

პერინდოპრილი გულის უკმარისობის დაქვეითებული განდევნის ფრაქციის დროს - კლინიკური შემთხვევა

¹ნათია ნაზლაიძე, დოქტორანტი

¹სოლომონ ზეიკიძე, პროფესორი

³არჩილ ჩუხრუკიძე, პროფესორი, კლინიკური დირექტორი

³ზვიად კერესელიძე, ინტენსიური განყოფილების ხელმძღვანელი

²შალვა პეტრიაშვილი, პროფესორი

¹საქართველოს დავით აღმაშენებლის სახელობის უნივერსიტეტი, ²აღმოსავლეთ დასავლეთის უნივერსიტეტი, ³თბილისის გულის ცენტრი

აბსტრაქტი

წარმოდგენილი კლინიკური შემთხვევა ეხება 57 წლის პაციენტს, რომელსაც დაუდგინდა გულის უკმარისობა დაქვეითებული განდევნის ფრაქციით (HF_rEF), წინაგულთა ფიბრილაციითა და კორონარული არტერიების დაავადებით. ჩივილების, ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული კვლევების და ექოკარდიოგრაფიული მიგნებების საფუძველზე დაისვა კომპლექსური დიაგნოზი. პაციენტს ჩაუტარდა მრავალმხრივი თერაპია: სტაბილიზაცია ჰოსპიტალურ პირობებში, კორონარული სტენტირება, ელექტროკარდიოვერსია და მრავალკომპონენტური მედიკამენტოზური მკურნალობა თანამედროვე გაიდლაინების შესაბამისად. მკურნალობის შედეგად დაფიქსირდა გულ-სისხლძარღვთა სტატუსის და ექოკარდიოგრაფიული მაჩვენებლების მკაფიო გაუმჯობესება. განსაკუთრებული ყურადღება გამახვილდა პერინდოპრილის როლზე, როგორც RAAS სისტემის ინჰიბიტორზე. შემთხვევა უსვამს ხაზს ინდივიდუალიზებული, მტკიცებულებებზე დაფუძნებული მიდგომის და პერინდოპრილის ეფექტურობას გულის უკმარისობის მართვაში.

საკვანძო სიტყვები: გულის უკმარისობა, დაქვეითებული განდევნის ფრაქცია, პერინდოპრილი

Abstract

Perindopril in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction - A Clinical Case

¹Natia Nazghaidze, PhD Student

¹Solomon Zeikidze, Professor

³Archil Chukhrukidze, Professor, Clinical Director

³Zviad Kereselidze, Head of Intensive Care Unit

²Shalva Petriashvili, Professor

¹David Agmashenebeli University of Georgia, ²East-West University, ³Tbilisi Heart Center

This clinical case describes a 57-year-old male patient diagnosed with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), atrial fibrillation, and coronary artery disease. Based on the patient's clinical presentation, laboratory and imaging data, a complex diagnosis was established. Management included inpatient stabilization, coronary stenting, electrical cardioversion, and a multi-drug regimen aligned with current international guidelines. The treatment resulted in significant clinical and echocardiographic improvement. Special emphasis was placed on the use of perindopril as an inhibitor of the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS). This case underscores the importance of personalized, evidence-based strategies and perindopril role in the management of heart failure.

Keywords: heart failure, reduced ejection fraction, perindopril

გულის უკმარისობა წარმოადგენს მზარდ გლობალურ პრობლემას, ის კარდიოვასკულურ დაავადებებს შორის სიხშირით მეორე და ჰოსპიტალიზაციის მხრივ რიგით პირველი ნოზოლოგიაა [1]. უახლესი დასკვნები გულის უკმარისობის შესახებ (HF), რომელიც გამოქვეყნდა ამერიკის Heart Failure Society (HFSA) მიერ, ცხადყოფს შეერთებულ შტატებში ამ სავალალო დაავადების პრევალენტობის, სიკვდილიანობისა და გავლენის ზრდას. HF სტატისტიკის 2024 - ის თანახმად: 20 წელზე უფროსი ასაკის დაახლოებით 6.7 მილიონი ამერიკელი ცხოვრობს გულის უკმარისობით, რიცხვი სავარაუდოდ 2030 წლისთვის 8,7 მილიონამდე გაიზრდება, 2040 წლისთვის 10.3, ხოლო 2050 წლისთვის 11.4 მილიონი იქნება [2].

