



2016 ESC Smernice za dijagnostiku i lečenje akutne i hronične srčane insuficijencije

Radna grupa za dijagnostiku i lečenje akutne i hronične srčane insuficijencije Evropskog udruženja kardiologa (European Society of Cardiology, ESC). Objavljeno sa posebnim doprinosom Udruženja za srčanu insuficijenciju (Hearth Failure Assosiation, HFA) u sklopu ESC

Autori/članovi radne grupe: Piotr Ponikowski, predsedavajući (Poljska), Adriaan A. Voors*, kopredsedavajući (Holandija), Stefan D. Anker (Nemačka), Héctor Bueno (Španija), John G. F. Cleland (UK), Andrew J. S. Coats (UK), Volkmar Falk (Nemačka), José Ramón González-Juanatey (Španija), Veli-Pekka Harjola (Finska), Ewa A. Jankowska (Poljska), Mariell Jessup (SAD), Cecilia Linde (Švedska), Petros Nihoyannopoulos (UK), John T. Parissis (Grčka), Burkert Pieske (Nemačka), Jillian P. Riley (UK), Giuseppe M. C. Rosano (UK/Italija), Luis M. Ruilope (Španija), Frank Ruschitzka (Švajcarska), Frans H. Rutten (Holandija), Peter van der Meer (Holandija)*

Recezenti odbora za praktične ESC smernice (ESC Committee for Practice Guidelines, CPG): Gerasimos Filippatos, koordinator recenzije CPG (Grčka), John J. V. McMurray, koordinator recenzije CPG (UK), Victor Aboyans (Francuska), Stephan Achenbach (Nemačka), Stefan Agewall (Norveška), Nawwar Al-Attar (UK), John James Atherton (Australija), Johann Bauersachs (Nemačka), A. John Camm (UK), Scipione Carerj (Italija), Claudio Ceconi (Italija), Antonio Coca (Španija), Perry Elliott (UK), Çetin Erol (Turska), Justin Ezekowitz (Kanada), Covadonga Fernández-Golfín (Španija), Donna Fitzsimons (UK), Marco Guazzi (Italija), Maxime Guenoun (Francuska), Gerd Hasenfuss (Nemačka), Gerhard Hindricks (Nemačka), ArnoW. Hoes (Holandija), Bernard Iung (Francuska), Tiny Jaarsma (Švedska), Paulus Kirchhof (UK/Nemačka), Juhani Knuuti (Finska), Philippe Kolh (Belgija), Stavros Konstantinides (Nemačka/Grčka), Mitja Lainscak (Slovenija), Patrizio Lancellotti (Belgija), Gregory Y. H. Lip (UK), Francesco Maisano (Švajcarska), Christian Mueller (Švajcarska), Mark C. Petrie (UK), Massimo F. Piepoli (Italija), Silvia G. Priori (Italija), Adam Torbicki (Poljska), Hiroyuki Tsutsui (Japan), Dirk J. van Veldhuisen (Holandija), Stephan Windecker (Švajcarska), Clyde Yancy (SAD), Jose Luis Zamorano (Španija)

Ključne reči: smernice • srčana insuficijencija • natriuretski peptidi • ejekciona frakcija • dijagnostika • farmakoterapija • neurohormonski antagonisti • srčana resinhronizaciona terapija • mehanička potpora cirkulacije • transplantacija • aritmije • komorbiditeti • hospitalizacija • multidisciplinarni pristup

Adriaan Voors, Cardiology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Hanzeplein 1, PO Box 30.001, 9700 RB Groningen, The Netherlands, Tel: +31 50 3612355, Fax: +31 50 3614391, E-mail: a.a.voors@umcg.nl.

Prevod: Dr Stefan Živković i dr Maja Velinović. Supervizija: prof dr Milica Dekleva

SADRŽAJ

Skraćenice i akronimi

1. Predgovor

2. Uvod

3. Definicija, epidemiologija i prognoza

 3.1 Definicija srčane insuficijencije

 3.2 Terminologija

 3.2.1 Srčana insuficijencija sa očuvanom, srednjom i sniženom ejekcionom frakcijom

 3.2.2 Terminologija vezana za vremenski tok srčane insuficijencije

 3.2.3 Terminologija povezana sa težinom simptoma kod srčane insuficijencije

 3.3 Epidemiologija, etiologija i patogeneza srčane insuficijencije

 3.4 Prognoza

4. Dijagnoza

 4.1 Simptomi i znaci

 4.2 Glavne inicijalne pretrage: natriuretski peptidi, elektrokardiogram i ehokardiografija

 4.3 Algoritam za dijagnozu srčane insuficijencije

 4.3.1 Algoritam za dijagnozu srčane insuficijencije kod neakutnih stanja

 4.3.2 Dijagnoza srčane insuficijencije sa očuvanom ejekcionom frakcijom

5. Imidžing metode u kardiologiji i ostali dijagnostički testovi

 5.1 Rentgen grudnog koša

 5.2 Transtorakalna ehokardiografija

 5.2.1 Procena sistolne funkcije leve komore

 5.2.2 Procena dijastolne funkcije leve komore

 5.2.3 Procena desne komore i plućnog arterijskog pritiska

 5.3 Transezofagealna ehokardiografija

 5.4 Stres ehokardiografija

*Autori za dopisivanje: Piotr Ponikowski, Department of Heart Diseases, Wrocław Medical University, Centre for Heart Diseases, Military Hospital, ul. Weigla 5, 50-981 Wrocław, Poland, Tel: +48 261 660 279, Tel/Fax: +48 261 660 237, E-mail: piotrponkowski@4wsk.pl.

- 5.5 Magnetna rezonanca srca
 5.6 Emisiona monofotonska kompjuterizovana tomografija i radionuklidna ventrikulografija
 5.7 Pozitronska emisiona tomografija
 5.8 Koronarna angiografija
 5.9 Kompjuterizovana tomografija srca
 5.10 Ostali dijagnostički testovi
 5.10.1 Genetska ispitivanja kod srčane slabosti
6. Prevencija odnosno odlaganje razvoja manifestne srčane slabosti ili prevencija smrtnog ishoda pre pojave simptoma
7. Farmakološki principi lečenja srčane insuficijencije sa sniženom ejekcionom frakcijom
 7.1 Terapijski ciljevi srčane insuficijencije
 7.2 Preporučene terapijske mere i postupci kod svih simptomatskih pacijenata sa srčanom insuficijencijom snižene ejekcione frakcije
 7.2.1 Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima
 7.2.2 Beta-blokatori
 7.2.3 Antagonisti mineralokortikoidnih/aldosteronskih receptora
 7.3 Druge farmakološke mere preporučene kod pojedinih simptomatskih bolesnika sa srčanom insuficijencijom snižene ejekcione frakcije
 7.3.1 Diuretici
 7.3.2 Kombinovani inhibitor neprilizina i angiotenzina
 7.3.3 Inhibitor I₁-kanala
 7.3.4 Blokatori receptora angiotenzina II tip 1
 7.3.5 Kombinacija hidralazina i izosorbid dinitrata
 7.4 Ostale farmakološke mere sa manje poznatim dobitima od njihove primene kod simptomatskih bolesnika sa srčanom insuficijencijom snižene ejekcione frakcije
 7.4.1 Digoksin i ostali kardiotonički glikozidi
 7.4.2 n-3 polinezasičene masne kiseline
 7.5 Farmakološke mere koje se ne preporučuju (nedokazana korist) kod simptomatskih bolesnika sa srčanom insuficijencijom snižene ejekcione frakcije
 7.5.1 Inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktaze („statini“)
 7.5.2 Oralna antikoagulantna i antiagregaciona terapija
 7.5.3 Inhibitori renina
 7.6 Farmakološke mere koje se ne preporučuju (veruje se da nanose štetu) kod simptomatskih bolesnika sa srčanom insuficijencijom snižene ejekcione frakcije
 7.6.1 Blokatori kalcijumskih kanala
8. Lečenje srčane insuficijencije sa sniženom ejekcionom frakcijom nehirurškim uređajima
 8.1 Implatalabilni kardioverter defibrilator
 8.1.1 Sekundarna prevencija naprasne srčane smrti
 8.1.2 Primarna prevencija naprasne srčane smrti
 8.2 Resinhronizaciona terapija
 8.3 Ostali implantabilni električni uređaji
9. Lečenje srčane insuficijencije sa očuvanom ejekcionom frakcijom
 9.1 Uticaj lečenja na simptome srčane insuficijencije sa očuvanom ejekcionom frakcijom
 9.2 Uticaj lečenja na hospitalizaciju srčane insuficijencije sa očuvanom ejekcionom frakcijom
 9.3 Uticaj lečenja na mortalitet kod srčane insuficijencije sa očuvanom ejekcionom frakcijom
 9.4 Ostala razmatranja
10. Aritmije i poremećaji sproveđenja
 10.1 Atrialna fibrilacija
 10.1.1 Prevencija atrijalne fibrilacije kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom
 10.1.2 Lečenje nove pojave brze epizode atrijalne fibrilacije kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom
 10.1.3 Kontrola srčane frekvencije
 10.1.4 Kontrola srčanog ritma
 10.1.5 Profilaksa tromboembolizma
 10.2 Ventrikularne aritmije
 10.3 Simptomatska bradikardija, pauze i atrio-ventrikularni blok
11. Komorbiditeti
 11.1 Srčana insuficijacija i komorbiditeti
 11.2 Angina pektoris i koronarna arterijska bolest
 11.2.1 Farmakološke mere
 11.2.2 Revaskularizacija miokarda
 11.3 Kaheksija i sarkopenija (zbog imunokompromitovanosti, videti odeljak 14)
 11.4 Kancer
 11.5 Centralni nervni sistem (uključujući depresiju, moždani udar i autonomnu disfunkciju)
 11.6 Dijabetes
 11.7 Erektilna disfunkcija
 11.8 Giht i artritis
 11.9 Hipokalemija i hiperkalemija
 11.10 Hiperlipidemija
 11.11 Hipertenzija
 11.12 Deficit gvožđa i anemija
 11.13 Bubrežna disfunkcija (uključujući hroničnu bolest bubrega, akutnu bubrežnu insuficijenciju, kardio-renalni sindrom i opstrukciju porekla prostate)
 11.14 Plućne bolesti (uključujući astmu i hroničnu opstruktivnu bolest pluća)
 11.15 Gojaznost
 11.16 Poremećaji spavanja i poremećaji disanja u spavanju
 11.17 Valvularne bolesti srca
 11.17.1 Aortna stenoza
 11.17.2 Aortna regurgitacija
 11.17.3 Mitralna regurgitacija
 11.17.4 Trikuspidalna regurgitacija
12. Akutna srčana insuficijacija
 12.1 Definicija i klasifikacija
 12.2 Dijagnoza i inicijalna prognostička evaluacija
 12.3 Lečenje
 12.3.1 Identifikacija precipitirajućih faktora koji dovode do srčane dekompenzacije koja zahteva hitno lečenje
 12.3.2 Kriterijumi za hospitalizaciju u odeljenje odnosno intenzivnu koronarnu jedinicu
 12.3.3 Lečenje početne faze
 12.3.4 Lečenje pacijenata u kardiogenom šoku
 12.4 Lečenje zasnovano na dokazima oralnim preparatima
 12.5 Kliničko praćenje pacijenta hospitalizovanog zbog akutne srčane insuficijencije
 12.6 Kriterijumi za otpuštanje iz bolnice i praćenje tokom visokorizičnog perioda
 12.7 Terapijski ciljevi tokom različitih faza lečenja akutne srčane insuficijencije
13. Mehanička cirkulatorna potpora i transplantacija srca
 13.1 Mehanička cirkulatorna potpora
 13.1.1 Mehanička cirkulatorna potpora u akutnoj srčanoj insuficijenci
 13.1.2 Mehanička cirkulatorna potpora u terminalnoj fazi hronične srčane insuficijencije
 13.2 Transplantacija srca
14. Multidisciplinarni pristup
 14.1 Organizacija nege pacijenta
 14.2 Planiranje otpusta
 14.3 Saveti za način života
 14.4 Fizičko vežbanje i treniranje
 14.5 Dalje praćenje
 14.6 Populacija starijih, imunokompromitovanost i kognitivno oštećenje
 14.7 Paliativna i suportivna nega
15. Nedostaci u dokazima
16. „Uraditi“ i „ne raditi“ poruke iz smernica
17. Web dodaci
18. Apendiks
19. Literatura

SKRAĆENICE I AKRONIMI

ACC/AHA – American College of Cardiology/ American Heart Association
ACCF/AHA – American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association
ACE – angiotenzin-konvertujući enzim
ACEI – inhibitor angiotenzin-konvertujućeg enzima
AKS – akutni koronarni sindrom
AF – atrijalna fibrilacija
ASI – akutna srčana insuficijencija
AHI – apnoea/hypopnoea indeks
ABI – akutna bubrežna insuficijencija
Aldo-DHF – blokada aldosteronskih receptora u dijatolnoj srčanoj insuficijenci
AL – amiloidni laki lanac
ALT – alanin aminotransferaza
AIM – akutni infarkt miokarda
AMICA – lečenje atrijalne fibrilacije metodom ablacija u kongestivnoj srčanoj slabosti (od eng. Atrial fibrillation Management In Congestive heart failure with Ablation)
ANP – natriuretski peptid tip A
ANS – autonomni nervni sistem
ARB – blokatori angiotenzinskih receptora
ARNI – inhibitor neprilizin-angiotenzinskih receptora (od eng. angiotensin receptor neprilisin inhibitor)
ARVC – aritmogena kardiomiopija desne komore (od eng. arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy)
AST – aspartat aminotransferaza
ASV – asistirana servo-ventilacija
ATLAS – procena lečenja lizinopriom i preživljavanje (od eng. Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival)
ATTR – amiloidoza posredovana transtiretinom (od eng. transthyretin-mediated amyloidosis)
AV – atrioventrulkarni
AVP – arginin vazopresin
BioPACE – Biventricular Pacing for Atrio-ventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization
BiPAP – pozitivni pritisak disajnih puteva na dva nivoa (od eng. bilevel positive airway pressure)
BiVAD – biventrikularni pomoći uređaj
BLOCK-HF – Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrio-ventricular Block
BMI – indeks telesne težine
BSA – telesna površina
BNP – natriuretski peptid tip B
BTB – bridge to bridge
BTC – bridge to candidacy
BTD – bridge to decision
BTR – bridge to recovery
BTT – bridge to transplantation
BUN – serumska urea (od eng. blood urea nitrogen)
CABANA – kateterska ablacija vs. antiaritijska farmakoterapija u lečenju atrijalne fibrilacije (od eng. Catheter ABlation versus ANtiarrhythmic drug therapy for Atrial fibrillation)
CABG – koronarni arterijski bajpas graft
KAB – koronarna arterijska bolest
CARE-HF – Cardiac REsynchronization in Heart Failure
CASTLE-AF – Catheter Ablation versus Standard conventional Treatment in patients with LEft ventricular dysfunction and Atrial Fibrillation
CCB – blokatori kalcijumskih kanala
CCM – modulacija kontraktilnosti srca (od eng. cardiac contractility modulation)
CCS – Canadian Cardiovascular Society
CCU – koronarna jedinica/KJ
CHA2DS2-VASc – Congestive heart failure or left ventricular dysfunction, Hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled)-Vascular disease, Age 65–74, Sex category (female)
CHARM-Alternative – Candesartan in heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity
CHARM-Added – Candesartan Cilexetil in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity
CHARM-Preserved – Candesartan Cilexetil in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity
SIn – srčani indeks
KI-ABI – kontrastom indukovana akutna bubrežna insuficijencija
CIBIS II – Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II
HBB – hronična bubrežna slabost
CMP – kardiomiopatijska

CMR – magnetna rezonanca srca
COMPANION – upoređivanje medikametne terapije, pejsinga i defibrilacije kod srčane insuficijencije
CONFIRM-HF – Ferric Carboxymaltose evaluation on performance in patients with Iron deficiency in combination with chronic Heart Failure
CONSENSUS – Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study
HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća
COPERNICUS – Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival
CPAP – kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima
CPG – odbor za praktične smernice (od eng. Committee for Practice Guidelines)
CRT – srčana resynchronizaciona terapija
CRT-D – defibrilator u sklopu resynchronizacione terapije
CRT-P – pejsmejker u sklopu resynchronizacione terapije
CSA – centralna apnea tokom spavanja
CSR – Cheyne Stokes-ovo disanje
CT – kompjuterizovana tomografija
CYP3A4 – cytochrome P450 3A4
DCM – dilatativna kardiomiopatijska
DES – dezmin
DHA – dokozahekaenoinska kiselina
DIG-PEF – ancillary Digitalis Investigation Group trial
DOSE – Diuretic Optimization Strategies Evaluation
DPD – 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid
DPP4i – inhibitor dipeptidil peptidaze-4
DT – krajnja terapija (od eng. destination therapy)
e' – rana dijastolna brzina relaksacije
Echo-CRT – resynchronizaciona terapija vođena ehokardiografijom
ECLS – ekstrakorporalna potpora
ECMO – ekstrakorporalna membranska oksigenacija
EHRA – European Heart Rhythm Association
EMA – European Medicines Agency
EMB – endomiokardijalna biopsija
EMF – endomiokardijalna fibroza
EMPHASIS-HF – Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure
EPA – eikosapentanoinska kiselina
EPHESUS – Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study
EULAR – European League Against Rheumatism
Ex-DHF – fizička aktivnost kod dijastolne srčane insuficijencije (od eng. Exercise training in Diastolic Heart Failure)
FACT-Pal – funkcionalna procena terapije hronične bolesti-paliativna nega (od eng. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Palliative Care)
FAIR-HF – Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure
FCM – ferric carboxymaltose
FiO₂ – fraction of inspired oxygen
GGTP – gamma-glutamyl transpeptidase
GLS – global longitudinal strain
GLP-1 – glucagon-like peptide 1
HAS-BLED – Hypertension, Abnormal renal/liver function (1 point each), Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (>65 years), Drugs/alcohol concomitantly (1 point each)
HCM – hypertrophic cardiomyopathy
HES – hypereosinophilic syndrome
SI – srčana insuficijencija
HFA – Heart Failure Association
HFmrEF – srčana insuficijencija sa srednje očuvanom ejekcionom frakcijom
HFpEF – srčana insuficijencija sa očuvanom ejekcionom frakcijom
HFrEF – srčana insuficijencija sa snaženom ejekcionom frakcijom
H-ISDN – hidralazin i izosorbid dinitrat
Hs troponin – high sensitivity troponin
IABP – intra-aortic balloon pump
IABP-SHOCK – intraAortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock
IABP-SHOCK II – intraAortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II
ICD – implantabilni kardiointer-defibrilator
IBS – ishemijačka bolest srca
INH – Interdisciplinary Network for Heart Failure
INTERMACS – Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
IN-TIME – Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure
I-PRESERVE – Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study
IVRT – izovolumetrijsko vreme relaksacije
KCCQ – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
LP – leva pretkomora

LAVI – indeks volumena leve pretkomore	PS-PEEP – eng. pressure-support positive end-expiratory pressure
LGE – late gadolinium enhancement	PV – plućna vena
LMNA – lamin A/C	PVR – plućna vaskularna rezistencija
LMWH – niskomolekularni heparin	QALY – quality-adjusted life year
LV – leva komora	QRS – QRS kompleks
LVAD – mehanička potpora levoj komori (od eng. left ventricular assist device)	RA – desna pretkomora
LVEDP – pritisak u levoj komori na kraju dijastole (od eng. left ventricular end diastolic pressure)	RAAS – renin-angiotenzin-aldosteron sistem
LVEDV – volumen leve komore na kraju dijastole (od eng. left ventricular end diastolic volume)	RAFT – eng. Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial
LVEF – ejekciona frakcija leve komore (od eng. left ventricular ejection fraction)	RALES – eng. Randomized Aldactone Evaluation Study
LVESV – volumen leve komore na kraju sistole (od eng. left ventricular end systolic volume)	RCT – randomizovano kliničko ispitivanje
LVID – unutrašnja dimenzija leve komore (od eng. left ventricular internal dimension)	RELAX – eng. Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure
LVMI – indeks mase leve komore (od eng. left ventricular mass index)	REVERSE – eng. REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction
LVSD – sistolna disfunkcija leve komore (od eng. left ventricular systolic dysfunction)	RV – desna komora
MADIT-CRT – eng. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy	RVAD – mehanička potpora desnoj komori (od eng. right ventricular assist device)
MCS – mehanička podrška cirkulaciji (od eng. mechanical circulatory support)	SADHART – eng. Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial
MERIT-HF – eng. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure	SAVE – eng. Survival After Veno-arterial ECMO
MR – mineralokortikoidni receptor/magnetna rezonanca	SBP – sistolni krvni pritisak (od eng. systolic blood pressure)
MRA – antagonist mineralokortikoidnih receptora	SCD-HeFT – eng. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
MR-proANP – srednje-regionalni pro-A-tip natriuretski peptid (od eng. mid-regional pro A-type natriuretic peptide)	SDB – poremećaji disanja tokom spavanja (od eng. sleep-disordered breathing)
MV – mitralna valvula	SENIORS – eng. Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisations in Seniors with Heart Failure
MV A-Wave – kasni dijastolni protok preko mitralne valvule (od eng. mitral valve late diastolic flow)	SERVE-HF – eng. Treatment of sleep-disordered breathing with predominant central sleep apnoea with adaptive Servo-ventilation in patients with chronic heart failure
MV E-Wave – rani dijastolni pritisak preko mitralne valvule (od eng. mitral valve early diastolic flow)	SHIFT – eng. Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial
MYBPC3 – vezujući protein C srčanog miozina (od eng. cardiac myosin binding protein C)	SIGNIFY – eng. Study Assessing the Morbidity – Mortality Benefits of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease
MYH7 – teški lanac srčanog b-miozina (od eng. cardiac b-myosin heavy chain)	SOLVD – eng. Studies of Left Ventricular Dysfunction
n-3 PUFA – n-3 polinezasičene masne kiseline (od eng. n-3 polyunsaturated fatty acid)	SPECT – eng. single-photon emission computed Tomography
NEP – neprilisin	SpO2 – transkutana saturacija kiseonikom (od eng. transcutaneous oxygen saturation)
NOAC – novi oralni antikoagulansi (od eng. non-vitamin K antagonist oral antiocoagulant)	SPPB – eng. Short Physical Performance Battery
NP – natriuretski peptid	SPRINT – eng. Systolic Blood Pressure Intervention Trial
NPPV – neinvazivna ventilacija pod pozitivnim protiskom (od eng. non-invasive positive pressure ventilation)	STEMI – infarkt miokarda sa ST elevacijom
NSAID – nesteroidni antiinflamatorični lekovi	STICH – eng. Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure
NSTE-ACS – akutni koronarni sindrom bez ST elevacije	STS – strukturisana telefonska podrška (od eng. structured telephone support)
NT-proBNP – N-terminal pro-B-tip natriuretski peptid (od eng. N-terminal pro-B type natriuretic peptide)	TAPSE – eng. tricuspid annular plane systolic excursion
NYHA – Njujorško udruženje kardiologa (od eng. New York Heart Association)	TAU – transkateterska implantacija aortne valvule (od eng. transcatheter aortic valve implantation)
o.d. – jednom dnevno (od lat. omne in die; eng. once daily)	TDI – tkivni Doppler (od eng. tissue Doppler imaging)
OMT – optimalna medikamentna terapija	TECOS – eng. Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin
OSA – opstruktivna apnea u spavanju (od eng. obstructive sleep apnoea)	TEHAF – eng. Telemonitoring in Patients with Heart Failure
PaCO2 – parcijalni pritisak ugljen-dioksida u arterijskoj krvi	Tele-HF – eng. Telemonitoring to Improve Heart Failure Outcomes
PAH – plućna arterijska hipertenzija	TIA – tranzitorni ishemski atak
PaO2 – parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi	TIBC – ukupan kapacitet vezivanja gvožđa (od eng. total iron-binding capacity)
PARADIGM-HF – eng. Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial	t.i.d. – tri puta dnevno (od lat. ter in die; eng. three times a day)
PARAMOUNT – eng. LCZ696 Compared to Valsartan in Patients With Chronic Heart Failure and Preserved Left-ventricular Ejection Fraction	TIM-HF – eng. Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure
PCI – perkutana koronarna intervencija	TOE – transezofagealna ehokardiografija (od eng. transoesophageal echocardiography)
PCWP – plućni kapilarni pritisak (od eng. pulmonary capillary wedge pressure)	TOPCAT – eng. Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist
PDE5I – inhibitor fosfodiesteraze 5 (od eng. phosphodiesterase 5 inhibitor)	TR – trikuspidna regurgitacija
Peak VO2 – maksimalna potrošnja kiseonika	TRV – brzina trikuspidne regurgitacije (od eng. tricuspid regurgitation velocity)
PEP-CHF – eng. Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure	TSAT – saturacija transferina (od eng. transferrin saturation)
PET – pozitronska emisiona tomografija (od eng. positron emission tomography)	TSH – tireostimulirajući hormon
PLN – fosfolamban	TTE – transtorakalna ehokardiografija
PPV – ventilacija pod pozitivnim pritiskom (od eng. positive pressure ventilation)	TTN – titin
PRISMA 7 – upitnik za samostalno popunjavanje sa sedam pitanja radi identifikacije pacijenta starije živorne dobi sa umerenim do teškim invaliditetom (od eng. seven-item, self-completion questionnaire to identify older adults with moderate to severe disabilities)	ULT – terapija za snižavanje koncentracije mokraćne kiseline (od eng. urate lowering therapy)
PROTECT II – eng. Prospective, Multi-center, Randomized Controlled Trial of the IMPELLA RECOVER LP 2.5 System Versus Intra Aortic Balloon Pump (IABP) in Patients Undergoing Non Emergent High Risk PCI	VAD – mehanička potpora komorama (od eng. ventricular assist device)
	Val-HeFT – eng. Valsartan Heart Failure Trial
	VE-VCO2 – eng. ventilatory equivalent ratio for carbon dioxide
	VT – ventrikularna tahardija
	VV interval – interventrikularni pejsing interval (od eng. interventricular pacing interval)
	WBC – leukociti (od eng. white blood cells)
	WISH – eng. Weight Monitoring in Patients with Severe Heart Failure
	WRF – pogoršanje bubrežne funkcije (od eng. worsening renal function)

1. Predgovor

Smernice sumiraju i procenjuju sve raspoložive dokaze određenog problema sa ciljem da pomognu zdravstvenim radnicima pri odabiru najbolje individualne medicinske strategije za pacijenta sa izvesnim stanjem, uzimajući u obzir uticaj na ishod, kao i odnos rizik-dobit određenog terapijskog ili dijagnostičkog postupka. Smernice i preporuke treba da budu od pomoći u svakodnevnom donošenju kliničkih odluka. Međutim, konačne odluke o pacijentu moraju da budu donešene od strane odgovornog zdravstvenog radnika u konsultaciji sa pacijentom i/ili njegovim članom porodice/negovateljem na odgovarajući način.

Veliki broj smernica je izdat u poslednjih nekoliko godina od strane Evropskog udruženja kardiologa (ESC), kao i od drugih društava i organizacija. Preporuke za formulisanje i izdavanje ESC smernica mogu da se nađu na internet stranici <http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-PracticeGuidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>. ESC smernice predstavljaju zvaničan stav Evropskog društva kardiologa na zadate teme koje se redovno ažuriraju.

Članovi Radne grupe su izabrani od strane ESC i predstavljaju stručnjake koji su uključeni u medicinsku negu pacijenata sa kardiološkom patologijom. Odabrani stručnjaci iz određenih oblasti su se bavili obimnim pregledom objavljenih dokaza vezanih za tretman pacijenata (uključujući dijagnozu, lečenje, prevenciju i rehabilitaciju), a u skladu sa stavovima i politikom Odbora za praktične ESC smernice (CPG). Izvršena je procena rizika dijagnostičkih i terapijskih procedura, uključujući i procenu odnosa rizik-prednost. Tamo gde postoje podaci, uključene su i procene očekivanih ishoda za veće populacije. Nivo dokaza i snaga preporuke određenih mogućnosti postupanja su izmereni i ocenjeni sa prethodno definisanim skalama, kao što je navedeno u tabelama 1.1 i 1.2.

ESC CPG nadgleda i koordinira pripremu novih smernica izrađenih od strane radnih grupa, ekspertske grupa i panela o konsenzusu. U pisanim panelima od strane izabranih stručnjaka se traži da podnesu izjave o svim njihovim mogućim odnosima koji bi se mogli smatrati stvarnim ili potencijalnim sukobom interesa. Odbor je takođe odgovoran za proces odobravanja smernica. Finalni dokument je odobren za objavljivanje u European Heart Journal od strane CPG. Ove smernice se obelodanjuju nakon pažljivog razmatranja naučnih i medicinskih znanja i dokaza dostupnih u vreme njihovog objavljivanja.

Zadatak izrade ESC smernica obuhvata ne samo integraciju najnovijih istraživanja, nego i stvaranje edukativnog materijala i implementacije programa za preporuke. Implementacije programa su neophodne jer je pokazano da povoljan ishod bolesti zavisi od adekvatne prime- ne kliničkih preporuka.

Zdravstveni radnici se ohrabruju da u potpunosti koriste ESC smernice prilikom donošenja svoje kliničke procene, kao i u određivanju i sprovođenju preventivne, dijagnostičke ili terapeutske medicinske strategije. Međutim, ESC smernice u bilo kom slučaju ne prelaze preko individualne odgovornosti zdravstvenih profesionalaca

u donošenju odgovarajuće i pravilne odluke s obzirom na zdravstveno stanje svakog pacijenta a uz konsultaciju sa tim pacijentom i/ili njegovim negovateljem gde je to moguće i/ili potrebno.

Tabela 1.1 Klase preporuka

Klase preporuka	Definicija	Predložen način upotrebe
Klasa I	Postoje dokazi i/ili opšta saglasnost da je određeno lečenje ili metod efikasan i koristan	Preporučuje se/ indikovano je
Klasa II	Postoje protivrečni dokazi i/ ili različiti stavovi koliko je određeno lečenje ili metoda efikasna i korisna	
<i>Klasa IIa</i>	Najveći broj dokaza govori u prilog efikasnosti i korisnosti	Treba da se razmotri
<i>Klasa IIb</i>	Korisnost/efikasnost je slabije potkrepljena dokazima/ mišljenjem	Može da se razmotri
Klasa III	Postoje dokazi i/ili opšta saglasnost da je određeno lečenje ili metod nije efikasan i koristan, a u nekim slučajevima može biti i štetan	Ne preporučuje se

Tabela 1.2 Nivoi dokaza

Nivo dokaza A	Dokazi potiču iz više randomizovanih kliničkih studija ili meta-analiza
Nivo dokaza B	Dokazi potiču iz jedne randomizovane studije ili velikih nerandomizovanih studija
Nivo dokaza C	Konsenzus ili mišljenje eksperata i/ili male studije, retrospektivne studije, registri

2. Uvod

Svrha svih smernica koje daje Evropsko udruženje kardiologa je da se pomogne zdravstvenim radnicima da u svom svakodnevnom radu donose odluke na osnovu dostupnih podataka. Uskoro ćemo proslaviti tridesetu godišnjicu kliničkih ispitivanja koja po prvi put nepobitno pokazuju da loši rezultati pacijenata sa srčanom insuficijencijom (SI)¹ mogu da se u značajnoj meri poprave.² Od tada, u oblasti tretmana SI, uverili smo se i u isto vreme proslavili brojne uspehe koji su definitivno brojčano nadmašili nekoliko neuspeha od kojih su svi omogućili da odgonetnemo patofiziologiju ovog kliničkog sindroma, i što je još važnije, omogućili su bolju brigu o pacijentima.³ Godine 2016. više niko ne bi mogao da pobije, nego samo da primeni, sva otkrića zasnovana na podacima. Srčana insuficijencija sada već postaje bolest koju je moguće prevenirati i lečiti.

Svrha ovog dokumenta je da pruži praktične, na podacima zasnovane smernice za dijagnostikovanje i leče-

¹ HF: Heart failure: srčana insuficijencija, SI, otkazivanje srca

² Strana 2194: The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987;316:1429–1435.

nje SI. Osnovne promene ovih smernica u periodu od 2012-te godine se odnose na sledeće:

(i) Novi izraz za pacijente sa SI i ejekcijonom frakcijom leve komore (EFLK) u rasponu od 40-49% - „SI sa EFLK srednjeg raspona (engl. *heart failure with midrange ejection fraction - HFmrEF*)”; verujemo da će identifikovanje HFmrEF kao posebne grupe stimulisati istraživanje u pravcu otkrivanja temeljnih karakteristika, patofiziologije, i lečenja ove populacije;

(ii) Jasne preporuke o kriterijumima dijagnostikovanja za SI sa redukovanim EF (engl. *heart failure with reduced ejection fraction - HFrEF*), HFmrEF, i SI sa očuvanom EF (engl. *heart failure with preserved ejection fraction - HFpEF*);

(iii) Novi algoritam za dijagnozu neakutne SI koji je zasnovan na proceni verovatnoće postojanja SI;

(iv) Preporuke kojima je cilj prevencija, ili odlaganje razvoja očigledne SI, ili prevencija smrti pre pojave simptoma;

(v) Indikacije za primenu novog kombinovanog saku-bitril/valsartan, prvog predstavnika nove grupe inhibitora neprilizina i angiotenzinskih receptora (ARNIs-angiotensin receptor neprilisin inhibitors);

(vi) Revidirane indikacije za primenu kardio-resinhronizacione terapije (CRT-cardiac resynchronization therapy);

(vii) Po uzoru na načelo značenja vremena od kliničke prezentacije do terapijske intervencije – „vreme do terapije“ koje je prihvaćeno kao osnova savremenog koncepta lečenja akutnog koronarnog sindroma (AKS), ove smernice ističu važnost iste strategije i u akutnim oblicima SI. Prema navedenom, kod SI, baš kao i u AKS-u, optimalno lečenje treba započeti što ranije, pre ili paralelno s izvođenjem relevantnih dijagnostičkih pretraga;

(viii) Novi dijagnostičko-terapijski algoritam za akutnu SI usmeren je ka unapređenju pristupa ovoj populaciji životno ugroženih bolesnika, a temelji se na prisutnosti ili odsutnosti kliničkih znakova kongestije i hipoperfuzije.

Mi i ovde primenjujemo format prethodnih ESC 2012 smernica. Terapijske preporuke navode efekte lečenja podržane klasom i nivoom preporuka u formi tabele; u slučaju hronične SI prouzrokovane sistolnom disfunkcijom leve komore (LVSD-left ventricular systolic dysfunction) preporuka je fokusirana na uzroke mortaliteta i morbiditeta. Dat je i detaljan prikaz ključnih dokaza koji podržavaju opšte preporučene načine lečenja. Preporuke za dijagnostikovanje, nivo dokaza C, su tipično date zato što kod većine dijagnostičkih testova ne postoje podaci za nasumično (model slučajnog uzorka) kontrolisano ispitivanje (RCTs- randomized controlled trials) koji pokazuju da isti dovode do smanjenja stope morbiditeta i ili mortaliteta. Obezbeđeno je i praktično uputstvo za upotrebu važnih bolešću-prilagođenih lekova i diuretika. Kad je moguće, druge relevantne smernice, konsenzus izjava, i radovi su citirani da bi se izbegao suviše dugačak tekst. Sve tabele treba da se čitaju zajedno sa njihovim priloženim tekstovima, a ne izolovano.

Ovaj dokument je rezultat opsežne saradnje između radne grupe, tima za nadgledanje, i ESC komiteta za smer-

nice u praksi. Isti predstavlja konsenzus mišljenja svih eksperata koji su bili uključeni u njegovo stvaranje. Istovremeno sa stvaranjem ESC uputstva za SI 2016, grupa koja je pisala „ACC/AHA/HFSA 2016 fokusirano ažuriranje nove farmakološke terapije za SI“ razvila je nezavisno od toga svoje preporuke za novu farmakoterapiju za SI. Obe radne grupe nezavisno su proveravale podatke i došle do sličnih zaključaka, a zatim i konstruisale slične, ali ne identične, preporuke. Svaka pojedina organizacija istovremeno je izdala podudarne preporuke o upotrebni ovih novih tretmana da bi se minimizirala konfuzija i da bi se poboljšala briga o pacijentima koji imaju SI.

