

5. 学会等発表実績

様式第19

学会等発表実績

委託業務題目「急性心不全におけるガイドラインベース治療の実施とその予後規定因子を同定する
為の多施設共同レジストリの構築」

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Differences in guideline-based medical therapy of patients with heart failure in Japan and Great Britain	Shiraishi Y	European Society of Heart Failure Congress 2014 at Athens	18-May-14	国外
Patient characteristics and outcomes in Japanese and British patients admitted with heart failure; the West Tokyo - Kingston-upon-Hull Collaboration (Sasakawa Foundation - Butterfield Award)	Shiraishi Y	European Society of Heart Failure Congress 2014 at Athens	19-May-14	国外
Patient characteristics and outcomes in Japanese and British patients admitted with heart failure; the West Tokyo - Kingston-upon-Hull Collaboration	Benjamin D	European Society of Cardiology Congress 2014 at Barcelona	1-Sep-14	国外
Difference in the impact of left atrium size by presence/absence of LV systolic dysfunction among acute heart failure patients from WET-HF Registry	Uesugi Y	European Society of Cardiology Congress 2014 at Barcelona	1-Sep-14	国外
拡張型心筋症に対する免疫吸着療法	Yoshikawa T	第18回日本心不全学会シンポジウム「重症心不全の診断および治療戦略」	14-Oct-14	国内
Is Plasma Volume Reduction Related to Worsening Renal Function in Heart Failure with/without Preserved Ejection Fraction?	Takei M	78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society	22-Mar-14	国内
The Prognostic Impact of Hepatic Dysfunction Based on the MELD-XI Scoring System in Patients with Acute Decompensated Heart Failure	Inohara T	78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society	22-Mar-14	国内

Difference in the Impact of Left Atrium Size by Presence/Absence of LV Systolic Dysfunction among Acute Heart Failure Patients	Uesugi Y	78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society	21-Mar-14	国内
Impaired Renal Function Predicts Adverse Clinical Outcomes in Relation to Abnormal Erythropoiesis in Patients with Acutely Decompensated Heart Failure	Izumi Y	78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society	23-Mar-14	国内
The influence of time from symptom onset and hospital care in acute heart failure patients	Shiraishi Y	第62回日本心臓病学会 2014年シンポジウム 「慢性期の予後を見据えた救急医療」	28-Sep-14	国内
急性非代償性心不全患者の短期予後予測リスクツリー作成の試み	Makino J	第62回日本心臓病学会 2014年	27-Sep-14	国内
急性非代償性心不全における急性期フロセミド静注が腎機能悪化および短期予後に及ぼす影響	Izumi Y	第62回日本心臓病学会 2014年	28-Sep-14	国内
Clinical scenarios on admission predict different clinical outcomes in relation to renal function in patients with acutely decompensated heart failure	Izumi Y	18th Japanese Heart Failure Society Meeting	11-Oct-14	国内
Clinical features and outcome in octogenarians hospitalized for acute heart failure	Akita K	18th Japanese Heart Failure Society Meeting	10-Oct-14	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Prognostic impact of renal and hepatic dysfunction based on the MELD-XI score in patients with acute heart failure	Inohara T Kohsaka S Shiraishi Y Goda A Sawano M Yagawa M Mahara K Yoshikawa T	Int J Cardiol	2014 Oct	国外
Prognostic impact of renal dysfunction does not differ according to the clinical profiles of patients	Inohara T Kohsaka S Sato N Kajimoto K Keida T Mizuno M Takano T	PLoS One	2014 Sep	国外

Incidence and prognostic significance of myocardial late gadolinium enhancement in patients with sarcoidosis without cardiac manifestation	Nagai T Kohsaka S Okuda S Anzai T Asano K Fukuda K	Chest	2014 Oct	国外
Prognostic implication of physical signs of congestion in acute heart failure patients and its association with steady-state biomarker levels	Negi S Sawano M Kohsaka S Inohara T Shiraishi Y Kohno T Maekawa Y Sano M Yoshikawa T Fukuda K	PLoS One	2014 May	国外
Seasonal changes in systemic volume overload are to be considered	Mizuno A Kohsaka S Shiraishi Y Goda A Yoshikawa T	Circ J	In press	国内

