din 9 decese [4]. Pacienții cu diagnosticul de IC stabilit au calitatea și durata vieții reduse (supraviețuirea la 5 ani este de 50%).

Studiile populaționale și registrele la nivel mondial au estimat incidența insuficienței cardiace cu fracția de ejeție preservată (ICFEP) ca fiind de 30-

75%. Această variație largă este în funcție de modul de definire a ICFEP. Mai multe studii care au inclus pacienți cu IC, așa ca Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) [5], Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in hospitalized patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) [6], EuroHeart Failure Survey II (EHFS-II) [7] au estimat o incidența a pacienților internați pentru insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție preservată de 34-55%. Un studiu recent, din Regatul Unit, a relatat ca aproximativ 20% din pacienți spitalizați sunt cei cu ICFEP  $\geq 50\%$  [8]. Pana la momentul actual, numeroase studii au prezentat rezultatele pacienților cu ICFEP versus ICFER, care au fost controversate. Astfel, studiul din SUA, de mare amploare efectuat în Olmsted County, a raportat ca 47% din pacienți internați pentru IC sunt cei cu ICFEP. Rata pacienților cu ICFEP a crescut în intervalul de timp 1988-2001 și supraviețuirea este puțin mai buna la pacienții cu ICFEP versus ICFER (raport ajustat 0,96,  $P = .01$ ) [9]. În acest studiu, rata de supraviețuire la pacien-

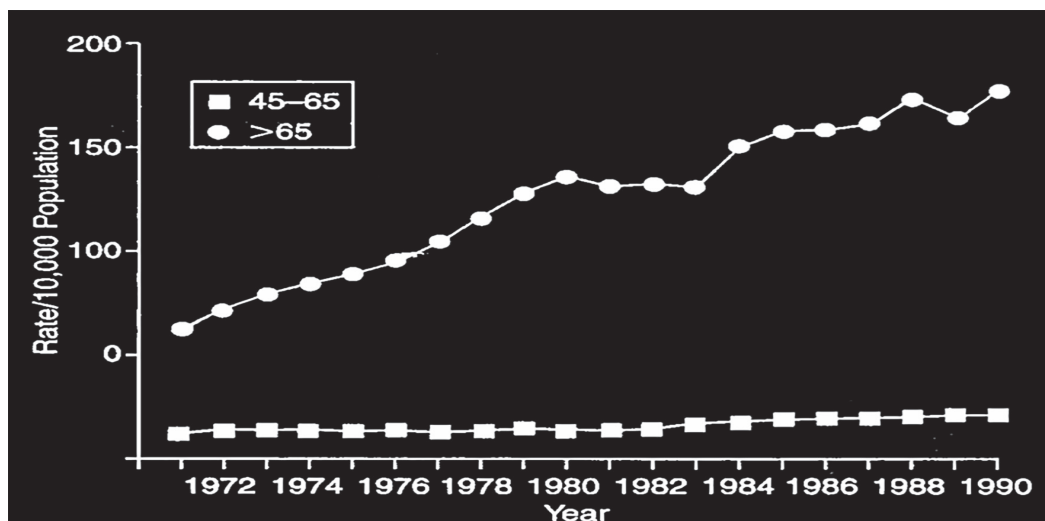


Figura 1.

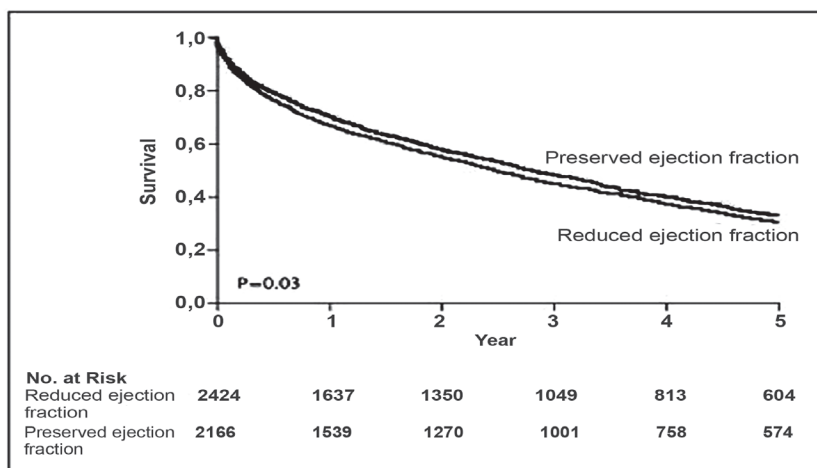


Figura 3. Curbele Kaplan-Meier – supraviețuirea pacienților cu ICFEP versus ICER

ții cu ICER s-a ameliorat, în schimb la pacienții cu ICFEP nu s-a modificat. Rata mortalității în ICFEP fiind similară cu mortalitatea pacienților în insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție redusă (ICER) (Figura 3). Curbele Kaplan-Meier, din alte 2 studii recente, largi au comparat supraviețuirea pacienților cu ICFEP versus ICER.

Supraviețuirea a fost mai mare la pacienții cu ICER versus cei cu ICFEP [9]. Insuficiența cardiacă diastolică simptomatică, odată instalată, are o mortalitate de 50% la 5 ani [10].

Printre pacienții internați pentru IC, studiu realizat în Ontario Canada, în perioada anilor 1999-2001, 31% din pacienți au fost cei cu ICFEP și la acești pacienți mortalitatea și reinternările au fost similare celor cu ICER [11].

Prevalența ICFEP crește în funcție de vârstă [12]. Prevalența insuficienței cardiace diastolice a fost estimată la pacienți cu IC cu o rată de 15, 33 și 50% în funcție de vârstele <50, 50 și >70 ani, respectiv [12].

ICFEP este mai frecventă la vârstnici, femei, cu multiple comorbidități. Printre comorbiditățile mai frecvente sunt: hipertensiunea arterială (HTA) cu hipertrofie de ventricul stâng (60-80%), cardiopatie ischemică (CPI) (35-70%), fibrilația atrială (15-65%), diabetul zaharat (20-45%), obezitatea cu sindrom metabolic (32-46%) și boala pulmonară obstructivă (24-30%).