3. Definicije, epidemiologija i prognoze

3.1 Definicija srčane slabosti

Srčana insuficijencija je klinički sindrom koji karakterišu tipični simptomi (gubitak daha, oticanje gležnjeva, malaksalost) i može biti praćen kliničkim znacima (povišen jugularni venski pritisak, zastojne promene na plućima, i periferni edemi) strukturalnih i ili funkcionalnih abnormalnosti srca koje uzrokuju smanjen srčani udarni volumen i ili povišen intrakardijalni pritisak punjenja u mirovanju ili tokom napora.

Aktuelna definicija SI je ograničena na stanja pri kojima su klinički simptomi očigledni. Pre nego što klinički simptomi postanu očigledni, pacijent može da ima asimptomatske strukturalne ili funkcionalne srčane abnormalnosti (sistolnu ili dijastolnu disfunkciju) što čini preduslov za nastanak SI. Rano prepoznavanje ovih odstupanja je veoma važno zbog povezanosti s nepovoljnim ishodom, te činjenice da njihovo rano lečenje može smanjiti smrtnost u bolesnika s asimptomatskom disfunkcijom leve komore (LK).^{4,5} (za detalje pogledajte Odeljak 6).

Otkrivanje osnovnog, skrivenog, kardio-uzroka je centralno mesto u dijagnostikovanju SI. Ovo je obično jedna miokardijalna abnormalnost koja je izazvana sistolnom i ili dijastolnom ventrikularnom disfunkcijom. Međutim, abnormalnosti srčanog zalistka, perikarda, endokarda, srčanog ritma mogu isto tako da prouzrokuju SI (i obično je prisutno više od jedne abnormalnosti). Identifikacija osnovnog, skrivenog kardio-problema je suštinsko za terapiju jer precizna patologija određuje korišćenje određenog tretmana (tj. oporavak zalistka ili zamena u slučaju valvularne bolesti, specifična terapija za SI sa redukovanim EF, redukcija srčanog rada u taki-kardiomiopatiji (tachycardiomyopathy), itd.).

3.2 Terminologija

3.2.1 Srčana insuficijencija sa očuvanom, srednjeg opsegom i redukovanim ejekcionom frakcijom

Bazična terminologija koja se koristi za opis SI je istorijska i bazirana na merenju EFLK.

SI obuhvata širok opseg pacijenata, počevši od onih sa normalnom EFLK [tipično uzeto kao ≥50%; HF sa očuvanom EF (HFpEF)] Tabela 3.1

Pacijenti sa EFLK u opsegu od 40-49% predstavljaju „sivu zonu“ koju mi sada definišemo kao srednje-očuvanu, HFmrEF (Tabela 3.1)

Razlikovanje pacijenata sa SI na osnovu EFLK je važno zbog različitih osnovnih, skrivenih etiologija, demografija, komorbiditeta i reakcija na terapiju.⁶ Većina kliničkih ispitivanja publikovanih posle 1990. godine imaju pacijente selektovane na osnovu EFLK [obično mereno korišćenjem ehokardiografije, radionuklidne tehnike, ili kardio-magnetne rezonance (CMR)], i samo kod pacijenata sa HFrEF terapija je pokazala redukciju i morbiditeta i mortalitetu.

Dijagnoza HFpEF je izazovnija od dijagnostikovanja HFrEF. Pacijenti sa sa HFpEF generalno nemaju proširenu LK ali umesto toga često imaju uvećanu debljinu zida LK i/ili uvećanu levu pretkomoru (LP) kao znak povećanog pritiska punjenja. Većina imaju dodatne „podatke“ o oštećenom punjenju LK ili usisnom kapacitetu kao i klasifikovanu dijastolnu disfunkciju koja je generalno prihvaćena kao mogući uzrok SI kod ovakvih pacijenata (termin: „dijastolna SI“).

Međutim, većina pacijenata sa HFrEF (prethodno definisani kao „sistolna SI“) isto tako imaju dijastolnu disfunkciju a suptilne abnormalnosti sistolne funkcije su pokazane kod pacijenata sa HFpEF.

Zbog toga se prvenstvo daje definiciji očuvane ili redukovane EFLK u odnosu na očuvanu ili redukovani „sistolnu funkciju“.

U prethodnim priručnicima sa uputstvima navedeno je da sive zone postoje između HFrEF i HFpEF.⁷ Ovakvi pacijenti imaju EFLK u opsegu od 40-49% i termin HFmrEF. Identifikovanje HFmrEF kao posebne grupe će podstaći istraživanje prema određivanju karakteristika, patofiziologije, i lečenja ovakve grupe pacijenata. Pacijenti sa HFmrEF najverovatnije imaju primarnu blagu sistolnu disfunkciju, ali sa karakteristikama dijastolne disfunkcije (Tabela 3.1)

Pacijenti bez otkrivene LK bolesti miokarda mogu da imaju drugu kardiovaskularnu bolest kao uzrok za SI (npr. pulmonarna hipertenzija, valvularna srčana bolest, itd.). Pacijenti sa ne-kardiovaskularnom patologijom (npr. anemija, bolesti pluća, jetre ili bubrega) mogu da imaju simptome slične ili identične simptomima SI i svaka može da komplikuje ili pojača SI sindrom.

3.2.2 Terminologija koja se odnosi na vremenski tok otkazivanja srca - HF

U ovim priručnicima termin SI se koristi da se opiše sindrom srčane insuficijencije (SI) koji je vrednovan u skladu sa funkcionalnom klasifikacijom Udruženja za bolesti srca Njujorka (NYHA) – vidi Odeljak 3.2.3 i web tabelu 3.2; iako pacijent može da se pokaže kao asimptomatičan pri lečenju. U ovim uputstvima pacijent koji nikad nije pokazao tipične simptome i/ili znake SI, a sa redukovanim EFLK, opisan je kao neko ko ima asimptomatsku sistolnu disfunkciju. Pacijenti koji su neko vreme imali SI se često definišu kao „hronični SI“. Lečeni pacijenti sa simptomima i znacima koji su generalno ostali nepromenjeni tokom perioda od najmanje mesec dana se nazivaju „stabilnim“. Ako se hronična stabilna SI pogoršava, pacijent se može opisati kao „dekompenzovan“ i ovo može da se desi naglo ili postepeno, često dovodeći do upućivanja na bolničko lečenje što ima veliki pro-

gnostički značaj. Nova manifestacija („de novo“) SI može takođe da predstavlja akutnu formu SI, npr. kao posledica akutnog infarkta miokarda (AMI), ili na subakutan (postepen) način, npr. kod pacijenata sa dilatativnom kardiomiopatijom (DCM), koji često imaju simptome nedeljama ili mesecima pre nego što dijagnoza postane jasna. Iako simptomi i znaci SI mogu da se rasprše, osnovna skrivena srčana disfunkcija ne može, a pacijent ostaje pod rizikom povratne „dekompenzacije“.

Međutim, povremeno, pacijent može da ima SI zbog problema koji se može u potpunosti rešiti (npr. akutni viralni miokarditis, takotsubo kardiomiopatija, ili tahi-kardiomiopatija). Drugi pacijenti, posebno oni sa „idiotapskim“ DCM mogu takođe da pokažu bitan ili čak potpun oporavak sistolne funkcije LK sa prilagođenom terapijom [uključujući inhibitor angiotensin-konvertujućeg enzima (ACEI)], beta-blokator, mineralni-kortikoid receptor-antagonist (MRA), ivabradin i/ili CRT].

Tabela 3.1 Definicija srčane insuficijencije sa očuvanom (HFpEF), srednje-očuvanom (HFmrEF), i redukovanim ejekcionom frakcijom (HFrEF)

Tip HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
kriterijum	1 Simptomi ± znaci ^a	Simptomi ± znaci ^a	Simptomi ± znaci ^a
	2 EFLK <40%	EFLK 40-49%	EFLK ≥50%
	3 -	1.Povišen nivo natriuretskog pep- tida ^b 2.Najmanje jedan dodatni kriterijum: a. relevantna strukturna bolest srca (LVH i/ili LAE) b. dijastolna disfunkcija (vidi Odeljak 4.3.2)	1. Povišen nivo natriuretskog peptida ^b 2.Najmanje jedan dodatni kriterijum: a. relevantna strukturna bolest srca (LVH i/ili LAE) b. dijastolna disfunkcija (vidi Odeljak 4.3.2)

BNP = moždani natriuretski peptid; HF = SI; HFmrEF = SI sa srednje-očuvanom ejekcionom; HFpEF = SI sa očuvanom ejekcionom; HFrEF = SI sa redukovanim ejekcionom; LAE = uvećanje leve pretkomore; EFLK= ejekciona frakcija leve komore; LVH = hipertrofija LK; NT-proBNP = N-terminalni moždani natriuretski propeptid. ^aZnaci ne moraju biti prisutni u ranim fazama SI (posebno kod HFpEF) i kod pacijenata lečenih diureticima, ^bBNP > 35 pg/ml i/ili NT-proBNP > 125 pg/mL.

„Kongestivna SI“ je termin koji se ponekad koristi i opisuje akutnu ili hroničnu SI sa podatkom o preopterećenju volumenom. Mnogi ili svi ovi termini mogu da se primenjuju precizno na istog pacijenta u različitim vremenskim fazama u zavisnosti od stepena bolesti.

3.2.3 Terminologija koja se odnosi na izraženost simptoma u srčanoj insuficijenciji

NYHA funkcionalna klasifikacija (Web Tabela 3.2) se koristila za opisivanje jačine simptoma i intolerancije. Međutim, jačina simptoma je slabo povezana sa mnogim merama funkcije LK; iako postoji jasan odnos između jačine simptoma i preživljavanja, pacijenti sa blagim simptomima mogu da imaju povećan rizik za hospitalizaciju i smrt.³⁻¹⁰

Ponekad se termin „uznapredovala SI” koristi da bi se okarakterisao pacijent sa izraženim simptomima, povratnom dekompenzacijom, i teškom srčanom disfunkcijom.¹¹ Klasifikacija koju daje Fondacija američkog koledža za kardiologiju / Američko udruženje za bolesti srca (ACC/AHA) opisuje stanja tokom razvoja SI na osnovu strukturnih promena i simptoma (Web Tabela 3.2).¹² Killip klasifikacija može da se koristi za opis težine stanja pacijenta u akutnoj fazi bolesti nakon infarkta miokarda (vidi Odeljak 12).¹³

3.3 Epidemiologija, etiologija, i prirodna istorija srčane slabosti

Učestalost SI zavisi od primenjene definicije, ali u prosjeku iznosi 1-2% odrasle populacije u razvijenim zemljama, sa porastom do ≥10% među ljudima >70 godina starosti.¹⁴⁻¹⁷ Među ljudima >65 godina starosti koji su prisutni u primarnoj zdravstvenoj zaštiti sa gubitkom da- ha pri opterećenju, jedan od šest će imati neprepoznatu SI (većinom HFpEF).^{18,19} Životna ugroženost od SI u 55 godina starosti je 33% za muškarce i 28% za žene.¹⁶ Proporcija pacijenata sa HFpEF je od 22%-73% u zavisnosti od definicije koja se primenjuje, kliničkog okruženja (primarna zaštita, klinička ambulanta, prijem u bolnicu), godina starosti i pola proučavane populacije, prethodnog infarkta miokarda, i godine publikacije.^{17,18,20-30}

Trenutni podaci koji se baziraju na hospitalizovanim pacijentima ukazuju da je učestalost SI možda u opadanju, više kod slučajeva HFrEF nego kod HFpEF.^{31,32} Čini se da HFpEF i HFrEF imaju različite epidemiološke i etiološke profile. U poređenju sa HFrEF, pacijenti sa HFpEF su stariji, češće žene, i većinom imaju istoriju hipertenzije i atrijalne fibrilacije (AF), dok je istorija infarkta miokarda manje česta.^{32,33} Karakteristike pacijenata sa HFpEF su između onih sa HFrEF HFpEF³⁴ ali dalja istraživanja su potrebna da bi se bolje okarakterisala ova vrsta populacije.

Etiologija SI je različita u i među regionima sveta. Ne postoji saglasnost oko jednog sistema klasifikacije za uzroke za SI tj. postoje značajna preklapanja između potencijalnih kategorija (Tabela 3.4).

Mnogi pacijenti će imati nekoliko različitih patologija – kardiovaskularne i nekardiovaskularne – koje doprinose pojavi SI. Identifikacija ovih različitih patologija treba da bude deo dijagnostičke procedure pošto se tako može imati poseban terapijski protokol.

Mnogi pacijenti sa SI i ishemijskom bolesti srca (IBS) imaju istoriju infarkta miokarda ili revaskularizacije. Međutim, normalni koronarni angiogram ne isključuje miokardni ožiljak (tj. pri CMR snimanju) ili oštećenu koronarnu mikrocirkulaciju kao alternativni podatak za IBS.

U kliničkoj praksi, jasno razlikovanje stečene i nasledne kardiomiopatije ostaje izazov. Kod većine pacijenata sa konačnom kliničkom dijagnozom SI ne postoji potvrđena uloga rutinskog genetskog testiranja, ali se preporučuje konsultacija o genetskom nasleđu kod pacijenata sa hipertrofnom kardiomiopatijom, „idiopatskom” DCM, ili aritmogenom desnom ventrikularnom kardiomiopatijom (ARVC – arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy) (vidi Odeljak 5.10.1), pošto rezultati ovih testova mogu da imaju kliničke implikacije.

Tokom poslednjih trideset godina, poboljšanja procedura lečenja i njihova primena su povećali stepen preživljavanja i smanjili stepen hospitalizacije pacijenata sa HFrEF, iako rezultat često ostaje nezadovoljavajući. Najnoviji podaci iz Evrope (ESC-HF pilot studija) pokazuju da je dvanaestomesečna ukupna stopa smrtnosti za hospitalizovane i stabilne/ambulantne SI pacijente 17% odnosno 7%, i da je dvanaestomesečna stopa hospitalizacije 44% odnosno 32%.³⁵ Kod pacijenata sa SI (i hospitalizovanih i ambulantnih) uzrok smrti za većinu bolesnika je kardiovaskularne etiologije, uglavnom iznenadna smrt i pogoršavanje SI. Smrtnost svih uzroka je generalno viša kod HFrEF nego kod HFpEF.^{35,36} Hospitalizacija se često primenjuje zbog nekardiovaskularnih uzroka, posebno kod pacijenata sa HFpEF. Hospitalizacija zbog kardiovaskularnih uzroka se nije menjala od 2000. do 2010. pri čemu postoji porast ovih sa ne-kardiovaskularnim uzrocima.³¹

3.4 Prognoza

Procena prognoze za morbiditet, invaliditet, i smrt pomaže pacijentima, njihovim porodicama, i lekarima da odluče o odgovarajućem tipu i vremenskom rasporedu terapija (posebno o odlukama brzog prelaska na napredne terapije), i pomaže pri planiranju zdravstvenih i socijalnih usluga i resursa.

Brojni prognostički markeri smrti i/ili SI hospitalizacije su identifikovani kod pacijenata sa SI (Web Tabela 3.5). Međutim, njihova klinička primenjivost je ograničena i precizna procena rizika kod SI ostaje izazov.

U poslednjim dekadama, nekoliko rezultata multivarijabilnih prognoza rizika je bilo razvijeno za različite populacije pacijenata sa SI,³⁶⁻⁴¹ a neke od njih su dostupne i kao interaktivne internet aplikacije. Rezultati multivarijabilnih rizika mogu da pomognu da se predviđi smrt pacijenta sa SI ali ostaju manje korisni za predviđanje sledeće SI hospitalizacije.^{37,38} Sistematsko ispitivanje proverava 64 prognostička modela³⁷ zajedno sa studijom meta-analize i meta-regresije kod 117 prognostičkih modела³⁸ koji su dali samo umerenu tačnost modela koji predviđaju mortalitet, dok su modeli dizajnirani da predvide krajnji ishod u kombinaciji smrti ili hospitalizacije, ili samo hospitalizacije, dali čak lošiju diskriminatornu sposobnost.

4. Dijagnoza

4.1 Simptomi i znaci

Simptomi su često nespecifični i prema tome, ne pomažu da se razlikuje SI od drugih problema (Tabela 4.1).⁴²⁻⁴⁶ Simptomi i znaci zbog fluidne retencije mogu brzo da se reše diuretskom terapijom. Znaci, kao što je povišen jugularni venski pritisak i pomerenost apikalnog impulsa, mogu da budu specifičniji ali teži za otkrivanje i imaju slabu reproduktivnost.^{18,46,47} Posebno se teško identificuju i interpretiraju simptomi i znaci kod gojaznih pacijenata, starijih, i kod pacijenata sa hroničnom bolesću pluća.⁴⁸⁻⁵⁰ Mlađi pacijenti sa SI često imaju različitu etiologiju, kliničku prezentaciju, i rezultat u poređenju sa starijim pacijentima.^{51,52}

Tabela 3.4 Etiologija srčane slabosti

OBOLELI MIOKARD		
Ishemijska bolest srca	Miokardijalni ožiljak	
	Hibernacija miokarda	
	Epikardijalna bolest koronarne arterije	
	Abnormalna koronarna mikrocirkulacija	
Endotelijalna disfunkcija		
Toksična oštećenja	Zloupotreba rekreativnih supstanci	Alkohol, kokain, amfetamin, anabolični steroidi
	Teški metali	Bakar, gvožđe, olovo, kobalt
	Lekovi	Citostatici (antraciklini), imunomodulatori (interferonska monoklonalna antitela kao što su trastuzumab, cetuximab), antidepresivi, antiaritmici, NSAIL, anestetici
	Radijacija	
Imuno-medijatori i upalna oštećenja	U vezi sa infekcijom	Bakterije, spirohete, gljivice, protozoe, paraziti (Chagasova bolest), rikecije, virusi (HIV/AIDS)
	Nije u vezi sa infekcijom	Limfocitni mikoarditis džinovskih ćelija, autoimune bolesti (Graves-ova bolest, reumatoidni artritis, sistemski poremećaj vezivnog tkiva, većinom SLE), hiperosejljivost i eozinofilni miokarditis (Churg–Strauss).
Infiltracija	Povezano sa malignitetom	Direktna infiltracija i metastaze
	Nije povezano sa malignitetom	amiloidoza, sarkoidoza, hemohromatoza, bolesti skladištenja glikogena (Pompe bolest), bolesti skladištenja lizozoma (Fabry bolest).
Metabolički poremećaji	Hormonski poremećaji	Bolest tiroidee, bolest paratireoidee, akromegalija, GH deficit, hiperkortizolemija, Conn-ova bolest, Addison-ova bolest, dijabetes, metabolički sindrom, feohromociton, patologije u vezi sa trudnoćom i porođajem.
	Poremećaji ishrane	Deficit tiamina, L-karnitina, selena, gvožđa, fosfata, kalcijuma, kompleks slabe ishrane (malignost, AIDS, anorexia nervosa), gojaznost.
Genetski poremećaji	Različiti oblici	HCM, DCM, LV, nekompaktnost, ARVC, restriktivna kardiomiopatija, (za detalje vidi odgovarajuću dokumentaciju eksperata), mišićna distrofija, i laminopatije
ABNORMALNI USLOVI OPTEREĆENJA		
Hipertenzija		
Srčani zalistak i strukturni defekti miokarda	Stečeni	Mitralne, aortne, trikuspidne i pulmonarne bolesti srčanog zalistka
	Urođeni	Defekti atrialnog i ventrikularnog septuma i drugi (za detalje vidi odgovarajuću dokumentaciju eksperata)
Perikardijalna i endomikokardijalna patologija	Perikardijalna	Kongestivni perikarditis Perikardni izliv
	Endomikokardijalna	HES, EMF, endokardijalna fibrolelastoza
Stanje visokog rizika		Teška anemija, sepsa, tireotoksikoza, Paget-ova bolest, arteriovenska fistula, trudnoća
Preopterećenje volumenom		Bubrežna slabost, jatrogeno preopterećenje tečnostima
ARITMIJE		
Tahiaritmije		Atrialna, ventrikularna aritmija
Bradiaritmije		Disfunkcija sinusnog čvora, poremećaj provođenja

ARVC=arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (aritmogena desna ventrikularna kardiomiopatija); DCM= dilatativna kardiomiopatija; EMF= endomikokardijalna fibroza; GH=growth hormone (hormon rasta); HCM= hipertrofna kardiomiopatija; HES= hipereozinofilni sindrom; HIV/AIDS=human immunodeficiency syndrome.

Tabela 4.1 Simptomi i znaci tipični za HF

Simptomi	Znaci
Tipični	Specifični
Gubitak dah-a Ortopnea Paroksizmalna noćna dispneja Smanjenja tolerancija napora Malaksalost, umaranje, povećano vreme za oporavak posle napora Oticanje zglobova Manje tipično	Povišen jugularni venski pritisak Hepatojugularni refluks Treći srčani ton (galopirajući ritam) Lateralno izmešten apikalni impuls Manje specifično
Noćni kašalj Astmatično disanje Osećaj nadutosti Gubitak apetita Konfuznost (posebno kod starijih) Depresija Lupanje srca Vrtoglavica Nesvestica Bendopnea ⁵³	Povećanje težine (>2kg/nedeljno) Gubitak težine (u uznaprdovaloj SI) Kaheksija Srčani šum Periferni edem (gležanj, sakralni, skrotalni) Inspirujumski pukot na plućima Pleuralni izliv Tahikardija Nepravilan puls Tachypnoea Cheyne-Stokes disanje Hepatomegalija Ascites Hladni ekstremiteti Oligurija Sužen pritisak pulsa

Uvek treba da se obezbedi detaljna istorija bolesti. Srčana insuficijencija je neuobičajena kod osoba sa relevantnom medicinskom istorijom (tj. potencijalnim uzrokom srčanog oštećenja), pri čemu određene karakteristike, posebno prethodni infarkt miokarda, značajno uvećavaju mogućnost za SI kod pacijenata sa odgovarajućim simptomima i znacima.⁴²⁻⁴⁵

Pri svakom pregledu, SI simptomi i znaci treba da se procene i da se posebna pažnja obrati na podatke o statusu koronarnog protoka. Simptomi i znaci su posebno važni prilikom nadgledanja reakcije pacijenta na tretman i stabilnost tokom vremena. Upornost simptoma uprkos tretmanu obično ukazuje na potrebu za dodatnom terapijom i na pogoršanje simptoma u ozbilnjom razvoju bolesti (postavljajući pacijenta u rizičnu grupu za posetu bolnici i smrt) i zahteva hitnu medicinsku pažnju.

4.2 Glavne inicijalne pretrage: natriuretski peptidi, elektrokardiogram i ehokardiografija

Koncentracija serumsog natriureetskog peptida (NPs) može da se koristi kao početni dijagnostički test, posebno u neakutnom stanju kada ehokardiografija nije odmah dostupna. Povišen nivo NPs pomaže da se postavi početna, radna dijagnoza, da se identificuju oni elementi koji zahtevaju dalje ispitivanje srca; za pacijente koji imaju vrednosti nalaza ispod granične linije za isključivanje važnih srčanih disfunkcija nije potrebna ehokardiografija (vidi Odeljak 4.3 i Odeljak 12). Pacijenti koji imaju nalaz sa normalnom koncentracijom NPs teško da mogu da imaju SI. Gornja granica normalne vrednosti u neakutnom stanju za B-tip natriureetskog peptida (BNP) je 35 pg/mL, a za N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) je 125pg/mL; u akutnom stanju više vrednosti treba da se

koriste [BNP<100pg/mL, NT-proBNP<300pg/mL, i srednje regionalni pro A-tip natriuretic peptid (MR-proANP)<120pmol/L]. Dijagnostičke vrednosti se slično primenjuju za HFrEF i HFpEF; u proseku vrednosti su niže za HFpEF i zatim za HFrEF.^{54,55}

Kod pomenutih graničnih vrednosti za isključivanje, negativne predvidive vrednosti su veoma slične i visoke (0.94-0.98) i u neakutnom i u akutnom stanju, ali pozitivne predvidive vrednosti su niže i u neakutnom stanju (0.44-0.57) i u akutnom stanju (0.66-0.67).^{54, 56-61} Prema tome, upotreba NPs se preporučuje za isključivanje SI ali ne i za postavljanje dijagnoze.

Postoje brojni kardiovaskularni i nekardiovaskularni uzroci povišenog NPs koji mogu da oslabe svoju dijagnostičku upotrebu za SI. Među njima su AF, godište, i bubrežne bolesti kao najvažniji faktori koji sprečavaju interpretaciju NP merenja.⁵⁵ Sa druge strane, NP nivoi mogu da budu disproportionalno niski kod gojaznih pacijenata⁶² (vidi Odeljak 12.2 i Tabelu 12.3).

Patološki elektrokardiogram (ECG) povećava verovatnoću za SI dijagnozu ali ima nisku specifičnost.^{18,46,63,64} Neke abnormalnosti na EKG-u daju informacije o etiologiji (tj. infarktu miokarda) i nalazi na EKG-u mogu dalje da odrede terapijski prstup (tj. antikoagulacija za AF, postupanje za bradikardiju, CRT ako je proširen QRS kompleks) (vidi Odeljke 8 i 10). Malo je verovatno da pacijenti sa potpuno normalnim EKG-om imaju SI (osetljivost 89%).⁴³ Prema tome, rutinska upotreba EKG-a je najvažnija preporuka za isključivanje SI.

Ehokardiografija je najkorisnija, široko dostupna tehnika kod pacijenata kod kojih se sumnja na SI da bi se postavila dijagnoza. Ovaj metod odmah daje informaciju o zapremini komora, ventrikularnoj sistolnoj i diastolnoj funkciji, debljinji zidova, funkciji zalistaka, i plućnoj hipertenziji.⁶⁵⁻⁷⁴ Ove informacije su suštinske u postav-

Ijanju dijagnoze i u određivanju potrebnog tretmana (vidi Odeljke 5.2-5.4 za detalje o ehokardiografiji).

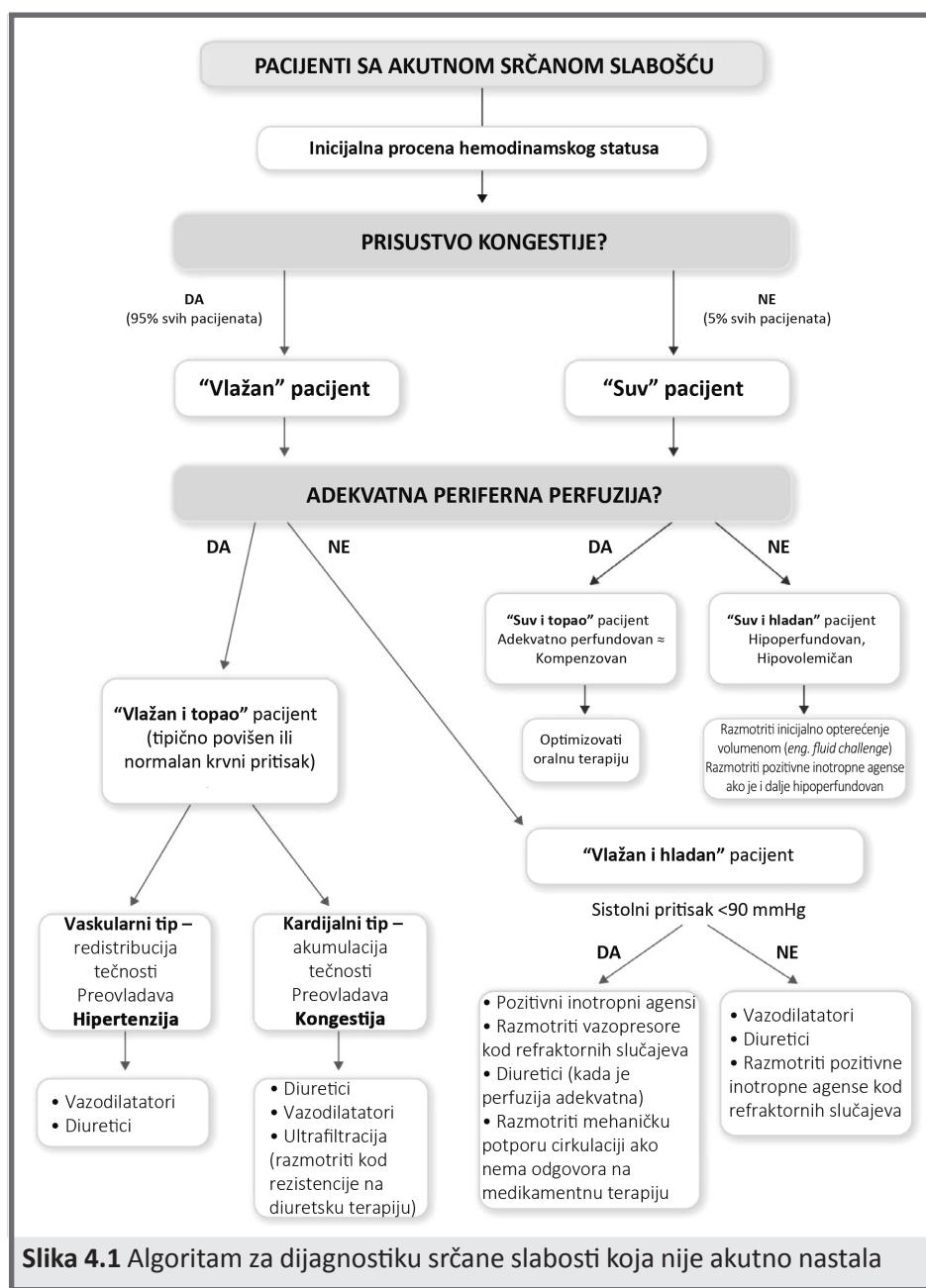
Informacije koje se dobijaju pažljivom kliničkom procenom i gore pomenutim testovima će dozvoliti formiranje početne, radne dijagnoze i plana lečenja kod većine pacijenata. Ostali testovi se, generalno, zahtevaju samo ako dijagnoza ostaje nesigurna (tj. ako su ehokardiografske slike suboptimalne ili se sumnja na neuobičajen uzrok SI) (za detalje vidi Odeljke 5.5-5.10).

4.3 Algoritam za dijagnozu SI

4.3.1 Algoritam za dijagnozu SI kod neakutnih stanja

Algoritam za SI dijagnozu kod neakutnih stanja je prikazan na Slici 4.1. Dijagnoza SI u akutnim stanjima je diskutovana u Odeljku 12.

Kod pacijenata sa simptomima ili znacima koji se javljaju prvi put, u neurgentnom slučaju primarne zdravstvene zaštite ili u ambulantni bolnice (Tabela 4.1), potrebno je da se prvo proceni verovatnoća za SI na osnovu pacijentove prethodne istorije bolesti [npr. bolest koronarne arterije (CAD), arterijska hipertenzija, upotreba diuretika], simptomatologija (npr. ortopneja), fizički pregled (npr. bilateralni edem, povišen jugularni venski pritisak, izmenjen apikalni puls), i EKG u mirovanju. Ako su elementi normalni, mala je verovatnoća za SI i potrebno je da se razmotri druga dijagnoza. Ako je najmanje jedan element abnormalan treba da se odredi nivo NPs u plazmi, ako je dostupno, da bi se identifikovali oni pacijenti kojima je potrebna ehokardiografija (ehokardiogram je indikovan ako je NP nivo iznad granične vrednosti za isključenje, ili ako se nivoi cirkulacije NP ne mogu odrediti).^{55-60,75-78}



Slika 4.1 Algoritam za dijagnostiku srčane slabosti koja nije akutno nastala

CAD = koronarna bolest; MI = infarkt miokarda; EKG = elektrokardiogram; BNP = B-tip natriuretski peptid; NT-proBNP = N-terminal pro-B-tip natriuretski peptid, ^aPacijent opisuje simptome tipične za srčanu slabost (vidi Tabelu 4.1), ^bNormalne zapremine i funkcije komora i pretkomora, ^cRazmotrite druge uzroke za povišene natriuretske peptide (Tabela 12.3).

4.3.2 Dijagnoza SI sa očuvanom EF

Dijagnoza HFpEF ostaje izazov. EFLK je normalna i znaci i simptomi za SI (Tabela 4.1) su često nespecifični i ne razlikuju se dobro između SI i drugih kliničkih uslova. Ovaj odeljak ukratko objašnjava praktične preporuke potrebne za pravilno dijagnostikovanje kliničkih entiteta u kliničkoj praksi.

Dijagnoza hronične HFpEF, posebno kod tipičnih starijih pacijenata sa komorbiditetima i bez očiglednih znakova opterećenja vaskularnog korita, je glomazna i nedostaje zlatni standard vrednovanja. Da bi se popravila specifičnost dijagnostikovanja HFpEF, klinička dijagnoza treba da bude podržana objektivnim merenjem srčane disfunkcije u mirovanju i tokom vežbanja. Dijagnoza HFpEF zahteva da se ispune sledeći uslovi (vidi Tabelu 3.1)

- Prisustvo simptoma i/ili znaka SI (vidi Tabelu 4.1)
- „Očuvana“ EF (definisan kao EFLK $\geq 50\%$ ili 40-49% za HFmrEF)
- Povišeni nivoi NPs (BNP $> 35 \text{ pg/mL}$ i/ili NT-proBNP $> 125 \text{ pg/mL}$)
 - Objektivni podaci drugih srčanih funkcionalnih i strukturalnih izmena skrivenih SI (za detalje vidi dole niže)
 - U slučaju nesigurnosti, test stresa ili invazivno meren povišen pritisak punjenja LK može biti potreban da bi se potvrdila dijagnoza (za detalje vidi dole niže).

Početna procena se sastoji od kliničke dijagnoze u skladu sa algoritmом koji je predstavljen gore i procenom EFLK pomoću ehokardiografije. Odbacivanje 50% za dijagnozu HFpEF je arbitratarno; pacijenti sa EFLK između 40%-49% se često klasifikuju kao HFpEF u kliničkim ispitivanjima.⁷⁹ Međutim, u ovom uputstvu mi definišemo HFpEF kao EF $\geq 50\%$ a smatramo da su pacijenti sa EF između 40%-49% u sivoj zoni što bi moglo da se uvrsti u HFmrEF. Klinički znaci i simptomi su slični za pacijente sa HFrEF, HFmrEF, i HFpEF. Tipična demografija i komorbiditeti su dati u Web Tabli 4.2. EKG u mirovanju može da prikaže abnormalnosti kao što su AF, hipertrofija LK i promene repolarizacije. Normalan EKG i/ili BNP koncentracija plazme $< 35 \text{ pg/mL}$, i/ili NT-proBNP $< 125 \text{ pg/mL}$ čine dijagnozu HFpEF, HFmrEF, i HFrEF manje verovatnom.

Sledeći korak obuhvata u slučaju HFpEF/HFmrEF objektivne demonstracije strukturalne i/ili funkcionalnog poremećaja srca kao osnovnog skrivenog uzroka za kliničku prezentaciju. Ključni strukturni poremećaji su indeks zapremine leve pretkomore (LAVI) $> 34 \text{ L/m}^2$ ili indeks mase leve komore (LVMI) $\geq 115 \text{ g/m}^2$ za muškarce i $\geq 95 \text{ g/m}^2$ za žene.^{65,67,72} Ključni funkcionalni poremećaji su E/e ≥ 13 i vrednost e septalnog i lateralnog zida $> 9 \text{ cm/s}$.^{65,67,70,72,80-84} Druga (indirektna) ehokardiografski izvedena merenja su longitudinalna deformacija ili regurgitacija trikuspidalne valvule (TRV).^{72,82} Pregled normalnih i abnormalnih vrednosti za ehokardiografske parametre koji su u vezi sa dijastolnom funkcijom predstavljen je na Web Tabli 4.3. Preporučene vrednosti nisu identične onim publikovanim u prethodnim uputstvima zato što su uključeni novi podaci objavljeni u skorijim radovima, a posebno oni koje daje Cabarell et al.⁷⁰

Dijastolni test opterećenja se može izvesti sa ehokardiografijom, koristeći tipičan polu-ležeći bicikl ergometar za sprovođenje protokola sa procenom LV (E/e') i priti-

ska pulmonarnih arterija (TRV), sistolne disfunkcije (longitudinalnu deformaciju), obim udara, i kardijalne indekse tokom fizičkog vežbanja.^{85,86} Protokol vežbi različite dinamike je dostupan sa polu-ležećim biciklom ergometrom i ehokardiografijom u mirovanju, a najčešće se koriste submaksimalne vežbe.⁸⁵ Povećanje E/e' izazvano vežbama preko ustanovljenih graničnih vrednosti (tj. > 13) ali isto tako se koriste i druga indirektna merenja sistolne i dijastolne funkcije, kao što je longitudinalna miokardna deformacija (strain), ili TRV.

