INSUFICIENȚA CARDIACĂ CU FRACȚIE DE EJECȚIE PĂSTRATĂ. ENIGMA TERAPEUTICĂ

CRISTINA MIHAELA CHIRCU[1], IOAN MANIȚIU[2], MINODORA TEODORU[3], ANDRA BEBEȘELEA[4], NICOLETA CĂLUȚIU[5]

[1]Doctorand Universitatea „Lucian Blaga" din Sibiu, [2,3]Universitatea „Lucian Blaga" din Sibiu, [4]Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu, [5]Spitalul Municipal Onești

Cuvinte cheie: *insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă diastolică, insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată, insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă, tratamentul insuficienței cardiace*

Rezumat: *Prevalența insuficienței cardiace cu fracție de ejecție păstrată (ICFEp) este în creștere odată cu îmbătrânirea populației, iar ratele morbidității și mortalității sunt comparabile cu cele ale insuficienței cardiace cu fracție de ejecție redusă (ICFEr). Literatura recentă pune accent pe fiziopatologia care stă la baza acestei boli și sugerează faptul că multe mecanisme sunt implicate în generarea fenotipului, cum ar fi relaxarea anormală și cuplarea ventriculo-vasculară, incompetența cronotropică, suprasarcină de volum, redistribuirea și / sau disfuncția endotelială. În prezent, nu există tratamente dovedite clinic a fi capabile de a scădea morbiditatea și mortalitatea la această populație; cu toate acestea, se poate să existe o strategie nouă de tratament multidisciplinar și pe mai multe trepte, care poate fi studiată pentru a aborda această boală complexă care încorporează terapii farmacologice și nefarmacologice. Tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă și cu funcția ventriculară stângă (VS) păstrată nu este bine stabilit și rămâne în mare parte empiric. Lipsa studiilor mari, controlate placebo în acest domeniu pare a se datora faptului că anchetatorii se concentrează în principal asupra disfuncției sistolice, care a fost pentru multă vreme percepută ca singurul mecanism cauzal al insuficienței cardiace, și, de asemenea, din cauza ambiguității definiției insuficienței cardiace diastolice.*

Keywords: *heart failure, diastolic heart failure HFPEF - heart failure preserved ejection fraction, HFREF - heart failure reduced ejection fraction, heart failure treatment*

Abstract: *Heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF) is increasing in prevalence with the aging of the population, and morbidity and mortality rates are comparable to that of heart failure with reduced ejection fraction (HFREF). Recent literature focusing on the pathophysiology underlying this disease suggests that multiple mechanisms are involved in the generation of the phenotype, such as abnormal relaxation and ventricular-vascular coupling, chronotropic incompetence, volume overload and endothelial dysfunction. Currently, no clinically proven treatments are shown to decrease morbidity and mortality in this population; however, there may be a novel multidisciplinary and multistage treatment strategy that can be studied to address this complex disease which incorporates pharmacologic and non-pharmacologic therapeutics. The treatment of patients with heart failure and preserved left ventricular (LV) function is not well established and remains mostly empirical. The lack of large placebo-controlled trials in this field seems to be due to the fact that investigators mainly focus on systolic dysfunction, which was for a long while perceived as the only causative mechanism of heart failure, and also because of the ambiguity of the definition of diastolic heart failure (DHF).*

ICFEp constituie aproape jumătate din totalitatea pacienților cu insuficiență cardiacă (IC) și este asociată cu o morbiditate și mortalitate ridicată.(1) Acest fenotip este principala formă de IC în rândul persoanelor vârstnice, femeilor și în rândul celor cu un istoric de hipertensiune arterială sau diabet. Pacienții cu ICFEp au remodelare concentrică de ventricul stâng (VS) cu un volum telediastolic normal al VS, anomalii de relaxare activă și creșterea rigidității ventriculare pasive.(2-3) În multe studii, efectele inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)(4), β-blocantelor(5) și inhibitorilor receptorilor angiotensinei (BRA)(5) au fost evaluate în ICFEr, dar doar câteva studii au evaluat în mod specific aceiași compuși la pacienții cu ICFEp. Tratamentul farmacologic al pacienților ICFEp are ca scop reducerea tensiunii arteriale, promovarea regresiei hipertrofiei VS, prevenirea tahicardiei, tratarea simptomelor congestive și menținerea contracției atriale.(6)

