

Kalp Yetersizliğinde Seçilen Hedef: Preload / Ön-yük

Splanknik Sinir Blokajı ve Ötesi

Ön- yük (Preload) artırma, kardiyovasküler (KV) sistemin kardiyak dolum basınçlarını artırmak için etkili dolaşımdaki kan volumunu ve ardından kalbin kardiyak debisini artırmak gibi kritik bir mekanizmayı temsil eder. Splanknik vasküler bölme, vasküler kapasitenin birincil kaynağıdır ve bu nedenle insanlarda ön- yük alımı için primer hedeftir.

Normal koşullar altında, bu primer venöz damarların sempatik uyarımı, kanın splanknik bölmeden torasik bölmeye kaymasını teşvik eder ve ön- yükü ve kalp debisini artırır. Bununla birlikte, KY'de, azalmış venöz kapasitans nedeniyle istirahatte dolum basınçları yükselebileceğinden, kalp debisini arttırmak için artan ön- yük alımı konjesyonu şiddetlendirebilir ve egzersiz kapasitesini sınırlayabilir. Buna göre, son zamanlarda ilgi, KY hastalarında kardiyak dolum basınçlarını ve yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi gibi hasta merkezli sonuçları iyileştirmek için splanknik vasküler yeniden dağılımı düzenlemek üzere tasarlanmış terapilere odaklanmıştır. Bu derlemede, bir venöz rezervuar olarak splanknik dolaşımın ilişkisini, stresli kan hacminin KY patogenezinin katkısını ve KY dekompanasyonunu önlemek için farmakolojik tedavi girişimlerinin müdahalelerin etkileri tartışılıyor.

Superior vena cava veya inferior vena cava'nın kısmi/tam tıkanması gibi kardiyak ön yükün azaltılması için ortaya çıkan cihaz tabanlı yaklaşımları gözden geçiriyoruz.

Ön- yük (Preload) rezervi, kalbin kalp debisini (KD) artırması için kardiyovasküler sistemin etkili dolaşımdaki kan hacmini artırma kabiliyetini ifade eder. Ön- yük rezervi, vücudun dramatik olarak değişen metabolik taleplere hızlı adaptasyonu için gerekli kritik bir mekanizmayı temsil eder. Örneğin, egzersiz sırasında KD, sağlıklı yetişkinlerde yaklaşık 5 kat ve sporcularda yaklaşık 8 kat artar¹.

Artmış kalp hızı, miyokardiyal kontraktile ve azalmış sistemik vasküler direnç gibi bu değişikliklere hem kardiyak hem de ekstrakardiyak faktörler aracılık eder². Bu cevaplarda venöz sistemin rolü daha az bilinir. Venler yalnızca kanı kalbe döndüren kanallar değildir, aynı zamanda kanın fonksiyonel rezervuarları olarak da hizmet ederler. Venler toplam kan volumunun (TKV) yaklaşık %70'ini içerirken, arterlerde yalnızca %30'u bulunur^{3,4}. Ek olarak, TKV'nin yaklaşık %20-30'u karaciğer, dalak ve bağırsak dahil olmak üzere splanknik kompartman tarafından yoğun şekilde perfüze edilen organlarda bulunur⁵. Santral (örneğin vena cava) ve periferik damarlar (ekstremiteler kasları) ile karşılaştırıldığında, splanknik damarlar daha yoğun adrenerjik lifler tarafından innerve edilir ve damarlar en fazla innervasyonu alır^{2,6,7}. Bu nedenle, splanknik vasküler kompartmanın venöz havuzu insanlarda venöz kapasitenin primer kaynağıdır^{5,8}. Bu venöz damarların sempatik stimülasyonu, kanın splanknik kompartmandan torasik bölmeye kaymasını teşvik eder. Normal koşullar altında, bu

artırılmış venöz dönüş, Frank-Starling kalp kanunu ile ön- yükte ve KD'de yükselmelere yol açar⁹. Ancak akut ve kronik KY durumlarında ön- yük rezervi tükenebilir. KD'yi artırmaktan ziyade, bu tür kan kaymaları öncelikle sistemik ve pulmoner venöz basınçların artmasına neden olur. Dolayısı ile, TKV'nin düzenlenmesine ek olarak, splanknik ton ve bunun vücuttaki kan volumunun dağılımı üzerindeki etkileri, KY patofizyolojisinin kritik bileşenleridir. Bu temel kavramların daha iyi anlaşılması, akut ve kronik KY sonuçlarını iyileştirmek için splanknik damar sistemini hedefleyen tedavilerin geliştirilmesine yol açmıştır. Buna göre, bu incelemenin 2 temel amacı vardır: Aşağıda ilk olarak, KY'nin patofizyolojisinde kardiyovasküler dekompanseasyonun kilit bir itici gücü olarak splanknik vasküler bömenin önemli rolüne işaret eden son kanıtları gözden geçiriliyor. İkinci olarak ise KY yönetiminde TKV değişikliklerinden bağımsız olarak kardiyak dolum basınçlarını düşürmeyi amaçlayan yeni ortaya çıkan tedaviler gözden geçiriliyor. Stresli kan volumu (SKV) kavramını anlamak, bu amaçların her ikisinin de temel bir yönüdür.

Kan Volumu Dağılımının Temelleri ve Kardiyak Ön- Yük Modülasyonu

Fonksiyonel olarak, intravasküler kan havuzu SKV, $\approx 25\%$ ve stressiz (unstressed) kan volumuna (UKV) bölünmüştür (UKV, $\sim 75\%$; TKV = SKV + UKV; [Figür S1](#)).

- Stressiz Kan Volumü, UKV, damar sistemini duvar stresi ve intravasküler basıncın 0 mm Hg'nin hemen üzerine çıktığı noktaya kadar doldurmak için gereken kan hacmi olarak tanımlanır.
 - UKV'nin üzerindeki damar içindeki, duvar stresini ve intravasküler basıncı belirleyen volum, SKV'dir, kabaca TBV'nin 20% ila 25% 'idir.
 - SKV venöz basıncı belirler ve kalp tarafından görülen ön- yük dolum basınçlarını oluşturur. Bu nedenle, normal koşullar altında SKV, KD'nin güçlü bir düzenleyicisi olarak hizmet eder.

Splanknik vasküler bölme (toplam kan havuzunun yaklaşık 30% 'unu oluşturur) venöz yatağında büyük bir volum rezervuarını iktiva eder^{10,11}.

- Sempatik sinir sistemi, büyük splanknik sinir (BSS) yoluyla splanknik venöz dolaşımın kapasitesini modüle eder ve bu liflerin aktivasyonu, venokonstriksiyona ve kan volumunun UKV'den SKV'ye hızlı fonksiyonel kaymalarına neden olur, bu da sonuçta kanın splanknik yataktan merkezi dolaşıma fiziksel translokasyonu ile sonuçlanır.
 - Splanknik dolaşım, damar duvarlarında yüksek konsantrasyonda adrenerjik reseptör içerdiğinden sempatik tona çok duyarlıdır.