Concomitent, la femei, odată cu vârsta, rigiditatea arterială sistemică și cea ventriculară este mult mai mult exprimată comparativ cu bărbați, aceste modificări conduc la o remodelare concentrică de ventricul stâng și dezvoltarea ICFEP. (Figura 2) [13].

## 1.2. Predictorii independenți ai mortalității la pacienții cu IC diastolică.

Conform rezultatelor din diverse studii, include: vârsta avansată, genul masculin, clasa funcțională NYHA de IC, FE redusă, afectare coronariană, boala

vaselor periferice, diabetul zaharat, afectarea funcției renale, anemie, gradul disfuncției diastolice, apreciat la examenul Doppler ecocardiografic [14, 15].

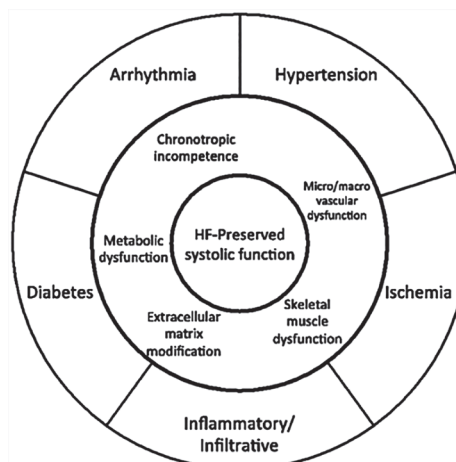


Figura 2. Cauze majore și mecanisme fiziopatologice a insuficienței cardiace cu fracția de ejeție păstrată

Mortalitatea anuală la pacienții cu ICFEP constituie 8% pe an și crește cu 10-12% pe an printre pacienții cu vârsta peste 70 de ani [16]. Pronosticul pacienților după prima spitalizare pentru ICFEP este nefavorabil cu o mortalitate anuală de 25% [17]. 30% din pacienți cu ICFEP decedază de cauze non-cardiace comparativ cu 17% din pacienți decedați cu ICER [18].

**Cauzele de deces** au fost evaluate la pacienții simptomatici cu IC diastolică (CF NYHA II-IV, FE≥45%), înrolați în trialul I-Preserve [19]. Mortalitatea anuală a constituit 5%. 60% din decese de maladii cardiovasculare (26% moartea subită, 14% IC, 5% infarctul miocardic și 9% accidentul vascular cerebral), 30% decese de maladii non-cardiovasculare (inclusiv cancerul și infecția/sepsis) și 10% - din cauze neelucidate. Medicația cu Irbesartan n-a influențat rata de deces sau repartiția modului de deces.

### 1.3. Pronosticul insuficienței cardiace diastolice în funcție de paternul de umplere ventricular.

Evaluarea ecocardiografică a funcției diastolice pune în evidență informații pronostice importante la o varietate largă de pacienți. Paternul normal de umplere presupune un pronostic favorabil la subiecții investigați. În sens opus, paternele anormale de umplere cresc progresiv riscul de mortalitate. Stadiile disfuncției diastolice sunt în corelație cu alterarea toleranței la efort fizic, în lipsa ischemiei miocardului [18]. La pacienții cu insuficiență cardiacă, stadiul disfuncției diastolice, este un factor predictiv puternic al mortalității comparativ cu fracția de ejeție [19].

Reducerea timpului de decelerație precoce, indică creșterea rigidității ventriculului stâng. Paternul de umplere tip restrictiv, denotă un pronostic prost la pacienții cu infarct miocardic, cardiomiopatie dilatativă sau cardiomiopatie restrictivă [20]. Pseudonormalizarea paternului și afectarea restrictivă, crește de 4 ori riscul de deces la pacienții cu IC și boala coronariană [21]. Similar, creșterea raportului dintre fluxul mitral precoce și viteza anulară precoce indică un pronostic nefavorabil la mulți pacienți [20]. Recent, Mogelvang și colab. au raportat că viteza anulară diastolică precoce prezice mortalitatea la populația generală, majoritatea fiind fără semne de disfuncție sistolică și diastolică la examenul ecocardiografic convențional [22].

Halley și colab. au publicat recent scara de risc a pacienților cu diverse grade de disfuncție diastolică fiind estimată mortalitatea generală de 16% în perioada de supraveghere de 6,2 ani și creșterea în funcție de gradul disfuncției diastolice: 7% la pacienții cu funcție diastolică normală, 21, 24 și 39% - cu disfuncție diastolică ușoară, moderată și severă, respectiv [23]. Mortalitatea ICD estimată la 5 ani, în funcție de vârstele <50, 50 și >70 ani a fost de 15, 33 și 50%, respectiv și morbiditatea – readmiteri în staționar timp de un an a fost de 25, 50 și 50%, respectiv [23].

### 1.4. Mecanisme fiziopatologice în ICFEP

Disfuncția diastolică la indivizii cu ICFEP se manifestă prin rigiditate diastolică crescută de ventricul stâng (VS), aceasta afectează relaxarea ventriculului stâng și crește presiunile de umplere diastolică a VS [24]. La momentul actual, au fost lansate diverse ipoteze, mecanisme fiziopatologice, ce pot contribui la dezvoltarea disfuncției diastolice de VS la pacienții cu ICFEP. Aceste mecanisme curențe sunt: (1) hipofosforilarea tetinei din cardiomiocite; (2) inflamația celulelor endoteliale vasculare și disfuncția lor; (3) homeostazia de calciu anormală; (4) formare sporită de matrice ventriculară; și (5) obezitatea.

## 2. Diagnosticul în insuficiența cardiacă cu funcția sistolică preservată

### Diagnosticul de ICFEP cere să fie satisfăcute trei condiții:

1. Prezența semnelor și/sau simptomelor de IC cronică;
2. Prezența unei funcții sistolice VS normale sau doar ușor alterată ( $FEVS \geq 45-50\%$ );
3. Dovada disfuncției diastolice (relaxare VS anormală sau rigiditate diastolică) [23].

