

Son Kılavuzlar Işığında Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği

In the Light of Recent Guides Heart Failure Preserved Ejection Fraction

Dr. Samim EMET¹, Uzm. Dr. Ali ELİTOK¹, Uzm. Dr. Murat KÖSE², Prof. Dr. Tufan TÜKEK²

¹ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Semptomatik kalp yetersizliği (KY) olan hastaların yaklaşık yarısında ejeksiyon fraksiyonu (EF)'nin korunmuş olduğunu biliyoruz. Korunmuş EF-KY'de konsantrik remodelling olmakta ve sol ventrikül end diyastolik hacminde atım hacmine göre göreceli artış olmamaktadır. Diyastolik disfonksiyonu ortaya koymada ekokardiyografik olarak sol ventrikül doluş dinamiği, mitral anüler hareket ve sol atriyum boyutu önemlidir. Klinik değerlendirme, ekokardiyografi ve destekleyici biyomarkerların (B tip natriüretik peptidler ve varyantları) birlikte ele alınması gerekmektedir. Korunmuş EF-KY hastaları düşük EF-KY hastaları gibi ölüm ve KY nedenli hastaneye yatış açısından yüksek risklidir. KY kılavuzlarında da belirtildiği üzere korunmuş EF-KY'de; şu ana kadar morbidite ve mortaliteyi azaltan herhangi bir tedavi gösterilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Kalp yetersizliği, ejeksiyon fraksiyonu, diyastolik disfonksiyon

SUMMARY

Preserved ejection fraction (PEF) heart failure (HF) patients are approximately half of symptomatic HF patients. Left ventricular concentric remodeling is occurred in PEF-HF and end diastolic volume of left ventricle is not increased enough relative to stroke volume. Left ventricular filling dynamics, left atrial size and mitral annular motion are important to reveal diastolic dysfunction by echocardiography. Clinical evaluation, echocardiography and supportive biomarkers (B-type and variant natriuretic peptide) are required to be dealt together. PEF-HF patients are at high risk for mortality risk and hospitalization such as patients with low EF-HF. As stated in HF guidelines in PEF-HF, up to now nothing has been shown to reduce morbidity and mortality in the treatment of PEF-HF.

Keywords: Heart failure, ejection fraction, diastolic dysfunction

Kalp yetersizliği (KY) progresif bir hastalık olup yaşlanma süreciyle de çok yakın ilişki göstermektedir. Yaşlanmaya bağlı oluşan progresif değişiklikler ve kardiyovasküler hastalık gelişimi ve yaşlanmayla artan KY sıklığı Şekil 1'de görülmektedir (1,2). Semptomatik KY olan hastaların yaklaşık yarısında ejeksiyon fraksiyonu (EF)'nin korunmuş olduğunu biliyoruz. Bu hastaların da çoğunluğunu hipertansiyon öyküsü mevcut obezite ve diğer komorbiditeleri olan yaşlı kadınlar oluşturmaktadır. EF korunmuş ve hatta normal sınırlarda olan semptomatik KY olgularında tanıdan zaman zaman zorluklar yaşandığını görüyoruz.

KY; dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak oksijen sunumunun normal dolun basınçlarına rağmen (veya sadece artmış dolun basınçlarında) oluşmasına yol açan kardiyak yapısal veya işlevsel bozukluktur (3). Bu, genellikle sistolik ventrikül işlev bozukluğuna yol açan miyokard hastalığıdır. Ancak, ventrikül diyastolik işlev bozukluğu, kalp kapakları, perikard, endokard, kalp ritim ve ileti anormallikleri de KY'ye neden olabilmektedir (ve birden fazla bozukluk birarada görülebilir). Altta yatan kardiyak sorunun belirlenmesi terapötik nedenlerle de büyük önem taşır, çünkü nedeni bilinen bir patoloji kesin bir tedaviye yönlendirir (kapak hastalıkları için kalp kapak cerrahisi, sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu için özgül tedavi verilmesi gibi).