Splanknik Damarların Anatomisi ve İnervasyonu

Splanknik dolaşım, mide, karaciğer, pankreas, dalak, ince bağırsak ve kalın bağırsak dahil olmak üzere karın gastrointestinal organlarına kan sağlar. Splanknik dolaşımdaki kan akışı dinamiktir ve vücudun değişen ihtiyaçlarına göre çeşitli intrinsek ve ekstrinsek mekanizmalar tarafından düzenlenir. Viseral (sempatik) sinir lifleri bu bölmedeki kan damarlarının innervasyonunu sağlar¹². Daha büyük, daha küçük ve en küçük torasik splanknik sinirler, çölyak pleksusa lif sağlamak için

bilateral sempatik ganglionlardan kaynaklanır^{13,14}. Sempatik aktivasyonun aracılık ettiği splanknik kan damarlarından kan alımı, kan kaybı ve yorucu fiziksel aktiviteye yanıt olarak homeostatik kompensatuar mekanizmaların ayrılmaz bir bileşenidir.

Volum Dağılımı ve Hemodinamiği Düzenlemede Splanknik Sinir Stimülasyonu:

Hayvan ve İnsan Çalışmalarından Elde Edilen Kanıtlar

Hem hayvanlarda hem de insanlarda yapılan araştırmalar, kanın splanknikten santral bölmeye translokasyonunun artan ön- yüke ve KD'ye yol açtığını göstermektedir^{2,15,16}. Klinik öncesi çalışmalarda, splanknik sinir stimülasyonunun splanknik volumun %80'ini (veya TKV'nin %20'sini) topladığını ve vasküler basınçlarda ve KD'de mütevazı bir artışa neden olduğunu gösterilmiştir¹⁷⁻¹⁹. Köpeklerde yapılan daha yeni bir çalışma bu bulguları doğrulamıştır. Bapna ve ark²⁰, 5 melez tazıda implante edilebilir manşet(kelepçe) sisteminin yararlılığını ve sağ tarafa tek taraflı manşet yerleştirme ile dolaşım üzerindeki etkisini test etti.

- Sağ BSS'nin uyarılması, merkezi ve periferik hemodinamik basınçlarda [ortalama arter basıncında $36,9 \pm 13,4$ mm Hg ($P < 0,001$), santral venöz basınçta (CVP) $6,9 \pm 1,7$ mm Hg ($P < 0,001$) ve pulmoner arter ortalama basıncında $6,3 \pm 2,0$ mm Hg artışla ($P < 0,0001$).] artışa neden oldu. Tahmini KD'deki ortalama artış $7,4 \pm 3,1$ L/dk'dır ($P < 0,001$). İnsanlarda yapılan araştırmalar son zamanlarda bu bulguları doğruladı.

İnsanlarda splanknik sinir stimülasyonunun hemodinamik etkileri, ilk olarak, geri dönüşü olmayan elektroporasyon tedavisi gören pankreas kanserli 5 hastadan oluşan bir vaka serisinde detaylandırılmıştır. Bu analizden elde edilen veriler, kardiyak

Ön- yük, splanknik sinir stimülasyonu yoluyla yaklaşık %50 oranında artırıldı. Ön- yükteki bu artışın, adrenal bezlerin uyarılmasından katekolamin salınımının ve splanknik vazokonstriksiyonun bir sonucu olduğu düşünülüyordu. Ancak nöro hormonal testlerin olmaması ve volumun yeniden dağılımının doğrudan değerlendirilmesi, bu bulguların yorumlanmasını sınırladı²¹.

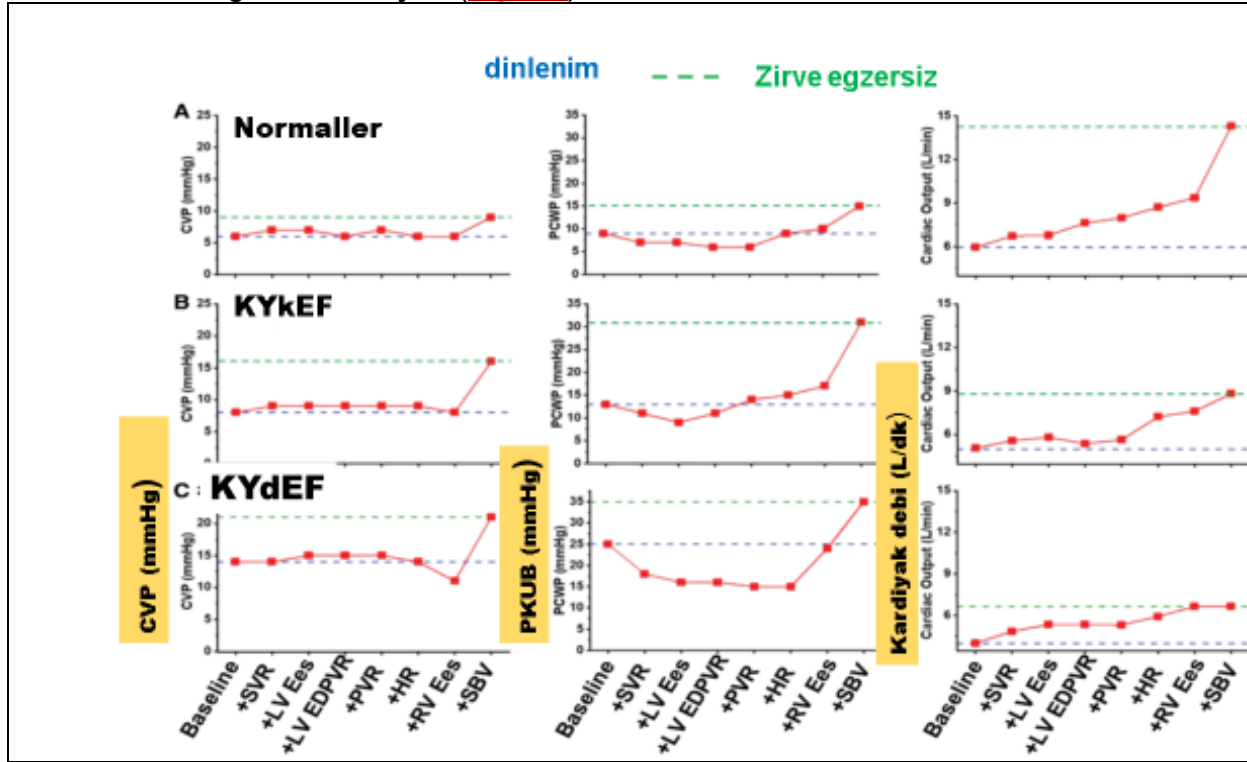
SKV artışı yoluyla kardiyak ön yükte bir artış

sağlıklı egzersiz yapan bir insanda KD'nin artması için gereklidir².

- Ayakta durmak veya egzersiz yapmak gibi yerçekimi zorluklarıyla ön- yükün yetersiz artışı, "ön- yük rezerv yetmezliği" olarak adlandırılır. Bu şekilde ortaya çıkabilen hastalıklara 'disotonomi' denir (postural taşikardi sendromu, nörojenik ortostatik hipotansiyon, vb.) ancak venöz obstrüksiyon, karaciğer hastalığı ile de ortaya çıkabilir ve şimdi uzun COVID sendromunda da görülür). Artan kanıtlar, hacim yeniden dağılımının disregülasyonunun, KY'nin akut dekompanseasyonunda da önemli bir rol oynadığını göstermektedir.
- Splanknik vasküler bölme, en büyük intravasküler kan volumu havuzunu tuttuğundan, BSS yoluyla artan sempatik tonus ile NH dengesizliği, abdominal bölgeden torasik bölmeye etkili bir volüm yeniden dağılımına neden olur. Bu hacim dağılımı, SKV'de fonksiyonel bir artışı ve buna eşlik eden UKV'de azalmayı temsil eder. Sağlıklı bir yetişkinde bu, KD'yi artırmak için bir ön- yük alımı aracı olabilirken, halihazırda yüksek TKV'ye ve yüksek istirahat kardiyak dolum basınçlarına sahip KY hastalarında, vasküler yatağın kan depolama kapasitesinin azalması istenmeyen sonuçlara yol açabilir.

