

H₂FPEF评分在射血分数保留型心力衰竭中的应用研究

李娜

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2022年10月3日; 录用日期: 2022年10月31日; 发布日期: 2022年11月7日

摘要

《中国心血管健康与疾病报告2021》指出我国心血管病患病率处于持续上升阶段, 每5例死亡中就有2例死于心血管病。而心力衰竭是各种心血管疾病的终末阶段, 严重影响了人类的生存质量。其中射血分数保留的心力衰竭(Heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)的占比越来越大。目前关于HFpEF的病理生理机制不明确, 诊断及治疗暂无较大突破, 但近几年提出H₂FPEF评分有助于该疾病的诊断, 甚至有研究表明可以预测心血管不良事件的发生。现将H₂FPEF评分近几年的研究作一阐述。

关键词

射血分数保留型心力衰竭, H₂FPEF评分, 诊断, 预后

Application of H₂FPEF Score in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Na Li

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Oct. 3rd, 2022; accepted: Oct. 31st, 2022; published: Nov. 7th, 2022

Abstract

China Cardiovascular Health and Disease Report 2021 pointed out that the prevalence of cardiovascular disease in my country is on the rise, and 2 out of every 5 deaths are due to cardiovascular disease. Heart failure is the terminal stage of various cardiovascular diseases, which seriously affects the quality of human life. The proportion of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is increasing. At present, the pathophysiological mechanism of HFpEF is unclear, and

there has been no major breakthrough in diagnosis and treatment. However, in recent years, it has been proposed that the H₂FPEF score is helpful for the diagnosis of the disease, and some studies have even shown that it can predict the occurrence of adverse cardiovascular events. Now, the research on H₂FPEF score in recent years will be described.

Keywords

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, H₂FPEF Score, Diagnosis, Prognosis

Copyright © 2022 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. 引言

在最新的 2021 欧洲心脏病学会发布的《急性心力衰竭的诊断和治疗》[1]指南中,根据左室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)值,将心力衰竭分为射血分数降低的心力衰竭(Heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF, LVEF \leq 40%)、射血分数轻度降低的心力衰竭(Heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF, 41% \leq LVEF \leq 49%)、射血分数保留的心力衰竭(HFpEF, LVEF \geq 50%)。提出将术语“射血分数中间值的心力衰竭”更改为“射血分数轻度降低的心力衰竭”。其中 HFpEF 是最常见的心力衰竭形式,《中国心血管健康与疾病报告 2021》[2]中指出该病的患病率正在增加,预后正在恶化,而 2018 年提出的 H₂FPEF 评分有助于 HFpEF 的诊断,并可提示该疾病的预后。

2. H₂FPEF 评分的提出

上述指南中是这样诊断 HFpEF 的: 1) 心衰的症状和体征。2) LVEF \geq 50%。3) 与存在左心室(LV)舒张功能障碍或 LV 充盈压升高(包括 NPs 升高)一致的心脏结构和/或功能异常的客观证据。心衰的主要症状是劳累性呼吸困难,而劳累性呼吸困难可能由心脏和非心脏疾病引起。在心血管原因中, HFpEF 是一种越来越常见的病因,其特征是静息或劳力时心脏充盈压的病理性增加。失代偿性 HFpEF 患者通常在体格检查和胸部 X 线检查中表现出明显的充血,在这种情况下,诊断很简单。然而,在没有明显的临床、影像学或生物标志物充血证据的情况下出现劳力性呼吸困难的代偿性、正常容量的患者提出了更大的诊断挑战。2018 年, Reddy 等人[3]考虑到该问题,便试图制定并验证非侵入性诊断标准,开发了可用于 HFpEF 诊断评估的评分系统——H₂FPEF 评分。将肥胖、心房颤动、年龄 $>$ 60 岁、使用 2 种或更多降压药、超声心动图比 $>$ 9 和肺动脉收缩压 $>$ 35 mmHg 选为预测变量集。其中,心房颤动 3 分,肥胖 2 分,其他各 1 分。根据 H₂FPEF 评分分为低得分(0~1 分)、中等得分(2~5 分)、高得分(6~9 分)。对于每个评分,计算侵入性确诊 HFpEF 的概率,允许在得分 0~1 的患者中合理排除 HFpEF,并在得分为 6~9 时以相当高的置信度(可能性 $>$ 90%)确定其诊断。同时以中等概率识别患者,其中需要额外的测试来完善诊断。但其 E/e'²特异性强,敏感性差。如果要计算个体患者潜在 HFpEF 概率的精确估计,则可以使用在线计算器中更复杂的 H₂FPEF 分数连续变量版本。但该评分有其局限性,可能不适用于具有更坦率的组织充血证据的患者,而且未进行外部验证。