(注1) 発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

(注2) 本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。

6. 資料

1. 第34回東京CCU研究会 演題（優秀演題賞受賞）

2. 和文総説

(1) ステージ別の心不全診療-今後の展開を探る

Stage B：心不全予防医学の本丸

内科 Vol. 113 No.3 (2014)

(2) Common Disease!? 激増する心不全

MC メディカ出版「臨床心不全のいちばん大事なところ 60」

第34回 東京CCU研究会

会期 平成26年12月6日(土)

テーマ 現場からのハートチーム

会長 榊原 雅義

イムス葛飾ハートセンター 院長

会場 ベルサール八重洲

〒103-0028 東京都中央区八重洲一丁目3番7号

下記演題にて 優秀演題賞受賞

GO-6 急性心不全患者における症状発症から治療介入までの時間の重要性

慶應義塾大学病院循環器内科¹⁾、学術委員会「急性心不全」班²⁾

東京都CCUネットワーク事務局³⁾

白石泰之¹⁾²⁾、香坂 俊¹⁾²⁾、原田和昌²⁾、酒井哲郎²⁾、高木篤俊²⁾、宮本貴庸²⁾、

飯田 圭²⁾、谷本周三³⁾、福田恵一¹⁾、長尾 建³⁾、佐藤直樹²⁾、高山守正³⁾

背景：急性心筋梗塞と異なり、急性心不全において、症状発症から治療介入までに要する時間の重要性は良くわかっていない。そこで我々は、症状発症から治療介入までに要した時間と患者予後との関係性について検討した。方法：前向き・多施設コホートレジストリである、東京CCUネットワークデータベースを用いた。患者が救急隊を呼ぼうと決めた症状の発症時間から入院するまでの時間(Onset-to-admission [OTA] time)を計測した。OTA timeの中央値(2h)を用いて、搬送された患者を二群($\leq 2h$ 、 $> 2h$)に分けて比較した。アウトカムは院内死亡とした。結果：3811人の急性心不全患者が解析対象となった。患者背景は、男性が多く(54.8%)、平均年齢は76.3(± 12.3)歳であった。院内死亡率は6.5%(242人)であった。Early OTA time群($\leq 2h$)の方が、搬送時の呼吸状態が不良で(呼吸数、酸素飽和度)、意識障害を呈していることが多かった。しかしながら、Early OTA time群では状態が不良であるにも関わらず、院内死亡率は低かった。多変量解析後も、OTA timeが短いことが急性心不全患者において独立した予後規定因子となることが分かった(オッズ比：0.71；95%信頼区間：0.51-0.99；P値=0.043)。結論：急性心不全患者において、症状発症から治療介入までが短い患者は症状が重篤であるにも関わらず、院内死亡率は低いことが分かった。

■ ステージ別の心不全診療—今後の展開を探る

Stage B : 心不全予防医学の本丸

白石泰之 香坂 俊

Summary

- この半世紀の医学の進歩により、心血管疾患の治療は飛躍を遂げ、その急性期死亡は減少したが、代わって中長期的に発症してくる心不全が問題となっている。
- さらに、わが国では未曾有の人口高齢化によって、「心筋リモデリング(線維化)」の危険因子となる高血圧や糖尿病患者が増え、サイレントあるいは虚血と関連のない心不全を発症する患者も増加している。
- 心不全診療に要する医療費は莫大なもので、世界的にもより効果的で効率的な心不全治療を行うことが急務であり、Stage B (無症候性左室機能障害)での予防はこれまでになく重要な位置を占めるにいたっている。

数十年前までは、リウマチ熱による僧帽弁狭窄症に代表される弁膜症が心不全の主要な原疾患であった¹⁾。しかしながら、日本をはじめとする先進諸国では現在は高齢化による虚血性心疾患が増加し、心不全の背景はこの半世紀で劇的な変遷を遂げてきた。具体的には虚血性心疾患に対する治療の飛躍により、急性期死亡は減少した。しかし、その数年後に心不全を発症あるいは増悪を繰り返すケースが増加しているのである。高齢化や食生活の欧米化によって心不全はさらにいっそうの増加をみせ、地域によっては common disease といっても差し支えない状況にまで、その数が上昇している。米国では生涯で人口の約 20% が心不全を発症するという推計もある²⁾。