Alternativno se može koristiti i invazivna hemodinamika u mirovanju, sa procenom pritiska punjenja [pulmonarni kapilarni početni pritisak (PCWP) $\geq 15 \text{ mmHg}$ ili end-dijastolni pritisak leve komore (LVEDP) $\geq 16 \text{ mmHg}$]. Ovi parametri kao i promena pritiska punjenja, pulmonarnog arterijskog sistolnog pritiska, udarnog i minutnog volumena mogu se određivati u miru i tokom vežbanja na ležećem ergometru.⁸⁷

Dijagnoza HFpEF kod pacijenata sa AF je teška. Pošto AF ide sa višim NP nivoima, upotreba NT-proBNP, ili BNP za dijagnozu HFpEF verovatno treba da bude stratifikovana u odnosu na postojanje sinusnog ritma, niže granične vrednosti) naspram prisustva AF (više granične vrednosti). AF uvećava LAVI i funkcionalni parametri dijastolne disfunkcije su manje povoljno uspostavljeni u AF, dok su druge granične vrednosti su verovatno primenjive. Sa druge strane, AF može da bude znak prisustva HFpEF i subjekti sa AF i HFpEF često imaju slične kliničke karakteristike. Uz to, pacijenti sa HFpEF i AF mogu da imaju uznapredovalu HF u poređenju sa pacijentima koji imaju HFpEF i sinusni ritam.

Pacijenti sa HFpEF su heterogena grupa sa različitim skrivenim etiološkim i patofiziološkim abnormalnostima. Bazirano na specifičnim uzrocima na koje se sumnja, dodatni testovi se mogu izvesti (Web Tabela 4.4 samo ukoliko se smatra da će tako poboljšati terapijski pristup).^{71,88-94}

5. Imidžing srca i drugi dijagnostički testovi

Imidžing metode dijagnostike imaju centralnu ulogu u dijagnostikovanju SI i u vođenju lečenja. Od nekoliko dostupnih modaliteta slikanja, ehokardiografija je metod izbora kod pacijenata kod kojih se sumnja na SI zbog tačnosti, dostupnosti (uključujući mogućnost transporta), bezbednosti, i troškova.^{68,69,72} Ehokardiografija može da se dopuni drugim modalitetima koji se biraju u skladu sa njihovim mogućnostima da odgovore na specifična klinička pitanja i da uzmu u obzir kontraindikacije i rizike specifičnih testova.^{71,73}

Generalno, imaging je metoda izbora kod bolesnika sa kliničkim manifestacijama. Pouzdanost rezultata veoma zavisi od modaliteta slikanja, operatera, i iskustva, i kvaliteta slika. Normalne vrednosti mogu da variraju u skladu sa godinama starosti, pola, i načina snimanja.

5.1 Rentgen grudnog koša

Rentgen grudnog koša ima ograničenu upotrebu u dijagnostici pacijenata kod kojih se sumnja na SI. To je verovatno najkorisniji metod u identifikovanju alternativne, pulmonarnog objašnjenja za simptome i znake kod pacijenata, tj. Maligna i intersticijalna bolest pluća, iako

kompjuterska tomografija (CT) grudnog koša predstavlja za sada standard u lečenju. Za dijagnostikovanje astme ili hronične obstruktivne bolesti pluća (HOBP) potrebno je testiranje funkcije pluća spirometrijom. Rentgen grudnog koša može, međutim, da pokaže pulmonarnu vensku kongestiju ili edem pluća kod pacijenata sa SI, i od veće je pomoći u akutnim stanjima nego u neakutnim.^{49,64} Važno je da se naglasi da značajna disfunkcija LK može da bude prisutna bez kardiomegalije na rentgenu grudnog koša.^{49,64}

5.2 Transtorakalna ehokardiografija

Ehokardiografija je termin koji se ovde koristi u vezi sa svim ultrazvučnim tehnikama snimanja uključujući dvodimenzionalnu/trodimenzionalnu ehokardiografiju, pulsirajući i kontinuirani talasni dopler, dopler u boji, dopler snimci tkiva (TDI), kontrastna ehokardiografija i snimci deformacija (napon i stepen napona).

Transtorakalna ehokardiografija (TTE) je metod izbora za procenu sistolne i dijastolne miokardijalne funkcije i leve i desne komore.

5.2.1 Procena sistolne funkcije LK

Za merenje EF preporučuje se Simpsonova formula iz dva preseka srca. End-dijastolni volumen LK (LVEDV) i end-sistolni volumen LK (LVESV) se dobijaju iz apikalnih preseka 4 i 2 šupljine. Ovaj metod počiva na preciznom opcrtavanju endokardijalnih ivica. U slučaju lošeg kvaliteta snimka, treba da se koriste kontrastni agensi kako bi se popravila endokardijalna delineacija.⁷² Merenje abnormalnosti regionalnog kretanja zida može da bude od posebnog značaja za pacijente kod kojih se sumnja na CAD ili miokarditis.

Teichholz i Quinines metode računanja EF iz linearnih dimenzija, kao i merenje frakcionog skraćivanja se ne preporučuje pošto može da dovede do grešaka posebno kod pacijenata sa regionalnim ispadima i/ili remodelovanja LK. Trodimenzionalna ehokardiografija adekvatnog kvaliteta popravlja kvantifikaciju LL zapremina i EF, i ima najveću tačnost u poređenju sa vrednostima dobijenim pomoću CMR.⁹⁵

Dopler tehnike omogućavaju izračunavanje hemodinamičkih varijabli kao što je kardijalni indeks i udarni volumen baziran na vremenskom integralu brzine izlaznog trakta leve komore.

Poslednjih godina, parametri tkivnog doplera (S talas) i tehnike snimaka deformacija (napon i stepen napona) su se pokazale kao reproduktibilne i održive za kliničku upotrebu, posebno u detektovanju suptilnih abnormalnosti u sistolnoj funkciji u prekliničkoj fazi; međutim, merenja mogu da variraju u zavisnosti od verzije echo aparata i softvera.⁷⁴

5.2.2 Procena dijastolne funkcije LK

Smatralo se da je LK dijastolna disfunkcija skrivena patofiziološka abnormalnost kod pacijenata sa HFpEF i možda HFmrEF, i stoga ova procena igra važnu ulogu u postavljanju dijagnoze. Iako ehokardiografija postoji kao za sada jedina tehnika snimanja koja može da omogući dijagnostikovanje dijastolne disfunkcije, ni jedna

ehokardiografska varijabla nije dovoljno tačna da bi se koristila izolovano u svrhu postavljanja dijagnoze LK dijastolne disfunkcije. Prema tome, preporučuje se sveobuhvatno ispitivanje ehokardiografijom koje inkorporira sve relevantne dvodimenzionalne dopler podatke (vidi Odeljak 4.3.2).

5.3.2 Procena funkcije desne komore i pulmonarnog arterijskog pritiska

Obavezni element ehokardiografskog ispitivanja je procena strukture i funkcije desne komore (RV) uključujući RV i desne atrijalne dimenzije (RA), procena RV sistolne funkcije, i pulmonarnog arterijskog pritiska. Među parametrima koji reflektuju RV sistolnu funkciju, sledeća merenja su od posebne važnosti: TAPSE - tricuspid annular plane systolic excursion; (abnormal TAPSE <17mm ukazuje na RV sistolnu disfunkciju) i tkivni dopler – i sistolna brzina lateralnog trikuspidnog anulusa (s') (s' <9.5cm/s ukazuje na RV sistolnu disfunkciju).^{72,96}

Sistolni pulmonarni arterijski pritisak je izведен iz maksimalne brzine trikuspidne regurgitacije uzimajući u obzir optimalni signal zajedno sa procenom RA pritiska, veličine inferiorne vena cava (IVC) i njenog kolapsa u vezi sa disanjem.⁹⁷ RV veličina treba da se rutinski proceni konvencionalnim dvodimenzionalnom ehokardiografijom koristeći višestruke akustične prozore, a izveštaj treba da uključi i kvalitativne i kvantitativne parametre. U laboratorijama koje imaju iskustvo u radu sa trodimenzionalnom ehokardiografijom, kada poznavanje RV zapremine može da bude klinički važno, preporučuje se trodimenzionalno merenje RV zapremine.⁹⁵ Trodimenzionalna "spackle tracking" (trasiranje putem miokardnih signal) ehokardiografija može da bude dodatni kvantitativni metod za procenu RV funkcije u specijalizovanim centrima.⁹⁸

5.3 Transezofagealna ehokardiografija

Transezofagealna ehokardiografija (TEE) nije potrebna u rutinskim dijagnostičkim procenama SI; međutim, može da bude dragocena tehnika u nekim kliničkim scenarijima kod pacijenata sa bolestima srčanih zalistaka, sumnje na disekciju aorte, sumnje na endokarditis, ili kongenitalnu bolest srca, i radi isključenja mogućnosti za intrakavitarnu trombozu kod AF pacijenata, zahteva kardioverziju. Kada se oština mitralne ili aortne bolesti zalistaka ne poklapa sa simptomima pacijenta koristeći samo TTE treba da se sprovede TEE ispitivanje.

5.4 Stres ehokardiografija

Stres ehokardiografija provočirana vežbanjem ili farmakološkim agensima može da se koristi za procenu izvane ishemije i/ili viabilnog miokarda⁹⁹ i u nekim kliničkim scenarijima kod pacijenata sa bolestima srčanih zalistaka (npr. dinamička mitralna regurgitacija, aortna stenoza sa malom brzinom protoka i niskom gradijentom pritiska preko aortne valvule)^{99,100} postoje isto tako sugestije da stress ehokardiografija može da otkrije dijastolnu disfunkciju povezanu sa izlaganjem vežbanju kod bolesnika koji imaju dispneu u naporu očuvanu EF, i inkonkluzivne dijastolne parametre u mirovanju.^{85,86}

Preporuke za kardijalno snimanje kod pacijenata sa sumnjom ili potvrdom za SI

Preporuke

TTE se preporučuje za ispitivanje miokardijalne strukture i funkcije kod subjekata sa sumnjom na SI sa ciljem da se postavi jedna dijagnoza bilo HFrEF, HFmrEF, ili HFpEF

TTE se preporučuje za procenu EF sa ciljem da se identifikuju pacijenti sa SI koji bi bili pogodni za tretman zasnovan na dokazima farmakološki ili sa opremom (ICD, CRT) kao preporučeno za HFrEF

TTE se preporučuje za ispitivanje bolesti zalistaka, desne ventrikularne funkcije, i pulmonarnog arterijskog pritiska kod pacijenata sa već utvrđenom dijagnozom bilo HFrEF, HFmrEF, ili HFpEF sa ciljem da se identifikuju pogodni za poboljšanje bolesti zalistaka.

TTE se preporučuje za ispitivanje miokardijalne strukture i funkcije kod subjekata koji su izloženi tretmanu koji potencijalno može da ošteti miokard (npr. hemoterapija)

Ostale tehnike (uključujući dopler sistolnog tkiva brzine i indikatora deformacije, tj. napon i stepen napona), treba da se razmotre u TTE protokolu kod subjekata sa rizikom za razvoj SI sa ciljem da se identificiše miokardijalna disfunkcija u prekliničkoj fazi.

CMR se preporučuje za ispitivanje miokardijalne strukture i funkcije (uključujući desnu stranu srca) kod subjekata sa slabim akustičnim prozorom i pacijenata sa kompleksnom kongenitalnom bolesti srca (uzimajući u obzir upozorenja/kontraindikacije na CMR)

CMR sa LGE se preporučuje kod pacijenata sa proširenom kardiomiopatijom sa ciljem da se napravi razlika između ishemiskog i neishemiskog miokardijalnog oštećenja u slučaju ekvivokalnih kliničkih i drugih podataka sa snimaka (uzimajući u obzir upozorenja/kontraindikacije na CMR)

CMR se preporučuje za karakterizaciju miokardijalnog tkiva u slučaju sumnje na miokarditis, amiloidozu, sarkoidozu, Chagas-ovu bolest, Fabry-jevu bolest, nekompaktnu kardiomiopatiju, i hemohromatozu (uzimajući u obzir upozorenja/kontraindikacije na CMR)

Neinvazivne metode za snimanje napona (CMR, ehokardiografija napona, SPECT, PET) se mogu razmatrati za procenu miokardijalne ishemije i vijabilnosti kod pacijenata sa SI i CAD (razmatrajući pogodne za koronarnu revaskularizaciju) sa ciljem da se uspostavi dijagnoza za CAD i njen stepen oštine.

Invazivna koronarna angiografija se preporučuje kod pacijenata sa SI, i anginom pektoris refraktarnom na farmakološku terapiju, ili simptomatskom ventrikularnom aritmijom ili abortovanim srčanim zastojem (koji se razmatraju kao pogodni za potencijalnu koronarnu revaskularizaciju) sa ciljem da se uspostavi dijagnoza za CAD i njen stepen oštine.

Invazivna koronarna angiografija se preporučuje kod pacijenata sa SI, i srednje do visokom pretestiranja verovatnoćom za CAD i prisustvo ishemije u neinvazivnom testu na napon (koji se razmatraju kao pogodni za potencijalnu koronarnu revaskularizaciju) sa ciljem da se uspostavi dijagnoza za CAD i njen stepen oštine.

Kardijalni CT se može razmatrati kod pacijenata sa SI i niskom do srednjom pretestiranja verovatnoćom za CAD, ili sa ekvivokalnim neinvazivnim testom napona sa ciljem da se isključi koronarna arterijska stenoza.

Ponovljena procena miokardijalne strukture i funkcije se preporučuje uz upotrebu neinvazivnih snimanja:

- kod pacijenata koji prikažu pogoršanje SI simptoma (uključujući akutne epizode) ili koji doživljavaju bilo koji drugi važan kardiovaskularni simptom
- kod pacijenata sa SI koji su primili farmakoterapiju baziranu na dokazima u maksimalno tolerisanim dozama, pre odluke o primeni aparata (ICD, CRT)
- kod pacijenata koji su izloženi terapijama koje mogu da oštete miokard (npr. hemoterapija) (serijska procena)

AHF=akutno otkazivanje srca, CAD=koronarna arterijska bolest, CMR=magnetna rezonanca za srce, CRT=resinhronizaciona terapija za srce, CT=kompjuterska tomografija, HF=otkazivanje srca, HFpEF=otkazivanje srca sa očuvanom ejekcionom frakcijom, HFmrEF=srčana insuficijencija sa ejekcionom frakcijom srednjeg opsega, HFrEF=otkazivanje srca sa redukovanim ejekcionom frakcijom, ICD=implantibilni kardioverter-defibrilator, LGE=kasno gadolinsko pojačanje, LVEF=leva ventrikularna ekcionala frakcija, PET=tomografija sa emisijom pozitrona, SPECT=kompjuterska tomografija sa pojedinačnom emisijom fotona, TTE=transtorala ehokardiografija, ^a Klasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReferenca (e) koje podržavaju preporuke

5.5 Magnetna rezonanca srca

CMR je priznata kao zlatni standard za merenja zatrepnice, mase, i EF kako leve tako i desne komore. To je najbolja alternativa modalitetu imidžinga srca kod pacijenata sa nedijagnostičkim ehokardiografskim studijama (posebno za snimke desne strane srca) i to je metoda izbora kod pacijenata sa kompleksnom kongenitalnom bolesti srca.^{91,101,102}

CMR je preporučljiv metod snimanja za procenu miokardijalne fibroze korišćenjem kasnog gadolinijumskog pojačanja (LGE) zajedno sa T1 mapiranjem i može da bude koristan metod za uspostavljanje SI etiologije.^{91,102} Na primer, CMR sa LGE omogućava diferencijaciju između ishemijskog i neishemijskog porekla SI, a miokardij-

jalna fibroza/ožiljak može da se vizuelno prikaže. Uz to, CMR omogućava karakterizaciju miokardijalnog tkiva miokarditisa, amiloidoze, sarkoidoze, Chagas-ove bolesti, Fabry-eve bolesti i hemohromatozu.^{91,101,103,104}

CMR može takođe da se koristi za procenu miokardijalne ishemije i izgleda pacijenata sa SI i CAD (kod koje se razmatra pogodnost za koronarnu revaskularizaciju). Međutim, ograničeni podaci za RCTs nisu u mogućnosti da pokažu da izgledi procenjeni CMR metodom ili drugim sredstvima identifikuju pacijente koji su imali kliničku korist od revaskularizacije.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷

Klinička ograničenja CMR uključuju lokalnu eksperitu, nižu dostupnost, i veće troškove u poređenju sa ehokardiografijom, nesigurnost u vezi sa bezbednošću kod pacijenata sa metalnim implantima (uključujući srčane

implante), i manje pouzdana merenja kod pacijenata sa tahiartmijom. Klaustrofobija je jedno važno ograničenje za CMR. Linearni gadolinijum-bazirani agens za kontrast je kontraindikovan kod individua sa stopom glomerularne filtracije ($GFR < 30 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$), zato što može da bude okidač za nefrogenu sistemsku fibrozu (ovo može da bude od manje važnosti od novijeg cikličnog gadolinijum-baziranog agensa za kontrast).¹⁰⁸

5.6 Emisiona monofotonska kompjuterizovana tomografija (SPECT) i radionuklidna ventrikulografija

SPECT može da bude korisna u procenjivanju ishemije i vijabilnosti miokarda.¹⁰⁹ Ograničen SPECT može isto tako da pruži informacije o ventrikularnoj zapremini i funkciji, ali pacijent se izlaže jonizujućoj radijaciji. Scintigrafija 3,3-difosfone-1,2-propanodikarboksilične kiseline (DPD) može da bude korisna za detekciju srčane transtiretin amiloidoze.¹¹⁰

5.7 Pozitronska emisiona tomografija

Pozitronska emisiona tomografija (PET) (samostalno ili sa CT) može da se koristi za procenu ishemije i vijabilnosti, ali tok svetlećeg zrna (N-13 amonijak ili O-15 voda) moguć samo u prisustvu ciklotrona.^{92,111} Rubidium je alternativni obeleživač za testiranje ishemije sa PET, što može da se proizvede lokalno uz relativno male troškove. Ograničena dostupnost, izlaganje radijaciji, i troškovi su glavna ograničenja.

5.8 Koronarna angiografija

Indikacije za koronarnu angiografiju kod pacijenata sa SI su u skladu sa preporukama drugih relevantnih ESC smernica.¹¹²⁻¹¹⁴ Koronarna angiografija se preporučuje za pacijente sa SI koji pate od angine pektoris a koji ne reaguju na punu medikamentnu terapiju,¹¹⁵ s tim da se obezbedi da je pacijent drugačije pogodan za koronarnu revaskularizaciju. Koronarna angiografija se takođe preporučuje kod pacijenata sa istorijom simptomatske ventrikularne aritmije ili nakon prekinutog srčanog zastoja.

Preporuke za dijagnostičke testove kod pacijenata sa SI

Preporuke

Sledeći dijagnostički testovi su preporučeni/treba da se razmotre za inicijalnu procenu pacijenta sa novo dijagnostikovanim SI sa ciljem da se proceni pogodnost pacijenta za određenu terapiju, da se detektuje reverzibilni/izlečivi uzroci za SI i komorbiditeti koji međusobno deluju sa SI:

- hemoglobin i WBC
- natrijum, kalijum, urea, kreatinin (sa procenom GFR)
- hepatogram (bilirubin, AST, ALT, GGTP)
- glukoza, HbA1c
- lipidni profil
- TSH
- feritin, TSAT = TIBC
- natriuretski peptidi

Dodatni dijagnostički testovi imaju za cilj identifikaciju drugih SI etiologija i komorbiditeta koje treba razmatrati kod svakog individualnog pacijenta sa SI kad postoji klinička sumnja na određenu patologiju (vidi Tabelu 3.4 za SI etiologije)

12-kanalni EKG se preporučuje kod svih pacijenata sa SI sa ciljem da se odredi ritam srca, opseg rada srca, QRS morfologija, i QRS trajanje, i da se detektuju druge relevantne abnormalnosti. Ova informacija je potrebna da se planira i nadgleda lečenje

Testiranje opterećenja vežbama kod pacijenata sa SI:

- preporučuje se kao deo procene za transplantaciju srca i/ili mehaničku cirkulatornu potporu (test kardiopulmonarnih vežbi)
- treba razmotriti optimizaciju treninga propisanih vežbi (kardiopulmonalno testiranje)
- treba razmotriti identifikaciju uzroka neobjašnjene dispnoe (kardiopulmonalno testiranje)
- može se razmotriti detekcija reverzibilne miokardijalne ishemije

Radiografija (rentgen) grudnog koša se preporučuje kod pacijenata sa SI za detektovanje/isključenje alternativne pulmonarne ili duge bolesti koja može da doprinese razvoju dispneje. Može se takođe identifikovati pulmonarna kongestija/edema i korisnija je kod pacijenata sa sumnjom na SI u akutnom stanju

Pravilna kateterizacija srca sa pulmonarnim arterijskim kateterom:

- preporučuje se kod pacijenata sa teškom SI koji su procenjeni za transplantaciju srca ili mehaničku cirkulatornu potporu
- treba razmotriti kod pacijenata sa verovatnom pulmonarnom hipertenzijom procenjenom sa ehokardiografijom sa ciljem da se potvrdi pulmonarna hipertenzija i njena reverzibilnost pre lečenja zalistka/strukturalne bolesti srca
- može se razmotriti sa ciljem da se podesi terapija kod pacijenata sa SI koji ostaju sa oštrim simptomima uprkos inicijalnoj standardnoj terapiji i čiji hemodinamski status nije jasan

Treba razmotriti EMB kod pacijenata sa rapidno progresivnom SI uprkos standardnoj terapiji kad postoji mogućnost za posebnu dijagnozu koja može da se potvrdi samo uzorcima miokarda i specifičnom terapijom koja je dostupna i efikasna

Ultrazvukom srca se može razmotriti radi potvrde pulmonarne kongestije i pleuralne efuzije kod pacijenata sa SI

Merenja prečnika inferiore vena cava ultrazvukom se može razmotriti za procenu statusa volemije kod pacijenata sa SI

AHF=akutno otkazivanje srca, ALT=alanine aminotransferase, AST=aspartate aminotransferase, BNP=B-tip natriuretičkog peptida, ECG=elektrokardiogram, eGFR=procenjeni stepen glomerularne filtracije, EMB=endomiokardijalna biopsija, GFR=stepen glomerularne filtracije, GGTP=gama glutamil transpeptidijaza, HbA1c=glycated haemoglobin, HF=otkazivanje srca, HFrEF=otkazivanje srca sa redukovanim ejekcionim frakcijom, QRS=Q, R, i S talasi (kombinacija tri grafičke defleksije), TIBC=totalni kapacitet vezivanja gvožđa, TSAT=transferrin saturation, TSH=hormon za stimulaciju štitne žlezde, WBC=belo krvno zrnce, ^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReferenca (e) koje podržavaju preporuke

Koronarna angiografija treba da se razmatra kod pacijenata sa SI i srednje do visoke verovatnoće pre-testranja CAD i prisustva ishemije i testa neinvazivnog pritiska sa ciljem da se uspostavi ishemijska etiologija i CAD.

5.9 Kompjuterizovana tomografija srca

Kardijalni CT metod kod pacijenata sa SI se koristi kao neinvazivno sredstvo za vizuelizaciju koronarne anatomije kod pacijenata sa SI sa niskom srednjom verovatnoćom pretestiranja za CAD ili sa ekvivalentnim neinvazivnim testom napona sa ciljem da se isključi CAD dijagnoza u odsustvu relativnih kontraindikacija. Međutim, test se zahteva samo kad rezultati mogu da utiču na terapijsku odluku.

Najvažnije kliničke indikacije za primenu određene metode snimanja kod pacijenata sa sumnjom ili potvrdom za SI su pokazane u Tabeli preporuka:

5.10 Ostali dijagnostički testovi

Sveobuhvatna procena pacijenta sa SI obuhvata, osim anamneze i fizikalnog pregleda, i adekvatne tehnike snimanja, set dodatnih dijagnostičkih testova, tj. laboratorijske varijable, EKG, rentgen grudnog koša, testiranje stepena opterećenja, invazivne hemodinamske procene, i endomiokardijalna biopsija. Glavne tipične indikacije su sumirane u tabeli preporuka za dijagnostičke testove kod pacijenata sa SI. Iako postoje ekstenzivna istraživanja biomarkera za SI (npr. ST2, galectin 3, copeptin, adrenomedullin), ne postoji konačna evidencija koja bi ih preporučila za kliničku praksu.

5.10.1 Genetsko testiranje za SI

Molekularna genetska analiza se preporučuje kod pacijenata sa kardiomiopatijom u situacijama kada je stepen genetskih mutacija koje je moguće detektovati dovoljno visok i konzistentan da bi se opravdao rutinski ciljan genetski skrining. Preporuke za genetske testove kod pacijenata sa SI su bazirane na poziciji izveštaja Evropskog društva kardiologa – Radne grupe za bolesti miokarda i perikarda.⁹⁴ Kod većine pacijenata sa konačnom kliničkom SI dijagnozom ne postoji potvrđna uloga za rutinske genetske testove kojima se uspostavlja dijagnoza. Preporučuje se genetsko savetovanje kod pacijenata sa HCM, idiopatskim DCM, i ARVC. Restriktivna kardiomiopatija i izolovane nekompaktne kardiomiopatije su mogućeg genetskog porekla i takođe ih treba razmotriti za genetsko testiranje.

HCM je većinom nasledna kao jedna autozomna dominantna bolest sa raznovrsnom ekspresivnošću i kliničkom slikom koji je povezan sa godinama starosti. Trenutno, više od 20 gena i 1400 mutacija su identifikovane od kojih se većina nalazi u sarkomernim genima koji kodiraju težak lanac srčanog b-myosin-a (MYH7) i srčane proteine C koji vezuju miozin (MYBPC3).^{88,122}

DCM je idiopatski u 50% slučajeva od kojih je skoro 1/3 nasledna. Postoji više od 50 identifikovanih gena koji su u vezi sa DCM. Mnogi geni su u odnosu sa cito-skeletom. Najčešći su titin (TTN), lamin (LMNA), i dezmin (DES).^{88,123}

ARVC je nasledan u većini slučajeva i izazvan mutacijom gena koji kodira elemente dezmozoma. Dezmozomalna mutacija gena objašnjava 50% slučajeva i 10 gena su trenutno u vezi sa ovom bolešću.¹²⁴

Konsultacije treba da se obave sa nekim ko ima dovoljno znanja o posebnim psihološkim, socijalnim, i medicinskim implikacijama dijagnoze. Određivanje genotipa je važno pošto neke forme (npr. mutacije LMNA i fosfolamban (PLN) su u vezi sa lošjom prognozom. DNK analiza bi takođe mogla da bude od pomoći prilikom uspostavljanja dijagnoze za retke oblike bolesti, kao što su mitohondrijalne kardiomiopatije. Preporučuje se provera prvog stepena srodnika za ranu detekciju od ranog adolescentnog doba nadalje, iako ranija provera može da se razmatra u zavisnosti od godina starosti kad se bolest javila kod drugih članova porodice.

Nedavno je predložena MOGE(S) klasifikacija za naslednu kardiomiopatiju, što uključuje morfofunkcionalni fenotip (M), uključenost organa (jednog ili više) (O), model genetskog nasleđa (G), etiološko objašnjenje (E), zatim genetski defekt, ili skrivenu bolest/substrat, i funkcionalni status (S) bolesti.¹²⁵

6. Prevencija odnosno odlaganje razvoja manifestne srčane slabosti ili prevencija smrtnog ishoda pre pojave simptoma

Postoje značajni dokazi da se početak SI može odložiti ili sprečiti kroz intervencije kojima je cilj menjanje faktora rizika za SI, ili lečenje asimptomatske sistolne disfunkcije LK (vidi tabelu preporuka). Mnoga ispitivanja pokazuju da kontrola hipertenzije može da odloži pojavu SI, a neka ispitivanja, takođe, pokazuju se time produžava život.¹²⁶⁻¹²⁹ Različiti antihipertenzivni lekovi [diuretici, ACEI, blokatori angiotenzinskih receptora (ARBs), beta-blokatori] su se pokazali kao efikasni, naročito kod starijih ljudi, i kod pacijenata sa, i bez ranijeg infarkta miokarda.¹²⁶⁻¹²⁸ Uporedno sa tekućom raspravom o optimalnim ciljnim vrednostima krvnog pritiska kod subjekata sa hipertenzijom bez dijabetesa, nedavna SPRINT studija je već ilustrovala da lečenje hipertenzije do nižih vrednosti [sistolni krvni pritisak (SBP)<120mmHg naspram <140mmHg] kod starijih subjekata sa hipertenzijom (≥ 75 godna starosti) ili kod visoko rizičnih pacijenata sa hipertenzijom smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti, smrti, i hospitalizacije zbog SI.¹²⁹

Nedavno, za empagliozin (inhibitor co-transportera 2 natrium -glukoze) je pokazano da poboljšava ishod kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 (uključujući smanjenje stope mortaliteta i SI hospitalizacije).¹³⁰ Drugi hipoglikemijski agensi se nisu pokazali na uverljiv način kao faktori za smanjenje rizika od kardiovaskularnih situacija i mogu da povećaju rizik od SI. Pojačavanje hipoglikemijske terapije da bi se spustio glikolizirani hemoglobin (HbA1c) sa agensima izuzev empagliozina ne smanjuje rizik od razvoja SI (za detalje vidi Odeljak 11.6 - o dijabetesu).

Iako se prestanak pušenja nije pokazao kao faktor smanjenja rizika od SI, epidemiološka udruženja sa razvojem kardiovaskularnih bolesti¹³¹ ukazuju da bi savet o prestanku pušenja bio koristan.

Preporuke za prevenciju ili odlaganje razvoja manifestne SI ili prevenciju smrти pre pojave simptoma

Preporuke

Lečenje hipertenzije se preporučuje kao prevencija ili odlaganje pojave SI i za produžetak života

Lečenje statinima se preporučuje kod pacijenata sa ili sa visokim rizikom za CAD bilo da imaju ili nemaju sistolnu disfunkciju sa ciljem da se spreči ili odloži pojava SI ili da se produži život

Konsultacije i lečenje za prestanak pušenja i uzimanja alkohola se preporučuje za ljudе koji puše ili konzumiraju previše alkohola sa ciljem da se spreči ili odloži pojava SI

Lečenje drugih faktora rizika za SI (npr. gojaznost, dislikemija) treba da se razmotri sa ciljem da se spreči ili odloži pojava SI

Empagliflozin treba da se razmotri kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 sa ciljem da se spreči ili odloži pojava SI ili da se produži život

ACEI se preporučuje kod pacijenata sa asimptomatskom sistolnom disfunkcijom i istorijom infarkta miokarda sa ciljem da se spreči ili odloži pojava SI ili da se produži život

ACEI se preporučuje kod pacijenata sa asimptomatskom sistolnom disfunkcijom a koji nemaju istoriju infarkta miokarda sa ciljem da se spreči ili odloži pojava SI

ACEI treba da se razmotri kod pacijenata sa stabilnim CAD čak i ako nemaju sistolnu disfunkciju sa ciljem da se spreči ili odloži pojava SI

Beta-blokator se preporučuje kod pacijenata sa asimptomatskom sistolnom disfunkcijom i istorijom infarkta miokarda sa ciljem da se spreči ili odloži pojava SI ili da se produži život

ICD se preporučuje kod pacijenata:

a) Sa asimptomatskom sistolnom disfunkcijom ($EF \leq 30\%$) ishemijskog porekla koji su u stanju najmanje 40 dana posle akutnog infarkta miokarda

b) Sa asimptomatskom neishemijskom dilatativnom kardiomiopatiјom ($EF \leq 30\%$), koji primaju optimalnu medikamentoznu terapiju sa ciljem da se spreči iznenadna smrt i da se produži život

ACEI= angiotensin-converting enzyme inhibitor; CAD=coronarna arterijska bolest; HF= otkazivanje srca; ICD= implantable cardioverter-defibrillator; LV= leva komora, LVEF= left ventricular ejection fraction, ^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReferenca(e) koje podržavaju preporuke

Veza između uzimanja alkohola i rizika za razvoj de novo SI je u obliku U slova, sa najnižim rizikom kod skromnog uzimanja alkohola (do 7 pića/nedeljno).¹³²⁻¹³⁴ Veće količine alkohola mogu da budu okidač za razvoj toksične kardiomiopatiјe, i kad se pojavi, preporučuje se potpuno odustajanje od alkohola.

Postoje izveštaji o obrnutom odnosu između fizičke aktivnosti i rizika od SI. Nedavna meta-analiza je otkrila da doze fizičke aktivnosti veće od preporučenih u smernicama mogu da budu odgovorni za značajniju redukciju rizika za SI.¹³⁵

Pokazalo se da je među subjektima ≥ 40 godina starosti sa bilo kardiovaskularim faktorima rizika, ili kardiovaskularnom bolešću (ali ni asimptomatska disfunkcija LK, ni manifestne SI), interakcija u lečenju zasnovana na nivou BNP u krvi a izmedju lekara primarne zdravstvene zaštite i kardiologa iz kardiovaskularnog centra može da smanji kombinovane stope sistolne disfunkcije LK i manifestne SI.¹³⁶

Statini smanjuju stopu kardiovaskularnih situacija i smrtnosti; postoji dovoljno dokaza da sprečavaju ili odlazu pojavu SI.¹³⁷⁻¹⁴⁰ Ni aspirin ni drugi antitrombocitni agensi, niti revaskularizacija, nisu se pokazali kao faktori koji smanjuju rizik od razvoja SI ili smrtnosti kod pacijenata sa stabilnim CAD. Gojaznost je takođe faktor rizika za SI,¹⁴¹ ali uticaj lečenja gojaznosti na razvoj SI je nepoznat.

Kod pacijenata sa CAD, bez sistolne disfunkcije LK ili SI, ACEI sprečava ili odlaže pojavu SI i redukuje kardiovaskularnu i ostalu nekardiovaskularnu smrtnost, iako korist može biti mala u akutnoj fazi posebno kod pacijenata koji primaju aspirin.¹⁴² Osim dejstva na renin-angiotensin sistema i beta blokatori do maksimalno tolerisanih doza mogu da poboljšaju rezultate, uključujući SI kod pacijenata sa povećanim koncentracijama plazme NP.

Primarna perkutana koronarna intervencija (PCI) u najranijoj fazi elevacije ST segmenta infarkta miokarda (STEMI) smanjuje rizik od razvoja značajne redukcije EF i kasnijeg razvoja HFrEF.¹¹² Lečenje ACEI, beta-blokatora, i MRA odmah posle infarkta miokarda, posebno kad je praćen sa sistolnom disfunkcijom LK, smanjuje stopu hospitalizacije za SI i smrtnost,¹⁴⁴⁻¹⁴⁸ kao što čine statini.¹³⁷⁻¹³⁹

Kod asimptomatskih pacijenata sa hronično smanjenom EF, bez obzira na etiologiju, ACEI može da smanji rizik od SI koja zahteva hospitalizaciju.^{5,144,145} Ovo se još nije pokazalo za beta-blokatore ili MRAs.

Kod pacijenata sa asimptomatskom sistolnom disfunkcijom LK (EF $<30\%$) ishemijskog porekla koji su ≥ 40 dana posle AMI preporučuje se kardioverter-defibrilator (ICD) koji može da se implantira radi zaštite od naprasne smrti.¹⁴⁹

7. Farmakološki principi lečenja SI sa sniženom EF

7.1 Terapijski ciljevi SI

Ciljevi lečenja kod pacijenata sa SI su poboljšanje njihovog kliničkog statusa, funkcionalnog kapaciteta, kvaliteta života, sprečavanje hospitalizacije, i smanjenje mortaliteta. Činjenica da je nekoliko lekova za SI pokazalo štetne efekte za dugoročno planirane rezultate, uprkos pozitivnim efektima na surrogat markerima kraćeg roka usmerila je regulatorna tela da izdaju smernice za kliničku praksu in a osnovu podataka o mortalitetu i morbiditetu odobre preporuke terapijskih intervencija za SI. Međutim, sada je poznato da su prevencija SI, hospitalizacija, i poboljšanje funkcionalnog kapaciteta važni koraci koji treba da se razmatraju u cilju smanjenja smrtnosti.¹⁵⁹⁻¹⁶¹

Slika 7.1 pokazuje strategiju lečenja za upotrebu lekova (i aparata) kod pacijenata sa HFrEF. Preporuke za svako lečenje pojedinačno su date niže dole.

