

SRDEČNÍ SELHÁNÍ SE ZACHOVANOU EJEKČNÍ FRAKČÍ LEVÉ KOMORY

Vojtěch Melenovský, Jiří Kettner

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, Praha

Polovina pacientů hospitalizovaných pro srdeční selhání má relativně zachovanou systolickou funkci levé komory. Výskyt tohoto typu srdečního selhání stoupá a dlouhodobá prognóza je podobně nepříznivá jako u systolické dysfunkce. V „klasické“ podobě s tímto typem srdečního selhání setkáváme u starších pacientů, častěji žen, s dlouholetou anamnézou arteriální hypertenze a/nebo diabetu, kteří mají koncentrickou remodelaci či hypertrofii levé komory, zvětšenou levou síň a abnormality diastolického plnění levé komory. Přestože se jedná o časté onemocnění, patofyziologie není zcela objasněna. Mimo poruch diastolického plnění či snížení kontraktility rezervy při zátěži se při manifestaci tohoto onemocnění významně uplatňují i zvýšená tuhost arteriálního řečiště, porušená mechanická funkce levé síně a abnormální autonomní kardiovaskulární regulace. Pro klinickou prezentaci tohoto onemocnění je typická rychle se rozvíjející plicní kongesce a zvýšený systémový arteriální tlak v kombinaci s nálezem zachované ejekční frakce levé komory srdeční. Léčba akutní formy srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí spočívá v udržení adekvátní oxygenace, diuretické léčbě a především ve vasodilatační léčbě. V dlouhodobé léčbě jsou doporučována diuretika a důsledná kontrola hypertenze s upřednostněním léků, které mají vyšší potenciál navození regrese hypertrofie levé komory. Lze očekávat, že současný intenzivní výzkum patofyziologických mechanismů povede k objasnění faktorů odpovědných za manifestaci onemocnění, které by pak byly cílem specifitější, více kauzální léčby.

Klíčová slova: srdeční selhání, ejekční frakce, diastolická dysfunkce, arteriální hypertenze, hypertrofie levé komory.

HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

It has been increasingly recognized that half of patients hospitalized for heart failure has relatively preserved systolic function of the left ventricle. Prevalence of this type of heart failure is increasing and long-term prognosis is similarly dismal as in systolic dysfunction. In its typical form, this disease occurs in older patients, more in females, with long history of arterial hypertension and/or diabetes, who have concentric left ventricular hypertrophy or remodeling, dilated left atrium and abnormalities of diastolic ventricular filling. Despite so frequent, pathophysiology of this disease is not completely elucidated. Besides abnormal diastolic ventricular properties and decreased contractile reserve, other extraventricular mechanisms are equally relevant, such as increased stiffness of large arteries, abnormal mechanical function of left atrium and abnormal autonomic cardiovascular control. Clinical presentation of this condition is characterized by rapidly developing pulmonary congestion, increased systemic arterial blood pressure and preserved cardiac output and ejection fraction. Acute therapy consists of maintaining adequate oxygenation, sedation, administration of diuretics and most importantly, vasodilators. Long term care consists of handling fluid retention with diuretics and meticulous control of hypertension, preferably with drugs with proven capacity to induce regression of left ventricular hypertrophy. It can be expected that current intensive research of this condition will identify critical mechanisms responsible for the pathophysiology, which will ultimately lead to more specific and causal therapies.

Key words: heart failure, ejection fraction, diastolic dysfunction, arterial hypertension, left ventricular hypertrophy.

Interv Akut Kardiolog 2007;6:56–60

Významná část pacientů se srdečním selháním má relativně zachovanou systolickou funkci levé komory, alespoň jak lze usuzovat z hodnot klidové ejekční frakce. Registry jako je EuroHeart Failure Survey⁽¹⁾ nebo americký ADHERE⁽²⁾ potvrzují, že 46 %, respektive 51 % pacientů hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání nemá systolickou dysfunkci (EF < 40 %). Nemocniční mortalita nemocných se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí (SS-ZEF) je sice nižší, délka hospitalizace a cena za péči je stejná jako u nemocných se systolickou dysfunkcí⁽³⁾ a pětiletá mortalita je podobně vysoká (65 % vs. 68 %)⁽⁴⁾. Rozhodně se nejedná o benignější formu srdečního selhání. Retrospektivní analýzy hospitalizací na Mayo Clinic ukázaly, že výskyt tohoto typu srdečního selhání stoupá a to jak absolutně, tak ve srovnání s výskytem selhání na podkladě systolické dysfunkce. Navíc mortalita pacientů s SS-ZEF se za posledních 15 let nezměnila, v kontrastu s lepší se prognózou nemocných se systolickou dysfunkcí⁽⁴⁾. Protože celková prevalence manifestního srdečního selhání v evropské popu-

laci je odhadována na 2 %⁽⁵⁾, tento druh srdečního selhání může mít v ČR až 70–100 000 osob. V kardiocentrech a univerzitních nemocnicích se s SS-ZEF setkáváme relativně méně často, protože převážná část těchto pacientů je hospitalizována v regionálních zařízeních a je léčena častěji internistou či geriatrem, než kardiologem.