În plus, intervențiile nefarmacologice, cum ar fi dieta și exercițiile fizice s-au demonstrat a fi promițătoare, în investigațiile clinice mici, timpurii. Identificarea factorilor responsabili pentru ICFEp este crucială pentru procesul terapeutic, pentru că doar o mică parte din pacienții cu simptomatologie de insuficiență cardiacă și funcție VS păstrată nu au nici o patologie cardiacă subiacentă identificabilă.(7) Boli care sunt cunoscute că duc la deteriorarea funcției diastolice includ hipertensiunea arterială, bolile coronariene, diabetul, obezitatea, stenoza aortică, fibrilația atrială, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă și cardiomiopatia nonobstructivă, cardiomiopatiile restrictive (de exemplu, amiloidoza, sarcoidoza și hemocromatoza).(8)

Dieta și stilul de viață la pacienții cu ICFEp

Identificarea și tratamentul altor comorbidități asociate care agravează direct sau indirect funcția diastolică, cum ar fi hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, hipercolesterolemia sunt importante în reducerea riscului de ICFEp ulterior.(9,10)

Scăderea în greutate: exercițiile fizice ajută la obținerea și menținerea unei greutăți sănătoase și controlul diabetului, colesterolului și hipertensiunii arteriale.(10)

[1]Autor corespondent: Cristina Mihaela Chircu, B-dul Corneliu Coposu, Nr. 2-4, Sibiu, România, E-mail: cristinamihaela.chircu@yahoo.com, Tel: +40743 066970
Articol intrat în redacție în 12.09.2014 și acceptat spre publicare în 03.11.2014
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Decembrie 2014;2(4):71-74

Studii clinice randomizate cu aport redus de sare și dietă cu restricție de lichide au arătat că după o perioadă de 6 luni de dietă prescrisă individual cu restricție de sare și lichide, pacienții cu IC ușoară până la moderată au prezentat îmbunătățiri clinice cu absența edemului și fatigabilității, ceea ce duce la o îmbunătățire a clasei funcționale NYHA (New York Heart Association) și la creșterea calității vieții.(10)

Renunțarea la fumat: fumatul este un factor de risc major pentru IC. Nu există studii prospective care să fi evaluat efectele renunțării la fumat la pacienții cu IC. Date observaționale susțin asocierea dintre continuarea fumatului și creșterea mortalității IC și ratele de spitalizări, comparativ cu nefumătorii, persoanele care au renunțat recent la fumat și persoanele care au renunțat la fumat de mai mult timp.(11,12)

Alcoolul poate avea un efect inotrop negativ și poate fi asociat cu o creștere a tensiunii arteriale.(11) Consumul de alcool trebuie să se limiteze la 10 - 20 g / zi (1-2 pahare de vin / zi).

Tratamentul farmacologic

- **Trialuri de IC în ICFEp**

Nici o terapie farmacologică nu a fost demonstrată a fi capabilă de a reduce mortalitatea și morbiditatea la pacienții ICFEp. În multe studii mari, randomizate, controlate clinic, cercetătorii au evaluat efectele benefice ale IECA, β-blocantelor și blocanților receptorilor de angiotensină (BRA) la pacienții cu ICFEr, dar aceste efecte nu au fost stabilite la pacienții cu ICFEp.

Două studii pe scară largă la pacienții cu ICFEp au raportat rezultatele lor dezamăgitoare: în trialul CHARM Preserved, unde BRA (Candesartanul) a produs o reducere modestă a spitalizării pentru IC, dar nu a avut nici un efect asupra mortalității (13); în PEP-CHF, inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), unde perindoprilul a avut efecte similare.(14)

În trialul I-PRESERVE, pacienții cu ICFEp au primit irbesartan sau placebo și nu s-a demonstrat nici o scădere a mortalității sau scăderea spitalizării pentru cauze cardiovasculare.(14)

Două alte studii au arătat un efect pozitiv la enalapril pe îmbunătățirea simptomatologiei pacienților cu ICFEp. Unul a fost realizat cu un grup de pacienți vârstnici cu infarct miocardic în antecedente, iar unul a fost o subanaliză a trialurilor utilizării vasodilatatoarelor în insuficiența cardiacă. Dimpotrivă, nici un efect pozitiv al enalaprilului nu a fost prezentat în subanaliza a celor 50 de pacienți în trialul de consens.(13)

Antagoniști de aldosteron reduc fibroza miocardică.(15) În plus, antagoniștii de aldosteron scad tensiunea arterială și afectează în mod direct relaxarea miocardică, lucru care este de asemenea util în tratamentul disfuncției diastolice VS la pacienții ICFEp. În trialurile în desfășurare de **Tratament al ICFEp cu un Antagonist de Aldosteron** (TOPCAT) și **Aldosteron în IC diastolică** (ALDO-DHF), rolul spironolactonei comparativ cu placebo este studiat pentru a elucida dacă o strategie de intervenție anti-fibrotic este adecvată pentru a îmbunătăți rezultatul în ICFEp.(15)

Reducerea frecvenței cardiace și prevenirea tahicardiei cu tratament β-blocant are multiple avantaje asupra funcției diastolice, inclusiv prelungirea diastolei și a timpului de umplere VS și ameliorarea ischemiei. În plus, β-blocantele au demonstrat beneficii în reducerea tensiunii arteriale și ischemiei miocardice, promovarea regresiei hipertrofiei VS și antagonizarea stimulării adrenergice excesive în timpul IC. β-blocantele au fost asociate cu scăderea simptomelor IC la pacienții ICFEp.(16)

Studiul Efectelor Intervenției Nebivololului asupra Rezultatelor și Reinternărilor la Seniori cu Insuficiență cardiacă (SENIORI), trialul trebuie să fie menționat întrucât acesta este primul studiu mare cu rezultat în IC, limitat la o populație de peste 70 de ani și pentru că este centrat în mod special pe un subgrup de pacienți cu o FEVS> 35%.(17) Studiul SENIORS a arătat că tratamentul cu β-blocantul Nebivolol a scăzut morbiditatea cardiovasculară și că acest efect nu diferă între pacienții cu FEVS <35% și cei cu o FEVS> 35%. Efectele favorabile ale tratamentului cu nebivolol pe remodelarea VS, cum ar fi o scădere a volumului telesistolic VS și o creștere a FEVS au fost însă limitate la pacienții care se prezintă cu o FEVS> 35%. Efectele benefice ale tratamentului cu β-blocante la pacienții mai în vârstă cu IC sunt în conformitate cu studiile anterioare cu privire la utilizarea de β-blocante în IC, cum ar fi **Studiul randomizat prospectiv de supraviețuire cumulativă cu Carvedilol** (COPERNICUS) (pacienți ≥65 ani) (18), **Studiul de Insuficiența Cardiacă cu Bisoprolol** (CIBIS II) (pacienți ≥71 ani) (19) și **Trialul Randomizat de Intervenție în Insuficiența Cardiacă Congestivă cu Metoprolol CR/XL** (MERIT-HF) (pacienți > 69 ani) (20), toate arătând o reducere a mortalității de orice cauză sau spitalizare pe motive cardiovasculare la pacienții vârstnici.(17,21)

Ivabradina este agent inhibitor al nodului sino-atrial acționează prin inhibiția canalelor If care reduce rata cardiacă atunci când este ridicată. Ea a demonstrat un beneficiu în ICFEr și cu ritm sinusal. Reducerea selectivă a ratei cardiace îmbunătățește umplerea diastolică prin prelungirea diastolei fără efecte lusitropice sau inotropice semnificative.(20)

DIG-PEF a fost un trial dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, care a evaluat efectele digoxinei asupra mortalității de orice cauză și a spitalizării la pacienții cu FEVS> 45% și cu ritm sinusal normal. Media de urmărire a pacienților a fost de 37 luni. Studiul a relevat că 23,4% dintre pacienții ICFEp au murit în timpul monitorizării din cauze cardiovasculare (70%) și cauze non-cardiovasculare (30%). Studiul a sugerat că digoxina a redus spitalizarea în primele 24 luni de tratament, dar că aceasta nu a avut nici un efect asupra mortalității.(23)

Blocantele canalelor de calciu s-au dovedit că accelerează relaxarea ventriculară la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică și au fost descrise că ar îmbunătăți în mod direct funcția diastolică a VS prin scăderea concentrației calciului citoplasmatic al miocitelor cardiace.(23)

Restricția aportului de sodiu și administrarea de diuretice poate fi benefică prin reducerea presiunilor ventriculare de umplere a VS. Acestea sunt de asemenea utile în tratarea hipertensiunii arteriale, care este un declanșator comun pentru agravarea ICFEp. În trialul de **Insuficiență Cardiacă Diastolică Hong Kong**, diureticele singure par a fi eficiente în reducerea simptomelor și îmbunătățirea calității vieții pacienților cu ICFEp.(23)

În studiul japonez de IC diastolică (J-DHF) este studiată eficacitatea β-blocantelor și în studiul RELAX cu Sildenafil (inhibitor de fosfodiesterază-5) este studiat îmbunătățirea statusului clinic și capacității de efort la pacienții cu ICFEp.(23)

S-a constatat că statinele ar putea îmbunătăți supraviețuirea pacienților cu IC distolică.(24) Utilizarea statinelor trebuie explorată în continuare datorită abilitățile lor de a preveni fibroza miocardică și hipertrofia și creșterea distensibilității arteriale prin îmbunătățirea funcției endoteliale, ceea ce poate conduce indirect la îmbunătățirea funcției diastolice.(24)

Ancheta Euro Heart pe insuficiența cardiacă a fost efectuată între 2000 și 2001 și a analizat 10701 de cazuri de pacienți externați sau decedați, diagnosticați cu insuficiență cardiacă. Ancheta a arătat că tratamentul cu IECA, betablocante, statine, digitală sau spironolactonă nu a produs o diferență

semnificativă a mortalității de orice cauză între pacienții cu disfuncție sistolică sau la cei cu funcție sistolică de VS păstrată. Primele trei clase de medicamente au influențat pozitiv mortalitatea și glicozidele au influențat negativ mortalitatea.(25)

5-Metil-2-(1-piperazinil) benzensulfonic (MCC-135) este un compus care acționează asupra reticulului sarcoplasmic prin potențarea absorbției calciului și reducerea pierderii acestuia din reticul. Acesta exercită un efect lusitropic după cum a fost confirmat în studiile pe animale. Compusul este acum studiat pe om. Alte abordări sunt testate pe animale. N-metiletanolamina a fost studiată pe șobolan cu IC diastolică; acest compus a împiedicat rigidizarea miocardică prin inhibarea activității fosfolipazei D, ceea ce duce la scăderea sintezei de colagen. Transferul de gene adenovirale ale reticulului sarcoplasmic Ca2+-ATPaza la șobolani senescenți a dus la îmbunătățirea parametrilor hemodinamici ai funcției diastolice: timp constant de relaxare isovolumică și viteza maximă de scădere de presiune.(26,27,28,29)

- **Perspective viitoare**

Sildenafilul - inhibitor de fosfodiesterază 5 (PDE-5), care vizează, de asemenea, derigidizarea ventriculo-arterială și vasele sanguine pulmonare, în prezent este în curs de testare ca un tratament pentru ICFEp în trialul NIH RELAX (inhibarea Phosphodiesterazei-5 pentru a îmbunătăți starea clinică și capacitatea de efort în insuficiența cardiacă diastolică).

Agenți noi care vizează calitatea sau cantitatea de proteine extracelulare cum este colagenul, metaloproteinaze de matrice și produși avansați de fază terminală de glicare par promițătoare și studiile umane curând vor fi în curs de desfășurare.

Studii recente au demonstrat că o mare parte din creșterea în rigiditatea diastolică a miocitelor este legată de schimbări în starea izoenzimei și / sau statusul de fosforilare a macromoleculei sarcomerice titin, astfel noi mici molecule inhibitorii sau activatorii pot fi proiectate pentru a influența direct rigiditatea miocitelor.(30) Ranolazina, agent antianginos, un inhibitor tardiv de canal de sodiu a fost demonstrat recent că reduce concentrația de calciu diastolic și creșterile diastolice tensionale dependente de frecvență în miocite izolate de iepure și de miocard de la oameni cu IC.(30) Cu toate acestea, rolul încărcării diastolice cu calciu la pacienți cu ICFEp rămâne controversată, iar studiile clinice prospective sunt necesare în mod clar înainte ca agenții activi de membrană, cum ar fi ranolazina să fie recomandați pentru tratarea pacienților cu ICFEP. Rolul ratei cardiace rămâne nerezolvat cu mai multe studii care arată că incompetența cronotropică este puternic asociată cu o incapacitate de efort mai severă (30), în timp ce înțelepciunea convențională afirmă că rata cardiacă ar trebui să fie încetinită. Viitorul trial RESET (restaurarea Competenței Cronotropice în ICFEp) va testa efectele frecvenței atriale adaptive la pacienții cu ICFEp și incompetență cronotropică, punând într-o nouă lumină problema. Dissincronismul mecanic sistolic și diastolic este frecvent în ICFEp, chiar și cu un complex QRS îngust, dar rămâne necunoscut dacă terapia de resincronizare va fi vreodată aplicabilă acestor pacienți sau dacă această formă de dissincronism va putea fi resincronizată eficient sau nu.

Capacitatea reziduală de efort este în mod clar anormală în ICFEp și agenți care refac mediul celular normal sau îmbunătățesc echilibrul aprovizionării cu energie prin afectarea fluxului de adenozin trifosfat (30) poate oferi în cele din urmă terapii mai precise în viitor.

Tratamentul bolii de bază. Când cauza ICFEp este ischemia, tratamentul farmacologic standard ar fi utilizarea de nitrați, blocante ale canalelor de calciu și β-blocante. Cu toate acestea, atât o tehnică intervențională, coronarografia, cât și chirurgia de bypass arterio-coronarian trebuie luate în considerare la anumiți pacienți cu IC și boală coronariană. Utilizarea lor va duce la rezultate mai bune, la costuri mai mici și la îmbunătățirea calității vieții.(23)

În cazul în care cauza ICFEp este boala cardiacă valvulară (de obicei, stenoză aortică), înlocuirea valvei aortice este obligatorie. Înlocuirea sau repararea chirurgicală a valvelor ameliorează simptomele și îmbunătățește calitatea vieții în ICFEp.(23) Ameliorarea poate fi treptată, în paralel cu remodelarea inimii și regresia HVS după corectarea condițiilor care duc la creșterea presarcinii.

Concluzii:

ICFEp este un sindrom frecvent și având în vedere epidemiologia acestei boli va continua să crească în prevalență. Deși inițial a existat o ezitare în recunoașterea entității acestei boli este acum recunoscut faptul că aproximativ jumătate din toți pacienții cu IC au ICFEp, iar sindromul este asociat cu o rată de morbiditate și mortalitate care se potrivește cu cea a ICFEr. Au fost stabilite liniile directoare pentru asistarea medicilor și cercetătorilor pentru o definire mai bună și diagnosticarea ICFEp. În prezent, există puține tratamente eficiente cunoscute disponibile pentru această tulburare multifactorială și complexă. Un tratament eficient pentru IC diastolică nu a fost stabilit. Prin urmare, nici o concluzie cu privire la tratamentul pacienților cu IC diastolică nu pot fi obținute de la acestea. Noi metode de înțelegere a mecanismelor care stau la baza acestei boli, precum și strategii alternative de tratament, cum ar fi tratarea comorbidităților cu o abordare multidisciplinară, ar putea fi cheia pentru a ajunge la deslușirea acestei enigme.