3. H₂FPEF 评分在 HFpEF 诊断中的研究

同年, Walter [4]进一步肯定了 H₂FPEF 评分在 HFpEF 中的诊断价值,并表示 H₂FPEF 评分和 HFpEF

列线图可以提供适用于临床实践和试验的正确推导和验证的诊断算法,如CHA₂DS₂VASc评分。除此之外,还阐述了拒绝变量,而被拒绝的变量并不能说明与HFpEF无关,甚至更强调了HFpEF是一种主要由合并症驱动的全身性疾病,包括如肥胖、糖尿病、心房颤动、慢性阻塞性肺疾病、肾功能不全等。Nariman [5]等人使用从中等规模的艾伯塔省心脏队列收集的数据,评估了H₂FPEF模型在整个心血管疾病范围内的表现,显示出HFpEF的发生率与H₂FPEF评分呈正相关。从H₂FPEF评分为0的患者的2.6%到评分为6或更高的患者的约50%,支持其诊断意义。将H₂FPEF评分应用于全球试验——使用醛固酮拮抗剂治疗HFpEF(TOPCAT)试验,在TOPCAT Americas中登记的大多数患者的H₂FPEF评分与高概率HFpEF一致。高分与死亡或心衰住院风险相关,独立于利钠肽[6]。紧接着有人将试验范围扩大,评估了该评分在TOPCAT试验、PDE-5抑制改善HFpEF(RELAX)试验和社区动脉粥样硬化风险(ARIC)研究中的普遍性,表示H₂FPEF评分可以以良好的特异性(98.1%)和阳性预测值(95.5%)判定HFpEF。该研究中也提出HFA-PEFF评分可以指导HFpEF诊断,但未和H₂FPEF评分直接比较[7]。也有学者在对HFpEF TOPCAT试验研究人群的分析中,发现较低的H₂FPEF评分与螺内酯的潜在益处相关[8][9]。该试验发现在H₂FPEF评分低的参与者中,螺内酯治疗与主要终点事件的风险显著降低相关。一项日本单中心、回顾性横断面研究[10]中,计算了139名接受运动负荷超声心动图联合心肺运动测试的患者的H₂FPEF评分和列线图评分,提出H₂FPEF评分可用作诊断“早期”HFpEF,而HFpEF列线图评分在日本人中可能更有用,因为它与运动反应的关联比H₂FPEF评分更普遍。列线图包括年龄、BMI、房颤、E/e'和肺动脉收缩压。其中房颤被视为二分变量,所有其他变量被视为连续变量,范围为0到260。在列线图值≥136时,HFpEF再次诊断概率≥90%。

在这项研究中,列线图得分与峰值运动时的峰值摄氧量、肺动脉收缩压、E/e'和每搏输出量显著相关,而这些指标与运动相关性更高。在提出该评分时表示过针对急性失代偿性心衰患者的诊断性能不明确,Atsushi等人[11]进一步补充了此阶段的研究,不过仅局限在日本人群,得出与在稳定型心衰一致的结论,即高H₂FPEF评分可以高特异性(97%)和阳性预测值(94%)诊断HFpEF,而低H₂FPEF评分可以97%的灵敏度和93%的阴性预测值排除HFpEF。表明该评分在日本患者具有可接受的诊断准确性。但是HFpEF的特征和表型在亚洲国家之间是不同的,该项研究只能代表日本人群。而中国是最大的亚洲人群,不过我国关于H₂FPEF评分在保留型心衰患者的诊断研究几乎没有,仅在2022年提出超声左室舒张功能不全分级和临床H₂FPEF评分对HFpEF均具有重要诊断价值,二者联合可提高诊断效能[12]。因此,该评分在亚洲地区的诊断效能仍需进一步探究。在西方和亚洲人群中,HFpEF的特征和表型也会有所不同。在西方国家,HFpEF患者主要是肥胖/超重、高血压、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病和肾功能衰竭。而患房颤、代谢性疾病和糖尿病且体重指数较低的老年人在亚洲更为常见。在慢性稳定型HFpEF患者中,基于H₂FPEF评分的HFpEF概率存在显著区域差异,美洲参与者的概率高于俄罗斯/格鲁吉亚的参与者[9]。这些发现增加了关于TOPCAT试验人群在HFpEF临床诊断方面存在区域异质性的现有证据。在德国汉堡的一项HCHS研究[8],比较了三种诊断HFpEF的算法。分别估计患病率为20.4%(ESC 2016)、12.3%(H₂FPEF)和7.6%(HFA-PEFF),可以看出H₂FPEF评分的阳性诊断率很低,而59.2%的患者被归类为不可排除的HFpEF。其中只有H₂FPEF评分是唯一考虑主要合并症的算法,特别强调了房颤。这与前面提到的HFpEF是一种合并症的全身性的观点相契合,也与目前关于HFpEF的研究一致。不过在最初的研究中H₂FPEF评分已经被证明优于2016年ESC定义[3]。虽然H₂FPEF评分可以以高概率预测HFpEF,但建议修改包含左心房应变的H₂FPEF评分可以进一步增强HFpEF的非侵入性诊断,并为在HFpEF临床试验中更准确地纳入提供工具[13]。