Neuro-hormonalni antagonizmi (ACEIs, MRAs, i beta-blokatori) su pokazani kao sredstva za poboljšanje opstanaka pacijenata sa HFrEF i preporučeni su za lečenje svakog pacijenta sa HFrEF, osim ako nisu kontraindikovani ili ako postoji netolerancija. Novi sastojak (LCZ696) koji kombinuje ARB (valsartan) i neprilisin (NEP) inhibitor (sakubitril) u smanjenju rizika smrti i hospitalizacije za SI u jednom ispitivanju sa striktnim kriterijumom uključivanja/isključivanja.¹⁶² Sakubitril/valsartan se prema tome, preporu-

čuje kao zamena za ACEIs kod ambulantnih pacijenata HFrEF koji ostaju simptomatični uprkos optimalnoj terapiji, i koji se uklapaju u ove kriterijume ispitivanja. ARBs nije bio dosledno dokazan kao sredstvo za smanjenje smrtnosti kod pacijenata sa HFrEF i upotreba treba da se ograniči na pacijente koji su intolerantni na ACEI ili na one koji uzimaju ACEI ali nisu u stanju da tolerišu MRA. Ivabradin smanjuje povišen puls često viđen kod HFrEF a takođe je pokazano da poboljšava rezultate i treba da se uzme u obzir kad je potrebno.

Navedeni lekovi treba da se koriste sa diureticima kod pacijenata sa simptomima i/ili znacima dispneje. Upotreba diuretika treba da bude modulirana prema kliničkom statusu pacijenta.

Ključni dokazi koji podržavaju preporuke date u ovom odeljku su dati u Web Tabeli 7.1. Preporučene doze ovih lekova koji modifikuju bolest su date u Tabeli 7.2. Preporuke date u odeljcima 7.5 i 7.6 sumiraju lekove koje treba izbegavati ili koristiti oprezno kad je reč o pacijentima sa HFrEF.

7.2 Tretmani preporučeni kod svih simptomatičnih HF pacijenata sa redukovanim ejektivnom frakcijom

7.2.1 Inhibitori angiotenzin-konvertujećeg enzima

ACEI je pokazao smanjen mortalitet i morbiditet kod pacijenata sa HFrEF^{2,5,163-165} i preporučuje se osim ako je kontraindikovan ili ako postoji netolerancija kod svih simptomatičnih pacijenata. ACEIs treba da bude doziran sa maksimalno tolerisanom dozom u cilju postizanja odgovarajuće inhibicije renin-angiotensin-aldosteron sistema (RAAS). Postoje dokazi da u kliničkoj praksi većina pacijenata prima suboptimalne doze ACEI.¹⁶⁶ ACEIs se takođe preporučuje kod pacijenata sa asimptomatskom sistolnom disfunkcijom LK da bi se smanjio rizik od razvoja SI, hospitalizacije, i smrti (vidi Odeljak 6).

Farmakološki tretman primjenjen kod pacijenata sa simptomatskom (NYHA klasa II-IV) SI snižene EF

Preporuke

ACE-I^d se preporučuje kao dodatak beta-blokatorima za simptomatične pacijente sa HFrEF da bi se smanjio rizik od SI hospitalizacije i smrti

Beta-blokator se preporučuje kao dodatak za ACE-I^d za pacijente sa stabilnim, simptomatičnim HFrEF da bi se smanjio rizik od SI hospitalizacije i smrti

MRA se preporučuje za pacijente sa HFrEF koji ostaju simptomatični uprkos tretmanu sa ACE-I^d i beta-blokatorima da bi se smanjio rizik od HF hospitalizacije i smrti

ACEI= inhibitor enzima koje konverte angiotensin; HF= otkaživanje srca; HFrEF=otkaživanje srca sa redukovanim ejektivnom frakcijom; MRA= mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA= Udrženje za bolesti srca Njujork, ^aPreporučena klasa, ^bNivo dokaza, ^cReferenca(e) koje podržavaju preporuke, ^dIli ARB ako postoji ACEI netolerancija/ kontraindikacije

Praktično uputstvo za korišćenje ACE inhibitora je dato u Web Tabeli 7.4.

7.2.2 Beta-blokatori

Beta-blokatori smanjuju mortalitet i morbiditet kod simptomatskih pacijenata sa HFrEF, uprkos lečenju sa ACEI i, u većini slučajeva, diureticima,^{167,168,170,172,173} ali nisu bili testirani kod pacijenata sa dispnejom ili kod dekompenzovanih pacijenata. Postoji konsenzus da su beta-blokatori i ACEI komplementarni, i da mogu da počnu da se koriste zajedno čim se uspostavi HFrEF dijagnoza. Ne postoje dokazi koji daju prednost započinjanju lečenja sa beta-blokatorima pre ACEI.¹⁷⁶ Beta-blokatori treba da se uvedu u tretman kod klinički stabilnih pacijenata u malim dozama i postepeno dozirano do maksimalno tolerisane doze. Kod pacijenata koji su primljeni zbog akutne SI beta-blokatori treba da se oprezno uvedu u tretman onda kad je pacijent stabilizovan.

Podaci iz meta-analiza velikog broja ispitivanja primene glavnih beta-blokatora kod svakog pacijenta sa HFrEF nisu se pokazali značajnim u pogledu hospitalizacija i mortaliteta podgrupe pacijenata sa HFrEF koji istovremeno imaju i AF.¹⁷⁷ Međutim, pošto je ovo retrospektivna analiza ove podgrupe (kontrolne grupe) i s obzirom beta-blokatori ne povećavaju rizik, komitet za davanje smernica je odlučio da ne daje odvojene preporuke u odnosu na stanje srčanog ritma.

Beta-blokatori treba da se uzimaju u obzir za kontrolu pulsa kod pacijenata sa HFrEF i AF posebno kod onih koji imaju povišen puls (vidi Odeljak 10.1 za detalje).

Beta-blokatori se preporučuju kod pacijenata sa istočnjom infarkta miokarda i simptomatske sistolne disfunkcije da bi se smanjio rizik od smrti (vidi Odeljak 6).

Praktično uputstvo za korišćenje beta-blokatora je dato u Web Tabeli 7.5.

7.2.3 Antagonisti mineralokortikoidnih/ aldosteronskih receptora

MRAs (spironolactone i eplerone) blokatori receptora koji vezuju aldosteron i, sa različitim stepenom afiniteta, druge receptore steroidnih hormona (npr.kortikosteroide, androgene). Spironolacton ili eplerenon su preporučeni kod svih simptomatičnih pacijenata (uprkos lečenju sa ACEI i beta-blokatorima) sa HFrEF i EF ≤35% da bi se smanjio mortalitet i SI hospitalizacija.^{174,175}

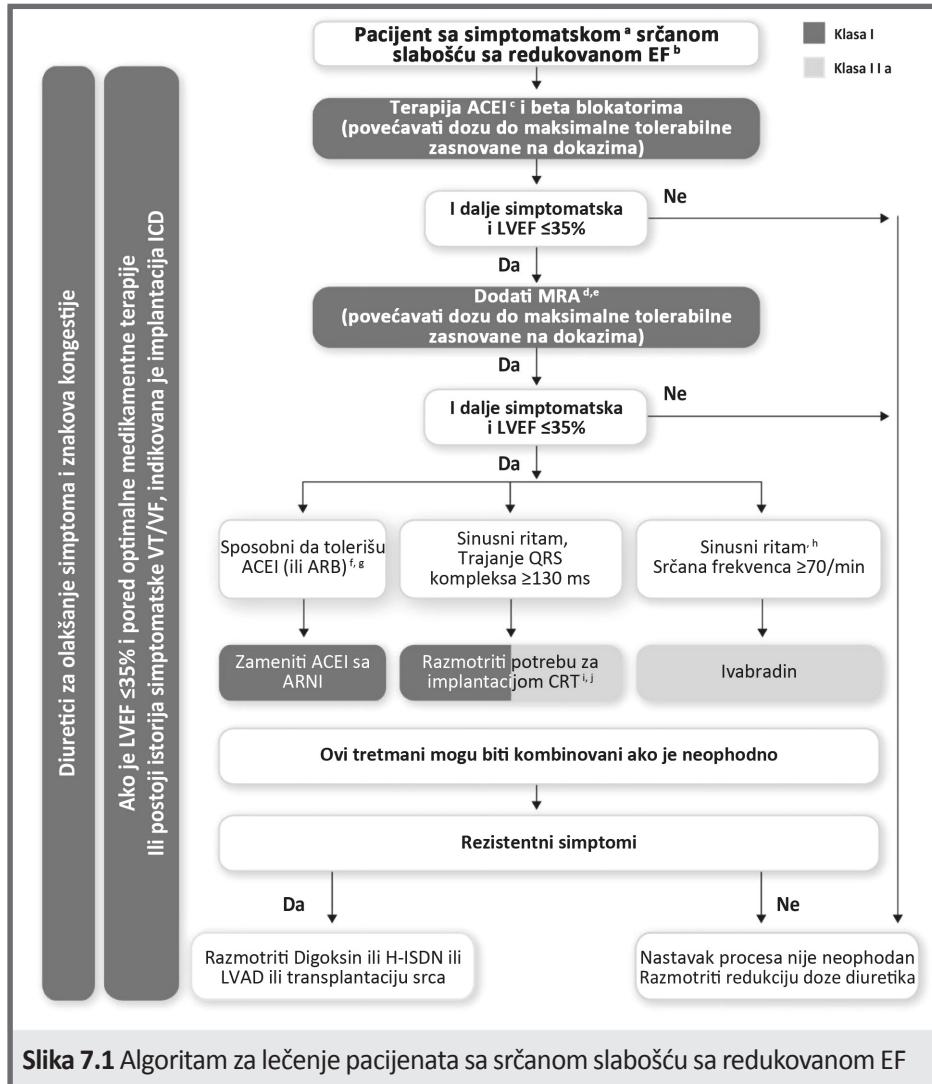
Potreban je oprez kad se koristi MRAs kod pacijenata sa gubitkom renalne funkcije i kod onih sa nivoom serumskog kalijuma >5.0 mmol/L. Redovne provere nivoa kalijuma i renalne funkcije treba da se sprovode u skladu sa kliničkim statusom.

Praktično uputstvo za korišćenje MRAs je dato u Web Tabeli 7.6.

7.3 Druge preporučene farmakološke mere kod pojedinih simptomatskih bolesnika sa SI snižene EF

7.3.1 Diuretici

Diuretici su preporučeni da bi se smanjili znaci i simptomi hipervolemije kod pacijenata sa HFrEF ali njihovi efekti na mortalitet i morbiditet nisu istraživani u RCTs. Cochrane-ova meta-analiza je pokazala da kod pacijenata sa hroničnom SI, diuretici petlje i tiazidni diuretici čini



Slika 7.1 Algoritam za lečenje pacijenata sa srčanom slabošću sa redukovanim EF

Zeleno je prkazana preporuke klase I, žuto, klase IIa. EF = ejekciona frakcija; ACEI = inhibitori angiotensin konvertujućeg enzima; LVEF = ejekciona frakcija leve komore; MRA = antagonisti mineralokortikoidnih receptora; ARB = blokatori angiotenzinskih receptora; ARNI = inhibitor angiotenzinskog receptora neprilizina; CRT = resynchronization terapija srca; H-ISDN = Hidralazin i Izosorbid dinitrat; LVAD = mehanička potpora leve komore (*od eng. left ventricular assist device*); VT = ventrikularna tahikardija; VF = ventrikularna fibrilacija; ICD = implatabilni kardioverter defibrillator; NYHA = Njujoško udruženje kardiologa (*od eng. New York Heart Association*); BNP = B-tip natriuretski peptid; NT-proBNP = N-terminal pro-B-tip natriuretski peptid; b.i.d. = dva puta dnevno; LBBB = blok leve grane; AF = atrijalna fibrilacija. ^aSimptomatska (NYHA klasa II-IV). ^bSrčana slabost sa redukovanim EF = LVEF <40%. ^cAko se ACEI ne tolerišu ili su kontraindikovani upotrebljavati ARB. ^dAko se MRA ne tolerišu ili su kontraindikovani upotrebljavati ARB. ^eSa hospitalizacijom zbog srčane slabosti unutar poslednjih 6 meseci. ^fSa povišenim vrednostima natriuretskih peptida (plazma koncentracija BNP ≥ 150 pg/mL ili plazma koncentracija NT-proBNP ≥ 600 pg/mL, ili u slučaju hospitalizacije zbog srčane slabosti unutar poslednjih 12 meseci plazma koncentracija BNP ≥ 100 pg/mL ili plazma koncentracija NT-proBNP ≥ 400 pg/mL). ^gU dozama ekvivalentnim Enalapril 10 mg b.i.d. ^hSa hospitalizacijom zbog srčane slabosti unutar godinu dana. ⁱCRT je preporučen ako je QRS ≥130 ms i LBBB (sa sinusnim ritmom). ^jCRT treba/ može biti razmotren ako je QRS ≥130 ms bez LBBB (sa sinusnim ritmom) ili kod pacijenata sa AF (individualizovani pristup?). Za više informacija videti Odeljke 7 i 8 i odgovarajuće sajtove.

se smanjuju rizik od smrti i pogoršavanja SI u poređenju sa placebom i u poređenju sa aktivnom kontrolom; diuretici izgleda popravljaju kapacitet za fizičko vežbanje.^{178,179}

Diuretici Henleove petlje proizvode intenzivniju i kraću diurezu nego tiazidi, iako se ponašaju sinergistički i može da se koristi kombinacija za tretman rezistentnog edema. Međutim, štetni efekti su verovatniji i ove kombinacije treba koristiti obazrivo. Svrha terapije diuretika je da se postigne i održava euvolemija sa najniže postignutim dozama. Doza diuretika mora da se podesi

u skladu sa individualnim potrebama tokom vremena. Kod odabranih asimptomatskih euvolemijskim/hipovolemijskim pacijenata, upotreba diuretika može biti privremeno prekinuta. Pacijenti mogu da se obuče da sami prilagode svoje doze diuretika na osnovu posmatranja simptoma/znakova hipervolemije i dnevnog merenja težine.

Doze diuretika opšte korišćene za lečenje SI su date u Tabeli 7.3. Praktično uputstvo za korišćenje diuretika je dato u Web Tabeli 7.7.

Tabela 7.2 Doze lekova koji modifikuju bolest bazirani na dokazima u ključnim randomizovanim studijama za srčanu insuficijenciju sa redukovanim ejekcionom frakcijom (ili posle infarkta miokarda)

	Početna doza (mg)	Doza održavanja (mg)
ACEI		
Katopril ^a	6.25 (3x1)	50 (3x1)
Enalapril	2.5 (2x1)	10-20 (2x1)
Lizinopril ^b	2.5-5.0 (1x1)	20-35 (1x1)
Ramipril	2.5 (1x1)	10 (1x1)
Trandolapril ^a	0.5 (1x1)	4 (1x1)
Beta blokatori		
Bisoprolol	1.25 (1x1)	10 (1x1)
Karvedilol	3.125 (2x1)	25 (2x1)
Metoprolol sukcinat (CR/XL)	12.5-25 (1x1)	200 (1x1)
Nebivolol ^c	1.25 (1x1)	10 (1x1)
ARB		
Kandesartan	4-8 (1x1)	32 (1x1)
Valsartan	40 (2x1)	160 (2x1)
Losartan ^{b,c}	50 (1x1)	150 (1x1)
MRA		
Eplerenon	25 (1x1)	50 (1x1)
Spiromolakton	25 (1x1)	50 (1x1)
ARNI		
Sakubitril/valsartan	49/51 (2x1)	97/103 (2x1)
Blokatori I_f-kanala		
Ivabradin	5 (2x1)	7.5 (2x1)

ACE = angiotenzin konvertujući enzim; ARB = blokatori angiotenzinskih receptora; ARNI = angiotenzin receptor inhibitor neprilizina; MRA= antagonisti mineralokortikoidnih receptora, ^aIndikovani ACE-I čije su ciljne doze izvedene iz kliničkih studija posle infarkta miokarda, ^bIndikovani lekovi čija je veća doza pokazala redukciju od morbiditeta/mortaliteta u poređenju sa nižim dozama istog leka, ali bez značajne randomizovane, placebo-kontrolisane studije, te je optimalna doza neizvesna, ^cIndikovani tretman nije pokazao da smanjuje kardiovaskularni ili ukupni mortalitet kod pacijenata sa SI (ili se pokazao da nije inferioran u odnosu na tretman koji jeste), ^d

7.3.2 Kombinovani inhibitori neprilizina i angiotenzina

Razvijena je nova terapijska klasa agenasa za RAAS i neutralni endopeptidni sistem [agiotensin receptor neprilisin inhibitor (ARNI)]. Prvi u klasi je LCZ696 koji je molekul koji kombinuje grupe valsartana i sakubitril (neprilisin inhibitor) u jednoj supstanci. Inhibicijom neprilizina degradacija NPs, bradikina i ostalih peptida je usporena. Visoko cirkulišući A-tip natriuretik peptida (ANP) i BNP vrše fiziološke efekte kroz vezivanje za NP receptore i proširenu generaciju cGMP, pa tako povećavaju diurezu, natriurezu, i miokardijalnu relaksaciju, i anti-remodelovanje. ANP i BNP takođe inhibiraju renin i izlučivanje aldosterona. Selektivni blokada AT1 receptora redukuje vazokonstrikciju, zadržavanje vode I natrijuma i miokardijalnu hipertrofiju.^{187,188}

Skorija ispitivanja su bila sa ciljem da se ispitaju dugo-ročni efekti kombinacije sakubitril/valsartan u poređenju

Tabela 7.3 Uobičajene doze diuretika primenjivane kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom

Diuretici	Početna doza (mg)	Uobičajena dnevna doza (mg)		
Diuretici Henleove petlje^a				
Furosemid	20-40	40-240		
Bumetanid	0.5-1.0	1-5		
Torasemid	5-10	10-20		
Tiazidni diuretici^b				
Bendroflume-tiazid	2.5	2.5-10		
Hidrohlorotiazid	25	12.5-100		
Metolazon	2.5	2.5-10		
Indapamid ^c	2.5	2.5-5		
Diuretici koji štede kalijum^d				
	+ACEI/ ARB	-ACEI/ ARB	+ACEI/ ARB	-ACEI/ ARB
Spiromolakton/ eplerenon	12.5-25	50	50	100-200
Amilorid	2.5	5	5-10	10-20
Triamteren	25	50	100	200

ACEI = inhibitor angiotenzin-konvertuućeg enzima, ARB= blokatori angiotenzinskih receptora, ^aPeroralno ili intravenski; doza možda treba prilagoditi prema volumnom statusu/težini; prekomerne doze mogu da izazovu pogoršanje bubrežne funkcije i ototoksičnost, ^bNe primenjivati tiazidne diuretike ako je procenjena jačina GFR< 30 mL/min/1.73 m², osim ukoliko se ne propisuju zajedno sa diureticima Henleove petlje, ^cIndapamid je netiazidni sulfonamid, ^dAntagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA), tj. spironolakton/eplerenon uvek ima prednost. Amilorid i triamteren ne treba kombinovati sa MRA

sa ACEI (enalapril) na morbiditet i mortalitet kod pacijenata koji su pokretni, sa simptomatskom HFrEF sa EF ≤40% (ovo je promenjeno na ≤35% tokom studije), sa povišenim plazma nivoom NP (BNP ≥150pg/mL ili NT-proBNP ≥600pg/mL, ili ako su bili hospitalizovani zbog SI u prethodnih 12 meseci, BNP≥100pg/mL, ili NT-proBNP ≥400pg/mL), i procenjeni GFR (eGFR) ≥30mL/min/1.73m² od površine tela, koji su bili u stanju da tolerišu odvojene periode tretmana sa enalprilom (10 mg b.i.d.) i sakubitril/valsartanom (97/103 mg b.i.d.) tokom izvršavanja terapije.¹⁶² U ovoj populaciji, sakubitril/valsartan (97/103 mg b.i.d.) je bio superioriјniji u odnosu na ACEI (enalapril (10 mg b.i.d.) u redukovanim hospitalizacijama zbog pogoršanja SI, kardiovaskularnog mortaliteta, i ukupnog mortaliteta.¹⁶² Sakubitril/valsartan je stoga preporučen kod pacijenata sa HFrEF koji se uklapaju u ovaj profil.

Uprkos superiornosti sakubitril/valsartana u odnosu na enalapril u ispitivanju PARADIGM-HF, ostaju neka pitanja koja se tiču bezbednosti kada se započinje terapija sa lekovima u kliničkoj praksi. Simptomatska hipotenzija je češće prisutna u sakubitril/valsartan grupi (kod onih sa ≥75 godina života, 18% u sacubitril/valsartan grupi naspram 12% u enalapril grupi).¹⁶² Rizik od angioedema u ispitivanju je bio smanjen regrutovanjem samo onih koji podnose terapiju sa enalaprilom od 10 mg b.i.d. i sakubitril/valsartan tokom faze of 5-9 nedelja (što je

rezultiralo stopom od 0.4% angioedema u sacubitril/valsartan grupi naspram 0.2% u enalpril grupi). Broj afro-američkih pacijenata koji su imali veći rizik od angioedema je bio relativno mali u ovoj studiji. Da bi minimizirao rizik od angioedema kome je uzrok preklapanje ACE i neprilizin inhibicija, ACE treba da se obustavi najmanje 36h pre uzimanja sakubitril/valsartan. Kombinovani tretman sa ACEI (ili ARB) i sakubitril/valsartanom je kontraindikovan. Postoji dodatna briga o efektima degradacije beta-amiloidnog peptida u mozgu što teoretski može da ubrza depoziciju amiloida.¹⁸⁹⁻¹⁹¹ Međutim, skorašnja mala 14-to-dnevna studija sa zdravim subjektima je pokazala povišen beta-amiloidni protein u rastvorenom pre nego u čvrstom stanju, što je potvrđeno tokom dužih perioda kod pacijenata sa HFrEF i može da ukaže na pitanje bezbednosti mozga u terapiji sakubitril/valsartanom.¹⁹² Potrebno je da se utvrdi dugoročna bezbednost.

7.3.3 Inhibitori I_f -kanala

Ivabradin usporava puls inhibiranjem I_f -kanala u sinusnom čvoru i jedino tako treba da se koristi kod pacijenata sa sinusnim ritmom. Ivabradin redukuje kombinovanu krajnju tačku mortaliteta ili hospitalizacije zbog SI kod pacijenata sa simptomatskom HFrEF ili EF $\leq 35\%$ u sinusnom ritmu i sa srčanom frekvencijom od ≥ 70 otkucaja/min (bpm) koji su bili hospitalizovani zbog SI tokom prethodnih 12 meseci i primali terapiju sa dozama beta-blokatora baziranim na dokazima (ili maksimalno tolerisanim dozama), ACEI (ili ARB), i MRA.¹⁸⁰ Evropska medicinska agencija (EMA) je odobrila ivabradin za upotrebu u Evropi kod pacijenata sa HFrEF sa EF $\leq 35\%$ i sinusnim ritmom sa pulsom srca u mirovanju ≥ 70 bpm, zato što je u ovoj grupi ivabradin doprineo boljem preživljavanju¹⁹³. u skladu sa retrospektivnoj analizi ove podgrupe

Praktično uputstvo za korišćenje ivabradina je dato u Web Tabeli 7.8.

Drugi farmakološki tretmani preporučeni kod odabranih pacijenata sa simptomatičnim HF (NYHA klasa II-IV) sa redukovanim ejektivnom frakcijom

Preporuke

Diuretiči

Diuretiči su preporučeni sa ciljem da se poboljšaju simptomi i da se poveća kapacitet kod pacijenata sa znacima i/ili simptomima hipervolemije

Diuretiči treba da se razmotre za smanjenje rizika od SI hospitalizacije kod pacijenata sa znacima i/ili simptomima hipervolemije

Kombinovani inhibitor neprilizina i angiotenzina

Sakubitril/valsartan je preporučen kao zamena za ACE-I za dalje smanjenje rizika od SI hospitalizacije i smrti kod ambulantnih pacijenata sa HFrEF koji ostaju simptomatični uprkos optimalnoj terapiji sa ACE-I, beta-blokatorima i MRA^d

Inhibitori I_f -kanala

Ivabradin treba da se razmotri za smanjenje rizika od SI hospitalizacije ili kardiovaskularne smrti kod simptomatskih pacijenata sa EF $\leq 35\%$ u sinusnom ritmu i pulsom u mirovanju ≥ 70 bpm uprkos tretmanu sa beta-blokatorima u dozama na osnovu dokaza (ili maksimalno tolerisana doza ispod te), ACE-I (ili ARB), i MRA (ili ARB)

Ivabradin treba da se razmotri za smanjenje rizika od SI hospitalizacije ili kardiovaskularne smrti kod simptomatičnih pacijenata sa EF $\leq 35\%$ u sinusnom ritmu i pulsom u mirovanju ≥ 70 bpm koji nisu tolerantni ili imaju kontraindikacije za beta-blokatore. Pacijenti treba takođe da prime ACE-I (ili ARB), i MRA (ili ARB)

ARB

ARB je preporučen za smanjenje rizika od SI hospitalizacije i kardiovaskularne smrti kod simptomatičnih pacijenata koji nisu tolerantni na ACE-I (pacijenti treba da prime beta-blokatore i MRA)

ARB treba da se razmotri za smanjenje rizika od SI hospitalizacije i smrti kod simptomatskih pacijenata uprkos tretmanu sa beta-blokatorima i koji nisu tolerantni na MRA

Hidralizin i isosorbide dinitrat

Hydralizine i isosorbide dinitrate treba da se razmotre kod samoidentifikovanih afroamerikanaca sa EF $\leq 35\%$ ili sa EF $\leq 45\%$ kombinovano sa proširenim LK u NYHA klasa III-IV uprkos tretmanu sa ACE-I, beta-blokatorima, i MRA za smanjenje rizika od SI hospitalizacije i smrti

Hydralizine i isosorbide dinitrate mogu da se razmotre kod simptomatskih pacijenata sa HFrEF koji ne mogu da tolerišu ni ACE-I ni ARB (ili su kontraindikovani) za smanjenje rizika od smrti

Drugi tretmani sa manje izvesnim ishodom

Digoxin

Digoxin može da se razmatra kod simptomatičnih pacijenata u sinusnom ritmu uprkos tretmanu sa ACE-I, beta-blokatorima, i MRA za smanjenje rizika od SI hospitalizacije (i ukupnih uzroka i SI hospitalizacije)

N-3 PUFA

N-3 PUFA preparat može da se razmotri kod simptomatskih SI pacijenata za smanjenje rizika od kardiovaskularne hospitalizacije i kardiovaskularne smrti

ACEI=angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker; BNP= B-type natriuretic peptide; bpm= puls/minut; HF=otkazivanje srca; HFrEF=otkazivanje srca sa redukovanim ejektivnom frakcijom; LVEF=left ventricular ejection fraction; MRA= mineralocorticoid receptor antagonist; NT-proBNP= N-terminal pro-B type natriuretic peptide; NYHA=Udruženje za bolesti srca Njujorka; PUFA= polyunsaturated fatty acid. OMT= optimalna medicinska terapija (za HFrEF ovo većinom obuhvata ACEI ili sacubitril/valsartan, beta-blokator i MRA), ^aPreporučena klasa, ^bNivo dokaza, ^cReferenca(e) koje podržavaju preporuku, ^dPacijent treba da ima povišen natriuretic peptides (plasma BNP ≥ 150 pg/mL ili plasma NT-proBNP ≥ 600 pg/mL, ili HF hospitalizaciju u poslednjih 12 meseci, plasma BNP ≥ 100 pg/mL ili plasma NT-proBNP ≥ 400 pg/mL) i toleranciju za enalapril 10 mg b.i.d, ^eOdnosi se samo na preparate izučavane u citiranom ispitivanju

7.3.4 Blokatori receptora angiotenzina II tip 1

ARBs su lekovi preporučeni samo kao alternativa kod pacijenata koji ne tolerišu na ACEI.¹⁸² Candarsatan se pokazao u smanjenju kardiovaskularnog mortaliteta.¹⁸² Valsartan pokazuje efekte tokom hospitalizacije bolesnika sa SI (ali ne i u ukupnom broju hospitalizacija) kod pacijenata sa HFrEF koji primaju ACEIs.¹⁹⁴

Kombinacija ACEI/ARB za HFrEF je bila proveravana od strane EMA što ukazuje da korist od upotrebe nadmašuju rizike samo u odabranoj grupi pacijenata sa HFrEF kod koji su drugi tretmani nepovoljni. Stoga je ARBs indikovan za tretman HFrEF samo kod pacijenata koji ne mogu da tolerišu ACEI zato što ima ozbiljne sporedne efekte. Kombinacija ACEI/ARB treba da se ograniči na simptomatsku HFrEF kod pacijenata koji primaju beta-blokatore, koji nisu u stanju da tolerišu MRA, i moraju se koristiti pod strogim nadzorom.

7.3.5 Kombinacija hidralazina i izosorbid dinitrata

Ne postoje jasni dokazi koji preporučuju upotrebu ove kombinacije u fiksnoj dozi kod svih pacijenata sa HFrEF. Dokazi o kliničkoj upotrebi ove kombinacije su oskudni i dolaze iz jednog relativno malog RCT sprovedenog isključivo kod muškaraca i pre upotrebe ACEIs ili beta-blokatora za lečenje SI.¹⁸⁴ Sledeći sproveden RCT kod dijagnostikovanih bolesnika afro-američkog porekla je pokazao da dodavanje kombinacije hidralazina i izosorbid dinitrata konvencionalnoj terapiji (ACEI, beta-blokatori, i MRA) smanjuje mortalitet i SI hospitalizaciju kod pacijenata sa HFrEF i NYHA klase III-IV.¹⁸³ Rezultate ove studije je teško preneti na pacijente drugog rasnog ili etničkog porekla.

Uz to, kombinacija hidralazina i izosorbid dinitrata može da se razmotri kod simptomatskih pacijenata sa HFrEF koji ne mogu da tolerišu ni ACEI ni ARB (ili su kontraindikovani) radi smanjenja mortaliteta. Međutim, ova preporuka je bazirana na rezultatima studije Veterans Administration Cooperative koja je regrutovala simptomatske pacijente koji su primili samo digoxin i diuretike.¹⁸⁴

7.4 Ostale farmakološke mere sa manje poznatim dobitima od njihove primene kod simptomatskih bolesnika sa SI snižene EF

Ovaj odeljak opisuje tretmane koji su se pokazali korisnim u smislu simptomatskog poboljšanja, smanjenja SI hospitalizacije, ili oba slučaja, i koji su korisni kao dodatni tretman kod pacijenata sa HFrEF.

7.4.1 Digoksin i ostali kardiotonički glikozidi

Digoksin se može uzeti u obzir kod pacijenata sa sinusnim ritmom sa simptomatskom HFrEF da bi se smanjio rizik od hospitalizacije (i ukupne hospitalizacije i SI hospitalizacije),¹⁸⁵ iako njegov efekat sa maksimalnom dozom beta-bloktora nikad nije testiran. Efekti digoksina kod pacijenata sa HFrEF i AF nisu ispitivani u RCTs i skorašnje studije navode potencijalni viši rizik od situacija (mortalitet i SI hospitalizacija) kod pacijenata sa AF koji primaju digoksin.^{195,196} Međutim, ovo ostaje kontravezno pošto je druga meta-analiza donela zaključak na bazi ne-RCTs da je digoksin bez štetnih efekata na mor-

talitet kod pacijenata sa AF i prateće SI od kojih je većina imala HFrEF.¹⁹⁷

Kod pacijenata sa simptomatskom SI i AF, digoksin može da bude koristan za usporavanje ubrzanog ventrikularnog ritma, ali preporučen je jedino za tretman pacijenta sa HFrEF i AF sa ubrzanim ventrikularnim odgovorom., kada smernice drugih terapeutskih opcija ne mogu da se slede.^{196,198-201} Nezvanično govoreći, optimalna ventrikularna frekvencija za pacijente sa HF i AF nije dobro ustanovljena ali preovladavajući dokazi ukazuju da bi stroga kontrola pulsa mogla biti štetna. Ventrikularni ritam u mirovanju u rasponu od 70-90/min je preporučen na osnovu trenutnog mišljenja, iako jedno ispitivanje ukazuje da ventrikularni puls u mirovaju do 110 bpm može da bude prihvatljiv.²⁰² Ovo bi trebalo da se testira i preradi daljim istraživanjima.

Digitalis treba uvek prepisivati pod nadzorom specijaliste. S obzirom na njegovu distribuciju i odobrenje, treba biti oprezan kada se primenjuje kod žena, kod starijih osoba, i kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega. Kod potonjih pacijenata digitoxin bi trebalo da ima prednost.

7.4.2 n-3 polinezasičene masne kiseline

n-3 polinezasičene masne kiseline (n-3 PUFA) su pokazale mali efekat u tretmanu u velikom RCT.¹⁸⁶ n-3PUFA pripreme se razlikuju u sastavu i dozi. Samo su preparati sa eikosapentenskom kiselinom (EPA) i dokosaheksanskom kiselinom (DHA) kao etil estri sa najmanje 85% (850mg/g) pokazali efekte na kumulativnu krajnju tačku kardiovaskularnih smrти i hospitalizacije. Nije bilo pokazanih efekata za n-3 PUFA preparate koji sadrže <850mg/g ni kod HFrEF ni kod post-infarkta miokarda.²⁰³ n-3 PUFA preparati koji sadrže 850-882mg EPA i DHA kao etil estre u prosečnom odnosu 1:1.2 mogu biti uzeti u obzir kao dopunska terapija kod pacijenata sa simptomatskom HFrEF koji već primaju preporučenu optimiziranu terapiju sa ACEI (ili ARB), beta-blokere, ili MRA.

7.5 Farmakološke mere koje se ne preporučuju (nedokazana korist) kod simptomatskih bolesnika sa SI snižene EF

7.5.1 Inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktaze („statini“)

Iako statini smanjuju mortalitet i morbiditet kod pacijenata sa ateroskerotičnim bolestima, statini nisu efektivni za poboljšanje prognoze kod pacijenata sa HFrEF. Većina ispitivanja statina isključuje pacijente sa SI (zato što je bilo nesigurno da mogu da budu od koristi).²⁰⁴ Dva glavna ispitivanja koja su istraživala efekte tretmana statinima kod pacijenata sa hroničnom SI nisu dala ni jedan dokaz o koristi.²⁰⁵ Prema tome, dokazi ne podržavaju uvođenje statina u lečenje većine pacijenata sa hroničnim HF. Stoga, kod pacijenta koji već primaju statin zbog skrivene CAD ili/i hiperlipidemije, nastavak ovakve terapije treba da se razmotri.

7.5.2 Oralna antikoagulantna i antiagregaciona terapija

Osim kod pacijenata sa AF (i HFrEF i HFpEF) ne postoji dokaz da oralni antikoagulanti smanjuju mortalitet/

morbidity u poređenju sa placebo aspirinom.^{206,207} Studije koje testiraju oralne antikoagulante nezavisne od antagonista vitamina K (NGACs) kod pacijenata sa HFrEF su u toku. Pacijenti sa HFrEF koji primaju oralne antikoagulante zbog istovremenog AF, ili rizika od venskog trombo-embolizma, treba da nastave sa antikoagulacijom. Detaljno uputstvo je dato u Odeljku 10.1.

Slično ovom, ne postoje dokazi o koristi antitrombotičnih lekova (uključujući acetilsalicilnu kiselinu) kod pacijenata sa SI bez pridruženog CAD, gde postoji bitan rizik od gastrointestinalog krvarenja, posebno kod starijih pacijenata, u vezi sa ovim tretmanom.

7.5.3 Inhibitori renina

Aliskiren (direktni renin inhibitor) nije uspeo da popravi rezultat kod pacijenta hospitalizovanih zbog SI tokom 6 ili 12 meseci u jednoj studiji,²⁰⁸ i nije prepričen trenutno kao alternativa za ACEI ili ARB.