#### În algoritmul de diagnostic al ICFEP:

- $FE \geq 45-50\%$ ,
- $VTDVS < 97ml/m^2$

Complementar, se vor lua în considerație nivelul peptidelor natriuretice și raportul Doppler E/E':

- $NT-proBNP > 300 pg/ml$ ,
- $BNP > 100 pg/ml$ ,
- $E/E' > 15$  [25].

Raportul vitezilor precoce și tardive - E'/A' (indicii EcoDoppler tisular) este în corelație liniară cu nivelul BNP plasmatic [25].

Creșterea morbidității și a mortalității prin boli cardiovasculare impune aplicarea unor metode simple de diagnostic și de stratificare a riscului bolnavului cardiac. În algoritmul de diagnostic, peptidele natriuretice și raportul Doppler E/E' sunt parametri importanți în evaluarea prezenței disfuncției diastolice și în evaluarea presiunilor de umplere în ICFEP.

Societatea Europeană de Cardiologie recomandă utilizarea curentă a peptidelor natriuretice și troponinelor în diagnosticul și pronosticul IC și pentru diferențierea prin dozarea BNP a dispneei acute de origine pulmonară: sensibilitate 96% și specificitate 96% pentru IC [25]. La momentul actual, recomandările au fost completate de American College of Cardiology Foundation/American Heart Association în ghidul din anul 2017 cu următorii indicatori: supresia factorului tumoral 2 - markerul inflamației sistemice, galectinei 3 - markerul fibrozei cardiace, fiind recomandate pentru stratificarea riscului adițional și prognosticului pacientului [26].

### 2.1. Examenul ecocardiografic Doppler în diagnosticul disfuncției diastolice.

Evaluarea funcției diastolice se efectuează prin coroborarea parametrilor fluxului diastolic mitral, a fluxului venos pulmonar, a vitezelor miocardice la nivelul inelului mitral prin tehnica Doppler tisular și prin evaluarea vitezei de propagare a fluxului intraventricular în regimul M-color.

Fluxul diastolic mitral este metoda Doppler de elecție în aprecierea funcției diastolice a VS și este cea mai utilizată în practica clinică. Aspectul normal al fluxului mitral este alcatuit din unda E dominantă care reflectă umplerea protodiastolică și unda A, cu viteze mai mici, din timpul contracției atriale. În mod

normal raportul vitezelor  $E/A$  este mai mare de unitate. Pe curba Doppler transmitral se măsoară timpul de relaxare izovolumetrică (TRIV) și timpul de decelerație a undei E (TDE).

În funcție de tipul de umplere mitral, care a fost corelat cu datele hemodinamice și cu severitatea IC, disfuncția diastolică (DD) a VS a fost clasificată de către colaboratorii din laboratorul de ecocardiografie de la Mayo Clinic în patru grade, într-un algoritm similar cu clasificarea funcțională a insuficienței cardiace NYHA. Gradul I de DD, caracterizat de tipul de umplere „relaxare ventriculară întârziată sau incompletă”, poate avea o evoluție spre forme mai severe, în care fluxul mitral este de aspect „pseudonormal” (DD grad II) și ulterior de aspect restrictiv, poate fi reversibil (DD gradul III) sau ireversibil în stadiile avansate de evoluție a IC (DD gradul IV).

Tipul de umplere pseudonormal, care este similar cu fluxul mitral normal, este ușor de diagnosticat în prezența disfuncției sistolice cu fracția de ejeție redusă. Când disfuncția diastolică se asociază cu o fracție de ejeție normală sau ușor scăzută, evaluarea fluxului diastolic mitral se face în coroborare cu alți parametri Doppler: fluxul venos pulmonar, vitezele intramiocardice la Doppler tisular sau viteza de propagare a fluxului intraventricular la Doppler color în modul M.

Fluxul venos pulmonar este alcătuit din două unde pozitive (S și D) care reflectă umplerea atrială și una negativă, retrogradă (Av) din timpul contracției atriale. Unda S este unda din timpul sistolei ventriculare și este alcătuită din două componente care pot fi distincte: umplerea din timpul relaxării atriale și din timpul sistolei ventriculare, determinată de coborârea inelului mitral în timpul sistolei. Unda D, a doua undă pozitivă, corespunde protodiastolei ventriculare și este concomitentă cu unda E mitrală. În timpul contracției atriale se înregistrează unda negativă, retrogradă în venele pulmonare (Av) care este simultană cu unda A pe fluxul mitral.

Viteza de propagare a fluxului sanguin intraventricular în protodiastola de la bază către apexul VS reflectă rata relaxării ventriculare. Propagarea fluxului în VS poate fi înregistrată prin examenul Doppler color efectuat în modul M. În relaxarea ventriculară normală, viteza de propagare este de  $>50$  cm/sec. Scăderea relaxării ventriculare reduce viteza de propagare a fluxului intraventricular diastolic sub 50 cm/sec.

Ecografia Doppler tisular (TDI) este o noua tehnică Doppler prin care se înregistrează vitezele intramiocardice, spre deosebire de Doppler-ul clasic color și spectral care măsoară vitezele fluxurilor sanguine

la nivelul valvelor și cavităților cordului. Prin TDI se înregistrează vitezele intramiocardice în sistola ( $S^1$ ) și în diastola ( $E^1$  și  $A^1$ ) la nivelul inelului mitral, septal sau lateral. Vitezele determinate prin TDI sunt relativ independente de presarcină. În toate gradele de disfuncție diastolică a VS viteza undei  $E^1$  rămâne scăzută, iar scăderea este mai mare în formele severe, avansate de disfuncție diastolică. Tehnica TDI are avantajul de a fi reproductibilă.

## 2.2. Estimarea presiunilor de umplere ventriculare

Presiunile de umplere ventriculare pot fi apreciate prin tehnica ecocardiografică Doppler. Presiunile de umplere ventriculare estimate sunt presiunea telediastolică a VS și presiunea medie în capilarul pulmonar care se obțin prin combinarea indicilor apreciați prin diverse metode Doppler.

Presiunea telediastolică crescută în VS se poate aprecia prin compararea duratei undelor A pe fluxul venos pulmonar (Av) și mitral (Am). O diferență dintre durata Av și Am de peste  $>30$  msec se corelează cu o presiune telediastolică crescută în VS și semnifică scăderea complianței ventriculare [27].

