

**KAIP DIAGNOZUOTI DIASTOLINĮ ŠIRDIES NEPAKANKAMUMĄ:
ŠIRDIES NEPAKANKAMUMO, KAI YRA NORMALI KAIRIOJO SKILVELIO
IŠSTŪMIMO FRAKCIJA, DIAGNOSTIKOS REKOMENDACIJOS
(Europos kardiologų draugijos Širdies nepakankamumo ir Echokardiografijos
asociacijų bendras sutarimas)**

([European Heart Journal](#) – 2008; [Volume 28, Number 20](#); pp. 2539-2550)

Santrauka

Šiuo metu diastolinis širdies nepakankamumas (DŠN) nustatomas daugiau kaip 50 procentų visų ligonių, sergančių širdies nepakankamumu (ŠN). Diastolinis ŠN taip pat apibrėžiamas kaip ŠN, kai yra išlikusi normali kairiojo skilvelio (KS) išstūmimo frakcijai (ŠNNIF), norint pabrėžti, jog ŠNNIF gali būti ŠN, lydimo sumažėjusios KS išstūmimo frakcijos (IF), pirmtakas. Dėl pagerėjusios vaizdo diagnostikos kardiologijoje ir dėl plataus natriurezinių peptidų koncentracijos kraujo plazmoje naudojimo klinikinėje praktikoje kilo poreikis atnaujinti ŠNNIF diagnostikos kriterijus.

Siekiant diagnozuoti ŠNNIF, turi būti šios sąlygos:

- 1) nustatyti klinikiniai ŠN požymiai;
- 2) nustatyta normali ar saikiai sutrikusi KS sistolinė funkcija (IF);
- 3) įrodyta diastolinė disfunkcija.

Terminas “normali ar saikiai sutrikusi sistolinė KS funkcija” vartojamas kai $KSIF > 50\%$, o KS galinis diastolinis tūrio indeksas (KSGDTI) $< 97 \text{ ml/m}^2$.

Diastolinės KS diastolinės disfunkcijos įrodymus galima gauti invaziniu būdu (KS spaudimas diastolės gale $> 16 \text{ mmHg}$ arba vidutinis spaudimas plaučių kapiliaruose $> 12 \text{ mmHg}$) arba neinvaziniu būdu naudojant Doplerinę audinių echokardiografiją: $E/E' > 15$. Jei naudojant Doplerinę audinių echokardiografiją nustatomas $E/E' \leq 15$ leidžia įtarti diastolinę KS disfunkciją ($15 > E/E' > 8$), reikalingi kiti neinvaziniai tyrimai siekiant patvirtinti diastolinę KS disfunkciją. Tai kraujotakos pro mitralinį vožtuvą ar plaučių venose nustatymas, KS masės indekso ir kairiojo prieširdžio tūrio indekso nustatymas, elektrokardiografiškai nustatytas prieširdžių virpėjimas (PV) ar padidėjusi natriurezinių peptidų koncentracija. Jei natriurezinių peptidų koncentracija plazmoje yra padidėjusi, DŠN (ŠNNIF), diagnozei patvirtinti reikalingi ir papildomi neinvaziniai tyrimai, pvz. Doplerinę audinių echokardiografija, kraujotakos pro mitralinį vožtuvą ar plaučių venose nustatymas, KS masės indekso ir kairiojo prieširdžio tūrio indekso nustatymas, elektrokardiografiškai patvirtintas PV. Panašią neigiama diagnostinę vertę šių tyrimų seka turi paneigiant ŠNNIF pacientams, jaučiantiems dusulį, tačiau nesant stazės plaučiuose požymių.

Atnaujinta ŠNNIF diagnostikos ar paneigimo taktika yra naudinga ne tik gydant atskirus pacientus, bet ir ateityje įtraukiant pacientus į didžiuosius klinikinius tyrimus siekiant ateityje įvertinti įvairių ŠNNIF gydymo būdų veiksmingumą.

Raktažodžiai: Širdies nepakankamumas • Diastolė • Doplerinė audinių echokardiografija
• Natriureziniai peptidai • Išstūmimo frakcija

Įvadas

1998 metais Europos diastolinio ŠN tyrimų grupė paskelbė diastolinio širdies nepakankamumo (DŠN) diagnostikos kriterijų rinkinį (angl. *set*) [1]. Tuo metu daryta prielaida, jog DŠN paplitęs vienam trečdaliui pacientų, sergančių ŠN. Jo prognozė laikyta palankesne, nei sistolinio ŠN (SŠN), esant mažesniai sergamumui ir mirštamumui [2-7]. Per pastaruosius du dešimtmečius šie duomenys ženkliai pasikeitė: DŠN paplitimas padidėjo nuo 38 iki 54% visų ŠN atvejų [8,9]. Be to, nustatyta, jog ligonių, sergančių DŠN, yra tokia pat grėsminga, kaip ir sergančiųjų SŠN [10-15]. DŠN predisponuojančiosios būklės yra vyresnis amžius, moteriška lytis, cukrinis diabetas (CD) ir nutukimas, arterinė hipertenzija (AH) ir kairiojo skilvelio hipertrofija (KSH) [16]. Net po ūminio miokardo infarkto daugeliui pacientų pasireiškia diastolinis ŠN [18].

Įvertinus šią epidemiologinę evoliuciją, turinčią DŠN paplitimo didėjimo tendenciją Vakarų šalyse, kilo būtinybė iš naujo įvertinti SŠN diagnostikos kriterijus. Šis naujas įvertinimas turėtų paneigti kritiką, kuri buvo pareikšta pradinių (pirmųjų) diagnostikos kriterijų atžvilgiu, ir padėtų prisitaikyti prie naujo požiūrio į patofiziologiją, atsižvelgiant į modernias širdies vaizdinės diagnostikos technologijas ir platų ŠN biologinių žymenų naudojimą klinikinėje praktikoje.

ŠIRDIES NEPAKANKAMUMAS, KAI YRA NORMALI KAIRIOJO SKILVELIO IŠSTŪMIMO FRAKCIJA (DIASTOLINIS ŠIRDIES NEPAKANKAMUMAS)

Širdies nepakankamumas kai yra normali KS išstūmimo frakcija (ŠNNIF) dažnai apibrėžiamas kaip DŠN dėl diastolinės KS disfunkcijos, kurią įrodo sulėtėjusi KS relaksacija ir padidėjęs KS standumas [19]. Tačiau diastolinė KS disfunkcija nėra vienintelė ligoniams sergantiems DŠN, ji pasireiškia ir SŠN sergantiems pacientams, ir šioje grupėje net geriau koreliuoja su klinikiniais simptomais, nei KSIF [20,21]. Be to, nors globali KS sistolinė funkcija būna išlikusi [22], ligoniams, sergantiems ŠNNIF, jiems yra sumažėjęs miokardo kinetikos greitis tiriant audinių Dopleriu [22-28] bei sutrikęs arterio-ventrikulinis ryšys (angl. *coupling*) [29,30]. Remiantis šiais pastebėjimais, galima teigti, jog skirtumas tarp DŠN ir SŠN mažėja [29,30] ir ŠN galima laikyti vieningu sindromu, apibūdinamu progresuojančiu KS sistolinės funkcijos blogėjimu, kuris geriau įvertinamas miokardo kinetikos greičio mažėjimu pasitelkus Doplerinę audinių echokardiografiją, nei KS IF matavimą (1 pav.).

1 pav. Širdies nepakankamumas: vieningas sindromas ar du skirtingi sindromai? Įrodymai, pagrindžiantys ŠN kaip vieną arba du atskirus sindromus.

ŠN pasireiškia ir vystosi kaip vieningas sindromas - ŠNNIF iki išsivystant ŠNMIF	ŠN pasireiškia ir vystosi kaip du sindromai: vienas dėl koncentrinio KS remodeliavimosi ir nulemtas KS diastolinės disfunkcijos ir kitas dėl ekscentrinio KS remodeliavimosi ir nulemtas sistolinės ir diastolinės disfunkcijos derinio
--	---

<p>Įrodymai</p> <p>Vienodas (angl. <i>unimodal</i>) KS IF paplitimas ŠN klinikiniuose tyrimuose ³³</p> <p>Nuolatinis KS ilgosios ašies sutrumpėjimo greičio (<i>S</i>) mažėjimas esant ŠNNIF ir progresuojant į ŠNMIF ²³⁻²⁸</p> <p>Progresavimas iki ekscentrinio KS remodeliavimosi esant hipertenzinei širdies ligai, ³⁹⁻⁴² ypač Afrikiečių ⁴³⁻⁴⁵ ir Azijiečių populiacijose ^{46,47}</p> <p>Progresavimas iki ekscentrinio KS remodeliavimosi esant hipertrofinės KMP galutinei (terminalinei) stadijai ⁴⁸</p>	<p>Įrodymai</p> <p>Koncentrinis KS remodeliavimasis esant DŠN ir ekscentrinis KS remodeliavimasis esant SŠN ⁵⁶⁻⁶¹</p> <p>Skirtinga miokardo ultrastruktūra vyraujant kardiomiocitų hipertrofijai esant DŠN bei sumažėjusiam miofilamentų tankiui esant SŠN ⁵¹</p> <p>Didesnė <i>in vitro</i> kardiomiocitų liekamoji įtampa esant DŠN ⁶²</p> <p>Skirtingos citoraumeninio baltymo titino izoformos ^{61,67-69}</p> <p>Skirtinga matrikso metaloproteinazių ir audininių matrikso metaloproteinazių inhibitorių ekspresija ⁷⁰⁻⁷²</p> <p>SŠN, bet ne DŠN prognozės pagerėjimas taikant įprastinį šiuolaikinį ŠN gydymą ^{8,82}</p>
--	--

Santrumpos: ŠNNIF – širdies nepakankamumas, kai yra normali išstūmimo frakcija; ŠNMIF - širdies nepakankamumas, kai yra sumažėjusi (maža) išstūmimo frakcija; KS – kairysis skilvelis; SŠN – sistolinis širdies nepakankamumas; DŠN – diastolinis širdies nepakankamumas.

Remiantis šiais pastebėjimais, keliamas iššūkis supratimui apie DŠN ir SŠN [31,32] skirtumus, ir kyla prielaidos ŠN laikyti vieningu sindromu, charakterizuojamu progresuojančiu sistolinės KS funkcijos blogėjimo, geriau koreliuojančiu su Doplerinės audinių echokardiografijos pagalba nustatomais greičiais, nei su IF (1 pav.). Vieningo sindromo koncepciją sustiprina ir vienodas KSIF pasiskirstymas didžiuosiuose ŠN tyrimuose, į kuriuos įtraukti tiek ligoniai su normalia, tiek su sumažėjusia IF [33]. Remiantis šia vieningo sindromo hipoteze, diastolinė KS disfunkcija yra vienodos kilmės visiems ŠN sergantiems ligoniams, ir yra nulemta padidėjusios kolageno ir modifikuotų matrikso ląstelių baltymų depozicijos intersticiume [34,35].

Neakcentuojant išskirtinio diastolinės KS disfunkcijos vaidmens, ligonius, kuriems pasireiškia ŠN nesant IF sumažėjimo, geriau charakterizuoti terminu ŠNNIF [36] ar „širdies nepakankamumas su išlikusia IF“ [37], nei terminu DŠN.

