

关于射血分数保留性心力衰竭的诊治研究进展

徐冉*, 徐志伟#

蚌埠医科大学研究生院, 安徽 蚌埠

收稿日期: 2025年3月26日; 录用日期: 2025年4月21日; 发布日期: 2025年4月28日

摘要

射血分数保留性心衰(Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, HFpEF)是一种心力衰竭的亚型, 复杂的病理机制导致无法为其制定一个标准的诊疗方案, 因此人们不断研究寻找合适的辅助诊断技术以及有效的药物。现如今超声心动图、心脏磁共振和血清利钠肽等检查结合使得HFpEF的诊断准确率得到了极大的提高, 各项临床试验证明了钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, SGLT2-i)等药物的使用明显改善了HFpEF患者的生存及预后。本文就HFpEF患者的诊断与治疗最新进展作一综述。

关键词

心力衰竭, 射血分数保留, 诊断, 治疗

Advances in Diagnosis and Treatment of Heart Failure with Ejection Fraction Preservation

Ran Xu*, Zhiwei Xu#

Graduate School of Bengbu Medical University, Bengbu Anhui

Received: Mar. 26th, 2025; accepted: Apr. 21st, 2025; published: Apr. 28th, 2025

Abstract

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a subtype of heart failure whose complex pathologic mechanisms prevent a standard diagnosis and treatment regimen. Therefore, people continue to search for appropriate auxiliary diagnostic technology and effective drugs. Nowadays,

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 徐冉, 徐志伟. 关于射血分数保留性心力衰竭的诊治研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 3115-3122.
DOI: 10.12677/acm.2025.1541278

the diagnostic accuracy of HFpEF has been greatly improved by the combination of echocardiography, cardiac magnetic resonance and serum natriuretic peptide. Various clinical trials have demonstrated that the use of drugs such as Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT2-i) can significantly improve the survival and prognosis of HFpEF patients. This article reviews the recent progress in diagnosis and treatment of HFpEF patients.

Keywords

Heart Failure, Ejection Fraction Retention, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

心力衰竭(Heart Failure, HF)是一种具有多种因素、病因和病理生理表现的临床综合征,2021年欧洲心脏病学会(ESC)根据左心室射血分数(LVEF)对慢性心力衰竭进行了分类,将其分为射血分数降低型(HFrEF, $LVEF \leq 40\%$)、射血分数中间型(HFmrEF, $41\% \leq LVEF \leq 49\%$)、射血分数保留型(HFpEF, $LVEF \geq 50\%$),其中随着肥胖、高血压、糖尿病在人群中的发病率不断升高, HFpEF 患者约占心衰患者的一半。由于 HFpEF 复杂的病理机制,目前暂无系统的诊疗指导,因此,如何更好地去诊断与治疗 HFpEF 患者成了当下亟需解决的问题。近年来心脏磁共振(Cardiac Magnetic Resonance, CMR)技术的应用以及以钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(Sodium-Glucose Co-Transporter 2, SGLT2-i)为代表的药物的出现,为 HFpEF 的早期诊断与治疗提供了新思路。本文就 HFpEF 患者的诊断与治疗最新进展作一综述。

