

CZU: 616.12-008.46

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.22>

# ABORDAREA INDIVIDUALIZATĂ ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ CU FRAȚIA DE EJEȚIE PĂSTRATĂ – DE LA PRACTICA CLINICĂ LA INTELIGENȚĂ ARTIFICIALĂ

<sup>1</sup>JITARI Inessa, medic cardiolog, doctorand,<sup>2</sup>SAVCA Dmitri, asist. univ., doctorand,<sup>2</sup>OCHIȘOR Viorica, dr. șt. med., conf. univ.,<sup>2</sup>REVENCO Valeriu, dr. hab. șt. med., prof. univ.,<sup>2</sup>CABAC-POGOREVICI Irina, dr. șt. med., conf. univ.<sup>1</sup>IMSP Institutul de Cardiologie<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “N. Testemițanu”

tel: +37368910443,

e-mail: [cojuhari.inessa@gmail.com](mailto:cojuhari.inessa@gmail.com)

## Rezumat.

În ultimele 2 decenii insuficienței cardiace i-a fost acordată o atenție deosebită, cu toate acestea au fost înregistrate puține progrese terapeutice. La nivel global, peste 60 de milioane de oameni suferă de insuficiență cardiacă, iar prevalența acesteia este într-o continuă creștere. Identificarea entităților clinice specifice și a comorbidităților asociate cu diferite fenotipuri ale insuficienței cardiace cu fracția de ejeție păstrată poate avea implicații clinice importante, deoarece poate ajuta la ghidarea dezvoltării de terapii țintite pentru aceste subtipuri. Identificarea și caracterizarea fenotipurilor insuficienței cardiace cu fracția de ejeție păstrată este importantă pentru ghidarea diagnosticului, managementului și cercetării în strategii noi de tratament.

**Cuvinte-cheie:** insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată, fenotipare, inteligență artificială.

## Summary. The individualized approach in heart failure with preserved ejection fraction. From clinical practice to Artificial Intelligence.

In the last 2 decades heart failure has received a lot of attention; however, little therapeutic progress has been recorded. Globally, more than 60 million people suffer from heart failure, and its prevalence is constantly increasing. Identifying the specific clinical entities and comorbidities associated with different phenotypes of heart failure with preserved ejection fraction may have important clinical implications as it may help guide the development of targeted therapies for these subtypes. Identification and characterization of heart failure phenotypes with preserved ejection fraction is important for guiding diagnosis, management, and research into new treatment strategies.

**Keywords:** heart failure with preserved ejection fraction, phenotyping, artificial intelligence.

## Резюме. Индивидуализированный подход при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. От клинической практики к искусственному интеллекту.

В последние два десятилетия сердечной недостаточности уделялось много внимания, Однако терапевтического прогресса зафиксировано мало. Во всем мире более 60 миллионов человек страдают сердечной недостаточностью, и ее распространенность постоянно растет. Выявление конкретных клинических проявлений и сопутствующих заболеваний, связанных с различными фенотипами сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, может иметь важное клиническое значение, поскольку может помочь в разработке таргетной терапии для этих подтипов. Идентификация и характеристика фенотипов сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса важны для диагностики, ведения и исследования новых стратегий лечения.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, фенотипирование, искусственный интеллект.

## Introducere.

Insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată (ICFEP) este un sindrom clinic complex care diferă de alte boli cardiovasculare, deoarece este definită printr-o combinație de simptome, semne și un șir de manifestări clinice. La nivel global, peste 60 de milioane de oameni suferă de insuficiență cardiacă (IC), iar prevalența

acesteia este într-o continuă creștere [1]. Incidența IC în Europa este de aproximativ 3/1000 persoane-ani (în toate grupele de vârstă) sau aproximativ 5/1000 persoane-ani la adulți [2]. Conform unui studiu efectuat pe 4 milioane de persoane în Marea Britanie, 1,6% din populație a fost diagnosticată cu insuficiență cardiacă, dintre care circa 50% dintre pacienții cu IC prezintă

insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată [3, 4]. Datele epidemiologice arată că prevalența insuficienței cardiace cu fracția de ejeție păstrată în raport cu cea cu fracția de ejeție redusă crește cu o rată de 1% pe an [5].