Keliant ŠN kaip vieningo sindromo hipotezę, pagrindinis skirtumas tarp abiejų spektro pusių (ŠNNIF ir ŠNMIF) yra KS dilatacijos ir formos pokyčių laipsnis, kitaip tariant KS remodeliavimasis [36]. Taigi priimama be įrodymų, jog prasidėjus KS remodeliavimuisi,

esama evoliucijos progresuojant nuo ŠNNIF iki ŠNMIF. Atliekant 3 D (trimatę) echokardiografiją, KS tūris būna padidėjęs lyginant su to paties amžiaus, lyties bei svorio pacientais, todėl daroma prielaida, jog ankstyva KS remodeliavimosi stadija pasireiškia jau esant ŠNNIF [38]. Tokia evoliucija taip pat pastebėta esant hipertenzinei širdies ligai [39-42], ypač Afrikiečių [43,45] ir Azijiečių [46,47] populiacijose. Daugelyje šių studijų ligoniams, kuriems laipsniškai mažėjo KSIF, nebuvo dokumentuota klinikinių įvykių pvz. miokardo infarkto atvejų, ar bent jau jų nebuvo daugiau [39]. Retai pasitaikanti (3.5%) evoliucija į ekscentrinę KS remodeliavimąsi pastebėta ir ligoniams, sergantiems hipertrofine kardiomiopatija (HKMP) [48], liga, jau pradinėse stadijose charakterizuojama koncentrinio KS remodeliavimosi ir ženklios diastolinės KS disfunkcijos. Vieno nedidelio ligonių su ŠNNIF echokardiografinio tyrimo metu pastebėta, jog vienam penktadaliui pacientu jau po 3 mėnesių stebėjimo laikotarpio KSIF sumažėjo iki mažiau nei 45% [49]. Reikalingos didesnės apžvalginės studijos, pageidautina nuosekliai atlikti koronarografiją, siekiant nustatyti, ar ŠNNIF yra ŠNMIF pirmtakas, sugrupuojant pacientus pagal tokias charakteristikas, kaip moteriška lytis [50], reguliarūs aerobiniai pratimai [51], lėtinis alkoholio vartojimas [52], genetinės predispozicija [53], bei gretutinės ligos, tokios, kaip pavyzdžiui cukrinis diabetas [54,55], kurios padėtų išvengti ar sulėtinti ŠNNIF evoliuciją į ŠNMIF.

Struktūriniai, funkciniai ir molekulinės biologijos argumentai paremia teoriją, jog klinikinis ŠN pasireiškia ir vystosi ne kaip vieningas sindromas, bet kaip du sindromai: vienas su sumažėjusia (maža) KSIF, kitas su normalia KSIF, ir rodo, jog esama specifinių mechanizmų, sąlygojančių diastolinę KS disfunkciją (1 pav.). Iš gausybės klinikinių tyrimų akivaizdu, kad SŠN sergantiems ligoniams pasireiškia ekscentrinė KSH, priešingai nei DŠN sergantiems ligoniams, kuriems pasireiškia koncentrinė KSH. Jų metu nustatytas didelis KS masės – tūrio indeksas esant DŠN ir mažas KS masės – tūrio indeksas esant SŠN [58-61]. DŠN ir SŠN skirtumai taip pat nustatyti ultrastruktūriniame lygmenyje [61]: ligoniams su DŠN kardiomiocitų skersmuo 50% didesnis, nei ligoniams su SŠN, o miofilamentų tankis taip pat didesnis DŠN sergančiųjų miokarde. Kardiomiocitai, izoliuoti iš DŠN ir SŠN sergančiųjų miokardo biopsijų, taip pat skiriasi funkciškai. *In vitro* kardiomiocitų įtampa ramybėje yra didesnė sergant DŠN, ir, kartu su kolageno tūrio frakcija ši didesnė kardiomiocitų įtampa ramybėje turi įtakos padidinant miokardo standumą *in vivo*. Panašu, jog šiai padidėjusiai miokardo įtampai ramybėje turi įtakos raumenų (citoraumeninis) baltymas titinas [63]. Titinas funkcionuoja kaip dvikryptė spyruoklė, atsakinga už ankstyvą diastolinę KS atsipalaidavimą (angl. *recoil*) [64] ir vėlyvą diastolinį pasipriešinimą įtampai [65,66]. Titino izoformų ekspresija skiriasi ligoniams sergantiems SŠN ir DŠN: ligoniams, sergantiems SŠN, titino izoformų ekspresija turi tendenciją kisti link elastiškesnės izoformos [67-69], tuo tarpu ligoniams, sergantiems DŠN, stebimas poslinkis (angl. *shift*) link mažiau elastiškos izoformos [61]. Neskaitant skirtingų raumenų (citoraumeninio) baltymo izoformų KS miokarde, ligoniams su SŠN ir DŠN, matrikso metaloproteinazių (MMP) ir audinių MMP inhibitorių ekspresijos būdai taip pat skiriasi. Nustatyta, jog hipertenzinė širdies liga sergančių ligonių su DŠN [70] ir ligonių, kuriems nustatyta aortos stenozė [71], matrikso degradacija yra sumažėjusi dėl sumažėjusios MMP reguliacijos (angl. *downregulation*), ir padidėjusios MMP audinių inhibitorių reguliacijos (angl. *upregulation*), tuo tarpu esant dilatacinei KMP, padidėjusi matrikso degradacija stebima dėl padidėjusios MMP

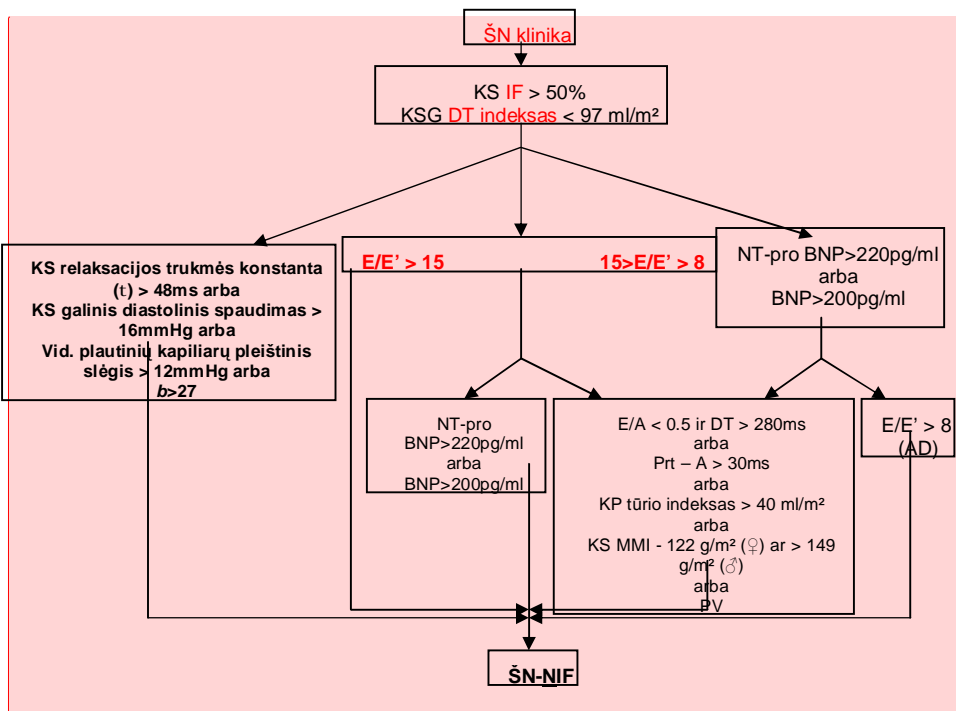
reguliacijos [72]. Ligoniams su aortos stenozė, kuriems sumažėja KSIF, ši pusiausvyrą tarp proteolizės ir antiproteolizės sutrinka [73], ir prasideda kardiomiocitų degeneracija [74]. Be to, eksplantuotų žmogaus širdžių trabekulose pastebėta kalcio srovių pokyčiai (alteracija), kurie selektyviai sukelia relaksacijos ir diastolės sutrikimus [75-81]. Šie pokyčiai gali būti stebimi ir esant DŠN. Galiausiai, klinikinės baigties tyrimuose, kur skiriami farmakologiniai preparatai, ligonių sergančių DŠN būklė taip akivaizdžiai nepagerėja, kaip sergančiųjų SŠN [8,82]. Tai leidžia daryti prielaidą, jog tai gali nulemti skirtingi patofiziologiniai mechanizmai.

Aiškumo dėlei, terminai ŠNNIF ir ŠNMIF bus naudojami ir toliau šioje apžvalgoje, ir atitinkamai pakeis terminus DŠN ir SŠN. Šis terminų ŠNNIF ir ŠNMIF vartojimas nereiškia, kad ŠN pasireiškimo kaip vieno ar dviejų sindromų problema yra išspręsta.

TRYS PRIVALOMOS SĄLYGOS NORINT DIAGNOZUOTI ŠIRDIES NEPAKANKAMUMĄ SU NORMALIA KAIRIOJO SKILVELIO IŠSTŪMIMO FRAKCIJA

Norint nustatyti ŠNNIF diagnozę, reikia 3-jų sąlygų (2 pav.): 1) klinikinio ŠN simptomų pasireiškimo; 2) normalios ar saikiai sumažėjusios KS sistolinės funkcijos, ir 3) diastolinės KS disfunkcijos įrodymų.

2 Pav. Diagnostinė struktūrinė schema „Kaip diagnozuoti ŠNNIF“.



Comment [A1]: 2 pav. KSGDTI - kairiojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indeksas; *b* - kairiojo skilvelio standumo konstanta; AD – audinių Dopleris; *E* – ankstyvos kraujotakos pro mitralinį vožtuvą greitis; *E* – ankstyvo AD ilgėjimo greitis; NT-proBNP - N-terminalinis smegenų natriurezinis pro-peptidas; BNP - smegenų natriurezinis peptidas; *E/A* - ankstyvos (*E*) ir vėlyvos (*A*) kraujotakos pro mitralinį vožtuvą greitis; DT - deceleracijos trukmė; KS MMI – kairiojo skilvelio masės indeksas; Prt - plaučių venų reversinės kraujotakos trukmė prieširdžių sistolės metu; Pt - kraujotakos trukmė pro mitralinį vožtuvą prieširdžių susitraukimo metu.

Stazinio širdies nepakankamumo simptomai

Stazinio širdies nepakankamumo simptomai - tai krepituojantys karkalai, plaučių edema, kulkšnelių edema, hepatomegalija, dusulys fizinio krūvio metu bei nuovargis. Reikia skirti įvairias dusulio formas (pvz. susijęs su fiziniu krūviu ar naktinis) [83]. Esant ŠNNIF, dusulys dažniausiai yra ankstyviausias simptomas, pasireiškiantis dėl stazės plaučiuose [84], tuo tarpu bendras raumenų nuovargis yra labiau išreikštas esant ŠNSIF, dėl sumažėjusio minutinio širdies tūrio, vazodilatacijos sutrikimų ir skeleto raumenų metabolizmo sutrikimų. Oro trūkumą ir dusulį ypač sunku interpretuoti vyresnio amžiaus ir nutukusiems pacientams, kurie sudaro didžiąją dalį sergančiųjų ŠNNIF populiacijos. Objektivius sumažėjusio fizinio pajėgumo įrodymus galima gauti atlikus metabolinį fizinio krūvio mėginį, kai matuojama maksimalus deguonies suvartojimas (VO_{2max}) [85-89] (sumažėjęs $VO_{2max} < 25 \text{ mL/kg/min.}$; mažas $VO_{2max} < 14 \text{ mL/kg/min.}$) ar atlikus 6 minučių ėjimo mėginį [90-92] (ženklus sumažėjimas $< 300 \text{ m}$). Ligoninėje paprastai stebimi įvairūs ŠN simptomai, kadangi dauguma pacientų hospitalizuojama dėl dekompenzuoto ŠN ar plaučių edemos epizodų. Tačiau ambulatorinėmis sąlygomis pacientai skundžiasi oro trūkumu nesant akivaizdžių stazės plaučiuose požymių. Todėl, vietoje pirmojo ŠNNIF diagnostinio kriterijaus „stazinio ŠN simptomų ir požymių buvimas“ tinkamesnis būtų „ŠN simptomų buvimas“. Pastarasis kriterijus naudotas ir Nacionalinio širdies, plaučių ir kraujo instituto Framinghemo širdies studijoje [93].

