

Parametre deformácie ľavostranných oddielov srdca a koncentrácie markerov endotelovej dysfunkcie u pacientov s akútnou dekompenzáciou chronického srdcového zlyhávania

Jakub Jurica¹, Ján Staško², Martin Jozef Péč¹, Ingrid Škorňová², Peter Galajda¹, Tomáš Bolek¹, Marek Cingel¹, Matej Samoší^{1,3}, Marián Mokáň¹

¹1. interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Martin

²Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Martin

³Oddelenie akútnej a intervenčnej kardiológie, 2. klinika kardiológie a angiológie, Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb (SÚSCCH, a. s.) v Banskej Bystrici, Banská Bystrica

Ciele: Dvojmerná „speckle tracking“ (2D ST) analýza umožňuje zhodnotenie deformácie myokardu a môže byť využitá v determinácii funkcie ľavej komory (ĽK) a ľavej predsene (ĽP). Cieľom našej štúdie bolo porovnať výsledky globálneho longitudinálneho „strain“ ĽK (LV-GLS) a „reservoir strain“ ĽP (R-LAS) medzi pacientami s akútnou dekompenzáciou chronického srdcového zlyhávania (SZ) a jedincami bez známeho kardiovaskulárneho ochorenia (KVO), a taktiež pozorovať zmeny v plazmatickej koncentrácii vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGF) počas liečby akútnej dekompenzácie SZ.

Metódy: Realizovali sme pilotnú, prospektívnu, observačnú štúdiu zahŕňajúcu 16 pacientov prijatých pre akútnu dekompenzáciu SZ. Každý pacient absolvoval transtorakálne echokardiografické vyšetrenie (TTE) vrátane 2D ST analýzy s určením hodnôt LV-GLS a R-LAS. Pacienti boli rozdelení na základe hodnoty ejekčnej frakcie (EF) ĽK, pričom hodnota $\leq 40\%$ odlišovala SZ so zachovanou ejekčnou frakciou (SZpEF) – 10 pacientov, od SZ s redukovanou ejekčnou frakciou (SZrEF) – 6 pacientov. U každého pacienta boli odobraté dve vzorky venózneho krvi na vyšetrenie plazmatickej koncentrácie VEGF – pred liečbou a po liečbe. Kontrolná skupina pozostávala zo 16 jedincov bez KVO, u každého bolo realizované TTE vyšetrenie vrátane 2D ST analýzy.

Výsledky: Zistili sme, že hodnoty parametrov LV-GLS a R-LAS boli signifikantne nižšie u oboch podskupín SZpEF aj SZrEF v porovnaní s kontrolnou skupinou (LV-GLS: $-13,4 \pm 4,7\%$ vs. $-19,7 \pm 2,5\%$, $p < 0,05$; R-LAS: $+12,2 \pm 6,9\%$ vs. $+40,3 \pm 7,4\%$, $p < 0,05$). Navyše, medzi SZrEF a SZpEF podskupinami bol zaznamenaný signifikantný rozdiel v parametre LV-GLS ($-9,6 \pm 3,2\%$ vs. $-15,2 \pm 4,3\%$, $p < 0,05$), ale nie v parametre R-LAS ($+13,7 \pm 8,6\%$ vs. $+11,4 \pm 6,2\%$). Plazmatické koncentrácie VEGF po liečbe boli signifikantne vyššie v podskupine so SZpEF v porovnaní s podskupinou so SZrEF (213 ± 161 pg/ml vs. 142 ± 130 pg/ml, $p < 0,05$).

Záver: Naša štúdia preukázala signifikantný rozdiel v parametroch LV-GLS a R-LAS u všetkých pacientov so SZ v porovnaní s kontrolnou skupinou. Taktiež bol dokázaný signifikantný rozdiel v parametre LV-GLS medzi SZrEF a SZpEF podskupinami. Bol preukázaný aj signifikantný rozdiel v plazmatickej koncentrácii VEGF po liečbe medzi oboma podskupinami.