Tretmani (ili kombinacije tretmana) koji mogu da izazovu povrede pacijenata sa simptomatskom SI (NYHA klase II-IV) sa sniženom EF

Preporuke

Thiazolidinediones (glitazones) nisu prepričeni kod pacijenta sa SI pošto povećavaju rizik od SI pogoršanja i SI hospitalizacije

NSAID ili COX-2 inhibitori nisu prepričeni kod pacijenta sa SI pošto povećavaju rizik od SI pogoršanja i SI hospitalizacije

Diltiazem ili verapamil nisu prepričeni kod pacijenta sa HFrEF pošto povećavaju rizik od SI pogoršanja i SI hospitalizacije

Dodatak na ARB (ili renin inhibitor) u kombinaciji sa ACE-I i MRA nisu prepričeni kod pacijenta sa SI pošto povećavaju rizik od renalne disfunkcije i hiperkalemije

ACEI =angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB =angiotensin receptor blocker; COX-2 inhibitor= cyclooxygenase-2 inhibitor; HF= otakivanje srca; HFrEF =srčana insuficijencija sa redukovanim ejetivnom frakcijom; MRA= mineralocorticoid receptor antagonist; NSAIDs= non-steroidni anti-inflamatorični lekovi, ^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReferenca(e) koje podržavaju preporuku

Preporuke za kardioverter-defibrilator koji se implantira kod pacijenata sa SI

Preporuke

Sekundarna prevencija

ICD je prepričen za smanjenje rizika od iznenadne smrti i sveukupnog mortaliteta kod pacijenata koji se oporavljuju od ventrikularne aritmije koja izaziva hemodinamsku nestabilnost, i od kojih se očekuje da prežive za >1 godinu sa dobrim funkcionalnim statusom

Primarna prevencija

ICD je prepričen za smanjenje rizika od iznenadne smrti i sveukupnog mortaliteta kod pacijenata sa simptomatskom SI (NYHA klasa II-III), i EF ≤35% uprkos ≥3 meseca na optimalnoj medicamentoznoj terapiji, od kojih se očekuje da prežive bitno duže od 1 godine da dobri funkcionalni statusom, i oni imaju: IHD (osim ako su imali MI u prethodnih 40 dana-vidi niže) i DCM

ICD implantacija nije prepričena za period od 40 dana za MI jer implantacija u ovom periodu ne poboljšava prognoze ICD terapija nije prepričena kod pacijenata sa NYHA klasa IV sa manifestnom simptomatologijom, refraktorna na farmakološku terapiju osim ako su oni kandidati za CRT, ventrikularni pomoći aparat, ili srčanu transplantaciju

Pacijente treba pažljivo da proceni iskusni kardiolog pre zamene generatora zato što ciljevi i potrebe pacijenta i klinički status mogu da se menjaju

ICD podesan za nošenje može da se uzme u obzir kod pacijenata sa SI koji su pod rizikom od iznenadne srčane smrti u ograničenom vremenskom periodu ili u vremenskom premoćivanju do dobijanja uređaja koji se implantira.

CAD =coronary artery disease; CRT =cardiac resynchronization therapy; DCM= dilated cardiomyopathy; HF =otakivanje srca; ICD= implantable cardioverter-defibrillator; IHD= ischaemic heart disease; LVEF= left ventricular ejection fraction; MI =myocardial infarction, ^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReferenca(e) koje podržavaju preporuku

7.6 Farmakološke mere koje se ne preporučuju (veruje se da nanose štetu) kod simptomatskih bolesnika sa SI snižene EF

7.6.1 Blokatori kalcijumskih kanala

Ne-dihydropyridine kalcijum-kanal blokatori (CCBs) nisu indikovani za tretman pacijenta sa HFrEF. Diltiazem i verapamil su pokazani kao nebezbedni kod pacijenta sa HFrEF.²¹⁴

Postoje brojni dihidropiridini CCBs; neki su poznati po tome što povećavaju tonus simpatikusa i mogu da imaju negativan bezbednosni profil kod HFrEF. Postoji dokaz za bezbednost samo za amlodipin,²¹⁵ i felodipin²¹⁶ kod pacijenata sa HFrEF i mogu da se koriste samo ako postoje nesavladive indikacije kod pacijenta sa HFrEF.

8. Lečenje SI sa sniženom EF nehirurškim uređajima

Ovaj odeljak daje preporuke za upotrebu TCDs i CRT. Trenutno, dokazi se smatraju nedovoljnim za podršku specifičnim preporukama uputstva za druge terapijske tehnološke modalitete, uključujući barorefleksivnu aktivacionu terapiju,²¹⁷ vagalnu stimulaciju,²¹⁸ disfragmatično podešavanje,^{219,220} i srčana kontraktilna modulacija;^{221,222} dalja istraživanja su neophodna. Uređaji koji se implantiraju da bi se pratila aritmija ili hemodinamika su objašnjeni na drugom mestu ovog uputstva.

8.1 Implatalibni kardioverter-defibrilator

Veliki procenat smrti među pacijentima da SI, posebno kod onih sa blažim simptomima, se dešava iznenada i neočekivano. Mnogi od ovih slučajeva nastaju zbog električnih smetnji, uključujući ventrikularnu aritmiju, bradikardiju, i asistole, iako se neke dešavaju zbog koronarnih, cerebralnih, ili aortnih vaskularnih događaja. Tretmani koji poboljšavaju ili odlažu napredovanje kardiovaskularne bolesti će smanjiti godišnju stopu izne-

nadnih smrti, ali oni mogu da imaju malo uticaja na životni rizik i neće tretirati događaje aritmije u trenutku kad nastupe. ICDs su efikasne u prevenciji bradicardije i popravljanju potencijalno smrtonosne ventrikularne aritmije. Neki antiaritmički lekovi mogu da smanje stepen tahiaritmija i iznenadnu smrt, ali ne mogu da smanje ukupnu smrtnost i čak mogu i da je uvećaju.

8.1.1 Sekundarna prevencija naprasne srčane smrti

U poređenju sa tretmanom amiodaronom, ICDs smanjuje mortalitet kod pacijenata koji su preživeli srčani zastoj, i kod pacijenata koji su iskusili neprekidnu simptomatsku ventrikularnu aritmiju. ICD je preporučen kod takvih pacijenata kada se nastoji da se poveća opstanak; odluka o implantu treba da uzme u obzir stav pacijenta i njegov kvalitet života, EF (korist za preživljavanje je neizvesna kada je EF $\leq 35\%$), i odsustvo drugih bolesti može prouzrokovati smrt u sledećoj godini.²²³⁻²²⁵

8.1.2 Primarna prevencija naprasne srčane smrti

Iako amiodaron može da smanji mortalitet kod starijih obolelih od SI,^{241,243} savremene studije koje su sprovedene od kada se široko primenjuju beta-blokatori ukazuju da ovaj tretman ne smanjuje mortalitet kod pacijenata sa HFrEF.^{227,244,245} Dronedaron,^{246,247} i antiaritmici klase I^{246,248} ne bi trebalo da se koriste u prevenciji aritmija kod ove populacije.

Neke smernice preporučuju terapiju, uključujući beta-blokatore, MRAs, sakubitril/valsartan, i pejsmejkere sa CRT (CRT-Ps), koja smanjuje rizik od iznenadne smrti (vidi Odeljak 7).

ICD smanjuje stopu iznenadne aritmiske smrti kod pacijenata sa HFrEF.^{249,250} Kod pacijenata sa srednje-teškom i teškom SI smanjenje stepena iznenadne smrti može delimično ili potpuno da se neutrališe zbog povećanja smrtnosti usled pogoršanja SI.²²⁷ Kod pacijenata sa blažom SI (NYHA II), ICD će sprečiti približno dve smrti godišnje na svakih 100 aparata koji su implantirani.²²⁷ U proseku, pacijenti sa IHD su sa većim rizikom od iznenadne smrti nego pacijenti sa DCM i zato, iako su relativne koristi slične, absolutna korist je veća kod pacijenata sa IHD.²⁴⁹ Pacijenti sa QRS produženog trajanja, mogu takođe da dobiju veću korist od ICD ali ovi pacijenti treba često da primaju CRT aparate.^{227,251}

Dva RCTs nisu pokazala korist kod pacijenata koji su imali implantiran ICD tokom 40 dana posle infarkta miokarda.^{158,228} Iako su iznenadne aritmiske smrti smanjene, ovo je balansirano povećanjem nearitmiskih smrti. U skladu sa tim, ICD je kontraindikovan u ovom istom periodu. Defibrilator koji se nosi može da se uzme u obzir kod pacijenata za koje se smatra da su pod visokim rizikom od ventrikularne fibrilacije, iako dokazi iz nasumičnih ispitivanja nedostaju.²³⁹⁻²⁴¹

Ugradnja ICD je preporučena samo posle dovoljnog ispitivanja (minimum 3 meseca), optimalne medikamentozne terapije koja nije uspela da poveća EF do $>35\%$. Međutim, jedan od dva ključna rada u kojima se ove preporuke baziraju ima uključene pacijente samo sa EF $>30\%$. Manje od 400 pacijenata sa EF 30-35% je bilo uključeno u ove dve pomenute studije, i iako nije bilo

statističke interakcije između efekata tretmana i EF, tako da je dokaz o koristi je imao manju statističku težinu u ovoj grupi pacijenata.

Konzervativno programiranje sa dužim odlaganjem²⁵² između detekcije i terapijske primene ICD dramatično smanjuje rizik s jedne strane od neodgovarajućih (zbog artefakta ili AF) i s druge strane od odgovarajućih ali nepotrebnih [zbog samoograničavajuće ventrikularne tahikardije (VT)] šokova.²⁵²⁻²⁵⁴

Kod pacijenata sa QRS trajanjem $\geq 130\text{ms}$ treba da se uzme u obzir defibrilator sa CRT (CRT-D) pre nego ICD. Vidi uputstvo za CRT za više detalja (Odeljak 8.2).

ICD terapija se ne preporučuje kod pacijenata sa NYHA klasa IV sa ozbiljnim simptomima refraktornih na farmakološku terapiju koji nisu kandidati za CRT, ventrikularni pomoćni aparat, ili srčanu transplantaciju, zato što takvi pacijenti imaju veoma ograničeno očekivano trajanje života i verovatno će umrijeti zbog lošeg rada pumpe.

Pacijenti sa ozbiljnim komorbiditetom koji verovatno neće preživeti bitno duže od jedne godine i verovatno neće dobiti bitnu korist od ICD.²²⁹⁻²³³

Pacijente treba posavetovati u vezi sa svrhom ICD, komplikacijama koje su u vezi sa implantacijom, i aktivacijom aparata (predominantno neodgovarajućim šokovima), i pod kojim okolnostima treba da se deaktivira (terminalna bolest), ili eksplantira (infekcija, oporavak funkcije LK).²⁵⁵

Ako se SI pogoršava, deaktivacija pacijentovog ICD se mora razmortiti posle odgovarajućeg razgovora sa pacijentom i pružaocem nege.

Ako ICD generator postigne svoj kraj ili zahteva eksplantaciju, ne treba ga automatski zameniti.²³⁴⁻²³⁸ Stanje pacijenta treba pažljivo proceniti od strane iskusnog kardiologa pre zamene generatora. Svrha tretmana se može promeniti i rizik od fatalne aritmije može da bude manji ili rizik od nearitmiske smrti veći. To je stvar izvesne kontroverze, da li pacijent čije se EF stanje značajno popravilo i ne zahteva terapiju aparatom tokom životnog veka ICD-a, treba da implantira drugi aparat.²³⁴⁻²³⁸

Potkožni defibrilatori mogu da budu isto tako efektivni kao i konvencionalni ICD sa manjim rizikom od komplikacija procedure implantiranja.^{256,257}

Ovo može da bude poželjna opcija za pacijente sa otežanim pristupom ili koji zahtevaju ICD eksplantaciju zbog infekcije. Pacijenti moraju pažljivo da se odaberu, pošto imaju ograničen kapacitet da leče ozbiljnu bradicardiju i ne mogu da sprovedu ni antitahikardiju niti CRT. Bitna RCT sa ovim aparatima i više podataka o bezbednosti i efikasnosti će biti saopšteno u budućnosti.^{258,259}

ICD koji se nosi (spojni defibrilator sa kablovima i jastučićima elektroda koji su vezani za prsluk) i koji je u stanju da prepozna i prekine VT/ventrikularnu fibrilaciju može se smatrati za ograničeni vremenski period kod odabralih pacijenata sa SI koji su pod visokim rizikom od iznenadne smrti, ali inače nisu pogodni za ICD implantaciju (npr. oni sa lošim EF posle oštećenja od akutnog infarkta do oporavka funkcije LK, pacijenti koji su zakazani za transplantaciju srca).^{239-241,260} Međutim, RCT ispitivanja ne prijavljuju nikakve potencijalno prognostičke procene ovih uređaja.

Za detaljnje preporuke o upotrebi/indikacijama ICD mi radije upućujemo čitaoca na ESC/Evropsko udruženje za ritam srca (RHRA) sa uputstvima o ventrikularnoj tacharitmiji i iznenadnoj srčanoj smrti.²⁶⁰

8.2 Resinhronizaciona terapija

Preporuke za primenu resinhronizacione terapije kod pacijenata sa SI

Preporuke

CRT se preporučuje za simptomatske pacijente sa SI sa sinus ritmom sa QRS trajanjem ≥ 150 msec i QRS LBBB morfologije sa EF $\leq 35\%$ uprkos optimalnoj medikamentoznoj terapiji sa ciljem da se poboljšaju simptomi i smanji morbiditet i mortalitet.

CRT treba da se razmotri za simptomatske pacijente sa SI sa sinus ritmom sa QRS trajanjem ≥ 150 msec i QRS LBBB morfologije sa EF $\leq 35\%$ uprkos optimalnoj medikamentoznoj terapiji sa ciljem da se poboljšaju simptomi i smanji morbiditet i mortalitet.

CRT se preporučuje za simptomatske pacijente sa SI sa sinus ritmom sa QRS trajanjem od 130-149msec i QRS LBBB morfologije sa EF $\leq 35\%$ uprkos optimalnoj medikamentoznoj terapiji sa ciljem da se poboljšaju simptomi i smanji morbiditet i mortalitet.

CRT može da se razmotri za simptomatske pacijente sa SI sa sinus ritmom sa QRS trajanjem od 130-149msec i QRS LBBB morfologije sa EF $\leq 35\%$ uprkos optimalnoj medikamentoznoj terapiji sa ciljem da se poboljšaju simptomi i smanji morbiditet i mortalitet.

CRT pre nego RV podešavanje se preporučuje za pacijente sa HFrEF bez obzira na NYHA klasu koja ima indikaciju za ventrikularno podešavanje i visok stepen AV bloka sa ciljem da se smanji morbiditet. Ovo uključuje pacijente sa AF (vidi Odeljak 10.1)

CRT treba da se razmotri za pacijente sa EF $\leq 35\%$ u NYHA klasa III-IV^d uprkos optimalnoj medikamentoznoj terapiji sa ciljem da se poboljšaju simptomi i smanji morbiditet i mortalitet, ako su u AF i imaju QRS trajanje ≥ 130 msec sa strategijom kojom se obezbeđuje bi-ventrikularno hvatanje na mestu ili se očekuje da se pacijent vrati na sinus ritam.

Pacijenti sa HFrEF koji su dobili konvencionalni pejsmejker ili ICD i dalje imaju pogoršanje SI uprkos optimalnoj medikamentoznoj terapiji i visok procenat RV podešavanja mogu se uzeti u obzir za nadgradnju CRT. Ovo se ne odnosi na pacijente sa stabilnom SI.

CRT kontraindikovan kod pacijenata sa QRS trajanjem <130 msec

AF =atrial fibrillation; AV =atrio-ventricular; CRT =cardiac resynchronization therapy; ICD=implantable cardioverter-defibrillator; LBBB= left bundle branch block; LVEF= left ventricular ejection fraction; OMT=optimal medical therapy; QRS= Q, R i S talasi (kombinacija tri grafička skretanja); RV= right ventricular, ^aKlasa preporuke., ^bNivo dokaza, ^cReferenca(e) koje podržavaju preporuku, ^dKoristiti ocenu za pacijente sa poslednjim stadijumom HF koji može da se vodi konzervativno pre nego sa tretmanima za popravljanje simptoma ili prognoze.

CRT popravlja srčane performanse kod pravilno odabranih pacijenata i poboljšava simptome²⁸⁶ i blagostanje i smanjuje morbiditet i mortalitet.²⁶⁶ Od poboljšanja u kvalitetu-podešavanju životnih godina (QALYs) sa CRT među pacijentima sa umerenom do teškom SI, za 2/3 njih se može reći da su popravili kvalitet života a 1/3 je produžila život.²⁸⁷

Samo COMPANION²⁶⁵ i CARE-HF ispitivanja^{262,263} su upoređivala efekte CRT na smernicama zasnovanu preporučenu medicinsku terapiju. Većina drugih istraživanja upoređuje CRT-D sa ICD, a nekoliko CRT-P sa rezervnim podešavanjem. Prevencija smrtonosne bradikardije može biti važan mehanizam koristi koju dele svi podesivi aparati. U CARE-HF istraživanju, u osnovi, 25% pacijenta imaju puls u mirovanju od ≤ 60 bpm.²⁶²⁻²⁶⁴ Ako postoji prevencija bradikardije, efekti CRT će biti veći u istraživanju gde je kontrolna grupa bolesnika bez elektronskih uređaja. Većina CRT studija navodi da EF treba da bude $<35\%$. Ali RAFT²⁶⁷ i MADIT-CRT^{268,269} navode EF $<30\%$, dok REVERSE²⁷⁰⁻²⁷² navodi $<40\%$ i BLOCK-HF²⁷⁴ $<50\%$. Relativno nekoliko pacijenata sa EF 35-40% je bilo nasmično testirano, ali podaci o individualnom učešću (IPD) meta-analize sugerisu slabiji učinak CRT u ovoj grupi.²⁶⁶

Nisu svi pacijenti odgovorili povoljno na CRT.²⁸⁶ Nekoliko karakteristika predviđa poboljšanje dejstva u pogledu morbiditeta i mortaliteta, i stepen reverznog remodelovanja je najvažniji mehanizam rada CRT. Pacijenti sa ishemiskom etiologijom će imati manje poboljšanja u funkciji LK zbog miokardijalnog ožiljka čime je process reverznog remodelovanja otežan.²⁸⁸ Ono što je kontroverzno, bolji odgovor na primenu CRT je kod žena nego kod muškaraca verovatno zbog manjih tela i veličine srca.^{273,285,289} QRS širina predviđa CRT odgovor i to je bio kriterijum uključivanja u studiju kod svih nerandomizovanih ispitivanja. Ali QRS morfologija je takođe bila u odnosu sa korisnim odgovorom na CRT. Nekoliko studija su pokazale da pacijenti sa LBBB morfologijom pre odgovaraju pozitivno na CRT, pri čemu je takva verovatnoća manja kod pacijenata bez LBBB morfologije. Međutim, pacijenti sa LBBB morfologijom često imaju širok QRS dužeg trajanja, a postoje i debata o tome da li je QRS trajanje ili QRS morfologija glavni prediktor povoljnog odgovora na CRT. Dokazi iz dve IPD meta-analize ukazuju da nakon uračunatog QRS trajanja, postoje malo dokaza koji sugerisu da QRS morfologija ili etiologija bolesti utiče na efekat CRT na morbiditet i mortalitet.^{266,273} Uz to, ni jedno od ispitivanja u ključnim studijama nije za kriterijum imalo karakteristike pacijenata u skladu sa QRS morfologijom, polom, ili ishemiskom etiologijom, niti su bila ojačana analizom kontrolne grupe.

Eho-CRT^{283,284} ispitivanje i IPD meta-analiza²⁶⁶ ukazuju na moguće štete od CRT kada je QRS trajanje <130 ms, stoga implantacija CRT se ne preporučuje ako je QRS trajanje <130 ms.^{266,283,284}

Ako su pacijenti zakazani da prime ICD i u sinus ritmu sa QRS trajanjem od ≥ 130 ms, CRT-D treba uzeti u obzir ako je QRS između 130ms i 149ms i ako je preporučeno da je QRS ≥ 150 ms. Međutim, ako je primarni razlog za implantiranje CRT olakšanje simptoma, onda treba odabrati CRT-P ili CRT-D. Klinička praksa varira od zemlje do zemlje. Nerandomizovano istraživanje za poređenje CRT-P i CRT-D²⁶⁵ je propustilo da pokaže razliku u morbiditetu ili mortalitetu kad je reč o ovim tehnologijama.²⁸⁸

Ako je primarni razlog implantiranja CRT da se popravi prognoza onda većina dokaza leži u CRT-D kod pacijenata sa NYHA klasa II i u CRT-P kod pacijenata sa NYHA klasa III-IV. Nejasno je da li CRT smanjuje potrebu za ICD (smanjenjem broja fatalnih aritmija), ili povećava korist

od ICD (smanjenjem stope moratliteta zbog pogoršanja SI, što produžava vreme za pojavu fatalnih aritmija).

Kada je EF smanjena, RV podešavanje može da pogorša srčanu disinhronizaciju. Ovo može da se spreči pomoću CRT, što može da poboljša rezultate pacijenta.^{274,275,277,290} Međutim, nije bilo značajnih razlika u rezultatima između CRT i RV podešavanja u analizi podgrupe RAFT²⁶⁷ ili kod pacijenata bez HFrEF u BioPACE.²⁹¹ Radi ravnoteže, CRT pre nego RV podešavanje se preporučuje za pacijente sa HFrEF bez obzira na NYHA klasu koja ima indikacije za ventrikularno podešavanje sa ciljem da se smanji morbiditet, iako nije primećen jasan efekat na mortalitet. Pacijenti sa HFrEF koji su dobili konvencionalni pejsmeker ili ICD i zatim razvili pogoršanje SI sa visokim stepenom RV podešavanja, bez obzira na optimalnu medikamentoznu terapiju, mogu da se uzmu u obzir za dogradnju CRT.

Samo su dva mala ispitivanja poredila farmakološku terapiju sa CRT kod pacijenata sa AF i to sa konfliktnim rezultatima. Nekoliko studija je ukazalo da je CRT superiorniji u odnosu na RV podešavanje kod pacijenata koji su uradili ablaciјu AV čvora.^{275,277,290} Međutim, CRT nije indikacija za sprovođenje AV ablaciјe čvora osim u retkim slučajevima kada ventrikularna stopa ostaje uporno visoka (>110bpm) uprkos pokušajima farmakološke kontrole. Analiza podgrupe pacijenata sa AF od RAFT studije nije otkrila korist od CRT-D u poređenju sa ICD, iako manje od polovine pacijenata ima >90% biventrikularnu kapturu.²⁷⁶ U slučajevima kada je biventrikularna kaptura <98% prognoza pacijenata sa CRT opada.²⁷⁷ Nejasno je da li ovo reflektuje gubitak resinhronizacije (što može izbeći programiranjem aparata), slabo postavljanje electrode za LK (što može da se izbegne implantacijom), ili težem podešavanju teško obelolelog miokarda (što ne bi moglo da bude odgovorno za gore navedeno). Ovo posmatranje nije potvrđeno randomizovanim studijama.

Provokativni imaging testovi za disinhronizaciju nisu još pokazani u randomizovanim studijama kao metod izbora u odabiranju pacijenata za CRT.²⁹² Pacijenti sa ekstenzivnim ožiljkom miokarda će imati manje poboljšanja u funkciji LK sa CRT ali ovo važi za bilo koji tretman za HFrEF i ne predviđa pouzdano manje kliničkih koristi.²⁹³ Prag podešavanja je viši kod miokarda sa ožiljkom, i ako je moguće, vođeno postavljanje elektroda treba da izbegne takve regije.^{294,295} Iako pacijenti sa intenzivnim ožiljcima imaju goru prognozu, postoje dokazi da je CRT koristan za prognozu i ovih bolesnika.²⁶⁶

Čitaoca upućujemo na smernice za podešavanje i CRT preporuke za procedure implantacije aparata. Vrednost pokušaja da se optimizuju AV ili VV intervali posle implantacije koristeći eho- ili elektro-kardiografske kriterijume ili odgovor krvnog pritiska je nesigurna, ali može da se razmotri za pacijente koji imaju neadekvatan odgovor na CRT.^{296,297}

8.3 Ostali implantabilni električni uređaji

Za pacijente sa HFrEF koji ostaju simptomatični uprkos optimalnom medikamentoznom tretmanu i koji nemaju indikacije za CRT, terapije sa novim aparatima su predložene i u nekim slučajevima su dokazane za klinič-

ku upotrebu u nekoliko zemalja EU ali još uvek ostaju predmet ispitivanja.

Modulacija srčane kontraktilnosti (CCM) je slična po svom načinu umetanja u CRT ali uključuje neekscitatornu električnu stimulaciju komore tokom apsolutnog perioda refrakcije do povećanja performansi bez aktiviranja dodatnih sistolnih kontrakcija. CCM je bila procenjena kod pacijenata sa HFrEF sa NYHA klasa II-III sa normalnim QRS trajanjem (<120ms).^{221,222}

Individualni podaci pacijenata meta-analize pokazuju poboljšanje u toleranciji prema maksimalnoj potrošnji kiseonika u testu ($\text{VO}_2 \text{ max}$) i u kvalitetu života (Minnesota upitnik Život sa srčanom insuficijencijom). CCM se može uzeti u obzir prilikom odabira pacijenata sa SI. Efekat CCM na SI morbiditet i mortalitet ostaje da se u budućnosti odredi.

Većina drugih aparata koji su pod procenom uključuje neke modifikacije njihove aktivnosti autonomnog nervnog sistema (ANS) ciljanom električnom stimulacijom.^{298,299} Ovo uključuje stimulaciju vagus nerva, stimulaciju kičmene moždine, ablaciјu tela karotide, i renalnu denervaciju, ali ni jedan aparat do sada nije popravio simptome ili rezultate RCTs.

Aparati za daljinsko nadgledanje su obrađeni u Odeljku 14.

9. Lečenje SI sa očuvanom EF

Za razliku od dijagnoze HFrEF koja podrazumeva EF<40%, tačna definicija HFpEF je manje jasna. U skladu sa definicijom koja je data u ovom dokumentu (vidi Odeljak 3), dijagnoza HFpEF zahteva LVEF $\geq 50\%$, pri čemu pacijenti sa EF između 40-49% se smatraju da imaju HFmrEF (za detalje vidi Odeljak 3). Pacijenti sa HFmrEF su generalno isključeni iz ispitivanja za HFpEF. Smernice u ovom odeljku se odnose na pacijente i sa HFmrEF i sa HFpEF. Pošto su novi podaci i analize postali dostupni, moglo bi biti moguće napraviti preporuke za svaki fenotip posebno.

U kliničkoj praksi i kliničkim ispitivanjima, u poređenju sa HFrEF pacijentima, samo mali broj pacijenta sa HFpEF i HFmrEF trenutno primaju diuretike, beta-blokatore, i MRAs i ACEIs ili ARBs.^{166,300-302}

Različiti tretmani kardiovaskularnih komorbiditeta kao što je hipertenzija, CAD i AF, određuju uslove za pojavu SI i razlike u preporukama izmedju HFrEF i HFmrEF/HFpEF i nova klinička ispitivanja će dati podatke za precizniju terapiju ovih bolesnika.¹²⁷

Kratak pregled faze II i III kliničkih ispitivanja pacijenata sa HFpEF i HFmrEF je dat u Web Tabeli 9.1.

Patofiziologija HFpEF i HFmrEF je heterogena, i sa različitim fenotipovima koji uključuju različite prateće kardiovaskularne bolesti (npr. AF, arterijska hipertenzija, CAD, plućna hipertenzija) i nekardiovaskularne bolesti [diabetes, hronične bolesti bubrega, anemija, deficit gvožđa, HOBP, i gojaznost].^{303,304} U poređenju sa HFrEF pacijentima, hospitalizacija i smrt pacijenata sa HFmrEF/HFpEF su najverovatnije nekardiovaskularnog porekla.^{305,306} Prema tome, pacijenti treba da budu ispitani po osnovu kardiovaskularnog i nekardiovaskularnog komorbiditeta, koji, ako je prisutan, treba da bude adekvatno

lečen kao bi se poboljšali simptomi, postigao dobar klinički rezultat koji ne pogoršava SI (vidi Odeljak 11).

Ni jedan tretman do sada nije ubedljivo pokazan kao način za smanjenje morbiditeta ili mortaliteta kod pacijenata sa HFpEF ili HFmrEF. Međutim, pošto su ovi pacijenti često stariji i izraženo simptomatični, i često imaju loš kvalitet života,³⁰⁷ važan cilj terapije može da bude ublažavanje simptoma i poboljšanje kvaliteta života.³⁰⁸

9.1 Uticaj lečenja na simptome SI sa očuvanom EF

Diuretici će obično popraviti kongestiju, ako je prisutan, i tako poboljšati simptome i znake SI. Dokazi da diuretici poboljšavaju simptome su slični u spektru EF.^{178,179}

Dokazi da beta-blokatori i MRAs poboljšavaju simptome kod ovakvih pacijenata nedostaju. Postoje nekonzistentni dokazi za poboljšanje simptoma kod pacijenata tretiranih sa ARBs (samo za cabdesartan je pokazano poboljšanje u NYHA klasi),^{309,310} i sa ACEIs.³¹¹

9.2 Uticaj lečenja na hospitalizaciju SI sa očuvanom EF

Za pacijente sa sinus ritmom postoje izvesni dokazi da bi nebivolol^{173,312,313} digoxin,³¹⁴ spirononactone,³⁰¹ i candesartan³¹⁰ mogli da smanje SI hospitalizaciju. Za pacijente u AF, beta-blokatori se ne pokazuju kao efektivni a digoxin nije još proučen. Dokazi koji podržavaju bilo ARBs³¹⁵ bilo ACEIs³¹¹ su neubedljivi.

9.3 Uticaj lečenja na mortalitet SI sa očuvanom EF

Ispitivanja ACEIs, ARBs, beta-blokatora i MRAs su svi bili neuspešni u pokušaju smanjenja mortaliteta kod pacijenata sa HFpEF ili HFmrEF. Međutim, kod starijih pacijenata sa HFrEF, HFpEF ili HFmrEF nebivolol je smanjio kombinovani kardiovaskularni dogadjaj; mortalitet i broj hospitalizacija.^{173,312} bez značajne intrakcije između efekata tretmana i vrednosti LVEF.³¹³

9.4 Ostala razmatranja

Pacijenti sa AF treba da se tretiraju antikoagулантном terapijom kako bi se smanjio rizik od tromboembolijskog događaja (za detalje vidi ESC uputstvo za AF³¹⁶). Antiagregacioni agensi su neefikasni u ovu svrhu. Bubrežna slabost, koja je skoro opšta u ovoj populaciji, može da bude kontraindikacija ili poveća rizik od krvenjenja sa NOACs.

Optimalna ventrikularna frekvencija kod pacijenata sa HFpEF /HFmrEF i AF je nesigurna, i agresivan nivo kontrole može da bude štetan. Nepoznato je da li digoxin, beta-blokatori ili ograničenog-stepena CCBs, ili njihova kombinacija, treba da preovlađuju. Verapamil ili diltiazem ne treba da se kombinuju sa beta-blokatorima. Nedovoljno je podataka za preporuku ablacionih strategija (bilo pulmonarno-venozne ili AV čvor) za HFpEF i HFmrEF.^{127,317}

Diuretici, ACEIs, ARBs, i MRAs, se svi čine kao odgovarajući agensi, ali beta-blokatori mogu biti manje efektivni

u smanjenju SPB. Skorašnja studija ukazuje da pacijenti sa hipertenzijom i HFpEF ili HFmrEF ne treba da prime ARB (olmesartan) ako primaju ACEIs i beta-blokatore.³¹⁸

Prva linija oralnih antidiabetika za pacijente sa HFpEF i HFmrEF treba da bude metformin³¹⁹ (vidi Odeljak 11.6). Nedavno, ispitivanje empagliflozin-a je pokazalo smanjenje krvnog pritiska i telesne težine, verovatno glikozurijom uzrokovanim osmotskom diurezom. Njihova upotreba je bila udružena sa smanjenjem hospitalizacija SI i kardiovaskularnog mortaliteta.¹³⁰ Međutim, agresivni menadžment hiperglikemije može biti štetan.^{153,320}

Miokardijalna ishemija može da doprinese simptomima, morbiditetu i mortalitetu, i treba da se razmatra kad se procenjuje pacijent. Međutim, nedovoljni su dokazi da revaskularizacija poboljšava simptome ili rezultate. Pacijenti sa anginom treba da slede istu putanju menadžmenta kao i pacijenti sa HFrEF.¹¹²

Pacijenti sa HFpEF i HFmrEF imaju oštećenu toleranciju na vežbanje koja je uopšte praćena sa proširenim odgovorom krvnog pritiska za ostvarivanje i hronotropnu nesposobnost. Kombinovani trening izdržljivosti/ otpora čini se bezbednim za pacijente sa HFpEF i HFmrEF i poboljšava kapacitet za vežbanje (kao što se odražava povećanjem maksimalne potrošnje kiseonika), rezultat fizičkog funkcionisanja, i diastolnu funkciju.^{307,321}

Preporuke za tretman pacijenata sa SI očuvane EF i SI sa srednje-očuvanom EF

Preporuke

Preporučen je pregled pacijenata sa HFpEF ili HFmrEF za kardiovaskularni i nekardiovaskularni komorbiditet koji, ako je prisutan, treba da se tretira tako da obezbeđuje bezbedne i efektivne intervencije za poboljšanje simptoma, dobrobit, i/ili prognozu.

Diuretici su preporučeni kod pacijenata sa zagušenjem sa HFpEF ili HFmrEF sa ciljem da se ublaže simptomi i znaci.

10. Aritmije i poremećaji sprovođenja

Ambulantni elektrokardiografski pregled može da se koristi da se istraže simptomi koji mogu da budu proizvedeni aritmijama,³²²⁻³²⁴ ne postoje dovoljni dokazi da se bolesnicima sa SI rade rutinski ili u okviru sistematskih pregleda ambulatna Holter ehokardiografija kao bi se otkrila tahi- i bradiaritmija. Ne postoje dokazi da su kliničke odluke bazirane na rutinskim ambulantim elektrokardiogramskim pregledima poboljšale rezultate kod pacijenata sa SI.

Ambulantno elektrokardiografsko snimanje detektuje rane ventrikularne komplekse praktično kod svih pacijenata sa SI. Epizode asimptomatskih, neodrživih VT su opšte, i povećavaju se po frekvenciji sa težinom SI i ventrikularnim poremećajima a ukazuju na loše prognoze kod pacijenata sa SI, stratifikuju bolesnike u odnosu na rizik iznenadne smrti ili smrti zbog progresivne SI.^{316,325} Bradikardija i zastoji srca su takođe primećeni, posebno tokom noći kada je simpatička aktivnost obično niža a parasympatička viša; apnea u snu može biti okidač.³²⁶⁻³²⁸

Srčani zastoji su udruženi sa lošom prognozom kod pacijenata sa CAD i disfunkcijom LK.³²⁹ Bradiaritmije mogu da daju važan doprinos iznenadnoj smrti.³³⁰

10.1 Atrialna fibrilacija

AF je najčešći oblik aritmije kod SI bez obzira na nivo EF; ova pojava uvećava rizik od komplikacija tromboembolije (posebno kod moždanog udara) i može da pogorša srčanu funkciju, što vodi do pogoršanja simptoma SI.³¹⁶ Incidentna SI ubrzana sa AF je udružena sa benignijom prognozom,³³¹ ali novi-početak AF kod pacijenata sa ustanovljenim SI je udružen sa lošijim rezultatom, verovatno zato što označava teži stepen bolesti i zato što pogoršava srčanu funkciju.^{332,333} Pacijenti sa hroničnom SI i permanentnom AF imaju lošije rezultate od onih sa sinusnim ritmom, iako je ovo lakše objasniti većim brojem godina i težinom SI.^{323,333} Uporna komorska frekvencija od >150/min može da prouzrokuje HFrEF što se završava kontrolom pulsa ili korekcijom ritma (tahikardiomiopatija).^{334,335} AF treba da se klasifikuje i upravlja u skladu sa sadašnjim uputstvom za AF (tj. prva dijagnostikovana epizoda, paroksimalna, uporna, dugo-ročno uporna, ili stalna), koje prepoznaje neizvesnost oko stvarnog trajanja epizode, i oko prethodnih neotkivenih epizoda.³¹⁶

Sledeća pitanja treba da se razmatraju kod pacijenata sa SI koji predstavljaju AF, bez obzira na EF, posebno sa prvom dijagnostikovanom AF epizodom ili proksimalnom AF.³¹⁶

- Identifikacija potencijalno popravljivih uzroka (npr. hipo- ili hipertireoidizam, poremećaj elektrolita, nekontrolisana hipertenzija, bolest mitralnog zalistka) i pratećih stanja (npr. skorija hirurgija, infekcije grudnog koša, pogoršanje HOBP/astme, akutna ishemija miokarda, alkohol) pošto ovo može da odredi strategiju vođenja bolesti

- Procena rizika od moždanog udara i potrebe za antikoagulantnom terapijom

- Procena komorske frekvence i potreba za kontrolom pulsa

- Ocena simptoma SI i AF

Za detalje čitalac može da vidi 2016 ESC uputstvo za AF.³¹⁶

10.1. Prevencija atrialne fibrilacije kod pacijenata sa HF

Mnogi tretmani za HF uključujući ACEIs,³³⁶ ARBs,³³⁷ beta-blokere^{177,338} i MRAs,^{339,340} će smanjiti AF učestalost, ali ivabradin može da je poveća.³⁴¹ CRT ima mali efekat na učestalost AF.³⁴²

Amiodaron će smanjiti AF učestalost, izazvati farmakološku kardio-verziju, održavati više pacijenata u sinus ritmu posle kardioverzije i može biti korišćen za kontrolu simptoma kod pacijenata sa paroksimalnom AF ako beta-blokatori ne mogu to isto.³⁴³⁻³⁴⁶ Amiodaron treba generalno ograničiti na kratkoročnu upotrebu (<6 meseci) kod pacijenata sa paroksimalnom ili upornom AF da bi se pomoglo postizanje sinusnog ritma i da se smanji visok nivo povratne AF odmah posle kardioverzije. Dronedaron je kontraindikovan kod pacijenata sa HF i AF.^{246,247,347}

10.1.2 Lečenje nove pojave brze epizode AF kod pacijenata sa SI

Ako pacijent nema uznemirujuće simptome SI onda sa započinje tretman oralnim beta-blokatorima da bi se obezbedila kontrola komorske frekvence. Za pacijente sa manifestnom dispnejom sa simptomima u mirovanju, početni tretman sa oralnim ili intravenoznim (i.v.) digoxinom je prioriteten. Za pacijente sa hemodinamskom nestabilnošću i.v. digoxin ili amiodaron^{348,349} treba da se prepišu za davanje u perifernu venu sa izuzetnom pažnjom da se izbegne ekstravasacija u tkivo; kada postoji neizvesnost o pristupu veni, amiodaron ne sme da se daje. Dugoročnija infuzija amiodarona treba da se daje samo u centralne ili duže vene da bi se izbegao periferni venski flebitis. Kod pacijenata sa hemodinamskim kolapsom hitna električna kardioverzija se preporučuje (vidi Odeljak 12).