Presiunea medie în capilarul pulmonar poate fi estimată prin compararea undei E pe fluxul mitral care este dependentă de presarcină, cu parametri protodiastolici mai puțin dependenți de presarcină: viteza de propagare a fluxului intraventricular în modul M color sau viteza undei  $E^1$  la Doppler tisular.

Raportul dintre unda E mitrală și viteza de propagare în modul M color ( $E/Vp$ ) este utilizat în estimarea presiunilor din capilarul pulmonar. Un raport  $E/Vp > 1,5$  se corelează cu o presiune în capilarul pulmonar de  $>15$  mmHg când FE este scăzută. Acest indice nu se corelează când FE este normală sau când cordul este hiperdinamic și cu un volum telesistolic mic [28].

Cel mai utilizat indice combinat în estimarea presiunii medii în capilarul pulmonar este raportul dintre viteza maximă a undei E mitrală și viteza maximă a undei  $E^1$  determinată prin Doppler tisular, raportul  $E/E^1$  [28]. În timp ce viteza undei E pe fluxul mitral crește progresiv, odată cu creșterea presiunilor în atriu stâng, unda  $E^1$  rămâne scăzută în toate stadiile de disfuncție diastolică. Raportul  $E/E^1$  se corelează cu presiunile de umplere ventriculare: cu cât acest raport crește, prin creșterea undei E mitrale, cu atât presiunile de umplere ventriculare sunt mai mari. Un raport  $E/E^1 > 14$  semnifică o disfuncție de VS, un raport  $E/E^1 > 15$  se corelează cu o presiune medie în capilarul pulmonar  $>20$  mmHg, iar un raport  $E/E^1 < 8$  cu o presiune normală [29]. Când raportul  $E/E^1$  este între 8 și 15, există o zonă gri, în care nu se poate estima presiunea capilară pulmonară, dar este cel mai util în



Tabelul 1

Trialuri	Medicament vs grupa de control	Timp de înjumătățire	Nr. pacienților	Durata	FEVS	Rezultate
<b>β-blocantele</b>						
Swedish Heart Failure Registry[34]	β-blocantele	6-ore Atenolol; 12-19 ore Nebivolol	8244	755 zile	FE49%- 50% și FE> 50%	β-blocantele reduc mortalitatea
SWEDIC Trial[35]	Carvedilol	6-10 ore	97	6 luni	FE ≥ 40%	Creșterea raportului E/A, dar nu și alți parametri ai DD
J-DHF Trial [36]	Carvedilol	6-10 ore	245	38 luni	FE ≥ 40%	Nu a îmbunătățit prognosticul, totuși doza standard ar avea un efect benefic
COHERE Registry[37]	Carvedilol	6-10 ore	4280	12 luni	EF > 40%	Carvedilol nu a redus mortalitatea, dar a scăzut rata spitalizării
SENIORS[38]	Nebivolol	2.5-20 ore	643	21 luni	EF > 35%	Nebivolol nu a redus spitalizarea CV sau mortalitatea
ELANDD Trial[39]	Nebivolol	2.5-20 ore	116	21 luni	FE ≥ 45%	Nebivolol nu a crescut capacitatea fizică
CIBIS-ELD Trial[40]	Bisoprolol vs Carvedilol	9-12 vs 6-10 ore	250	3 luni	FE ≥ 45%	Bisoprolol și Carvedilol nu au efect pozitiv asupra parametrilor funcției diastolice
El-Refai et al [41]	β-blocantele (bisoprolol, carvedilol, metoprolol, labetalol, și atenolol)	6-7 ore (Atenolol); 9-12 ore (Bisoprolol)	741	25 luni	FE ≥ 50%	β-blocantele au redus mortalitatea și spitalizarea repetată la pacienții cu IC
β-PRESERVE[42]	Metoprolol succinat vs grupa de control	3-9 ore	1200	24 luni	FE ≥ 50%	Rezultatele studiului nu sunt disponibile
OPTIMIZE-HF [43]	Toate β-blocantele	6-7 ore Atenolol 12-19 ore Nebivolol	21149	3 luni	FE 40%- 49% și ≥ 50%	β-blocantele nu au efect asupra mortalității și spitalizării repetate
<b>Blocantele ale canalelor de Ca</b>						
Setaro et al [44]	Verapamil vs placebo	4.5-12 ore	20	1 luna	FE ≥ 45%	Verapamil nu a avut nici un efect asupra FE
Hung et al[45]	Verapamil vs placebo	4.5-12 ore	15	3 luni	FE in limitele normei	Verapamil a ameliorat funcția diastolică a VS
<b>Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)</b>						
Aronow et al[46]	Enalapril vs control (doar diuretic)	11 ore	21	3 luni	FE ≥ 50%	Enalaprilul a majorat FE a VS
PEP-CHF trial[47]	IECA (perindopril) vs placebo	3-10 ore cu eliminarea terminala prelungită	207	12 luni	FE ≥ 45%	Perindopril a majorat testul mers 6 min, dar nu a redus mortalitatea

