

## Lo studio I-PRESERVE

Bruno Trimarco<sup>1</sup>, Enrico Agabiti Rosei<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Università degli Studi "Federico II", Napoli, <sup>2</sup>Cattedra di Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Brescia

(G Ital Cardiol 2009; 10 (8): 495-498)

**Background.** Circa il 50% dei pazienti con scompenso cardiaco presentano una frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\geq 45\%$ , ma nessun trattamento si è dimostrato in grado di migliorare l'outcome di questi pazienti. È stato quindi valutato l'effetto dell'irbesartan nei pazienti affetti da questa sindrome.

**Metodi.** Sono stati arruolati 4128 pazienti di età  $\geq 60$  anni in classe NYHA II-IV con frazione di eiezione  $\geq 45\%$ , randomizzati a ricevere irbesartan al dosaggio di 300 mg/die oppure placebo. L'outcome primario composito era costituito da morte per ogni causa od ospedalizzazione per cause cardiovascolari (scompenso cardiaco, infarto miocardico, angina instabile, aritmia o ictus). Gli outcome secondari comprendevano morte per scompenso cardiaco od ospedalizzazione per scompenso cardiaco, morte per ogni causa o per cause cardiovascolari, e qualità di vita.

**Risultati.** Durante un follow-up medio di 49.5 mesi, l'outcome primario si è verificato in 742 pazienti del gruppo irbesartan e in 763 pazienti del gruppo placebo. L'incidenza dell'evento primario è stata di 100.4 e 105.4 per 1000 pazienti-anno rispettivamente nel gruppo irbesartan e placebo [hazard ratio 0.95; intervallo di confidenza (IC) 95% 0.86-1.05;  $p = 0.35$ ]. L'incidenza della mortalità totale è stata rispettivamente di 52.6 e 52.3 per 1000 pazienti-anno (hazard ratio 1.00; IC 95% 0.88-1.14;  $p = 0.98$ ). L'incidenza di ospedalizzazione per cause cardiovascolari che ha contribuito all'outcome primario è stata rispettivamente di 70.6 e 74.3 per 1000 pazienti-anno (hazard ratio 0.95; IC 95% 0.85-1.08  $p = 0.44$ ). Non sono state osservate differenze significative per quanto riguarda gli altri outcome prespecificati.

**Conclusioni.** L'irbesartan non ha determinato alcun miglioramento dell'outcome nei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ventricolare sinistra conservata. [N Engl J Med 2008; 359: 2456-67]

© 2009 AIM Publishing Srl

Bruno Trimarco ha ricevuto onorari per relazioni a congressi da parte di Sanofi-Aventis.

Per la corrispondenza:

Prof. Bruno Trimarco

Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche Università degli Studi "Federico II" Via S. Pansini, 5 80131 Napoli E-mail: trimarco@unina.it

Prof. Enrico Agabiti Rosei

Cattedra di Medicina Interna Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Università degli Studi Medicina II Spedali Civili Piazzale Spedali Civili, 1 25123 Brescia E-mail: agabiti@med.unibs.it

### Il punto di vista di Bruno Trimarco

Se si parte dalle conclusioni degli autori dello studio<sup>1</sup> che sottolineano che il trattamento con un antagonista dei recettori AT<sub>1</sub> dell'angiotensina II non ha determinato alcun beneficio sulla prognosi cardiovascolare di pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione conservata, potrebbe sembrare difficile trovare dei meriti per questa ricerca. Tuttavia vale la pena di analizzare prima di tutto il contesto in cui essa si colloca. In particolare, bisogna considerare le caratteristiche della patologia presa in esame. La doppia definizione di scompenso diastolico o di scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata potrebbe far pensare ad un'entità nosografica completamente diversa dallo scompenso sistolico.