Normali ar saikiai sutrikusi kairiojo skilvelio sistolinė funkcija

Normali ar saikiai sutrikusi KS sistolinė funkcija yra antrasis ŠNNIF diagnostikos kriterijus. Kadangi ŠN sergančių ligonių KS IF pasireiškia kaip vienmodalinė distribucija (angl. *unimodal distribution*), specifinių ribinių (*cut-off*) reikšmių pasirinkimas lieka sutartinis [33]. Nacionalinio širdies, plaučių ir kraujo instituto Framinghemo širdies studijoje [93] naudota normaliai ar saikiai sumažėjusiai sistolinei KS IF funkcijai apibūdinti naudota KS IF > 50% ribinė reikšmė, kuri iki šiol naudojama ar siūloma kitų tyrėjų [60,94]. Šiame sutarimo dokumente KS IF > 50% taip pat laikoma atitinkančia normalią ar saikiai sumažėjusią KS sistolinę funkciją. KS IF reikia įvertinti pagal naujas Amerikos echokardiografijos draugijos ir Europos echokardiografijos asociacijos pasiūlytas širdies kamerų dydžio matavimo rekomendacijas [95]. Svarbu pabrėžti, jog esant ŠNNIF sumažėjęs ilgosios ašies sutrumpėjimas yra kompensuojamas sustiprėjusio trumposios ašies sutrumpėjimo.

Kaip jau pademonstruota Franko, Starlingo ir Vigerso, o vėliau naujai įvertinta [96], KS relaksacija priklauso nuo galinio sistolinio pokrūvio ir tūrio [97-101]. Todėl ŠNNIF kriterijų (reikalavimą) „normali ar saikiai sumažėjusi KS funkcija“ reikia įvykdyti matuojant KS tūrius. Siekiant išvengti ženklus KS padidėjimo galimybės [95] KSGDT ir KSST indeksai negali viršyti atitinkamai 97 ml/m² ir 49 ml/m².

Kitas dalykas, susijęs su normalia ar saikiai sumažėjusia KS funkcija, yra laikas, prabėgęs nuo klinikinio ŠN epizodo iki KS sistolinės funkcijos duomenų gavimo.

Pagal Nacionalinio širdies, plaučių ir kraujo instituto Framinghemo širdies studijos kriterijus, siekiant nustatyti galutinę ar galimą ŠNNIF diagnozę reikalinga informacija apie KS IF turi būti gauta per 72 val. nuo ŠN epizodo pradžios [93]. Šis reikalavimas gali būti pasenęs, kadangi echokardiografiniai ligonių su hipertenzinės kilmės plaučių edema tyrimai Dopleriu, atlikti hospitalizacijos dieną ir pakartoti stabilizavus ligonio būklę, parodė, jog KS IF ir KS galinis diastolinis dydis buvo identiški, nesant KS sistolinės funkcijos pagerėjimo likusio hospitalizacijos laikotarpio metu [102].

Sutrikusio kairiojo skilvelio atsipalaidavimo, prisipildymo, elastiškumo ir standumo diastolėje įrodymai

Ar reikalingi kairiojo skilvelio disfunkcijos įrodymai relaksacijos ar diastolės metu?

Poreikiu gauti pozityvių sutrikusio KS atsipalaidavimo, prisipildymo, elastiškumo ir standumo diastolėje įrodymų kaip siūloma originaliose Europos studijų grupės gairėse [1] suabejota [60]. Pripažįstant diastolinės KS disfunkcijos įvertinimo sunkumus, buvo iškelta hipotezė nereikalauti įvertinti KS diastolinę disfunkciją siekiant diagnozuoti ŠNNIF [60]. 92 procentams pacientų su ŠN anamnezėje, KS IF > 50% ir koncentrinio KS remodeliavimosi įrodymais buvo padidėjęs KS galinis diastolinis spaudimas ir visiems nustatytas bent vienas hemodinaminis ar echokardiografinis Doplerio sutrikusio KS atsipalaidavimo, prisipildymo ar standumo diastolėje indeksas. Kadangi šioje studijoje tirti pacientai su gerai dokumentuota ŠN anamneze, jos rezultatų negalima ekstrapoliuoti ligoniams, kuriems pasireiškia vien tik dusulys, nesant objektyvių stazinio ŠN simptomų ar anamnezės. Tačiau, ši studija, kaip ir kitos, [19,58-61] akivaizdžiai parodė, jog koncentrinis KS remodeliavimasis turi svarbią reikšmę diagnozuojant ŠNNIF ir yra

potencialus surogatas tiesioginiams diastolinės KS disfunkcijos įrodymams [94]. Todėl dabartiniame sutarime (2 pav.) laikoma, jog KS sienelės masės indeksas $> 122 \text{ g/m}^2$ (♣) ar KS sienelės masės indeksas $> 149 \text{ g/m}^2$ (♠) yra pakankamas ŠNNIF įrodymas [95], kai audinių Doplerio rezultatai sunkiai interpretuojami ar kai padidėjusi natriurezinių peptidų koncentracija kraujo plazmoje.

Invazinis kairiojo skilvelio disfunkcijos įvertinimas relaksacijos ar diastolės metu

Sutrikusios KS atsipalaidavimo, prisipildymo, elastiškumo ar standumo diastolėje įrodymus galima gauti atliekant invaziniu būdu (atliekant širdies kateterizaciją). Invaziniu būdu gauti diastolinės KS disfunkcijos įrodymai ir toliau laikomi galutiniu ŠNNIF įrodymu [1,19,93,94]. Tokiais įrodymais laikomi: KS relaksacijos konstanta (τ) $> 48 \text{ ms}$, KS galinis diastolinis spaudimas $> 16 \text{ mmHg}$ ar vidutinis spaudimas plaučių kapiliaruose $> 12 \text{ mmHg}$ [103-106] (2 pav.). Matematiniai simboliai naudojami apskaičiuojant KS relaksacijos laiko konstantą paaiškinti priede. Kai KS spaudimas diastolės gale ar vidutinis spaudimas plaučių kapiliaruose yra padidėjęs esant normaliam KSGDT indeksui, laikoma, jog KS elastiškumas diastolės gale yra sumažėjęs. KS diastolinis elastiškumas turi ryšį su KS diastolinio spaudimo–tūrio santykio spaudimo–tūrio kreivėje (angl. *plot*) pozicija [107], skirtingai, nei KS standumas, kuris su diastolinio KS spaudimo diastolinio spaudimo ir diastolinio KS tūrio santykiu (dP/dV), ir yra lygus diastolinio KS spaudimo ir tūrio santykio šlaitui kreivėje. KS standumo diastolėje modulis $> 0,27$ taip pat yra diagnostinis diastolinės KS disfunkcijos įrodymas (žr. Priedą). Atvirkščias KS standumui dydis yra KS elastiškumas (dV/dP). Raumens standumas (E) yra miokardo streso-įtempimo santykio šlaitas (angl. *slope*) ir parodo pasipriešinimą įtempimui, kai miokardas patiria vienokį ar kitokį stresą. Streso (σ) apskaičiavimui reikia pasitelkti geometrinį KS modelį ir apskaičiuoti įtampą (ϵ) darant prielaidą apie KS dydį ne streso metu. Nors priimta laikyti, kad raumens standumas atspindi materialias miokardo savybes, ir dėl šios priežasties jis neįtaria ūmiems neurohumoraliniams pokyčiams, neseniai atlikti klinikiniai ir eksperimentiniai tyrimai pateikė akivaizdžių įrodymų, jog raumens standumas pakinta paskyrus azoto oksido [108], endotelino-1 [109] ar angiotenzino II [110]. Matematiniai skaičiavimai, išvedantys KS ar miokardo standumo modulį yra pateikti priede (papildoma medžiaga tinkle – *online*).

Kairiojo skilvelio disfunkcijos įvertinimas relaksacijos ar diastolės metu taikant doplerinę echokardiografiją

Priimta, jog izovoluminės KS relaksacijos trukmė (IVRT), ankstyvo (E) ir prieširdinio (A) mitralinės kraujotakos pikų įvertinimas taikant Doplerinę echokardiografiją, ankstyvos mitralinės kraujotakos deceleracijos trukmė (DT) tiriant pulsines bangos Dopleriu, bei plaučių venų sistolinės (S) ir diastolinės (D) kraujotakos santykis parodo diastolinę KS disfunkciją, jei jie viršija specifines ribines reikšmes (*cut off*), indeksuotas pagal amžiaus grupes [1]. Šie pasiūlytieji Doplerinės echokardiografijos metu gauti KS diastolinės disfunkcijos indeksai tapo aštrios kritikos subjektu [111], tačiau laipsniškai buvo atidžiau išnagrinėti vėlesnių klinikinių tyrimų metu [112-117]. Šie klinikiniai tyrimai yra apibendrinti priede (papildoma medžiaga tinkle) ir parodė įvairią Doplerinės echokardiografijos metu apskaičiuotų indeksų prognostinę vertę ŠNNIF atžvilgiu.

Derinant mitralinės kraujotakos dydžius su plaučių venų kraujotakos dydžiais, gautais taikant Doplerinę echokardiografiją [118], 93% ligonių, kuriems įtarta ŠNNIF, pasitvirtino KS diastolinė disfunkcija [119]. Mitralinės kraujotakos greičių ir plaučių venų kraujotakos greičių derinio prognostinė vertė patvirtinta ir tiriant arterine hipertenzija sergančius ligonius, kuriems šio kintamųjų derinio pagalba atliktas pusiauikiybinis KS galinio diastolinio dydžio įvertinimas [120]. Abiejų tyrimų metu matuota reversinės kraujotakos plaučių venose trukmė prieširdžių sistolės metu (Prt) bei mitralinės A bangos kraujotakos trukmė (At), ir jų skirtumas ($Prt-At > 30$ ms) naudotas diagnozuoti KS diastolinei disfunkcijai [121-132].

Nesant pseudonormalizacijos audinių Dopleriu atliekant ilgėjimo greičių matavimus, kraujotakos matavimas Doplerinės echokardiografijos būdu daugiau neberekomenduojamas kaip pirmasis būdas KS diastolinės disfunkcijos diagnostikai. Tik tada, kai tiriant audinių Dopleriu ilgėjimo greičiai yra nedidžiausi, bet kyla KS diastolinės disfunkcijos įtarimas, arba kai padidėjusi natriurezinių peptidų koncentracija kraujo plazmoje, simultaniškas sumažėjusio E/A santykio, pailgėjusios DT ar pailgėjusio $Prt - At$ indekso nustatymas turi diagnostinę KS disfunkcijos vertę (2 pav.).

Kairiojo skilvelio disfunkcijos įvertinimas relaksacijos ar diastolės metu taikant audinių Doplerio tyrimą

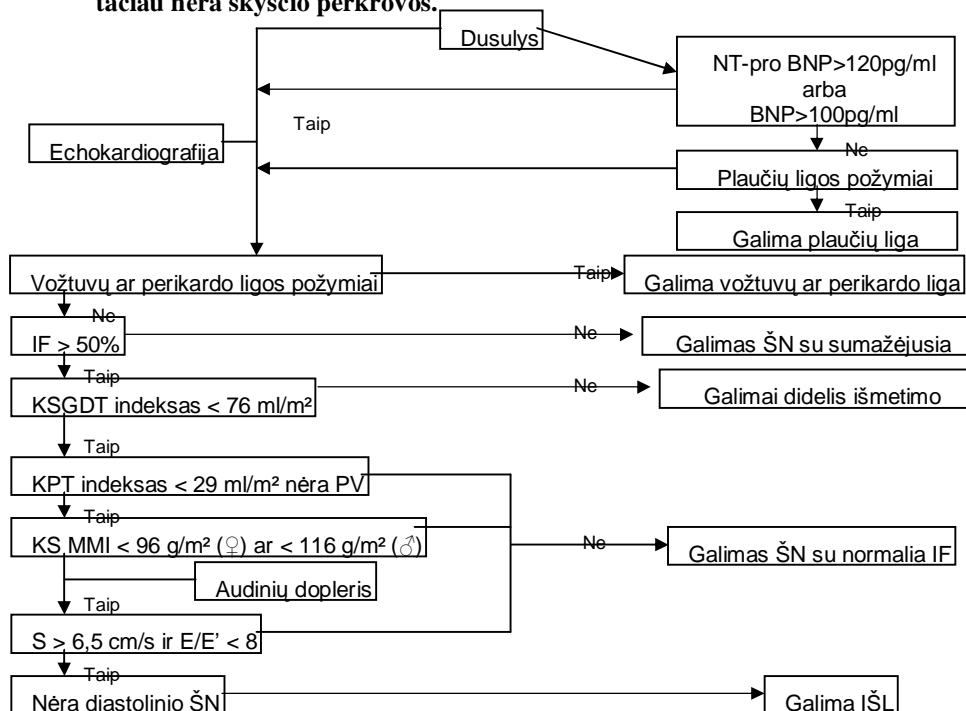
Audinių Dopleriu galima tiksliai išmatuoti audinių greitį tiek erdviu (mm), tiek ir laiko ($\gg 100 \text{ s}^{-1}$) atžvilgiu. Dažniausiai naudojama audinių Doplerio savybė yra KS miokardo bazės („mitralinio žiedo“) išilginio trumpėjimo ar ilgėjimo greitis. Matavimus galima atlikti mitralinio žiedo pertvarinėje arba šoninėje pusėje. Kaip paaiškinta priede (žr. papildomą medžiagą tinkle), maksimalus sistolinio (S) sutrumpėjimo ir ankstyvo diastolinio (E') ilgėjimo greičiai laikomi jautriais KS sistolinės ar diastolinės funkcijos parametrais.