განდევნის ფრაქციის მიხედვით გულის უკმარისობა კლასიფიცირდება 3 ტიპად:

- გულის უკმარისობა დაქვეითებული განდევნის ფრაქციით (Heart failure with reduced ejection fraction -HFrEF) – $EF < 40\%$
- გულის უკმარისობა მსუბუქად დაქვეითებული განდევნის ფრაქციით (Heart failure with mildly reduced ejection fraction -HfmrEF) – $EF 41-49\%$
- გულის უკმარისობა შენახული განდევნის ფრაქციით (Heart failure with preserved ejection fraction- HFpEF) – $EF \geq 50\%$ [3]

დაქვეითებული ფრაქციით მიმდინარე გულის უკმარისობის პათოგენეზში წამყვან როლს ასრულებენ სიმპათიკური ნერვული სისტემა და რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემა (RAAS), რომელთა აქტივაცია ხელს უწყობს ჰემოდინამიკურ დარღვევებს, გულის რემოდელირებასა და ქრონიკული დისფუნქციის ჩამოყალიბებას [4].

დაქვეითებული განდევნის ფრაქციით გულის უკმარისობას ხშირი გამწვავება, და მაღალი ლეტალობა ახასიათებს, კვლევების თანახმად, HFrEF პაციენტებში სიკვდილიანობა მაღალია — განსაკუთრებით მძიმე ფუნქციური კლასის მქონე პაციენტებში (NYHA III–IV) [5]. HFpEF-ის შემთხვევაშიც არსებობს რისკი, თუმცა სიკვდილიანობა შედარებით დაბალია და ხშირად უკავშირდება არაკარდიოვასკულურ მიზეზებს (მაგ. ფილტვის დაავადება, თირკმლის უკმარისობა) [6]. HFrEF პაციენტები უფრო ხშირად ხვდებიან კლინიკაში გულის უკმარისობის გამწვავების გამო და ხშირად საჭიროებენ ინტენსიურ თერაპიას. HFrEF-ის დროს პაციენტები უფრო მიდრეკილნი არიან კარდიოგენული შოკის, არითმიების და ვოლემიური გადატვირთვისადმი. HFrEF ხშირად თან ახლავს პარკუჭის დილატაცია, კედლების გათხელება

და სარქვლოვანი პრობლემების პროგრესირებას (მაგ. ფუნქციური მიტრალური რეგურგიტაცია), რაც ზრდის გართულებების ალბათობას[7].

HFrEF-ის მკურნალობის ძირითადი სამიზნეა: სიკვდილიანობის შემცირება, ჰოსპიტალიზაციის შემცირება, ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესება; თერაპიული სტანდარტის მიხედვით, პირველი რიგის მედიკამენტებს HFrEF-ის დროს მიეკუთვნებიან აგფ-ის (ACE) ინჰიბიტორები/ARNI, ბეტა-ბლოკეტან, სპირონოლაქტონთან, SGLT2-ინჰიბიტორებთან და შარდმდენებთან ერთად[5].

ACE ინჰიბიტორების ერთერთი თვალსაჩინო წარმომადგენელია პერინდოპრილი, რომელიც ხასიათდება ხანგრძლივი მოქმედებითა და შედარებით დაბალი გვერდითი მოვლენებით (მაგ. მშრალი ხველა). აქვს კლინიკური კვლევებით - ASCOT, EUROPA, PROGRESS, PREAMI, ADVANCE-. დადასტურებული ეფექტიანობა სხვადასხვა კარდიოვასკულურ ნოზოლოგიაში [8,9,10,11,12].

თუმცა, ხაზგასასმელია, რომ დღეისათვის არ არსებობს სპეციფიკური, მაღალი ხარისხის კვლევა, რომელიც შეაფასებდა პერინდოპრილის უშუალო ეფექტურობას HFrEF პაციენტებში. არსებული მონაცემების ანალიზი მიანიშნებს მის პოტენციურ სარგებლიანობაზე ამ ჯგუფისთვისაც, თუმცა მტკიცებულებითი მედიცინის მოთხოვნებიდან გამომდინარე, აუცილებელია მიზნობრივი კვლევები.