2. HFpEF 患者的诊断

2.1. 超声心动图及利钠肽

HFpEF 的诊断金标准为有创血流动力学检测,由于其为有创检查,具有一定的危险性,暂无指南推荐将其作为临床诊断首选。2020 年 ESC 指南推荐使用的 HFA-PEFF 评分系统[1],通过综合分析患者的室间隔和外侧二尖瓣环舒张早期速度峰值(e')、二尖瓣舒张早期血流速度峰值(E)/室间隔和外侧二尖瓣环舒张早期速度峰值平均值(e')、左房容积指数(Left atrial volume index, LAVI)、利钠肽水平等,符合一项主要标准得 2 分,次要标准得 1 分,同一评分区域的主要标准和次要标准不可同时相加,且每个评分区域最多计 2 分,总分 ≥ 5 分即可考虑诊断 HFpEF。由于实际临床上可能无法获得完整的诊断参数,导致 HFA-PEFF 评分系统的实用性受到了限制,因此在 2021 年 ESC 指南中对其进行了简化[2],当患者出现疑似心力衰竭的症状与体征时,及时地进行超声心动图以及血清利钠肽(BNP 或 NT-ProBNP)等检查,若 $LVEF \geq 50\%$,则满足以下其中一项即可考虑诊断 HFpEF: 1) 超声心动图测定二尖瓣血流频谱舒张早期峰值速度(E)/组织多普勒二尖瓣瓣环舒张早期峰值速度(e') ≥ 15 ; 2) 窦性心律患者 $BNP \geq 35$ pg/ml 或 NT-proBNP ≥ 125 pg/ml,心房颤动患者 $BNP \geq 105$ pg/ml 或 NT-proBNP ≥ 365 pg/ml [3]。

2.2. 心脏磁共振的应用

心脏舒张功能障碍和冠状动脉微血管功能障碍是 HFpEF 重要的发病机制,其难以早期准确测量,目前大多数左室舒张功能障碍是通过超声心动图获得,但与正常值有重叠,且舒张功能障碍的临界值存在

差异, 因此, 寻找新的辅助诊断技术是必需的。CMR 传统上不被认为是一种适用于评估舒张功能障碍的技术, 但由于其高空间分辨率可能在准确测量相关参数上发挥重要作用, 近年来, CMR 已被用于评估左室舒张功能中最常用的参数。与超声心动图相比, CMR 解决了超声心动图静息状态下不能准确地识别 HFpEF 患者以及运动负荷试验时图像质量降低的问题, 且能够更加准确地得到左室体积和质量等参数 [2], 在此基础上, 研究人员发现了大量新兴技术, 使得 HFpEF 的诊断有了更多的选择。

一项荟萃分析显示, 目前常用的 CMR 技术有四种 [4]: 标记、时间/容积曲线、用速度编码相衬序列定量二尖瓣流入、左房及左室特征跟踪。左心室舒张期利用标记评估各种参数, 其中当舒张早期扭转剪切角峰值变化与容积变化($d\phi/dV$) ≥ 6.2 时, 对 HFpEF 的特异性为 100%, 敏感性为 72% [5]; 研究表明, HFpEF 患者的纵向应变率(Global Longitudinal Strain, GLS)有所减少 [6], 当纵向应变率 $< 13\%$ 的阈值时, 对 HFpEF 诊断特异性为 100% [7], 证明了 GLS 在诊断 HFpEF 和区分早期收缩功能障碍方面具有较高的潜力。通过时间/容积曲线评估左室整体和局部舒张功能, 发现 HFpEF 患者的峰值充盈率(PFR)/舒张末期容积(EDV)较低, 达到峰值的时间(T-PFR)延长, 充盈达峰时间占比(% T-PFR)升高 [8], 提示这些指标可以用来预测 HFpEF 患者。利用速度编码相衬序列获得 E/e 值, 评估是否存在左室舒张功能障碍。左室特征跟踪技术是一种新颖的技术, 通过跟踪获取左室的纵向、周向和径向舒张应变率, 发现 HFpEF 患者的周向应变率降低 [9], 证明了左室特征跟踪技术预测 HFpEF 的可行性。除此之外, Backhaus 等人 [10] 采用最新发展的实时心脏磁共振(RT-CMR)技术对可能患有 HFpEF 的病人进行 CMR 运动负荷试验, 研究发现, 与静息状态下相比, 负荷运动时 HFpEF 患者的 E/e'、利钠肽水平、LAVI 均更高, 在经有创血流动力学确诊的 HFpEF 患者中, 约 44% 的患者是在静息状态下诊断, 56% 的患者只有在运动负荷状态下才能确诊, 证明了 RT-CMR 可以在生理运动中高度准确地识别 HFpEF, 这使得该测试成为有创血流动力学检测的潜在有效的无创替代方法。