Kľúčové slová: akútna dekompenzácia chronického srdcového zlyhávania, globálny longitudinálny strain, reservoir strain, vaskulárny endotelový rastový faktor.

Deformation parameters of left heart and serum levels of markers of endothelial dysfunction in patients with acute decompensation of chronic heart failure

Aims: Two-dimensional speckle tracking (2D ST) analysis provides assessment of myocardial deformation and can be used as a diagnostic tool to determine the function of the left ventricle (LV) and the left atrium (LA). This study aimed to compare global longitudinal strain of LV (LV-GLS) and reservoir strain of LA (R-LAS) results between patients hospitalised for acute decompensation of heart failure (HF) and individuals with no known cardiovascular disease (CVD); and to observe the plasma concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) with treatment of acute decompensation of HF.

Methods: We performed a pilot, prospective and observational study involving 16 patients hospitalised for acute decompensation of HF. Each patient underwent transthoracic echocardiography (TTE) with 2D ST and the values of LV-GLS and R-LAS were obtained. The patients were divided into 2 subgroups according to the value of the left ventricular ejection fraction (EF) using a cut-off value of $\leq 40\%$ to distinguish heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) – 10 patients, from heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) – 6 patients. Two samples of venous blood, one before and one after treatment, were also taken in each patient to be examined for the plasma concentration of VEGF. The control involved 16 persons without a history of CVD, each of whom underwent 2D ST analysis as well.

Results: We found that LV-GLS and R-LAS were significantly lower in both HFpEF and HFrEF subgroups in comparison with the control (LV-GLS: $-13.4 \pm 4.7\%$ vs. $-19.7 \pm 2.5\%$, $p < 0.05$; R-LAS: $+12.2 \pm 6.9\%$ vs. $+40.3 \pm 7.4\%$, $p < 0.05$). Furthermore, there was a significant difference in LV-GLS ($-9.6 \pm 3.2\%$ vs. $-15.2 \pm 4.3\%$, $p < 0.05$), but not in R-LAS ($+13.7 \pm 8.6\%$ vs. $+11.4 \pm 6.2\%$) between HFrEF and HFpEF subgroups. The VEGF plasma concentrations after treatment were significantly greater in the HFpEF compared to the HFrEF group (213 ± 161 pg/ml vs. 142 ± 130 pg/ml, $p < 0.05$).

Conclusion: Our study showed a significant difference in LV-GLS and R-LAS in all patients with HF compared to the control. There was also a significant difference in LV-GLS between the HFrEF and HFpEF subgroups. Ultimately, there was also a significant difference in the VEGF plasma concentrations after treatment between the subgroups.

Key words: acute decompensation of chronic heart failure, global longitudinal strain, reservoir strain, vascular endothelial growth factor.

Úvod

Dvojrozmerná „speckle tracking“ (2D ST) analýza je echokardiografická metóda, ktorá umožňuje zhodnotenie deformácie myokardu a môže byť využitá v determinácii funkcie ľavej komory (ĽK) a ľavej predsene (ĽP). 2D ST je založená na detekcii určitého objektu v echokardiografickom obraze a sledovaniu zmeny jeho pozície počas pohybu myokardiálnej steny v priebehu srdcového cyklu. To umožňuje analyzovať a determinovať deformačné parametre myokardu počas srdcového cyklu. Percentuálna zmena v pozícii objektu je vyjadrená ako „strain“, ktorý predstavuje jednotku 2D ST. 2D ST môže byť použitá na ktorýkoľvek srdcový oddiel, ale v súčasnej klinickej praxi sú najviac využívanými parametrami globálny longitudinálny „strain“ (LV-GLS) a „reservoir strain“ (R-LAS). LV-GLS, teda skrátenie ĽK v longitudinálnej osi počas systoly, hodnotí systolickú funkciu ĽK (1). Jeho klinický význam spočíva v tom, že predstavuje metódu detekcie subklinickej myokardiálnej dysfunkcie ĽK, zatiaľ čo ejekčná frakcia ĽK (EF) v tomto štádiu môže byť ešte stále považovaná za normálnu. To je užitočné napríklad v kardiokológii, kde bolo preukázané, že LV-GLS je schopný rozpoznať chemoterapiou navodenú kardiálnu dysfunkciu v skoršej fáze ako EF (2).