Va però considerato che in ogni caso l'insufficienza cardiaca si verifica quando il volume ventricolare necessario a sostenere la portata sistolica (intesa come performance ventricolare sinistra e non come frazione di eiezione) viene raggiunto mediante un notevole aumento della pressione di riempimento. È pertanto difficile separare la fase sistolica dal-

la fase diastolica, e l'osservazione di un'alterazione della funzione diastolica disgiunta da una disfunzione sistolica potrebbe dipendere, probabilmente, da un'inesatta valutazione della funzione sistolica. Infatti, se quest'ultima viene misurata tenendo in considerazione il rimodellamento geometrico del ventricolo è possibile osservare che, oltre che con variabili demografiche come l'età o l'indice di massa corporea, l'alterazione del rilasciamento ventricolare correla con la presenza di ipertensione, con lo spessore della parete ventricolare cardiaca e con la riduzione della frazione di accorciamento centroparietale, indice di funzionalità sistolica indipendente dalla geometria del ventricolo. Questo suggerisce l'impossibilità di scindere la disfunzione diastolica da alterazioni della meccanica sistolica e della geometria del ventricolo sinistro, nonché dalle condizioni di carico<sup>2</sup>. Queste correlazioni fanno sorgere dubbi sul reale significato della considerazione che riceve la disfunzione diastolica isolata dal contesto anatomico-funzionale del ventricolo, e sulla reale esistenza di una condizione di scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata mediata esclusi-

vamente da una disfunzione diastolica<sup>3</sup>. Secondo De Keulenaer e Brutsaert<sup>4</sup>, l'insufficienza cardiaca è inquadrabile in un'unica categoria fisiopatologica, che presenta una serie di fenotipi cardiovascolari differenti, caratterizzati da segni clinici diversi. Queste considerazioni danno spazio a due interrogativi: come giustificare le differenze negli effetti dei farmaci che interferiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone tra pazienti con scompenso diastolico e quelli con scompenso sistolico, sottolineate anche dagli autori dello studio I-PRESERVE? È possibile identificare una ricaduta clinica "positiva" dello studio I-PRESERVE?

Riguardo al primo punto bisogna fare un sostanziale distinguo tra due tipi di grandi studi clinici di intervento nei pazienti con insufficienza cardiaca: quelli che hanno arruolato prevalentemente pazienti in classe NYHA III e IV (come lo "storico" CONSENSUS<sup>15</sup> ed i più recenti Val-HeFT<sup>6</sup> e CHARM<sup>7</sup>) e quelli che hanno puntato sulle classi funzionali I e II (come il SOLVD<sup>8</sup> soprattutto con il braccio Prevention). Nel primo caso va sottolineato che questi farmaci più che una riduzione della mortalità sembrano in grado di offrire un modesto allungamento dell'attesa di vita, dal momento che il CONSENSUS<sup>9</sup> con 10 anni di follow-up non ha fatto rilevare alcuna differenza nella sopravvivenza del gruppo in trattamento attivo rispetto a quello placebo, in pazienti caratterizzati da un'altissima mortalità ed in presenza di una terapia di base certamente meno efficace di quella riscontrabile nella popolazione dello studio I-PRESERVE [il 25% dei pazienti erano in trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) già all'atto della randomizzazione ed un ulteriore 20% iniziava questa terapia durante lo studio, il 59% dei pazienti era trattato con betabloccanti ed un 20% circa con antialdosteronici]. L'importanza della terapia concomitante risulta chiaramente nello studio Val-HeFT<sup>6</sup> dal raffronto dell'effetto dell'antagonista del recettore AT<sub>1</sub> nei pazienti intolleranti agli ACE-inibitori rispetto alla rimanente casistica. Infatti, i benefici riscontrati in questa parte della casistica (10% circa dei pazienti) sono così rilevanti che secondo alcuni potrebbero determinare il risultato complessivo dello studio che dimostra un vantaggio dall'aggiunta del farmaco antagonista dei recettori AT<sub>1</sub> dell'angiotensina rispetto all'ACE-inibitore. In definitiva, se teniamo conto degli effetti delle terapie concomitanti e della differenza nelle caratteristiche demografiche dei pazienti dello studio I-PRESERVE, credo che non troviamo grandi differenze tra i risultati di quest'ultimo studio e quelli dei grandi studi di intervento condotti in pazienti con scompenso cardiaco sistolico.