Preporuke za inicijalno upravljanje rapidnom ventrikularnom frekvencom kod pacijenata sa SI i AF u akutnom ili hroničnom stanju

Preporuke

Preporučena je hitna električna kardioverzija ako se smatra da AF doprinosi pacijentovom hemodinamskom kompromisu sa ciljem da se poboljša kliničko stanje pacijenta

Za pacijente sa NYHA klasa IV uz tretman za akutnu SI i.v. primena amiodarona ili, kod digoksin-nekritičkih pacijenata, digoksina treba da se razmotre da bi se smanjila komorska frekvencija

Za pacijente sa NYHA klasa I-III primena beta-blokatora je obično oralna, jer je bezbedna i stoga preporučena metoda kao prva linija tretmana za kontrolu komorske frekvencije čime je obezbeđeno da je pacijent euvolemičan

Za pacijente sa NYHA klasa I-III treba da se razmotri digoksin kada ventrikularni puls ostaje visok^d uprkos beta-blokatorima ili kada se beta-blokatori ne tolerišu ili su kontraindikovani

AV čvor kateter ablacija može da se razmatra za kontrolu pulsa srca i olakšavanje simptoma kod pacijenata koji ne odgovaraju ili su intolerantni na intenzivne farmakološke mere i terapije za kontrolu ritma, prihvatajući da će ovakvi pacijenti postati zavisni od pejsmejkera

Tretman sa dronedaronom da se poboljša kontrola srčane frekvencije nije preporučen zbog bezbednosti

AF= atrial fibrillation; AHF= acute heart failure; AV =atrio-ventricular; bpm = otkucaja/ minut =om, ^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReferenca(e) koje podržavaju preporuku, ^dOptimalna komorska frekvencija kod pacijenata sa SI i AF nije uspostavljena ali preovlađujući podaci ukazuju da stroga kontrola pulsa može da bude štetna. Ventrikularni puls u mirovanju je 60-100/min može da se uzme u obzir na osnovu sadašnjeg mišljenja ove operativne grupe^{350,351} iako jedno ispitivanje ukazuje da je puls od 110/min prihvatljiv i ovo za sada preporučuje ESC uputstvo za AF^{198,316}. Ovo treba da se testira i proveri daljim istraživanjem.

10.1.3 Kontrola srčane frekvencije

Procena kontrole srčane frekvencije na osnovu radijalnog pulsa nije idealna, posebno kod pacijenata sa SI jer ventrikularna aktivacija ne mora uvek da pruži optimalniji puls. Kontrola pulsa se dokumentuje elektrokardiografski. Aparat koji se nosi omogućava praćenje ventrikularnog pulsa tokom odmora, vežbanja, spavanja, ali

vrednost rutinskog pregleda još nije ustanovljena. Implantirani aparat kao što je pejsmejker, CRT ili ICDs može takođe da se koristi za merenje ventrikularnog pulsa.

Optimalan ventrikularni puls u mirovanju kod pacijenata sa SI i AF je nesiguran i kreće se od 60-100/min.^{350,352-354} Jedno ispitivanje ukazuje da puls do 110/min može biti prihvatljiv.^{198,202} i 2016 ESC uputstvo za AF preporučuje ovu vrednost kao graničnu vrednost u terapiji.³¹⁶ Međutim, ova radna grupa veruje da niska vrednost pulsa kod pacijenata sa SI može da bude odlučujuća (60-100bpm). Ventrikularni puls <70/min se povezuje sa lošijim rezultatom.³⁵¹ Ovo može da objasni zašto preporučene doze beta-blokatora ne smanjuju stopu morbiditeta ili mortaliteta kod pacijenata sa HFrEF i AF,¹⁷⁷ i može da objasni vezu između digoksin i loših rezultata koji su navedeni u nekim studijama o AF.³⁵⁵⁻³⁵⁷ Optimalni ventrikularni puls tokom napora je takođe nesiguran, ali može da se prihvati vrednost od <110/min tokom napora.³⁵⁴ Beta-blokatori, digoksin, i njihova kombinacija može da se koristi za kontrolu ventrikularnog pulsa.³⁵⁸ Neizvesno je koji pristup je optimalan ali izgleda da su beta-blokatori sigurni kao agensi prve linije čak i ako nije jasno da li oni smanjuju morbiditet i mortalitet kod pacijenata sa SI. Beta-blokatori smanjuju ventrikularni puls tokom perioda aktivnosti dok digoksin pokazuje veći efekat tokom noći.³⁵⁸ Uporno visok ventrikularni puls može da izazove tireotoksikozu ili simpatičku aktivnost zbog opterećenja koje bi moglo da reaguje na diurezu. Iako ventrikularni puls mogu da smanje amiodaron i nedihidropiridin CCBs oni imaju štetnije dejstvo i generalno treba da se izbegavaju kod pacijenata sa HFrEF. Retko, ventrikularni puls ne može da se spusti ispod 100-110/min farmakološkim sredstvima i AV ablacija čvora sa ventrikularnim podešavanjem može da se uzme u obzir; u ovakvoj situaciji kod pacijenata sa HFrEF, CRT treba da se uzme u obzir umesto konvencionalnog RV podešavanja. Postoji mali broj dokaza, drugih od onih registrovanih, koji podržavaju strategiju AV ablacija čvora i CRT u poređenju sa farmakološkom terapijom kod pacijenata sa AF i ventrikularni puls u mirovanju <100-110/min (vidi Odeljak 8.2).²⁸¹ Međutim, kod pacijenata sa brzim ventrikularnim pulsom i ponavljanim simptomima, AV ablacija čvora može da se uzme u obzir. Takođe, ako je pacijent naznačen za ICD, AV ablacija čvora sa implantacijom CRT-D može da bude odlučujuća opcija, posebno ako pacijent ima umerene do teške simptome.

10.1.4 Kontrola srčanog ritma

Kod pacijenata sa hroničnom SI strategija kontrole ritma (farmakološki ili električnom kardioverzijom) se nije pokazala kao superiorna u odnosu na strategiju kontrole pulsa u pogledu smanjenja stope morbiditeta i mortaliteta.³⁵⁹ Urgentna kardioverzija je navedena samo ako AF ugrožava život, u protivnom i SI i ventrikularni puls treba da se kontrolišu pre kardioverzije. Strategija kontrole ritma je verovatno najbolja za pacijente sa reverzibilnim sekundarnim uzrokom AF (npr. hipertiroidizam) ili postoji očigledno ubrzavanje (npr. skorija pneumonija) a kod pacijenata sa problematičnim simptomima

zbog AF nakon optimizacije kontrole pulsa i SI terapije. Upotreba klase I antiaritmika i dronedarona povećava morbiditet i mortalitet kod nekih pacijenata sa SI iAF pa treba da se izbegava.^{246,247,347} Amiodaron će kod pacijenata sa hroničnom AF izazvati konverziju u sinus ritam, i može smanjiti simptomatski AF paroksizam i pomoći će održavanje pacijenata u sinus ritmu posle spontane ili električne kardioverzije.³⁴³⁻³⁴⁶

Bezbednost i efikasnost kateterske ablaciјe u atrialnoj i pulmonalnoj veni (PV) kao strategija kontrole ritma kod SI je za sada neizvesna osim za tahikardiju indukovanoj kardiomiopatijom.³¹⁶ Jedna mala studija ukazuje da je AF ablacija bila superiorna za AV ablaciјu čvora i CRT.³⁶⁰ Druga studija, koja uključuje²⁰³ pacijenta sa upornim AF, SI i ICD ili CRT aparatima, je pokazala da je AF ablacija superiorna prema amiodaronu koji je korišćen za korekciju AF, i ovde je uključeno nekoliko hospitalizacija zbog HF kao i niža stopa mortaliteta. Dve male studije AF ablaciјe u poređenju sa kontrolom pulsa imaju mešovit uspeh u smislu proceduralnih komplikacija i uspeha u poboljšanju simptoma.^{278,279} Najnoviji podaci iz meta-analize koja uključuje 914 pacijenata ukazuju na ohrabrujuće uspešnu stopu AF ablaciјe kod pacijenata sa LK disfunkcijom sa poboljšanjima EF i funkcionalnog kapaciteta.³⁶¹ Ovi rezultati moraju da se potvrde u tekućim RCTs kao što je CASTLE AF,³⁶² AMICA, i CABANA.

Preporuke za upravljanje strategijom kontrole srčanog ritma kod pacijenata sa AF, simptomatskom SI (NYHA klasa II-IV) i sistolnom disfunkcijom LK, a nema podataka za akutnu dekompenzaciju

Preporuke

Električna ili farmakološka kardioverzija sa amiodaronom može da se uzme u obzir kod pacijenata sa upornim simptomima i/ili znacima SI uprkos optimalnom medikamentoznom tretmanu i adekvatnoj kontroli ventrikularnog pulsa za poboljšanje kliničkog/simptomatskog statusa

AF ablacija može da se uzme u obzir za vraćanje sinus ritma kod pacijenata sa upornim simptomima i/ili znacima SI uprkos optimalnom medikamentoznom tretmanu i adekvatnoj kontroli ventrikularnog pulsa za poboljšanje kliničkog/simptomatskog statusa

Amiodaron može da se uzme u obzir pre (i posle) uspešne električne kardioverzije za održavanje sinusnog ritma

Donedaron nije preporučen zbog povećanog rizika za prijem u bolnicu zbog kardiovaskularnih uzroka i povećanog rizika prerane smrti kod pacijenata sa NYHA klasa III-IV

Klasa I antiaritmijskih agenasa se ne preporučuje zbog povećanog rizika prerane smrti

AF =atrial fibrillation; Pacijenti treba generalno da budu anti-koagulisani 6 nedelja pre električne kardioverzije, ^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReferenca(e) koje podržavaju preporuku

10.1.5 Profilaksa tromboembolizma

Pacijenti sa SI i AF treba generalno da budu na anti-koagulantnoj terapiji i ravnoteža koristi i rizika od krvenanja (korišćenje CHA2DS2-VASc i HAS-BLED rezultata; za detalje vidi Web tabele 10.1 i 10.2) treba da se proceni u skladu sa preporukama ESC uputstva za AF.³¹⁶ Suštinska proporcija pacijenata sa SI će imati rezultat i za koristi i za rizike ≥ 3, čime se pokazuje da treba pažljivo

vo odlučivati pre nego što se prepiše oralni antikoagulant i da je redovna kontrola od velike važnosti (kao i određivanje faktora rizika od krvarenja). NOACs prevlađuju kod pacijenata sa SI sa nevalvularnom AF; ako se NOACs uporedi sa vitamin K antagonist čini se da je slično efektivan i možda čak i bezbedniji (manje intrakranijalne hemoragije) kod pacijenata sa SI nego kod onih bez SI,^{316,366,367} iako postoji zabrinutost zbog njihove bezbednosti kad je reč o starijim pacijentima sa SI i u bubrežnom slabosću.^{368,369} (za opis interakcije između NOAC i renalne funkcije vidi Heidbuchel et al.³⁷⁰). Kod pacijenata sa SI i AF koji imaju mehaničke srčane zalistke ili bar umerene mitralne stenoze, samo oralni vitamin K antagonist treba da se koristi za prevenciju tromboembolijskog udara.³⁷⁰

Doza dabigatrana treba da se smanji na 110mg b.i.d. kada je kreatinin 30-49mL/min, rivroxaban na 15mg dnevno i edoxaban na 30mg dnevno kada je kreatinin 30-50ml/min a apixaban na 2.5mg dva puta dnevno ako pacijent ima dve ili više od sledećih karakteristika: godi-

ne ≥ 80, kreatinin serum ≥ 1.5mg/dL, težinu ≤60kg.³⁷⁰⁻³⁷⁵ Kratak opis preporuka za prevenciju tromboembolizma kod pacijenata sa simptomatskom SI i paroksimalnim ili upornim/stalnim AF je predstavljen u tabeli preporuka.

Za detalje čitalac može da vidi 2016 ESC uputstvo za AF.³¹⁶

Levi atrialni aparat bi mogao da se uzme u obzir kod pacijenata sa AF kao alternativa za oralni antikoagulant koji je sa visokim rizikom i za tromboembolizam i za krvarenje sa ciljem da se izbegne rizik hemoragije zbog antikoagulacionog rizika.^{381,382}

10.2 Ventrikularna aritmija

Početni menadžment asimptomatske vertikularne aritmije je korekcija abnormalnosti elektrolita, posebno niskog serumskog kalijuma i magnezijuma, povlačenje agenasa koji bi mogli da izazovu aritmije i, kod pacijenata sa HFrEF, optimizacija farmakološke terapije a ACEIs, beta-blokatorima, i MRAs i sakubitril/valsartan, od kojih svi umanjuju rizik od iznenadne smrti.^{174,177,383,384}

Preporuke za prevenciju tromboembolizma kod pacijenata sa simptomatskom SI (NYHA klasa II-IV) i paroksimalnom ili upornom/trajnom AF

Preporuke

Rezultati CHA2DS2-VASc i HAS-BLED su preporučeni alat kod pacijenata sa SI za procenu rizika od tromboembolizma i krvarenja koje se javlja sa oralnim antikoagulansima

Oralni antikoagulansi su preporučeni za sprečavanje tromboembolizma kod pacijenata sa paroksimalnom ili upornom/trajnom AF i CHA2DS2-VASc rezultat ≥ 2, bez kontraindikacija, bez obzira da li se primenjuje strategija za puls ili ritam menadžment (uključujući uspešnu kardioverziju)

NOAC tretman je kontraindikovan kod pacijenata sa mehaničkim zalistkom ili umerenom mitralnom stenozom

Kod pacijenata sa AF od ≥ 48h trajanja ili kad je trajanje AF nepoznato, oralni antikoagulansi su preporučeni u terapijskim dozama za ≥ 3 nedelje pre električne ili farmakološke kardioverzije

Strategija vođena intravenoznim heparinom ili LMWH i TOE preporučena je kod pacijenata koji još nisu bili tretirani antikoagulansima u dozi od ≥ 3 nedelje i zahteva hitnu električnu ili farmakološku kardioverziju za aritmiju koja ugrožava život

Kombinacija oralnog antikoaguansa i antitrombocitnog agensa se ne preporučuje kod pacijenata sa hroničnim (>12 meseci posle akutnog događaja) koronarnim ili drugim arterijskim bolestima zbog visokog rizika za ozbiljno krvarenje. Jedna terapija sa oralnim antikoagulansom je izbor posle 12 meseci

Kod pacijenata sa SI i ne valvularnim AF koji su pogodni za antikoagulaciju na osnovu CHA2DS2-VASc rezultata, NOACs pre nego warfarin treba da se uzme u obzir jer su NOACs udruženi sa nižim rizikom od moždanog udara, intrakranijalne hemoragije, i mortaliteta, što nadmašuje povećan rizik od gastrointestinalne hemoragije

AF=atrial fibrillation; CHA2DS2-VASc= congestivni HF ili leva ventrikularna disfunkcija, Hypertension, starost ≥ 75 (duplirano), Diabetes, Stroke (duplirano)-Vascular disease, starost 65-74, Pol (Ž); HAS-BLED=Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, istorija krvarenja ili predispozicija, Labile international normalized ratio, stariji (> 65), Drugs/alcohol concomitantly (1 poen za svaku); LMWH= niska molekularna težina heparin; NOAC= non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; TOE =transoesophageal echocardiography, ^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReferenca(e) koje podržavaju preporuku

Preporuke za menadžment ventrikularne tahiaritmije za SI

Preporuke

Potencijalni faktori otežavajući/olakšavajući (npr. nizak serumski kalijum/magnezijum, tekuća ishemija) treba da se ot-kriju i poboljšaju kod pacijenata sa ventrikularnom aritmijom

Tretman beta-blokatorima, MRA i sakubitril/valsartan-om umanjuje rizik od iznenadne smrti i preporučen je kod pacijenata sa HFrEF i ventrikularnom aritmijom (kao i za druge pacijenta) (vidi Odeljak 7)

Implantacije ICD ili CRT-D aparata se preporučuje za odabrane pacijente sa HFrEF (vidi Odeljak 8)

Nekoliko strategija treba uzeti u obzir da se smanji povratna simptomatska aritmija kod pacijenata sa ICD (ili onih koji nisu pogodni za ICD), uključujući i pažnju prema faktorima rizika i optimalnom farmakološkom tretmanu za SI, amiodaron, ablacija katetera, i CRT

Rutinska upotreba antiaritmiskih agenasa se ne preporučuje kod pacijenata sa SI i asimptomatskom ventrikularnom aritmijom jer postoji bojazan po pitanju bezbednosti (pogoršanje SIU, pro-aritmija, i smrt)

ACEI =angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB =angiotensin receptor blocker; CRT= cardiac resynchronization therapy; CRT-D =defibrillator with cardiac resynchronization therapy; ICD =implantable cardioverter defibrillator; MRA= mineralocorticoid receptor antagonist, ^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReferenca(e) koje podržavaju preporuku

Klinička relevantnost ishemije miokarda za izazivanje ventrikularne aritmije je neizvesna, iako postoje slučajevi sa aritmijama izazvanim ishemijom. Pokazano je na randomizovanim ispitivanjima da revaskularizacije kod pacijenata sa HFrEF nisu smanjila stopu sveukupnog mortaliteta.^{107,385} čak i u podgrupama pacijenata sa anginom ili ishemijom miokarda,^{115,386} ali dalje analize sugeriraju smanjenje iznenadne smrti.³⁸⁷

Amiodaron (često u kombinaciji sa beta-blokatorima) mogu da se koriste da se spreči simptomatska ventrikularna aritmija, ali može da ima štetne posledice na prognozu posebno kod pacijenata sa teškom SI.^{227,244} Drugi antiaritmiski agensi treba da se izbegavaju.²⁴⁷ Transkateter radiofrekvencije za modifikaciju aritmogeničkog substrata može da smanji broj odgovarajućih ICD praznjenja i može da se koristi da zaustavi aritmisku oluju kod pacijenata sa SI i česte, povratne ventrikularne tahiaritmije i prema tome, treba uzeti u obzir u lečenju kod ovakvih pacijenata. Traženje saveta od članova radne grupe sa ekspertizom u oblasti elektro-fiziologije se preporučuje pacijentima sa refraktornom ventrikularnom aritmijom. Za detalje čitalac može da vidi EHRA uputstvo za ventrikularnu aritmiju i iznenadnu srčanu smrt.²⁶⁰

10.3 Simptomatska bradikardija, pauze i atrio-ventrikularni blok

ESC preporuke za CRT preporučilo je intervenciju kada pauze pređu 6s, čak i kad ovo nije povezano sa simptomima.³⁸⁹ Međutim, ove preporuke su kreirane uglavnom za pacijente bez očigledne miokardijalne disfunkcije, tako da kraći zastoji mogu da zahtevaju intervenciju kod pacijenata sa HFrEF.³²⁹ Ako je elektrokardiografskim pregledom identifikovan zastoj >3s treba razmotriti lekove i sledeće agense prekinuti ili smanjiti dozu počevši sa CCBs za ograničenje-pulsa, zatim amiodaron, digoxin, i ivabradin. Kod pacijenata sa AF redukcija doze beta-blokatora koja omogućava spuštanje dnevног ventrikularnog pulsa na 70-90/min, s obzirom da nedostaju dokazi da beta-blokatori popravljaju rezultat kod pacijenata sa AF.¹⁷⁷ Kod pacijenata sa prekidima u sinus ritmu smanjenje doze beta-blokatora treba da se izbegne osim ako prekidi nisu simptomatski, produženi, ili učestali, u kom slučaju relativna vrednost smanjene doze, isključenje beta-blokatora, i (biventrikularno) podešavanje može da se uzme u obzir. Međutim, nedostaju dokazi za podršku strategiji podešavanja za dozvolu započinjanja ili doziranje terapije beta-blokatorima kod pacijenata sa HFrEF i AV blokom visokog stepena, CRT je prioritet za razliku od RV podešavanja (Odeljak 8.2). Kada je uzrok bradikardije ili prekida bolest sinusnog čvora sa intaktnim AV provođenjem, onda se terapeutska strategija sastoji u tome da se izbegne uvođenje ventrikularne disinhronije iako su dokazi kliničkih ispitivanja koji bi podržali ovo mišljenje eksperata retki. Za druge indikacije podešavanja može da se vidi ESC uputstvo za Podešavanja i CRT.³⁸⁹

Preporuke za lečenje bradiaritmije za SI

Preporuke

Kada se na EKG identificuje zastoj >3s ili ako je bradikardija simptomatska i ventrikularni puls u mirovanju je <50bpm u sinus ritmu ili <60bpm u AF, može da se razmotri da li postoji potreba za ograničavanje pulsa prepisanim lekovima; za pacijente u sinus ritmu doze beta-blokatora treba da se smanje ili da se ukinu samo kao poslednje sredstvo

Za pacijente sa simptomatskim, produženim, ili učestalim pauzama uprkos lekovima za podešavanje limita pulsa, bilo povlačenje beta-blokatora ili podešavanje može da se uzme u obzir kao sledeći korak

Samo podešavanje da se spreči inicijacija ili titracija terapije beta-blokatorima u nedostatku indikacija konvencionalnog podešavanja nije preporučeno

Kod pacijenata sa HFrEF koji zahtevaju podešavanje i koji imaju visok stepen AV bloka, preporučuje se CRT podešavanje pre nego RV

Kod pacijenata sa HFrEF koji zahtevaju podešavanje i koji nemaju visok stepen AV bloka, model podešavanja koji izbegava uvođenje ili pogoršavanje ventrikularne dis-sinhronije treba uzeti u obzir

AF = atrial fibrillation; AV = atrio-ventricular; bpm = otkucaja/minuta; CRT = cardiac resynchronization therapy; ECG = electrocardiogram; RV = right ventricular, ^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReferenca(e) koje podržavaju preporuku

11. Komorbiditeti

11.1 SI i komorbiditeti

Komorbiditet je od velike važnosti za SI (Tabela 11.1) i može da utiče na korišćenje tretmana za SI (npr. možda nije moguće koristiti renin-angiotensin sistem inhibitore kod nekih pacijenata sa ozbiljnom stenozom renalnih arterija) (vidi Odeljak 7). Lekovi koji se koriste za komorbiditet mogu da izazovu pogoršanje stanja SI (npr. NSAIL dat za artritis, neki antikancerogeni lekovi) (vidi Odeljak 7). Tretman komorbiditeta je ključna komponenta holističke nege pacijenata sa SI (vidi Odeljak 14). Mnogim komorbiditetima aktivno upravljavaju specijalisti u ovoj oblasti i oni slede svoja sopstvena uputstva. Ovo uputstvo će identifikovati da prisustvo SI menja način na koji bi se komorbiditet normalno tretirao. Ovo se dešava jer, bilo bezbednost, bilo efikasnost mogu da budu drugačiji u prisustvu SI (ili mogu da budu nepoznati), ili zbog podataka o određenim efektima u SI populaciji bilo korisnih ili štetnih. HFpEF ima veću prevalencu komorbiditeta u poređenju sa HFrEF i mnogo šta od ovoga može da bude instrument u razvoju ovog sindroma.³⁹⁸

11.2 Angina pektoris i koronarna arterijska bolest

11.2.1 Farmakološke mere

Beta-blokatori i kod odabranih pacijenata ivabradin,¹⁸⁰ su efikasni agensi za kontrolu angine kao i bitne komponente HFrEF terapije. Kod HFpEF pacijenata mogu takođe da se koriste za olakšanje kod angine iako nikad nisu bili formalno testirani.³⁹⁹

Trimetazidin je pokazan kao koristan i kao dodatak beta-blokatorima kod pacijenata sa SI i anginom.⁴⁰⁰⁻⁴⁰⁶

Postoje podaci koji ukazuju da može da poboljša NYHA funkcionalni kapacitet, sprovede trajanje i LK funkciju kod pacijenata sa HFrEF.⁴⁰²⁻²⁰⁶ Određeni drugi efikasni antianginozni lekovi su proučavani u znatnom broju HFrEF / LK disfunkcija i pokazali su se bezbednim (npr. amlodipine,²¹⁵⁻⁴⁰⁷ nicorandil,⁴⁰⁸ i nitrati^{183,184,409}). Bezbednost drugih antianginoznih agenasa kod HFrEF, kao što je ranolazine, je nesigurna, dok drugi lekovi, posebno diltiazem i verapamil, se smatraju nebezbednim kod pacijenata sa HFrEF (iako mogu da se koriste za HFrEF).²¹⁴ Dihydropyridine CCBs može da poveća simpatički ton i njihova bezbednost za HFrEF (izuzev amlodipine²¹⁵ i felodipine²¹⁶) i za HFpEF je nesigurna.

11.2.2 Revaskularizacija miokarda

Za indikacije za invazivnu koronarnu angiografiju kod pacijenata sa SI vidi Odeljak 5.8.

Perkutana i hirurška revaskularizacija su kompletni pristupi za olakšanje simptoma angine kod HFpEF, ali da li ove intervencije popravljaju rezultate nije potpuno jasno. ESC uputstvo o revaskularizaciji miokarda preporučuje koronarni arterijski bypass (CABG) za pacijente sa značajnom stenozom glavnog stabla ili ekvivalentom (proksimalna stenoza obe, leve prednje silazne i leve cirkumfleks arterije) za poboljšanje prognoze.^{112,113}

Tabela 11.1 Značaj komorbiditeta kod pacijenata sa SI

1. Ometanje dijagnostičkog SI procesa (npr. HOBP kao potencijalni zbunjujući uzrok dispneje)^{390,391}
2. Pogoršanje simptoma SI i dalje pogoršanje kvaliteta života^{391,392}
3. Doprinos bremenu hospitalizacije i mortaliteta³⁹³ kao glavni uzrok potrebom za rehospitalizaciju kroz 1 i 3 meseca³⁹⁴
4. Može da utiče na tretman za SI (npr. renin-angiotensin sistem inhibitori kontraindikovani kod nekih pacijenata sa stenozom renalnih arterija ili beta-blokatori relativno kontraindikovani kod astme)^{395,396}
5. Osnova dokaza za tretman SI je ograničenja ako je komorbiditet bio većinom faktor isključenja u testiranjima; efikasnost i bezbednost intervencija je, prema tome, često nedostatak u prisustvu komorbiditeta
6. Lekovi korišćeni za tretiranje komorbiditeta mogu da izazovu pogoršanje SI (npr. NSAIL koji se daje za artritis, neki antikancerogeni lekovi)³⁹⁷
7. Interakcija među lekovima koji se koriste za SI i onih za komorbiditet za rezultat ima nisku efikasnost, lošiju bezbednost, i pojavu proprathih efekata (npr. beta-blokatori za HFrEF i beta-agonist za HOBP i astmu)^{391,395,396}

Preporuke za tretman stabilne angine pektoris sa simptomatskim (NYHA klasa II-IV) SI sa redukovanim EF

Preporuke

Korak 1

Beta-blokator (doza bazirana na dokazima ili maksimalno tolerisana) je preporučen kao prioritetna prva linija tretmana za olakšanje tegoba angine zbog povezanih koristi (smanjenje rizika od SI hospitalizacije i od prerane smrti)

Korak 2

Ivabradin treba da se uzme u obzir kao antianginozni lek kod odgovarajućih HFrEF pacijenata (sinus ritam i HR ≥ 70 bpm) u skladu sa preporučenim HFrEF menadžmentom

Korak 3: za dodatno olakšanje simptoma angine – osim za kombinacije koje nisu preporučene

Kratkotrajna oralna ili potkožna doza nitrata treba da se uzme u obzir (efektivan antianginozni tretman, bezbedan za SI)

Dugotrajna oralna ili potkožna doza nitrata treba da se uzme u obzir (efektivan antianginozni tretman, nije ispitivan za SI)

Trimetazidin može da se uzme u obzir kada je angina uporna uprkos tretmanu sa beta-blokatorima (ili alternativom) za olakšanje (efektivan antianginozni tretman, bezbedan za SI)

Amlodipin može da se uzme u obzir za pacijente koji nisu u stanju da tolerišu beta-blokatore za olakšanje (efektivan antianginozni tretman, bezbedan za SI)

Nicorandil može da se uzme u obzir za pacijente koji nisu u stanju da tolerišu beta-blokatore za olakšanje (efektivan antianginozni tretman, bezbedan za SI)

Ranolazine može da se uzme u obzir za pacijente koji nisu u stanju da tolerišu beta-blokatore za olakšanje (efektivan antianginozni tretman, bezbedan za SI)

Korak 4: Miokardijalna revaskularizacija

Miokardijalna revaskularizacija je preporučena kada angina opstaje uprkos tretmanu sa antianginoznim lekovima

Alternative za miokardijalnu revaskularizaciju: kombinacija od ≥ 3 anti-angina leka (od ovih koji su navedeni) može da se uzme u obzir kada angina opstaje uprkos tretmanu sa beta-blokatorima, ivabradinom, i posebnim antianginoznim lekovima (isključujući kombinacije koje nisu preporučene – sledi niže)

Sledeće nije preporučeno:

- Kombinacija bilo kog ivabradina, ranolazina, i nikorandila zbog nepoznatog stepena bezbednosti
- Kombinacija nikorandila i nekog nitrata (zbog nedostatka dodatne efikasnosti)

Diltiazem i verapamil nisu preporučeni zbog njihovog negativnog inotropskog dejstva i rizika od pogoršanja SI

Bpm= otkucaja/minut=om, ^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReferenca(e) koje podržavaju preporuku

Međutim, potrebno je biti svestan nedostatka studija koje uključuju pacijente koji imaju dobro definisanu SI, tako da je ovo uputstvo bazirano na mišljenju eksperata. Na osnovu rezultata STICH studije (koje je isključilo pacijente sa bolešću glavnog stabla i prema klasifikaciji Kanadskogkardiovaskularnog društva(CCS) angina klase III-IV), CABG je preporučen sa pacijentima sa HFrEF, sa opsežim promenama na koronarnim krvnim sudovima CAD (leva prednja silazna arterija ili bolest više sudova), i LVEF $\leq 35\%$ za smanjenje smrti i hospitalizacije zbog kardiovaskularnih uzroka.³⁸⁵ Pacijenti sa $>10\%$ disfunkcionalnog ali radno sposobnog LK miokarda mogu imati koristi od revaskularizacije miokarda (oni sa $\leq 10\%$ imaju manje koristi), iako je ovakav pristup pri izboru pacijenata za revaskularizaciju nepotvrđen. U STICH studiji ni prisustvo viabilnog miokarda ni onih sa ozbiljnim remodelovanjem LK nije bilo opredeljujuće za identifikovanje onih koji imaju korist od CABG u smislu smanjenja mortaliteta.¹¹⁸ Za procenu tehnika koje određujuviabilnost miokarda (vidi Odeljak 5).

Post hoc analize STICH ispitivanja pokazuju da prisustvo izazvane miokardijalne ishemije (radionuklidnim stres testom ili dobutamin stres ehokardiogram) ili angina ne identificuje one sa lošjom prognozom i većom koristi od CABG preko OMT.^{115,386} Međutim, CABG ne popravlja anginu u većoj meri nego što to čini sama medicinska terapija.

Izbor između CABG i PCI treba da bude odluka kardiovaskularnog tima za srce posle pažljive ocene pacijentovog kliničkog statusa i koronarne anatomije, očekivane realizacije i koristi od revaskularizacije, koegzistencije valvularne bolesti i komorbiditetra.

11.3 Kaheksija i sarkopenija (zbog imunokompromitovanosti videti Odeljak 14)

Kaheksija je uopšten proces atrofije koji utiče na sve delove tela (skeletno i mišićno tkivo, masno tkivo (rezerva energije), i koštano tkivo (osteoporozu)). Može da nastupi kod 5-15% pacijenata sa SI naročito onih sa HFrEF i sa naprednjim stadijumom bolesti.⁴¹⁴⁻⁴¹⁶ Ova ozbiljna komplikacija se javlja uz mnogo ozbiljnije simptome i smanjenje funkcionalnog kapaciteta, čestim hospitalizacijama, i smanjenim opstankom. Kaheksija u SI može da bude dijagnostikovana i definisana kao nevoljno needemsko gubljenje težine $\geq 6\%$ od ukupne telesne težine u prvih 6-12 meseci.⁴¹⁴⁻⁴¹⁷ Uzroci su mnogostruki i kod pojedinih pacijenata teško se određuju. Ovo uključuje proinflamatornu imunu aktivaciju, oštećenu ravnotežu kalorija i proteina, rezistentnost na anabolične hormone, smanjena anabolička aktivnost, produžena imobilizacija, i uslovljena fizička neaktivnost, šro sve zajedno karakteriše kataboličku/imboličku neravnotežu.⁴¹⁸ Skeletni mišići propadaju, kada je udruženo sa smanjenom pokretljivošću i simptomima (nazvano sarkopenija ili miopenija) javlja se kod 30-50% pacijenata sa HFrEF.⁴¹⁹ U svom najtežem vidu povezana je sa slabosću i slabim morbiditetom i mortalitetom.⁴²⁰

Potencijalno lečenje može da uključi stimulaciju apetita, fizičke vežbe,¹²⁰ i anaboličke agnese, uključujući testosteron u kombinaciji sa primenom suplemenata u

ishrani i antikataboličkih intervencija, iako nijedna korist nije dokazana, a njihov stepen bezbednosti je nepoznat.⁴²¹

11.4 Kancer

Određeni hemoterapijski agensi mogu da izazovu (ili pogoršaju) LV sistolnu disfunkciju i HF. Do sada najbolje prepoznat je antracyclines (tj.doxurobicin) trastuzumab, i tyrosine kinase inhibitori.^{397,422} Skoriji Cochrane izveštaj navodi da dexaraoxane može da pruži izvesnu kardiozaštitu kod pacijenata koji primaju antrhracycline.⁴²³ Pre i post-ocenjivanje LVEF-a je dostupno kod miokardijalnog strain snimaka i bitno je kod pacijenata koji primaju cardiotoksičnu hemoterapiju, kao što je na drugom mestu detaljno objašnjeno.^{397,422} Stratifikacija rizika za identifikovanje žena sa kancerom dojke, kao rizičnim razvojem za HF tokom terapije sa trastuzumab, su bili definisani na osnovu godina, detalja hemopterapije, osnove kardiovaskularnog statusa, i drugih ko-morbidieta, a mogu da budu od pomoći.⁴²⁴ Hemoterapija treba da se prekine i HFrEF terapija da se nastavi kod pacijenata koji imaju razvoj umerene do oštре LV sistolne disfunkcije. Ako se LV funkcija poboljša, rizici i koristi dalje hemoterapije moraju da se ponovo razmotre.^{397,425,426} Mediastinalna iradijacija može takođe da dovede do različitih dugoročnih kardioloških komplikacija. Kardiološki bio-markeri (NPs i troponini) mogu da se koriste da se identifikuju pacijenti sa višim rizikom od kardiotoksičnosti i mogu da budu od pomoći pri kontroli upotrebe i doza kardiotoksičnih citotoksika (cytotoxics).^{397,425,426}

11.5 Centralni nervni sistem (uključujući depresiju, moždani udar i autonomnu disfunkciju)

Moždani udar i SI često koegzistiraju jer postoji preklapanje faktora rizika. Oni doprinose lošoj prognozi. Moždani udar može da učini brigu o sebi samom težom za SI pacijente. Kod visoko rizičnog cerebrovaskularnog udara postoji balans rizika od terapije antikoagulanata i antitrombocita.