R-LAS predstavuje jednu z troch fáz cyklu ĽP, počas ktorej dochádza k naplneniu ĽP krvou a jej expanzii z najmenšej veľkosti hneď po uzavretí mitrálnej chlopne do jej maximálnej veľkosti tesne pred ďalším otvorením mitrálnej chlopne. Spomedzi spomínaných troch fáz má R-LAS najväčší klinický význam, keďže pokles R-LAS pod 35 % indikuje diastolickú dysfunkciu ĽK (3). Jeho hodnota je nepriamo úmerná zá-

važnosti diastolickej dysfunkcie, čo vysvetľuje sústredenie nedávnych štúdií na tento parameter, ktoré priniesli výsledky charakterizujúce R-LAS ako lepší diagnostický marker pre SZpEF v porovnaní so štandardnými echokardiografickými parametrami (4). Navyše, R-LAS je predmetom pokračujúceho výskumu vzhľadom na jeho potenciál predikovať riziko tromboembolických komplikácií atriálnej fibrilácie podobne ako CHA2DS2-VASc skóre, ako aj potenciál predikovať efekt stratégie kontroly rytmu, ako napríklad rádiorefekvenčná ablácia či elektrokardioverzia, v liečbe atriálnej fibrilácie (5).

Vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF) je vo všeobecnosti dôležitý faktor pre angiogézu, zatiaľ čo viaceré štúdie ho charakterizujú ako fundamentálny rastový faktor pre endotelové bunky, ako aj indikátor endotelovej funkcie (6). VEGF-C patrí do VEGF skupiny rastových faktorov a je známy svojou úlohou v regulácii lymfangiogenézy stimulovaním rastu lymfatických ciev, a taktiež aj ich vývojom a regeneráciou. VEGF-C by teda mohol ovplyvňovať lymfatickú drenáž intersticiálnej tekutiny, ktorá je predmetom výrazného záujmu najmä u pacientov so SZ, u ktorých dochádza ku kongescii a nadprodukcia intersticiálnej tekutiny vedúca k tvorbe edémov je integrálnou súčasťou tohto procesu, ktorý je pravdepodobne kompenzovaný aktiváciou lymfatického systému a lymfangiogenézou (7). Aktuálna literatúra disponuje minimálnym množstvom údajov o úlohe VEGF-C u pacientov so SZ. Práve prebieha niekoľko štúdií zameraných na ozrejmienie vzťahu medzi plazmatickou koncentráciou VEGF-C a mierou kongescie u pacientov so SZ (8), čo by teoreticky mohlo vytvoriť základ pre uvedenie VEGF-C

ako priameho laboratórneho markera funkcie lymfatického systému a následne aj miery kongescie u pacientov so SZ.

Metódy

Realizovali sme pilotnú, prospektívnu a observačnú štúdiu zahŕňajúcu 16 pacientov prijatých na štandardné interné oddelenie pre akútnu dekompenzáciu SZ. Každý pacient absolvoval transtorakálne echokardiografické vyšetrenie (TTE) pomocou Vivid E95 General Electric® (GE®) ultrazvukového prístroja vrátane 2D ST analýzy s určením hodnôt LV-GLS a R-LAS. Automated Functional Images (AFI) softvér od GE® ultrasound bol použitý na výpočet hodnoty longitudinálneho „strainu“ z 3 projekcií: apikálnej štvordutiny (A4C), apikálnej trojdutiny a apikálnej dvojdutiny (A2C) s výpočtom LV-GLS ako priemerom týchto troch hodnôt, pričom literatúra uvádza rozmedzie od -18 % do -22 % ako fyziologické (1). Podobným štýlom bol R-LAS získaný pomocou AFI LP softvéru a bol vypočítaný ako priemer hodnôt „reservoir strain“ získaných z A4C a A2C s fyziologickou hodnotou > +39 % (1). EF ĽK bola determinovaná pomocou Simpsonovej metódy.