Trialuri	Medicament vs grupa de control	Timp de înjumătățire	Nr. pacienților	Durata	FEVS	Rezultate
<b>Blocanți ai receptorilor de angiotensină (BRA)</b>						
I-PRESERVE[48]	Irbesartan vs placebo	11-15 ore	4563	24 luni	FE ≥ 45%	Nu a redus spitalizarea sau mortalitatea
CHARM-Preserved[49]	Candesartan vs medicatia de control (IECA, b-blocante, blocante canalelor de Ca)	9 ore	3023	37 luni	FE ≥ 40%	Candesartan a redus nesemnificativ spitalizarea, dar nu și mortalitatea
<b>Blocantul receptorilor de angiotensină / inhibitorul de neprilizin</b>						
PARAMOUNT Trial[50]	Sacubitril/valsartan vs valsartan	11.5 ore	301	3 și 8-9 luni	FE ≥ 45%	Sacubitril /Valsartan a redus NT-proBNP
PARAGON-HF Governmental Trial NCT01920711	Sacubitril/valsartan vs valsartan	11.5ore	4300	57 luni	FE ≥ 45%	Sacubitril/valsartan nu e superior vs valsartan în reducerea spitalizărilor sau mortalității cardiovasculare
<b>Ivabradine</b>						
Kosmala et al[51]	Ivabradine vs placebo	11 ore	61	7 zile	FE ≥ 50%	Ivabradin a crescut capacitatea de efort, absorbția maxima de oxigen și raportul E/e'
EDIFY trial[52]	Ivabradine vs placebo	11 ore	179	8 luni	FE ≥ 45%	Nu are nici un efect asupra testului mers 6 min, raportul E/e' sau NT-proBNP
<b>Statinele</b>						
Fukuta et al[53]	Terapia standard a IC cu o statina vs fără statina	2 ore (lovastatin)-19 ore (rosuvastatin)	137	21 luni	FE ≥ 50%	Terapia asociată cu o statină a redus mortalitatea
Ouzounian et al[54]	Terapia standard a IC cu o statina vs fără statina	2 ore (lovastatin)-19 ore (rosuvastatin)	6451	38 luni	FE ≥ 50%	Statinele nu au redus mortalitatea sau morbiditatea la pacienții cu IC fără CPI
IC pe modele de animal (șobolan) [55]	Terapia standard a IC cu rosuvastatin vs fără rosuvastatin	19 ore	46	19 luni	IC-FEP	Statinele nu au nici un beneficiu
<b>Digoxin</b>						
(DIG) trial [56]	Digoxin vs placebo	36-48 ore	988	37 luni	FE ≥ 45%	Digoxin nu are nici un efect asupra mortalității cardiovasculare, IC și spitalizării
<b>Inhibitor de fosfodiesteraza 5</b>						
Trial RELAX [57]	Sildenafil vs placebo	3-4 ore	216	24 luni	FE ≥ 50%	Nu a îmbunătățit testul mers 6 min, starea clinica
<b>Nitrații</b>						
Triallul NEAT-HFpEF trial [58]	Isosorbide mononitrat vs placebo	2.5-5.1 ore	110	22 luni	FE ≥ 50%	Nu a îmbunătățit testul mers 6 min, sau NT-proBNP

Trialuri	Medicament vs grupa de control	Timp de înjumătățire	Nr. pacienților	Durata	FEVS	Rezultate
INDIE-HFpEF [59]	Nitrit anorganic inhalat vs placebo	0.7 ore	105	4 luni	FE ≥ 50%	Nu a îmbunătățit semnificativ toleranța fizică, clasele funcționale a IC (NYHA), raportul E/e', NT-proBNP
Governmental trial NCT02840799	Oral KNO <sub>3</sub> vs KCL	1.2 ore	26	1 luna	FE ≥ 50%	KNO <sub>3</sub> este in curs de testare

determinarea presiunilor de umplere în prezența fibrilației atriale.

Pentru definirea disfuncției diastolice, este recomandată aprecierea presiunii sistolice în artera pulmonară, unde o presiune sistolică în artera pulmonară peste 35 mmHg semnifică prezența hipertensiuni arteriale pulmonare.

Determinarea ecocardiografică a gradului de deformare longitudinală globală este importantă în stabilirea disfuncției diastolice, care se prezintă cu un indice redus de  $16,05 \pm 2,16$  comparativ cu valorile normale de  $19,59 \pm 1,49$ . În pofida fracției de ejeție preservate, funcția contractilă sistolică este redusă în ICFEP, astfel, viteza anulară mitrală în timpul sistolei unda S<sup>1</sup>, deformarea longitudinală globală și radială, rotația apicală sunt reduse la această categorie de pacienți.

### 2.3. Rezonanța magnetică nucleară cardiacă (RMN)

La pacienții cu ICFEP, examenul RMN mapping poate decela matricea miocardială extracelulară. Depozitarea excesivă a matricei extracelulare duce la afectarea relaxării miocardului VS și la creșterea rigidității miocardului VS, care sunt puncte cardinale în dezvoltarea ICFEP. Detectarea matricei miocardiale extracelulare la RMN cardiac, permite stabilirea precoce a diagnosticului de ICFEP și corelează cu biopsiile miocardiale a pacienților și rata spitalizărilor pentru IC sau deces de cauza cardiovasculară [30].

### 2.4. Coronarografia și cateterismul cardiac stâng.

Majoritatea studiilor populaționale au demonstrat ca pacienții cu CPI dezvoltă ICFEP în 40-60% din cazuri [31]. Prezența CPI se asociază cu un prognostic nefavorabil la pacienții cu ICFEP. Un studiu care a inclus pacienți vârstnici de 72 de ani cu ICFEP și CPI, a relatat o mortalitate de 20% la 1-2 ani [32]. La acești pacienți, procedura de revascularizare sa asociat cu reducerea mortalității comparativ cu pacienții cu ICFEP fără CPI [31, 32]. Respectiv, la pacienți cu ICFEP este recomandat excluderea CPI și la necesitate revascularizarea coronariană [31, 32].

### 3. Tratamentul insuficienței cardiace cu fracția de ejeție preservată - studii clinice.

Tratamentul în ICFEP rămâne empiric, în baza trialurilor evaluate, rezultatele cărora frecvent sunt controversate. Diagnosticarea și tratamentul disfuncției diastolice necesită de efectuat cât mai precoce, până la apariția modificărilor structurale în miocard și disfuncției sistolice.

În multe studii mari, randomizate, cercetătorii au evaluat efectele benefice ale IECA, β-blocantelor și blocanților receptorilor de angiotensină II (BRA) la pacienții cu IC-FER, dar aceste efecte nu au fost stabilite la pacienții cu IC-FEP. Nicio terapie farmacologică nu a demonstrat capacitatea de a reduce mortalitatea la pacienții cu IC-FEP. Conform ghidului Societății Europene de Cardiologie de diagnostic și tratament al insuficienței cardiace acute și cronice, pacienții cu o FE între 41-49% este definită ca IC-FEI (intermediară). Pacienții cu IC-FEI prezintă un fenotip care este mai aproape de profilul clinic al IC-FEP și prezintă un risc mai înalt de moarte subită cardiacă și deces cardiovascular decât la pacienții cu IC-FER. Trialurile clinice efectuate la pacienții cu IC-FEP și IC-FEI sunt aduse în *tabelul 1* [33].