Al contrario, le differenze esistono e sono sostanziali rispetto a studi come il SOLVD<sup>8</sup>, che hanno arruolato pazienti nelle prime classi funzionali. In questo caso il trattamento con farmaci che interferiscono con il sistema renina-angiotensina ha determinato una riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco che testimonia la capacità del trattamento di rallentare la progressione della malattia. Anche queste differenze, però, sembrano influenzate dalla tipologia dei pazienti arruolati. Esistono, infatti, osservazioni di fisiopatologia che suggeriscono che il trattamento con antagonisti dei recettori AT<sub>1</sub> dell'angiotensina II è in grado di interferire con l'insorgenza di scompenso cardiaco in presenza di frazione di eiezione conservata. Ad esempio, nella fase iniziale della cardiopatia ipertensiva, cioè disfunzione diastolica in assenza di ipertrofia ventricolare, il trattamen-

to con ACE-inibitori non sembra essere in grado di migliorare il riempimento ventricolare. Al contrario, il trattamento con antagonisti dei recettori AT<sub>1</sub> dell'angiotensina II determina un aumento significativo della velocità di riempimento ventricolare, sia a riposo che durante esercizio fisico, quando vi è disfunzione diastolica (Figura 1), mentre non modifica i parametri di riempimento ventricolare quando la funzione diastolica è normale<sup>10</sup> (Figura 2). Questi risultati sono spiegabili per il fatto che nelle fasi iniziali dell'interessamento patologico dei diversi organi si attiva prevalentemente il sistema renina-angiotensina tissutale, su cui è più difficile ottenere un effetto degli ACE-inibitori, mentre sono facilmente raggiungibili dagli antagonisti dei recettori AT<sub>1</sub> dell'angiotensina II. Questo tipo di interpretazione potrebbe trovare conferma anche nei risultati ottenuti con le due classi di farmaci in pazienti con insufficienza cardiaca. In questi pazienti, caratterizzati da un'ampia gamma di condizioni patologiche, dalla disfunzione ventricolare allo scompenso cardiaco sistolico, l'aggiunta di antagonisti dei recettori AT<sub>1</sub> dell'angiotensina II al trattamento con ACE-inibitore, sia nello studio Val-HeFT<sup>6</sup> che nello studio CHARM<sup>7</sup>, sembra ottenere una riduzione delle nuove ospedalizzazioni per scompenso cardiaco che rappresentano l'espressione clinica della progressione della malattia dalla fase asintomatica iniziale a quella clinicamente manifesta.

Leggendo in questa ottica lo studio I-PRESERVE<sup>1</sup> si ha un corollario clinico che suggerisce la necessità di tener conto precocemente delle conseguenze che alcune patolo-

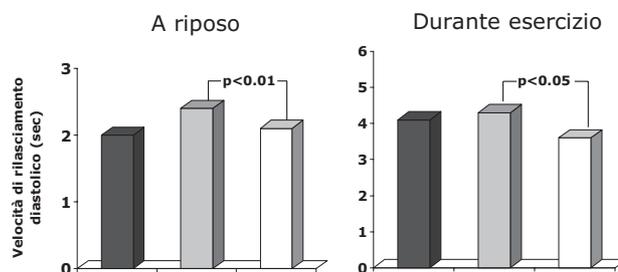


Figura 1. Velocità massima di rilascio diastolico ventricolare, a riposo e durante esercizio fisico, in pazienti ipertesi con disfunzione diastolica e senza ipertrofia del ventricolo sinistro prima (colonne grigio scuro) e durante trattamento con antagonisti dei recettori AT<sub>1</sub> dell'angiotensina II (colonne grigio chiaro) o inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (colonne bianche).