Pacienti boli rozdelení na základe hodnoty EF ĽK, pričom hodnota ≤ 40 % odlišovala SZ s redukovanou ejekčnou frakciou (SZrEF) – 6

pacientov, od SZ so zachovanou ejekčnou frakciou (SZpEF) – 10 pacientov. U každého pacienta boli odobraté dve vzorky venóznej krvi, pred liečbou a po liečbe, na vyšetrenie plazmatickej koncentrácie VEGF pomocou Quantikine® Human VEGF imunoanalýzy kalibrovanej s vysoko purifikovaným Sf 21-exprimovaným rekombinantným ľudským VEGF165, produktom spoločnosti R & D®. Fyziologické rozmedzie pre koncentráciu VEGF bolo stanovené výrobcom na 62 – 707 pg/ml. Kontrolná skupina pozostávala zo 16 jedincov bez kardiovaskulárneho ochorenia (KVO), u každého bolo realizované TTE vyšetrenie vrátane 2D ST analýzy. p hodnota menej ako 0,05 bola považovaná za štatisticky významnú. Tabuľka č. 1 poskytuje podrobné demografické, antropometrické a ostatné údaje o zaradených pacientoch a jednotlivcoch v kontrolnej skupine.

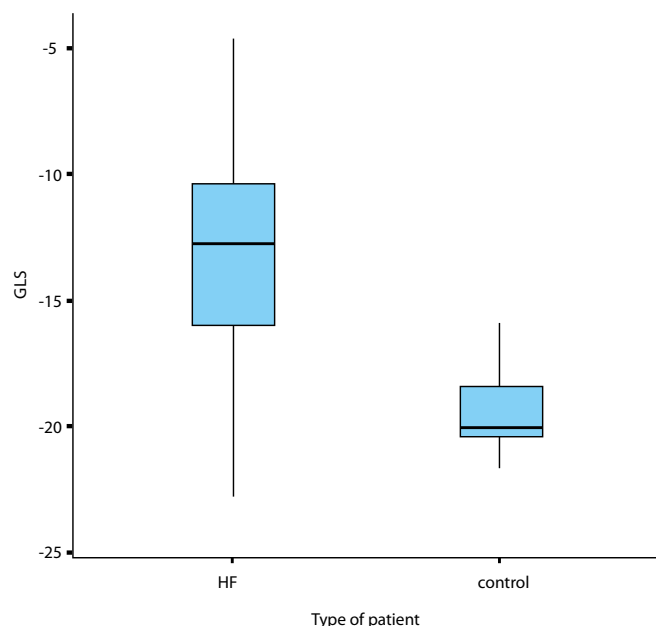
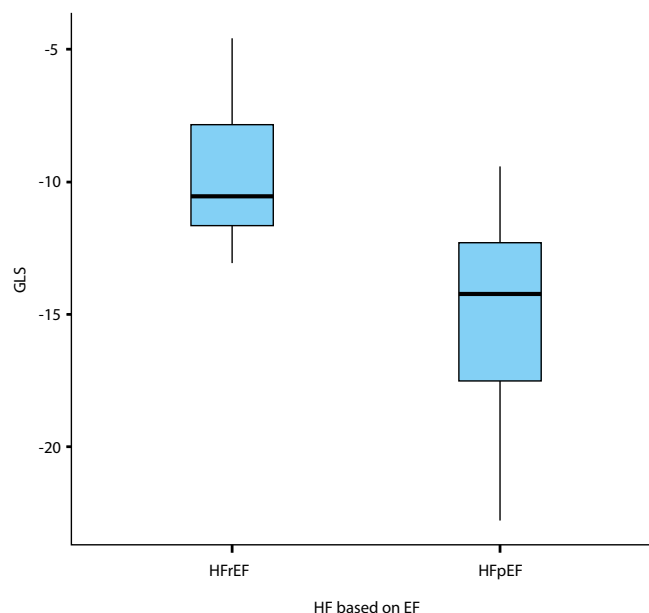
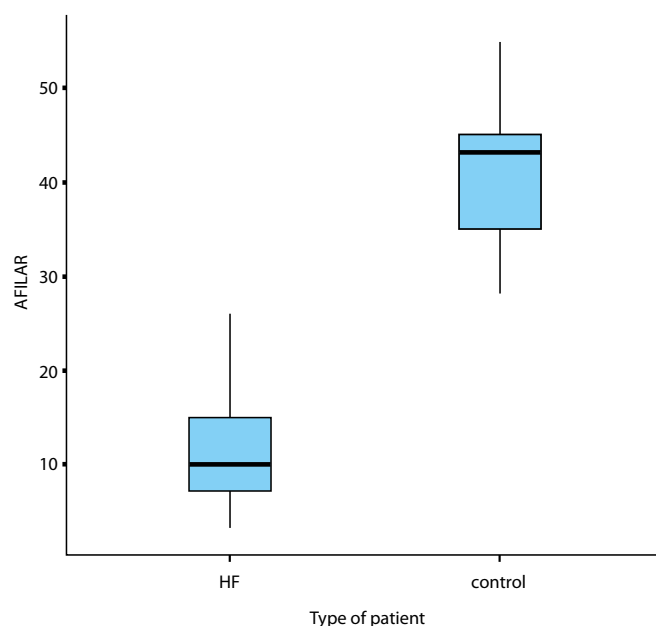
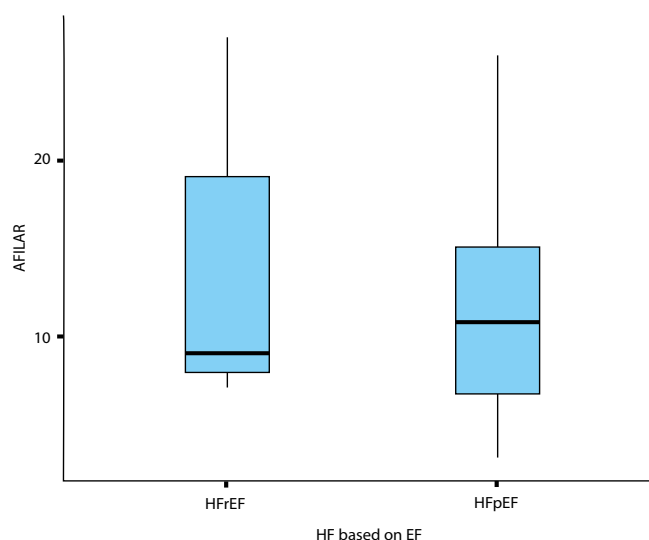
Výsledky

Realizovali sme štatistickú analýzu zistených výsledkov pomocou Studentovho T-testu, ktorá viedla k nasledujúcim výsledkom (Grafy č. 1 – 4): hodnoty LV-GLS a R-LAS boli významne nižšie u oboch SZrEF a SZpEF podskupín v porovnaní s kontrolnou skupinou (LV-GLS: -13,4 ± 4,7 % vs. -19,7 ± 2,5 %, p < 0,05; R-LAS: +12,2 ± 6,9 % vs. +40,3 ± 7,4 %, p < 0,05).