Notă:

„Cercetări realizate în cadrul proiectului POSDRU/CPP107/DMI1.5/S/76851 cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007 – 2013”.

REFERINȚE

1. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. JAMA 2006;296:2209-2216.
2. Brucks S, Little WC, Chao T, et al. Contribution of left ventricular diastolic dysfunction to heart failure regardless of ejection fraction. Am J Cardiol 2005;95:603-606.
3. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? Circulation 2001;104:779-782.
4. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. JAMA 1995;273:1450-1456.
5. 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;283:1295-1302.
6. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. Circulation 2002;105:1503-1508.
7. Hunt S, Abraham W, Chin M, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult —Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

(Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. Circulation 2005;112:1825-1852.
8. Kitzman D, Little W, Brubaker B, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure JAMA 2002;288:2144-2150.
9. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. Circulation 2001;104:2996-3007.
10. Desai A, Fang JC. Heart failure with preserved ejection fraction: hypertension, diabetes, obesity/sleep apnea, and hypertrophic and infiltrative cardiomyopathy. Heart Fail Clin 2008;4:87-97.
11. Susic D, Frohlich ED. Optimal treatment of hypertension with diastolic heart failure. Heart Fail Clin 2008;4:117-124.
12. Suskin N, Sheth T, Negassa A, et al. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2001;37:1677-1682.
13. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J 2006;27:2338-2345.
14. 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;362:777-781.
15. Brilla CG, Funck RC, Rupp H: Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. Circulation 2000;102:1388-1393.
16. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. Circulation 2005;112:e154–e235.
17. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005;26:215-225.
18. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. Circulation 2002;106:2194-2199.
19. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBISII): a randomised trial. Lancet 1999;353:9-13.
20. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001-2007.
21. Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Massie BM, et al. A comparative analysis of the results from 4 trials of beta-blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, and COPERNICUS. J Card Fail 2003;9:354-363.
22. Komajda M, Lam C. Heart failure with preserved ejection fraction:a clinical dilemma. European Heart Journal 2014;35:1022-1032
23. Hamdani N, Paulus WJ. Treatment of Heart Failure With Normal Ejection Fraction Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine 2011;13:26-34.
24. Lenzen M, Scholte op Reimer W, Boersma E, et al.Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. Eur Heart J 2004;25:1214-1220.
25. Fukuta H, Sane D, Brucks S, et al. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure. Circulation 2005;112:357-363.
26. Satoch N, Sato T, Shimada M. Lusitropic effect of MCC-135 is associated with in sarcoplasmic reticulum function in ventricular muscles of rats with diabetic cardiomyopathy. J PET 2001;298:1161-1166.
27. Zile M, Gaasch W, Little W. A phase II, double blind, randomized, placebo-controlled, dose comparative study of the efficacy, tolerability, and safety of MCC-135 in subjects with chronic heart failure, NYHA class II/III (MCC-135-GO1 study): rationale and design. J Card Fail 2004;10:193-199.
28. Yamamoto K, Takahashi Y, Mano T, et al. N-Methylethanolamine attenuates cardiac fi brosis and improves diastolic function: inhibition of phospholipase D as a possible mechanism. Eur Heart J 2004;25:1221-1229.
29. Schmidt U, del Monte F, Miyamoto M, et al. Restoration of diastolic function in senescent rat hearts through adenoviral gene transfer of sarcoplasmic reticulum Ca2-ATPase. Circulation 2000;101:790-796.
30. Barry A. Borlaug, Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction .Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine 2009;11:79-87.