Definițiile contemporane ale insuficienței cardiace clasifică tipurile acestei patologii în baza diferențelor înregistrate la evaluarea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) [6]. Recomandările internaționale actuale (Societatea Europeană de Cardiologie și Asociația Americană a Inimii) împart IC în următoarele tipuri: IC cu fracția de ejeție redusă unde FEVS < 40%, IC cu fracția de ejeție ușor redusă unde FEVS este între 41% și 49% și IC cu fracția de ejeție păstrată unde FEVS > 50% [7, 8]. Inițial, insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată a fost văzută ca o tulburare determinată exclusiv de disfuncția diastolică a VS, importanță fiind acordată IC cu fracția de ejeție redusă. Conform definițiilor actuale, ICFEP este considerat un sindrom clinic, constând din simptome și semne ale IC, cu dovezi de anomalii cardiace structurale și/sau funcționale și/sau peptide natriuretice crescute și cu FEVS de  $\geq 50\%$  [9, 10]. Ceea ce merită de remarcat este că peptidele natriuretice pot să nu fie crescute la aproximativ 20% dintre pacienții care se prezintă cu ICFEP adevărată [11].

În prezent, există puține dovezi care susțin eficacitatea terapiilor convenționale utilizate pentru ICFEP pentru a reduce rata mortalității, cum ar fi empagliflozin în studiul EMPEROR-Preserved și dapagliflozin în studiul DELIVER. Cu toate acestea, cercetările emergente sugerează că tratamentul ar trebui adaptat la comorbiditățile specifice prezente la fiecare pacient [12]. Unele dintre cele mai frecvente comorbidități observate la pacienții cu insuficiență cardiacă includ boala coronariană, fibrilația atrială, obezitatea, diabetul, insuficiența renală și hipertensiunea pulmonară. Ca rezultat, ICFEP poate fi clasificată în diferite fenotipuri pe baza diferitelor criterii, inclusiv etiologia subiacentă, caracteristicile clinice și comorbiditățile [12,13,14,15,16,17]. Semnalizarea moleculară detaliată, analiza funcțională a ontologiei genelor și utilizarea căii Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes potențează, de asemenea, mecanismele precise de acțiune și țintele inhibitorilor SGLT2 în practica clinică [18,19]. O înțelegere cuprinzătoare și căile specifice identificate din fenotipizarea ICFEP facilitează, de asemenea, studiile experimentale pe animale pentru a aborda semnalizarea fiziopatologică relevantă [20].

### Entități clinice în ICFEP

Mai multe studii au examinat relația dintre ICFEP, entitățile clinice și comorbidități. De exemplu, în

studiul TOPCAT, s-a descoperit că pacienții cu ICFEP care au fost internați anterior din cauza insuficienței cardiace au prezentat o probabilitate mai mare de a suporta deces de cauză cardiovasculară, spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau stop cardiac resuscitat decât omologii lor care nu aveau antecedente de spitalizare [21]. Utilizarea metodelor de grupare arată un potențial mare în abordarea heterogenității ICFEP și descoperirea sub-fenotipurilor. Metode de grupare imparțial au fost utilizate în studii recente pentru a clasifica fenotipuri distincte în rândul pacienților cu ICFEP, ținând cont de caracteristicile clinice ale acestora, observațiile ecocardiografice și concentrațiile de biomarkeri (Tab. 1).

Deoarece cantitatea de date de îngrijire a sănătății generate zilnic este copleșitoare pentru un medic contemporan, depășind cu mult capacitatea de calcul a creierului uman [22], învățarea automată și inteligența artificială (IA), care pot fi folosite în mod interschimbabil, sunt din ce în ce mai frecvent utilizate în cercetarea medicală pentru a identifica sub-fenotipuri de boli precum în cazul ICFEP. Aceste metode utilizează algoritmi statistici pentru a analiza relațiile complexe dintre diferite caracteristici ale pacientului și pentru a crea grupuri distincte care definesc sub-fenotipurile bolii. O tehnică este învățarea supravegheată, în care un algoritm este antrenat pe un set de date pre-etichetat pentru a prezice rezultatele pe baza unor date noi. De exemplu, învățarea automată (ML) nu se bazează pe date pre-etichetate și, în schimb, utilizează algoritmi pentru a identifica modele și relații în cadrul datelor. Analiza clasei latente (LCA) este o tehnică de grupare bazată pe modele utilizată în cercetarea medicală pentru a identifica sub-fenotipurile bolilor. Analiza clasei latente se bazează pe un model probabilistic pentru a descrie distribuția datelor, care este utilizat pentru a deriva clustere din date pe baza probabilităților. În general, aceste tehnici oferă instrumente promițătoare și abordări de cercetare pentru a identifica sub-fenotipuri de boli, cum ar fi ICFEP și pot ajuta la îmbunătățirea diagnosticului, tratamentului și prognozei din mai multe dimensiuni, inclusiv date clinice, biomarkeri sau investigații imagistice [16,23,24,25,26,27,28,29,30]. În continuare, vom enumera mai multe studii cheie de reper care dezvăluie învățarea și fenotiparea bazate pe IA în rândul populației cu ICFEP.