Tab. 1. Prehľad vybraných laboratórnych, demografických a antropometrických parametrov, komorbidít a liečby srdcového zlyhávania u SZrEF a SZpEF podskupín pacientov s akútnou dekompenzáciou chronického srdcového zlyhávania a u kontrolnej skupiny

	SZrEF podskupina	SZpEF podskupina	Kontrolná skupina
Počet pacientov (muži/ženy)	6 (5/1)	10 (6/4)	16 (13/3)
Vek	71 (56 – 78)	76 (64 – 84)	32 (20 – 54)
Betablokátory pri prijatí/pri prepustení (%)	83,3/100	80/80	0
ACE inhibítory, AT1RB, ARNI pri prijatí/pri prepustení (%)	33,3/66,7	70/80	0
MRA pri prijatí/pri prepustení (%)	83,3/100	30/70	0
SGLT2i pri prijatí/pri prepustení (%)	16,7/16,7	0/0	0
CRT pri prijatí/pri prepustení (%)	0/0	0/0	0
Digoxín pri prijatí/pri prepustení (%)	33,3/33,3	30/30	0
Kľúčkové diuretiká pri prijatí/pri prepustení (%)	83,3/100	60/100	0
BMI (kg/m ²)	28 ± 5,4	26,7 ± 4,3	24,9 ± 3,5
Sérový kreatinín (μmol/l)	100,7 ± 35,3	133,7 ± 117,5*	0
Kalkulované GFR – Cockcroft Gault (ml/min/1,73 m ²)	67,5 ± 23,2	58,3 ± 31,7	0
ALT (μkat/l)	0,47 ± 0,28	0,38 ± 0,24	0
AST (μkat/l)	0,61 ± 0,30	0,53 ± 0,25	0
NT-proBNP (pg/ml)	7153,1 ± 7254,4	8453,2 ± 6032,0	0
Hemoglobín (g/l)	130,6 ± 15,9	115,3 ± 8,9	0
Celkové sérové bielkoviny (g/l)	60,2 ± 15,8	63,1 ± 8,1	0
EF ĽK (%)	30,5 ± 9,2	50,3 ± 6,9	0
Revaskularizácia myokardu (%)	50	33	0
Anamnéza IM (%)	66,7	33	0
Atriálna fibrilácia (%)	50	60	0
Valvulárna choroba srdca – stredne významná až významná (%)	83,3	50	0

ACE – angiotenzín konvertujúci enzým, AT1RB – blokátor angiotenzín 1 receptoru (sartan), ARNI – angiotenzín receptor-neprilyzín inhibitor, MRA – antagonist minieralokortikoidného receptora, SGLT2i – inhibitor sodno-glukózového kotransportéra-2, CRT – srdcová resynchronizačná liečba, BMI – body mass index, GFR – rýchlosť glomerulovej filtrácie, ALT – alanínaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, NT-proBNP – N-termínálny koniec prohormónu mozgového natriuretického peptidu, IM – infarkt myokardu

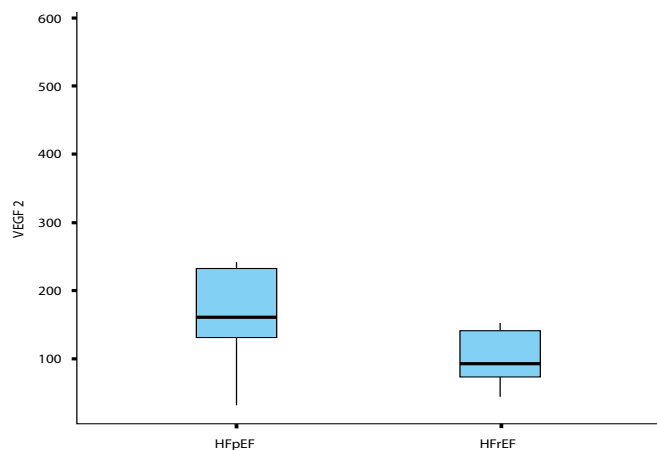
Graf 1. Porovnanie LV-GLS medzi pacientami so SZ a kontrolnou skupinou**Graf 2.** Porovnanie LV-GLS medzi SZrEF a SZpEF podskupinami**Graf 3.** Porovnanie R-LAS medzi pacientami so SZ a kontrolnou skupinou**Graf 4.** Porovnanie R-LAS medzi SZrEF a SZpEF podskupinami