因诊断模型的建立困难,难以实际应用于临床工作中。Coenraad等人[14]关注到该问题,表示HFpEF是一种具有多种发病机制的异质性疾病,但在心脏表型却都表现为左心室肥大、左室舒张功能障碍、心

脏僵硬、心房扩张、纤维化、炎症、微血管内皮功能障碍、升高的利钠肽。并提出建立小鼠 HFpEF 模型基本要素和介绍了几种单因素和多因素疾病模型, 分别在 H₂FPEF 评分和 HFA-PEFF 评分来描述和验证 HFpEF 模型。除此之外, E/e'比总是被用来评估左心室充盈压(LVFP), 但它与有创测量的一致性仅适中, 也没有足够的证据支持 E/e'可以可靠地估计 HFpEF 中的 LVFP [15] [16]。与右心导管术相比, 超声心动图对肺动脉压力的估计也不是很准确[17] [18]。虽然 H₂FPEF 评分包括不同的非侵入性变量的组合对临床确定的 HFpEF 诊断显示出高敏感性, 但在 HFpEF 诊断的“金标准”- 侵入性血流动力学研究中也只有几乎一半的患者仅在运动期间表现出肺毛细血管楔压(PCWP)升高[19], 因此通过非侵入性手段得到的数值的准确性有待考究。因此, 限制了在临床的实际应用, 但作为筛查可能为 EFpEF 的意义仍不可置疑。