3. HFpEF 患者的常规治疗

由于 HFpEF 病理生理学及其病因的异质性, 目前还没有一种治疗方案被证明可以有效地降低 HFpEF 患者的发病率及死亡率 [11], 因此治疗 HFpEF 患者的目标是缓解症状、改善生活质量, 并降低死亡风险。传统心衰治疗使用的“金三角”方案——醛固酮受体拮抗剂(Mineralocorticoid Receptor Antagonist, MRA)、血管紧张素转换酶抑制剂(Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂(Angiotensin-Receptor Blocker, ARB)和 β 受体阻滞剂经过长期的临床验证, 发现其对 HFpEF 的治疗和预后并无明显改善 [12]。近年来, 随着临床循证医学的发展, HFpEF 的治疗药物由原先的“金三角”方案变为“新四联”方案——MRA、ACEI/ARB/ARNI (血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂, Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor)、 β 受体阻滞剂, 该方案目前已经得到了广泛的推荐。

3.1. MRA

MRA 的药理学机制为在肾上皮细胞阻断水、钠的重吸收 [13], 从而解除水钠潴留状态, 降低心脏负荷, 同时还可以抑制醛固酮受体介导的促炎、促纤维化作用 [14], 以达到改善心脏功能的效果。Ambarish Pandey 等人 [12] 系统评价了 MRA 对射血分数保留的舒张功能障碍患者的心脏结构及功能影响, 通过纳入 942 项随机对照试验, 采用加权平均差(WMD)和 95% 置信区间(CI)对治疗组和对照组进行比较, 与对照组相比, 使用 MRA 对 HFpEF 患者的 E/e 有着明显的收益($n = 4$; WMD [95% CI]: $-1.85 [-2.24, -1.46]$; $P < 0.00001$); 使用 MRA 组左心室舒张末期直径略有减少, 并有显著性趋势($n = 3$, WMD [95% CI]: $-1.04 \text{ mm} [-2.11, 0.04]$; $P = 0.06$), 提示舒张功能有所改善, 最近一项针对 Aldo-DHF、TOPCAT 和 HOMAGE 试验的个体患者数据 meta 分析证实了 MRA 对 HFpEF 患者心脏舒张功能的有益作用 [15]。由于目前相关研

究以及研究人群的总样本量不够充分, 故需要进一步的长期随访研究来确定舒张功能的这些有利变化是否可以视为这些患者的临床症状改善。

3.2. ACEI/ARB/ARNI

众所周知, ACEI 或 ARB 是心衰的有效治疗药物, 但由于 HFpEF 的心脏收缩功能正常, 传统的 ACEI 和 ARB 在治疗 HFpEF 方面并未展现出显著的疗效[16], 因此人们开发出了一种同时作用于血管紧张素受体和新利尿肽受体的药物: ARNI, ARNI 不仅可以通过抑制血管紧张素受体达到改善改善心肌重构的效果, 还可以拮抗脑啡肽酶对利钠肽介导的利尿、舒张血管、减少心肌纤维化并改善心肌松弛的抑制作用[17], 该药物目前的代表药物是沙库巴曲缬沙坦。PARAGON-HF 试验通过对比沙库巴曲缬沙坦组患者与缬沙坦组患者的心血管死亡率和总住院率, 结果显示沙库巴曲缬沙坦对降低 HFpEF 患者的死亡率没有明显效果(HR = 0.95, 95% CI: 0.79~1.16), 但在降低住院率方面初显成效(HR = 0.85, 95% CI: 0.72~1.00, P = 0.056) [18]。Emil Eik Nielsen 等人通过纳入 1497 名 HFpEF 患者的试验数据, 分析得出在评估全因死亡率、严重不良事件、心肌梗死、非严重不良事件、生活质量和射血分数时, 没有证据表明沙库巴曲缬沙坦与对照组之间存在差异[19]。沙库巴曲缬沙坦对 HFrEF 患者有效, 但在 HFpEF 患者中的疗效尚不明确。沙库巴曲缬沙坦在 HFpEF 中的疗效存在显著异质性, 可能对特定亚组(如女性、LVEF 较低、高血压或高 BNP 患者)更有效, 但整体证据仍不充分。研究偏倚(如临床试验设计、入选标准、终点选择)可能影响结论的可靠性。未来需更精准的患者分层和更严格的 RCT 来优化治疗策略。