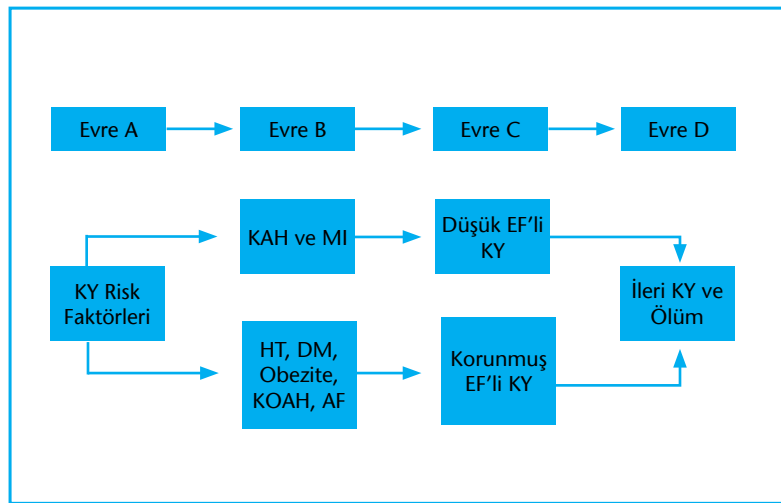
Bu sendrom yaşlanan popülasyonlarda dünya genelinde yaygınlaşma göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde KY yetişkinlerde yaklaşık %1-2 oranında görülürken, 70 yaş ve üzeri kişilerde \geq %10 oranında görülmekte-

dir. KY birçok hastalığın patofizyolojik yolağının ortak son noktasıdır (4).

KALP YETERSİZLİĞİ TANIMI

2013 ACCF/AHA Kalp Yetersizliği ve 2012 ESC Kalp Yetersizliği kılavuzlarına göre KY pompa fonksiyonuna bağlı olarak klinik iki gruba ayrılmaktadır (3,5). Tipik olarak ekokardiyografi ile kolayca değerlendirilebilen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ölçümü sınıflandırmada temeldir.

Birçok büyük çalışmada yer alan KY hastası düşük EF'li olup SVEF \leq %35-40'tır [bu yüzden bunlara düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) denilmektedir]. Ancak, tüm KY hastalarının yaklaşık yarısında EF normal sınırlardadır [bu yüzden bunlara korunmuş EF'li KY (KEF-KY) denilmektedir] (6). KEF-KY farklı EF cut-off değerlerine göre ve bazı diğer tanı kriterlerine göre tanımlanmıştır. Tablo 1'de KY'nin tanımlanması, sınıflandırması ve tanı kriterleri açısından Avrupa ve Amerika kılavuzlarının farkları yer almaktadır. ACC/AHA kılavuzu KY'nin progresyonu ve zaman içinde kötüleşmesini ele alan derecelendirme sistemi ve altta yatan nedenlere yönelik erken tanıyı ele alan bir yaklaşım temelidir. KY tanısı dispne ve ödem periyodunu takiben semptomatik hale gelen hastalarda genellikle konulmaktadır (7). Ancak çoğu zaman KY koroner arter hastalığı, diyabet, hipertansiyon veya kapak hastalığı gibi diğer durumların neticesinde oluşmaktadır (4,8). KY çoğu zaman bu hastalıkların son ve fatal noktasıdır.



Şekil 1. Kalp yetersizliği gelişim evreleri.

Tablo 1. Kalp yetersizliği tanımı, sınıflandırması ve KEF-KY tanısı açısından ESC ve ACCF/AHA Kılavuzlarının farkları