Tratamentul IC-FEP include măsuri non-farmacologice, farmacologice și strategii invazive menite de a ameliora substratul manifestărilor IC.

Măsurile non-farmacologice includ restricția de sodiu și lichide, adaptarea activității fizice și a greutății corporale. Obiectivele tratamentului la pacienții cu IC sunt ameliorarea statusului clinic și a calității vieții, prevenirea spitalizărilor și, implicit, reducerea mortalității.

Două studii pe scară largă la pacienții cu IC-FEP au raportat rezultate nesemnificative: în trialul CHARM Preserved, BRA (candesartanul) a produs o reducere modestă a ratei spitalizării din motivul IC, dar nu a avut nici un efect asupra mortalității [49]; în studiul PEP-CHF, inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei - perindopril a avut efecte similare [47].

Antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi au fost studiați în trialurile ALDO-DHF (aldosterona în IC diastolică) și TOPCAT (Tratament al IC-FEP



cu un antagonist de aldosteron). În ambele studii s-a utilizat spironolacton (25 mg/zi), astfel s-a observat ameliorarea structurii și funcției cardiace însă nu a fost constatat nici un beneficiu asupra capacității de efort [61].

DIG-PEF a fost un trial dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, care a evaluat efectele digoxinei asupra mortalității de orice cauză și a spitalizării la pacienții cu FEVS >45% și cu ritm sinusal. Studiul a relevat că 23,4% dintre pacienți cu IC-FEP au decedat în timpul monitorizării din cauze cardiovasculare (70%) și non-cardiovasculare (30%). Studiul a sugerat că digoxina a redus spitalizarea în primele 24 luni de tratament, dar nu a avut nici un efect asupra mortalității [56].

Inhibitorul 5-fosfodiesterazei (sildenafil) - a demonstrat o ameliorare a IC prin vasodilatație sistemică, ameliorarea relaxării miocardice și vasodilatație pulmonară. Trialul RELAX a arătat că sildenafilul nu se asociază cu ameliorarea capacității de efort în IC-FEP. În caz că la pacienții cu IC se asociază o boală vasculară pulmonară, sildenafilul poate avea efect benefic [57].

Reducerea frecvenței cardiace și prevenirea tahicardiei la medicația cu  $\beta$ -blocant are multiple avantaje asupra funcției diastolice, inclusiv prelungirea diastolei, a timpului de umplere a VS și ameliorarea ischemiei.  $\beta$ -blocantele au fost asociate cu scăderea simptomelor de IC la pacienții cu IC-FEP. Trialul SENIORS a demonstrat că tratamentul cu Nebivolol a scăzut riscul de morbiditate cardiovasculară și că acest efect nu diferă între pacienții cu FEVS <35% și cu cei cu o FEVS >35%. Efectele favorabile ale tratamentului cu nebivolol pe remodelarea VS, cum ar fi scăderea volumului telesistolic al VS și o creștere a FEVS au fost însă limitate la pacienții care s-au prezentat cu o FEVS >35% [38].

Studiul randomizat prospectiv cu Carvedilol (COPERNICUS) (pacienți  $\geq$  65 ani), studiul de IC cu Bisoprolol (CIBIS II) și trialul randomizat în IC congestivă cu Metoprolol (MERIT), au arătat o reducere a mortalității de orice cauză sau spitalizare pe motive cardiovasculare la pacienții vârstnici [62, 40].

Ivabradina - este un agent inhibitor al nodulului sinoatrial, acționează prin inhibarea canalelor If, care produce reducerea frecvenței cardiace. Acest medicament a demonstrat un beneficiu în IC-FEP și cu ritm sinusal. Reducerea selectivă a frecvenței cardiace îmbunătățește umplerea diastolică prin prelungirea diastolei fără efecte lusitropice sau inotropice semnificative [51, 52].

### 3.1. Noi agenți farmacologici utilizați ca tratament în IC- FEP

O nouă farmaceutică este reprezentată de cre-

area unei noi clase de agenți terapeutici care acționează atât pe sistemul RAA (renină-angiotensină-aldosteron), cât și pe sistemul endopeptidazelor neutre: inhibitorul receptorilor angiotensinei și neprilizinei. Prin inhibarea neprilizinei, este încetinită degradarea peptidelor natriuretice, a bradikininei și a altor peptide. Niveluri circulante mari de peptid natriuretic de tip A și de BNP exercită efecte fiziologice prin legarea de receptorii peptidelor natriuretice și prin argumentarea generării de GMPc, astfel accentuând diureza, natriureza, relaxarea miocardică și revers-remodelarea. În studiul PARAMOUNT s-a cercetat efectul inhibitorului receptorului angiotensinei neprilizin vs. valsartan la bolnavii cu IC- FEP. S-a constatat o reducere a NT-proBNP și a dimensiunii atriului stâng [50].

Calea anorganică ar putea oferi oxid nitric (NO) disponibil pentru IC-FEP. El ar ameliora capacitatea de efort submaximală. INDIE reprezintă trailul în care s-a demonstrat că inhalarea nitritului anorganic, comparând cu placebo nu a relevat o îmbunătățire semnificativă a capacității de efort [59].

Medicamentul hipoglicemiant de elecție la pacienții cu IC-FEI și IC-FEP trebuie să fie metformin. Empaglifozina, un antidiabetic oral care acționează ca inhibitor al co-transportorului sodiu-glucoză de tip 2 (SGLT) a fost impusă de rezultatele studiului EMPA-REG OUTCOME 6, care a examinat efectele empaglifozinei în doza de 10 mg sau 25 mg/zi, comparativ cu placebo, pe mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară la 7020 pacienți cu diabet zaharat tip 2 cu risc înalt pentru evenimente cardiovasculare, care primeau deja terapia standard. Durata medie de tratament a fost de 2,6 ani. Comparativ cu placebo, pacienții tratați cu empaglifozină au avut o rată semnificativă mai mică a decesului de cauză cardiovasculară (0,49% față de 0,82%), a mortalității generale (0,57% față de 0,82%) și a spitalizării pentru insuficiență cardiacă (0,5 față de 0,85%). Riscul de infarct miocardic și de stroke non-fatal au fost mai mici în grupul cu empaglifozină față de placebo, dar pentru aceste subgrupuri, diferențele nu au fost semnificative statistic [63].