3.3. β 受体阻滞剂

β 受体阻滞剂(beta-blockers)是一类药物, 通过阻断心脏中的 β 肾上腺素能受体, 减慢心率、降低心肌收缩力和舒张力, 从而减轻心脏负担, 改善心脏功能。目前研究已发现 β 受体阻滞剂可以有效降低 HFrEF 患者的死亡率及发病率, 但对于 HFpEF 是否有效仍缺乏明确的数据证明。OPTIMIZE-HF 研究中, 服用 β 受体阻滞剂患者组与服用安慰剂患者组的全因死亡率及全因住院率并无明显差异[20]。一项奈比洛尔与卡维地洛的对比研究发现, 两组的左心室 GLS 在随访超声心动图上均有所改善(卡维地洛组从 $-14.8\% \pm 3.3\%$ 提高到 $-16.4\% \pm 3.9\%$, P = 0.20; 奈比洛尔组从 $-15.5\% \pm 3.5\%$ 提高到 $-18.5\% \pm 5.1\%$, P = 0.06), 但两组的 NYHA 等级和住院率并无明显变化[21]。TOPCAT 试验的二次分析显示[22], 当 LVEF $\geq 50\%$ 时, HFpEF 患者较高的住院风险与使用 β 受体阻滞剂有一定的相关性(HR = 1.74, 95% CI, 1.28~2.37, P < 0.001), 但在 LVEF 处于 45%~49% 之间的患者并无此现象(HR = 0.68, 95% CI, 0.28~1.63, P = 0.39)。日本的舒张性心力衰竭研究提示, 一定剂量的卡维地洛对于 HFpEF 患者的治疗是有一定的效果的[23]。可见目前关于 β 受体阻滞剂治疗 HFpEF 是否有效并无统一的标准与指南推荐, 快速型心律失常或交感过度激活的患者可能获益(如降低心室率), 合并冠心病、房颤或高血压的患者可能因 β 受体阻滞剂的基础作用受益, 但单纯 HFpEF 患者可能无明显改善。此外, β 受体阻滞剂多用于合并冠心病或高血压的患者, 这些患者本身预后较差, 可能掩盖真实疗效。同时现有研究样本量不够充分, 研究周期不够, 且 HFpEF 进展缓慢, 短期试验可能错过潜在差异。理论上 β 受体阻滞剂具有改善心脏功能、减轻心衰症状, 并降低死亡风险的作用, 但仍需要进一步的研究去证明。

3.4. SGLT2-i

SGLT2-i 药物最初研发应用于糖尿病的治疗, 其药物机制为通过抑制肾小管对葡萄糖的重吸收, 促使大量葡萄糖通过尿液排出, 从而降低血糖水平。在验证其药物疗效和安全性的试验中, 证明了 SGLT2-i 不仅具有良好的降糖效用, 还具有降低心力衰竭住院风险和肾脏结局的作用[24], 开启了心衰治疗的“新