კლინიკური შემთხვევის აღწერა

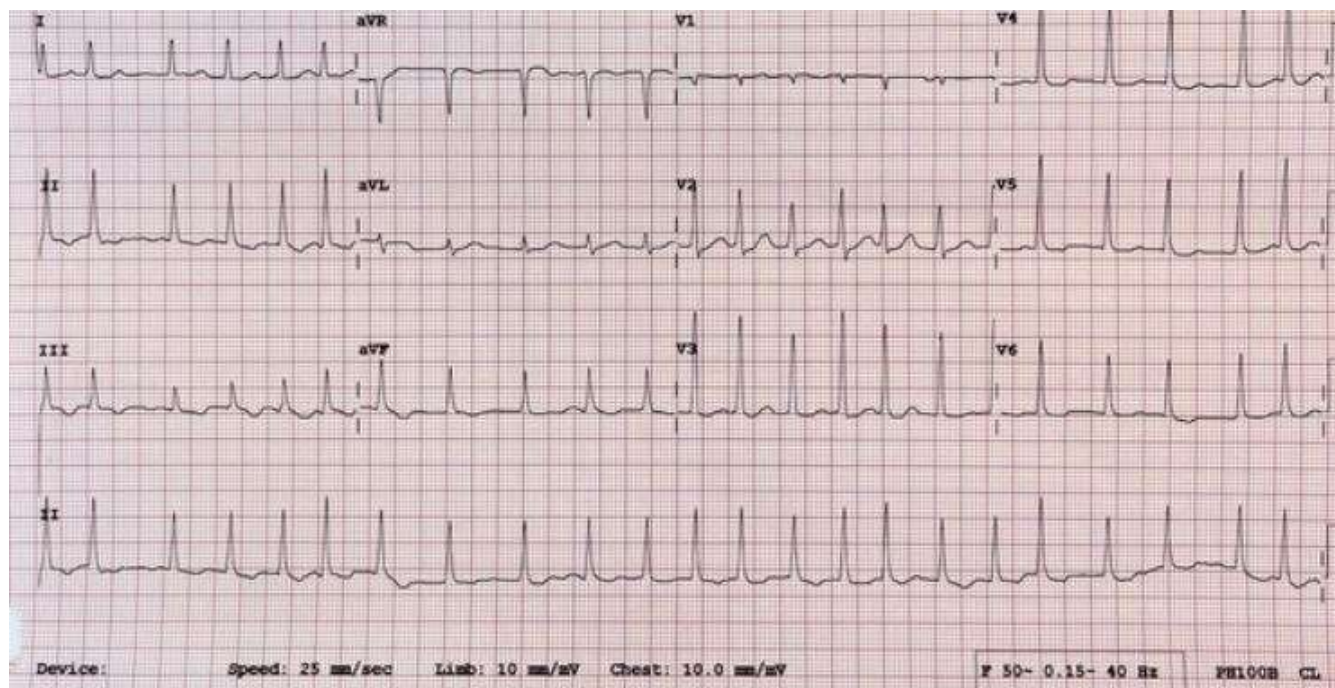
პაციენტი მამაკაცი, 57 წლის

კლინიკას მომართა გადაუდებელი დახმარების ბრიგადის მეშვეობით ჩივილებით: ქოშინი, ჰაერის უკმარისობა, იძულებით მჯდომარე მდგომარეობა, სიმძიმე, წვა გულმკერდის არეში.

რამდენიმე წელია აღნიშნავს არტერიული წნევის მატებას, თუმცა მედიკამენტურ თერაპიას არ იტარებდა. ადვილად დაღლა, წვა გულმკერდის არეში დააფიქსირა 2 თვეა, ექიმისთვის არ მიუმართავს.

ფიზიკალური გასინჯვით გამოვლინდა ორივე ქვემო კიდურის შეშუპება წვივის დონემდე, აუსკულტაციურად ორივე ფილტვის ქვემო და შუა წილებში სველი წვრილბუშტუკოვანი ხიხინი, გადაღებულ ელექტროკარდიოგრამაზე დაფიქსირდა წინაგულთა ფიბრილაცია, ტაქისისტოლია.