Ypač ankstyvos gerai mitralinės kraujotakos greitis (E) padalintas iš E' koreliuoja su KS prisipildymo spaudimais. E priklauso nuo kairiojo prieširdžio „varomojo“ (angl. „driving“) spaudimo, KS atsipalaidavimo kinetikos ir amžiaus, tuo tarpu E' priklauso daugiausiai nuo KS atsipalaidavimo kinetikos ir amžiaus. Vadinasi, santykyje E/E' , KS atsipalaidavimo kinetikos ir amžiaus įtaka eliminuojama, o šis santykis parodo kairiojo prieširdžio „varomąjį“ („driving“) spaudimą ar KS prisipildymo spaudimą. E' taip pat galima konceptualizuoti kaip kraujo kiekį, patenkantį į KS ankstyvo prisipildymo metu, kai E atspindi gradientą, būtina šiam kraujui patekti į KS. Didelis E/E' santykis parodo didelį gradientą bet mažą kraujo poslinkį. Informacija apie KS prisipildymo spaudimus taip pat galima gauti iš laiko trukmės intervalo tarp E pradžios ir E' pradžios ($T_{E-E'}$) [133,134].

Kai E/E' viršija 15, KS prisipildymo spaudimai yra padidėję, o kai šis santykis mažesnis už 8, KS prisipildymo spaudimas yra mažas [135]. E/E' yra stiprus prognostinis išgyvenamumo veiksnys po miokardo infarkto, o $E/E' > 15$ yra pranašesnis prognostinis veiksnys už kitas kliniškai ar echokardiografines kintamąsias [136]. Tampri E/E' ir KS prisipildymo spaudimų koreliaciją buvo patvirtinta ŠN sergantiems ligoniams su sumažėjusia (<50%) ar išlikusia KS išstūmimo frakcija [137] bei ligoniams, kuriems

nustatyta lėtos relaksacijos ar pseudonormalus ankstyvos mitralinės kraujotakos tipai [138]. Diagnostinėse schemose, pateiktose 2 ir 3 lentelėse, E/E' santykis laikomas turinčiu diagnostinę vertę diagnozuojant diastolinį ŠN, jei $E/E' > 15$, ir paneigiančiu ŠNNIF jei $E/E' < 8$. E/E' varijuojantis tarp 8 ir 15 leidžia įtarti diastolinę KS disfunkciją, bet nepatvirtina diagnozės todėl siekiant patvirtinti ŠNNIF diagnozę reikia jį vertinti kartu su kitų neinvazinių tyrimų visuma (2 pav.). Pasiūlytosios E/E' ribinės reikšmės pagrįstos pulsiniu Dopleriu atliktais matavimais ir vidutiniais lateralinio (šoninio) ir pertvarinio mitralinio žiedo judesio greičiais.

3 pav. Kaip paneigti ŠNNIF ligoniui, kuriam pasireiškia dusulys, tačiau nėra skysčio perkrovos.



Santrumpos: S – miokardo trumpėjimo greitis matuojant audinių Dopleriu.

Įtampa ir įtamos dažnio vaizdinė diagnostika

Įtamos ir įtamos dažnio matavimai audinių Dopleriu yra nauji vidinės miokardo deformacijos [139] kiekybiniai indeksai. Laikoma, jog jie nepriklauso nuo slenkamojo judėjimo (angl. *translational motion*), skirtingai, nei miokardo greičiai. Regioninės deformacijos įvertinimas akivaizdžiai duoda suprasti, jog norint paneigti KS disfunkciją, reikia iširti visus miokardo segmentus. Tuo tarpu audinių Dopleriu nustatytas E/E'

atspindi viso KS darbą, todėl ŠNNIF diagnostinėse schemose jam teikiama pirmenybė prieš įtampos ir įtampos dažnio matavimus (2 ir 3 pav.). Potencialus įtampos ir įtampos dažnio matavimo taikant vaizdinę diagnostiką diastolinei KS disfunkcijai įvertinti naudojimas ateityje yra aptartas priede (Papildoma medžiaga tinkle).

Kairiojo prieširdžio tūrio apskaičiavimas

Kairiojo prieširdžio tūris, indeksuotas kūno paviršiaus plotui (= kairiojo prieširdžio tūrio indeksas) $> 32 \text{ ml/m}^2$ buvo pirmasis pripažintas didelės prognostinės vertės ($P = 0.003$) kardiovaskulinės komplikacijos prognostiniu veiksniu, prognostinei vertei esant netgi didesne, nei kiti echokardiografiškai išvesti indeksai, pvz. KS masės indeksas ($P = 0.014$), ar KS diastolinė disfunkcija ($P = 0.029$) [140].

Viename populiaciniame tyrime kairiojo prieširdžio tūrio indeksas stipriai koreliavo su diastolinės KS disfunkcijos sunkumu ir trukme: kairiojo prieširdžio tūrio indeksas laipsniškai didėjo nuo $23 \pm 6 \text{ ml/m}^2$ normoje iki $25 \pm 8 \text{ ml/m}^2$ esant saikiai diastolinei KS disfunkcijai, iki $31 \pm 8 \text{ ml/m}^2$ esant vidutinei ir iki $48 \pm 12 \text{ ml/m}^2$ esant sunkiai diastolinei disfunkcijai [141]. Todėl kairiojo prieširdžio tūrio indeksas buvo pasiūlytas kaip diastolinės KS disfunkcijos ir kardiovaskulinės rizikos biologinis žymuo [142,143]. Padidėjęs kairiojo prieširdžio tūrio indeksas neseniai buvo pripažintas reliatyviai nuo krūvio (prieškrūvio ir pokrūvio) nepriklausantis KS prisipildymo spaudimų ir diastolinės disfunkcijos žymuo ligoniams su įtariamu ŠN ir normalia KSIF [116]. Šiems pacientams kairiojo prieširdžio tūrio indeksas yra tvirtesnis (tikslėnis) žymuo už kairiojo prieširdžio plotą ir kairiojo prieširdžio skersmenį [144,145]. Dėl šių priežasčių šiame sutarimo dokumente kairiojo prieširdžio tūrio indeksas $> 40 \text{ ml/m}^2$ laikomas pakankamu diastolinės KS disfunkcijos įrodymu, kai E/E' santykis yra nediantinis (pvz. $15 > E/E' > 8$) ar kai yra padidėjusi natriurezinių peptidų koncentracija kraujo plazmoje (2 pav.). Panašiu būdu kairiojo prieširdžio tūrio indeksas $< 25 \text{ ml/m}^2$ laikomas būtinu siekiant paneigti ŠNNIF (3 pav.). Kairiojo prieširdžio tūrio indekso reikšmės nuo 29 and 40 ml/m^2 atitinkamai atitinka apatinę saikiai padidėjusio ir viršutinę ženkliai padidėjusio KP ribą, kaip nurodyta naujose Amerikos echokardiografijos draugijos ir Europos echokardiografijos asociacijos rekomendacijas širdies ertmių dydžių kiekybiniam įvertinimui [95]. Konduito (perdavimo), rezervuaro ir pompos funkcijos kairiajame prieširdyje normaliomis ir patofiziologinėmis sąlygomis toliau yra paaiškintos priede (papildoma medžiaga tinkle).

Širdies nepakankamumo biologiniai žymenys: natriureziniai peptidai

Prieširdžių natriurezinis peptidas (PNP) ir smegenų natriurezinis peptidas (BNP) gaminasi prieširdžių ir skilvelių miokarde kaip atsakas į padidėjusią įtampa prieširdžiuose ar skilveliuose diastolės metu. Jo sekrecija sąlygoja natriurezę, vazodilataciją, ir pagerėjusį KS atsipalaidavimą. Širdies miocitai gamina pro-BNP, kuris kraujotakoje laipsniškai suskaidomas iki NT-BNP ir BNP.

Ligoniams, kuriems yra ŠNNIF [146,147], NT-pro-BNP reikšmės koreliuoja su ankstyvais KS atsipalaidavimo indeksais, pavyzdžiui KS relaksacijos trukmės konstanta (τ), vėlyvo KS atsipalaidavimo indeksais, pavyzdžiui KS slėgis diastolės gale ir KS standumo modulis. BNP and NT-proBNP reikšmės taip pat labai varijuoja priklausomai nuo KS diastolinės disfunkcijos laipsnio: progresyviai didėjančios reikšmės nustatytos

ligoniams, kurių mitralinė kraujotaka yra sutrikusios KS relaksacijos, pseudonormalizacijos ar restrikcijos tipo [117,148]. Plotas po NT-proBNP (0.83) resiverio operacinių charakteristikų (angl. *receiver operating characteristics* (ROC)) kreive (0,83) buvo lygus KS spaudimo diastolės gale plotui (0.84), ir viršijo sutrikusio E'/A' tiriant audinių Dopleriu plotą (0.81) [146]. NT-proBNP ir E'/E' santykio derinys padidino plotą po ROC kreive nuo 85 iki 95% [146]. Priešingai, nei simptominės izoliuotos diastolinės KS disfunkcijos atveju, natriureziniai peptidai nepasivertino kaip optimalus skriningo (atrankos) būdas esant ikiklinikinei KS disfunkcijai [149].

Sveikiems asmenims NT-proBNP koncentracija didėja didėjant amžiui, ir yra didesnė moterims, nei vyrams [150]. BNP ir NT-proBNP koncentracijai gali turėti įtakos gretutinės ligos, pavyzdžiui sepsis [151], kepenų ar inkstų nepakankamumas [152-154]. BNP koncentracija kraujo plazmoje didėja nepriklausomai nuo KS prisipildymo spaudimų, kai glomerulų filtracijos greitis sumažėja < 60 ml/min. Be to, BNP ir NT-proBNP koncentraciją kraujo plazmoje neatspindi išimtinai kairiojo prieširdžio ištempimo, bet gali padidėti ir dėl dešiniojo prieširdžio ištempimo. Pastarasis yra ypač svarbus, kai dėl lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) [155], plaučių arterijos tromboembolijos (PATE) [156] ar mechaninės ventiliacijos [157] pasireiškia plautinė hipertenzija. Galiausiai nutukimas sumažina BNP reikšmes [158,159], todėl ligoniams, kurių kūno masės indeksas viršija 35 kg/m^2 , reikia naudoti mažesnes ribines (*cut off*) reikšmes.