大门”。DAPA-HF 试验证实了在 HFrEF 患者中, 无论是否合并 2 型糖尿病, SGLT2-i 对于降低心衰事件恶化及心血管死亡风险的疗效是肯定的[25], 因此人们猜测其治疗 HFpEF 上可能也有一定的效果。虽然 HFpEF 的确切治疗方法仍然有限, 但一些研究已经表明 SGLT2-i 可能对改善 HFpEF 患者的生活质量和心血管结局有积极作用。EMPEROR-Preserved 试验通过双盲法试验, 将 5988 例射血分数保留性、心功能 II 级至 IV 级的心力衰竭患者随机分组, 两组分别在常规治疗的基础上联用恩格列净(每日一次, 每次 10 mg)或安慰剂, 结果显示, 与安慰剂组相比, 恩格列净组的心衰事件恶化的风险降低了 23% (HR = 0.77, 95% CI: 0.67~0.87, $P < 0.0001$), 心血管死亡或心力衰竭住院的风险降低了 21% (HR = 0.79, 95% CI: 0.69~0.9, $P < 0.001$) [26]。DELIVER 试验在慢性心力衰竭和 LVEF > 40% 的患者中, 比较达格列净 10 mg 每日一次与安慰剂的效果, 结果显示, 达格列净组的心血管死亡及心衰住院率明显低于安慰剂组 (HR = 0.82, 95% CI: 0.73~0.90, $P < 0.001$) [27]。一项大型安慰剂对照试验的 meta 分析表明, 使用 SGLT2-i 患者组的心血管死亡或心力衰竭住院的复合结局风险降低了 23%, 心血管死亡风险降低了 14% [28]。除此之外, 人们在评价 SGLT2-i 治疗心力衰竭的安全性时发现, SGLT2-i 在降低心血管不良事件的同时, 也会使尿路感染的风险显著升高[29]。目前关于使用 SGLT2-i 治疗 HFpEF 的试验仍在不断进行中, 结合现有的试验结果及各种荟萃分析可知, 尽管其有一定的风险会造成尿路感染, 但在降低心血管死亡率和再住院率等事件中的效果是非常显著的, 因此指南将其作为治疗 HFpEF 的一类推荐药物。但关于 SGLT2-i 作用的具体机制尚不明确。目前研究发现, SGLT2-i 通过改善环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶或蛋白激酶 G 信号, 使得肌丝蛋白的蛋白激酶 G 依赖性磷酸化恢复, 改善心肌细胞的病理性僵硬, 进而改善心脏的舒张功能[30]。除此之外, SGLT2-i 能够促进心脏成纤维细胞中的 AMPK 磷酸化, 减少心肌纤维化和促炎标志物, 增加心室顺应性, 对 HFpEF 患者的心功能具有一定的改善作用[31]。同时, SGLT2-i 可减少人 HFpEF 心肌的氧化应激和炎症, 增加一氧化氮的生物利用度, 改善心肌细胞肥大及纤维化, 从而改善人心肌的舒张功能[32]。通过以上途径, SGLT2-i 可对 HFpEF 患者的预后产生积极影响。然而, 尚需更多研究来验证这些发现, 并确定 SGLT2-i 在 HFpEF 治疗中的确切作用机制。

4. HFpEF 患者的其他治疗

近年来, 针对 HFpEF 病因及并发症建立治疗方案得到了广泛推荐[33], 肥胖作为心力衰竭的高危因素, 不仅易引起高血压等疾病, 还会增加心脏的负荷, 并且肥胖患者占 HFpEF 患者的大多数, 因此肥胖的治疗对于 HFpEF 患者是不可或缺的, 强效长效胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1RAs)的出现为 HFpEF 的肥胖表型提供了新的治疗方案。STEP-HFpEF 是第一个专门针对肥胖作为治疗目标的临床试验项目, 试验结果表明, 接受司美格鲁肽治疗患者组的体重变化为-13.3%, 安慰剂患者组的为-2.6% (ETD: -10.7%, 95% CI: -11.9%~-9.4%, $P < 0.001$), 堪萨斯城心肌病问卷临床总结评分(KCCQ-CSS)的平均变化为司美格鲁肽组 16.6 分, 安慰剂组 8.7 分 (ETD: 7.8 分, 95% CI: 4.8~10.9, $P < 0.001$), 此外, 与安慰剂相比, 司美格鲁肽降低了 NTproBNP 水平[34]。试验证明了使用 GLP-1 不仅可以显著降低体重及多种心脏危险因素, 并且在降低主要不良心血管事件的发生率上也有着显著的效果[35]。STEP-HFpEF DM 试验以首次发生心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中为主要结局研究在心血管风险高的 2 型糖尿病患者中司美格鲁肽的疗效, 结果显示, 与接受安慰剂的患者相比, 接受司美格鲁肽治疗的患者主要复合结局风险显著降低 26%, 但死亡风险并无显著变化[36]。目前相关试验表明 GLP-1 在治疗 HFpEF 上具有良好的前景, 但仍存在一定的局限性, 因此是否可以在临床实际中常规使用该药物暂无确凿的证据, 仍需进一步的研究发现。