4. H₂FPEF 评分在 HFpEF 预后的相关研究

鉴于其组成部分的临床意义, 很容易推测该算法可能对心血管风险预测有用。Sueta 等人[20]首次描述了 H₂FPEF 评分在预后中的有用性, 可作为 HFpEF 患者复合心血管事件和心力衰竭相关事件的预测工具。虽表明该评分可广泛应用, 但仍需要大规模的临床研究来确认其价值, 需要进一步的病理生理学和分子生理学研究, 包括动物实验。紧接着有大量的学者开始研究 H₂FPEF 评分在预后的价值, 并表示认同。如 Nikorowitsch 等人[8]表示 H₂FPEF 评分可以显示出对患有不明原因呼吸困难的老年 ARIC 人群的心衰住院或死亡具有相当的预后效用; Senthil 等人[21]也得出较高 H₂FPEF 评分的 ARIC 参与者面临着心衰住院或死亡的重大风险; Segar 等人[9]同样得出在 TOPCAT 试验中高 H₂FPEF 评分可以识别出具有较高临床不良事件风险的 HFpEF 患者。不同的是 Senthil 等人进一步研究了 HFA-PEFF 评分在预后中的价值。在前面提起过 H₂FPEF 评分在 TOPCAT 试验、RELAX 试验和 ARIC 研究中的诊断价值, 不仅如此, 该评分还为 HFpEF 患者的风险分层提供了预后价值[7]。Przewlocka-Kosmala 等人[22]在对一组 205 例有症状的 HFpEF 患者进行平均 26.2 个月的随访中, 发现 64 名患者经历了心血管住院或死亡的复合, 51 名心衰住院。H₂FPEF 评分是有效预测指标, 其识别临床风险增加的能力与 MAGGIC 评分相当。一项回顾性研究[23], 纳入 476 例 HFpEF 患者进行平均 27.5 个月的随访, 表示 H₂FPEF 评分可以有效预测全因死亡率(AUC 0.67, 95% CI: 0.60~0.73, P < 0.0001)和再住院(AUC 0.59, 95% CI: 0.54~0.65, P = 0.001)在调整了年龄和 NYHA 等级后。以 5.5 为临界值, 全因死亡率和再住院的敏感性和特异性分别为 68.3%和 55.4%和 50.5%和 66.7%。国内一项前瞻性队列研究[24]中纳入了 151 名连续 HFpEF 患者, 证明 H₂FPEF 评分可以有效预测 HFpEF 患者的 1 年再入院情况(COX 回归分析曲线下面积 0.771; P < 0.001)。而且在此项研究中也发现 E/e'比和肺动脉收缩压都是心衰再入院的独立预测因子。正好两者均包含在 H₂FPEF 评分中, 这并非偶然。除此之外, Kaplon 等人[25]提出该评分不仅对 HFpEF, 而且还对具有心血管危险因素的非心衰患者未来发生心衰相关事件有预测价值。Satoru 等日本学者[26]也针对具有心血管危险因素的稳定门诊患者进行研究, 表示高 H₂FPEF 评分与未来心衰相关事件相关, 并建议将 H₂FPEF 评分截断为 7 分。黄仁昌等人[27]研究发现 H₂FPEF 评分较高的急性心力衰竭(AHF)患者左心房(LA)大小、左心房纵向应变峰值、二尖瓣 E/e'比和三尖瓣反流峰值速度较差。所以 H₂FPEF 评分也可以反映因 AHF 入院的 HFpEF 患者的 LA 功能。而且无论是否存在房颤, H₂FPEF 评分较高的患者死亡率和心衰住院的风险仍较高。为前面提到的将“左心房应变”加入该评分中可提高诊断性能的说法提供了依据。Verbrugge 等人[28]进行的一项回顾性队列研究评估了接受静脉内袪利尿剂治疗的明确失代偿性心衰的连续 443 例 HFpEF 患者, 心衰再入院率随着 H₂FPEF 概率的增加而增加: H₂FPEF 概率每增加 10%, 全因死亡率的风险比为 1.16 (95% CI 1.02~1.32; P = 0.014)。所以 H₂FPEF 评分在稳定型心衰患者、急性失代偿/代偿心衰患者、甚至有心血管危险因素的临床前期患者都有较好的预后预测价值。

考虑到大部分 HFpEF 患者普遍存在通气异常, W M Huang 等人[29]发现 H₂FPEF 评分高的受试者以

阻塞性或限制性通气缺陷为主,表明慢性阻塞性肺疾病通常与 HFpEF 相关。H₂FPEF 评分与死亡率显著相关[风险比和 95% 置信区间, 1.063 (1.010~1.18)]。H₂FPEF 评分为识别呼吸困难患者的运动能力差提供了良好的鉴别能力;可能为 H₂FPEF 评分在预测劳力性呼吸困难患者运动不耐受和血流动力学异常方面的作用提供新的见解[30]。

左心室舒张功能障碍公认是导致 HFpEF 的关键机制,有两项研究[31] [32]均表明在主动脉瓣狭窄的晚期会因持续的压力负荷会促进结构性左心室改变,与 HFpEF 患者的改变非常相似,并一致得出:高 H₂FPEF 评分是因严重主动脉瓣狭窄而接受经导管主动脉瓣置换术或经导管主动脉瓣植入术后心衰全因死亡率和心血管死亡率或再住院的独立预测因子。进一步突出了舒张功能障碍对射血分数保留和主动脉瓣狭窄患者的不利影响。因此该评分可以很好地扩展到瓣膜性心脏病患者,因为它似乎可以识别典型的 HFpEF 表型。

房颤在 H₂FPEF 评分中的占比最大,导管消融术是房颤重要的解决方法。一项纳入了 1471 名房颤伴左心室收缩功能正常患者的研究[33],表示导管消融术似乎可以改善 LV 舒张功能障碍,导管消融术后 1 年 H₂FPEF 评分的增加与复发率较高的风险独立相关。Ravi 等人[34]表示经冷冻球囊消融术治疗后 H₂FPEF 评分与 12 个月时的房颤复发没有关联,这表明即使在 H₂FPEF 评分较高的患者中,冷冻球囊消融也有效。另外,还有研究发现 H₂FPEF 评分是房颤患者新发充血性心力衰竭事件的重要预测因子,无论是连续的(HR = 1.43, P < 0.05)还是分类的(H₂FPEF 评分 ≥ 7) (HR = 2.32, P < 0.05)变量[33]。