$p < 0,05$). Navyše, bol preukázaný signifikantný rozdiel v LV-GLS ($-9,6 \pm 3,2 \%$ vs. $-15,2 \pm 4,3 \%$, $p < 0,05$) ale nie v R-LAS ($+13,7 \pm 8,6 \%$ vs. $+11,4 \pm 6,2 \%$) medzi SZrEF a SZpEF podskupinami. Plazmatické koncentrácie VEGF po liečbe boli signifikantne vyššie v SZpEF podskupine v porovnaní so SZrEF podskupinou (213 ± 161 pg/ml vs. 142 ± 130 pg/ml, $p < 0,05$) (Graf č. 5). Nebola pozorovaná žiadna signifikantná zmena vo VEGF koncentráciách pred liečbou.

Diskusia

V tejto štúdii bolo naším cieľom porovnať výsledky LV-GLS a R-LAS medzi pacientami s akútnou dekompenzáciou SZ a jedincami bez známeho KVO, a taktiež zistiť zmeny v plazmatickej koncentrácii VEGF s liečbou akútnej dekompenzácie SZ. Liečba SZ pozostávala zo štan-

dardnej terapie kľúčovými diuretikami s titráciou podľa efektu na úľavu od symptómov a známkov kongescie, ako aj optimalizácie chronickej farmakologickej terapie na základe medicíny založenej na dôkazoch za účelom redukcie mortality a rehospitalizácií pre SZ v súlade s odporúčaniami Európskej kardiologickej spoločnosti z roku 2021 (9). Zistili sme, že LV-GLS bol signifikantne znížený u pacientov hospitalizovaných pre akútnu dekompenzáciu SZ u oboch SZrEF a SZpEF podskupín v porovnaní s kontrolnou skupinou (Graf č. 1). Obzvlášť zaujímavý je nález redukcie LV-GLS u SZpEF podskupiny (Graf č. 2), ktorý je v súlade so štúdiou realizovanou Bshiebish et al. (10), ktorá našla redukovaný LV-GLS u pacientov so SZpEF, čo indikuje prítomnosť systolickej dysfunkcie ĽK napriek zachovanej EF. Za zmienku stojí aj signifikantne redukovaný R-LAS u oboch SZpEF a SZrEF podskupín v porovnaní s kontrolnou skupinou (Graf č. 3), čo môže byť vysvetlené hypertenziou zaťažujúcou ĽP ako dôsledok zvýšených plniacich tlakov ĽK, a taktiež dysfunkciou

Graf 5. Porovnanie plazmatickej koncentrácie VEGF po liečbe medzi SZrEF a SZpEF podskupinami

u pacientov so SZ nezávisle od EF (11). Zaujímavosťou je, že sme nenašli žiaden signifikantný rozdiel v R-LAS medzi SZrEF a SZpEF podskupinami (Graf č. 4), čo je protichodné zistenie v porovnaní s nálezom systematického prehľadu vykonanom Jin et al. (10), ktorý zistil, že R-LAS bol výrazne redukovaný u pacientov so SZrEF v porovnaní so SZpEF.