除此之外, HFpEF 患者通常伴随有高血压、糖尿病等慢性疾病, 因此, 控制和治疗这些基础疾病非常重要, HFpEF 诊断与治疗中国专家共识推荐在药物治疗的基础上, 加以饮食控制、锻炼等手段[3], 有

效地管理和控制这些疾病的进展,可以减少并发症的发生,以减少对心脏功能的进一步影响。

5. 总结与展望

总而言之,近年来关于 HFpEF 的诊断与治疗的研究都取得了不错的进展,诊断方面涌现出了许多新兴辅助技术,CMR 展现出了较高的数据准确性,若能解决 CMR 的临床实用性问题,将其与心衰相关指标相结合, HFpEF 的诊断准确率有望得到一个极大的提高。治疗方面,各种新型药物被发现对于 HFpEF 有着不错的疗效,其中 SGLT2-i 在降低心血管死亡及再住院等风险上展现出了不凡的效果,但由于 HFpEF 复杂的病因机制,使得其诊断与治疗具有极大的挑战性,目前尚无一个明确的标准方案;GLP-1 类药物不仅可以用于治疗糖尿病,并且对改善 HFpEF 患者预后也有一定的收益。此外,无论诊断还是治疗,现有的结果均存在着临床研究不足的问题,仍需进一步的研究去验证。随着研究的不断深入,越来越多的诊断技术与治疗方案被应用于临床,相信在不久的将来, HFpEF 这一难题将被攻克,通过早期精准的诊断,进而选择合理的治疗方案和良好的生活方式,使得患者可以获得长期的症状缓解和生活质量的改善。

基金项目

2023 年安徽省高校自然科学研究项目(2023AH053385)。

参考文献

- [1] Pieske, B., Tschöpe, C., de Boer, R.A., Fraser, A.G., Anker, S.D., Donal, E., *et al.* (2020) How to Diagnose Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The HFA-PEFF Diagnostic Algorithm: A Consensus Recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Journal of Heart Failure*, **22**, 391-412. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1741>
- [2] McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., ESC Scientific Document Group, *et al.* (2021) 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *European Heart Journal*, **42**, 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- [3] 周京敏, 王华, 黎励文. 射血分数保留的心力衰竭诊断与治疗中国专家共识 2023[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(4): 375-393.
- [4] Bojer, A.S., Soerensen, M.H., Gaede, P., Myerson, S. and Madsen, P.L. (2021) Left Ventricular Diastolic Function Studied with Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review of Techniques and Relation to Established Measures of Diastolic Function. *Diagnostics*, **11**, Article 1282.
- [5] Sharifov, O.F., Schiros, C.G., Aban, I., Perry, G.J., Dell'italia, L.J., Lloyd, S.G., *et al.* (2018) Left Ventricular Torsion Shear Angle Volume Approach for Noninvasive Evaluation of Diastolic Dysfunction in Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*, **7**, e007039. <https://doi.org/10.1161/jaha.117.007039>
- [6] Morris, D.A., Ma, X., Belyavskiy, E., Aravind Kumar, R., Kropf, M., Kraft, R., *et al.* (2017) Left Ventricular Longitudinal Systolic Function Analysed by 2D Speckle-Tracking Echocardiography in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis. *Open Heart*, **4**, e000630. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000630>
- [7] Tanacli, R., Hashemi, D., Neye, M., Motzkus, L.A., Blum, M., Tahirovic, E., *et al.* (2020) Multilayer Myocardial Strain Improves the Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *ESC Heart Failure*, **7**, 3240-3245. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12826>
- [8] Gao, C., Tao, Y., Pan, J., Shen, C., Zhang, J., Xia, Z., *et al.* (2019) Evaluation of Elevated Left Ventricular End Diastolic Pressure in Patients with Preserved Ejection Fraction Using Cardiac Magnetic Resonance. *European Radiology*, **29**, 2360-2368. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5955-4>
- [9] Mahmood, M., Pal, N., Rayner, J., Holloway, C., Raman, B., Dass, S., *et al.* (2018) The Interplay between Metabolic Alterations, Diastolic Strain Rate and Exercise Capacity in Mild Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Cardiovascular Magnetic Resonance Study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, **20**, 88. <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0511-6>
- [10] Backhaus, S.J., Lange, T., George, E.F., Hellenkamp, K., Gertz, R.J., Billing, M., *et al.* (2021) Exercise Stress Real-Time Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Noninvasive Characterization of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*, **143**, 1484-1498. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.051542>
- [11] Borlaug, B.A. (2020) Evaluation and Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Nature Reviews*