Stimulatorul guanilat-ciclazei solubile a demonstrat beneficii ameliorând activitatea guanilat-ciclazei la pacienții cu IC-FEP. S-a observat o ameliorare a funcției endoteliale și cea miocardică independent de NO. În studiul SOCRATE-Preserved s-a arătat că vericiguat a fost bine tolerat, nu a fost asociat cu ameliorarea NT-pro-BNP sau a volumului atriului stâng, dar a demonstrat o îmbunătățire a calității vieții [64]. Riociguat, care e similar cu vericiguat exceptând activitatea mai scurtă, a fost studiat în DILATE 1 trial (Acute hemodynamic effects of Riociguat in patients with pulmonary hypertension as-

sociated with diastolic heart failure). Rezultatele au demonstrat un posibil beneficiu al acestui preparat: scăderea ariei telediastolice a VD, scăderea tensiunii arteriale, creșterea volumului bătaie [65].

Studiul REDUCE LAP-HFT (The reduce elevated left atrial pressure in patient with heart failure) evaluează un nou dispozitiv de tip șunt la bolnavii cu atriul stâng mărit fără compromiterea umplerii sau debitului ventriculului stâng. S-au demonstrat, pe moment, rezultate promițătoare pentru siguranță și eficacitate, dar studiul este în curs de testare [66].

Terapiile invazive cuprind tratamente electrofiziologice – resincronizarea cardiacă, implantarea de pacemaker și de debrilatoare; proceduri de revascularizare miocardică intervențională sau chirurgicală; reparare sau înlocuire valvulară.

Principiile generale – recomandările pentru tratamentul IC diastolice au fost publicate de American College of Cardiology Foundation/American Heart Association în ghidul din anul 2017 [26, 60]. În aceste recomandări stricte au fost incluse: 1) controlul TA sistolice și diastolice cu inhibitorii enzimei de conversie (IECA), blocanții receptorilor de angiotenzinei II (BRA), antagoniștii canalelor de calciu sau beta-adrenoblocante; 2) reducerea stazei venoase în circuitul pulmonar și cel de sistem cu ajutorul diureticelor; 3) la pacienții cu ICFEP și nivelul crescut de BNP, creatinina <2,5 mg/dL, rata filtratiei glomerulare >30 mL/min și potasiu <5 mEq/L, tratamentul cu antagoniștii aldosteronei; 4) controlul ritmului cardiac și funcția atriului la pacienții cu fibrilație atrială; 5) la pacienții cu ICFEP și diabet zaharat tip 2, tratamentul cu inhibitorii SGT-2, Empaglifozin va fi luat în considerație; și 6) pacienții cu boala coronariană obstructivă și ischemia miocardului vor fi revascularizați. Terapia medicamentoasă la pacienții cu ICFEP și coronarele intacte include și reducerea masei corporale, valorilor tensionale, frecvenței contracțiilor cardiace și corecția lichidelor. 80% din pacienți cu ICFEP sunt obezi, cu supragreutate și reducerea consumului caloric, un efort fizic dozat la această categorie de pacienți, semnificativ ameliorează dispnea, consumul de oxigen și calitatea vieții.

### Bibliografie

1. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 – year prospective population-based study. *Eur Heart J* 2008;339-47.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic heart failure in adults: management . NICE clinical guideline No 108. London:NICE, 2010 .
3. Stewart S, MacIntyre K, McMurray JJ. Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21 st century? *Heart*. 2003;89 (1):49-53.
4. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart*. 2002; 87: 235 – 41 .
5. Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005;293:572-80.
6. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Life saving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:347-56.
7. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. Euro Heart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006;27:2725-36.
8. Patel HC, Hayward C, di Mario C et al. Heart failure with preserved ejection fraction: the impact of stricter definitions. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:767 – 71 .
9. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355:251–9.
10. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005;47:320–332.
11. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355:260–9.
12. M.R. Zile, D.L. Brutsaert. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function// *Circulation*.- 2002.-V.105.-P.1387.
13. J.A. Ezekowitz, P. Kaul, et. all. Trends in heart failure care: has the incident diagnosis of heart failure shifted from the hospital to the emergency department and outpatient clinics// *Eur J Heart Fail*.- 2012.-V.14.-P.713-715.
14. A. Ahmed, W.S. Aronow, et. all. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function// *Am heart J*.- 2006.-V.151.-P.444.
15. G.M. Felker, L.A. Allen, et. all. Red cell distribution with as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke data bank// *J Am Coll Cardiol*.- 2007.-V.50.-P.40.
16. Quiroz R, Doros G, Shaw P, et al. Comparison of characteristics and outcomes of patients with heart failure preserved ejection fraction versus reduced left ventricular ejection fraction in an urban cohort. *Am J Cardiol*. 2014;113:691-696. [PubMed] [DOI]
17. Doury P. Autochthonous anguilluliasis in France. *Bull Soc Pathol Exot*. 1993;86:116. [PubMed] [DOI]
18. Krittanawong C, Yue B, Ul H, Virk H, et al. Contemporary Analysis of Predictors of Mortality in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction From the National Inpatient sample. *Circulation*. 2018;136:A12243.
19. M.R. Zile, W.H. Gaach, et. all. Mode of death in

patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) trial//*Circulation*.- 2010.- V.121.-P.1393.

20. J. Grewal, R.B. Mc Cully, et. all. Left ventricular function and exercise capacity// *JAMA*.- 2009.-V.301.-P.286-294.

21. W.C. Little, J.K.Oh. Echocardiographic evaluation of diastolic function can be used to guide clinical care// *Circulation*.- 2009.-V.120.-P. 802-809.

22. S.F. Nagueh, C.P. Appleton, et. all.Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography//*Eur J Echocardiogr*.-2009.-V.10.-P.165-193.