სურ.1 ეკგ-წინაგულთა ფიბრილაცია, ტაქისისტოლური პარკუჭოვანი პასუხით



სურ.2.პირველი ექოკარდიოგრაფიული კვლევა:

მარცხენა პარკუჭი (LV)									
დიასტ. D	სისტ. S	ფრაქც. დამოკლ. ΔS28-45%	გამომ.ტრა ქ. ზომა LVOUT	დიასტ.მოგ. DV<	სისტ. მოგ. SV<	განდ. ფრაქცია EF	მგიდე Septum		უკანა კედელი PW
მ. 3.7-5.8სმ ქ. 3.2-5.4სმ	მ. 2.2-4.1სმ ქ. 2.0-3.7სმ		1.4-2.6სმ	მ.156-178მლ ქ.105-117მლ	მ.68მლ ქ.65მლ	55 – 75%	D< 1.1სმ	S< 1.5სმ	D< 1.1სმ S< 1.5სმ
6,4	5,4	10	1.9	209	141	28	1.5	1.7	1.6 1.7

მარჯვენა პარკუჭი (RV)	მარცხენა წინაგული (LA)	მარჯვენა წინაგული (RA)	პერიკარდიუმის ფურცლების ხეპარაცია (0.3 – 0.4სმ) pericardium			
მ. 2.6-4.7სმ ქ. 2.0-4.3სმ	მ. 2.7-4.3სმ ქ. 2.4-4.1სმ	მ. 2.6-4.2სმ ქ. 2.4-4.0სმ	წინა კედელი Anterior Wall	უკანა კედ. Posterior Wall	ქვედა კედელი LW	მწვერვალი Apex
3,6	4,6	4,7				

აორტა (Aorta)			ფილტვის არტერია (PA)	ქვემო ღრუ ვენა (Vena cava inferior)	
ბოლქვი Bulbus მ. 2.4-3.9სმ ქ. 2.2-3.4სმ	ასწვრივი Asc მ. 2.1-3.5სმ ქ. 1.9-3.2სმ	რკალი Arch < 3.5სმ	1.3 - 2.1სმ	Max/Min – 2.0სმ	ინსპირაციული კოლაფსი > 50%, < 50%
3.2	4.1	3.1	2.4	1,8	ინსპირაციული კოლაფსი >50%

გამოვლინდა:

- ✓ მკვეთრად დაქვეითებული განდევნის ფრაქცია-28%
- ✓ გულის ღრუების დილატაცია
- ✓ ასწვრივი აორტის დილატაცია
- ✓ ზომიერი მიტრალური ნაკლოვანება
- ✓ ორივე პლევრის ღრუში ზომიერი რაოდენობით გამონაჟონი-5.1 სმ მარჯვნივ, 3.4 სმ მარცხნივ
- ✓ ფილტვის არტერიაში მკვეთრად მომატებული წნევა-63 მმ.ვცხ.სვტ

განისაზღვრა:

კრეატინინი-52 მმოლ/ლ

გლუკოზა უზმოდ-84 მგ/დლ

ჰემოგლობინი-14.4 გ/დლ

TSH-1.01

I hs Thl-მაღალსენსიტიური ტროპონინი-15 ნგ/ლ.

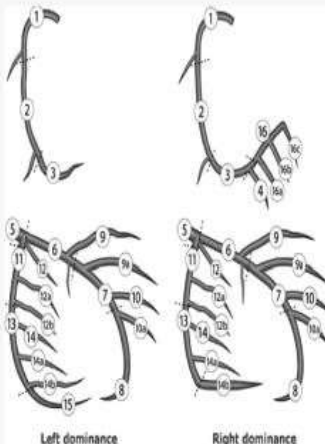
კლინიკური მდგომარეობის და ექოკარდიოგრაფიული მონაცემების საფუძველზე დაისვა HFrEF-ის დიაგნოზი. დაწყებული იქნა დიურეზის ფორსირება, ანტიკოაგულაციური თერაპია, ჩართული იქნა ACE ინჰიბიტორი, SGLT2 ინჰიბიტორი, სპირონოლაქტონი, სტატინი, ბ-ბლოკერი.

საქმე გვქონდა კარდიომიოპათიასთან, რომლის გენეზი შესაძლოა მულტიფაქტორული ყოფილიყო. კლინიკური ჩივილებიდან გამომდინარე საჭიროდ იქნა მიჩნეული კორონაროგრაფიული კვლევის ჩატარება, გამოვლინდა სამსისხლძარღვოვანი დაზიანება, შემომხვევი არტერიის აუზში მნიშვნელოვანი სტენოზის უბნებით, ჩატარდა კორონარული სტენტირება, მოხდა 3 სტენტის იმპლანტაცია შემომხვევ არტერიაში, აღდგა სისხლის დინება.