こうした現状を踏まえ、米国では心不全診療の医療費は年間 5 兆円にもものぼるようになって³⁾。日本では急性心不全に関する疫学調査が厳密には行われておらず、いまだに明確な実

態と動向は明らかにはされていないが、参考までに、2008 年の定点調査での心不全推定患者数は 47,500 人、推定入院患者数は 27,900 人と報告されている。しかし、この数値は諸外国と比べてみても、おそらくはかなり少なく見積もっているものと思われる⁴⁾。

無症候性左室機能障害 (Stage B) の治療

上記のような背景の中、心不全診療は予防的見地が非常に重要視されるようになっている(図 1)。ここで注目されているのが Stage B 心不全に対する予防や介入である。

・AHA/ACC ガイドラインによる Stage B 心不全の定義

Stage B patients include those with structural heart disease but without current or

キーワード：無症候性左室機能障害, ACE 阻害薬, β 遮断薬, HFpEF

しらいし やすゆき, こうさかしゅん：慶應義塾大学医学部循環器内科医療科学系(臨床研究)大学院

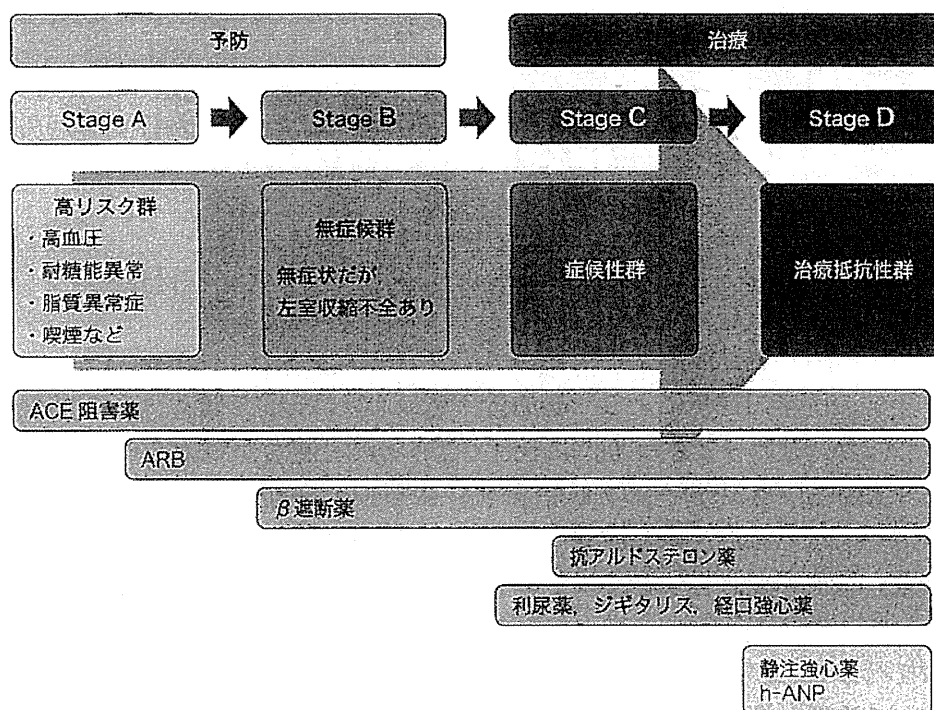


図1 心不全の予防と治療

prior symptoms of HF. Once a patient experiences symptoms of HF, they advance to stage C even if they later become asymptomatic.

心不全は、その自然歴として stage が進行するにつれて予後や QOL が低下するため、ステージングの進展を抑えるような方向にマネジメントを進めていくことが重要である。この考えの基礎となったのが HOPE 試験である⁵⁾。この試験は、冠動脈疾患の高リスク患者への一次予防としての ACE 阻害薬の効果を示し、ACE 阻害薬は心筋梗塞や心血管死を大幅に減少させることを報告した。

HOPE 試験は、一次予防の重要性を体現した先駆的な研究であり、その成功がその後の数々の心不全大規模臨床試験に生かされている。これを受け、さらに SAVE 試験⁶⁾や SOLVD 試験⁷⁾によって、Stage B 心不全からの ACE 阻害薬による介入が臨床的に有用であることが証明されるにいたったのである。