Nie je doposiaľ objasnené, či klinická symptomatológia SZ je ovplyvnená poškodením endotelu, navyše, v literatúre je limitované množstvo údajov o tom, či endotelové poškodenie hrá úlohu v odpovedi pacienta na terapiu SZ. Dodatočne, nie je známe, či hodnoty markerov endotelovej dysfunkcie, ako napríklad VEGF, sú asociované so závažnosťou symptómov SZ. Študovanie tohto vzájomného vzťahu a stanovenie asociácie medzi známou koncentráciou VEGF a SZ by mohlo napomôcť v predikcii závažnosti symptómov chronického SZ, ako aj rizika akútnej dekompenzácie SZ v budúcnosti. Štúdia od Iwaneka et al. (8) preukázala, že znížené koncentrácie VEGF-C pri

prijatí boli asociované so závažnejšími znakmi kongescie a nepriaznivými klinickými dôsledkami. V našej štúdii sme nepreukázali žiaden signifikantný rozdiel v koncentráciách VEGF medzi SZpEF a SZrEF podskupinami pri prijatí, ale bol prítomný signifikantný rozdiel po liečbe, keďže VEGF koncentrácie v SZpEF podskupine boli vyššie ako v SZrEF podskupine. Avšak dôsledok tohto zistenia ešte stále ostáva neobjasnený, keďže pacienti neboli observovaní po dostatočne dlhé obdobie, navyše sme nehodnotili úroveň kongescie u pacientov pri prijatí a pri prepustení. Dá sa predpokladať, že zlepšením symptómov počas dekongescie sa zvýši koncentrácia VEGF významnejšie v SZpEF podskupine v porovnaní so SZrEF podskupinou.

Záver

Naša štúdia preukázala signifikantný rozdiel v parametroch LV-GLS a R-LAS u všetkých zaradených pacientov so SZ v porovnaní s kontrolnou skupinou. Taktiež bol dokázaný signifikantný rozdiel v parametri LV-GLS medzi SZrEF a SZpEF podskupinami. Napokon bol preukázaný signifikantný rozdiel v plazmatickej koncentrácii VEGF po liečbe medzi oboma podskupinami.

Podakovanie

Táto štúdia bola podporená projektom Agentúry na podporu výskumu a vývoja (APVV) 16-0020 a projektom Výskumnej agentúry Ministerstva školstva, vedy, výskumu a športu Slovenskej republiky (VEGA) 1/0090/20.

Súhlas etickej komisie

Táto štúdia bola realizovaná v súlade s etickými štandardmi. Pacienti súhlasili s účasťou na tomto výskume a podpísali informovaný súhlas s participáciou na výskume.

LITERATURA

- Jin X, Nauta JF, Hung CL, et al. Left atrial structure and function in heart failure with reduced (HFrEF) versus preserved ejection fraction (HFpEF): systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2022;27(5):1933-1955.
- Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, et al. Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(4):392-401.
- Dal Canto E, Rimmelzwaal S, Van Ballegooijen AJ, et al. Diagnostic value of echocardiographic markers for diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail. Rev.* 2022;27(1):207-218.
- Reddy YNV, Obokata M, Egbe A, et al. Left atrial strain and compliance in the diagnostic evaluation of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(7):891-900.
- Donal E, Galli E, Schnell F. Left Atrial Strain: A Must or a Plus for Routine Clinical Practice? *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(10):e007023.
- Nemtsova V, Bilovol O, Shalimova A. Vascular endothelial growth factor as a marker of endothelial dysfunction in poly- and comorbidity: focus on hypertension, type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism. *Arter. Hypertens.* 2019;23(2):98-104.
- Itkin M, Rockson SG, Burkhoff D. Pathophysiology of the lymphatic system in patients with heart failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(3):278-290.
- Iwanek G, Ponikowska B, Zdanowicz A, et al. Relationship of Vascular Endothelial Growth Factor C, a Lymphangiogenesis Modulator, With Edema Formation, Congestion and Outcomes in Acute Heart Failure. *J Card Fail.* 2023;S1071-9164(23):00147-1.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726.
- Bshiebish HAH, Al-Musawi AH, Khudeir SA. Role of global longitudinal strain in assessment of left ventricular systolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Saudi Heart Assoc.* 2019;31(2):100-105.
- Lam CSP, Voors AA, de Boer RA, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *Eur Heart J.* 2018;39(27):2780-2792.