23. J.B. Somaratne, G.A. Whalley, et. all. Pseudonormal mitral filling is associated with similarly poor prognosis as restrictive filling in patients with heart failure and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies// *J Am Soc Echocardiogr*.-2009.-V.22.-P.494-498.

24. Westermann D, Kasner M, Steendijk, Tschöpe C., et all. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation*. 2008;117:2051-2060. [PubMed] [DOI]

25. R. Mogelvang, P. Sogaard, et. all. Cardiac dysfunction assessed by echocardiographic tissue Doppler imaging is an independent predictor of mortality in the general population// *Circulation*.- 2009.-V.119.-P.2679-2685.

26. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, et all. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2017;23:628-651. [PubMed] [DOI]

27. C.M. Halley, et. all. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function// *Arch Intern Med*.- 2011.- V. 171.-P.1082-1087.

28. O. Rossvoll, L. Hatle. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures// *J Am Coll Cardiol*. -1993.- V.21.-P.1687-1696.

29. W. Paulus. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology// *European Heart Journal*.-2007.-Nr.28 V.20. - P. 2539-2550.

30. Mordi IR, Singh S, Rudd A, et all. Comprehensive Echocardiographic and Cardiac Magnetic Resonance Evaluation Differentiates Among Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Patients, Hypertensive Patients, and Healthy Control Subjects. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:577-585. [PubMed] [DOI]

31. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res*. 2019;124:1598-1617. [PubMed] [DOI]

32. P.Brun, C. Tribouilloy, et. all. Left v entricular

flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis// *J Am Coll Cardiol*.- 1992.-V.20.-P.420-432.

33. Krittanawong C, Kucin ML. Current Management and Future Directions of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: a Contemporary Review. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20:28. [PubMed] [DOI]

34. Lund LH, Benson L, Dahlström U, et all. Association between use of  $\beta$ -blockers and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA*. 2014;312:2008-2018.

35. Bergström A, Andersson B, Edner M, et all. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWED-IC). *Eur J Heart Fail*. 2004;6:453-461.

36. Yamamoto K, Origasa H, Hori M; J-DHF Investigators. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail*. 2013;15:110-118.

37. Massie BM, Nelson JJ, Lukas MA, et all; COHERE Participant Physicians. Comparison of outcomes and usefulness of carvedilol across a spectrum of left ventricular ejection fractions in patients with heart failure in clinical practice. *Am J Cardiol*. 2007;99:1263-1268.

38. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, et all.; SENIORS Investigators. 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;53:2150-2158.

39. Conraads VM, Metra M, Kamp O, et all.. 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;14:219-225.

40. Edelmann F, Musial-Bright L, Gelbrich G, et all; CIBIS-ELD Investigators and Project Multicenter Trials in the Competence Network Heart Failure. Tolerability and Feasibility of Beta-Blocker Titration in HFpEF Versus HFrfEF: Insights From the CIBIS-ELD Trial. *JACC Heart Fail*. 2016;4:140-149.

41. El-Refai M, Peterson EL, Wells K, Swadia T, Sabbah HN, Spertus JA, Williams LK, Lanfear DE. Comparison of  $\beta$ -blocker effectiveness in heart failure patients with preserved ejection fraction versus those with reduced ejection fraction. *J Card Fail*. 2013;19:73-79.

42. Zhou J, Shi H, Zhang J, et all; beta-PRESERVE Study Investigators. Rationale and design of the beta-blocker in heart failure with normal left ventricular ejection fraction (beta-PRESERVE) study. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:181-185.

43. Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, Schulman KA, Curtis LH, Fonarow GC. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Life-saving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Fail-



ure) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:184-192.

44. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, et al. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol*. 1990;66:981-986.

45. Hung MJ, Cherng WJ, Kuo LT, Wang CH. Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Int J Clin Pract*. 2002;56:57-62.

46. Aronow WS, Kronzon I. Effect of enalapril on congestive heart failure treated with diuretics in elderly patients with prior myocardial infarction and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 1993;71:602-604.

47. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. The PEP investigators. *Eur J Heart Fail*. 1991:211-217

48. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, et al; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359:2456-2467.

49. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777-781.

50. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, McMurray JJ et al; Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failure with preserved ejection fraction (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1387-1395.

51. Kosmala W, Holland DJ, Rojek A, et al. Effect of If-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1330-1338.

52. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P, Voors AA, et al; prEserveD left ventricular ejection fraction chronic heart Failure with ivabradine study (EDIFY) Investigators. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1495-1503.

53. Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation*. 2005;112:357-363.

54. Ouzounian M, Tu JV, Austin PC, Chong A, Liu PP, Lee DS. Statin therapy and clinical outcomes in heart failure: a propensity-matched analysis. *J Card Fail*. 2009;15:241-248.

55. Gómez-Garre D, González-Rubio ML, Muñoz-Pacheco P, et al. Rosuvastatin added to standard heart failure therapy improves cardiac remodelling in heart failure rats with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:903-912.

56. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF, Gheorghide M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*. 2006;114:397-403.

57. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Braunwald E et al; RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:1268-1277.

58. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, Braunwald E et al; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2015;373:2314-2324.

59. Borlaug BA, Anstrom KJ, Lewis GD, Braunwald E, Redfield MM et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Heart Failure Clinical Research Network. 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*. 2018;320:1764-1773.

60. van der Meer P, Gaggin HK, Dec GW. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Heart Failure: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2756-2768. [[PubMed](#)] [[DOI](#)].

61. Polsinelli VB, Shah SJ. Advances in the pharmacotherapy of chronic heart failure with preserved ejection fraction: an ideal opportunity for precision medicine. *Expert Opin Pharmacother*. 2017,Mar;18(4):399-409.

62. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-2199.

63. Zinman, B. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2015, 373, 2117–2128.

64. Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, Pieske-Kraigher 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 Apr 14;38(15):1119-1127.

65. J. Mascherbauer, E. Grünig. et al. Evaluation of the pharmacodynamic effects of riociguat in subjects with pulmonary hypertension and heart failure with preserved ejection fraction. Study protocol for a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr*. 2016; 128(23): 882–889.

66. Feldman T, Mauri L, Kahwash R, Litwin S, et al; REDUCE LAP-HF I Investigators and Study Coordinators. 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;137:364-375.