SOLVD 試験

- ・無症候性の左室駆出率 35% 以下の左室機能障害をもつ患者を対象とした予防試験である。
- ・ACE 阻害薬 enalapril の投与は心不全発症を遅らせ、入院頻度を減少させることが報告された(図2)。

SAVE 試験

- ・急性心筋梗塞後の無症候性左室機能障害をもつ患者を対象とした ACE 阻害薬による予防試験である。

なお、ARB も ACE 阻害薬と同等の予後改善効果が示され、とくに ACE 阻害薬不耐性の患者には有用な治療法となった⁸⁾。一方で、心不全治療のもう一つの要とされるβ遮断薬に関しても、症候性の心不全に対する MDC 試験⁹⁾を転帰として、その後 USCP 試験¹⁰⁾で初めて予後改善効果が認知され、一転して日の目を浴びることとなった。その後に CIBIS-II 試験¹¹⁾、MERIT-HF 試験¹²⁾、COPERNICUS 試験¹³⁾などの臨床試験は、β遮断薬の心不全治療薬としての地位を確立させた。ここからさらに、急性

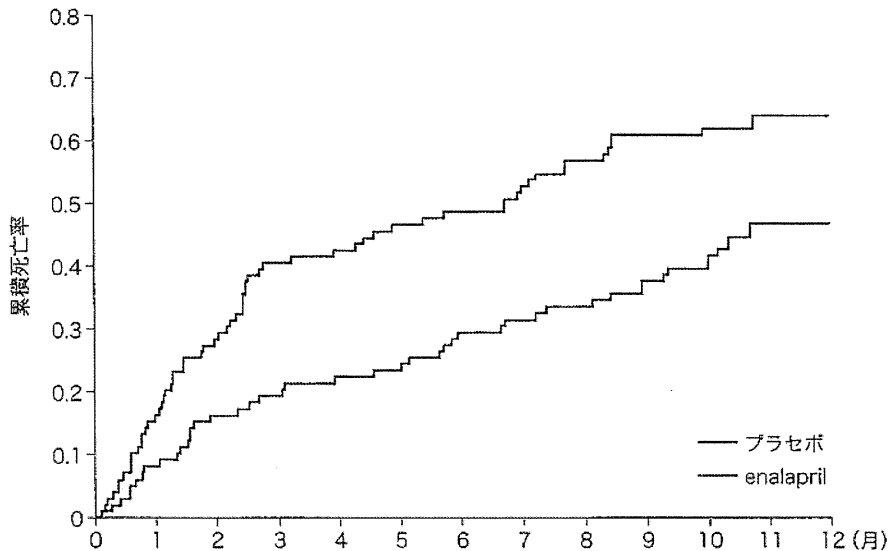


図2 SOLVD試験

心筋梗塞後の無症候性左室機能障害のある患者を対象としたCAPRICORN試験¹⁴⁾によって、Stage Bの患者への有用性も確認されるにいたっている。

ここで一点忘れてはならないのが、Stage B心不全の患者は症状がないために、自分の状態を非常に甘く考え、とくに内服薬の副作用や医療費負担の増加により、治療へのアドヒアランスが悪いことである。こうした視点には医療者側から今後配慮する必要がある。

無症候性左室機能障害 (Stage B) の疫学

これまで述べてきたような治療介入効果が証明されている Stage B であるが、特筆すべきことはその患者数であり、Stage CあるいはDの患者を併せた数のおよそ4倍にもものぼるといわれている。

Wang らが行った一般人口を対象とした調査で Stage B の患者群の割合が約 3~6% 程度であり、症候性の患者 (Stage C or D) と少なくとも同程度であると推測されている (逆に考えると、左室機能障害を有する患者の半分以上が

Stage B と考えられる)¹⁵⁾。

さらに、45 歳以上の 2,042 人の男女を無作為に抽出した別の報告では、左室収縮能が低い患者群の 65% で心不全症状を欠いていた¹⁶⁾。また、こうした無症候性心機能障害をもつリスクは、男性が女性の 2~8 倍高かったとされている。