O metodă de subtipizare a ICFEP se bazează pe prezența entităților clinice subiacente sau a comorbidităților care contribuie la dezvoltarea și progresia bolii, cunoscută sub numele de fenotipizare clinică [31]. Identificarea entităților clinice specifice și a comorbidităților asociate cu diferite fenotipuri

Tabelul 1.

## Studierea automată în fenotiparea ICFEP

Studiu	Numărul de subiecți	Clasificarea	Caracteristici
Sanchez-Martinez et al., 2018 [14]	156	Cluster 1	Cluster sănătoși
		Cluster 2	ICFEP: de durată, NTproBNP mai ridicate, IMC, toleranță afectată la efort la 6 MWT, hipertrofie VS, raport E/e' mai mare
Przewlocka-Kosmala et al., 2019 [15]	228	Cluster 1	creștere normală a FCC și a funcției diastolice în timpul efortului
		Cluster 2	căderea toleranței la efort la testul de efort cardio-pulmonar; incompetență cronotropă și disfuncție diastolică la efort
Segar et al., 2020 [16]	654	Fenogrup 1	vârstnici, mai mulți factori de risc CV: obezitatea; DZ, HTA, funcție renală înrăutățită, remodelare concentrică semnificativă a VS, dilatația AS, disfuncție diastolică
		Fenogrup 2	Prevalență scăzută a factorilor de risc CV, remodelare concentrică moderată a VS, dilatare moderată a AS și prevalență mai mare de regurgitare mitrală moderată
		Fenogrup 3	Număr intermediar de factori de risc CV, principali fiind DZ și HTA, remodelare concentrică moderată a VS și dilatarea AS
Hedman et al., 2020 [17]	397	Fenogrup 1	HTA, CPI, DZ și BCR, remodelare concentrică marcată a VS, remodelare electrică modestă (FA 37%)
		Fenogrup 2	Vârsta înaintată, HTA, dilatație semnificativă a AS și prevalență mai mare a insuficienței VD, remodelare electrică severă (FA 85%)
		Fenogrup 3	Tineri, HTA, remodelare modestă VS și remodelare electrică (FA 48%)
		Fenogrup 4	HTA, remodelare semnificativă VS și atrială, cea mai mare remodelare electrică (FA 90%)
		Fenogrup 5	HTA, CPI, remodelare moderată a VS, remodelare electrică moderată (FA 43%)
		Fenogrup 6	IMC scăzut, remodelare AS severă, disfuncție VD; remodelare electrică semnificativă (FA 96%)
Schrub et al., 2020 [18]	356	Cluster 1	Tânăr, HTA, DZ, obezitate, BCR, hipertrofie VS, cea mai mică rată a regurgitării mitrale severe
		Cluster 2	Vârsta intermediară, HTA, mai rar remodelare VS, dar dilatare atrială semnificativă a AS și rată mai mare a regurgitării mitrale severe
		Cluster 3	Cei mai vârstnici, remodelare electrică severă (FA 87%), dilatație severă a AS, prevalență mai mare a regurgitării mitrale severe
Woolley et al., 2021 [19]	429	Cluster 1	Cea mai mare frecvență a BCR și DZ
		Cluster 2	Vârstnici, incidență înaltă a FA și HTA
		Cluster 3	Tineri, obezi, cele mai puține comorbidități
		Cluster 4	Cele mai mari rate de BPOC, BAC și tabagism
Gu et al., 2021 [20]	970	Fenogrup 1	Clasa NYHA relativ păstrată și puține sau deloc comorbidități
		Fenogrup 2	Proporție mai mare de femei și prevalență înaltă de FA
		Fenogrup 3	Cel mai mare IMC, cea mai mare prevalență a CPI, DZ și simptome severe evaluate conform NYHA

AS – atriul stâng, BPOC – boală pulmonară cronică, BAC – boala arterelor coronariene, BCR - boală cronică renală, CPI – cardiopatie ischemică, CV – cardiovascular, DZ – diabet zaharat, FA – fibrilație atrială, FCC – frecvența cardiacă, HTA – hipertensiune arterială, ICFEP – insuficiență cu fracția de ejeție păstrată, IMC – indicele masei corporale, VD – ventricul drept, VS – ventricul stâng,

ale ICFEP poate avea implicații clinice importante, deoarece poate ajuta la ghidarea dezvoltării de terapii țintite pentru aceste subtipuri. De exemplu, pacienții cu ICFEP și boală vasculară pulmonară pot beneficia de terapii care vizează hipertensiunea pulmonară, în timp ce pacienții cu ICFEP și disfuncție metabolică pot beneficia de scădere în greutate și strategii de management metabolic. În plus, s-a propus că un anumit sindrom de deficiență a peptidei natriuretice poate exista în ICFEP (de exemplu, ICFEP legat de obezitate) [32]. În ciuda faptului că au o presiune de umplere a ventriculului stâng anormal de mare în timpul efortului, pacienții cu această afecțiune pot beneficia de tratament cu un inhibitor de Neprilysin, cum ar fi Entresto/Sacubitril (ARNi) [33]. Luat colectiv, managementul optim pentru ICFEP poate fi adaptat și personalizat, vizând medicina de precizie în practica clinică [23, 28].