	2012 ESC Kılavuzu	2013 ACCF/AHA Kılavuzu
Kalp yetersizliği tanımı	Normal dolum basınçlarına rağmen (veya sadece artmış dolum basınçları pahasına), kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde oksijen sunamamasına yol açan, kardiyak yapısız veya işlevsel bozukluk şeklinde tanımlanabilir	Ventriküller dolu veya ejeksiyon ile ilgili herhangi bir yapısız veya fonksiyonel bozuklukla sonuçlanan kompleks klinik sendromdur
Kalp yetersizliği sınıflandırması	DEF-KY <ul style="list-style-type: none"> • Semptomlar • Bulgular • Azalmış SVEF (SVEF < %45) KEF-KY <ul style="list-style-type: none"> • Semptomlar • Bulgular • Normal veya hafif azalmış SVEF ve dilate olmamış sol ventrikül • İlgili yapısız ve/veya fonksiyonel kalp hastalığı 	Evre A <ul style="list-style-type: none"> • Kalp yetersizliği açısından yüksek riskli ancak henüz yapısız kalp hastalığının bulgusu veya semptomu yok Evre B <ul style="list-style-type: none"> • Yapısız kalp hastalığı var ancak semptom veya bulgu yok Evre C <ul style="list-style-type: none"> • Yapısız kalp hastalığı ile birlikte o an veya daha önceden kalp yetersizliği semptomları olması • DEF-KY (SVEF \leq %40) • KEF-KY Evre D <ul style="list-style-type: none"> • Refrakter kalp yetersizliği
KEF-KY tanısı	Aşağıdaki 4 durumun bulunması: <ul style="list-style-type: none"> • Tipik kalp yetersizliği semptomu • Tipik kalp yetersizliği bulguları • İlgili yapısız kalp hastalığı ve/veya diyastolik disfonksiyon <ul style="list-style-type: none"> Erkeklerde SVKI > 115 g/m² Kadınlarda SVKI > 95 g/m² E/E \geq 8 Ortalama E' < 9 cm/s SAVI > 34 mL/m² • Korunmuş SVEF ve dilate olmayan sol ventrikül <ul style="list-style-type: none"> EF \geq %45 SVEDDI < 29 mm² SVEDVI < 97 mL/m² 	Evre C kalp yetersizliği <ul style="list-style-type: none"> • Bilinen yapısız kalp hastalığı • Tipik semptom ve bulgular • Korunmuş SVEF <ul style="list-style-type: none"> • SVEF \geq %50 (KEF-KY) • SVEF %41-50 (Borderline KEF-KY)

Evre A; klinik olarak KY gelişimi açısından yüksek riskli hastalardır (örn. hipertansiyon, diyabet, dislipidemi gibi) ancak saptanabilir bir yapısal kalp hastalığı yoktur.

Evre B’de saptanabilir bir yapısal kalp hastalığı vardır (örn. sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül disfonksiyonu) ancak KY’nin klinik semptom ve bulguları yoktur.

Evre C’de daha önceden KY kliniği bulunan veya o anda saptanmış olan hastalardır.

Evre D hastaları ise son dönem refrakter KY hastalardır.

ESC kılavuzu ise KEF-KY ve DEF-KY şeklindeki iki temel KY sendromu arasındaki farkı ele almaktadır. Bu sendromlar patofizyolojileri, epidemiyolojik özellikleri ve etyolojik profilleri açısından farklılık göstermektedir (9,10). Korunmuş EF’li hastalar daha yaşlı, genellikle kadın ve daha obez olmaktadır. Bu hastalar daha az sıklıkta koroner arter hastalığına sahiptirler ancak hipertansiyon ve atriyal fibrilasyon hikayeleri sıktır (11). Geçmişte, korunmuş EF’li hastalar diyastolik KY şeklinde tanımlanmış olup özelliği tedavi hedefi bulunmamaktadır (12).

PATOFİZYOLOJİ

DEF-KY’de eksantrik remodelling olmakta ve sol ventrikül dilatasyonu ile düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda bile uygun atım hacmi sağlanmaktadır. Bu eksantrik remodelling iskemik olaylarla ilişkilidir (13). Buna karşılık KEF-KY’de konsantrik remodeling olmakta ve sol ventrikül end diyastolik hacminde atım hacmine göre göreceli artış olmamaktadır (14,15). Böylece yüksek sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda kardiyak out-put’un devamlılığı sağlanmaktadır. Bu nedenle düşük EF-KY’de sol ventrikül elastisitesi (hacim ve basınç arası ilişki) azalmakta iken, arteryel elastisite artmaktadır. KEF-KY’de ise sol ventrikül ve arteryel elastisite artmaktadır.