5. 小结与展望

H₂FPEF 评分是一项简单便捷易获得的评分系统,虽然其提出的目的是为了帮助 HFpEF 患者的诊断,但因该病的异质性,限制了临床工作的开展,但其意义是不可忽视的。不过该评分对 HFpEF 患者发生心血管不良事件的预后具有很大的潜力。根据葛氏分型,该评分仍需扩大研究对象评估预测效能。期待更大规模关于该评分在诊断及预后价值方面的临床研究,使得尽早识别此类患者,提高预后。

参考文献

- [1] McDonagh, T.A., *et al.* (2022) 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *European Heart Journal*, **42**, 3599-3726.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6): 553-578.
- [3] Reddy, Y.N.V., Carter, R.E., Obokata, M., *et al.* (2018) A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*, **138**, 861-870. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646>
- [4] Paulus, W.J. (2018) H₂FPEF Score: At Last, a Properly Validated Diagnostic Algorithm for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*, **138**, 871-873. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035711>
- [5] Sepehrvand, N., Alemayehu, W., Dyck, G.J.B., *et al.* (2019) External Validation of the H₂FPEF Model in Diagnosing Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation*, **139**, 2377-2379. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038594>
- [6] Myhre, P., Vaduganathan, M., Claggett, B., *et al.* (2019) Application of the H₂FPEF-Score to a Global Clinical Trial of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The TOPCAT Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, **73**, 912. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(19\)31519-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(19)31519-0)
- [7] Parcha, V., Malla, G., Kalra, R., *et al.* (2020) Diagnostic and Prognostic Implications of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Scoring Systems. *ESC Heart Failure*, **8**, 2089-2102. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13288>
- [8] Nikorowitsch, J., Bei Der Kellen, R., Kirchhof, P., *et al.* (2021) Applying the ESC 2016, the H₂FPEF, and the HFA-PEFF Diagnostic Algorithms for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction to the General Population—A Comparative Approach. *European Heart Journal*, **42**, ehab724.0856. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.0856>
- [9] Segar, M.W., Patel, K.V., Berry, J.D., *et al.* (2019) Generalizability and Implications of the H₂FPEF Score in a Cohort