Örneğin, KYKEF ve atriyal fibrilasyonu olan bir hastada BSS aktivasyonunun etkisi yakın zamanda yayınlandı. Splanknik sinirlerin kısa bir uyarımı (40 saniye), ortalama CVP'yi 6'dan 8 mm Hg'ye, arteriyel kan basıncını 85/45'ten 123/75 mm Hg'ye, ortalama sol atriyal basınç (SLAB)'yi 7'den 14 mm Hg'ye ve ortalama pulmoner arter basıncı (PAB)'yi 14'ten artırdı. 21 mm Hg'ye kadar yükseltti. Sağlıklı hayvanlar/hastalar ile yapılan klinik öncesi veya klinik çalışmalardan farklı olarak, splanknik sinir stimülasyonunun sona ermesinden sonra santral hemodinamideki artış durmadı ve aslında intrakardiyak basınçlar artmaya devam etti²². Bu tek bir deneysel vaka olmasına rağmen, artan SKV'ye maruz kaldığında altta yatan KV hastalığının kardiyak dekompanseasyona nasıl yatkınlık oluşturabileceğini güçlü bir şekilde gösterdi. Bu bulgular, SKV'nin intrakardiyak basınçlara (CVP ve PKUB ile KD'nin yanı sıra normal ve sırtüstü egzersize yanıt olarak KYKEF'si olan hastalarda katkısını modelleyen Kayeet ark^{23,24} tarafından genişletildi.

- Bu çalışmalarda SKV'nin, KD'de kayda değer kazanımlar olmaksızın artan kardiyak dolum basınçlarının (hem CVP hem de PKUB) ana itici gücü olduğu bulunmuştur (*Figür 1*).



Figür 1. Kardiyovasküler modelleme yaklaşımına dayalı olarak merkezi venöz basınç (CVP), pulmoner kapiller kama basıncı (PKUB) ve kalp debisinde egzersizle ilişkili değişikliklere kardiyovasküler parametrelerin katkısı. Bu analiz, orijinal kısaltmaları ile sistemik vasküler direnç (SVR) değişikliklerinin, sol ventrikül (LV) kontraktilitesinin (sistol elastansı [LV Ees] ile nicelleştirilmiş); diyastolik özelliklerdeki değişikliklerin (diyastol sonu basınç-hacim ilişkisi [EDPVR] ile indekslenen); pulmoner vasküler direnç (PVR), kalp hızı (HR), sağ ventrikül (RV) kontraktilitesi (RV Ees), ve stresli kan hacmi (SBV) sırayla eklenmesine dayanmaktadır²⁴. KYKEF- korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliğini gösterir; ve KYdEF- düşük ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği.

(<https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009340>).

For Sources of Funding and Disclosures, see page 219).

SBB'yi Deęiřtirmek İçin Farmakolojik Yaklaşımlar

Wang ve arkadaşları, splenektomi uygulanan 19 köpekte deneysel akut iskemik KY indüksiyonu ile hidralazin, enalaprilat ve nitrogliserin gibi vazodilatör ilaçların splanknik venöz basınç-volum ilişkisi üzerindeki etkilerini değerlendirdi. Kontrol aşaması, akut KY sonrası ve farmakolojik vazodilatör uygulaması sonrası splanknik vasküler basınç-hacim ilişkisini belirlemek için radyonüklid pletismografi yapıldı. Akut KY indüksiyonundan sonra, splanknik vasküler hacimde %100'den %86±2'ye bir azalma ve buna paralel olarak sol ventrikül diyastol sonu basıncında (SVEDB) 6±1'den 21±1 mm Hg'ye (P<0.001) bir artış vardı.

Hidralazin, enalaprilat uygulaması, ve nitrogliserin, splanknik vasküler hacmi %86'dan %88±3'e, %96±3'e ve %113±3'e yükseltti (sırasıyla, HF'ye karşı P=NS, P<0.01 ve P<0.001) ve SVEDB'yi 18±3'e düşürdü 2,16±1 ve 13±1 mm Hg (sırasıyla P=NS, P<0,05 ve P<0,001, **Tablo 1**). Bu veriler, splanknik vazokonstriksiyonun bir sonucu olarak merkezi bölmeye kan hacminin yeniden dağılımı ile akut KY arasındaki ilişkiyi vurgulamaktadır. Nitrogliserin ve enalaprilat (hidralazin değil) uygulaması splanknik venodilatasyona katkıda bulunmuş, böylece sol ventrikül ön- yükünü modüle etmiştir.

	Kontrol	Akut KY	Enalaprilat	Hidralazin	Nitrogliserin
Akut KY (n= 19)					
CO, L/min	3.83±0.9	1.87±0.6	...	...	...
SVR, mmHg·min·L ⁻¹	31.6±4.9	54.5±6.6	...	...	...
PVP, mmHg	6.6±0.7	7.1±0.8	...	...	...
SVV, %	100	86±2	...	...	...
LVEDP, mmHg	6.2±0.4	21.4±1.3			
Enalaprilat (n=7)					
CO, L/min	4.3±0.5	2.4±0.3	2.6±0.2	...	...
SVR, mmHg·min·L ⁻¹	27.9±3	45.1±4.3	32.2±3.3	...	...
PVP, mmHg	7.2±0.9	7.7±0.6	7.0±0.5	...	...
SVV, %	100	85±3	96±3	...	...
LVEDP, mmHg	7.2±0.4	21.1±1.3	15.8±1.3	...	...
Hidralazine (n=6)					
CO, L/min	3.7±0.8	1.5±0.5	...	2.2±0.6	...
SVR, mmHg·min·L ⁻¹	30.3±4.1	53.7±5.9	...	29.4±3.3	...
PVP, mmHg	6.5±1.0	7.1±0.7	...	6.2±0.8	...
SVV, %	100	86±2	...	88±3	...
LVEDP, mmHg	6.3±0.5	20.4±1.8	...	17.8±1.9	...
Nitroglycerin (n=6)					
CO, L/min	3.5±0.7	1.7±0.5	...	...	1.9±0.5
SVR, mmHg·min·L ⁻¹	36.5±2.4	64.6±3.6	...	...	52.5±1.9
PVP, mmHg	6.2±0.8	6.4±1.2	...	...	5.2±0.7
SVV, %	100	86±2	...	...	113±3
LVEDP, mmHg	5.0±0.3	22.7±0.9	...	...	13.1±0.4

Tablo 1. Akut KY, Enalaprilat, Hidralazine ve Nitrogliserin Tarafından Üretilen Göreceli Hemodinamik ve Splanknik Vasküler Hacim Değişiklikleri.

Orijinal kısaltmalar: CO-Kalp debisi; SVR- Sistemik vasküler direnç; PVP- Periferik ven basıncı; LVEDP- Sol ventrikül diyastolsonu basıncı; SVV- Splanknik Vasküler Volum.