სურ 3. კორონაროგრაფია:

ადგილობრივი ანესთეზიით WAA199 ლიდოკაინი 2% 10მლ ჩატარდა მარჯვ. სხივის არტერ. პუნქცია, აორტის რეტროგრადული კათეტერიზაცია. მარჯვენა და მარცხენა სელექტიური კორონაროგრაფია. კონტრასტი: მოცულობა: 100მლ.

ფლუოროგრაფიის დრო - 3წთ, Cumulated (mGy): 946, DAP (cGy.cm2): 3 164.

 Left dominance Right dominance American College of Cardiology (Syntax score)	მარჯვენა კორონ. არტერია/RCA/		<50	>50	75	90	99	100	
	1	პროქს/RCA - proximal							
	2	შუა/RCA - mid							
	3	დისტალური/RCA - distal							
	4	უკანა დასწ.ტ./RCA - PD							
	16	უკანა ლატ.ტ./RCA - PL							
	მარცხენა კორონ. არტერია/LCA/		<50	>50	75	90	99	100	
	5	მთავარი დერო/LCA-LM							
	წინა დასწვრივ. არტ./LAD/		<50	>50	75	90	99	100	
	6	პროქს/proximal - LAD							
	7	შუა/mid - LAD							
	8	აპიკალური/apical - LAD							
	9	I დიაგონალური.ტ./I DB							
	10	II დიაგონალური /II DB							
	შემომხვევი არტ./CX/		<50	>50	75	90	99	100	
	11	პროქსიმალ/proximal - CX							
	11a.	შუა/mid - CX							
	12	ინტერმედიალური ტ./Intermedial B.							
	12a.	ბლაგი კიდის ტ./Marginal B.							
	13	დისტალური/Distal - CX							
	14	უკანა ლატ-ტ./PL - CX							
	15	უკანა დასწ.ტ./RCA - PD							

დომინანტური არტერია: მარცხენა ტიპი

გართულება: არ არის

რეკომენდაცია: კორონარული სტენტირება

სურ.4სტენტირება

პროცედურის აღწერილობა:

ადგილობრივი ანესთეზია (მლ): ლიდოკაინი 2% 10მლ; ჩატარდა: მარცხენა სხივის არტერიის პუნქცია; აორტის რეტროგრადული კათეტერიზაცია, საკონტრასტო ნივთიერება: მოცულობა: 100 მლ, Sol. Heparini (ერთ) 5000 ერთი, ანტიაგრეგანტი: Tab.Zilti-600mg, ფლუოროგრაფიის დრო (წთ): 5, Cumulated (mGy): 1 697, DAP (cGy.cm2): 5 441

სამიზნე სისხლძარღვი	სეგმენტი	სტენოზი	ჩატარდა:
შემომხვევი არტერია	პროქსიმალური-შუა	75 %	(DES-წამლით დაფ.სტენტი) Biomatrix alpha-3.5/9mm 240330253
შემომხვევი არტერია	შუა	90 %	(DES-წამლით დაფ.სტენტი) Biomatrix alpha-3.0/24mm 240627620
შემომხვევი არტერია	დისტალური	99 %	(DES-წამლით დაფ.სტენტი) Biomatrix alpha-2.75/14mm 240806656

ანგიოპლასტიკის საბოლოო შედეგი:

შევიწროებული სეგმენტის სანათური და სისხლის ნაკადი აღდგენილია (TIMI III)

ინტრაფერაციული პერიოდის გართულებები:

არ არის

წინაგულთა ფიბრილაციის ტაქისისტოლიის და არითმიის გაურკვეველი ვადების გათვალისწინებით შესაძლებელია საქმე გვქონოდა ასევე არითმოგენულ კარდიომიოპათიასთან, მიღებული იქნა არითმიის კუპირების გადაწყვეტილება; ვინაიდან პაციენტი არ იმყოფებოდა ანტიკოაგულაციურ თერაპიაზე, წინაგულებში თრომბის არსებობის გამორიცხვის მიზნით ჩატარდა ტრანსეზოფაგული ექოკარდიოგრაფია, თორმული მასები არ ინახა.

პაციენტს შემდეგ ეტაპად ჩატარდა ელექტროკარდიოვერსია, რისი მეშვეობითაც აღდგა სინუსური რითმი.