- of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*, **139**, 1851-1853. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039051>
- [10] Takahari, K., Hidaka, T., Ueda, Y., *et al.* (2019) H₂FPEF Score for the Prediction of Exercise Intolerance and Abnormal Hemodynamics in Japanese. *Circulation Journal*, **83**, 2487-2493. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0699>
- [11] Tada, A., Nagai, T., Omote, K., *et al.* (2021) Performance of the H₂FPEF and the HFA-PEFF Scores for the Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Japanese Patients: A Report from the Japanese Multicenter Registry. *International Journal of Cardiology*, **342**, 43-48. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.08.001>
- [12] 刘秋颖, 张云山, 王璐璐. 左室舒张功能不全分级与临床 H₂FPEF 评分诊断 HFpEF 的比较研究[J]. 中国超声医学杂志, 2022, 38(5): 529-532.
- [13] Louise, S., Anna, B., Fernando, T., *et al.* (2019) Inclusion of Left Atrial Strain Evaluation with the “H₂FPEF Score” Enhances Diagnostic Accuracy for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, **73**, 800. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(19\)31407-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(19)31407-X)
- [14] Withaar, C., Lam, C.S.P., Schiattarella, G.G., *et al.* (2021) Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Humans and Mice: Embracing Clinical Complexity in Mouse Models. *European Heart Journal*, **42**, 4420-4430. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab389>
- [15] Obokata, M. and Borlaug, B.A. (2018) The Strengths and Limitations of E/e' in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *European Journal of Heart Failure*, **20**, 1312-1314. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1250>
- [16] Sharifov, O.F., Schiros, C.G., Aban, I., *et al.* (2016) Diagnostic Accuracy of Tissue Doppler Index E/e' for Evaluating Left Ventricular Filling Pressure and Diastolic Dysfunction/Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, **5**, e002530. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002530>
- [17] Fisher, M.R., Forfia, P.R., Chamera, E., *et al.* (2009) Accuracy of Doppler Echocardiography in the Hemodynamic Assessment of Pulmonary Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **179**, 615-621. <https://doi.org/10.1164/rccm.200811-1691OC>
- [18] D'Alto, M., Romeo, E., Argiento, P., *et al.* (2013) Accuracy and Precision of Echocardiography versus Right Heart Catheterization for the Assessment of Pulmonary Hypertension. *International Journal of Cardiology*, **168**, 4058-4062. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.005>
- [19] Pitt, B., Pfeffer, M.A., Assmann, S.F., *et al.* (2014) Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*, **370**, 1383-1392. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313731>
- [20] Sueta, D., Yamamoto, E., Nishihara, T., *et al.* (2019) H₂FPEF Score as a Prognostic Value in HFpEF Patients. *American Journal of Hypertension*, **32**, 1082-1090. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpz108>
- [21] Senthil, S., Peder, L.M., Muthiah, V., *et al.* (2020) Application of Diagnostic Algorithms for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction to the Community. *JACC: Heart Failure*, **8**, 640-653. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.04.005>
- [22] Przewlocka-Kosmala, M., Marwick, T.H., Jankowska, E.A., *et al.* (2019) P1639 Prognostic Utility of H₂FPEF Score in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *European Heart Journal*, **40**, ehz748.0398. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz748.0398>
- [23] Sun, Y., Wang, N., Li, X., *et al.* (2021) Predictive Value of H₂FPEF Score in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *ESC Heart Failure*, **8**, 1244-1252. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13187>
- [24] Tao, Y., Wang, W., Zhu, J., *et al.* (2021) H₂FPEF Score Predicts 1-Year Rehospitalisation of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Postgraduate Medical Journal*, **97**, 164-167. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2019-137434>
- [25] Kapłon-Cieślicka, A., Kupczyńska, K., Dobrowolski, P., *et al.* (2020) On the Search for the Right Definition of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Cardiology Journal*, **27**, 449-468. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2020.0124>
- [26] Suzuki, S., Kaikita, K., Yamamoto, E., *et al.* (2020) H₂FPEF Score for Predicting Future Heart Failure in Stable Outpatients with Cardiovascular Risk Factors. *ESC Heart Failure*, **7**, 66-75. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12570>
- [27] In-Chang, H., Goo-Yeong, C., Hong-Mi, C., *et al.* (2020) H₂FPEF Score Reflects the Left Atrial Strain and Predicts Prognosis in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of Cardiac Failure*, **27**, 198-207. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.09.474>
- [28] Verbrugge, F.H., Reddy, Y.N.V., Sorimachi, H., *et al.* (2021) Diagnostic Scores Predict Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *European Journal of Heart Failure*, **23**, 954-963. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2142>
- [29] Huang, W.M., Cheng, H.M., Yu, W.C., *et al.* (2020) The Ventilatory Abnormalities and Prognostic Values of H₂FPEF Score in Dyspnoeic Patients with Preserved Left Ventricle Systolic Function. *ESC Heart Failure*, **7**, 1872-1879.

-
- <https://doi.org/10.1002/ehf2.12754>
- [30] Amanai, S., Harada, T., Kagami, K., *et al.* (2022) The H₂FPEF and HFA-PEFF Algorithms for Predicting Exercise Intolerance and Abnormal Hemodynamics in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03974-6>
- [31] Ludwig, S., Pellegrini, C., Gossling, A., *et al.* (2020) Prognostic Value of the H₂FPEF Score in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *ESC Heart Failure*, **8**, 461-470. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13096>
- [32] Ludwig, S., Voigtlaender, L., Ruebsamen, N., *et al.* (2019) High H₂FPEF Score Is an Independent Predictor of Adverse Outcome in Patients with Severe Aortic Stenosis and Preserved Ejection Fraction Undergoing TAVR. *European Heart Journal*, **40**, ehz745.0696. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz745.0696>
- [33] Miyasaka, Y., Taniguchi, N., Suwa, Y., *et al.* (2020) Usefulness of H₂FPEF Score as an Independent Predictor of Heart Failure Development in Patients with Atrial Fibrillation. *European Heart Journal*, **41**, ehaa946.0532. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.0532>
- [34] Somerville, C., Gong, F.F., *et al.* (2020) Association of the H₂FPEF Risk Score with Recurrence of Atrial Fibrillation Following Pulmonary Vein Isolation. *Journal of Atrial Fibrillation*, **12**, Article No. 2295. <https://doi.org/10.4022/jafib.2295>