ŠNNIF diagnostikos ir paneigimo schemose (2 ir 3 pav.) padidėjusi BNP ar NT-proBNP koncentracija nelaikoma pakankamu diastolinės KS disfunkcijos įrodymu, kuriai patvirtinti reikalingi papildomi neinvaziniai tyrimai. ŠNNIF diagnozei (2 pav.) buvo pasirinkta didelė pozityvi ribinės NT-proBNP (220 pg/ml; *Roche Diagnostics*) ir BNP (200 pg/ml; *Triage Biosite*) reikšmė. Siekiant paneigti ŠNNIF, buvo pasirinkta (pritaikyta) didelė negatyvi ribinė NT-proBNP (120 pg/ml) ir BNP (100 pg/mL) reikšmė. NT-proBNP reikšmės 120 ir 220 pg/ml pasižymėjo atitinkamai 93% neigiama prognostine reikšme bei 80% teigiama prognostine reikšme [146]. BNP reikšmės 100 ir 200 pg/ml pasižymėjo atitinkamai 96% neigiama prognostine reikšme ir 83% teigiama prognostine reikšme [160]. Ribinės NT-proBNP reikšmės buvo išvestos atlikus ROC analizę ŠNNIF sergantiems pacientams, kuriems pasireiškia dusulys fizinio krūvio metu [146]. Apie BNP analizę remiantis ROC kreive ŠNNIF sergantiems pacientams, kuriems pasireiškia dusulys fizinio krūvio metu, nebuvo pranešta. Todėl BNP ribinės reikšmės buvo išvestos remiantis ROC analize ŠNNIF sergantiems pacientams, kurie pateko į skubios pagalbos skyrių dėl ūminio širdies nepakankamumo [160]. Kadangi NT-proBNP ir BNP ribinės reikšmės buvo išvestos skirtinguose ŠNNIF sergančių pacientų pogrupiuose, jų atitinkamų dydžių bei intervalų palyginti negalima. Siekiant patenkinamų teigiamų NT-proBNP ir BNP prognostinių reikšmių, diagnostinės ribinės reikšmės buvo padidintos iki tokios ribos, kai jautrumas sumažėjo mažiau 80%. Tai sąlygojo NT-proBNP ir BNP reikšmių persidengimą kontroliniams ir ŠNNIF sergantiems pacientams, ypač kai pastariesiems pasireiškė dusulys fizinio krūvio metu [117]. Todėl natriureziniai peptidai rekomenduojami daugiausiai ŠNNIF paneigimui, bet be diagnostikai. Be to, kai naudojami diagnostikos tikslu, vieni natriureziniai peptidai neužtikrina ŠNNIF diagnozės, todėl visada reikia atlikti ir kitus neinvazinius tyrimus.

Širdies magnetinis rezonansas

Širdies magnetinio rezonanso (ŠMR) pranašumas prieš echokardiografijos tyrimą – tai galimybė gauti vaizdus bet kurioje pasirinktoje plokštumoje ar bet kurioje pasirinktoje ašyje. Tai daro ŠMR auksiniu standartu KS tūrio, KP tūrio bei KS masės matavimams [161,162]. Esant ŠN rutininio ŠMR tyrimo metu galima gauti šiuos vaizdus: kino vaizdus (tas pats viso širdies ciklo metu) kartu su visuma gretimų trumposios ašies vaizdų (pjūvių), apimančių visą širdį nuo širdies bazės iki viršūnės, ir visumą ilgosios ašies vaizdų (dviejų, trijų ir keturių kamerų). Atliekant ŠMR galima gauti visą spektrą KS prisipildymo parametrų, kurie yra identiški arba beveik identiški gautiesiems atliekant echokardioskopiją. ŠMR, kaip toks, yra vertinga alternatyva tiems pacientams, kuriems atliekant echokardiografiją dėl išmatuoti šių parametrų blogos vaizdo kokybės nepavyksta. Be to, ŠMR yra ne tik vertinga alternatyva echokardiografiniam tyrimui, bet gali būti ir pirmaeilis tyrimo metodas jei tikimasi nedidelių KS tūrio, KP tūrio bei KS masės pokyčių (pvz., kai vertinamas ligos progresavimas arba reakcija į gydymą). Galiausiai, įvairūs morfologiniai ir funkciniai parametrai, tokie kaip audinių charakteristika ar KS diastolinis išsisukimas (angl. *untwisting*) gali būti gauti tik atliekant ŠMR. Šie parametrai suteikia svarbios naujos informacijos nustatant išeminę, uždegiminę ar infiltracines miokardo ligas bei įvertinant diastolinę KS disfunkciją. Kitos detalės apie ŠMR pateikiamos priede (Papildoma medžiaga tinkle).

Dėl ribotos dispozicijos, ŠMR šiuo metu rezervuotas moksliniams tyrimams, todėl nėra įtrauktas į diagnostines ŠNNIF schemas. Kadangi ŠMR vis plačiau naudojamas klinikoje, ir šiuo metodu pradedama vertinti diastolinę KS disfunkciją [163], diastolinės KS disfunkcijos indeksai, išvesti pasitelkus ŠMR, greičiausiai artimiausioje ateityje bus įtraukti į diagnostines ŠNNIF schemas.

KAIP DIAGNOZUOTI ŠIRDIES NEPAKANKAMUMĄ, KAI NORMALI KAIRIOJO SKILVELIO IŠSTŪMIMO FRAKCIJA

Šiame sutarimo dokumente „Kaip diagnozuoti DŠN?“ pateiktas 3 reikalavimai, kurie turi būti įvykdyti siekiant patvirtinti ŠNNIF diagnozę (2 pav.). Šie reikalavimai yra: 1) nustatyti klinikiniai ŠN požymiai; 2) nustatyta normali ar saikiai sutrikusi KS sistolinė funkcija (IF); 3) įrodyta diastolinė disfunkcija. Kadangi nemažai pacientų, sergančių ŠNNIF jaučia dusulį, tačiau nėra skysčių retencijos požymių, simptomai laikomi pakankamu klinikiu įrodymu, reiškiančiu stazinį širdies nepakankamumą. KS IF lygi 50% yra pasiūlyta kaip ribinė saikiai sumažėjusios KS sistolinės funkcijos vertė, o KSGDT indeksas, lygus 97 ml/m^2 kaip ribinė ženklus KS padidėjimo paneigimo vertė. Invazinius diagnostinius diastolinės KS disfunkcijos įrodymus galima gauti matuojant KS atsipalaidavimo laiko konstantą, KS galinį diastolinį spaudimą, plaučių kapiliarų pleištinį spaudimą ar KS standumo modulį. Pageidautina, kad neinvaziniai diastolinės KS disfunkcijos įrodymai, būtų gauti naudojant Doplerinę audinių echokardiografiją ($E/E' > 15$). Jei miokardo Doplerinė audinių echokardiografija kelia diastolinės KS disfunkcijos įtarimą, tačiau jos nepatvirtina ($15 > E/E' > 8$), siekiant patvirtinti diastolinę KS disfunkciją šį tyrimą reikia derinti su kitais neinvaziniais tyrimais. Šie neinvaziniai tyrimai, tai 1) mitralinio vožtuvo kraujotakos greičio (E/A santykis ir DT), arba plautinių

venų kraujotakos greičio (Prt –Pt indeksas) nustatymas pulsiniu Dopleriu; 2) echokardiografinis KS masės indekso ar kairiojo prieširdžio tūrio indekso nustatymas; 3) elektrokardiografiniai PV įrodymai; ir 4) BNP ar proBNP nustatymas kraujo plazmoje. Jei plazmos NT-proBNP > 220 pg/ml or BNP > 200 pg/ml, patvirtinti diastolinei KS disfunkcijai reikia kitų neinvazinių tyrimų: 1) Doplerinės echokardiografijos (E/E' santykis); 2) mitralinio vožtuvo kraujotakos (E/A santykis ir DT), arba plautinių venų kraujotakos (Prt –Pt indeksas) įvertinimas pulsiniu Dopleriu; KS masės indekso ar kairiojo prieširdžio tūrio indekso nustatymas; ir elektrokardiografiniai PV įrodymų. Pasiūlytųjų skirtingų echokardiografijos būdų naudojimas matuojant mitralinio vožtuvo kraujotaką (E/A santykis ir DT), plautinių venų kraujotaką (Prt –Pt indeksas) ir E' (Doplerinė audinių echokardiografija), leidžia išsamiai neinvaziniu būdu įvertinti KS atsipalaidavimą, KS diastolinį spaudimą ir KS prisipildymo spaudimus [164].

KAIP PANEIGTI ŠIRDIES NEPAKANKAMUMĄ, KAI NORMALI KAIRIOJO SKILVELIO IŠSTŪMIMO FRAKCIJA

Dažnai yra sunku atlikti ŠNNIF diferencinę diagnostiką, kai vyraujantis simptomas dusulys nesant skysčių retencijos požymių. Todėl pasiūlyta diagnostinė strategija paneigti ŠNNIF (3 pav.). Dūstančiam pacientui nėra skysčių retencijos požymių, o NT-proBNP < 120 pg/ml ar BNP < 100 pg/ml, bet kuri ŠN forma paneigiama dėl didelės diagnostinės natriurezinių peptidų vertės [146,160], ir lieka didžiausia tikimybė, jog dusulį sukėlė plaučių liga. Jei echokardiografiškai paneigiama vožtuvų ar perikardo liga, pagal naujas Amerikos echokardiografijos draugijos ir Europos echokardiografijos asociacijos rekomendacijas reikia išmatuoti KS tūrius ir KS IF [95]. Jei KS IF > 50% ir KSGDT indeksas < 76 ml/m², ir jei pacientui nėra PV, prieširdžių dilatacijos, KS hipertrofijos, sumažėjusio S ar padidėjusio E/E' (Doplerinė audinių echokardiografija), ŠNNIF diagnozė paneigiama.

IŠVADOS

Kadangi šiuo metu ŠNNIF sudaro daugiau kaip 50 procentų visų ligonių, sergančių širdies nepakankamumu kontingento, o ŠNNIF paplitimas sergančiųjų ŠN populiacijoje padidėja ~1% per metus [8], reikalingas diagnostinių ŠNNIF kriterijų atnaujinimas (papildymas). Diagnostinės schemos „Kaip diagnozuoti ŠNNIF?“ (2 pav.) ir „Kaip paneigti ŠNNIF?“ (3 pav.) pasiūlytos šiame dokumente.

Diagnostinė strategija „Kaip diagnozuoti ŠNNIF?“ yra specifiskai skirta pacientams, kuriems įtariama ŠNNIF diagnozė, ir pagrįsta teigiama diagnostine nuosekliai atliktų tyrimų verte.

Diagnostinį strategija „Kaip paneigti ŠNNIF?“ yra siūloma ligoniams, kuriems pasireiškia dusulys, tačiau nėra skysčių retencijos požymių, ir daugiausiai pagrįsta neigiama prognostine nuosekliai atliekamų tyrimų verte.

Šios atnaujintos ŠNNIF diagnostinės strategijos naudingos ne tik pasirenkant atskirų pacientų gydymo taktiką, bet ir ateities klinikiniam tyrimams, skirtiems įvairių gydymo būdų įvertinimui esant ŠNNIF.

PAPILDOMA MEDŽIAGA

Papildoma medžiaga yra pateikta Europos širdies žurnalo (*European Heart Journal*) tinklapyje.