S klinickým obrazem srdečního selhání při zachované EF se můžeme setkat u významných chlopenních vad, tachyarytmie, hypertrofické kardiomyopatie, infiltrativního postižení myokardu, onemocnění perikardu, difúzní koronární ischemii či při závažné plicní hypertenzi (obrázek 1) a tyto kategorie je nutno zvážit v diferenciální diagnóze. Avšak zdaleka nejčastěji se s tímto syndromem setkáváme v „klasické“ podobě u starších pacientů, častěji žen, s dlouholetou anamnézou arteriální hypertenze a/nebo diabetu, kteří mají koncentrickou remodelaci či hypertrofii levé komory, zvětšenou levou síň a abnormality diastolického plnění LK.

MUDr. Vojtěch Melenovský, CSc.

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4
email: vojtech.melenovsky@ikem.cz

Článek přijat redakcí: 24. 2. 2007
Článek přijat po přepracování: 14. 3. 2007
Článek přijat k publikaci: 19. 3. 2007

Přestože se jedná o častou diagnózu, patofyziologie tohoto onemocnění není zcela objasněna. Akutní projevy srdečního selhání u SS-ZEF nelze vysvětlit přechodnou systolickou dysfunkcí – ejekční frakce i stupeň mitrální regurgitace jsou při prezentaci stejné jako po léčbě⁽⁶⁾. Proč tedy srdce selhává, když ejekční frakce je relativně zachovaná? Přibývá důkazů, že toto onemocnění není vysvětlitelné jen porušeným diastolickým plněním. Proto je jistý odklon od termínu „diastolické srdeční selhání“, který implikuje znalost mechanismu ve prospěch popisného termínu „srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí“⁽⁷⁾. Tento druh srdečního selhání se pravděpodobně manifestuje v důsledku několika kooperujících, částečně nezávislých faktorů (tabulka 1). Často bývají přítomny abnormální diastolické vlastnosti levé komory – zpomalená časná diastolická relaxace či zvýšená pasivní tuhost komory⁽⁸⁾. Diastolické abnormality jistě přispívají k plicní kongesci a projevům srdečního selhání, nejsou však unikátní a patognomické pro toto onemocnění. Při invazivních měřeních tlaku a objemu v LK během diastoly lze podobný stupeň diastolických abnormalit najít i u starších hypertoniků s hypertrofií LK, kteří vůbec nemají srdečního selhání⁽⁹⁾. Podobně i nález diastolické dysfunkce pomocí dopplerovské echokardiografie není diagnostický pro toto onemocnění, protože frekvence výskytu toho nálezu v populaci je asi o řád vyšší než výskyt SS-ZEF⁽¹⁰⁾.

Jaké další faktory se mohou uplatňovat? Ejekční frakce LK je velmi hrubý ukazatel kontraktálního stavu a relativně normální EF tedy nevylučuje přítomnost subklinické systolické dysfunkce⁽¹¹⁾, která se může manifestovat sníženou kontraktální rezervou během zátěže⁽¹²⁾. Pravděpodobně nejvýznamnější roli u tohoto onemocnění hrají extraventrikulární mechanizmy, jako je zvýšená arteriální tuhost a abnormální ventrikulo-vaskulární interakce⁹, abnormální autonomní kardiiovaskulární odpověď na zátěž se sníženou chronotropní a vazodilatační rezervou⁽¹²⁾ či kontraktální dysfunkce levé síně⁽¹³⁾ (tabulka 1).