Bu sayede DEF-KY’de arteryel vazodilatasyon sol ventrikül sistolik performansını artırırken, KEF-KY’de böyle olmaz (16,17). DEF-KY’de ACE inhibitörleri, beta-blokerler, aldosteron antagonistleri ve diğer tedavi seçeneklerini de içine alan çeşitli tedavi yöntemleri geliştirilmiş olup prognozu iyi yönde etkilemektedir (18-25). Ancak bu tedavi yöntemlerinin hiçbirinin KEF-KY’de etkileri gösterilememiştir (26,27).

TANI

KEF-KY tanısı DEF-KY tanısı koymaktan çok daha zordur çünkü bir dışlama tanısıdır (11,28). Klinik

değerlendirme, ekokardiyografi ve destekleyici biyomarkerların (B tip natriüretik peptidler ve varyantları) birlikte ele alınması gerekmektedir. KY’nin nonspesifik semptom ve bulguları olması dolayısıyla KEF-KY çalışmalarında hasta profilleri klinik çalışmalarda farklılık göstermektedir (29,30). Kronik akciğer hastalığı olan obez hastaların sıklığı KEF-KY hasta grubunda sık bulunmaktadır ve bu hastalar daha çok yaşlı, kilolu kadın hastalardan oluşmaktadır. KY tanısı daha çok objektif olan hem sistolik hem de diyastolik kardiyak disfonksiyona dayanmalıdır (11).

Ekokardiyografi KY tanısında asıl kullanılan tanı aracı olup, etyolojiyi tanımlamada ve eksantrik remodelingi ortaya koymada etkilidir. Ayrıca çeşitli farmakolojik müdahalelerin remodeling üzerine etkisini de ortaya koymada geniş kullanım alanı bulmaktadır.

Diyastolik disfonksiyonu ortaya koymada ekokardiyografik olarak sol ventrikül doluş dinamiği, mitral anüler hareket ve sol atriyum boyutu önemlidir. Artmış bir E/E’ oranı ve artmış sol atriyum boyutu KEF-KY’yi tanımlamada şimdiye kadar bilinen en iyi diyastolik ölçümlerdir. Dahası, birçok hastada diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesi önemli prognostik bilgi sağlamaktadır. Doppler ölçümleriyle kombinasyonda mitral kan akımı temelli dört diyastolik disfonksiyon evresi tanımlanmıştır (Tablo 2). KY hastalarında diyastolik disfonksiyon evresi mortaliteyi öngörmede EF’den daha güçlü bir parametredir (31). En ileri diyastolik disfonksiyon evresi KY ve koroner arter hastalığı olan bir hastada dört kat artmış bir ölüm riski demektir (32).

PROGNOZ

DEF-KY ve KEF-KY ayırımı çok önemlidir. Çünkü KEF-KY hastalarının prognozu DEF-KY hastalarına göre daha iyi olmaktadır (33). Birçok KEF-KY çalışmasında (örn. DIG-PEF, CHARM-preserved, I-PRESERVE) hastalığın doğal seyrini değiştirecek ve prognozu etkileyecek tedavi yaklaşımı tespit edilememiştir (26,27,34). Campbell ve arkadaşları KEF-KY hastalarını benzer yaş grupları, cinsiyet dağılımı ve komorbiditeleri (hipertansiyon, diyabet, anjina pektoris, atriyal fibrilasyon) açısından incelemişler ve bu hastaların DEF-KY hastaları gibi ölüm ve KY nedenli hastaneye yatış açısından yüksek riskli olduklarını göstermişlerdir (35). Ancak altta yatan patolojinin ne olduğu konusu hala belirsizdir.