LITERATŪRA:

1. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* (1998) 19:990–1003. [[Free Full Text](#)]
2. Echeverria HH, Bilsker MS, Myerburg RJ, Kessler KM. Congestive heart failure: echocardiographic insights. *Am J Med* (1983) 75:750–755. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]
3. Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks C, Goldstein RA. Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol* (1984) 54:778–782. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]
4. Soufer R, Wohlgelernter D, Vita NA, Amuchestegui M, Sostman HD, Berger HJ, Zaret BL. Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol* (1985) 55:1032–1036. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]
5. Cohn JN, Johnson G. Heart failure with normal ejection fraction. The V-HeFT Study. *Circulation* (1990) 81:III-48–53. [[Medline](#)]
6. Wheeldon NM, Clarkson P, MacDonald TM. Diastolic heart failure. *Eur Heart J* (1994) 15:1689–1697. [[Free Full Text](#)]
7. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* (1995) 26:1565–1574. [[Abstract](#)]
8. 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) 355:251–259. [[Abstract](#)]/[[Free Full Text](#)]
9. Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT, Becker NG. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart* (2006) 92:1259–1264. [[Abstract](#)]/[[Free Full Text](#)]
10. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Gavazzi A, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev vs, Preda I,

van Gilst WH, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J, Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* (2003) 24:442–463. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)

11. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* (2005) 47:320–332. [\[CrossRef\]](#) [\[ISI\]](#) [\[Medline\]](#)
12. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC, Adhere Scientific Advisory Committee Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function. *J Am Coll Cardiol* (2006) 47:76–84. for the. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
13. Liao L, Jollis JG, Anstrom KJ, Whellan DJ, Kitzman DW, Aurigemma GP, Mark DB, Schulman KA, Gottdiener JS. Costs for heart failure with normal vs reduced ejection fraction. *Arch Intern Med* (2006) 166:112–118. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
14. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* (2006) 355:260–269. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
15. Aurigemma P. Diastolic heart failure—a common and lethal condition by any name. *N Engl J Med* (2006) 355:308–310. [\[Free Full Text\]](#)
16. Fischer M, Baessler A, Hense HW, Hengstenberg C, Muscholl M, Holmer S, Doring A, Broeckel U, Riegger G, Schunkert H. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community: results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J* (2003) 24:320–328. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
17. Klapholz M, Maurer M, Lowe AM, Messineo F, Meisner JS, Mitchell J, Kalman J, Phillips RA, Steingart R, Brown EJ Jr, Berkowitz R, Moskowitz R, Soni A, Mancini D, Bijou R, Sehat K, Varshneya N, Kukin M, Katz SD, Sleeper LA, Le Jemtel TH, New York Heart Failure Consortium. Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction: results of the New York Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol* (2004) 43:1432–1438. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
18. Ferrari R, PREAMI Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med* (2006) 166:659–666. and the. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)

19. 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) 350:1953–1959. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
20. Skaluba SJ, Litwin SE. Mechanisms of exercise intolerance. Insights from Tissue Doppler Imaging. *Circulation* (2004) 109:972–977. [\[CrossRef\]\[ISI\]\[Medline\]](#)
21. Hadano Y, Murata K, Yamamoto T, Kunichika H, Matsumoto T, Akagawa E, Sato T, Tanaka T, Nose Y, Tanaka N, Matsuzaki M. Usefulness of mitral annular velocity in predicting exercise tolerance in patients with impaired left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* (2006) 97:1025–1028. [\[CrossRef\]\[ISI\]\[Medline\]](#)
22. Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, Gaasch WH. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. *Circulation* (2005) 111:2306–2312. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
23. Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SWL. Progression of systolic abnormalities in patients with ‘isolated’ diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* (2002) 105:1195–1201. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
24. Yip G, Wang M, Zhang Y, Fung JW, Ho PY, Sanderson JE. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart* (2002) 87:121–125. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
25. Nikitin NP, Witte KK, Clark AL, Cleland JG. Color tissue Doppler-derived long-axis left ventricular function in heart failure with preserved global systolic function. *Am J Cardiol* (2002) 90:1174–1177. [\[CrossRef\]\[ISI\]\[Medline\]](#)
26. Petrie MC, Caruana L, Berry C, McMurray JJ. ‘Diastolic heart failure’ or heart failure caused by subtle left ventricular systolic dysfunction? *Heart* (2002) 87:29–31. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
27. Bruch C, Gradaus R, Gunia S, Breithardt G, Wichter T. Doppler tissue analysis of mitral annular velocities: evidence for systolic abnormalities in patients with diastolic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* (2003) 16:1031–1036. [\[CrossRef\]\[ISI\]\[Medline\]](#)
28. Vinereanu D, Nicolaidis E, Tweddel AC, Fraser AG. ‘Pure’ diastolic dysfunction is associated with long-axis systolic dysfunction. Implications for the diagnosis and classification of heart failure. *Eur J Heart Fail* (2005) 7:820–828. [\[CrossRef\]\[ISI\]\[Medline\]](#)
29. Kawaguchi M, Hay I, Fetics B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* (2003) 107:714–720. [\[CrossRef\]\[ISI\]\[Medline\]](#)

30. Vinereanu D, Nicolaidis E, Boden L, Payne N, Jones CJ, Fraser AG. Conduit arterial stiffness is associated with impaired left ventricular subendocardial function. *Heart* (2003) 89:449–450. [\[Free Full Text\]](#)
31. Sanderson JE. Diastolic heart failure: fact or fiction? *Heart* (2003) 89:1281–1282. [\[Free Full Text\]](#)
32. Burkhoff D, Maurer SM, Packer M. Heart failure with a normal ejection fraction, is it really a disorder of diastolic function? *Circulation* (2003) 107:656–658. [\[CrossRef\]\[ISI\]\[Medline\]](#)
33. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJ, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, Wang D, Pocock S, Pfeffer MA, Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality (CHARM) Investigators. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation* (2005) 112:3738–3744. for the. [\[CrossRef\]\[ISI\]\[Medline\]](#)
34. Burlew BS, Weber KT. Cardiac fibrosis as a cause of diastolic dysfunction. *Herz* (2002) 27:92–98. [\[CrossRef\]\[ISI\]\[Medline\]](#)
35. Schellings MW, Pinto YM, Heymans S. Matricellular proteins in the heart: possible role during stress and remodeling. *Cardiovasc Res* (2004) 64:24–31. [\[CrossRef\]\[ISI\]\[Medline\]](#)
36. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart* (2007) 93:155–158. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
37. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, CHARM Investigators Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* (2003) 362:777–781. [\[CrossRef\]\[ISI\]\[Medline\]](#)
38. Maurer MS, El Khoury Rumberger L, King DL. Ventricular volume and length in hypertensive diastolic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* (2005) 18:1051–1057. [\[CrossRef\]\[ISI\]\[Medline\]](#)
39. Rame JE, Ramilo M, Spencer N, Blewett C, Mehta SK, Dries DL, Drazner MH. Development of a depressed left ventricular ejection fraction in patients with left ventricular hypertrophy and a normal ejection fraction. *Am J Cardiol* (2004) 93:234–237. [\[CrossRef\]\[ISI\]\[Medline\]](#)
40. Drazner MH, Rame JE, Marino EK, Gottdiener JS, Kitzman DW, Gardin JM, Manolio TA, Dries DL, Siscovick DS. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years. *J Am Coll Cardiol* (2004) 43:2207–2215. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)

41. Rosen BD, Edvardsen T, Lai S, Castillo E, Pan L, Herold MJ, Sinsha S, Kronmal R, Arnett D, Crouse JR III, Heckbert SR, Bluemke DA, Lima JAC. Left ventricular concentric remodeling is associated with decreased global and regional systolic function. *Circulation* (2005) 112:984–991. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]
42. Drazner MH. The transition from hypertrophy to failure. How certain are we? *Circulation* (2005) 112:936–938. [[Free Full Text](#)]
43. Brockington IF, Edington GM, Olsen EG. Nigerian ‘heart muscle disease’: the late stages of untreated hypertensive heart failure? *Acta Cardiol* (1977) 32:245–267. [[ISI](#)][[Medline](#)]
44. Sliwa K, Damasceno A, Mayosi BM. Epidemiology and etiology of cardiomyopathy in Africa. *Circulation* (2005) 112:3577–3583. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]
45. Kingue S, Dzudie A, Menanga A, Akono M, Ouankou M, Muna W. A new look at adult chronic heart failure in Africa in the age of the Doppler echocardiography: experience of the medicine department at Yaounde General Hospital. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* (2005) 54:276–283. [[Medline](#)]
46. Sanderson JE, Chan SK, Chan WW, Hung YT, Woo KS. The aetiology of heart failure in the Chinese population of Hong Kong—a prospective study of 730 consecutive patients. *Int J Cardiol* (1995) 51:29–35. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]
47. Nicholls MG, Richards AM. Is hypertension a leading cause of heart failure in Chinese? *Clin Exp Pharmacol Physiol* (2002) 29:850–851. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]
48. Harris KM, Spirito P, Maron MS, Zenovich AG, Formisano F, Lesser JR, Mackey-Bojack S, Manning WJ, Udelson JE, Maron BJ. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* (2006) 114:216–225. [[Abstract](#)][[Free Full Text](#)]
49. Cahill JM, Ryan E, Travers B, Ryder M, Ledwidge M, McDonald K. Progression of preserved systolic function heart failure to systolic dysfunction—a natural history study. *Int J Cardiol* (2006) 106:95–102. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]
50. Douglas PS, Katz SE, Weinberg EO, Chen MH, Bishop SP, Lorell BH. Hypertrophic remodeling: gender differences in the early response to left ventricular pressure overload. *J Am Coll Cardiol* (1998) 32:1118–1125. [[Abstract](#)][[Free Full Text](#)]

51. Wisloff U, Loennechen JP, Currie S, Smith GL, Ellingsen O. Aerobic exercise reduces cardiomyocyte hypertrophy and increases contractility, Ca²⁺ sensitivity and SERCA-2 in rat after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* (2002) 54:162–174. [\[CrossRef\]](#) [\[ISI\]](#) [\[Medline\]](#)
52. Jones JV, Raine AE, Sanderson JE, Carretta R, Graham DI. Adverse effect of chronic alcohol ingestion on cardiac performance in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* (1988) 6:419–422. [\[ISI\]](#) [\[Medline\]](#)
53. De Acetis M, Notte A, Accornero F, Selvetella G, Brancaccio M, Vecchione C, Sbroglio M, Collino F, Pacchioni B, Lanfranchi G, Aretini A, Ferretti R, Maffei A, Altruda F, Silengo L, Tarone G, Lembo G. Cardiac overexpression of melusin protects from dilated cardiomyopathy due to long-standing pressure overload. *Circ Res* (2005) 96:1087–1094. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
54. Solomon SD, St John Sutton M, Lamas GA, Plappert T, Rouleau JL, Skali H, Moya L, Braunwald E, Pfeffer MA, Survival Ventricular Enlargement (SAVE) Investigators. Ventricular remodeling does not accompany the development of heart failure in diabetic patients after myocardial infarction. *Circulation* (2002) 106:1251–1255. [\[CrossRef\]](#) [\[ISI\]](#) [\[Medline\]](#)
55. Tenenbaum A, Fisman EZ, Schwammenthal E, Adler Y, Benderly M, Motro M, Shemesh J. Increased prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertensive women with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* (2003) 2:14. [\[CrossRef\]](#) [\[Medline\]](#)
56. Katz AM, Zile MR. New molecular mechanisms in diastolic heart failure. *Circulation* (2006) 113:1922–1925. [\[Free Full Text\]](#)
57. Gerdes AM. Cardiac myocyte remodeling in hypertrophy and progression to failure. *J Card Fail* (2002) 8:S264–S268. [\[CrossRef\]](#) [\[ISI\]](#) [\[Medline\]](#)
58. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, Brosnihan B, Morgan TM, Stewart KP. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA* (2002) 288:2144–2150. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
59. Brucks S, Little WC, Chao T, Kitzman DW, Wesley-Farrington D, Gandhi S, Shihabi ZK. Contribution of left ventricular diastolic dysfunction to heart failure regardless of ejection fraction. *Am J Cardiol* (2005) 95:603–606. [\[CrossRef\]](#) [\[ISI\]](#) [\[Medline\]](#)
60. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, Feldman MD, Aurigemma GP, Schaer GL, Ghali JK, Liebson PR. 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. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)

61. Van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HW, Bronzwaer JGF, van der Velden J, Stienen GJ, Linke WA, Laarman GJ, Paulus WJ. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* (2006) 113:1966–1973. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]
62. Borbely A, van der Velden J, Papp Z, Bronzwaer JGF, Edes I, Stienen GJ, Paulus WJ. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation* (2005) 111:774–781. [[Abstract/Free Full Text](#)]
63. Neagoe C, Opitz CA, Makarenko I, Linke WA. Gigantic variety: expression patterns of titin isoforms in striated muscles and consequences for myofibrillar passive stiffness. *J Muscle Res Cell Mot* (2003) 24:175–189. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]
64. Yotti R, Bermejo J, Antoranz JC, Desco MM, Cortina C, Rojo-Alvarez JL, Allue C, Martin L, Moreno M, Serrano JA, Munoz R, Garcia-Fernandez MA. A noninvasive method for assessing impaired diastolic suction in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* (2005) 112:2921–2929. [[Abstract/Free Full Text](#)]
65. Lim CC, Sawyer DB. Modulation of cardiac function: titin springs into action. *J Gen Physiol* (2005) 125:249–252. [[Free Full Text](#)]
66. Fukuda N, Wu Y, Nair P, Granzier HL. Phosphorylation of titin modulates passive stiffness of cardiac muscle in a titin isoform-dependent manner. *J Gen Physiol* (2005) 125:257–271. [[Abstract/Free Full Text](#)]
67. Makarenko I, Opitz CA, Leake MC, Kulke M, Gwathmey JK, del Monte F, Hajjar RJ, Linke WA. Passive stiffness changes caused by upregulation of compliant titin isoforms in human dilated cardiomyopathy hearts. *Circ Res* (2004) 95:708–716. [[Abstract/Free Full Text](#)]
68. Nagueh SF, Shah G, Wu Y, Torre-Amione G, King NM, Lahmers S, Witt CC, Becker K, Labeit S, Granzier HL. Altered titin expression, myocardial stiffness, and left ventricular function in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* (2004) 110:155–162. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]
69. Neagoe C, Kulke M, del Monte F, Gwathmey JK, de Tombe PP, Hajjar RJ, Linke WA. Titin isoform switch in ischaemic human heart disease. *Circulation* (2002) 106:1333–1341. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]
70. Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, Webb CS, Bonnema DD, Leonardi AH, McClure CD, Spinale FG, Zile MR. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases. Relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of

hypertensive heart disease. *Circulation* (2006) 113:2089–2096.[\[Abstract/Free Full Text\]](#)

71. Heymans S, Schroen B, Vermeersch P, Milting H, Gao F, Kassner A, Gillijns H, Herijgers P, Flameng W, Carmeliet P, Van de Werf F, Pinto YM, Janssens S. Increased cardiac expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is related to cardiac fibrosis and dysfunction in the chronic pressure-overloaded human heart. *Circulation* (2005) 112:1136–1144.[\[CrossRef\]](#)[\[ISI\]](#)[\[Medline\]](#)
72. Spinale FG, Coker ML, Heung LJ, Bond BR, Gunasinghe HR, Etoh T, Goldberg AT, Zellner JL, Crumbley. A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left ventricular myocardium and is upregulated in heart failure. *Circulation* (2000) 102:1944–1949.[\[Abstract/Free Full Text\]](#)
73. Polyakova V, Hein S, Kostin S, Ziegelhoeffer T, Schaper J. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in pressure-overloaded human myocardium during heart failure progression. *J Am Coll Cardiol* (2004) 44:1609–1618.[\[Abstract/Free Full Text\]](#)
74. Hein S, Arnon E, Kostin S, Schonburg M, Elsasser A, Polyakova V, Bauer EP, Klovekorn WP, Schaper J. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart. *Circulation* (2003) 107:984–991.[\[CrossRef\]](#)[\[ISI\]](#)[\[Medline\]](#)
75. Hasenfuss G, Pieske B. Calcium cycling in congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol* (2002) 34:951–969.[\[CrossRef\]](#)[\[ISI\]](#)[\[Medline\]](#)
76. Beuckelmann DJ, Nabauer M, Erdmann E. Intracellular calcium handling in isolated ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Circulation* (1992) 85:1046–1055.[\[ISI\]](#)[\[Medline\]](#)
77. Schmidt U, Hajjar RJ, Helm PA, Kim CS, Doye AA, Gwathmey JK. Contribution of abnormal sarcoplasmic reticulum ATPase activity to systolic and diastolic dysfunction in human heart failure. *J Mol Cell Cardiol* (1998) 30:1929–1937.[\[CrossRef\]](#)[\[ISI\]](#)[\[Medline\]](#)
78. Schmidt U, del Monte F, Miyamoto MI, Matsui T, Gwathmey JK, Rosenzweig A, Hajjar RJ. Restoration of diastolic function in senescent rat hearts through adenoviral gene transfer of sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase. *Circulation* (2000) 101:790–796.[\[ISI\]](#)[\[Medline\]](#)
79. Pieske B, Maier LS, Piacentino V III, Weisser J, Hasenfuss G, Houser S. Rate dependence of [Na⁺]_i and contractility in nonfailing and failing human myocardium. *Circulation* (2002) 106:447–453.[\[CrossRef\]](#)[\[ISI\]](#)[\[Medline\]](#)

80. Hasenfuss G, Schillinger W, Lehnart SE, Preuss M, Pieske B, Maier LS, Prestle J, Minami K, Just H. Relationship between Na⁺-Ca²⁺-exchanger protein levels and diastolic function of failing human myocardium. *Circulation* (1999) 99:641–648. [\[ISI\]](#) [\[Medline\]](#)
81. Pieske B, Houser SR. [Na⁺] i handling in the failing human heart. *Cardiovasc Res* (2003) 57:874–876. [\[CrossRef\]](#) [\[ISI\]](#) [\[Medline\]](#)
82. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* (2006) 27:2338–2345. [\[Abstract\]](#) [Free Full Text](#)
83. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ, Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. 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) 26:1115–1140. [Free Full Text](#)
84. Packer M. Abnormalities of diastolic function as potential cause of exercise intolerance in chronic heart failure. *Circulation* (1990) 81:III-78–86. [\[Medline\]](#)
85. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* (1991) 83:778–786. [\[ISI\]](#) [\[Medline\]](#)
86. Weber K, Kinasewitz G, Janicki J, Fishman A. Oxygen utilisation and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation* (1982) 65:1213–1223. [\[ISI\]](#) [\[Medline\]](#)
87. Cohen-Solal A, Laperche T, Morvan D, Geneves M, Caviezel B, Gourgon R. Prolonged kinetics of recovery of oxygen consumption after maximal graded exercise in patients with chronic heart failure. *Circulation* (1995) 91:2924–2932. [\[ISI\]](#) [\[Medline\]](#)
88. Pardaens K, Vanhaecke J, Fagard RH. Impact of age and gender on peak oxygen uptake in chronic heart failure. *Med Sci Sports Exerc* (1997) 29:733–737.
89. Working Group on Cardiac Rehabilitation & Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* (2001) 22:37–45. [Free Full Text](#)

90. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, Kronenberg MW, Kostis JB, Kohn RM, Guillothe M. Prediction of mortality and morbidity with a 6 min walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA* (1993) 270:1702–1707. [\[Abstract\]](#)
91. Opasich C, Pinna GD, Mazza A, Febo O, Riccardi PG, Capomolla S, Cobelli F, Tavazzi L. Reproducibility of the sixminute walking test in patients with chronic congestive heart failure: practical implications. *Am J Cardiol* (1998) 81:1497–1500. [\[CrossRef\]](#) [\[ISI\]](#) [\[Medline\]](#)
92. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec GW, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest* (1996) 110:325–332. [\[ISI\]](#) [\[Medline\]](#)
93. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* (2000) 101:2118–2121. [\[ISI\]](#) [\[Medline\]](#)
94. Yturralde RF, Gaasch WH. Diagnostic criteria for diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* (2005) 47:314–319. [\[CrossRef\]](#) [\[ISI\]](#) [\[Medline\]](#)
95. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shamewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiography* (2006) 7:79–108. [\[CrossRef\]](#)
96. Brutsaert DL, Sys SU. Relaxation and diastole of the heart. *Physiol Rev* (1989) 69:1228–1315. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
97. Gaasch WH, Blaustein AS, Andrias CW, Donahue RP, Avitall B. Myocardial relaxation II: hemodynamic determinants of rate of left ventricular isovolumic pressure decline. *Am J Physiol* (1980) 239:H1–H6. [\[ISI\]](#) [\[Medline\]](#)
98. Raff GL, Glantz SA. Volume loading slows left ventricular isovolumic relaxation rate. Evidence of load-dependent relaxation in the intact dog heart. *Circ Res* (1981) 48:813–824. [\[ISI\]](#) [\[Medline\]](#)
99. Leite-Moreira AF, Gillebert TC. Nonuniform course of left ventricular pressure fall and its regulation by load and contractile state. *Circulation* (1994) 90:2481–2491. [\[ISI\]](#) [\[Medline\]](#)
100. Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J. Load as an acute determinant of end-diastolic pressure-volume relation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (2001) 280:H51–H59. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)

101. Kass DA, Bronzwaer JGF, Paulus WJ. What Mechanisms Underlie Diastolic Dysfunction in Heart Failure? *Circ Res* (2004) 94:1533–1542.[\[Abstract/Free Full Text\]](#)
102. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, Fowle K, Kitzman DW, Rankin KM, Little WC. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* (2001) 344:17–22.[\[Abstract/Free Full Text\]](#)
103. Hirota Y. A clinical study of left ventricular relaxation. *Circulation* (1980) 62:756–763.[\[ISI\]\[Medline\]](#)
104. Paulus WJ, Bronzwaer JGF, Felice H, Kishan N, Wellens F. Deficient acceleration of left ventricular relaxation during exercise after heart transplantation. *Circulation* (1992) 86:1175–1185.[\[ISI\]\[Medline\]](#)
105. Yamakado T, Takagi E, Okubo S, Imanaka-Yoshida K, Tarumi T, Nakamura M, Nakano T. Effects of aging on left ventricular relaxation in humans. *Circulation* (1997) 95:917–923.[\[ISI\]\[Medline\]](#)
106. Little WC, Downes TR. Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance. *Prog Cardiovasc Dis* (1990) 32:273–290.[\[CrossRef\]\[ISI\]\[Medline\]](#)
107. Grossman W. Relaxation and diastolic distensibility of the regionally ischaemic left ventricle. In: *Diastolic Relaxation of the Heart*—Grossman W, Lorell BH, eds. (1987) Boston: Martinus Nijhoff. p193–203. In.
108. Paulus WJ, Shah AM. NO and cardiac diastolic function. *Cardiovasc Res* (1999) 43:595–606.[\[CrossRef\]\[ISI\]\[Medline\]](#)
109. Leite-Moreira AF, Bras-Silva C, Pedrosa CA, Rocha-Sousa AA. ET-1 increases distensibility of acutely loaded myocardium: a novel ETA and Na⁺/H⁺ exchanger-mediated effect. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (2003) 284:H1332–H1339.[\[Abstract/Free Full Text\]](#)
110. Leite-Moreira AF, Castro-Chaves P, Pimentel-Nunes P, Lima-Carneiro A, Guerra MS, Soares JB, Ferreira-Martins J. Angiotensin II acutely decreases myocardial stiffness: a novel AT1, PKC and Na⁺/H⁺ exchanger-mediated effect. *Br J Pharmacol* (2006) 147:690–697.[\[CrossRef\]\[ISI\]\[Medline\]](#)
111. Caruana L, Davie AP, Petrie M, McMurray J. Diagnosing heart failure. *Eur Heart J* (1999) 20:393.[\[CrossRef\]\[ISI\]\[Medline\]](#)
112. Palmieri V, Innocenti F, Pini R, Celentano A. Reproducibility of Doppler echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function in multicenter setting. *J Am Soc Echocardiogr* (2005) 18:99–106.[\[CrossRef\]](#)