Ke zvýšení cévní tuhosti dochází v důsledku ztráty elastické komponenty stěny velkých cév v důsledku stárnutí, hypertenze, diabetu či onemocnění ledvin⁽¹⁴⁾, což vytváří predispozici k srdečnímu selhání. Důsledkem cévních změn je vzestup pulzatilního zatížení srdce, což vede ke koncentrické remodelaci komory, fibróze myokardu a dynamické afterload-dependentní poruše relaxace⁽¹⁵⁾. Zvýšená tuhost cévního řečiště spolu s relativně zachovanou kontraktilitou LK má za následek zvýšenou citlivost výkonu levé komory na plnění¹⁶, což se projevuje u těchto pacientů zvýšenou labilitou systémových tlaků. Levostranná insuficience má tedy výrazně paroxysmální charakter a akutní vzestupy krevního tlaku vedou k přesunu tekutiny do nejvíce poddajného vaskulárního kompartmentu – do plicního řečiště.

Pro klinickou prezentaci akutní formy SS-ZEF je charakteristická arteriální, převážně systolická hypertenze při zachovalém či zvýšeném srdečním výdeji, výrazné zvýšení endiastolického tlaku LK a tendence k rychlému rozvoji plicní kongesci. Tento obraz dle ESC klasifikace akutního srdečního selhání⁽¹⁷⁾ odpovídá kategoriím dekompenzované srdeční selhání, srdeční selhání s plicním edémem či srdeční selhání s hypertenzní krizí. Pro diagnózu SS-ZEF svědčí přítomnost klinických známek a symptomů srdečního selhání v kombinaci s nálezem zachované ejekční frakce LK zachycené zobrazovací metodou⁽⁷⁾. K diagnóze přispívá nález dilatace levé síně⁽¹³⁾, echo-dopplerovských známek zvýšeného plicního tlaku LK odhadovaného z poměru E/E'⁽¹⁸⁾ a zvýšení hladiny BNP⁽¹⁹⁾, které však nedosahuje hodnot pozorovaných u systolické dysfunkce.

Léčba těchto akutních forem SS-ZEF spočívá v udržení adekvátní oxygenace, diuretické léčbě a především ve vazodilatační léčbě. Při výrazné dušnosti s neklidem jsou vhodné opiáty v malých bolusech (např. morfin 3 mg i. v., opakovaně). Základem léčby je podání vazodilatací jako je isosorbid-dinitrát (1–10 mg/h kontinuálně i. v.), popřípadě nitroglycerin (20–200 µg/min kontinuálně i. v.) s cílem snížení systolického tlaku o 30 mmHg během prvních patnácti minut a s návratem do dlouhodobých hodnot systémového krevního tlaku bě-

Tabulka 1. Mechanizmy odpovědné za rozvoj symptomů srdečního selhání při zachované EF

Abnormality diastolické funkce levé komory

afterload-dependentní porucha relaxace⁽¹⁵⁾

vyšší diastolická tuhost komory^(8, 9, 30)

Abnormality systoly

subklinická systolická dysfunkce^(11, 12)

Extraventrikulární mechanizmy

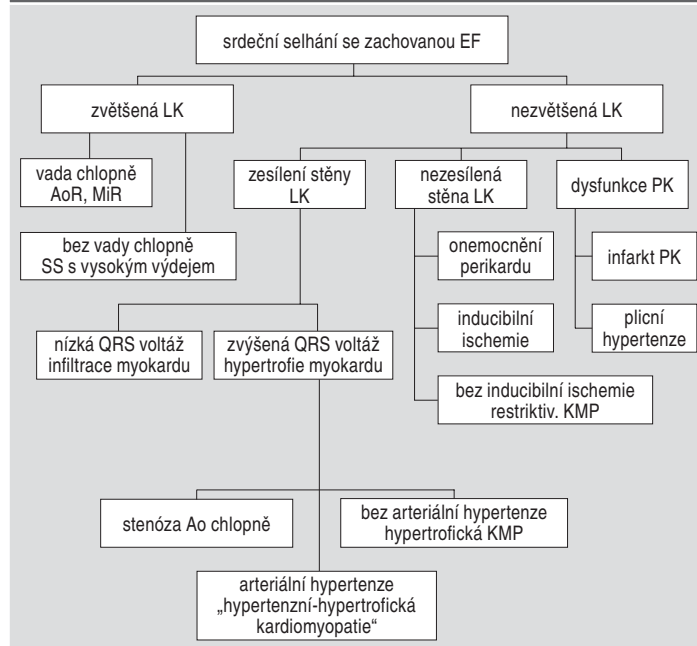
zvýšená tuhost velkých cév^(9, 31)

dysfunkce levé síně⁽¹³⁾

snížená chronotropní a vazodilatační rezerva⁽¹²⁾

snížený onkotický tlak⁽³²⁾

Obrázek 1. Diferenciální diagnóza srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí (upraveno podle Guidelines of Heart Failure Society of America⁽⁷⁾)