Hwang și colab. au explorat implicațiile bolii coronariene (BAC) în ICFEP. Autorii au observat că pacienții cu ICFEP și BAC au caracteristici clinice și fiziopatologice distincte în comparație cu cei fără BAC. BAC poate juca un rol semnificativ în progresia ICFEP, iar o mai bună înțelegere a acestei relații ar putea duce la dezvoltarea unor tratamente mai eficiente. Acest studiu oferă perspective asupra entității clinice și a comorbidităților subiacente ale ICFEP și subliniază importanța luării în considerare a acestor factori atunci când se definesc și clasifică fenotipurile ICFEP [28].

Shah și colab. au identificat subgrupuri distincte de pacienți cu ICFEP pe baza comorbidităților lor, inclusiv comorbidități legate de obezitate, sindrom metabolic și hipertensiune pulmonară. Acest studiu a arătat că aceste subtipuri au profiluri clinice, biochimice și imagistice distincte, ceea ce sugerează că pot reprezenta diferite procese ale bolii. Autorii au propus că această abordare de grupare bazată pe modelul de fenomapping ar putea fi utilizată pentru a individualiza tratamentele pacienților și pentru a îmbunătăți rezultatele în cazul ICFEP [23].

Borlaug și colab. a investigat asocierile dintre entitățile clinice specifice, comorbiditățile și subtipurile ICFEP. Studiul lor a inclus 344 de pacienți cu ICFEP care au fost clasificați în patru subtipuri, în funcție de entitățile clinice sau comorbiditățile prezente, după cum urmează: (1) determinate de obezitate, (2) determinate de hipertensiune arterială, (3) determinate de diabet și (4) idiopatică. Conform acestei cercetări, subtipul ICFEP asociat cu obezitatea a arătat o prevalență mai mare a factorilor de risc metabolici și o disfuncție diastolică mai severă în comparație cu celelalte subtipuri. Subtipul ICFEP legat de hipertensiune arterială a prezentat o

prevalență mai mare a hipertrofiei ventriculare stângi, a remodelării concentrice și a funcției sistolice mai proaste. Subtipul ICFEP legat de diabet a avut o prevalență mai mare a nefropatiei diabetice, funcție sistolică mai proastă și disfuncție diastolică mai severă. Subtipul ICFEP idiopatic a avut o prevalență mai mică a comorbidităților și disfuncție diastolică mai puțin severă decât celelalte subtipuri

Uijl și colab. au propus un model cu cinci cluster, etichetat Cluster 1–5, care a inclus 6909 pacienți diagnosticați cu ICFEP din Registrul Suedez pe Insuficiență Cardiacă (SwedeHF) și a validat extern acest lucru la 2153 de pacienți din proiectul de calitate a practicii de cardiologie bazat pe ghidul ESC pentru insuficiență cardiacă cronică (CHECK-HF). Clusterul 1 a inclus pacienți tineri cu un număr scăzut de comorbidități, dar cu cea mai mare proporție de dispozitive implantabile. Grupul 2 a inclus pacienți cu fibrilație atrială și hipertensiune arterială fără diabet. Grupul 3 a inclus cei mai în vârstă pacienți cu cele mai multe comorbidități cardiovasculare înregistrate. Grupul 4 a inclus pacienți cu obezitate, diabet și hipertensiune arterială. Grupul 5 a inclus pacienți senili cu boală cardiacă ischemică, hipertensiune arterială și insuficiență renală; acestor pacienți li s-au prescris cel mai frecvent diuretice. Cu această grupare, pacienții din același grup pot avea mai multă omogenitate, ceea ce poate contribui la terapii medicale mai benefice. Pacienții din grupul 1 au avut cele mai scăzute rate de evenimente cardiovasculare, în timp ce pacienții din grupurile mai în vârstă – de fibrilație atrială și cardio-renale au avut cele mai mari rate de evenimente cardio-vasculare [24]. Managementul personalizat al diferitelor fenotipuri de ICFEP folosind gruparea care vizează etiologia moleculară sau patologică mai specifică care conduce la mecanismele care stau la baza a fost propus în mai multe studii [26,34,35,36]. De exemplu, ICFEP legată de obezitate, cu sau fără hiperlipidemie sau diabet, poate beneficia de inhibitori combinați ai co-transportatorului sodiu-glucoză-2 (SGLT2i), antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi (MRA) și receptori de angiotensină/inhibitor de neprilizină (ARNi) din cauza unei deficiențe interne de peptidă natriuretice eficientă ca rezultat a adipozității viscerale excesive [37]. În continuare, oferim un exemplu de posibile implicații terapeutice ale efectuării fenotipării în rândul populației cu ICFEP folosind constatările din registrele „SwedeHF” și „CHECK-HF” [24]. În ciuda faptului că sunt promițătoare, aceste studii pot justifica validări externe suplimentare care pot fi aplicabile în diferite rase cu setari clinice largi pentru a arăta modul în care aceste constatări pot fi interpretate practic și implementate din ipotezele de



lucru. Astfel, aceste constatări și implicațiile lor ar trebui discutate în cel mai larg context posibil.

### **Managementul fenotipurilor ICFEP în baza rezultatelor publicate din registrele „SwedeHF” și „CHECK-HF”**

Clusterul 1, dintre cele cinci grupuri, a inclus pacienți cu ICFEP cu vârstă medie de 59 de ani și o povară relativ scăzută de comorbidități, făcându-i cei mai tineri dintre cohorte. Cele mai frecvente comorbidități înregistrate din grupul 1 au fost hipertensiunea arterială (46%) și obezitatea (42%). Principiile de management pentru acest grup sunt controlul tensiunii arteriale și reducerea greutateii corporale. Este de menționat că grupul 1 include pacienți care s-au recuperat din insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție redusă, din cauza procentului mai mare de prezența terapiei de defibrilator implantabil sau de terapie de resincronizare cardiacă. În plus, față de dispozitivele implantabile, destul de multe medicamente au demonstrat o eficacitate stabilită în studiile anterioare efectuate pe ICFEP. Aceste medicamente au fost antagoniști ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron, cum ar fi inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, blocanții receptorilor angiotensinei II, antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi și receptorii angiotensinei/inhibitorii neprilazinei, care ar putea fi considerați agenți de primă linie pentru gestionarea ICFEP. Modificările stilului de viață au fost puternic sugerate în cazul acestui cluster. Au fost observate îmbunătățiri semnificative ale calității vieții și ale toleranței la efort ca urmare a scăderii în greutate. În plus față de aceste beneficii, s-a demonstrat că scăderea în greutate la pacienții cu ICFEP are un impact pozitiv asupra funcției cardiace și asupra parametrilor metabolici, ducând potențial la reducerea dozelor de diuretice, agenți antihipertensivi și medicamente pentru corijarea diabetului.

Pacienții care au fost incluși în al doilea Cluster erau relativ mai în vârstă în comparație cu cei din Clusterul 1, având o vârstă medie de 77 de ani. Acest grup a inclus pacienți cu ICFEP caracterizați prin prezența fibrilației atriale fără diabet. Principiile de management pentru acest grup include controlul ratei/ritmului în managementul fibrilației atriale, după cum urmează: (A) evitarea evenimentelor tromboembolice cu utilizarea anticoagulării. (B) o mai bună gestionare a simptomelor cu decizii personalizate, direcționate pe simptome privind controlul ratei sau ritmului. Controlul ratei implică utilizarea de beta-blocante/non-dihidropiridină blocante ale canalelor de calciu (diltiazem sau verapamil)/digoxină; controlul ritmului implică utilizarea amiodaronei/dronedaronei

sau ablația fibrilației atriale. (C) Gestionarea eficientă a afecțiunilor cardiovasculare și coexistente, inclusiv atenția acordată factorilor psihologici și stilului de viață. S-a observat importanța evitării controlului excesiv al frecvenței cardiace la pacienții atât cu ICFEP, cât și cu fibrilație atrială, deoarece poate diminua rezerva cronotropă. Într-un studiu care a comparat controlul strict (<80 bpm) și indulgent (<110 bpm) la pacienții cu fibrilație atrială, care ar fi putut include indivizi cu ICFEP nedagnosticată, nu au fost observate diferențe semnificative în ceea ce privește rezultatele finale.

Clusterul 3, dintre toate cele cinci grupuri, pacienții din grupul 3 au fost cei mai în vârstă (vârsta medie – 88 de ani) cu cele mai mari valori ale peptidei natriuretice de tip N-terminal pro b (NT-proBNP). Din punct de vedere clinic, principiul pentru persoanele în vârstă este reducerea ratelor de spitalizare și îmbunătățirea calității vieții. S-a demonstrat că decongestia diureticelor reduce ratele de spitalizare. În studiul TOPCAT, spironolactona a fost asociată cu o scădere a ratelor de spitalizare cu insuficiență cardiacă în comparație cu placebo [21]. Acest grup poate fi gestionat eficient cu măsuri precum controlul frecvenței cardiace la pacienții cu fibrilație atrială, optimizarea controlului tensiunii arteriale și implementarea de intervenții în stilul de viață, cum ar fi antrenamentul fizic pentru a îmbunătăți capacitatea funcțională.

Clusterul 4 a fost compus din pacienți care au avut o vârstă medie de 71 de ani și au fost identificați ca având diabet, dar fără fibrilație atrială. Controlul glicemiei este pilonul principal al acestui grup. Inhibitorii SGLT2 au apărut ca o componentă critică a terapiei ICFEP, deoarece posedă efecte pleiotrope favorabile asupra diferitor organe, cum ar fi rinichii, ficatul, pancreasul, vasele sanguine și țesutul adipos, în afară de rolul lor principal ca medicament antidiabetic. Studiul EMPEROR-Preserved a fost revoluționar în cazul ICFEP, deoarece a comparat efectele empagliflozinului cu placebo la pacienții cu fracția de ejeție de peste 40%, indiferent dacă aceștia aveau sau nu diabet. Studiul a demonstrat o reducere semnificativă a riscului de spitalizări legate de insuficiență cardiacă și a mortalității cardiovasculare, precum și o îmbunătățire a rezultatelor renale. Conform studiului DELIVER, dapagliflozinul este superior placebo în scăderea deceselor de cauză cardiovasculară și a spitalizărilor datorate insuficienței cardiace la pacienții cu fracții de ejeție ușor reduse sau păstrate. În plus, studiul a arătat că dapagliflozinul a fost eficient la pacienții care au avut anterior fracții de ejeție sub 40%, dar ulterior au înregistrat o creștere de peste 40%. Agoniștii

receptorului peptidei-1 asemănător glucagonului (GLP-1 RA) sunt, de asemenea, asociați cu efecte cardiovasculare pozitive. O meta-analiză recentă care a implicat 592 de pacienți a arătat că liraglutida a fost asociată cu îmbunătățiri semnificative ale funcției diastolice a ventriculului stâng.

Clusterul 5 s-a prezentat ca o medie a Clusterelor 2 și 4. Acest cluster a avut o vârstă medie de 82 de ani, iar membrii să-i prezentau în comorbidități atât diabet zaharat, cât și fibrilație atrială. În studiul DECLARE-TIMI 58 (Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events) a demonstrat că dapagliflozin a redus incidența fibrilației atriale la pacienții cu diabet zaharat [38].

### Concluzie.

În final, identificarea și caracterizarea fenotipurilor ICFEP sunt importante pentru ghidarea diagnosticului, managementului și cercetării în strategii noi de tratament. Având în vedere complexitatea ICFEP, este necesară o abordare personalizată a managementului care ia în considerare mecanismele și comorbiditățile care stau la baza fiecărui pacient și ar putea ajuta la rezolvarea puzzle-ului acestui sindrom provocator.

### Bibliografie.

- Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023 Published. online ahead of print 12th February 2022; 118:3272–3287.
- SA Carey et al. Probability of Accurate Heart Failure Diagnosis and the Implications for Hospital Readmissions. *Am. J. Cardiol* (2017).
- Jesper Jensen<sup>1</sup>, Mikael Kjær Poulsen, Per Warrer Petersen, Bo Gerdes, Kasper Rossing and Morten Schou<sup>1</sup>. Prevalence of heart failure phenotypes and current use of therapies in primary care: results from a nationwide study. *ESC Heart Failure* (2023). Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI:10.1002/ehf2.14324.
- Kalogeropoulos AP, Fonarow GC, Georgiopoulou V, Burkman G, Siwamogsatham S, Patel A, Li S, Papadimitriou L, Butler J. Characteristics and outcomes of adult outpatients with heart failure and improved or recovered ejection fraction. *JAMA Cardiol.* 2016;1:510–518.
- Savarese G, Vedin O, D'Amario D, Uijl A, Dahlström U, Rosano G, Lam CSP, Lund LH. Prevalence and prognostic implications of longitudinal ejection fraction change in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2019;7:306–317.
- Agra Bermejo R, Gonzalez Babarro E, López Canoa JN, Varela Román A, Gómez Otero I, Oro Ayude M, ParadaVazquez P, Gómez Rodríguez I, DíazCastro O, González Juanatey JR. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical characteristics, determinants and prognosis. *CARDIOCHUSCHOP registry.* *Cardiol J.* 2018; 25: 353–362.
- Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H, on behalf of the CHART-2 Investigators. Characterization of heart failure patients with mid range left ventricular ejection fraction a report from the CHART-2 study. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19:1258–1269.
- Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khaliq Z, Gregson J, Newsome S, Jackson R, Rahneva T, Wage R, Smith G, Venneri L, Tayal U, Auger D, Midwinter W, Whiffin N, Rajani R, Dzung JN, Pantazis A, Cook SA, Ware JS, Baksi AJ, Pennell DJ, Rosen SD, Cowie MR, Cleland JGF, Prasad SK. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet.* 2019; 393:61–73.
- Petar M. Seferovic, Panagiotis Vardas, Ewa A. Jankowska, Aldo P. Maggioni, Adam Timmis, Ivan Milinkovic, Marija Polovina, Chris P. Gale, Lars H. Lund, Yuri Lopatin, Mitja Lainscak, Gianluigi Savarese, Radu Huculeci, Dzianis Kazakiewicz, and Andrew J.S. Coats, in collaboration with the National Heart Failure Societies of the ESC member countries. The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. *European Journal of Heart Failure* (2021) 23, 906–914.
- Giuseppe M.C. Rosano, Petar Seferovic, Gianluigi Savarese, Ilaria Spoletini et. al. Impact analysis of heart failure across European countries: an ESC-HFA position paper. *ESC Heart Failure* 2022; 9: 2767–2778. Published online 22 July 2022 in Wiley Online Library, DOI: 10.1002/ehf2.14076.
- Alicja Jasinska-Piadlo, Patricia Campbell. Management of patients with heart failure and preserved ejection fraction. Published Online First 22 March 2023.
- Gevaert, A.B.; Kataria, R.; Zannad, F.; Sauer, A.J.; Damman, K.; Sharma, K.; Shah, S.J.; Van Spall, H.G.C. Heart failure with preserved ejection fraction: Recent concepts in diagnosis, mechanisms and management. *Heart* 2022, 108, 1342–1350.
- Vasan, R.S.; Levy, D. Defining diastolic heart failure: A call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2012, 131, 1824–1831.
- Reddy, Y.N.V.; Carter, R.E.; Obokata, M.; Redfield, M.M.; Borlaug, B.A. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2018, 138, 861–870.
- Irina Cabac-Pogorevici, Balazs Muk, Yasmin Rustamova, Andreas Kalogeropoulos, Stylianos Tzeis, Panos Vardas. Ischaemic cardiomyopathy. Pathophysiological insights, diagnostic management and the roles of revascularisation and device treatment. Gaps and dilemmas in the era of advanced technology. *European Journal of Heart Failure* (2020) 22, 789–799, doi:10.1002/ejhf.1747.
- Lindman, B.R.; Dávila-Román, V.G.; Mann, D.L.; McNulty, S.; Semigran, M.J.; Lewis, G.D.; de las Fuentes, L.; Joseph, S.M.; Vader, J.; Hernandez, A.F.; et al. Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or

without diabetes: A RELAX trial ancillary study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014, 64.

17. Samson, R.; Jaiswal, A.; Ennezat, P.V.; Cassidy, M.; Le Jemtel, T.H. Clinical Phenotypes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J. Am. Heart Assoc.* 2016, 5.

18. Almengló, C.; Fu, X.; Flores-Arias, M.T.; Fernández, Á.L.; Viñuela, J.E.; Martínez-Cereijo, J.M.; Durán, D.; Rodríguez-Mañero, M.; González-Juanatey, J.R.; Eiras, S. Synergism between obesity and HFpEF on neutrophils phenotype and its regulation by adipose tissue-molecules and SGLT2i dapagliflozin. *J. Cell. Mol. Med.* 2022, 26, 4416–4427. 19. Wang, A.; Li, Z.; Zhuo, S.; Gao, F.; Zhang, H.; Zhang, Z.; Ren, G.; Ma, X. Mechanisms of Cardiorenal Protection with SGLT2 Inhibitors in Patients with T2DM Based on Network Pharmacology. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022, 9, 857952.

20. Van Ham, W.B.; Kessler, E.L.; Oerlemans, M.I.F.J.; Handoko, M.L.; Sluijter, J.P.G.; van Veen, T.A.B.; den Ruijter, H.M.; de Jager, S.C.A. Clinical Phenotypes of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction to Select Preclinical Animal Models. *JACC Basic Transl. Sci.* 2022, 7, 844–857.

21. Irina Cabac-Pogorevici, Valeriu Revenco. Heart failure and central sleep apnea in the era of implantable recorders. *AnatolJCardiol.* 2021. DOI: 10.5152/6366.

22. Resoja, K.P.; Unterhuber, M.; Wachter, R.; Thiele, H.; Lurz, P. A cardiologist's guide to machine learning in cardiovascular disease prognosis prediction. *Basic Res. Cardiol.* 2023, 118, 10.

23. Shah, S.J.; Katz, D.H.; Selvaraj, S.; Burke, M.A.; Yancy, C.W.; Gheorghade, M.; Bonow, R.O.; Huang, C.C.; Deo, R.C. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2015, 131, 269–279.

24. Uijl, A.; Savarese, G.; Vaartjes, I.; Dahlström, U.; Brugs, J.J.; Linssen, G.C.M.; van Empel, V.; Brunner-La Rocca, H.P.; Asselbergs, F.W.; Lund, L.H.; et al. Identification of distinct phenotypic clusters in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2021, 23, 973–982.

25. Casebeer, A.; Horter, L.; Hayden, J.; Simmons, J.; Evers, T. Phenotypic clustering of heart failure with preserved ejection fraction reveals different rates of hospitalization. *J. Cardiovasc. Med.* 2021, 22, 45–52.

26. Shah, S.J.; Kitzman, D.W.; Borlaug, B.A.; van Heerebeek, L.; Zile, M.R.; Kass, D.A.; Paulus, W.J. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation* 2016, 134, 73–90.

27. Zawadzka, M.M.; Grabowski, M.; Kapłon-Cieślicka, A. Phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction: A key to find effective treatment. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2022, 31, 1163–1172.

28. Hwang, S.J.; Melenovsky, V.; Borlaug, B.A. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014, 64, 1702–1713.

29. Tsujimoto, T.; Kajio, H. Spironolactone Use and Improved Outcomes in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction with Resistant Hypertension. *J. Am. Heart Assoc.* 2020, 9, e018827.

30. Jackson, A.M.; Jhund, P.S.; Anand, I.S.; Düngen, H.-D.; Lam, C.S.P.; Lefkowitz, M.P.; Linssen, G.; Lund, L.H.; Maggioni, A.P.; Pfeffer, M.A.; et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur. Heart J.* 2021, 42, 3741–3752.

31. Hedman, Å.K.; Hage, C.; Sharma, A.; Brosnan, M.J.; Buckbinder, L.; Gan, L.M.; Shah, S.J.; Linde, C.M.; Donal, E.; Daubert, J.-C.; et al. Identification of novel phenogroups in heart failure with preserved ejection fraction using machine learning. *Heart* 2020, 106, 342–349.

32. Verbrugge, F.H.; Omote, K.; Reddy, Y.N.V.; Sorimachi, H.; Obokata, M.; Borlaug, B.A. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality. *Eur. Heart J.* 2022, 43, 1941–1951.

33. Packer, M. Leptin-Aldosterone-Nephrilysin Axis: Identification of Its Distinctive Role in the Pathogenesis of the Three Phenotypes of Heart Failure in People with Obesity. *Circulation* 2018, 137, 1614–1631.

34. Aimo, A.; Senni, M.; Barison, A.; Panichella, G.; Passino, C.; Bayes-Genis, A.; Emdin, M. Management of heart failure with preserved ejection fraction: From neurohormonal antagonists to empagliflozin. *Heart Fail. Rev.* 2023, 28, 179–191.

35. Sotomi, Y.; Hikoso, S.; Nakatani, D.; Okada, K.; Dohi, T.; Sunaga, A.; Kida, H.; Sato, T.; Matsuoka, Y.; Kitamura, T.; et al. Medications for specific phenotypes of heart failure with preserved ejection fraction classified by a machine learning-based clustering model. *Heart* 2023. Online ahead of print.

36. Galli, E.; Bourg, C.; Kosmala, W.; Oger, E.; Donal, E. Phenomapping Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Using Machine Learning Cluster Analysis: Prognostic and Therapeutic Implications. *Heart Fail. Clin.* 2021, 17, 499–518.

37. Packer, M.; Kitzman, D.W. Obesity-Related Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction: The Mechanistic Rationale for Combining Inhibitors of Aldosterone, Nephrilysin, and Sodium-Glucose Cotransporter-2. *JACC Heart Fail.* 2018, 6, 633–639.

38. Wiviott, S.D.; Raz, I.; Bonaca, M.P.; Mosenson, O.; Kato, E.T.; Cahn, A.; Silverman, M.G.; Zelniker, T.A.; Kuder, J.F.; Murphy, S.A.; et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019, 380, 347–357.