Yakın tarihli bir analizde, Okamoto ve arkadaşları²⁶ splanknik kapasiteyi Basınç volüm ilişkisi (BVI] ve 0.6 mg dilaltı nitrogliserinin radyopletismografi kullanılarak uygulanmasından önce ve sonra uyum) araştırdı. BVI'de dil altı nitrogliserin tarafından indüklenen daha büyük volume doğru belirgin bir sağa kayma vardı ve bu artan splanknik kapasiteydi (Tablo 2). Bu veriler direk splanknik vazodilatasyona neden olan bir tedaviyi kardiyak dolum basınçlarının azalmasına bağlar. SKV aslında sadece dolaşım durdurarak neden olarak direk olarak doğru ölçülebildiğinden, KV sistemin yaygın olarak kullanılan modellerine dayanan bilgisayar simülasyonlarına dayalı olarak bu miktarı tahmin etmek için indirek bir yöntem kullanılıyor. Tahmini

SKV (eSKV [Estimated SKV]), kalp hızı, KD, CVP, PKUB, sistolik ve diyastolik sistemik arter basınçları, PAP ve SVEF kullanılarak simüle edilir. Hasta boyutlarındaki farklılıkları hesaba katmak için eSKV değerleri mL/70 kg vücut ağırlığı olarak sunulur²⁷.

Bir dizi yeni çalışmada, araştırmacılar farklı farmakolojik tedavilerin hemodinamik ve eSKV üzerindeki etkilerini araştırdı. İlk olarak Kaye ve ark.²³, KYkEF hastalarında Milrinonun dinlenme ve egzersiz hemodinamikleri üzerindeki etkilerini ölçmüştür. Milrinon, eSKV'yi 1539 mL'den 1066 mL'ye düşürdü (Tablo 2). Benzer şekilde, Brenner ve arkadaşları 28 eSKV'de ≈500 mL'lik bir düşüş gösteren pulmoner hipertansiyonu olan KYkEF hastalarında²⁹ Levosimendan'ın etkilerini incelemiştir²⁸.

- Omar ve arkadaşları 30, SGLT2'nin (sodyum glikoz kotransporter-2) inhibisyonunun eSKV üzerindeki etkisini bildirmiştir. Önemli olarak, hemodinami ve eSBV üzerindeki bu etkiler, miyokardiyal, pulmoner veya sistemik arteriyel etkiler üzerinde herhangi bir tespit edilmiş etki olmaksızın gözlemlenmiştir.
 - KYkEF'li hastalara Empagliflozin (10 mg) uygulandı ve tüm egzersiz aralığında 12 haftalık tedaviden sonra eSKV'deki değişiklik gözlemlendi. Sonuçlar, SKV'de istatistiksel olarak anlamlı ~200mL azalma (%9) gösterdi (Tablo 2).
- Ek olarak, Sorimachi ve arkadaşları³¹ 62 KYkEF hastasında invaziv hemodinamik egzersiz testi gerçekleştirmiş ve obez hastalarda eSKV'nin obez olmayan KYk EF hastalarına kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu sonucuna varmıştır (Tablo 3).
 - Azalan venöz kapasite, anormal sağ ventriküler-pulmoner arter ve obezite etkileşimi nedeniyle eSKV'de mütevazı bir artış gözlemlendi.
 - Hep birlikte, bu bulgular kalp yetmezliği olan hastalarda dinlenme ve egzersiz hemodinamisinin SKV'yi azaltarak düzeltebileceğine dair temel hipotezi desteklemektedir. Bu düşüşün özellikle splanknik venöz sistemin dilatasyonundan kaynaklanıp kaynaklanmadığı belirsizliğini koruyor.

Her iki yaklaşımın da ön yük üzerinde benzer hemodinamik etkileri olmasına rağmen, venöz kapasitansı artırmak için BSS modülasyonu, venodilatasyona farmakolojik yaklaşımlara göre potansiyel avantajlara sahiptir, çünkü BSS modülasyonu sistemik dolaşım üzerinde daha az etkiye sahiptir, baş ağrısı ve hipotansiyon gibi istenmeyen yan etkileri sınırlandırır. Buna göre, KYkEF'deki nitratların klinik denemeleri, KY semptomlarının düzeltilmesi veya egzersiz kapasitesi açısından fayda göstermemiş olsa da bu veriler, KY ytedavi yönetimi için bir strateji olarak BSS modülasyonunun faydaları hakkında bilgi vermeyebilir. [NEAT-HFpEF (*Nitrate's Effect on Activity Tolerance in HFpEF*), INDIE-HFpEF (*Inorganic Nitrite Delivery to Improve Exercise Capacity in HFpEF*)]^{32,33}.

Splanknik Sinir Blokajının Etkileri

Fonksiyonel olarak bozulmuş hastalarda SKV artışları göz önüne alındığında ventrikül, KD'de anlamlı bir artış olmaksızın artan dolum basınçlarına neden olabilir, splanchniksinir blokajı (SSB) kavramı tanıtıldı²².

İnsanlarda SSNB ile ilgili araştırmalar, kontrolsüz hipertansiyonu tedavi etmek için splanknik sinirlerin cerrahi splanknektomisinin (denervasyon) kullanıldığı 1930'lara kadar uzanmaktadır^{26,27}. Halihazırda, bilateral SSB, kronik pankreatit veya karsinomlu hastalarda şiddetli karın ağrısı dahil olmak üzere çeşitli klinik durumlar için kullanılmaktadır. Kanıtlar, splanknik sinirin kalıcı blokajının iyi tolere edildiğini göstermektedir. Bilateral SSB'nin bildirilen yan etkileri minimaldir ve klinik sekel olmaksızın geçici ishal veya abdominal kolik ve geçici ortostatik hipotansiyon (dik duruşla >20 mm Hg sistolik kan basıncı düşüşü) ile sınırlıdır. Yayınlanmış 1511 vakanın yakın tarihli bir incelemesinde, uzun süreli ortostatik hipotansiyon olayları büyük ölçüde <48 saatle sınırlıydı ve 5 hastanın SSB'den sonra haftalarca hipotansiyon yaşadığına dair raporlar vardı³⁴. Geçici ortostatik hipotansiyon, SSB'den önce veya hemen sonra intravenöz 500 ila 1000 mL kristalloid uygulamasıyla önlenabilir. Bu, başlangıçta TKV havuzunu genişleterek ve böylece splanknik kapasitanstaki artışın üstesinden gelerek elde edilir. Ek olarak, botulinum toksini yoluyla uzun süreli farmakolojik SSB'nin, bir refrakter hipertansiyon örneğinde etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir³⁴. SNB'nin KY olmayan hastalarda bildirilen etkinliğine rağmen, SSB'nin KY hastalarındaki uzun vadeli etkileri bilinmemektedir.

KY Hastalarında Kısa Süreli SSB

Birkaç çalışma, SSB'yi takiben SKV ve kardiyak dolum basınçlarının değişimini incelemiştir ([Tablo 4](#)).