そのぶん治療介入のチャンスも大きいわけであるが (この患者群は症候性心不全 (Stage C or D) の発症リスクが高い)、大きな課題として、臨床的に clinically silent (無症状) であるため実際の臨床の場ではしばしば見逃されていることがあげられる。

現状ではこれらの患者の多くは、冠動脈疾患の精査としてみつかることが多い。非虚血性心筋症の患者の報告もあるが、非常に限られており、一般的には心電図や胸部 X 線写真で偶然異常がみつかるケースが散見される程度である。しかし、上記のような疫学的なデータからの報告を考え併せると、より建設的なスクリーニング方法が求められているといえる。

無症候性左室機能障害 (Stage B) のスクリーニング

Stage B 心不全の発見のためには、心エコー図検査が“gold standard”であるが、スクリーニング検査としては非実用的かつ(世界的には)高価な検査である。よって、現在の考えではまずはリスクの高い患者へ焦点を絞るのが妥当と考えられている。具体的には、冠動脈疾患や高血圧、糖尿病の既往があり、また心電図で異常所見を呈すること、拡張型心筋症の家族歴があること、心毒性のある薬剤使用歴があること、心房細動や弁膜症があるなどのリスクをもつとといったところである。

実はわが国においては、その医療アクセスの良さから、心不全に対するスクリーニングは比較的広く行われている。しかし、虚血性心疾患のリスクファクターと関連がない心不全も多いとされ、BNP などバイオマーカーを使用したスクリーニングなどがより適しているとの意見もある。たとえば、25~74 歳の 1,252 人を無作為に抽出した研究では、BNP の測定は低心機能の患者の特定に感度 77%、特異度 87%の精度を示した(55 歳以上で、冠動脈疾患をもつ患者に限っては感度 92%まで上昇した)¹⁷⁾。まだ確立されたスクリーニング法ではないが、今後のさらなる研究が待たれる(BNP によるスクリーニングは、現状のガイドラインではまだ「推奨」されていない)。

おわりに

上医は国を医し

中医は人を医し

下医は病を医す

使い古されている中国の言葉であるが、まさに現在の心不全診療にピッタリとあてはまる。未曾有の高齢化社会を迎えるわが国において、心

不全が日本国民に与える負担はますます増えることだろう。まさに心不全は人だけでなく、国単位の介入が必要となっている。

心不全診療の難しさは、一言でいえば「多様性」に尽きるだろう。心不全は進行するにつれ、その患者背景や治療法は複雑になっていく。現在の医療ではその全容を解き明かすことはいまだ不可能であり、より「単純」な早期の段階から介入を開始することは現状可能な最善の対応といえる。

文献

- 1) Bocchi EA et al : Cardiomyopathy, adult valve disease and heart failure in South America. *Heart* 95 : 181-189, 2009
- 2) Levy D et al : Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 347 : 1397-1402, 2002
- 3) Yancy CW et al : 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 62 : e147-e239, 2013
- 4) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2010年度合同研究班報告), 急性心不全治療ガイドライン(2011年改訂版)
- 5) Yusuf S et al : Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients : The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342 : 145-153, 2000
- 6) Pfeffer MA et al : Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction : results of the survival and ventricular enlargement trial : The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 327 : 669-677, 1992
- 7) The SOLVD Investigators : Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325 : 293-302, 1991
- 8) Granger CB et al : Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors : the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 362 : 772-776, 2003
- 9) Waagstein F et al : Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy : Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 342 : 1441-1446, 1993
- 10) Bristow MR et al, for the MOCHA Investigators : Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects

- with chronic heart failure. *Circulation* 94 : 2807-2816, 1996
- 11) CIBIS-II investigators and Committee : The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II) : a randomized trial. *Lancet* 353 : 9-13, 1999
 - 12) MERIT-HF Study Group : Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure : Metoprolol CR/XL Randomized Investigation Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353 : 2001-2007, 1999
 - 13) Packer M et al : Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 344 : 1651-1658, 2001
 - 14) The CAPRICORN investigators : Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction : the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 357 : 1385-1390, 2001
 - 15) Wang TJ et al : The epidemiology of "asymptomatic" left ventricular systolic dysfunction : implications for screening. *Ann Intern Med* 138 : 907-916, 2003
 - 16) Rodeheffer RJ : Epidemiology and screening of asymptomatic left ventricular dysfunction. *J Card Fail* 8 : S253-S257, 2002
 - 17) McDonagh TA et al : Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 351 : 9-13, 1998

20

Common Disease!?