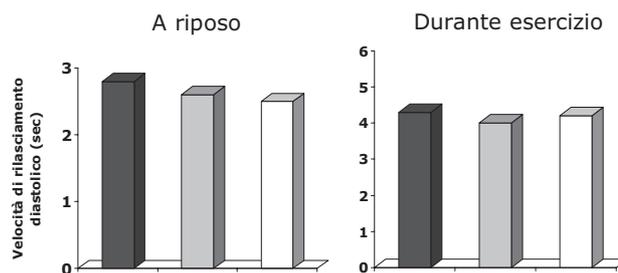


Figura 2. Velocità massima di rilascio diastolico ventricolare, a riposo e durante esercizio fisico, in pazienti ipertesi senza disfunzione diastolica e senza ipertrofia del ventricolo sinistro prima (colonne grigio scuro) e durante trattamento con antagonisti dei recettori AT<sub>1</sub> dell'angiotensina II (colonne grigio chiaro) o inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (colonne bianche).

gie, come l'ipertensione arteriosa, hanno sulla funzione diastolica ventricolare e privilegiare nella scelta del trattamento farmacologico quelle sostanze che hanno la capacità di prevenire la progressione di questa patologia o di determinarne la regressione qualora essa si fosse già determinata. Anche in questo caso non si rilevano sostanziali differenze con quanto avviene nel trattamento dello scompenso cardiaco sistolico in cui la disponibilità degli ACE-inibitori prima e degli antagonisti dei recettori AT<sub>1</sub> dell'angiotensina II successivamente, ha consentito di modificare la storia clinica della malattia attraverso la possibilità di un intervento in una fase clinica precoce.

## Bibliografia

1. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al, for the I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359: 2456-67.
2. de Simone G, Greco R, Mureddu G, et al. Relation of left ventricular diastolic properties to systolic function in arterial hypertension. *Circulation* 2000; 101: 152-7.
3. Burkhoff D, Maurer MS, Packer M. Heart failure with a normal ejection fraction: is it really a disorder of diastolic function? *Circulation* 2003; 107: 656-8.
4. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Diastolic heart failure: a separate disease or selection bias? *Prog Cardiovasc Dis* 2007; 49: 275-83.
5. 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.
6. Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
7. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
8. 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.
9. Swedberg K, Kjeksus J, Snapinn S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J* 1999; 20: 136-9.
10. Cuocolo A, Storto G, Izzo R, et al. Effects of valsartan on left ventricular diastolic function in patients with mild or moderate essential hypertension: comparison with enalapril. *J Hypertens* 1999; 17 (12 Pt 1): 1759-66.

## Il punto di vista di Enrico Agabiti Rosei

Lo scompenso cardiaco è una grave condizione patologica e un importante problema di salute pubblica. Infatti, lo scompenso cardiaco rappresenta la più frequente diagnosi nei pazienti ricoverati di età >65 anni e la prima causa di riospedalizzazione entro 60 giorni dalla dimissione. Circa metà dei pazienti con scompenso cardiaco presenta funzione sistolica del ventricolo sinistro pressoché normale. Questi pazienti sono più spesso anziani, ipertesi e di sesso femminile rispetto ai pazienti con ridotta funzione sistolica; inoltre, presentano un'elevata morbilità e mortalità, con un numero di decessi pari a circa il 65% in 5 anni<sup>1</sup>.

Purtroppo, fino ad ora nessun farmaco specifico si è dimostrato in grado di migliorare la prognosi in questi pazienti con scompenso cardiaco e funzione sistolica conservata.