Yapılan KEF-KY çalışmalarında N terminal pro-BNP düzeyleri sol ventrikül kitlesiyle yakından ilişkili bulun-

Tablo 2. Diyastolik disfonksiyon evrelemesi

	E/A	Deselerasyon Zamanı	E'/A'	Valsalva ile E/A
Evre 0 (normal doluş)	> 1, < 2	> 150 msn	> 1	Değişim yok
Evre 1 (relaksasyon azalması)	< 1	> 230 msn	< 1	Değişim yok
Evre 2 (psödonormalizasyon)	> 1, < 2	> 150 msn	< 1	Azalı
Evre 3 (restriktif doluş)	> 1.5	< 150 msn	< 1	Reversiblda: Azalı İrreversiblda: Değişmez

muştur. Yine bu çalışmalarda bunun sonucu olarak N terminal pro-BNP'nin prognostik olarak önemi vurgulanmaktadır (36). N terminal pro-BNP değerinin < 300 olması özellikle akut KY'yi dışlamada kullanılan önemli bir parametre olmaya devam etmektedir

TEDAVİ

KY kılavuzlarında da belirtildiği üzere KEF-KY'de; şu ana kadar morbidite ve mortaliteyi azaltan herhangi bir tedavi gösterilememiştir (1). DEF-KY'de olduğu gibi KEF-KY'de de diüretikler sodyum ve tuz tutulumunu azaltarak ödem ve nefes darlığı semptomlarında iyileşme sağlamaktadır. Hipertansiyon ve miyokardiyal iskemi tedavisinin uygun hale getirilmesi ve yine atriyal fibrilasyonda ventrikül hız kontrolünün sağlanması tedavide çok önemli basamaklardır (37). Bu amaçla nondihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri tercih edilebilir. Hız kontrolünde başarı sağlanamazsa uygun dozda beta-blokerler verilmelidir. Bu ilaçlar kullanılmıyorsa veya etkili değilse digoksin sol ventrikül fonksiyonları korunmuş olan hastalarda hız kontrolü sağlamak için verilebilir. Sinüs ritminin idame ettirilmesi bu hastalarda daha önemlidir. Mümkün olmadığı durumlarda hız kontrolü yapılması ve antikoagülan tedavi uygulanması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. 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. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-847.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93: 1137-46.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 147-239.
4. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 317-27.
5. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 76-84.
6. Lee DS, Gona P, Vasan RS, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation* 2009; 119: 3070-7.
7. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006; 296: 2209-16.
8. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355: 251-9.
9. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, et al. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 18-28.
10. Lenzen MJ, Scholte OP, Reimer WJ, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the Euro Heart Failure Survey. *Eur Heart J* 2004; 25: 1214-20.
11. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 2539-50.
12. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 768-77.

13. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-72.
14. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1733-40.
15. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007-18.
16. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Cardiol Clin* 2011; 29: 447-59.
17. Little WC, Cheng CP. Left ventricular-arterial coupling in conscious dogs. *Am J Physiol* 1991; 261: H70-H76.
18. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
19. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
20. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1295-302.
21. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
22. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
23. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11-21.
24. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
25. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-85.
26. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-81.
27. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006; 114: 397-403.
28. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011; 32: 670-9.
29. Paulus WJ, van Ballegoij JJ. Treatment of heart failure with normal ejection fraction: an inconvenient truth. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 526-37.
30. Maeder MT, Kaye DM. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 905-18.
31. Little WC, Oh JK. Echocardiographic evaluation of diastolic function can be used to guide clinical care. *Circulation* 2009; 120: 802-9.
32. Somaratne JB, Whalley GA, Poppe KK, et al. Pseudonormal mitral filling is associated with similarly poor prognosis as restrictive filling in patients with heart failure and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 494-8.
33. Meta-analysis global group in chronic heart failure (MAG-GIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012; 33: 1750-7.
34. McMurray JJ, Carson PE, Komajda M, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 149-56.
35. Campbell TR, Jhund PS, Castagno D, et al. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-Preserved, and I-PRESERVE? *J Am Coll Cardiol* 2012; 23: 2349-56.
36. Komajda M, Carson PE, Hetzel S, et al. Factors associated with outcome in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE). *Circ Heart Fail* 2011; 4: 27-35.
37. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology.