



A. COHEN SOLAL
Service de Cardiologie,
Hôpital Lariboisière, PARIS.

Insuffisance cardiaque : quoi de neuf ?

DIAGNOSTIC ET PRONOSTIC

1. – Une année phare pour les peptides natriurétiques de type B

S'il n'y a pas eu de vraie révolution diagnostique ou thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque en 2007, un certain nombre de mises au point ont pu être réalisées grâce à diverses publications. Nous les aborderons sous trois aspects essentiels : épidémiologique, diagnostique et pronostique, thérapeutique.

Ce n'est pas une surprise de constater que l'année 2007 aura été une année phare pour les peptides natriurétiques de type B, BNP et NT-proBNP.

EPIDEMIOLOGIE

Sur le plan épidémiologique, on insistera sur le mauvais pronostic global et cardiovasculaire de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée, rapportée par plusieurs grandes études et registres (*fig. 1*) [1]. Cela incite à la prendre en considération avec autant de sérieux que l'insuffisance cardiaque à FEVG basse.

>>> La palme revient tout d'abord à la France avec l'étude STARS [2], pilotée par Patrick Jourdain pour la Société Française de Cardiologie, qui a montré ce que peu de gens croient encore aujourd'hui, c'est-à-dire qu'une stratégie thérapeutique basée sur la baisse systématique du BNP était plus efficace pour améliorer la morbi-mortalité qu'une stratégie clinique classique (*fig. 2*). Cette étude a toutefois un peu de mal à être digérée par les instances scientifiques... Pourtant, tout récemment, A.M. Richards a présenté les résultats d'une étude néo-zélandaise (BATTLESCARRED) comparable montrant des résultats globalement similaires si ce n'est que l'effet est beaucoup moins marqué chez les sujets âgés ou à fonction systolique relativement préservée (étude non encore publiée). D'autres études sont actuellement en cours avec cette stratégie thérapeutique.

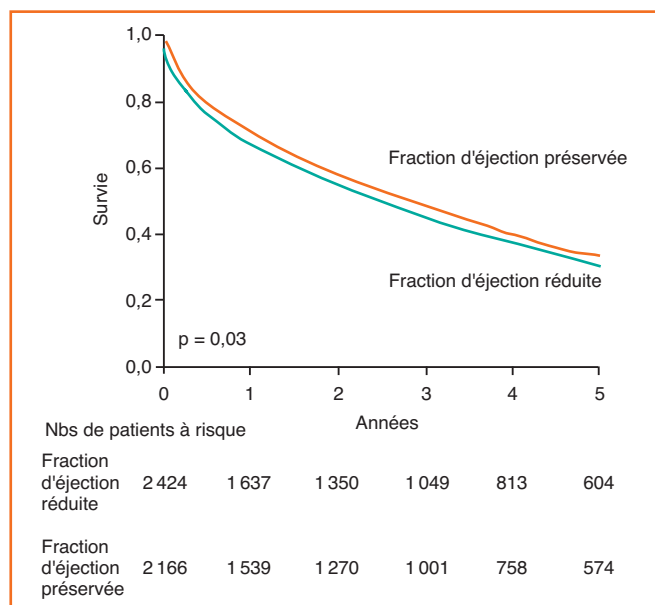


Fig. 1 : Courbes de survie des patients avec insuffisance cardiaque et fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée ou abaissée [1].

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

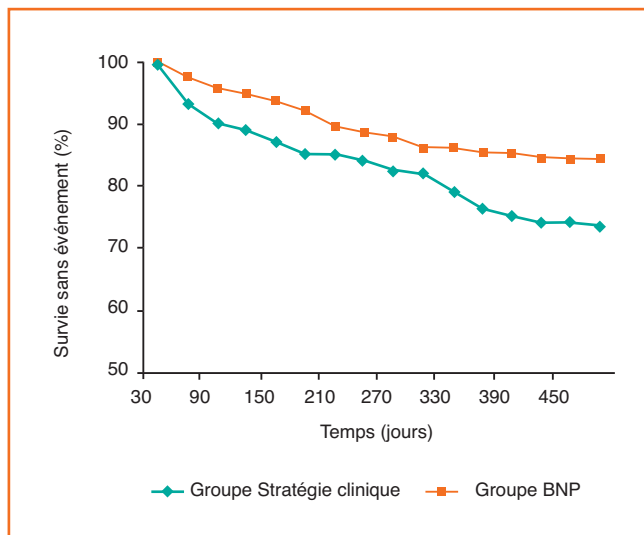


Fig. 2 : Courbes de morbi-mortalité dans l'étude STARS [2].

>>> L'étude IMPROVE-CHF [3], réalisée aux Etats-Unis, n'a fait que confirmer ce qu'avaient montré les études antérieures, c'est-à-dire la grande valeur diagnostique du dosage systématique du BNP aux urgences qui permet d'augmenter la précision diagnostique et de réduire les durées d'hospitalisation et les coûts.

>>> Néanmoins, certaines publications ont jeté un trouble sur ce que représente le BNP dans l'insuffisance cardiaque. Plusieurs études ont en effet montré que l'obésité réduisait de façon très significative les taux de BNP et qu'il fallait reconsidérer les valeurs seuils chez les patients obèses. Surtout, différents auteurs ont rapporté la grande hétérogénéité des peptides natriurétiques circulants et ceux que l'on dose ne sont pas toujours ceux que l'on croyait, c'est-à-dire le NT-proBNP et le BNP 1-32. Une étude réalisée avec un spectromètre de masse par l'équipe de John Burnett [4] a même montré qu'il n'existait pas de BNP 1-32 circulant chez les patients insuffisants cardiaques ! Il semble donc exister une anomalie de maturation du BNP dans l'insuffisance cardiaque faisant que la scission de

pré-pro-BNP en BNP 1-32 et NT-proBNP se fait mal ou ne se fait pas aux endroits voulus. Il est également très probable que les dosages actuels de peptides natriurétiques, quelles que soient les techniques de dosage, ne sont pas très spécifiques, certains mesurant également le précurseur du BNP, le pré-pro-BNP. Cela peut peut-être expliquer des taux peptides natriurétiques curieusement bas chez des patients relativement sévères. L'avenir est alors peut-être aux dosages du pré-pro-BNP.

2. – Données échographiques

>>> Un travail important de la Mayo Clinic en échocardiographie a montré les **limites de l'évaluation des pressions de remplissage ventriculaire gauche par Doppler pulsé et tissulaire dans les cardiomyopathies hypertrophiques**. Les critères classiques E/A, E/Ea, doivent être utilisés avec prudence dans cette pathologie : en particulier, un rapport E/Ea supérieur à 15 ne traduit pas toujours des pressions de remplissage augmentées [5].

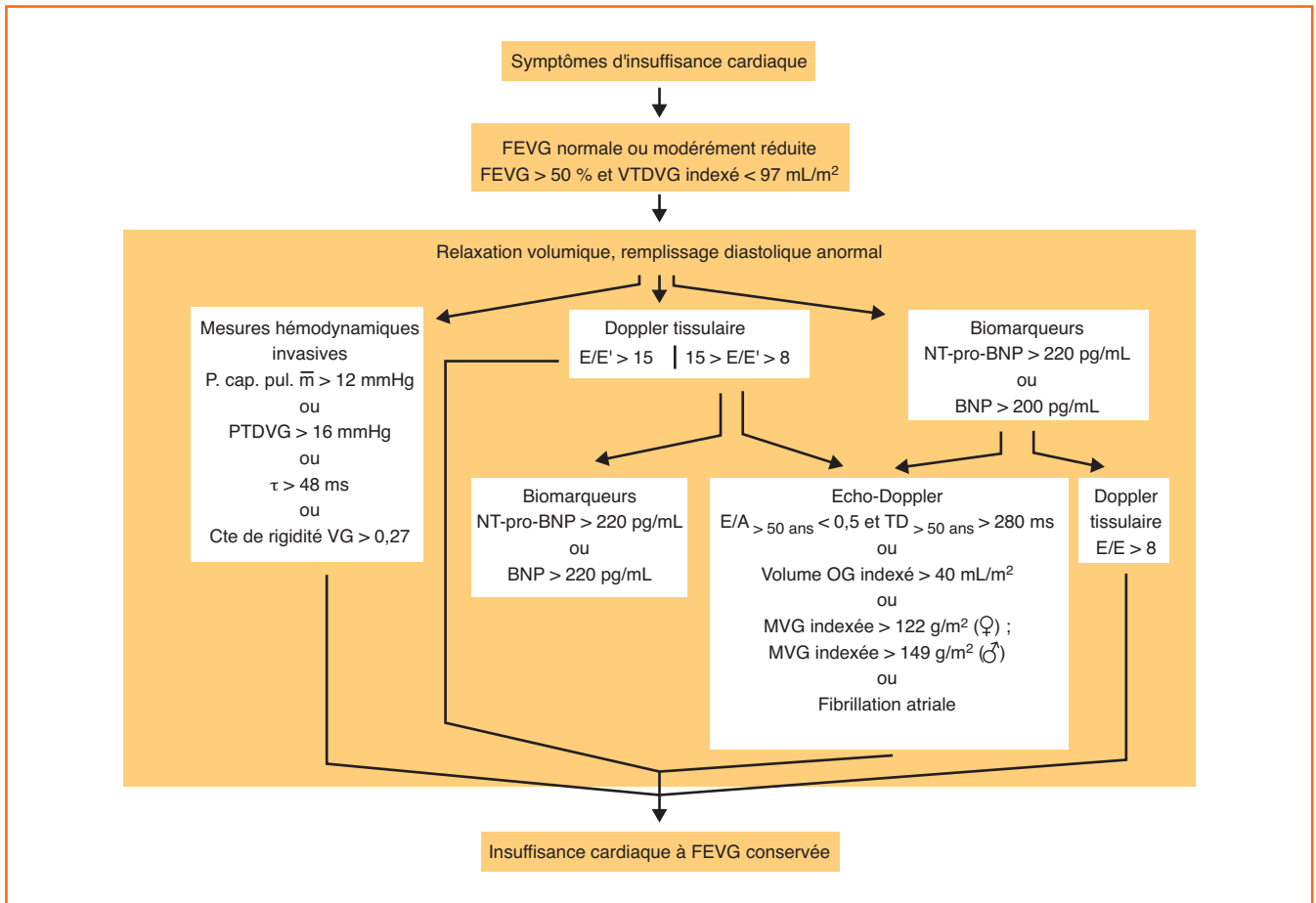


Fig. 3 : Algorithme diagnostique de l'insuffisance cardiaque à FEVG conservée (recommandations ESC) [6]. TD : temps de décélération. τ : temps de relaxation isovolumique.

>>> Dans le domaine de l'échocardiographie, l'année 2007 aura surtout été marquée par les **recommandations du diagnostic échocardiographique de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée** par la Société Européenne de Cardiologie publiées dans l'*European Journal of Cardiology* (**fig. 3**) [6].

3. – Des données nouvelles

Un nouveau critère pronostique encore plus original que d'autres récemment démontrés (cachexie, uricémie...) est apparu cette année dans des publications, tirées des études CHARM et CARE : l'hétérogénéité de distribution de la taille des globules rouges [7] ! Dans l'étude CHARM, ce critère s'était révélé comme un des plus puissants critères pronostiques avec la bilirubinémie et ces données ont été confirmées dans une étude ultérieure réalisée à la Duke University. Tout récemment, dans l'étude CARE [8], ce paramètre s'est révélé également de grande valeur pronostique dans le post-infarctus du myocarde en dehors de toute insuffisance cardiaque.

Sur le plan des recommandations internationales, on peut noter la publication des recommandations sur la biopsie myocardique dans les cardiomyopathies, et surtout la classification des cardiomyopathies [9] publiée par la Société Européenne de Cardiologie qui diffère grandement de celle publiée par l'AHA et l'ACC (**fig. 4**).

THERAPEUTIQUE

Ce n'est qu'à l'automne 2008 que seront connues les prochaines recommandations de la Société Européenne de Cardiologie sur le traitement de l'insuffisance cardiaque chro-

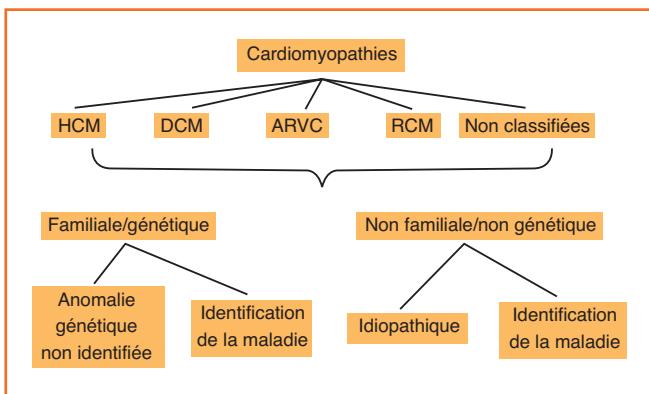


Fig. 4 : Nouvelle classification des cardiomyopathies (recommandations ESC) [9]. HCM : cardiomyopathie hypertrophique. DCM : cardiomyopathie dilatée. ARVC : dysplasie arythmogène du ventricule droit. RCM : cardiomyopathie restrictive.

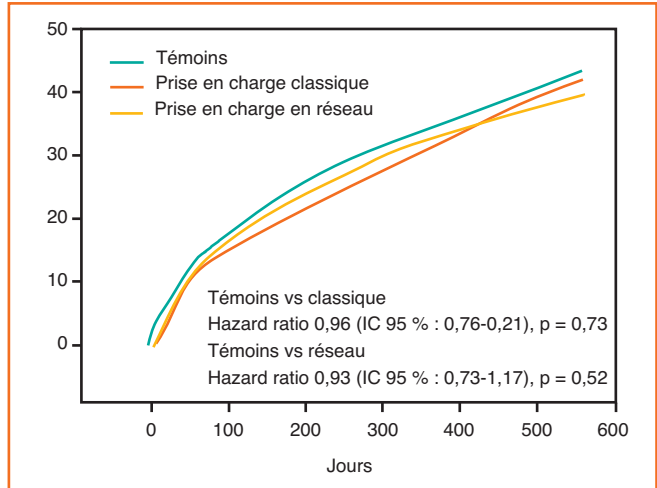


Fig. 5 : Etude COACH. Courbes de décès ou de réhospitalisation dans les trois groupes traités de façon classique, avec une prise en charge en réseau normale ou intensive [10].

nique. Néanmoins, de nombreuses publications fort intéressantes ont émaillé l'année 2007.

1. – Prise en charge non médicamenteuse

L'élément essentiel a été la publication de l'étude COACH [10] qui est la plus grande étude réalisée à ce jour comparant prise en charge classique versus prise en charge dans le cadre d'un réseau de soins ville-hôpital avec intervention d'une infirmière dédiée. Plus de 1 400 patients ont été inclus dans cette étude qui s'est révélée négative, c'est-à-dire que la prise en charge en réseau n'était pas plus efficace pour réduire la morbi-mortalité que la prise en charge classique (**fig. 5**). L'explication avancée est que, comme en France, le maillage des Pays-Bas par les cardiologues, libéraux comme privés, est très large à la différence d'autres pays comme la Grande-Bretagne ou les Etats-Unis dans lesquels la prise en charge en réseau semble se révéler bien plus efficace.

Plusieurs méta-analyses avaient pourtant démontré l'efficacité d'une prise en charge ambulatoire et de l'éducation thérapeutique. Tout cela confirme que cette notion de prise en charge ambulatoire est extrêmement hétérogène et revêt différents aspects qui n'ont pas la même efficacité. Ainsi, l'étude HOME-TELEMONITORING [11] n'a pas montré de supériorité manifeste de cette stratégie par rapport à une prise en charge classique.

2. – Insuffisance cardiaque aiguë décompensée

>>> Deux études laissent une impression mitigée ou négative :

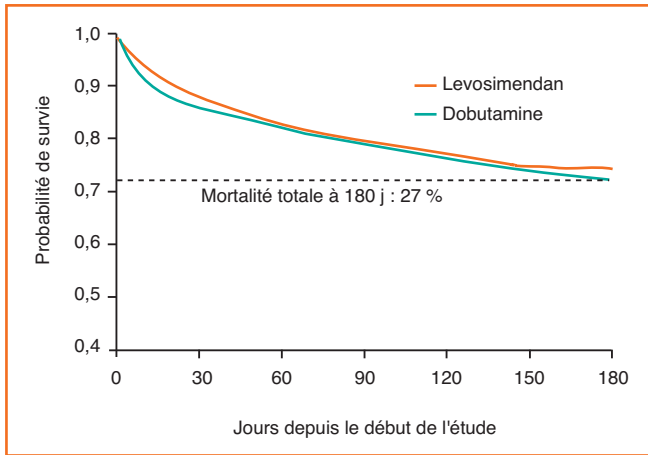


Fig. 6 : SURVIVE : Courbe de survie à 180 jours sous levosimendan ou sous dobutamine [12].

● SURVIVE [12] a comparé l'efficacité du levosimendan à la dobutamine chez plus de 1 300 insuffisants cardiaques aigus décompensés très sévères justifiant un recours aux inotropes. L'originalité de cette étude est que c'est la première évaluant dans l'insuffisance cardiaque aiguë décompensée un critère robuste : la mortalité à 6 mois. Elle s'est révélée négative, sans différence de survie à la fin de l'essai (**fig. 6**). Néanmoins, il existait dans les premiers jours une tendance significative à une supériorité du levosimendan qui tendait à s'atténuer avec le temps. Ce résultat semblait aller de pair avec une plus grande baisse du BNP sous levosimendan. Il y avait cependant plus d'hypotension et plus de troubles du rythme sous levosimendan que sous dobutamine. Faut-il alors jeter le bébé avec l'eau du bain ? Il est probable que l'objectif de cet essai était trop ambitieux, les prochaines études devraient plutôt évaluer la mortalité à court terme à 1 mois plutôt que la mortalité à 6 mois.

● L'étude VERITAS [13] a probablement clos définitivement l'histoire des antagonistes de l'endothéline dans l'insuffisance cardiaque aiguë décompensée. Le tezosentan, qui s'était déjà révélé inefficace dans les études RITZ I et II, ne s'est pas là encore révélé plus efficace que le placebo pour améliorer la morbi-mortalité à 30 jours.

>>> Quelques publications réalisées avec le nesiritide nous ont, elles, a priori, rassurés sur la tolérance rénale de ce BNP de synthèse sans que l'on ne connaisse toujours son effet sur des critères durs comme la morbi-mortalité. D'autres publications ont montré l'intérêt potentiel, mais probablement limité, des agonistes de l'adénosine pour améliorer la fonction rénale des insuffisants cardiaques chroniques décompensés traités par diurétiques de l'anse. Enfin, il ne faut pas oublier la très

belle étude française coordonnée par le SAMU de Lariboisière comparant les effets de la CPAP versus prise en charge classique chez des patients en œdème pulmonaire aigu cardiogénique [14]. Cette étude s'est révélée indiscutablement positive sur les critères étudiés avec une tendance à l'amélioration du pronostic. Elle a rassuré la communauté cardiologique française qui utilise très largement la CPAP, quelques mois après la présentation à l'ESC d'une étude britannique négative (3CPO).

3. – Les médicaments de l'insuffisance cardiaque chronique

>>> Indiscutablement, l'étude phare de 2007 a été CORONA [15] évaluant les effets d'une statine, la rosuvastatine, comparativement à un placebo sur la morbi-mortalité des insuffisants cardiaques d'origine ischémique à fonction systolique altérée. De nombreux essais avaient montré en effet jusque-là des effets potentiellement intéressants des statines dans cette pathologie, indépendamment de leurs effets sur le cholestérol : effet anti-inflammatoire, effet sur le remodelage... et plusieurs analyses a posteriori avaient suggéré un effet bénéfique sur la mortalité. Cette année encore, une analyse a posteriori de l'utilisation de statines dans les études TNT et HPS semblait suggérer un effet très significatif de la prescription de statines dans l'insuffisance cardiaque, données en prévention primaire ou secondaire chez des patients ayant un cholestérol élevé.

CORONA s'est révélée négative (**tableau 1**) essentiellement dans la mesure où le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été très élevé comparativement à d'autres événements, en particulier coronariens. On retrouve toutefois dans CORONA un effet bénéfique attendu de la rosuvastatine sur les événements coronariens. Ainsi, il n'y a plus de raisons de s'abstenir de prescrire si nécessaire une statine chez un coronarien au prétexte que sa FEVG est inférieure à 40 % et que ce type de patients n'avait jamais été évalué antérieurement.

Événement	Placebo	Rosuvastatine
Critère primaire	732	692
– Décès cardiovasculaire	487 (593) ¹	488 (581)
– Infarctus	141 (145)	115 (116)
– AVC	104 (106)	89 (91)

¹ Nombre total de patients entre parenthèses.

Tableau 1 : CORONA. Nombre d'événements sous rosuvastatine et sous placebo [15].

>>> En revanche, l'administration systématique d'un antagoniste de la vasopressine dans une autre étude – l'étude EVE-REST [16] – comparant le tolvaptan, un antagoniste de la vasopressine, à un placebo chez des patients insuffisants cardiaques chroniques avec dysfonction systolique a été relativement décevante. Le tolvaptan n'a pas d'effets significatifs sur la morbi-mortalité, tout au plus un effet bénéfique sur la prise de poids. Il semble donc que cette classe thérapeutique doive être réservée à une niche de patients, ceux qui restent très congestifs avec hyponatrémie, essentiellement afin de soulager plus vite les symptômes mais sans effet clair sur le pronostic.

4. – Troubles du rythme dans l'insuffisance cardiaque

>>> On sait que l'amiodarone s'est révélée inefficace dans l'étude SCD-HeFT pour réduire la mortalité en prévention primaire chez des patients à FE abaissée. On connaît les effets secondaires de l'amiodarone. C'est pourquoi on attendait avec impatience les résultats des essais réalisés avec la dronedarone, un analogue de l'amiodarone ayant une moindre toxicité thyroïdienne. Les études EURIDIS et ADONIS [17] ont rassuré quant à l'efficacité et la tolérance de cet antiarythmique chez les patients en FA, mais on attend les résultats d'autres études en cours chez les insuffisants cardiaques chroniques.

>>> L'année 2007 aura été dure pour les farouches partisans de la tentative de restauration systématique du rythme sinusal chez les patients insuffisants cardiaques en fibrillation auriculaire. Les études AFFIRM et AF-CHF ont semble-t-il montré de façon définitive que le simple ralentissement du rythme n'obérait pas le pronostic comparativement à la stratégie de restauration du rythme. Là encore, il est probable qu'il ne faille pas trop vite généraliser et on pourra donc essayer, du moins avec une obstination raisonnable, de restaurer un rythme sinusal chez les patients chez lesquels le passage en fibrillation auriculaire s'accompagne d'une détérioration hémodynamique franche. Toutefois, dans cette indication, il est possible que l'ablation par radiofréquence [18] puisse trouver, dans les années à venir, une place importante même si la technique est plus difficile à réaliser dans l'insuffisance cardiaque que chez les autres patients.

5. – Resynchronisation

Plusieurs questions nous taraudaient depuis la publication de CARE-HF concernant la resynchronisation : faut-il implanter des patients avec asynchronisme uniquement électrique ? Faut-il au contraire implanter des patients avec asynchronisme échocardiographique et QRS fins ? Faut-il implanter les patients peu

symptomatiques en classe I ou II de la NYHA ? Plusieurs études ont permis de faire avancer cette question angoissante.

RETHINQ [19] n'a pas montré de bénéfice de la resynchronisation chez des patients avec un QRS fin, inférieur à 120 ms. PROSPER a montré la très faible reproductibilité des critères échocardiographiques et l'inefficacité des indications de l'implantation sur de seuls critères d'échocardiographie Doppler sans allongement du QRS à l'électrocardiogramme (probablement en partie pour cette raison). Tout récemment, une analyse rétrospective de l'étude CARE-HF tendait à montrer qu'un bénéfice comparable à celui rapporté chez les patients plus sévères était observé chez les patients les moins sévères en équivalent classe II de la NYHA puisque les critères d'inclusion excluaient les patients en classe I ou II de la NYHA. Et REVERSE, présentée tout récemment à l'ACC, a montré l'efficacité de la resynchronisation pour freiner le remodelage VG chez les patients avec critères d'implantation mais a- ou peu symptomatiques.

6. – Le défibrillateur

>>> On ne sait toujours pas comment identifier les insuffisants cardiaques qui pourront réellement bénéficier de l'implantation d'un défibrillateur en prévention primaire. SCD-HeFT a permis de répondre en partie à cette question, mais avec un gâchis inacceptable, un nombre de vies sauvées relativement faible, beaucoup de complications potentielles et un rapport coût/efficacité probablement moindre que ce qui est souvent rapporté. L'alternance de l'onde T aurait pu être le Graal de cette quête du meilleur critère prédictif... Deux études, MASTER 1 et ALPHA, ont montré des résultats relativement contradictoires et n'ont pas confirmé l'enthousiasme initial que l'on pouvait éventuellement attendre de l'analyse de l'alternance de l'onde T.

>>> 2007 aura aussi été marquée par le rappel de nombreuses sondes de défibrillation avec un haut risque de fracture. Ce risque iatrogène n'est probablement pas assez pris en compte dans notre discussion thérapeutique.

7. – Autres traitements

>>> L'érythropoïétine est en cours d'évaluation dans le traitement des insuffisances cardiaques chroniques à FE abaissée avec anémie. Deux études publiées très récemment n'ont pas retrouvé d'effet délétère sur la morbi-mortalité avec une tendance à l'amélioration de la symptomatologie fonctionnelle [20].

Ces données sont relativement rassurantes, car l'année 2007 aura été une mauvaise année pour l'érythropoïétine. En effet,

deux études réalisées dans l'insuffisance rénale – CREATE et CHOIR – tendaient à montrer une surmortalité chez les patients insuffisants rénaux chroniques traités par diverses érythropoïétines, avec une valeur d'hémoglobine cible supérieure à 13 g/L. De même, dans certaines affections cancéreuses, l'administration d'érythropoïétine semblait être associée à un surcroît de mortalité. Tout cela justifie, plus encore si besoin en était, la réalisation dans l'insuffisance cardiaque chronique d'études d'évaluation de l'érythropoïétine utilisant des critères forts comme la morbi-mortalité ; c'est l'ambition de l'étude RED-HF actuellement en cours en France et dans le monde. Ces premiers essais ont toutefois été importants pour montrer combien il fallait être prudent avant d'extrapoler les effets bénéfiques sur des critères intermédiaires à la morbi-mortalité et combien des résultats observés dans d'autres pathologies n'étaient pas nécessairement applicables à une autre pathologie cardiovasculaire.

>>> Le sildénafil, classiquement contre-indiqué dans l'insuffisance cardiaque en cas de prise simultanée de nitrés ou tout simplement en cas d'hypotension, pourrait tout à fait se voir indiqué paradoxalement chez les patients les plus sévères ! En effet, plusieurs études ont montré, cette année, chez des insuffisants cardiaques chroniques sévères en attente de transplantation avec hypertension artérielle pulmonaire post-capillaire, que l'administration de sildénafil en attendant la greffe était associée à une amélioration hémodynamique et fonctionnelle. On peut en rapprocher certains travaux expérimentaux par le groupe de David Kass suggérant un effet anti-hypertrophique du sildénafil dans l'hypertrophie ventriculaire gauche, notamment lorsqu'il existe une stimulation sympathique associée.

>>> Très originale, l'étude ACCLAIM (Advanced Chronic Heart Failure Clinical Assessment of Immune Modulation Therapy) [21] a évalué les effets de l'utilisation d'une immunomodulation anti-inflammatoire dans l'insuffisance cardiaque chronique. Cette étude réalisée chez plus de 2000 patients n'a pas montré d'effets bénéfiques sur le critère d'évaluation principal. Il s'agissait toutefois d'une approche particulièrement originale.

>>> L'indication actuelle d'une ultrafiltration chez les insuffisants cardiaques chroniques sévères congestifs et décompensés reste discutée : est-elle efficace ? Par quels mécanismes marche-t-elle ? Est-elle bénéfique sur le pronostic ou ne fait-elle que simplement raccourcir l'amélioration hémodynamique que l'on peut obtenir avec des traitements classiques ? L'étude UNLOAD [22] a comparé

l'ultrafiltration à un traitement médical classique par diurétiques IV chez les insuffisants cardiaques chroniques décompensés. Si la dyspnée et les variations de poids ont été comparables dans les deux groupes, il y a eu moins de réhospitalisations à 90 jours dans le groupe traité par ultrafiltration. Surtout, il ne semblait pas y avoir de corrélation entre la réduction de poids et l'effet observé, suggérant l'implication de différents mécanismes : moindre stimulation du SRA ou urine isotonique et non hypotonique sous ultrafiltration par rapport aux diurétiques...

>>> Enfin, on peut citer les recommandations sur l'entraînement physique en résistance de l'American Heart Association [23] qui considère maintenant que l'insuffisance cardiaque chronique non seulement n'est pas une contre-indication à ce type de réadaptation mais est au contraire une excellente indication, notamment chez les patients les plus fatigués ou amaigris. On attend donc l'AHA, en novembre 2008, pour connaître les effets de la réadaptation cardiaque sur la morbi-mortalité des insuffisants cardiaques chroniques par dysfonction systolique puisque cette stratégie est actuellement évaluée dans l'étude HF-ACTION.

8. – Divers

La liste des médicaments pouvant entraîner une insuffisance cardiaque s'allonge. Il faut connaître maintenant le potentiel délétère des médicaments anti-angiogéniques qui semblent agir par le biais d'une augmentation de la pression artérielle associée à une raréfaction de la micro-circulation comme l'a montré Jean-Jacques Mourad. Il faut donc être prudent avec ces produits chez les patients présentant soit une insuffisance cardiaque, soit une hypertension artérielle.

L'étude PROACTIVE [24] ainsi que de nombreuses méta-analyses ont confirmé en 2007 le risque d'insuffisance cardiaque sous glitazones. Le mécanisme de cette insuffisance cardiaque n'est pas très clair. Il semble surtout s'agir d'une rétention hydrosodée qui peut donc décompenser un patient présentant une insuffisance cardiaque préexistante, latente ou patente. Il ne semble pas que, chez l'homme, les glitazones soient associées à un risque de développement d'une myocardiopathie. Cette insuffisance cardiaque, si elle peut générer des hospitalisations, ne semble jamais particulièrement sévère. Son traitement n'en est pas très bien codifié. En tout cas, elle ne semble pas obérer le pronostic des patients. Pour des raisons peu claires, il semble que ces effets secondaires soient plus importants sous rosiglitazone que sous pioglitazone.

PREVENTION DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Le meilleur traitement de l'insuffisance cardiaque reste sa prévention... L'infarctus du myocarde est toujours le principal pourvoyeur d'insuffisance cardiaque par le biais d'un remodelage délétère. Cela a été longtemps une des justifications de l'attitude de recanalisation systématique d'une artère occluse, même à distance de la phase aiguë d'un infarctus du myocarde. Déjà, l'étude française DECOPI n'avait pas montré de bénéfice systématique de cette attitude. L'étude OAT [25] a confirmé ces résultats décevants : la recanalisation systématique d'une artère occluse, en dehors de la phase aiguë, n'améliore pas le pronostic des patients, voire même peut l'aggraver. Cependant, dans une population limitée, une sous-étude de OAT semble retrouver un effet faible mais bénéfique sur le remodelage post-infarctus.

On peut en rapprocher l'étude HYVET, présentée à l'ACC en 2008, montrant que le traitement de l'hypertension artérielle par l'association indapamide + perindopril chez des hypertendus âgés de plus de 80 ans permet une réduction de 73 % du risque d'insuffisance cardiaque... Il ne faut peut-être pas chercher plus loin un des traitements de fond de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée chez les sujets âgés hypertendus.

CONCLUSION

Au total, 2007 aura été un cru mitigé. Beaucoup de déceptions ou d'études négatives et quelques clarifications. Pour les nouveautés, il faudra attendre l'ESC 2008 et l'AHA 2008 avec la présentation des résultats de BEAUTIFUL avec l'ivabradine, de I-PRESERVED avec l'irbésartan dans l'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée et de HF-ACTION pour la réadaptation cardiaque. C'est également à l'automne que seront disponibles les nouvelles recommandations de la Société Européenne de Cardiologie sur le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque tant aiguë que chronique. □

BIBLIOGRAPHIE

1. OWAN TE *et al.* Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2006; 355: 251-9.
2. JOURDAIN P *et al.* Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 1733-9.
3. MOE GW *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation*, 2007; 115: 3 103-10.
4. HAWKRIDGE AM *et al.* Quantitative mass spectral evidence for the absence of circulating brain natriuretic peptide (BNP-32) in severe human heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005; 102: 17442-7.

5. GESKE JB *et al.* Evaluation of left ventricular filling pressures by Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: correlation with direct left atrial pressure measurement at cardiac catheterization. *Circulation*, 2007; 116: 2702-8.
6. PAULUS WJ *et al.* How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2007; 28: 2539-50.
7. FELKER GM *et al.* Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 40-7.
8. TONELLI M *et al.* Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation*, 2008; 117: 163-8.
9. ELLIOTT P *et al.* Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*, 2008; 29: 270-6.
10. JAARSMAN T *et al.* Effect of moderate or intensive disease management program on outcome in patients with heart failure: Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *Arch Intern Med*, 2008; 168: 316-24.
11. CHAUDHRY SI *et al.* Randomized trial of Telemonitoring to Improve Heart Failure Outcomes (Tele-HF): study design. *J Card Fail*, 2007; 13: 709-14.
12. MEBAZAA A *et al.* Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA*, 2007; 297: 1883-91.
13. McMURRAY JJ *et al.* Effects of tezosentan on symptoms and clinical outcomes in patients with acute heart failure: the VERITAS randomized controlled trials. *JAMA*, 2007; 298: 2009-19.
14. PLAISANCE P *et al.* A randomized study of out-of-hospital continuous positive airway pressure for acute cardiogenic pulmonary oedema: physiological and clinical effects. *Eur Heart J*, 2007; 28: 2895-901.
15. KJEKSHUS J *et al.* Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2248-61.
16. KONSTAM MA *et al.* Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*, 2007; 297: 1319-31.
17. SINGH BN *et al.* Dronedronone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*, 2007; 357: 987-99.
18. HSU LF *et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2004; 351: 2373-83.
19. BESHAI JF *et al.* Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2461-71.
20. VAN VELDHUISEN DJ *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. *Eur Heart J*, 2007; 28: 2208-16.
21. TORRE-AMIONE G *et al.* Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet*, 2008; 371: 228-36.
22. COSTANZO MR *et al.* Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 675-83.
23. WILLIAMS MA *et al.* Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, 2007; 116: 572-84.
24. ERDMANN E *et al.* Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care*, 2007; 30: 2773-8.
25. HOCHMAN JS *et al.* Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2006; 355: 2395-407.