ჩატარებული კომპლექსური მკურნალობის ფონზე მდგომარეობა გაუმჯობესდა, პლევრის დრუს განმეორებითი ექოსკოპიით სითხე არ ვლინდებოდა, მოიხსნა ქოშინი, შეძლო სწორ სასთუმალზე დაწოლა, საკონტროლო ეკგ-სწორი სინუსური რითმი. დაიგეგმა ბინაზე გაწერა.

დანიშნულების შერჩევისას გათვალისწინებული იქნა ევროპის კარდიოლოგთა ასოციაციის რამდენიმე გაიდლაინის რეკომენდაცია, ვინაიდან საქმე გვქონდა რამდენიმე კარდიოლოგიურ

ნოზოლოგიასთან ერთად. ზ.ა ნოზოლოგიებს მკურნალობის პირველი რიგის მედიკამენტების კუთხით გააჩნიათ ერთი საერთო ჯგუფი-ანგიოტენზინის გარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორები. ამ ჯგუფის წარმომადგენლის შერჩევისას გათვალისწინებული იქნა მტკიცებულებების არსებობა კორონარული არტერიების დაავადების, ენდოთელური დისფუნქციის, გულის კუნთის რემოდელირების რეგრესის უნარის მიხედვით კვლევების: Europa, ADVANCE, PREAMI და სხვა საფუძველზე, და დაინიშნა პერინდოპრილი.

მასთან ერთად სტატინი, ანგიოაგულაციური და ანტიაგრეგაციული თერაპია, მარყუჟოვანი შარდმდენი, ბ-ბლოკერი, ამიოდარონი, SGLT2 ინჰიბიტორი და სპირონოლაქტონი. პაციენტს ასევე მიეცა ცხოვრების სტილის მოდიფიკაციის რეკომენდაციები, და გაეწერა ბინაზე.

პირველი ამბულატორიული ვიზიტი ჩაინიშნა 3 კვირაში. პაციენტის თვითშეგრძნება გაუმჯობესებული, ექოკარდიოგრაფიულად კუმშვადი ფუნქცია 34%, დინამიკაში რამდენადმე ღრუები შემცირდა.

ჩატარდა ასევე NT-pro-BNP ანალიზი, მაჩვენებელი-1900ng/ml.

პაციენტს გაუგრძელდა კომპლექსური მკურნალობა, შემდეგი ვიზიტი განხორციელდა 3 თვეში. პაციენტი ჰაერის უკმარისობას, გულმკერდის არეში წვას, არითმიის შეგრძნებას არ აღნიშნავს. დაღლას დატვირთვის დროს არ უჩივის

ჩატარდა მესამე ექოკარდიოგრაფია:

სურ.5

მარცხენა პარკუჭი (LV)									
დიასტ. D	სისტ. S	ფრაქც. დამოვლ. ΔS28-45%	გამომ.ტრა ქ. ზომა LVOUT	დიასტ.მოგ. DV<	სისტ. მოგ. SV<	განდ. ფრაქცია EF	ძგიდე Septum		უკანა კედელი PW
მ. 3.7-5.8მმ ქ. 3.2-5.4მმ	მ. 2.2-4.1მმ ქ. 2.0-3.7მმ		1.4-2.6მმ	მ.156-178მმ ქ.105-117მმ	მ.68მმ ქ.65მმ	55 – 75%	D< 1.1მმ	S< 1.5მმ	D< 1.1მმ S< 1.5მმ
5,1	3,8	24	1,9	118	62	48	1.5	1.7	1.6 1.7

მარჯვენა პარკუჭი (RV)	მარცხენა წინაგული (LA)	მარჯვენა წინაგული (RA)	პერიკარდიუმის ფურცლების ხეპარაცია (0.3 – 0.4მმ) percardium			
მ. 2.6-4.7მმ ქ. 2.0-4.3მმ	მ. 2.7-4.3მმ ქ. 2.4-4.1მმ	მ. 2.6-4.2მმ ქ. 2.4-4.0მმ	წინა კედელი Anterior Wall	უკანა კედ. Posterior Wall	ქვედა კედელი LW	მწვერვალი Apex
2,7	3,7	3,9				

აორტა (Aorta)			ფილტვის არტერია (PA)	ქვემო ღრუ ვენა (Vena cava inferior)	
ბოლქვი Bulbus	ასწვრივი Asc	რკალი Arch		Max/Min – 2.0მმ	ინსპირაციული კოლაფსი > 50%, < 50%
მ. 2.4-3.9მმ ქ. 2.2-3.4მმ	მ. 2.1-3.5მმ ქ. 1.9-3.2მმ	< 3.5მმ	1.3 - 2.1მმ		
3,3	4.1	3.1	2,2	1,5	ინსპირაციული კოლაფსი >50%