113. Cahill John M, Horan Mairead, Quigley Peter, Maurer Brian J, McDonald Ken. Doppler-echocardiographic indices of diastolic function in heart failure admissions with preserved left ventricular systolic function. *Eur J Heart Fail* (2002) 4:473–478. [\[CrossRef\]](#)[\[ISI\]](#)[\[Medline\]](#)
114. Thomas MD, Fox KF, Wood DA, Gibbs JS, Coats AJ, Henein MY, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Echocardiographic features and brain natriuretic peptides in patients presenting with heart failure and preserved systolic function. *Heart* (2006) 92:603–608. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
115. Petrie MC, Hogg K, Caruana L, Mc Murray JJV. Poor concordance of commonly used echocardiographic measures of left ventricular diastolic function in patients with suspected heart failure but preserved systolic function: is there a reliable echocardiographic measure of diastolic dysfunction? *Heart* (2004) 90:511–517. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
116. Lim T, Ashrafian H, Dwivedi G, Collinson P, Senior R. Increased left atrial volume index is an independent predictor of raised serum natriuretic peptide in patients with suspected heart failure but normal left ventricular ejection fraction: Implication for diagnosis of diastolic heart failure. *Eur J Heart Fail* (2006) 8:38–45. [\[CrossRef\]](#)[\[ISI\]](#)[\[Medline\]](#)
117. Mottram PM, Leano R, Marwick TH. Usefulness of B-type natriuretic peptide in hypertensive patients with exertional dyspnea and normal left ventricular ejection fraction and correlation with new echocardiographic indexes of systolic and diastolic function. *Am J Cardiol* (2003) 92:1434–1438. [\[CrossRef\]](#)[\[ISI\]](#)[\[Medline\]](#)
118. Vasan RS, Benjamin EJ. Diastolic heart failure—no time to relax. *N Engl J Med* (2001) 344:56–59. [\[Free Full Text\]](#)
119. Badano LP, Albanese De Biaggio P, Rozbowsky P, Miani D, Fresco C, Fioretti PM. Prevalence, clinical characteristics, quality of life, and prognosis of patients with congestive heart failure and isolated left ventricular diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* (2004) 17:253–261. [\[CrossRef\]](#)[\[ISI\]](#)[\[Medline\]](#)
120. Rusconi C, Sabatini T, Faggiano P, Ghizzoni G, Oneglia C, Simoncelli U, Gualeni A, Sorgato A, Marchetti A. Prevalence of isolated left ventricular diastolic dysfunction in hypertension as assessed by combined transmitral and pulmonary vein flow Doppler study. *Am J Cardiol* (2001) 87:357–360. [\[CrossRef\]](#)[\[ISI\]](#)[\[Medline\]](#)
121. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* (1993) 21:1687–1696. [\[Abstract\]](#)

122. Yamamoto K, Nishimura RA, Burnett JC Jr, Redfield MM. Assessment of left ventricular end-diastolic pressure by Doppler echocardiography: contribution of duration of pulmonary venous versus mitral flow velocity curves at atrial contraction. *J Am Soc Echocardiogr* (1997) 10:52–59.[\[CrossRef\]](#)[\[ISI\]](#)[\[Medline\]](#)
123. Jensen JL, Williams FE, Beilby BJ, Johnson BL, Miller LK, Ginter TL, Tomaselli-Martin G, Appleton CP. Feasibility of obtaining pulmonary venous flow velocity in cardiac patients using transthoracic pulsed wave Doppler technique. *J Am Soc Echocardiogr* (1997) 10:60–66.[\[CrossRef\]](#)[\[ISI\]](#)[\[Medline\]](#)
124. Rocca HP, Rickli H, Attenhofer Jost CH, Jenni R. Left ventricular end-diastolic pressure can be estimated by either changes in transmitral inflow pattern during valsalva maneuver or analysis of pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr* (2000) 13:599–607.[\[CrossRef\]](#)[\[ISI\]](#)[\[Medline\]](#)
125. O'Leary PW, Durongpisitkul K, Cordes TM, Bailey KR, Hagler DJ, Tajik J, Seward JB. Diastolic ventricular function in children: a Doppler echocardiographic study establishing normal values and predictors of increased ventricular end-diastolic pressure. *Mayo Clin Proc* (1998) 73:616–628.[\[ISI\]](#)[\[Medline\]](#)
126. Appleton CP, Firstenberg MS, Garcia MJ, Thomas JD. The echo-Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. A current perspective. *Cardiol Clin* (2000) 18:513–546. ix.[\[CrossRef\]](#)[\[Medline\]](#)
127. Kimura K, Murata K, Tanaka N, Ueda K, Wada Y, Liu J, Ohyama R, Fujii T, Matsuzaki M. The importance of pulmonary venous flow measurement for evaluating left ventricular end-diastolic pressure in patients with coronary artery disease in the early stage of diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* (2001) 14:987–993.[\[CrossRef\]](#)[\[ISI\]](#)[\[Medline\]](#)
128. Rossi A, Loredana L, Cicoira M, Bonapace S, Zanolla L, Zardini P, Golia G. Additional value of pulmonary vein parameters in defining pseudonormalization of mitral inflow pattern. *Echocardiography* (2001) 18:673–679.[\[CrossRef\]](#)[\[ISI\]](#)[\[Medline\]](#)
129. Paraskevaidis IA, Tsiapras DP, Karavolias GK, Cokkinos P, Kremastinos DT. Doppler-derived left ventricular end-diastolic pressure prediction model using the combined analysis of mitral and pulmonary A waves in patients with coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* (2002) 90:720–724.[\[CrossRef\]](#)[\[ISI\]](#)[\[Medline\]](#)
130. Yamada H, Goh PP, Sun JP, Odabashian J, Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction by Doppler echocardiography: clinical application of the Canadian consensus guidelines. *J Am Soc Echocardiogr* (2002) 15:1238–1244.[\[CrossRef\]](#)[\[ISI\]](#)[\[Medline\]](#)

131. Hadano Y, Murata K, Liu J, Oyama R, Harada N, Okuda S, Hamada Y, Tanaka N, Matsuzaki M. Can transthoracic Doppler echocardiography predict the discrepancy between left ventricular end-diastolic pressure and mean pulmonary capillary wedge pressure in patients with heart failure? *Circ J* (2005) 69:432–438. [\[CrossRef\]](#) [\[ISI\]](#) [\[Medline\]](#)
132. Dini FL, Michelassi C, Micheli G, Rovai D. Prognostic value of pulmonary venous flow Doppler signal in left ventricular dysfunction: contribution of the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* (2000) 36:1295–1302. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
133. Rivas-Gotz C, Khoury DS, Manolios M, Rao L, Kopelen HA, Nagueh SF. Time interval between onset of mitral inflow and onset of early diastolic velocity by tissue Doppler: a novel index of left ventricular relaxation: experimental studies and clinical application. *J Am Coll Cardiol* (2003) 42:1463–1470. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
134. Diwan A, McCulloch M, Lawrie GM, Reardon MJ, Nagueh SF. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with mitral valve disease. *Circulation* (2005) 111:3281–3289. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
135. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* (2000) 102:1788–1794. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
136. Hillis GS, Moller JE, Pellikka PA, Gersh BJ, Wright RS, Ommen SR, Reeder GS, Oh JK. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* (2004) 43:360–367. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
137. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Al-Bakshy F, Dhir M, Quinones MA, Nagueh SF. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation* (2004) 109:2432–2439. [\[CrossRef\]](#) [\[ISI\]](#) [\[Medline\]](#)
138. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* (1997) 30:1527–1533. [\[Abstract\]](#)
139. Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JA, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler

strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation* (2002) 106:50–56. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]

140. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Takemoto Y, Rosales AG, Bailey KR, Seward JB. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography. *J Am Coll Cardiol* (2003) 42:1199–1205. [[Abstract/Free Full Text](#)]
141. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* (2005) 45:87–92. [[Abstract/Free Full Text](#)]
142. Douglas PS. The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol* (2003) 42:1206–1207. [[Free Full Text](#)]
143. Alsaileek AA, Osranek M, Fatema K, McCully RB, Tsang TS, Seward JB. Predictive value of normal left atrial volume in stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* (2006) 47:1024–1028. [[Abstract/Free Full Text](#)]
144. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* (2002) 90:1248–1249.
145. Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, Miyasaka Y, Gersh BJ, Bailey KR, Cha SS, Seward JB. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol* (2006) 47:1018–1023. [[Abstract/Free Full Text](#)]
146. Tschope C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* (2005) 26:2277–2284. [[Abstract/Free Full Text](#)]
147. Watanabe S, Shite J, Takaoka H, Shinke T, Imuro Y, Ozawa T, Otake H, Matsumoto D, Ogasawara D, Paredes OL, Yokoyama M. Myocardial stiffness is an important determinant of the plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with both diastolic and systolic heart failure. *Eur Heart J* (2006) 27:832–838. [[Abstract/Free Full Text](#)]
148. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wanner E, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* (2002) 105:595–601. [[Abstract/Free Full Text](#)]

149. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study. *Circulation* (2004) 109:3176–3181. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]
150. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, Luchner A, Hildebrandt P, Dargie HJ. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Failure* (2004) 6:269–273. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]
151. Jones AE, Kline JA. Elevated brain natriuretic peptide in septic patients without heart failure. *Ann Emerg Med* (2003) 42:714–715. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]
152. La Villa G, Romanelli RG, Casini Raggi V, Tosti-Guerra C, De Feo ML, Marra F, Laffi G, Gentilini P. Plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with cirrhosis. *Hepatology* (1992) 16:156–161. [[ISI](#)][[Medline](#)]
153. Forfia PR, Watkins SP, Rame JE, Stewart KJ, Shapiro EP. Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *J Am Coll Cardiol* (2005) 45:1667–1671. [[Abstract/Free Full Text](#)]
154. Tsutamoto T, Wada A, Sakai H, Ishikawa C, Tanaka T, Hayashi M, Fujii M, Yamamoto T, Dohke T, Ohnishi M, Takashima H, Kinoshita M, Horie M. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* (2006) 47:582–586. [[Abstract/Free Full Text](#)]
155. Ando T, Ogawa K, Yamaki K, Hara M, Takagi K. Plasma concentrations of atrial, brain, and C-type natriuretic peptides and endothelin-1 in patients with chronic respiratory diseases. *Chest* (1996) 110:462–468. [[ISI](#)][[Medline](#)]
156. Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ, Romkes H, van der Wall EE, van Veldhuisen DJ, Buller HR, Mulder BJ. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* (2001) 86:1193–1196. [[ISI](#)][[Medline](#)]
157. Thorens JB, Ritz M, Reynard C, Righetti A, Vallotton M, Favre H, Kyle U, Jolliet P, Chevrolet JC. Haemodynamic and endocrinological effects of noninvasive mechanical ventilation in respiratory failure. *Eur Respir J* (1997) 10:2553–2559. [[Abstract](#)]
158. Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B-type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* (2006) 47:85–90. [[Abstract/Free Full Text](#)]

159. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA, Maisel AS. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* (2006) 151:999–1005. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]
160. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, Omland T, Storrow AB, Krishnaswamy P, Abraham WT, Clopton P, Steg PG, Aumont MC, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kamin R, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA, Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* (2003) 41:2010–2017. [[Abstract/Free Full Text](#)]
161. Rademakers FE. Magnetic resonance imaging in cardiology. *Lancet* (2003) 361:359–360. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]
162. Hauser TH, McClennen S, Katsimaglis G, Josephson ME, Manning WJ, Yeon SB. Assessment of left atrial volume by contrast enhanced magnetic resonance angiography. *J Cardiovasc Magn Reson* (2004) 6:491–497. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]
163. Gotte MJ, Germans T, Russell IK, Zwanenburg JJ, Marcus JT, van Rossum AC, van Veldhuisen DJ. Myocardial strain and torsion quantified by cardiovascular magnetic resonance tissue tagging studies in normal and impaired left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* (2006) 48:2002–2011. [[Abstract/Free Full Text](#)]
164. Oh JK, Hatle L, Tajik AJ, Little WC. Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* (2006) 47:500–506. [[Abstract/Free Full Text](#)]

**Dokumentą į lietuvių kalbą išvertė gyd. Artūras Jakutis, kardiologijos rezidentė
Laura Venskutonytė, konsultavo doc. Aušra Kavoliūnienė
2008-03-12**