激増する心不全

慶応義塾大学医学部
医療科学系大学院 循環器プロコース

白石泰之

慶応義塾大学病院内科
第一三共心血管炎症学寄附講座 特任講師

香坂 俊

そうだったのか!

POINT 1

人口高齢化の波は世界規模で押し寄せてきており、高齢者に多い疾患である心不全患者も着実に増加している。

POINT 2

概念としての心不全の理解も広がっており、エコーが正常な心不全 (= 拡張不全) の患者が、おおよそ半数を占めることもわかってきている。しかも、この拡張不全の予後は悪い (少なくとも駆出率 (EF) が落ちている心不全とは同等)。

POINT 3

現在の心不全診療にあたっては、慢性心不全と急性心不全、そして収縮不全と拡張不全を別々の病態として捉えるのではなく、その予防措置も含めて連続した病態として扱うべきである。

心不全診療の変遷

この20年間で心血管疾患治療は劇的な飛躍を遂げ、かつては「ほぼ致命的」であった心筋梗塞に対する再還流療法や効果的な薬物療法が登場し、急性期死亡は減少した。しかし一方で、急性期に一命を取り留めた患者の中で、その後2～3年して心不全を発症し、入退院を繰り返すケースが増えてきている。

さらに、日本を含めた先進国に押し寄せる高齢化の波は、心不全発症のリスクファクターである高血圧や糖尿病の増加に拍車をかけ、虚血性だけでなく、非虚血性（高血圧性、弁膜症性など）の心不全患者も急増させ、心不全はすべての心疾患の終末像というイメージを獲得するに至った。

では、一体どれほどの心不全患者が存在するのか？ 米国では、65歳以上の高齢者の入院理由で最も多いのは心不全である（米国高齢者公的保険Medicareのデータより）。これは米国民の約20%が存命中に心不全を発症するという計算である¹⁾。医療費に至っては、心不全単独の診療費だけで実に年間5兆円に達するとされている²⁾。平成23年度の日本の総医療費が38.5兆円だったことを考えると、かなりの額ということがわかる。

このように心不全診療は劇的な変遷を遂げてきたが、最近の考え方としては、急性そして慢性心不全と経過で区別するのではなく、双方を連続した病態として把握するよう推奨されるようになってきている^{2,3)}。心不全の自然歴は、急性心不全（非代償性心不全）を起こす度に、その生命予後は着実に低下していく（図1）⁴⁾。

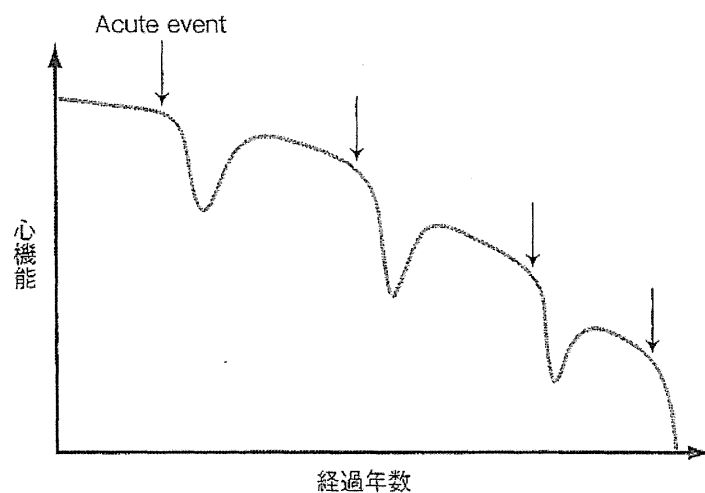


図1 心不全の自然経過（文献4より改変）
慢性心不全は急性心不全を繰り返して、徐々に心機能が低下していく。

そこで、現在では心不全をステージで区分けし、危険因子のみ (Stage A)、エコー上で左室機能低下 (Stage B)、症状出現 (Stage C)、治療による症状のコントロール困難 (Stage D) と区分けし、A から D に至るまでの道筋は不可逆であり、次第に進行していく病態として心不全を捉えることを推奨している。