გამოვლინდა:

- ✓ აღდგენილი განდევნის ფრაქცია-48% (საწყისი მაჩვენებელი 28%)
- ✓ გულის ღრუების დილატაცია არ ვლინდება (საწყისი ზომა მარცხენა პარკუჭის 6.4 სმ, ამჟამად 5.1 სმ)
- ✓ ასწვრივი აორტის დილატაცია პროგრესირების გარეშე
- ✓ მსუბუქი მიტრალური ნაკლოვანება
- ✓ პლევრის ღრუში სითხე არ ვლინდება
- ✓ ფილტვის არტერიაში წნევა ნორმულია-25 მმ.ვცხ.სვტ (საწყისი მაჩვენებელი 23 მმ.ვცხ.სვტ.)

განისაზღვრა:

NT-pro-BNP -760 pg/ml.

პაციენტის კლინიკური სტატუსი, ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული მონაცემები ცხადყოფს მკურნალობის მაღალ ეფექტურობას.

დასკვნა:

პაციენტის სიმძიმიდან, რამდენიმე კარდიოლოგიური ნოზოლოგიიდან თანაარსებობიდან გამომდინარე ვიდექით მაშტაბური გამოწვევის წინაშე. ჩატარდა კომპლექსური მართვა, როგორც

იშემიის, ისე გულის უკმარისობისა და არითმიის კუთხით. განხორციელდა კორონარული სტენტირება, ელექტროკარდიოვერსიით არითმიის კუპირება, ეუვოლემიური მდგომარეობის მიღწევა, წარმოდგენილი შემთხვევა ხაზს უსვამს ზუსტი დიაგნოსტიკისა და მტკიცებულებაზე დაფუძნებული მენეჯმენტის მნიშვნელობას. მნიშვნელოვანია აღინიშნოს ACE ინჰიბიტორებიდან პერინდოპრილის გამოყენება, პერინდოპრილის, როგორც RAAS სისტემის ინჰიბიტორის, კლინიკურმა ეფექტურობამ პაციენტში გამოიწვია კლინიკური სტატუსის აშკარა გაუმჯობესება, რაც მიუთითებს მის ადგილს თანამედროვე კარდიოლოგიური თერაპიის პირველ ხაზში.

ლიტერატურა

1. Seferović, P. M., Vardas, P., Jankowska, E. A., Maggioni, A. P., Timmis, A., Milinković, I., ... & Voronkov, L. The heart failure association atlas: heart failure epidemiology and management statistics 2019. *European journal of heart failure*, 2021; 23(6): 906-914.
2. Maddox TM, Januzzi Jr JL, Allen LA, Breathett K, Brouse S, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, Ibrahim NE, Lindenfeld J, Masoudi FA. 2024 ACC expert consensus decision pathway for treatment of heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*. 2024 Apr 16;83(15):1444-88.
3. Authors/Task Force Members, McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2012 Jul 1;33(14):1787-847..
4. Goldsmith SR. Interactions between the sympathetic nervous system and the RAAS in heart failure. *Current Heart Failure Reports*. 2004 Jun;1(2):45-50.
5. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint

- Committee on Clinical Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2022 May 3;79(17):e263-421.
 6. Dunlay, S. M., Roger, V. L., & Redfield, M. M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*, 2017;14(10): 591-602.
 7. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Cardiac failure review*. 2017 Apr;3(1):7.
 8. Patel, A. (2007). Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 370(9590), 829-840.
 9. Dahlöf, B., Sever, P. S., Poulter, N. R., Wedel, H., Beevers, D. G., Caulfield, M., ... & Östergren, J. . Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*, 2005;366(9489): 895-906.
 10. European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *The Lancet*, 2003;362(9386): 782-788.
 11. Chapman, N., Huxley, R., Anderson, C., Bousser, M. G., Chalmers, J., Colman, S., Woodward, M. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history: the PROGRESS trial. *Stroke*, 35(1), 116-121.
 12. Curran, M. P., McCormack, P. L., & Simpson, D. Perindopril: a review of its use in patients with or at risk of developing coronary artery disease. *Drugs*, 2006; 66: 235-255.
-