- KY'de BSS blokajını araştıran ilk çalışmalar, kısa süreli farmakolojik blokaj kullandı. Akut dekompanse KYdEF (Splanchnic HF-1) olan hastalarda iki küçük kavram kanıtlama çalışması yapılmıştır. [URL: <https://www.clinicaltrials.gov>; Benzersiz tanımlayıcı: NCT02669407]; n=11; istirahat hemodinamiği) ve kronik HFrEF'li (ambulator HF; Splanchnic HF-2[NCT03453151]; n=15; egzersiz hemodinamiği). Her iki çalışmada da, bilinen koagülopatileri, evre V böbrek hastalığı olan ve oral antikoagülan veya oral antitrombosit ajan kullanan hastalar güvenliği sağlamak için hariç tutulmuştur.
 - Splanchnic HF-1 çalışmasının birincil amacı, kısa süreli SSB'nin CVP, ortalama pulmoner arter basıncı ve PKUB üzerindeki etkisini araştırmaktı. Akut dekompanse HFrEF'li uygun deneklere, lidokainli (etki süresi <90 dakika) bilateral geçici, perkütan SSB uygulandı. SSB'nin neden olduğu eSKV azalması ve sistemik vasküler direnç, istirahatte sağ ve sol taraflı dolum basınçlarını düşürdü, ancak hem akut dekompanse KY hem de kronik KY hastalarında KD yükseldi. KYdEF'li hastalarda azalmış kardiyak dolum basınçlarına rağmen KD artışı, kısmen ardyük direncinin azalmasına bağlanabilir; bununla birlikte, her iki hasta grubunda ortalama PKUB ≈27 ila 29 mm Hg olduğundan, dolum basıncındaki azalmanın kalbi Frank Starling eğrisi üzerinde daha uygun bir noktaya (yani, Starling eğrisinin inen kolunda) yönlendirmiş olabileceğini de akla yatkındır.
 - Splanchnic HF-2, kronik kalp yetersizliği olan ayaktan hastalarda perkütan SNB'nin egzersiz kapasitesi, ortalama PAB ve PCWP üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladı. Bu popülasyonda ropivakain enjeksiyonu (etki süresi<24 saat), istirahat sistemik vasküler direncinde 1676±692'den 1306±584 din/s/cm⁵e, istirahat PKUB'yi 27.5±7.3'ten 19.1±8.4 mm Hg'ye (P<0,001) ve zirve egzersiz

PKUB'si $34,3 \pm 10,1$ 'den $24,4 \pm 10,7$ mm Hg'ye düşürme ile ilişkilendirilmiştir. 3 ayın sonunda, PCWP'deki azalmanın primer sonlanım noktası karşılandı ($P < 0,001$). 20 W egzersizde ortalama 6.2 mm Hg'lik ($P < 0.05$) bir PKUB düşüşü görüldü ve pik egzersizde -5,1 mm Hg'lik gözlenen benzer bir azalma ($P < 0.05$) görüldü. Ayrıca 12. ayda NYHA sınıfında ve yaşam kalitesinde düzeme görüldü.

SKV aslında sadece dolaşım durmasına neden olarak doğrudan doğru olarak ölçülebildiğinden,

kardiyovasküler sistemin yaygın olarak kullanılan modellerine dayanan bilgisayar simülasyonlarına dayalı olarak bu miktarı tahmin etmek için dolaylı bir yöntem kullanılıyor

(Fudim M et al. <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009340>.

For Sources of Funding and Disclosures, see page 219.)

- eSBV, kalp hızı, CO, CVP, PCWP, sistolik ve diyastolik sistemik arter basıncı, PAP ve SVEF kullanılarak simüle edilir.
 - Hasta boyutlarındaki farklılıkları hesaba katmak için eSKV değerleri mL/70 kg vücut ağırlığı olarak sunulur²⁷. eSKV, HKYdEF¹⁰'li dekompanse hastalarda, kronik KY ve düşük EF'si olan ayaktan hastalardan daha yüksektir ($P = 0.019$). Ek olarak, KYdEF'li ayaktan hastalarda, SSB eSKV'yi 532 ± 264 dk/70 kg ($P < 0,001$) azalttı
 - dinlenme ve zirve egzersiz ile eSKV 3243 ± 352 'den 2662 ± 656 dk/70 kg'a düştü ($P < 0,001$). Bu nedenle, SSB, SKV'yi azaltmada etkili görünmektedir ve HF'nin potansiyel sonuçlarına potansiyel olabilir.
 - Not olarak, bilateral BSSS bloğu uygulanan 5 hastadan 4'ü semptomatik ortostatik hipotansiyon epizodları bildirmiştir, ancak tek taraflı SSB ile böyle bir ilişki gözlenmemiştir¹⁰. Tek taraflı SNB'nin hemodinamik etkileri, iki taraflı SNB ile kıyas götür, birbirine yakın olabilirdi, ancak, zayıflatılmış gibi görünüyordu.

KY Hastalarında Kalıcı SSB

Kalp yetersizliği olan hastalarda splanknik sinirlerin kalıcı blokajı, minimal invaziv torakoskopik bir yaklaşım kullanılarak Malik ve arkadaşları tarafından araştırıldı³⁵. Natriüretik peptitleri yüksek, sol ve sağ taraf basınçları yüksek olan on KYKEF'li hastaya torakoskopik cerrahi ile sağ BSS ablasyonu uygulandı. 12 aylık takipte istirahat CVP'yi 10.5 (5,11) mm Hg'den 6.0 [2,7] mm Hg'ye düşürme eğilimi gözlemlendi. Ek olarak, egzersiz performansı pzirve oksijen tüketiminde $+1.6$ mL/kg/dk ($P = 0.050$) artışla iyileşti. Toplamda, sağ BSS'nin tek taraflı kesilmesi olumlu sonuçlar gösterdi, ancak 12 aylık bir takip süresi boyunca, torakoskopik BSS ablasyonu ile ilgili olumsuz olaylar (yan etkiler) arasında hematoma, cerrahi alan enfeksiyonu ve ayrıca uzun süreli postoperatif yatış süresi gibi çeşitli cerrahi sonrası komplikasyonlar yer aldı. Prosedüre bağlı morbidite ile ilgili endişeler cerrahi BSS ablasyonu, daha az invaziv, kateter'e- dayalı yaklaşımlara olan ilgiyi artırmıştır.

Son zamanlarda, Satera Ablasyon sistemi (Akson Terapileri), minimal invaziv bir yaklaşım kullanılarak kalıcı sinir blokajı elde etmek için bir yöntem olarak incelenmiştir.

- KYkEF'li 11 hastada (3 erkek, 8 kadın, 70±8 yaş), Shah ve arkadaşları³⁶ tedavi için Satera sistemini kullanarak sağ taraflı BSS'nin endovasküler kateter bazlı ablasyonunun uygulanabilirliğini bildirmiştir. Yaşam kalitesinde, egzersiz kapasitesinde (6 dakikalık yürüme testi), diyastolik fonksiyonda ve KY şiddetinde, zararlı kardiyak etkiler olmaksızın önemli gelişmeler kaydedildi. 6 dakikalık yürüme testinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme olmamasına rağmen, 1 ve 3 aylık takiplerde tüm hastalarda başlangıca kıyasla en az 30 metre mesafede önemli bir düzelme gözlemlendi.