hem 6 hodin od zahájení léčby⁽¹⁷⁾. Dále podáváme kličková diuretika (furosemid 20–80 mg i. v. bolus, eventuálně v kontinuální infuzi 5–40 mg/h i. v.)⁽¹⁷⁾. Diuretika je nutné dávkovat s jistou opatrností a je vhodné se vyvarovat paušálního podávání vysokých dávek. Charakter plicního městnání je spíše redistribuční a kontrakce intravaskulárního objemu po nadměrné diuréze může vést k hypotenzii se zhoršením renální a orgánové perfuze. Přednosti vazodilatační léčby ukázala i randomizovaná studie, která porovnávala léčbu plicního edému postavenou na vysokých dávkách furosemidu s léčbou postavenou na vysokých dávkách nitrátů (n = 110)⁽²⁰⁾. Léčba vysokými dávkami isosorbid-dinitrátu (v kombinaci s nízkou dávkou diuretik) byla účinnější než podávání vysokých dávek furosemidu (v kombinaci s nízkou dávkou nitrátů) a snížila nutnost intubace (p = 0,004), či vzniku infarktu myokardu (p = 0,04).

K udržení adekvátní saturace arteriální krve nad 95 % lze použít obličejovou masku. V případě nedostatečné oxygenace či eliminace CO₂ je nutné zahájit UPV dle platných indikačních kritérií⁽²¹⁾. Jako perspektivní nový přístup se jeví neinvazivní ventilace pomocí těsné obličejové masky a ventilátoru s použitím režimu CPAP (continuous positive pressure) či IPPV (intermittent positive pressure ventilation). Při těchto postupech není nutná tracheální intubace, což snižuje výskyt komplikací, náklady na léčbu a zkracuje pobyt na intenzivní péči. Nedávná metaanalýza studií srovnávající neinvazivní ventilaci s konvenční léčbou u pacientů s akutním kardiogenním plicním edémem ukázala, že neinvazivní ventilace nejen snižuje nutnost intubace, ale též snižuje mortalitu⁽²²⁾. Předpokladem tohoto

přístupu je však dobrá spolupráce pacienta, nepřítomnost maligních arytmií či hypovolémie a schopnost udržet volné dýchací cesty.

Doporučení pro dlouhodobou léčbu nemocných s SS-ZEF jsou postavena převážně na zkušenostech, neboť u tohoto typu srdečního selhání bylo provedeno jen několik randomizovaných mortalitních studií⁽²³⁾. Ke kontrole retence tekutin a při známkách městnání jsou používána diuretika a dieta s omezením soli. Dále je doporučována důsledná kontrola hypertenze s upřednostněním léků s vyšším potenciálem navození regrese koncentrické hypertrofie LK jako jsou ACE inhibitory či AT blokátory⁽²⁴⁾. Dvě studie, které testovaly tyto lékové skupiny u SS-ZEF, dopadly s nepříliš přesvědčivými výsledky. Studie CHARM-preserved studovala efekt candesartanu u 3023 pacientů se srdečním selháním NYHA II-IV a EF LK >40 % sledovaných po dobu 3,5 roku. Výsledkem studie bylo snížení kardiovaskulárních úmrtí či rehospitalizace u aktivně léčené skupiny o 11 %, což nebylo statisticky významné. Hladina významnosti byla dosažena pouze pro redukci rehospitalizací⁽²⁵⁾. Studie PEP-CHF (perindopril for elderly people with chronic heart failure) sledovala efekt podávání perindoprilu u 850 pacientů s chronickým srdečním selháním, zachovalou systolickou funkcí a věkem nad 70 let⁽²⁶⁾. Primární endpoint – úmrtí či neplánovaná hospitalizace pro srdeční selhání, nebyl na konci studie významně ovlivněn ($p=0,55$), avšak v prvním roce léčby byl v aktivně léčené skupině dokumentován pokles hospitalizací a zlepšení symptomů srdečního selhání. Obě tyto studie byly zatíženy buď nedostatečnou statistickou silou (PEP-CHF) či zahrnutím málo symptomatických pacientů se spornou diagnózou srdečního selhání a nízkým zastoupením žen s hypertenzí (CHARM-preserved). Tyto nedostatky by neměl mít probíhající projekt I-PRESERVE, který sleduje

účinky irbesartanu⁽²⁷⁾. Příznivý efekt na průběh onemocnění lze teoreticky očekávat i u antagonistů aldosteronového receptoru, které ovlivňují fibrózní přestavbu myokardu a cévní stěny. Připravovaný projekt TOPCAT (Treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist), sponzorovaný americkým NIH, bude studovat účinek spironolaktonu u 4500 pacientů léčených po dobu nejméně 2 let; výsledky této studie lze ale očekávat až v roce 2011. Jak ukázala studie DIG (Digitalis Investigators Group) u pacientů se srdečním selháním, sinusovým rytmem a ejekční frakcí nad 45 %, digoxin nemá významný efekt na mortalitu či celkovou kardiovaskulární morbiditu⁽²⁸⁾.