- Cardiology*, **17**, 559-573. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0363-2>
- [12] Pandey, A., Garg, S., Matulevicius, S.A., Shah, A.M., Garg, J., Drazner, M.H., *et al.* (2015) Effect of Mineralocorticoid Receptor Antagonists on Cardiac Structure and Function in Patients with Diastolic Dysfunction and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Journal of the American Heart Association*, **4**, e002137. <https://doi.org/10.1161/jaha.115.002137>
 - [13] Bauersachs, J., Jaissner, F. and Toto, R. (2015) Mineralocorticoid Receptor Activation and Mineralocorticoid Receptor Antagonist Treatment in Cardiac and Renal Diseases. *Hypertension*, **65**, 257-263. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.114.04488>
 - [14] Agarwal, R., Kolkhof, P., Bakris, G., Bauersachs, J., Haller, H., Wada, T., *et al.* (2020) Steroidal and Non-Steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Cardiorenal Medicine. *European Heart Journal*, **42**, 152-161. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa736>
 - [15] Ferreira, J.P., Cleland, J.G., Gierd, N., Bozec, E., Rossignol, P., Pellicori, P., *et al.* (2022) Spironolactone Effect on Cardiac Structure and Function of Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Pooled Analysis of Three Randomized Trials. *European Journal of Heart Failure*, **25**, 108-113. <https://doi.org/10.1002/ehf.2726>
 - [16] Gori, M., D'Elia, E. and Senni, M. (2019) Sacubitril/Valsartan Therapeutic Strategy in HFpEF: Clinical Insights and Perspectives. *International Journal of Cardiology*, **281**, 158-165. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.06.060>
 - [17] McKie, P.M. and Burnett, J.C. (2016) NT-proBNP. *Journal of the American College of Cardiology*, **68**, 2437-2439. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.001>
 - [18] Solomon, S.D., Rizkala, A.R., Gong, J., Wang, W., Anand, I.S., Ge, J., *et al.* (2017) Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*, **5**, 471-482. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.04.013>
 - [19] Nielsen, E.E., Feinberg, J.B., Bu, F., Hecht Olsen, M., Raymond, I., Steensgaard-Hansen, F., *et al.* (2020) Beneficial and Harmful Effects of Sacubitril/Valsartan in Patients with Heart Failure: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Open Heart*, **7**, e001294. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001294>
 - [20] Hernandez, A.F., Hammill, B.G., O'Connor, C.M., *et al.* (2009) Clinical Effectiveness of Beta-Blockers in Heart Failure: Findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure). *Journal of the American College of Cardiology*, **53**, 184-192.
 - [21] Park, K. and Park, T. (2023) Comparative Effects of Nebivolol and Carvedilol on Left Ventricular Diastolic Function in Older Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *International Journal of Cardiology Cardiovascular Risk and Prevention*, **18**, Article 200201. <https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2023.200201>
 - [22] Silverman, D.N., Plante, T.B., Infeld, M., Callas, P.W., Juraschek, S.P., Dougherty, G.B., *et al.* (2019) Association of B-Blocker Use with Heart Failure Hospitalizations and Cardiovascular Disease Mortality among Patients with Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *JAMA Network Open*, **2**, e1916598. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.16598>
 - [23] Yamamoto, K., Origasa, H. and Hori, M. (2013) Effects of Carvedilol on Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *European Journal of Heart Failure*, **15**, 110-118. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs141>
 - [24] Furtado, R.H.M., Raz, I., Goodrich, E.L., Murphy, S.A., Bhatt, D.L., Leiter, L.A., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes According to Baseline Blood Pressure: Observations from DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation*, **145**, 1581-1591. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.058103>
 - [25] Dewan, P., Solomon, S.D., Jhund, P.S., Inzucchi, S.E., Køber, L., Kosiborod, M.N., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibition According to Left Ventricular Ejection Fraction in DAPA-HF. *European Journal of Heart Failure*, **22**, 1247-1258. <https://doi.org/10.1002/ehf.1867>
 - [26] Packer, M., Butler, J., Zannad, F., Filippatos, G., Ferreira, J.P., Pocock, S.J., *et al.* (2021) Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Emperor-Preserved Trial. *Circulation*, **144**, 1284-1294. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.056824>
 - [27] Peikert, A., Martinez, F.A., Vaduganathan, M., Claggett, B.L., Kulac, I.J., Desai, A.S., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial. *Circulation: Heart Failure*, **15**, e010080. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.122.010080>
 - [28] Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group (2022) SGLT2 Inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of Diabetes on the Effects of Sodium Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors on Kidney Outcomes: Collaborative Meta-Analysis of Large Placebo-Controlled Trials. *The Lancet*, **400**, 1788-1801. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02074-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02074-8)
 - [29] Kosiborod, M.N., Abildstrøm, S.Z., Borlaug, B.A., Butler, J., Christensen, L., Davies, M., *et al.* (2023) Design and