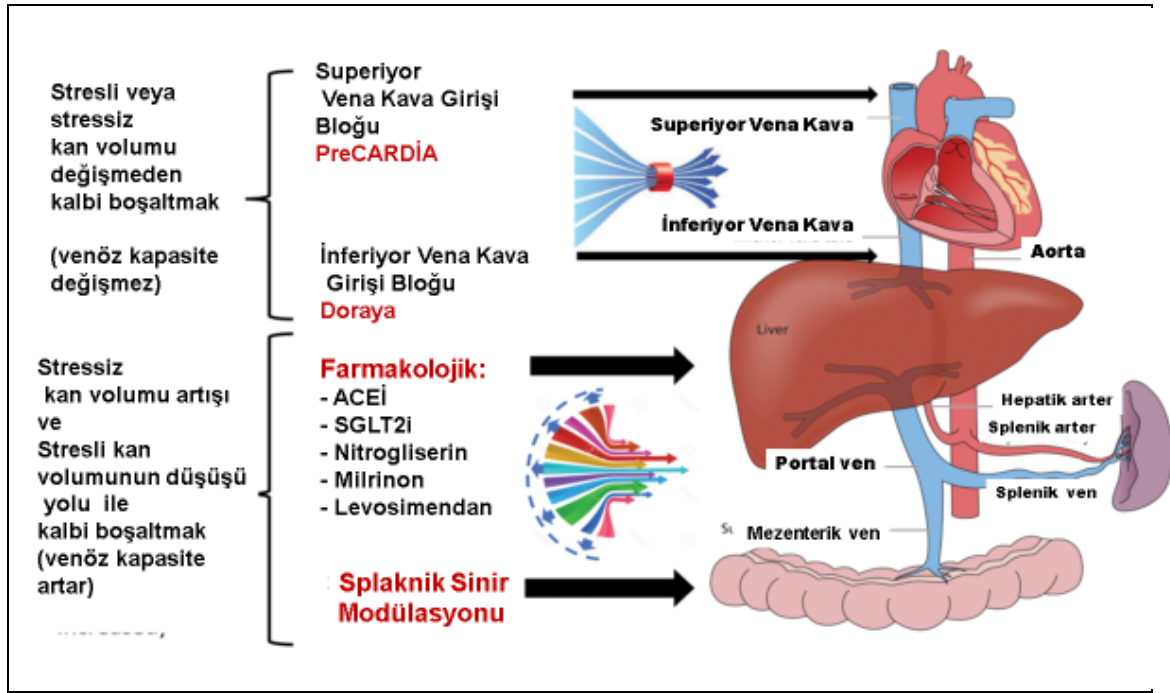
- Reddy ve ark³⁷. KYF'li 6 hastada (ortalama yaş 60±10 yıl) splanknik ablasyonun güvenliliğini ve uygulanabilirliğini daha da incelemiştir. KYkEF çalışmasında olduğu gibi, 3 aylık takip verileri, KYdEF'li hastalarda yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi ve KY şiddetinde dikkate değer düzelmeler göstermiştir. Bu olumlu ön verileri takiben, bir
- HFpEF'de bu yaklaşımın randomize, sham- kontrollü klinik çalışması devam etmektedir (**Rebalance-HF**; [NCT04592445](#)) ve 2023'te tamamlanması beklenmektedir (*Bakınız, aşağıdaki nölümler*). Bu denemenin amacı, hedeflenen venodilatasyon ve geliştirilmiş venöz kapasitans yoluyla hacmin yeniden dağılımını kontrol etmek için bir strateji olarak Satera ablasyon sistemini kullanarak sağ GSN'nin kateter bazlı tek taraflı ablasyonunun güvenliğini ve ilk etkinliğini değerlendirmektir. Primer etkinlik son noktası, ortalama PKUB'deki değişiklik ve herhangi bir cihaz veya prosedürle ilgili yan etkilerdir³⁸.
 - Kalp yetmezliğinde BSS blokajının uzun vadeli verileri iyi anlaşılmamıştır ve pilot çalışmalarla sınırlıdır^{28,29}.
 - Ek olarak, şiddetli sağ ventrikül disfonksiyonu ve pulmoner arteriyel hipertansiyon gibi ön- yüke (preload) duyarlı durumların, ön- yükü azaltan tedaviler uygulanırken özel olarak dikkate alınması gerektiğine dikkat edilmelidir.
 - Ayrıca, restriktif kardiyomiyopatinin ileri formlarının (örneğin, amiloid kalp hastalığı) BSS ablasyonunu takiben ön yük hacmini toplama yeteneğinde ani ve önemli bir azalmayı tolere edemeyebileceği düşünülebilir.

Gelişen Farmakolojik Olmayan Ön- Yük Azaltma Tedavileri

Yukarıda incelenen tedavilerin aksine, SKV'yi azaltmak, kardiyak dolum basınçlarını düşürmeye yönelik alternatif bir yaklaşım, kanı pulmoner dolaşımdan periferik dolaşıma yeniden dağıtmaktır.

- Üst vena kava veya alt vena kavanın kısmi veya tam oklüzyonu ile kalbe venöz dönüş hızı mekanik olarak azaltılabilir. Kaiser ve arkadaşları³⁹, egzersiz sırasında KYkEF hastalarında bu yöntemle ön- yükü modüle etmenin ilk güvenliğini ve fizibilitesini sağlamak için bir kavram kanıtı çalışması yürüten ilk kişilerdir. PAB'leri düşürmek ve sürdürmek için 6 KYkEF hastasında egzersiz sırasında inferior vena cava'da balon şişirme yapıldı. Egzersiz sırasında inferior vena kavanın titre edilmiş kısmi tıkanması, KD'de önemli bir azalma olmadan (14.4±5.9 ila 12,8±2.9 L/dk) PAB'leri %25 (68±7 ila 51±7 mm Hg) önemli ölçüde düşürdü. Mekanik ön- yük kontrolü ayrıca daha uzun egzersiz sürelerine ve daha düşük solunum hızına yol açtı. Bu ön verilerden sonra kaval oklüzyon yaklaşımlar klinik uygulama için tasarlanmıştır⁴⁰.

- **PreCARDIA** Inc cihazı (*PreCARDIA Inc device*), superior vena kava 'yı aralıklı olarak tıkamak için bir balon kateter ve pompa kontrolörü kullanarak minimal invaziv bir yaklaşım benimser. Bu cihazın yerleştirilmesi teknik olarak kolaydır ve KD'den ödün vermeden CVP'yi azaltarak idrar çıkışını (ve dolayısıyla TKV'yi) düzelttiği gösterilmiştir. İdrar çıkışındaki düzelme, kısmen daha büyük bir renal perfüzyon gradyanına izin veren CVP'deki düşüş (ve neticede muhtemelen intrarenal venöz basınç düşüşü sonucunda artan glomerülo-tubuler gradyan ile) bir azalma yönlendirilebilir. Akut dekompanse kalp yetersizliği olan hastalarda bu cihazın güvenliği ve performansı yakın zamanda VENUS-HF (*Superior Vena Cava Occlusion in Subjects With Acute Decompensated Heart Failure*; [NCT03836079](#)) çalışmasında doğrulandı ve genişletildi ⁴¹⁻⁴³.
 - İlişkili olmakla birlikte alternatif bir yaklaşımda, diüretik tedavisine zayıf yanıt ve sürekli volem yüklenmesi gösteren akut KY ile başvuran hastalarda kısmi infrarenal inferior vena kava oklüzyonu sağlayan **Doraya** kateterinin güvenliğini ve etkinliğini araştırmak için bir klinik çalışma yapılmıştır. ([NCT03234647](#))⁴⁴. PreCARDIA Inc'e benzer şekilde, Doraya, akut kalp yetmezliği olan hastanede yatan hastalarda CVP'yi düşürmek ve diüretik yanıtı iyileştirmek için kısa süreli kullanım için tasarlanmıştır.
 - Farmakolojik terapi ve cihaz bazlı tedavi SKV'yi azaltmak veya ön- yükü kısıtlamak, KY'de ön- yük modülasyonuna yönelik tamamlayıcı yaklaşımlar olabilir. SKV'yi modüle eden birçok farmakolojik tedavi, halihazırda akut ve kronik KY tedavi yönetiminin rutin donanımının bir parçasıdır ((anjyotensin II inhibitörleri, sakubitril-valsartan, nitratlar, morfin ve en son gösterildiği gibi levosimendan gibi).
 - Cihaz bazlı yönetimin, bu tedavilerin tek başına dekompanseasyonu önlemek/geri çevirmek için yetersiz olduğu veya örneğin böbrek fonksiyonu nedeniyle kontrendike olduğu hastalarda farmakolojik tedaviye ek olarak uygun olması muhtemeldir. Farmakolojik ve cihaz bazlı tedavilerin ön- yük azaltma üzerindeki etkileri ekleme olabileceğinden, Hasta seçimini hassaslaştırmak ve aşırı ön yük azalmasından kaynaklanan yan etkileri (özellikle uzun vadede) sınırlamak için stratejileri optimize etmek için daha fazla çalışma ve klinik deneyim gereklidir.
- Özetle, kaval oklüzyon yaklaşımları, splanknik rezervuar kapasitesini artırmadan venöz dönüşü engel oluşturarak torasik kompartmandan hacmin kaydırılması yoluyla kardiyak dolum basınçlarını azaltarak KY'yi düzeltmeyi amaçlar ([Figür 2](#)).
 - Kısmi mekanik venöz tıkanıklıklara bağlı olarak CVP'deki bu primer düşüşler, diüretik yanıtı ve idrar çıkışını artırır⁴⁵, böylece TKV ve SKV'yi azaltmak için dolaylı yollar sağlar.
 - Bu yaklaşımlar öncelikle kısa vadeli uygulamalar için geliştirilirken, daha uzun vadeli uygulamalar, azalan organ perfüzyonu nedeniyle böbrekler ve karaciğer gibi diğer organlar üzerinde olumsuz etkilerin olup olmayacağına özellikle dikkat edilerek nihayetinde araştırılabilir.
 - Kronik olarak kullanılacaksa cihaza bağlı tromboz ve revaskülarizasyon gibi ek komplikasyonlar beklenebilir.



Figür 2. Kardiyak ön- yükün azaltılması için çeşitli müdahalelerin hedefleri ve mekanizmaları. Figür, kardiyak ön- yükü azaltmak için bilinen farmakolojik ve cihaz stratejilerini göstermektedir.

Kısaltma: ACE- Angiotensin-converting enzyme; SGLT-2i- Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors.

(*Circ Heart Fail.* 2022;15:e009340. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009340).

Kanılar- Kanın splanknik vasküler bölmeden sistemik dolaşıma translokasyonu, akut ve kronik KY patofizyolojisinde temel bir rol oynar. Splanknik venöz kapasitenin modülasyonu ve ortaya çıkan diğer farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedaviler yoluyla ön- yükün hedeflenmesi, KY yönetiminde önemli ilerlemeler sunma potansiyeline sahiptir. Devam eden klinik çalışmalar, gelecekteki klinik kullanımları yönlendirmeye yardımcı olacak daha fazla bilgi sağlayacak ve bu tedavilerin uzun vadeli güvenliğini ve etkinliğini sağlayacaktır.

Kaynaklar

Temel Kaynak: Fudim M; Muhammad Khan MS; Paracha AA; Sunagawa K; Burkhoff D.

Targeting Preload in Heart Failure: Splanchnic Nerve Blockade and Beyond

(*Circ Heart Fail.* 2022;15:e009340. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009340. March 2022 p.211- 220)

1. Sundstedt M, Hedberg P, Jonason T, Ringqvist I, Brodin LA, Henriksen E. Left ventricular volumes during exercise in endurance athletes assessed by contrast echocardiography. *Acta Physiol Scand.* 2004;182:45–51. doi:10.1111/j.1365-201X.2004.01304.x
2. Fudim M, Sobotka PA, Dunlap ME. Extracardiac abnormalities of preload reserve: mechanisms underlying exercise limitation in heart failure with preserved ejection fraction, autonomic dysfunction,

- and liver disease. *Circ Heart Fail*. 2021;14:e007308. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007308
3. Rothe CF. Reflex control of veins and vascular capacitance. *Physiol Rev*.1983;63:1281–1342. doi: 10.1152/physrev.1983.63.4.1281
 4. Vilches E, Macedo Dias A. Physiology and pathophysiology of venous flow.*PanVascular Medicine*. 2015; 569–89. doi: 10.1007/978-3-642-37078-6_27
 5. Shepherd JT, Vanhoutte PM. Role of the venous system in circulatory control.*Mayo Clin Proc*. 1978;53:247–255.
 6. Smiseth OA, Mjøs OD. A reproducible and stable model of acute ischaemic left ventricular failure in dogs. *Clin Physiol*. 1982;2:225–239. doi:10.1111/j.1475-097x.1982.tb00027.x
 7. Birch DJ, Turmaine M, Boulous PB, Burnstock G. Sympathetic innervation of human mesenteric artery and vein. *J Vasc Res*. 2008;45:323–332. doi:10.1159/000119095
 8. Campbell KB, Kirkpatrick RD, Knowlen GG, Ringo JA. Late-systolic pumping properties of the left ventricle. Deviation from elastance-resistance behavior. *Circ Res*. 1990;66:218–233. doi: 10.1161/01.res.66.1.218
 9. Higginbotham MB, Morris KG, Williams RS, McHale PA, Coleman RE, Cobb FR. Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man. *Circ Res*. 1986;58:281–291. doi: 10.1161/01.res.58.2.281
 10. Fudim M, Patel MR, Boortz-Marx R, Borlaug BA, DeVore AD, Ganesh A, Green CL, Lopes RD, Mentz RJ, Patel CB, et al. Splanchnic nerve block mediated changes in stressed blood volume in heart failure. *JACC Heart Fail*.2021;9:293–300. doi: 10.1016/j.jchf.2020.12.006
 11. Fudim M, Boortz-Marx RL, Ganesh A, DeVore AD, Patel CB, Rogers JG, Coburn A, Johnson I, Paul A, Coyne BJ et al. Splanchnic nerve block for chronic heart failure. *JACC: Heart Fail*. 2020; 8:742–52. doi: 10.1016/j.jchf.2020.04.010
 12. Harper D, Chandler B. Splanchnic circulation. *BJA Education*. 2016;16:66–71. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkv017
 13. McCausland C, Sajjad H. Anatomy, back, splanchnic nerve. StatPearls Publishing; 2021.
 14. Kaiser JT, Lugo-Pico JG. Neuroanatomy, spinal nerves. StatPearls Publishing; 2021.
 15. Burkhoff D, Tyberg JV. Why does pulmonary venous pressure rise after onset of LV dysfunction: a theoretical analysis. *Am J Physiol*. 1993;265(5 Pt 2):H1819–H1828. doi: 10.1152/ajpheart.1993.265.5.H1819
 16. Fudim M, Hernandez AF, Felker GM. Role of volume redistribution in the congestion of heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006817. doi: 10.1161/JAHA.117.006817
 17. Barnes RJ, Bower EA, Rink TJ. Haemodynamic responses to stimulation of the splanchnic and cardiac sympathetic nerves in the anaesthetized cat. *J Physiol*. 1986;378:417–436. doi: 10.1113/jphysiol.1986.sp016228
 18. Carneiro JJ, Donald DE. Change in liver blood flow and blood content in dogs during direct and reflex alteration of hepatic sympathetic nerve activity. *Circ Res*. 1977;40:150–158. doi: 10.1161/01.res.40.2.150
 19. Greenway CV. Role of splanchnic venous system in overall cardiovascular homeostasis. *Fed Proc*. 1983;42:1678–1684.
 20. Bapna A, Adin C, Engelman ZJ, Fudim M. Increasing blood pressure by greater splanchnic nerve stimulation: a feasibility study. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13:509–518. doi: 10.1007/s12265-019-09929-7
 21. Fudim M, Yalamuri S, Herbert JT, Liu PR, Patel MR, Sandler A. Raising the pressure: hemodynamic effects of splanchnic nerve stimulation. *J Appl Physiol* (1985). 2017;123:126–127. doi: 10.1152/jappphysiol.00069.2017
 22. Fudim M, Neuzil P, Malek F, Engelman ZJ, Reddy VY. Greater splanchnic nerve stimulation in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1952–1953. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.048
 23. Kaye DM, Byrne M, Mariani J, Nanayakkara S, Burkhoff D. Identification

of physiologic treatment targets with favourable haemodynamic consequences in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2020;7:3685–93. doi: 10.1002/ehf2.12908

24. Kaye DM, Wolsk E, Nanayakkara S, Mariani J, Hassager C, Gustafsson F, Moller JE, Sunagawa K, Burkhoff D. Comprehensive physiological modeling provides novel insights into heart failure with preserved ejection fraction physiology. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e021584. doi: 10.1161/JAHA.121.021584

25. Wang SY, Manyari DE, Scott-Douglas N, Smiseth OA, Smith ER, Tyberg JV. Splanchnic venous pressure-volume relation during experimental acute ischemic heart failure. Differential effects of hydralazine, enalaprilat, and nitroglycerin. *Circulation.* 1995;91:1205–1212. doi: 10.1161/01.cir.91.4.1205

26. Okamoto LE, Dupont WD, Biaggioni I, Kronenberg MW, Wright AK. Effect of nitroglycerin on splanchnic and pulmonary blood volume [published online November 2, 2021]. *J Nucl Cardiol.* doi: 10.1007/s12350-021-02811-7

27. Magder S, De Varennes B. Clinical death and the measurement of stressed vascular volume. *Crit Care Med.* 1998;26:1061–1064. doi: 10.1097/00003246-199806000-00028

28. Brener MI, Hamid NB, Sunagawa K, Borlaug BA, Shah SJ, Rich S, Burkhoff D. Changes in stressed blood volume with levosimendan in pulmonary hypertension from heart failure with preserved ejection fraction: insights regarding mechanism of action from the HELP trial. *J Card Fail.* 2021;27:1023–1026. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.05.022

29. Burkhoff D, Borlaug BA, Shah SJ, Zolty R, Tedford RJ, Thenappan T, Zamanian RT, Mazurek JA, Rich JD, Simon MA, et al. Levosimendan improves hemodynamics and exercise tolerance in ph-hfpef: results of the randomized placebo-controlled HELP trial. *JACC Heart Fail.* 2021;9:360–370. doi: 10.1016/j.jchf.2021.01.015

30. Omar M, Jensen J, Burkhoff D, Frederiksen PH, Kistorp C, Videbæk L, Poulsen MK, Gustafsson F, Kober L, Borlaug BA et al. Effect of empagliflozin on blood volume redistribution in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: an analysis from the empire hf randomized clinical trial [published online November 8, 2021]. *Circ Heart Fail.* doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009156

31. Sorimachi H, Burkhoff D, Verbrugge FH, Omote K, Obokata M, Reddy YNV, Takahashi N, Sunagawa K, Borlaug BA. Obesity, venous capacitance, and venous compliance in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:1648–1658. doi: 10.1002/ehf2.2254

32. Borlaug BA, Anstrom KJ, Lewis GD, Shah SJ, Levine JA, Koepp GA, Givertz MM, Felker GM, LeWinter MM, Mann DL, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Heart Failure Clinical Research Network. Effect of inorganic nitrite vs placebo on exercise capacity among patients with heart failure with preserved ejection fraction: the INDIE-HFpEF randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320:1764–1773. doi: 10.1001/jama.2018.14852

33. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, Koepp GA, Borlaug BA, Chen HH, LeWinter MM, Joseph SM, Shah SJ, Semigran MJ, et al; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2015;373:2314–2324. doi:10.1056/NEJMoa1510774

34. Fudim M, Ponikowski PP, Burkhoff D, Dunlap ME, Sobotka PA, Molinger J, Patel MR, Felker GM, Hernandez AF, Litwin SE, et al. Splanchnic nerve modulation in heart failure: mechanistic overview, initial clinical experience, and safety considerations. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:1076–1084. doi:10.1002/ehf2.2196

35. Málek F, Gajewski P, Zymliński R, Janczak D, Chabowski M, Fudim M, Martinca T, Neužil P, Biegus J, Mates M, et al. Surgical ablation of the right greater splanchnic nerve for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction: first-in-human clinical trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:1134–1143. doi: 10.1002/ehf2.2209

36. Shah SJ, Zirkashvili T, Shaburishvili N, Shaishmelashvili G, Sievert H, Sievert K, Bapna A, Engelman ZJ, Burkhoff D, Shaburishvili T et al. Endovascular ablation of the right greater splanchnic nerve for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction - first-in-human clinical trial. *J Cardiac Fail.* 2020; 26:1110–1111
 37. Reddy V, Sievert H, Zirkashvili T, Málek F, Fudim M, Engelman Z, Neuzil P, Shaburishvili T, Shah SJ. TCT-432 greater splanchnic nerve ablation in chronic heart failure: preserved versus reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 78:B177–8.
 38. Endovascular Ablation of the Right Greater Splanchnic Nerve in Subjects Having HFpEF - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04592445>
 39. Kaiser DW, Platzer P, Miyashiro K, Canfield J, Patel R, Liu D, St Goar F, Kaiser CA. First-in-human experience of mechanical preload control in patients with HFpEF during exercise. *JACC Basic Transl Sci.* 2021;6:189–198. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.12.007
 40. Rosenblum H, Kapur NK, Abraham WT, Udelson J, Itkin M, Uriel N, Voors AA, Burkhoff D. Conceptual considerations for device-based therapy in acute decompensated heart failure: DRI 2 P 2 S. *Circ Heart Fail.* 2020;13:e006731. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006731
 41. SVC Occlusion in Subjects With Acute Decompensated Heart Failure - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Accessed November 27, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03836079>
 42. Kapur NK, Reyelt L, Crowley P, Richey L, McCarthy J, Annamalai S, Newman S, Jorde L, Forotuanjazi S, Razavi A, et al. Intermittent occlusion of the superior vena cava reduces cardiac filling pressures in preclinical models of heart failure. *J Cardiovasc Transl Res.* 2020;13:151–157. doi:10.1007/s12265-019-09916-y
 43. Kapur NK, Kiernan MS, Gorgoshvili I, Yousefzai R, Vorovich EE, Tedford RJ, Sauer AJ, Abraham J, Resor CD, Kimmelstiel CD. Intermittent occlusion of the superior vena cava to improve hemodynamics in patients with acutely decompensated heart failure: the VENUS-HF early feasibility study. *Circ Heart Fail.* 2022; doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008934.
 44. First In Human Study of the Doraya Catheter for the Treatment of AHF Patients - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03234647>
 45. Dupont M, Mullens W, Tang WH. Impact of systemic venous congestion in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2011;8:233–241. doi: 10.1007/s11897-011-0071-7
-