Autonomna disfunkcija je opšta kod HFrEF posebno kod težih formi.⁴²⁷ Kombinacije niskog krvnog pritiska mogu da izazovu nesvesticu i povrede i mogu da utiču na optimalno doziranje beta-blokatora, ACEI, ARB i MRA. Doze diuretika mogu da se smanje kako bi se smanjila posturalna hipotenzija.

Depresija je opšta karakteristika i udružena je sa lošijim kliničkim statusom i lošom prognozom za SI.⁴²⁸⁻⁴³⁰ Sem toga, može da doprinese socijalnoj izolaciji. Rutinski pregledi koji koriste proverene upitnike je dobra praksa. Do sada, Beck Depression Inventory (BDI) i Cardiac Depression Scale su bili formalno vrednovani kao pouzdan alat za procenu depresivnog raspoloženja kod pacijenata sa SI,^{431,432} ali i drugi upitnici su široko korišćeni u ovoj grupi pacijenata (npr. Geriatric Depression Scale, Hamilton Depression Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale).

Psihološke intervencije i farmakološki tretmani su od pomoći kao fizičke vežbe kod pacijenata sa HFrEF i sa depresijom.⁴³³ Kognitivna bihevioralna terapija koja se primenjuje uz standardno lečenje SI pomaže uz strukturiran obrazovni program da se smanji težina depresije,

anksioznost, i simptomi umora, kao i da se popravi socijalno i mentalno funkcionisanje, i kvalitet života u odnosu na SI.

Selektivni inhibitori serotonina sa ponovnim uzimanjem se smatraju bezbednim iako Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial nije potvrdilo veće smanjenje simptoma depresije ili poboljšanje kardiovaskularnog statusa u poređenju sa placebo pacijentima za HFrEF, uz napomenu da ovo istraživanje nije imalo dovoljnu snagu statističkog dokaza.⁴³⁵ Slično tome, escitalopram nije imao efekte ni na depresiju ni na kliničke rezultate tokom 24 meseca praćenja u poređenju sa placebo grupom kod pacijenata sa HFrEF i depresijom. Triciklični antidepresanti bi trebalo da se izbegnu jer mogu da izazovu hipotenziju čime se pogoršava SI i aritmije.^{429,435}

11.6 Diabetes

Poremećaj glikemije i dijabetes su često udruženi sa srčanom slabotu, a dijabetes je povezan sa slabijim funkcionalnim statusom i gorom prognozom. Kod pacijenata sa srčanom slabotu sa smanjnom EF intervencije koje smanjuju morbiditet i mortalitet imaju sličan efekat u prisustvu i u odsustvu dijabetesa.³²⁰ Na primer, beta blokatori poboljšavaju ishod slično, nezavisno da li su pacijenti dijabetičari ili ne, iako različiti beta blokatori mogu da imaju različite efekte na nivo glikemije.⁴³⁶

Da li stroga kontrola glikemije menja rizik od kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa srčanom slabotu nije izvesno.⁴³⁷ Među pacijentima sa srčanom slabotu koji nisu lečeni zbog dijabetesa više vrednosti HbA1c su povezane sa većim rizikom od kardiovaskularnih događaja,^{438,439} ali to ne mora da bude slučaj kada se terapija dijabetesa započne.⁴³⁹

Kod pacijenata sa dijabetesom i srčanom slabotu, kontrola glikemije treba da bude implementirana postepeno i umereno, dajući prednost onim lekovima, kao što je Metformin, koji su se pokazali bezbednim i efikasnim. Nasuprot ranijim uverenjima, Metformin je bezbedan kod pacijenata sa srčanom slabotu sa redukovanim EF, i treba da bude lek izbora kod pacijenata sa srčanom slabotu,^{440,441} ali je kontraindikovan kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne ili jetrine funkcije zbog rizika od laktičke acidoze.

Insulin je neophodan kod pacijenata sa dijabetesom tip 1 i za lečenje simptomatske hiperglikemije kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 i iscrpljenim kapacitetom beta ćelija pankreasnih ostrvaca. Međutim, insulin je moćan hormon koji dovodi do retencije natrijuma, i kada se kombinuje sa smanjenjem glikozurije, može pogoršati retenciju vode koja vodi ka pogoršanju srčane slabosti. Derivati sulfonilureje su takođe povezani sa povećanim rizikom od pogoršanja srčane slabosti i treba ih upotrebljavati sa oprezom.

Tiazolidinedioni (glitazoni) uzrokuju retenciju natrijuma i vode i povećavaju rizik od pogoršanja srčane slabosti i hospitalizacija, te nisu preporučeni kod pacijenata sa srčanom slabotu.^{209, 210} Inhibitori dipeptidilpeptidaze-4 (DPP4I, gliptini) koji povećavaju sekreciju inkretina i time stimulišu oslobođanje insulina i dugodelujući glukagonu slični peptid 1 (GLP-1) receptor agonisti koji se ponašaju

kao inkretin mimetici, poboljšavaju vrednosti glikemije, ali ne smanjuju i mogu povećati rizik od kardiovaskularnih događaja i pogoršanja srčane slabosti.^{320,442,443} Nema podataka o bezbednosti gliptina i GLP-1 analoga kod pacijenata sa srčanom slabotu.

Skorije, Empagliflozin, inhibitor natrijum-glukoza ko-transportera 2, je smanjio hospitalizacije zbog srčane slabosti i mortalitet, ali nije incidencu infarkta miokarda i cerebrovaskularnog insulta kod pacijenata sa dijabetesom i povećanim kardiovaskularnim rizikom, od kojih su neki imali srčanu slabost.¹³⁰ U odsustvu drugih studija sa lekovima iz ove grupe, rezultati postignuti sa Empagliflozinom se ne mogu smatrati kao dokaz efekata cele grupe.

Kako poremećaj glikemije napreduje, način regulacije glikemije treba uskladiti sa kardiovaskularnim statusom, i ako novi antidiabetesni lekovi treba da budu propisani, onda ih mora odobriti tim za srčanu slabost.

11.7 Erektilna disfunkcija

Erektilna disfunkcija je česta i važna komponenta kvaliteta života muškaraca sa srčanom slabotu.^{444,445} Njen tretman traga da uključi optimalan tretman osnovnih kardiovaskularnih bolesti i drugih pridruženih komorbiditeta (npr dijabetesa) i poboljšanje anksioznosti i simptoma depresije. Neki lekovi primenjeni u lečenju srčane slabosti (npr tiazidni diuretici, spironolakton, beta blokatori) mogu pogoršati erektilnu disfunkciju.^{444,445} Pokazano je da inhibitori fosfodiesteraze tip 5 (PDE5I) imaju povoljne hemodinamske i efekte koji sprečavaju remodelovanje i da poboljšavaju kapacitet za fizičko vežbanje i kvalitet života pacijenata sa srčanom slabotu sa redukovanim EF,^{446,447} ali su kontraindikovani kod pacijenata koji uzimaju nitrati.

11.8 Giht i artritis

Hiperurikemija i giht su česti kod pacijenata sa srčanom slabotu i mogu biti uzrokani ili pogoršani diuretskom terapijom. Hiperurikemija je udružena sa gorom prognozom kod pacijenata sa srčanom slabotu sa redukovanim EF.⁴⁴⁸ Akuelni vodiči Evropske lige protiv reumatizma (eng. European League Against Reumatism, EULAR) za terapiju gihta preporučuju terapiju za smanjenje urikemije (eng. urate-lowering therapy,ULT) kod pacijenata sa ponavljanim crvenilom, artropatijom, tofima ili radiografskim promenama u gihtu sa ciljem da održe serumski nivo urata ispod tačke zasićenja mononatrijum urata (<357 µmol/L, <6 mg/dL).⁴⁴⁹

Inhibitori ksantin oksidaze (Alopurinol, Oksipurinol) mogu biti korišćeni u prevenciji gihta, iako njihova bezbednost kod pacijenata sa srčanom slabotu sa redukovanim EF nije izvesna.⁴⁵⁰ Ataci gihta su bolje tretirani Kolhicingom nego NSAIL (iako Kolhicing ne treba koristiti kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije i može izazvati dijareju). Intraartikularni kortikosteroidi su alternativa kod monoartikularnog gihta, ali sistemski kortikosteroidi izazivaju retenciju natrijuma i tečnosti.

Artritis je čest komorbiditet i uobičajen uzrok samostalnog uzimanja ili propisivanja lekova koji mogu pogoršati bubrežnu funkciju i srčanu slabost, posebno NSAIL.

Reumatoидни артрит је повезан са повећаним ризиком за срчану slabост са очуваном EF. Безбедност лекова који се уobičajено дaju pacijentima са reumatoidним артритом ради модификovanja тока болести nije испитана код pacijenata са срчаном slabошћу.

11.9 Hipokalemija и hiperkalemija

I hipokalemija и hiperkalemija су повезане са срчаном slabошћу и многим лековима који се користе у терапији срчане slabosti.⁴⁵¹ Obe могу погоршати ventrikуларне aritmije.

Diuretici Henleove petlje и tiazidni diuretici сmanjuju serumski kalijum, dok ACEI, ARB, MRA могу пovećati serumski kalijum. Amilorid и Triameteren se понекад користе као adjuvantni diuretici код rezistentnih edema и radi prevencije hipokalemije. Tretman hipokalemije укључује kalijumom bogatu dijetу или propisivanje suplemenata kalijuma.

Tretman akutне hiperkalemije (>6 mmol/L) може захтевати kratkotrajan prekid лекова који доводе до retencije kalijuma i RAAS (renin-angiotenzin-aldosteron sistem) inhibitora, али то треба да буде minimalno, а RAAS inhibitori треба да буду опрезно поново уведенi u terapiju што је ranije могуће uz praćenje vrednosti kalijuma. U revijalnom članaku (Cochrane)⁴⁵² nisu ponuđeni studijski dokazi značajnog побољшања ishoda kod pacijenata koji su tretirani urgentnim terapijskim režимом за hiperkalemiju. Dva nova nosача kalijuma (Patromer i Natrijum Zirkonijum Ciklosilikat) trenутно су у

postupku dobijanja dozvole regulatornih tela.^{453,454} Inicijalni rezultati код pacijenata са срчаном slabошћу су доступни и потврђују ефикасност ових лекова у redukovaniju serumskog kalijuma⁴⁵⁵ i prevenciji ponavljanih hiperkalemija код pacijenata са срчаном slabошћу и хроничном bubrežnom slabошћу у kontekstu tretmana RAAS inhibitorima.⁴⁵⁶

11.10 Hiperlipidemija

Povišene vrednosti LDL holesterola нису честе код pacijenata са срчаном slabошћу са redukovanim EF; pacijenti са узnapredovalom срчаном slabошћу са redukovanim EF обично имају ниске vrednosti LDL holestrola, што је повезано са гором прогнозом. Показано је у два velika randomizovana клиничка испитивања да Rosuvastatin не снижава primarni kompozitni mortalitet/morbidity ishod код pacijenata са срчаном slabошћу са или без ishemijske болести srca, али да takođe ne povećava rizik i može uticati na smanjenje hospitalizacija.^{205,457} Dakle nema dokaza који препоручују започињање терапије statinima код većine pacijenata са срчаном slabошћу. Ipak код pacijenata који već uzimaju statin zbog koronarne болести nastavak терапије може бити razmotren.

11.11 Hipertenzija

Hipertenzija је повезана са повећаним ризиком за nastanak срчане slabosti; antihipertenzivna терапија upadljivo сmanjuje incidencu сrчane slabost (sa izuzetkom alfa blokatora који су manje ефикасни од осталих an-

Preporuke za lečenje hipertenzije kod pacijenata sa simptomatskom (NYHA klasa II-IV) srčanom slabошћу sa redukovanim EF

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Reference ^c
Korak 1			
ACEI (или ARB), beta blokator или MRA (или комбинација) су препоручени као прва, друга и трећа линија терапије, респективно, zbog svojih udruženih користи код pacijenata са срчаном slabошћу са redukovanim EF (smanjuje rizik за смрт и hospitalizaciju zbog сrчane slabosti). Oni су takođe bezбедни код pacijenata са срчаном очуваном са redukovanim EF.	I	A	2, 164, 165, 167, 168, 171-174, 182, 461-463
Korak 2			
Tijazidni diuretik (или ако је pacijent bio tretiran tijazidnim diuretikom, prebacivanje на diuretik Henleove petlje) je препоручен за redukciju krvnog pritiska када hipertenzija perzistира не зависно од tretmana комбинацијом ACEI (или алтернативно ARB, али не zajedno са ACEI), beta blokatora и MRA.	I	C	
Korak 3			
Amlodipin или Hidralazin су препоручени за redukciju krvnog pritiska када hipertenzija perzistira не зависно од tretmana комбинацијом ACEI (или алтернативно ARB, али не zajedno са ACEI), beta blokatora, MRA и duretika.	I	A	183, 184, 215, 409
Felodipin треба бити разметрен за redukciju krvnog pritiska када hipertenzija perzistира не зависно од tretmana комбинацијом ACEI (или алтернативно ARB, али не zajедно са ACEI), beta blokatora, MRA и duretika.	IIa	B	216
Moksonidin nije препоручен за redukciju krvnog pritiska zbog проблема безбедности код pacijenata са срчаном slabошћу са redukovanim EF (пovećан mortalitet).	III	B	460
Alfa blokatori нису препоручени за redukciju krvnog pritiska zbog проблема безбедности код pacijenata са срчаном slabошћу са redukovanim EF (neurohormonalna aktivacija, retencija tečnosti, погорšanje сrчane slabosti).	III	A	458, 464, 465
Diltiazem и Verapamil нису препоручени за redukciju krvnog pritiska zbog проблема безбедности код pacijenata са срчаном slabошћу са redukovanim EF zbog svog negativnog inotropnog еfekta и rizika od погорšања сrчane slabosti.	III	C	214

NYHA = Njujoško udruženje kardiologa (od eng. New York Heart Association); EF = ejekciona frakcija; ACEI = inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima; ARB = blokatori angiotenzinskih receptora; MRA = antagonisti mineralokortikoidnih receptora. ^aKlasa preporuka. ^bNivo dokaza. ^cReference koje подржавају preporuke.

tihipertenziva u prevenciji).⁴⁵⁸ Nedavna prospективна когортна студија у популацији pacijenata са incidentom srčanom slabошћу је показала да су виши sistолни, дижастолни и пулси притисак при постavljanju дијагнозе повезани са вишом стопом неžелених ефеката, што надалje подржава значај оптималне контроле крвног притиска у овој популацији.⁴⁵⁹ Контрола крвног притиска је елемент холистичког приступа у терапији pacijenata са srčanom slabошћу.

Negativни inotropни CCB (Diltiazem, Verapamil) не би требало да буду коришћени у терапији хипертензије код pacijenata са srčanom slabошћу са redukovаним EF (али се верује да су безбедни код pacijenata са srčanom slabошћу са očuvаним EF), а Moksonidin би требало да буде избегнут код pacijenata са srčanom slabошћу са reduкованим EF, како он повећава mortalitet pacijanata у jedном randomizovanom клиничком испитивању.⁴⁶⁰ Ако крвни притисак nije адекватно контролисан upotreбом ACEI (или ARB), beta блокатора, MRA и diureтика, Hidralazin и Amlodipin²¹⁵ (или Felodipin²¹⁶) су dodatni antihipertenzivni лекови који су доказано безбедни код pacijenata са srčanom slabошћу. Ciljane вредности крвног притиска препоручене у водицима за хипертензију³¹⁷ су применљиве код pacijenata са srčanom slabошћу. Неконтролисана хипертензија је веома ретка код pacijenata са srčanom slabошћу са reduкованим EF под претпоставком да су оптимално лечени zbog srčane slabosti. Nasuprot tome, лечење хипертензије је важан проблем код pacijenata са srčanom slabошћу са očuvаним EF. Kod pacijenata са akutnom srčanom slabошћу, intravenska примена nitrата (или Natrijum-Nitroprusida) је препоручена за снијавање крвног притиска (види Одељак 12).

11.12 Deficit gvožđa i anemija

Deficit gvožђа је чест у srčanoj slabosti као и у другим хроничним болестима и може водити у анемију и/или disфункцију skeletnih mišića bez anemije.⁴⁶⁶ Unutar populације pacijenata са srčanom slabошћу deficit gvožђа је повезан са гором прогнозом.^{467,468} Intravenska suplementacija gvožђа је испитивана у два randomizovana клиничка испитивања код pacijenata са srčanom slabошћу и deficitom gvožђа (serum feritin <100 µg/L или feritin od 100 µg/L до 299 µg/L и saturacija transferina <20%)^{469, 470} sa ili bez anemije. Показано је да intravenska примена Ferric-Karboksimaltoze (eng. ferric carboxymaltose, FCM) побољшава ukupnu самопрочену pacijenta, kvalitet života и NYHA класу (током 6 месеци) у FAIR-HF студији⁴⁶⁹ код pacijenata са и без анемије са srčanom slabошћу,⁴⁷¹ а у CONFIRM-HF студији⁴⁷⁰ intravenska suplementacija gvožђа смањује ризик за hospitalизацију zbog srčane slabosti kod pacijenata са deficitom gvožђа и srčanom slabошћу са redukovаним EF. Meta-analiza intravenske suplementacije gvožђа код pacijenata са srčanom slabошћу са redukovаним EF и deficitom gvožђа tokom do 52 недеље показала је смањеној стопи hospitalizације и побољшање симптома srčane slabosti, kapaciteta за физичко вежбање и kvaliteta života.⁴⁷² Tretman sa FCM може dakle da rezultira održивим побољшањем функционалног kapaciteta, simptoma i kvaliteta života. Tretman je takođe bio povezan sa značajном redukcijom hospitalizација zbog pogoršanja srčane slabosti. Mortalitet i incidenca neželjenih догађаја је била слична. Ниједно испитивање intravenske suplementacije gvožђа nije било адекватно дизајнирано да testира ефекте на главне ishode

Preporuke za lečenje drugih komorbiditeta kod pacijenata са srčanom slabошћу

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Reference ^c
Deficit gvožђа			
Intravenska примена FCM (eng. ferric carboxymaltose, FCM) треба да буде размотрена код симptomatskih pacijenata са srčanom slabошћу са redukovаним EF и deficitom gvožђа (serum feritin <100 µg/L или feritin od 100 µg/L до 299 µg/L и saturacija transferina <20%) sa ciljem да ublaži симптоме srčane slabости и побољша капацитет за физичко вежбање и kvalitet života.	IIa	A	469, 470
Dijabetes			
Metformin треба да буде размотрен као прва линија терапије за контролу гликемије код pacijenata са dijabetesom i srčanom slabошћу, осим ако nije kontraindикован.	IIa	C	

EF = ejekciona frakcija. ^a Klasa preporuka. ^b Nivo dokaza. ^c Reference koje podržавају preporuke.

Tretmani koji nisu препоручени за lečenje drugih komorbiditeta код pacijenata са srčanom slabошћу

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Reference ^c
Apnea u spavanju (eng. sleep apnoea)			
Adaptirajuća servo ventilacija (eng. adaptive servo-ventilation) nije препоручена код pacijenata са srčanom slabошћу са redukovаним EF и prevashodno centralnom apnejom u spavanju (eng. central sleep apnea) zbog повећања ukupnog i kardiovaskularnog mortalитета.	III	B	473
Dijabetes			
Tiazolidinedioni (glitazoni) нису препоручени код pacijenata са srčanom slabошћу, како повећавају ризик за pogoršање srčane slabости и hospitalizацију zbog srčane slabости.	III	A	209, 210
Artritis			
NSAIL и COX-2 inhibitori нису препоручени код pacijenata са srčanom slabошћу, како повећавају ризик за pogoršање srčane slabости и hospitalizацију zbog srčane slabости.	III	B	211-213

EF = ejekciona frakcija; NSAIL = nesteroidni antiinflamatorni лекови; COX-2 = ciklooksigenaza 2. ^aKlasa preporuka. ^bNivo dokaza.

^cReference koje podržавају preporuke.

ili da odvojeno procenjuje efekte kod pacijenata sa i bez anemije. Efekti tretmana deficit gvožđa kod pacijenata sa očuvanom ili sa umereno redukovanim EF i dugoročna bezbednost terapije gvožđem kako kod pacijenata sa srčanom slabotu sa redukovanim, umereno redukovanim ili očuvanim EF je nepoznata. Bezbednost intravenske suplementacije gvožđa je nepoznata kod pacijenata sa srčanom slabotu i hemoglobinom $>15 \text{ g/dL}$.^{469, 470} Pacijenti sa deficitom gvožđa treba da budu testirani za svaki potencijalno lečivi/reverzibilni uzrok (npr gastro-intestinalno krvarenje).

Anemija (definisana kao koncentracija hemoglobina $<13.0 \text{ g/dL}$ kod muškaraca i $<12.0 \text{ g/dL}$ kod žena) je česta u srčanoj slabosti, posebno kod hospitalizovanih pacijenata. Češća je kod žena, u starijoj životnoj dobi i kod pacijenata sa bubrežnom slabotu i povezana je sa uznapredovalim remodelovanjem miokarda, inflamacijom i opterećenjem volumenom.⁴⁷⁴ Anemija je povezana sa uznapredovalim simptomima, gorim funkcionalnim statusom, većim rizikom za hospitalizaciju zbog srčane slabosti i sniženim preživljavanjem. Dijagnoza osnovnog uzroka kod svakog pacijenta sa anemijom je indikovana (npr oklutno krvarenje, deficit gvožđa, deficit vitamina B12/folata, krvne diskrazije), iako kod mnogih pacijenata specifičan uzrok nije pronađen. Eritropoetin-stimulirajući agens Darbepoetin Alfa ne poboljšava kliničke ishode kod pacijenata sa srčanom slabotu sa redukovanim EF sa blagom do umerenom anemijom, ali vodi povećanju tromboembolijskih događaja stoga nije preporučen.⁴⁷⁵

11.13 Poremećaj funkcije bubrega (uključujući hroničnu bubrežnu slabost, akutnu bubrežnu slabost, kardio-renalni sindrom, opstrukciju prostate)

Srčana slabost i hronična bubrežna slabost često koegsitriraju, imaju zajedničke faktore rizika (dijabetes, hipertenzija, hiperlipidemija) i međusobno utiču na goru prognozu.^{476, 477} Hronična bubrežna slabost se obično definiše kao eGFR $<60 \text{ ml/h/1,73 m}^2$ i/ili prisustvo albuminurije (visoka 30-300 ili veoma visoka $>300 \text{ mg albumina/1 g kreatinina u urinu}$). Pacijenti sa teškom hroničnom bubrežnom slabotu (eGFR $<30 \text{ ml/h/1,73 m}^2$) su sistematski isključivani iz randomizovanih kliničkih ispitivanja i stoga postoji nedostatak na dokazima zasnovanog lečenja za ove pacijente.

Termin pogoršanje funkcije bubrega (*eng. worsening renal function, WRF*) se koristi da označi povećanje serumske koncentracije kreatinina, obično za $>26,5 \mu\text{mol/L}$ ($0,3 \text{ mg/dL}$) i/ili povećanje od 25% ili 20% pad u GFR. Važnost ovih naizgled malih promena je u tome što su česte, one ukazuju na razvoj i napredak hronične bubrežne slabosti⁴⁷⁸ i, kao posledicu, mogu dovesti do pogoršanja srčane slabosti. Povećanje kreatinina tokom hospitalizacije zbog akutne srčane slabosti nije uvek od kliničkog značaja, naročito kada je praćeno adekvatnom dekongestijom, diurezom i hemokoncentracijom.⁴⁷⁹

Značajno povećanje serumske koncentracije kreatinina, nazvano akutna bubrežna slabost (*eng. acute kidney injury, AKI*), je relativno retko u srčanoj insuficijenci i verovatno je povezano sa kombinacijom direktske

terapije sa drugim potencijalno nefrotoksičnim lekovima kao što su neki antibiotici (Gentamicin i Trimetoprim), kontrastom, ACEI, ARB, NSAIL, itd. Od značaja je da se neki od ovih lekova mogu akumulirati ako se izlučuju putem bubrega. U srčanoj slabosti pogoršanje bubrežne funkcije je relativno često posebno prilikom započinjanja i povećanja doze lekova iz grupe RAAS inhibitora. Uprkos činjenici da RAAS inhibitori mogu često da smanje GFR kod pacijenata sa srčanom slabotu, ovo smanjenje je obično malo i ne bi tebalо da vodi prekidu tretmana, osim ako smanjenje nije značajno, kako je korist od tretmana kod ovih pacijenata uglavnom održava.⁴⁸⁰ Kada se pojavi značajno povećanje serumske koncentracije kreatinina treba voditi računa da se pacijent temeljno ispita, a ispitivanje treba da uključi procenu moguće stene renalne arterije, ekscesivnu hiper- ili hipovolemiju, prateću terapiju, hipokalemiju koja se često podudara sa pogoršanjem bubrežne funkcije.

Diuretici, posebno tiazidni, ali takođe i diuretici Henleove petlje, mogu biti manje efikasni kod pacijenata sa veoma niskom GFR, i ako se koriste, treba da budu adekvatno dozirani (više doze da bi se postigli slični efekti). Lekovi koji se izlučuju putem bubrega (npr Digoksin, insulin, niskomolekularni heparin) mogu se akumulirati u pacijentima sa bubrežnim popuštanjem i mogu zahtevati adaptaciju doze ako se bubrežna funkcija pogoršava. Pacijenti sa srčanom slabotu i koronarnom ili perifernom okluzivnom arterijskom bolestu su u riziku za akutnu bubrežnu slabost kada su podvrgnuti kontrastnoj angiografiji - kontrastom indukovana akutna bubrežna slabost (*eng. contrast-induced acute kidney injury, CI-AKI*). Poremećaj bubrežne funkcije i pogoršanje bubrežne funkcije su dalje diskutovani u odeljku o akutnoj srčanoj slabosti (vidi Odeljak 12).

Opstrukcija prostate je česta kod starijih muškaraca i može da ometa bubrežnu funkciju; stoga treba da bude isključena kod muškaraca sa srčanom slabotu i pogoršanjem bubrežne funkcije. Alfa blokatori uzrokuju hipotenziju i retenciju natrijuma i vode i ne moraju biti bezbedni kod pacijenata sa srčanom slabotu sa redukovanim EF.^{458, 464, 465} Iz ovih razloga, 5-α-reduktaza inhibitori su obično prioritetni u medikamentnom tretmanu opstrukcije prostate kod pacijenata sa srčanom slabotu.

11.14 Bolest pluća (uključujući astmu i hroničnu opstruktivnu bolest pluća)

Dijagnoza hronične opstruktivne bolesti pluća i astme može biti otežana kod pacijenata sa srčanom slabotu, zbog preklapanja simptoma i znakova, ali takođe i interpretacije spirometrije, posebno kod pacijenata sa srčanom slabotu sa očuvanom EF.^{48, 49, 391} Hronična opstruktivna bolest pluća (i astma) kod pacijenata sa srčanom slabotu može biti često pogrešno dijagnostikovana.⁴⁸¹ Spirometrija može biti učinjena tek kada su pacijenti stabilni i euvolemični najkraće 3 meseca da bi se izbegli pridruženi efekti pulmonarne kongestije koja izaziva eksternu opstrukciju alveola i bronhiola.⁴⁸² I pravilno i ne-pravilno postavljena dijagnoza hronične opstruktivne bolesti pluća je povezana sa slabijim funkcionalnim statusom i lošijom prognozom pacijenata sa srčanom slabotu sa redukovanim EF.

Beta blokatori su samo relativno kontraindikovani kod pacijenata sa astmom, ne i kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, iako selektivniji beta 1 receptor bolkatori (npr Bisoprolol, Metoprolol Sukcinat ili Nebivolol) su prioritetni.^{48,49,381} Kontraindikacija za beta blokatore u astmi, kao što se insistira u farmaceutskim brošurama, je zasnovana na malim serijama slučajeva objavljenim osamdesetih i kasnije devedesetih godina prošlog veka kod mlađih pacijenata sa teškom astmom sa veoma visokim inicijalnim dozama. U kliničkoj praksi, započinjanje terapije sa niskim dozama kardioselektivnih beta blokatora u kombinaciji sa intenzivnim praćenjem znakova opstrukcije disajnih puteva (vizing, kratak dah, trajanje ekspirijuma) dozvoljava upotrebu jako efikasnih beta blokatora kod pacijenata sa srčanom slabošću sa redukovanim EF, posebno kod starijih pacijenata kod kojih je prava teška astma retka. Dakle, prema 2015 Gl-Na izveštaju,^{395,396} astma nije apsolutna kontraindikacija, ali ovi lekovi mogu biti korišeni samo sa intenzivnim praćenjem doktora specijaliste uz procenu koristi i potencijalne štete od njihove upotrebe. Dugotrajna bezbednost kardioaktivnih inhalacionih plućnih agenasa je nepouzdana i neophodnost njihove upotrebe kod pacijenata sa srčanom slabošću sa redukovanim EF treba da bude ponovo razmotrena, posebno što su njihovi efekti u lečenju pacijenata sa astmom i hroničnom opstruktivnom bolesti pluća samo simptomatski bez jasnih uticaja na mortalitet. Upotreba oralnih kortikosteroida može izazvati retenciju natrijuma i vode koja potencijalno vodi pogoršanju srčane slabosti, ali nije verovatno da inhalacioni kortikosteroidi mogu imati takve efekte. Plućna hipertenzija može komplikovati tešku dugotrajnu hroničnu opstruktivnu bolest pluća, što rezultira desnostranom srčanom slabošću i simptomima kongestije. Neinvazivna ventilacija, kao dodatak konvencionalnoj terapiji, poboljšava ishod pacijenata sa akutnom respiratornom insuficijencijom zbog pogoršanja hiperkapnije u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća ili srčanoj slabosti sa akutnim edemom pluća.

11.15 Gojaznost

Gojaznost je faktor rizika za srčanu slabost¹⁴¹ i otežava dijagnostičke postupke zato što može izazivati dispneju, intoleranciju napora i otoke članaka, i može komplikovati ehokardiografsku dijagnostiku nemogućnošću postizanja optimalnog kvaliteta. Gojazne osobe takođe imaju smanjene nivoje natriuretskog peptida.⁶² Gjojaznost je češća kod pacijenata sa srčanom slabošću sa očuvanom nego kod pacijenata sa srčanom slabošću sa redukovanim EF, iako je moguće neadekvatnom dijagnozom objasniti makar deo razlike u prevalenci. Iako je gojaznost nezavisni faktor rizika za razvoj srčane slabosti, kada je jednom dijagnostikovana srčana slabost, dobro je poznato da je gojaznost povezana sa nižim mortalitetom u širokom opsegu indeksa telesne mase (videti i kaheksiju u Odeljku 11.3) – takozvani paradoks gojaznosti koji se viđa i kod drugih hroničnih bolesti.^{414, 416} Gjojaznost treba da bude tretirana kao što je preporučeno u ESC vodičima za prevenciju kardiovaskularnih bolesti,⁴⁸³ ako je cilj prevencija razvoja srčane slabosti u budućno-

sti. Međutim, ove preporuke se ne odnose na pacijente sa srčanom slabošću kod kojih viši indeks telesne mase nije štetan, i, takođe je često preporučen za poboljšanje simptoma i kontrolu faktora rizika, za gubitak mase nikad nije u prospektivnim studijama pokazano da li koristan i bezbedan kod pacijenata sa srčanom slabošću sa redukovanim EF. Pojava gubitka telesne mase kod pacijenata sa srčanom slabošću povezana je sa višim mortalitetom i morbiditetom, gorim statusom simptoma i slabijim kvalitetom života. Kod pacijenata sa srčanom slabošću sa umerenom gojaznošću (indeks telesne mase $<35 \text{ kg/m}^2$) gubitak težine nije preporučen. Kod teške gojaznosti (indeks telesne mase $35\text{--}45 \text{ kg/m}^2$) gubitak težine može biti razmotren radi poboljšanja simptoma i kapaciteta za fizičko vežbanje.

11.16 Poremećaj spavanja i poremećaj disanja tokom spavanja

Poremećaj disanja tokom spavanja se javlja u više od jedne trećine pacijenata sa srčanom slabošću,⁴⁸⁴ a prevalenca je veća kod pacijenata sa akutnom srčanom slabošću.⁴⁸⁵ Najčešći tipovi su: centralna apneja u spavanju (eng. *central sleep apnoea, CSA*) slična Cheyne Stokesovom disanju (eng. *Cheyne Stokes respiration, CSR*), opstruktivna apneja u spavanju (obstructive sleep apnoea, OSA), i mešoviti poremećaj. Ostali uzroci poremećaja spavanja obuhvataju anksioznost, depresiju, dekubituse, paroksizmalnu noćnu kongestiju (ortopneja, pakosizmalnu noćnu dispneju) i diuretska terapija koja uzrokuje noćno mokrenje. Razmatranje poremećaja spavanja (uključujući ispitivanje partnera) je deo holističkog pristupa pacijentima sa srčanom slabošću (vidi Odeljak 14). Za CSA i OSA je pokazano da su povezane sa gorom prognozom pacijenata sa srčanom slabošću.^{485, 486} OSA je povezana sa povećanim rizikom od incidentne srčane slabosti kod muškaraca.⁴⁸⁷ CSA je najčešći poremećaj disanja tokom spavanja kod pacijenata sa srčanom slabošću sa redukovanim EF, a sa srčanom slabost sa redukovanim EF je najčešći uzrok CSA, tako da su ovi poremećaji blisko povezani. Skrining, dijagnostika i lečenje OSA je detaljno opisana na drugom mestu.^{484, 488} Dijagnostika obično zahteva noćnu polisomnografiju, takođe, razvijena je napredna oprema za testiranja u kućnim uslovima koja omogućava diferenciranje tipa apneje u spavanju.

Noćna suplementacija kiseonikom, kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima (eng. *continuous positive airway pressure, CPAP*), naizmenični pozitivni pritisak u disajnim putevima (eng. *bi-level positive airway pressure, BiPAP*), i adaptirajuća servo-ventilacija (eng. *adaptive servo-ventilation, ASV*) može biti razmotrena za lečenje noćne hipoksemije kod OSI kao što je preporučeno u vodičima.^{489, 490} Apneja/hipopneja indeks preko 30 na sat može biti tretirana upotrebom CPAP, BiPAP, ASV i noćnom suplementacijom kiseonika za koje je pokazano da su efikasni u ovom pogledu. Ipak treba imati u vidu da ni za jednu od ovih intervencija nije pokazano u prospektivnim studijama da koristi pacijentima sa srčanom slabošću sa redukovanim EF.

Za CPAP kod CSA povezanom sa srčanom slabošću je pokazano da redukuje frekvencu epizoda apneje i hipo-

pneje i poboljšava LVEF i distancu na 6MWT, ali ne poboljšava prognozu ili stopu hospitalizacija zbog srčane slabosti.⁴⁹¹

Nedavno objavljena SERVE-HF⁴⁷³ studija pokazuje da upotreba ASV kod pacijenata sa srčanom slabotiću sa redukovanim EF i pretežno CSA nema efekata na kompozitni primarni ishod (ukupnog mortaliteta, životnospasavajuće kardiovaskularne intervencije, npr transplantacija srca, implantacija VAD, reanimacija nakon iznenadnog srčanog zastoja ili adekvatan životnospasavajući elektrošok, ili neplanirana hospitalizacija zbog srčane slabosti), ali mnogo značajnije, vodi povećanju mortaliteta zbog svakog i zbog kardiovaskularnog uzroka. Dakle ASV nije preporučena kod pacijenata sa srčanom slabotiću sa redukovanim EF i pretežno CSA.