そのため予防的治療を駆使し、急性心不全を起こさないようにすることがまず肝要であり、仮にいったん急性心不全を起こしたとしても、速やかに血行動態を安定化させ、その後に至適薬物療法を導入し、適応となるデバイスを留置することが進行を抑えるため重要である。

収縮不全と拡張不全

近年、見た目の収縮能は良好であるが (心エコーはほぼ正常)、拡張能が障害された結果として心不全を発症する症例が問題となっている。「左室駆出率が保たれた心不全」ということで、heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) と呼ばれ、「拡張性心不全」を臨床的に内包する概念である。

心不全の根幹には、「リモデリング (心筋組織の線維化)」という概念が存在する。高血圧や糖尿病などのリスク因子の存在がリモデリングを促進し、心不全発症の引き金になっているという考え方である。例えば、リモデリング現象の一つである左室重量の増加は、単なる見た目の構造的な変化ではなく、拡張能などの機能的な異常をも比較的初期に引き起こしている⁵⁾。

拡張性心不全は高齢者、女性、高血圧患者に多く認められている。数多くの心不全患者のデータがあるが、おおむね HFpEF は心不全症例の約 1/3 から 1/2 を占めているとされる。

しかし、予後に関してはその良好な収縮とは裏腹に、収縮性心不全と比べて大きな違いはない (統計的な補正の仕方によっては、HFpEF で少しだけ予後が良いという報告もあることはある) (図 2)⁶⁾。アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬や β 遮断薬により、収縮不全の予後はかなり改善されたが、それに対して HFpEF の生命予後はここ数十年でほとんど改善されていないことも大きな問題である⁶⁾。

HFpEF は多様な背景因子を持つ集団で、多様性ゆえに本質を見極めること

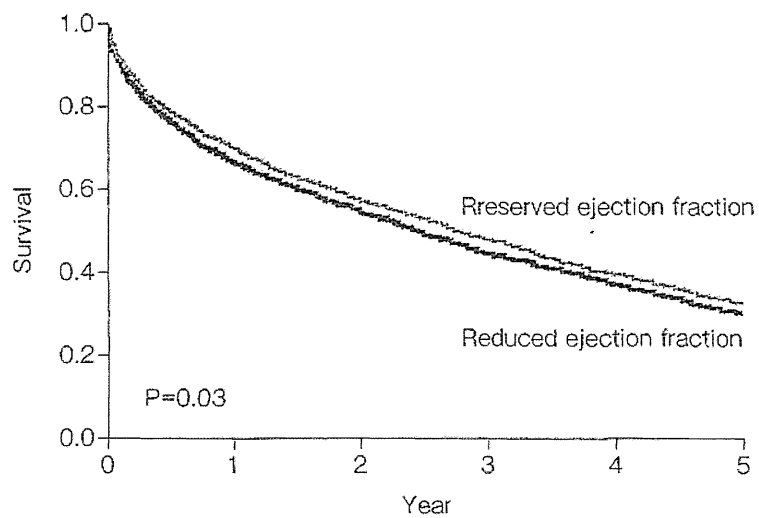


図2 収縮能が保たれた心不全と低下した心不全の予後比較 (文献6より改変)
両者に統計学的な差はなく、どちらも予後不良である。

は難しく、残念ながら現状では有効な治療法は明らかではない。まだ疫学的にも独立した疾患概念としての全体像を掴みきれていないというのが現状である。

参考文献

- 1) Lloyd-Jones DM, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure : the Framingham heart study. *Circulation*. 106, 2002, 3068-72.
- 2) Yancy CW, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure : a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 62, 2013, e147-239.
- 3) McMurray JJ, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 : The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 33, 2012, 1787-847.
- 4) Gheorghide M, et al. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 96, 2005, 11G-17G.
- 5) Cheng S, et al. Advanced in the Epidemiology of Heart Failure and Left Ventricular Remodeling. *Circulation*. 124, 2011, e516-9.
- 6) Owan TE, et al. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 355, 2006, 251-9.
- 7) Yusuf S, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 342, 2000, 145-53.