O vlivu betablokátorů na prognózu u SS-ZEF existuje jen minimum informací. Studie SENIORS studovala efekt nebivolu u 2 128 pacientů s věkem >70 let a srdečním selháním bez ohledu na EF LK. Stejný příznivý efekt na primární endpoint (mortalita a kardiovaskulární hospitalizace) byl pozorován jak v podskupině s nízkou (<35 %), tak i relativně zachovanou (>35 %) ejekční frakcí⁽²⁹⁾. To může znamenat, že betablokátoři mohou příznivě ovlivňovat prognózu nejen u systolické dysfunkce ale i u SS-ZEF.

K zavedení nových přístupů k léčbě akutních i chronických forem SS-ZEF je nutno zpřesnit diagnostiku a vyvinout spolehlivé klinické či biochemické markery dovolující správnou identifikaci této jednotky. Lze očekávat, že současný intenzivní výzkum patofyziologických mechanismů povede k objasnění faktorů odpovědných za manifestaci onemocnění, které by pak byly cílem specifitější, více kauzální léčby. Léky příznivě ovlivňující tuhost velkých tepen či léky navozující regresi hypertrofie myokardu nezávisle na ovlivnění systémového tlaku představují v tomto směru nejslibnější kandidáty⁽³⁰⁾.

Literatura

1. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, 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(14):1214–1220.
2. 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(1):76–84.
3. Liao L, Jollis JG, Anstrom KJ et al. Costs for heart failure with normal vs reduced ejection fraction. *Arch Intern Med* 2006; 166(1):112–118.
4. 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(3):251–259.
5. Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26(11):1115–1140.
6. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001; 344(1):17–22.
7. Heart Failure Society Of America. Evaluation and management of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J Card Fail* 2006; 12(1):e80–e85.
8. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350(19):1953–1959.
9. Kawaguchi M, Hay I, Fetis B et al. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* 2003; 107(5):714–720.
10. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr. et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289(2):194–202.
11. Yu CM, Lin H, Yang H et al. Progression of systolic abnormalities in patients with „isolated“ diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002; 105(10):1195–1201.
12. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2006; 114(20):2138–2147.
13. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(2):198–207.
14. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(5):932–943.
15. Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J, Gillebert TC. Afterload induced changes in myocardial relaxation: a mechanism for diastolic remodeling/dysfunction. *Cardiovasc Res* 1999; 43(2):344–353.
16. Chen CH, Nakayama M, Nevo E et al. Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(5):1221–1227.

17. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26(4):384–416.
18. Bruch C, Grude M, Muller J et al. Usefulness of tissue Doppler imaging for estimation of left ventricular filling pressures in patients with systolic and diastolic heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 95(7):892–895.
19. Maisel AS, McCord J, Nowak RM et al. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(11):2010–2017.
20. Cotter G, Hradec J, Kaluski E et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998; 351(9100):389–393.
21. Špinar J, Janský P, Kettner J et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního srdečního selhání. *Cor Vasa* 48 (1), K3–K31. 2007.
22. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J et al. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 367(9517):1155–1163.
23. Špinar J, Hradec J, Meluzin J. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání ČKS 2006. *Cor Vasa* 49(1), K5–K34. 2007.
24. Devereux RB, Dahlof B, Gerds E et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004; 110(11):1456–1462.
25. 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(9386):777–781.
26. 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(19):2338–2345.
27. Carson P, Massie BM, McKelvie R et al. The irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial: rationale and design. *J Card Fail* 2005; 11(8):576–585.
28. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997; 336(8):525–533.
29. 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(3):215–225.
30. Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ Res* 2004; 94(12):1533–1542.
31. Hundley WG, Kitzman DW, Morgan TM et al. Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(3):796–802.
32. Arques S, Ambrosi P, Gelisse R et al. Hypoalbuminemia in elderly patients with acute diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(4):712–716.