Nello studio I-PRESERVE<sup>2</sup>, il farmaco antagonista dei recettori dell'angiotensina II irbesartan, somministrato per circa 4 anni, non è stato in grado di ridurre la mortalità o gli eventi cardiovascolari in più di 4000 pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione conservata. I-PRESERVE è stato il terzo grande studio prospettico in questo tipo di popolazione di pazienti cardiopatici; lo studio CHARM-Preserved<sup>3</sup>, che ha utilizzato il candesartan, ed il PEP-CHF<sup>4</sup>, che ha utilizzato l'inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) perindopril, hanno fornito risultati simili. Per la verità, gli autori hanno riportato un moderato effetto favorevole degli inibitori del sistema renina-angiotensina (SRA) nello studio CHARM e, in parte, anche nel PEP-CHF, nel senso di un certo minor numero di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco.

I tre studi hanno arruolato pazienti con caratteristiche analoghe, ma va sottolineato che nel CHARM e nel PEP-CHF la gravità dello scompenso era minore, cioè in essi un maggior numero di pazienti era in classe NYHA II (Tabella 1). Anche il trattamento farmacologico concomitante è stato simile nei tre studi, e deve anche essere rilevato che i farmaci studiati sono stati aggiunti ad una terapia che in larga parte era già in grado di ridurre l'attività del SRA (Tabella 2).

In particolare, nel follow-up dello studio I-PRESERVE il 40% dei pazienti assumeva ACE-inibitori, il 70% assumeva betabloccanti e circa il 25% spironolattone. Peraltro, nei pazienti con scompenso cardiaco e funzione sistolica conservata vi è generalmente un'attivazione del SRA, ma non così marcata come quella osservabile nei pazienti con ridotta frazione di eiezione. Pertanto, è possibile che, nello studio I-PRESERVE, in queste condizioni di trattamento farmacologico non vi sia più una significativa possibilità di ulteriore miglioramento clinico con un farmaco bloccante i recettori dell'angiotensina II. In ogni caso, non sono noti i valori medi di renina ed aldosterone nei pazienti dello studio I-PRESERVE e questo può rappresentare una prima limitazione ad una più precisa interpretazione dei risultati. Eventuali studi futuri in pazienti con scompenso cardiaco e funzione sistolica conservata dovrebbero prevedere questa importante informazione sul grado

**Tabella 1.** Principali caratteristiche demografiche e cliniche all'inizio dello studio.

	I-PRESERVE	CHARM	PEP-CHF
N. pazienti	4128	3023	850
Età (anni)	72	67	76
Sesso (M/F) (%)	40/60	60/40	44/56
Classe NYHA II/III/IV (%)	22/76/3	61/37/2	76 (I/II)/24 (III/IV)
Frequenza cardiaca (b/min)	71	71	73
Pressione arteriosa (mmHg)	136/76	136/78	139/80
Frazione di eiezione (%)	60	>40	64
Causa prevalente di scompenso (cardiopatía ischemica/ipertensione) (%)	25/64	56/23	-
Creatinina (mg/dl)	1		1.08

**Tabella 2.** Terapia farmacologica concomitante all'inizio dello studio.

	I-PRESERVE	CHARM	PEP-CHF
Diuretici	83	75	–
Ansa	52	–	45
Tiazidici	38	–	55
Spironolattone	15	12	10
ACE-inibitori	25	19	–
Digossina	13	28	50
Betabloccanti	58	56	55
Antiarritmici	8	10	–
Calcioantagonisti	40	31	33
Nitrati	27	38 (vasodilatatori)	51
Anticoagulanti orali	19	25	16
Antiaggreganti piastrinici	58	63	66
Ipilipemizzanti	31	42	33

I valori sono espressi in percentuale.

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina.

di attivazione dei meccanismi neuromorali coinvolti nel quadro clinico.

Deve essere anche rilevato che solo un piccolo numero di questi pazienti, nonostante fosse presente nella storia passata una condizione di ipertensione arteriosa, aveva ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG.