- Baseline Characteristics of Step-HFPEF Program Evaluating Semaglutide in Patients with Obesity HFPEF Phenotype. *JACC: Heart Failure*, **11**, 1000-1010. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.05.010>
- [30] Pabel, S., Hamdani, N. and Sossalla, S. (2021) A Mechanistic Rationale for the Investigation of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Letter Regarding the Article 'Baseline Characteristics of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the Emperor-Preserved Trial'. *European Journal of Heart Failure*, **23**, 841-841. <https://doi.org/10.1002/ehf.2091>
- [31] Ye, Y., Bajaj, M., Yang, H., Perez-Polo, J.R. and Birnbaum, Y. (2017) SGLT-2 Inhibition with Dapagliflozin Reduces the Activation of the Nlrp3/ASC Inflammasome and Attenuates the Development of Diabetic Cardiomyopathy in Mice with Type 2 Diabetes. Further Augmentation of the Effects with Saxagliptin, a DPP4 Inhibitor. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **31**, 119-132. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6725-2>
- [32] Kolijn, D., Pabel, S., Tian, Y., Lódi, M., Herwig, M., Carrizzo, A., *et al.* (2020) Empagliflozin Improves Endothelial and Cardiomyocyte Function in Human Heart Failure with Preserved Ejection Fraction via Reduced Pro-Inflammatory-Oxidative Pathways and Protein Kinase α Oxidation. *Cardiovascular Research*, **117**, 495-507. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa123>
- [33] McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., *et al.* (2023) 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *European Heart Journal*, **44**, 3627-3639. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
- [34] Kosiborod, M.N., Abildstrøm, S.Z., Borlaug, B.A., Butler, J., Rasmussen, S., Davies, M., *et al.* (2023) Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *New England Journal of Medicine*, **389**, 1069-1084. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2306963>
- [35] Butler, J., Shah, S.J., Petrie, M.C., *et al.* (2024) Semaglutide versus Placebo in People with Obesity-Related Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Pooled Analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM Randomised Trials. *Lancet*, **403**, 1635-1648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00)
- [36] Williams, T.C. and Stewart, E. (2017) Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **376**, Article 891. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1615712>