Inoltre, in secondo luogo, è necessario considerare che lo scompenso cardiaco può essere la conseguenza di molteplici meccanismi, come la marcata disfunzione diastolica dovuta a fibrosi oltre che a ipertrofia, un alterato metabolismo del calcio, una ridotta elasticità arteriosa, una disfunzione renale con ritenzione idrosalina e ancora altri meccanismi tuttora poco conosciuti<sup>5-7</sup>. Pertanto la fisiopatologia di questa sindrome non è ancora chiara e ulteriori studi sono necessari per comprendere cause e meccanismi che potrebbero rispondere a trattamenti farmacologici diversi, anche in fasi diverse della malattia.

Un'ulteriore considerazione è che nello studio I-PRESERVE la dose massima di irbesartan impiegata è stata di 300 mg, la dose più alta attualmente indicata, che è anche quella che si è dimostrata in grado di ridurre del 28% l'incidenza di scompenso cardiaco nello studio IDNT<sup>5</sup>; tuttavia, non possiamo sapere se una dose più elevata non possa essere in grado di ottenere un migliore risultato in questi pazienti. Nello studio CHARM la dose di candesartan impiegata fu pari a 32 mg, superiore a quella a suo tempo utilizzata per il trattamento dell'ipertensione arteriosa. È possibile che dosi elevate di farmaci bloccanti i recettori dell'angiotensina II siano in grado di avere effetti ancillari favorevoli e anche di ridurre in modo più marcato i livelli di aldosterone. In effetti i farmaci antagonisti dell'aldosterone potrebbero conseguire dei risultati migliori, perché l'aldosterone ha un ruolo molto importante nel regolare la sintesi, la degradazione e il deposito di collagene nel cuore e nei vasi<sup>8-10</sup>: questa possibilità verrà valutata nello studio TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist).

Infine, nello studio I-PRESERVE circa il 34% dei pazienti arruolati ha poi sospeso il trattamento, e questa elevata

percentuale può avere certamente contribuito al risultato insoddisfacente ottenuto, riducendo nettamente la potenza statistica del trial; peraltro, questa percentuale di sospensioni è analoga a quella osservata in studi simili condotti in pazienti con scompenso cardiaco.

In conclusione, lo studio I-PRESERVE ha mostrato che irbesartan, somministrato fino alla dose di 300 mg/die per 4 anni, non è risultato in grado di migliorare la prognosi nei pazienti con scompenso cardiaco e funzione sistolica conservata. È necessario pertanto continuare la ricerca scientifica in questo campo per individuare sia i meccanismi fisiopatologici alla base della sindrome che gli specifici trattamenti in grado di ridurre la morbilità e la mortalità. I pazienti con scompenso cardiaco e funzione sistolica conservata sono più spesso anziani (età media 74-76 anni), di sesso femminile (62-66%) e spesso presentano condizioni morbose associate come ipertensione (55-77%), diabete mellito (32-45%), nefropatia cronica (23-26%), cardiopatia ischemica (36-53%), fibrillazione atriale (32-41%)<sup>11,12</sup>. Al momento attuale, il trattamento di queste comorbilità rappresenta il mezzo più efficace per migliorare la prognosi in questi pazienti.

## Bibliografia

1. Shah SJ, Gheorghide M. Heart failure with preserved ejection fraction: treat now by treating comorbidities. *JAMA* 2008; 300: 431-3.
2. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al, for the I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359: 2456-67.
3. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-81.
4. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, for the PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2338-45.
5. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 542-9.
6. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation* 2002; 105: 1503-8.
7. Borlaug BA, Kass DA. Mechanisms of diastolic dysfunction in heart failure. *Trends Cardiovasc Med* 2006; 16: 273-9.
8. Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *J Clin Invest* 2007; 117: 568-75.
9. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1689-97.
10. Mottram PM, Haluska B, Leano R, Cowley D, Stowasser M, Marwick TH. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure. *Circulation* 2004; 110: 558-65.
11. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355: 260-9.
12. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355: 251-9.