Bezbednost i efikasnost različitih pristupa u lečenju CSA kod pacijenata sa srčanom slabotiću sa redukovanim EF, kao što su implantabilna stimulacija freničkog nerva^{219,220,492} trenutno je u fazi kliničkog ispitivanja i možda će zahtevati dodatne dugotrajne studije.

11.17 Valvularna srčana bolest

Valvularna srčana bolest može uzrokovati ili pogoršati srčanu slabost. Ovaj odeljak ukratko apostrofira probleme posebno značajne za srčanu slabost, a čitalac se upućuje na skorašnje vodiče za valvularnu bolest za više informacija.^{493,494}

Pacijenti sa srčanom slabotiću i pratećom valvularnom bolesu čine visokorizičnu populaciju. Prema tome, čitav proces odlučivanja kroz složenu procenu odnosa koristi i potencijalnog rizika različitih strategija lečenja treba da uključi multidisciplinarni tim posebno stručnjake za valvularne srčane bolesti, stručnjake za srčanu slabost, kardiohirurge, interventne kardiologe koji se bave stukturnim bolestima srca ukoliko se interventni pristup razmatra, stručnjake za imidžing, anesteziologe, i ako su potrebni specijalisti opšte prkase, gerijatre, ili intenziviste. Ovo posebno može koristiti pacijentima sa srčanom slabotiću koji se razmatraju za hirurgiju, transkateretsku zamenu aortne valvule, transkateretsku intervenciju na mitralnoj valvuli.

Svi pacijenti treba da budu na optimalnoj medikamentnoj terapiji. Kod onih sa srčanom slabotiću sa redukovanim EF medikamentne terapije treba da bude planirana u skladu sa ranije opisanim algoritmom (za detalje vidi Odeljak 7). Mora se voditi računa kod upotrebe vazodilatatora (ACEI, ARB, CCB, Hidralazin, nitrati) kod pacijenata sa teškom aortnom stenozom da ne bi izazvali hipotenziju.

11.17.1 Aortna stenoza

Glavni probem kod pacijenata sa teškom aortom stenozom i redukovanim LVEF je entitet aortne stenoze sa „niskim protokom, niskim gradijentom“ (površina valvule <1 cm², LVEF <40%, srednji gradijent pritiska <40 mmHg). Kod ovakvih pacijenata, niskodozna dobutaminska stres ehokardiografska može biti metod izbora zbog diferencijacije između pacijenata sa umerenom i teškom aortnom stenozom i onih sa niskim protokom preko valvule zbog smanjenog udarnog volumena leve

komore i istovremeno zbog procene kontraktilne i rezerve protoka.

Ako je srednji gradijent >40 mmHg teorijski ne postoji donji limit LVEF za zamenu aortne valvule kod simptomatskih pacijenata sa teškom aortnom stenozom.

Transkateretska zamena aorne valvule (TAVI) je preporučen kod pacijenata sa teškom aortnom stenozom koji nisu pogodni za hiruršku zamenu nakon procene multidisciplinarnog tima i sa očekivanim preživljavanjem dužim od jedne godine nakon TAVI intervencije. TAVI treba da bude razmotren i kod pacijenata sa visokim rizikom koji i dalje mogu biti pogodni za hiruršku zamenu, ali je procena multidisciplinarnog tima bazirana na individualnom riziku i anatomskim karakteristikama pacijenta da je TAVI povoljniji.^{495,496} U nedavnom kliničkom ispitivanju kod pacijenata sa teškom aortnom stenozom, TAVI sa samoekspandirajućom transkateretskom biološkom aortnom valvulom je bio povezan sa značajno boljim jednogodišnjim preživljavanjem koje se održava i nakon dve godine.^{497,498}

11.17.2 Aortna regurgitacija

Kod pacijenata sa teškom aortnom regurgitacijom, reparacija ili zamena aortne valvule je preporučena kod svih simptomatskih pacijenata i kod asimptomatskih pacijenata sa LVEF u miru ≤50% koji su inače pogodni za hirurgiju.^{499,500}

11.17.3 Mitralna regurgitacija

Ovaj odeljak se odnosi na hroničnu mitralnu regurgitaciju, dok su efekti akutne opisani u Odeljku 12.

Primarna (organska) mitralna regurgitacija

Hirurgija je indikovana kod simptomatskih pacijenata sa teškom organskom mitralnom regurgitacijom bez kontraindikacija za hirurgiju. Odluka da li učiniti zamenu ili reparaciju zavisi pre svega od anatomskih karakteristika valvule, iskustva hirurga, i stanja pacijenta.

Kada je LVEF <30%, trajna hirurška reparacija može poboljšati simptome, mada njeni efekti na prezivljavanje nisu poznati. U ovakovom slučaju odluka o operaciji treba da bude doneta nakon procene odgovora na medikamentnu terapiju, komorbiditeta, i verovatnoći da li valvula može biti reparirana (pre nego zamjenja).

Sekundarna mitralna regurgitacija

Ona nastaje zato što uvećanje leve komore i remodelovanje vode nepotpunom zatvaranju zalistaka. Efikasna medikamentna terapija (uključujući i CRT kod pogodnih pacijenata) vodi ka reverznom remodelovanju leve komore i može smanjiti funkcionalnu mitralnu regurgitaciju, i treba nastojati da medikamentna terapija kod ovih pacijenata bude optimizovana.

Kombinovana valvularna i koronarna hirurgija treba da bude razmotrena kod simptomatskih pacijenata sa sistolnom disfunkcijom leve komore (LVEF <30%), koronarim arterijama pogodnim za revaskularizaciju, i dokazom vijabilnosti. Hirurgija je takođe preporučena kod pacijenata sa teškom mitralnom regurgitacijom koji su podvrnuti CABG sa LVEF >30%.

Ipak, nedavne studije kod pacijenata sa umerenom sekundarnom ishemijskom regurgitacijom nisu potvrđile da dodatno hirurgija mitralne valvule sa CABG vodi većem stepenu reverznog remodelovanja leve komore.⁵⁰¹ Takođe, nema dokaza koji favorizuju reparaciju mitralne valvule u odnosu na zamenu u kontekstu boljih ishoda i opsega remodelovanja leve komore.⁵⁰² U prisustvu AF, atrijalna ablacija i zatvaranje aurikule leve pretkomore istovremeno sa hirurgijom mitralne valvule mogu biti razmotrene.

Uloga izolovane hrurgije mitralne valvule kod pacijenata sa teškom funkcionalnom mitralnom regurgitacijom i teškom sistolnom disfunkcijom leve komore (LVEF <30%) koji ne mogu biti revaskularizovani ili koji boluju od neishemijske kardiomiopatije je upitna, i kod većine pacijenata konvencionalni medikamentni tretman i mehanička potpora cirkulaciji je prioritetna. Kod selektivnih pacijenata reparacija može biti razmotrena sa ciljem izbegavњa ili odlaganja transplatacije. Odluka treba da bude zasnovana na složenom razmatranju (koje uključuje strain ehokardiografiju ili NMR^{499,503}) i diskutovana sa multidisciplinarnim timom.

Kod pacijenata sa srčanom slabošću i umerenom do teškom sekundarnom mitralnom regurgitacijom koji su procenjeni kao inoperabilni ili u visokom riziku od operacije perkutana intervencija na mitralnoj valvuli (*eng. percutaneous edge-to-edge repair*) može biti razmotrena sa ciljem poboljšanja simptoma i kvaliteta života, iako nema dokaza iz randomizovanih kliničkih ispitivanja, već su samo podaci iz registara.⁵⁰⁴⁻⁵⁰⁶

Tabela 12.1 Precipitirajući faktori za nastanak akutne srčane slabosti

Akutni koronarni sindrom
Tahiaritmija (npr atrijalna fibrilacija, ventrikularna tahikardija)
Hipertenzivna kriza
Infekcija (npr pneumonija, infektivni endokarditis, sepsa)
Neadherenca za dijetu soli i tečnosti ili terapiju
Bradiaritmija
Toksične supstance (alcohol i druge psihoaktivne supstance)
Lekovi (npr NSAIL, kortikosteroidi, lekovi sa negativnim inotropnim efektom, kardiotoksični hemoterapeutici)
Pogoršanje hronične opstruktivne bolesti pluća
Embolija pluća
Hirurgija i perioperativne komplikacije
Pojačana aktivnost simpatikusa, sa stresom povezana kardiomiopatija
Metabolički poremećaj i poremećaj hormona (npr poremećaj štitaste žlezde, dijabetesna ketoacidozra, poremećaj nadbubrežne žlezde, poremećaji u vezi sa trudnoćom i puerperijumom)
Cerebrovaskularni insult
Akutni mehanički uzrok: ruptura miokarda kao komplikacija akutnog koronarnog sindroma (ruptura slobodnog zida, ventrikularni septalni defekt, akutna mitralna regurgitacija), trauma grudnog koša ili intervencija na srcu, akutna insuficijencija nativne ili veštačke valvule sekundarno zbog endokarditisa, disekcija aorte ili tromboza

NSAIL = nesteroidni antiinflamatorni lekovi.

Preporuke za lečenje valvularne bolesti kod pacijenata sa srčanom slabošću

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Reference ^c
Kod simptomatskih pacijenata sa redukovanim LVEF i aortnom stenozom sa „niskim protokom, niskim gradijentom“ (površina valvule <1 cm ² , LVEF<40%, srednji gradijent pritiska < 40 mmHg), niskodozna dobutaminska stres ehokardiografija treba da bude razmotrena za identifikovanje onih sa teškom aortnom stenozom koji su pogodni za zamenu.	IIa	C	
TAI je preporučen kod pacijenata sa teškom aortnom stenozom koji nisu pogodni za hiruršku zamenu nakon procene multidisciplinarnog tima i sa očekivanim preživljavanjem dužim od jedne godine nakon TAI intervencije.	I	B	495, 496, 509
TAI treba da bude razmotren kod pacijenata sa teškom aortnom stenozom i visokim rizikom koji i dalje mogu biti pogodni za hiruršku zamenu, ali je procena multidisciplinarnog tima bazirana na individualnom riziku i anatomskim karakteristikama pacijenta da je TAI povoljniji.	IIa	A	497, 498
Kod pacijenata sa teškom aortnom regurgitacijom, reparacija ili zamena aortne valvule je preporučena kod svih simptomatskih pacijenata i kod asimptomatskih pacijenata sa LVEF u miru ≤50% koji su u drugom pogledu pogodni za hirurgiju.	I	C	317
Na dokazima zasnovana medikamentna terapija kod pacijenata sa srčanom slabošću sa redukovanim EF je preporučena sa ciljem smanjenja funkcionalne mitralne regurgitacije.	I	C	
Kombinovana hirurgija sekundarne mitralne regurgitacije i aortokoronarnog bajpas grafta treba da bude razmotrena kod simptomatskih pacijenata sa sistolnim poremećajem funkcije leve komore (LVEF<30%) koji zahtevaju koronarnu revaskularizaciju zbog angine rezistentne na medikamentnu terapiju.	IIa	C	
Izolovana hirurgija neishemijske regurgitacije mitralne valvule kod pacijenata sa teškom mitralnom regurgitacijom i teškim sistolnim poremećajem funkcije leve komore (LVEF<30%) može biti razmotrena kod selektovanih pacijenata sa ciljem izbegavanja ili odlaganja transplatacije.	IIb	C	

LVEF = ejekciona frakcija leve komore; TAI = transkateterska implantacija aortne valvule (*od eng. transcatheter aortic valve implantation*); EF = ejekciona frakcija. ^aKlasa preporuka. ^bNivo dokaza. ^cReference koje podržavaju preporuke.

11.17.4 Trikuspidna regurgitacija

Sekundarna (funkcionalna) trikuspidna regurgitacija (TR) često komplikuje prirodnji tok srčane slabosti, zbog dilatacije anulusa i povećanog treperenja trikuspidnog zalistka izazvanog povišenim pritiskom u desnoj komori i/ili volumenog opterećenja. Teška TR izaziva/pogoršava simptome i znake slabosti desnog srca, prema tome diuretički se koriste za smanjenje perifernih edema. Kako je kongestija retko prisutna kod ovih pacijenata (dodatno doprinosi hiperaldosteronizmu) sa dodatkom MRA (u visokim natriuretskim dozama) može poboljšati dekongestiju.⁵⁰⁷

Lečenje srčane slabosti koja je u osnovi TR treba da bude optimalna kako bi se TR umanjila, prateći tretman svog uzroka. Indikacije za hiruršku korekciju sekundarne TR koja komplikuje srčanu slabost nisu jasno ustavljene.^{493,494} Potreba za korekcijom TR se uglavnom razmatra istovremeno sa hirurškom korekcijom levostranih valvularnih poremećaja.^{493,494} Nedavni prvi izveštaj ukazuje je perkutana intervencija moguća za TR.⁵⁰⁸

12. Akutna srčana slabost

12.1 Definicija i klasifikacija

Akutna srčana slabost naglo nastaje ili predstavlja naglo pogoršanje simptoma i/ili znakova srčanog popuštanja. To je životnougrožavajuće stanje koje zahteva hitnu procenu i tretman, i završava se u najvećem broju slučajeva hitnom hospitalizacijom.

Akutna srčana slabost može da se pojavi kao prva manifestacija (*lat. de novo*), ili, češće, kao posledica akutne dekompenzacije hronične srčane slabosti, i može biti uzrokovan primarno poremećajem funkcije srca ili eksternim precipitirajućim faktorima, često kod pacijenata sa hroničnom srčanom slabošću. Akutna miokardna disfunkcija (ishemijska, inflamatorna ili toksična), akutna valvularna insuficijencija ili tamponada su među najčešćim akutnim primarno srčanim uzrocima akutne srčane slabosti. Dekompenzacija hronične srčane slabosti može da se pojavi bez poznatog precipitirajućeg faktora, ali češće sa jednim ili više faktora, kao što su infekcija, nekontrolisana hipertenzija, poremećaji ritma, neadherenca za terapiju i dijetu. (Tabela 12.1)

Veliki broj preklapajućih klasifikacija akutne srčane slabosti zasnovanih na različitim kriterijumima je u opticaju.⁵¹⁰⁻⁵¹³ U praksi najkorisnije klasifikacije su one zasnovane na kliničkoj prezentaciji pri prijemu, koje omogućavaju kliničarima da identifikuju pacijente sa visokim rizikom za komplikacije i da usmere tretman ka specifičnim ciljevima, što stvara put ka personalizaciji zbrinjavanja pacijenata sa akutnom srčanom slabošću. U većini slučajeva, pacijenti sa akutnom srčanom slabošću se prezentuju sa normalnim (90-140 mmHg) ili povišenim vrednostima (>140 mmHg; hipertenzivna akutna srčana slabost) sistolnog krvnog pritiska (*eng. systolic blood pressure, SBP*). Samo 5-8% svih pacijenata se prezentuje sa niskim SBP (npr <90 mmHg; hipotenzivna akutna srčana slabost), što je povezano sa lošom prognozom, posebno kad je hipoperfuzija takođe prisutna.^{514, 515}

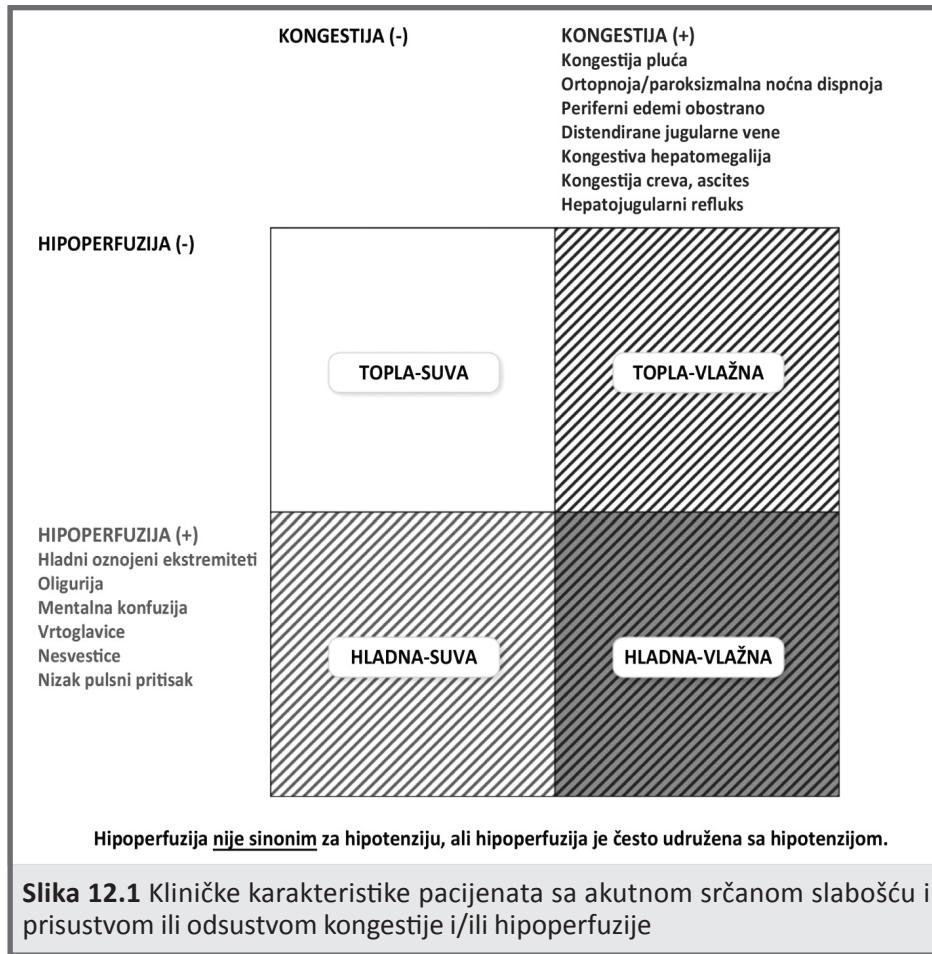


Tabela 12.2 Definicije termina korišćenih u Odeljku 12 o akutnoj srčanoj slabosti

Simptomi/znaci kongestije (levostrane)	Ortopnoja, paroksizmalna noćna dispnoja, inspirijumski pukot nad plućima (obostrani), periferni edemi (obostrani).
Simptomi/znaci kongestije (desnostrane)	Distendirane jugularne veme, periferni edemi (obostrani), kongestivna hepatomegalija, hepatojugularni refluks, ascites, simptomi kongestije creva.
Simptomi/znaci hipoperfuzije	Klinički: hladno preznojeni ekstremiteti, oligurija, mentalna konfuzija, vrtoglavice, nesvestice, nizak pulsni pritisak (mala razlika sistolnog i dijastolnog pritiska). Laboratorijski: metabolička acidoza, povišena serumska koncentracija laktata, povišena serumska koncentracija kreatinina. Hipoperfuzija nije sinonim za hipotenziju, ali hipoperfuzija je često udružena sa hipotenzijom.
Hipotenzija	Sistolni krvni pritisak <90mmHg
Bradikardija	Srčana frekvencija <40/min
Tahikardija	Srčana frekvencija >120/min
Poremećaj respiracije	Respiratorna frekvencija >25/min sa korišćenjem pomoćne respiratorne muskulature, ili respiratorna frekvencija <8/min uprkos dispnoji.
Niska saturacija kiseonikom	Saturacija kiseonikom (SaO_2) <90% mereno pulsnim oksimetrom.
	Normalna SaO_2 ne isključuje ni hipoksemiju nizak (PaO_2) ni tkivnu hipoksiju.
Hipoksemija	Parcijalni pritisak kiseonika (PaO_2) u arterijskoj krvi <80 mmHg (<10,67 kPa) (gasne analize)
Hipoksemijski respiratori poremećaj (tip I)	PaO_2 <60 mmHg (<8 kPa)
Hiperkapnija	Parcijalni pritisak ugljendioksida (PaCO_2) u arterijskoj krvi >45 mmHg (>6 kPa) (gasne analize)
Hiperkapnijski respiratori poremećaj (tip II)	PaCO_2 >50 mmHg (>6,65 kPa)
Acidoza	pH <7,35
Povišena koncentracija laktata u krvi	>2 mmol/L
Oligurija	Količina urina <0,5 mL/kg/h

Drugi pristup podrazumeva klasifikaciju pacijenata prema prisustvu sledećih precipitirajućih/uzročnih faktora koji vode ka dekompenzaciji, a koji zahtevaju urgenci tretman/korekciju (vidi Odeljak 12.3): akutni koronarni sindrom, hipertenzivna kriza, brze aritmije ili teška bradikardija, poremećaji sprovođenja, akutni mehanički uzrok u osnovi akutne srčane slabosti, akutna embolija pluća.

Klinička klasifikacija se zasniva na kliničkom pregledu sa ciljem da utvrdi prisustvo kliničkih simptoma/znakova kongestije („vlažna“ ako su prisutni ili „suva“ ako su odsutni) i/ili preriferne hipoperfuzije („hladna“ aко су prisutni ili „topla“ ako ili odsutni) (Slika 12.1)^{514, 515} Kombinacija ovih opcija identificuje četiri grupe: „topla i vlažna“ (dobro perfundovana sa kongestijom) – najčešća; „hladna i vlažna“ (hipperfundovana sa kongestijom); „hladna i suva“ (hipperfundovana bez kongestije) i „topla i suva“ (dobro perfundovana bez kongestije). Ova klasifikacija može biti od pomoći kod započinjanja terapije i ima prognostički značaj.^{510, 514, 515}

Pacijenti sa srčanim popuštanjem koje komplikuje akutni infarkt srca mogu biti klasifikovani po Killipu i Kimballu¹³ u klasu I, bez kliničkih znakova srčanog popuštanja; u klasu II, srčano popuštanje sa inspirijumskim pukotima nad plućima i ritmom galopa; u klasu III, sa pravim akutnim edemom pluća; u klasu IV, kardiogeni šok, hipotenzija (SBP <90 mmHg) i dokazi periferne vazokonstrikcije, kao što su oligurija, cijanoza i dijaforeza.

Definicije termina korišćenih u ovom odeljku u vezi sa kliničkom prezentacijom pacijenata sa akutnom srčanom slabošću su dati u Tabeli 12.2.

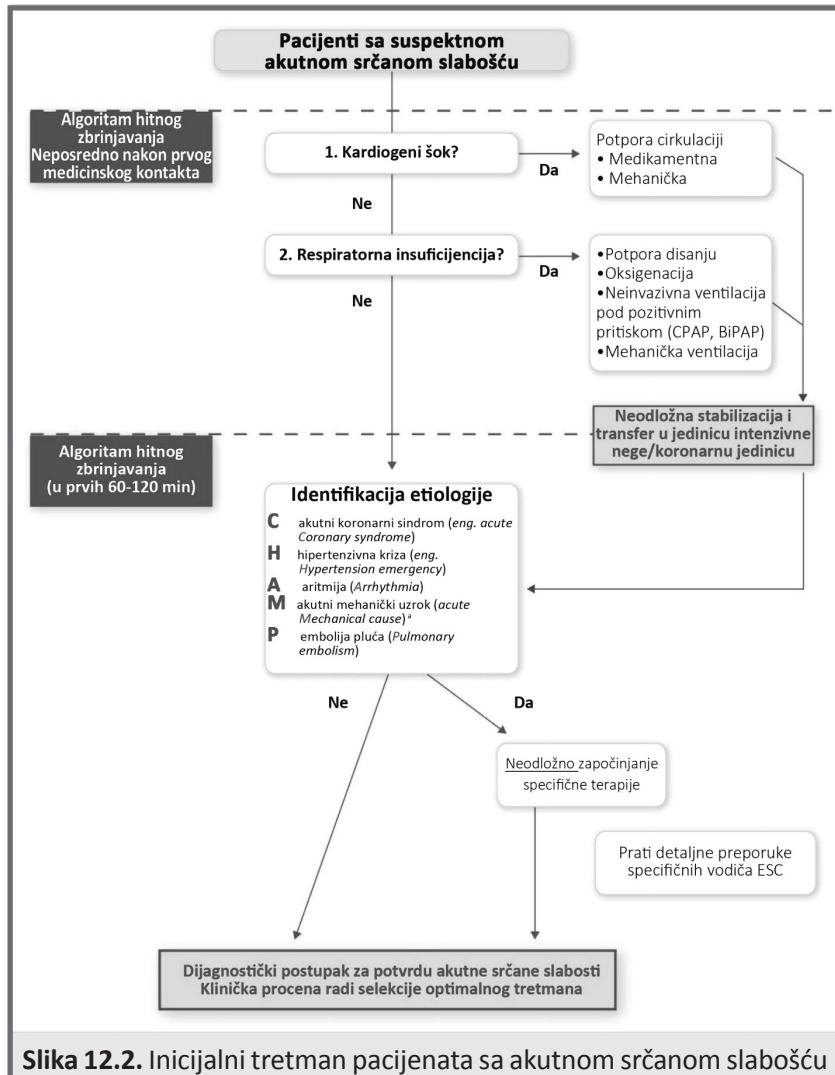
12.2 Dijagnoza i inicijalna prognostička procena

Dijagnostički postupak treba da bude započet prehospitalno i nastavljen u urgentnom centru sa ciljem pravovremenog postavljanja dijagnoze i započinjanja adekvatne terapije. Veća korist od ranog započinjanja terapije je jasno pokazana kod akutnog koronarnog sindroma i sada treba da bude razmotrena u slučaju akutne srčane slabosti.^{516, 517} Paralelno, koegzistirajuća životno-ugrožavajuća stanja i ili precipitirajući faktori koji zahtevaju hitan tretman/korekciju treba da budu neodložno identifikovani i lečeni (Slika 12.2). Tipično, prvi korak u dijagnostičkom postupku akutne srčane slabosti je isključiti alternativne uzroke simptoma i znakova (npr infekcija pluća, teška anemija, akutna bubrežna slabost).

Kada je akutna srčana slabost potvrđena klinička procena je obavezna radi izbora terapije.

Preporučeno je da se dijagnoza akutne srčane slabosti zasnuje na proceni razvoja simptoma, prethodnoj istoriji kardiovaskularnih bolesti i mogućim kardijalnim i nekardijalnim precipitirajućim faktorima, kao i na proceni simptoma/znakova kongestije i ili hipoperfuzije fizičkim pregledom i nadalje potvrđuje adekvatnim dodatnim ispitivanjima kao što su EKG, radiografija srca i pluća, laboratorijske analize (sa specifičnim biomarmerima), ehokardiografija.

Kod pacijenata koji se prezentuju sa akutnom srčanom slabošću rano započinjanje adekvatne terapije (uporedno sa relevantnim ispitivanjima) je od ključnog značaja.⁵¹⁶⁻⁵¹⁸



Slika 12.2. Inicijalni tretman pacijenata sa akutnom srčanom slabotiću

CPAP = kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima (*od eng. continuous positive airway pressure*); BiPAP = naizmenični pozitivni pritisak u disajnim putevima (*od eng. bi-level positive airway pressure*); ESC = Evropsko udruženje kardiologa (*od eng. European Society of Cardiology*). ^a Akutni mehanički uzrok: ruptura miokarda koja komplikuje akutni koronarni sindrom (ruptura slobodnog zida, ventrikularni septalni defekt, akutna mitralna regurgitacija), trauma grudnog koša ili intervencije na srcu, akutna insuficijencija nativne ili veštačke valvule zbog endokarditisa, disekcija aorte ili tromboze.

Tipično, simptomi i znaci akutnog srčanog popuštanja odražavaju opterećenje volumenom (kongestija pluća, i/ili periferni edemi) ili, ređe, smanjeni udarni volumen sa perihernom hipoperfuzijom (Tabela 12.2). Kako senzitivnost i specifičnost simptoma i znakova nije zadovoljavajuća, pažljiva klinička evaluacija mora biti praćena dodatnim ispitivanjima:

- Radiografija srca i pluća može biti korisna u dijagnostici akutne srčane slabosti. Kongestija plućnih vena, pleuralni izliv, intersticijski ili alveolarni edem i kardiomegalija su najspecifičniji nalazi u akutnoj srčanoj slabosti, iako je u do 20% pacijenata sa akutnom srčanom slabotiću radiografija srca i pluća skoro normalna.⁵¹⁹ Radiografija srca i pluća u ležećem položaju je ograničene vrednosti. Radiografija srca i pluća je takođe korisna za utvrđivanje nekardijalnih bolesti koje mogu uzrokovati ili doprinositi simptomima (pneumonia, infekcija pluća bez konsolidacije).

• EKG je retko bez promena u akutnoj srčanoj slabosti (visoko negativna prediktivna vrednost).⁵²⁰ Takođe je

koristan za utvrđivanje osnovnog kardiovaskularnog oboljenja i mogućih precipitirajućih faktora (brza AF, akutna ishemija miokarda).

- Neodložna ehokardiografija je obavezna samo kod hemodinamski nestabilnih pacijenata (posebno kod pacijenata u kardiogenom šoku) i kod pacijenata sa suspektnim akutnim životnougrožavajućim strukturnim ili funkcionalnim kardijalnim abnormalnostima (mehaničke komplikacije, akutna valvularna regurgitacija, disekcija aorte). Rana ehokardiografija treba da bude razmotrena kod pacijenata sa prvom manifestacijom akutne srčane slabosti i kod onih sa nepoznatom funkcijom srca; ipak optimalno vreme je nepoznato (poželjno unutar 48h od prijema, ako je stručna analiza dostupna). Džepna ehokardiografija može biti korišćena kao nastavak fizikalnog pregleda u prvom kontaktu gde je dostupna. Ponavljeni ehokardiografski pregledi uglavnom nisu potrebni osim ako nema značajnog pogoršanja kliničkog stanja. Ehokardiografija pored postelje kod znakova intersticijskog edema i pleuralnog izliva može biti korisna u detekciji

akutnog srčanog popuštanja, ako je stručna analiza dosljedna.

- Laboratorijske analize:

Natriuretski peptidi

Pri prezentaciji u urgentnom centru ili u jedinici intenzivne nege/koronarnoj jedinici, plazma koncentracije natriuretskih peptida (BNP, NT-proBNP ili MR-proANP) treba da budu određivane kod svih pacijenata sa akutno nastalom dispnojom i suspektnom akutnom srčanom slabošću da pomognu u diferencijaciji akutne srčane slabosti od nekardijalnih uzroka akutno nastale dispnoje. Natriuretski peptidi imaju visoku senzitivnost, i normalne koncentracije kod pacijenata sa suspektom akutnog srčanom slabošću čine dijagnozu neverovatnom (prag: BNP <100pg/mL, NT-proBNP <300pg/mL, MR-proANP <120pg/mL).^{57-61, 77, 78, 521} Ipak, povišene vrednosti natriuretskih peptida ne potvrđuju dijagnozu akutne srčane slabosti automatski, pošto one mogu biti povezane sa širokim spektrom kardijalnih i nekardijalnih uzroka (Tabela 12.3). Neočekivano niske vrednosti natriuretskih peptida mogu biti detektovane kod nekih pacijenata sa terminalnom dekompenzovanom srčanom slabošću, brzim (flash) edemom pluća ili desnostranom akutnom srčanom slabošću.

Druge laboratorijske analize pri prezentaciji.

Sledeće laboratorijske analize treba da budu učinjene za procenu svih pacijenata sa akutnom srčanom slabošću: troponin, urea, kreatinin, elektroliti (natrijum, kalijum), testovi funkcije jetre, tireostimulirajući hormon (TSH), glukoza, kompletna krvna slika; D-dimer je indikovan kod pacijenata sa suspektom akutnog embolijom pluća.

o Ritinske gasne analize nisu neophodne i treba da budu ograničene za pacijente kod kojih oksigenacija ne može biti lako procenjena pulsnim oksimetrom. Ipak, gasne analize mogu biti korisne kada je potrebno precizno merenje parcijalnih pritisaka O₂ i CO₂. Venski uzorak može prihvatljivo pokazati pH i CO₂.

Tabela 12.3 Uzroci povišene koncentracije natriuretskih peptida⁵²²⁻⁵²⁴

Kardijalni	Srčana slabost
	Akutni koronarni sindrom
	Embolija pluća
	Miokarditis
	Hipertrofija leve komore
	Hipertrofična ili restriktivna kardiomiopatija
	Valvularna srčana bolest
	Kongenitalna srčana bolest
	Atrialne i ventrikularne tahiaritmije
	Kontuzija srca
	Kardioverzija, ICD šok
	Hirurške procedure na srcu
	Plućna hipertenzija
Nekardijalni	Starije životno doba
	Ishemijski moždani udar
	Subarahnoidalno krvarenje
	Poremećaj bubrežne funkcije
	Poremećaj funkcije jetre (uglavnom ciroza sa ascitesom)
	Paraneoplastički sindrom
	Hronična opstruktivna bolest pluća
	Teške infekcije (uključujući pneumoniju i sepsu)
	Teške opekatine
	Anemija
	Teški poremećaji metabolizma i hormonaonski poremećaji (npr tireotoksikoza, dijabetesna ketoacidozra)

ICD = implantabilni kardioverter defibrilator.

o Treba napomenuti da je merenje troponina korisno za detektovanje akutnog koronarnog sindroma kao osnovnog uzroka akutne srčane slabosti. Ipak, povišene koncentracije cirkulišućeg troponina se detektuju kod

Preporuke u pogledu primenjenih dijagnostičkih merenja

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Reference ^c
Pri prezentaciji merenje plazma koncentracije natriuretskih peptida (BNP, NT-proBNP ili MR-proANP) je preporučeno kod svih pacijenata sa akutno nastalom dispnojom i suspektnom akutnom srčanom slabošću da pomognu u diferencijaciji akutne srčane slabosti od nekardijalnih uzroka akutno nastale dispnoje.	I	A	531-534
Pri priјemu kod svih pacijenata koji se prezentuju sa suspektom akutnog srčanom slabošću sledeći dijagnostički testovi su preporučeni:			
a) dvanaestokanalni EKG;	I	C	
b) radiografija srca i pluća za procenu znakova plućne kongestije i detektovanje drugih kardijalnih i nekardijalnih bolesti koje mogu da uzrokuju ili doprinesu simptomima pacijenta;	I	C	
c) sledeće laboratorijske analize krvi: troponin, BUN (ili ureja), kreatinin, elektroliti (natrijum, kalijum), glukoza, kompletna krvna slika, testovi funkcije jetre i TSH.	I	C	
Neodložna ehokardiografija je proporučena kod hemodinamski nestabilnih pacijenata, a unutar 48h kada srčane strukture i funkcija ili nisu poznate ili postoji mogućnost da su izmenjene u donosu na prethodne studije.	I	C	

BNP = B-tip natriuretski peptid; NT-proBNP = N-terminal pro-B-tip natriuretski peptid; MP-proANP = srednje-regionalni pro-A-tip natriuretski peptid; EKG = elektrokardiogram; BUN = blood urea nitrogen; TSH = tireostimulirajući hormon. ^a Klasa preporuka. ^b Nivo dokaza. ^c Reference koje podržavaju preporuke.

velike većine pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, često bez očigledne ishemije miokarda ili akutnog koronarnog događaja, upućujući na neprekidno oštećenje miocita ili nekrozu kod ovih pacijenata.⁵²⁵ Takođe kod pacijenta sa akutnom embolijom pluća kao osnovnim uzrokom akutne dekompenzacije, povišeni troponi su korisni za stratifikaciju rizika i odlučivnje.⁵²⁶

Preporučeno je meriti kreatinin, BUN i elektrolite svakih 1-2 dana tokom hospitalizacije i pre otpusta. Treba napomenuti da češće merenje može biti opravdano saglasno težini kliničke slike. Održivanje natriuretskih peptida pre otpusta može biti razmotreno za prognostičku procenu.

Određivanje vrednosti prokalcitonina može biti razmotreno kod pacijenata sa akutnom srčanom slabošću i suspektnom koegzistirajućom infekcijom, posebno za diferencijalnu dijagnozu pneumonije i kao vodič za antibiotsku terapiju,⁵²⁷ ako se razmatra.

Testovi funkcije jetre su često poremećeni kod pacijenata sa akutnom srčanom slabošću zbog hemodinamskog kolapsa (i smanjen minutni volumen i povećana venska kongestija). Poremećeni testovi funkcije jetre identikuju pacijente sa lošom prognozom i mogu biti korisni za optimalno lečenje.⁵²⁸⁻⁵³⁰

Kako i hipotireoidizam i hipertireoidizam mogu biti precipitirajući faktor za akutnu srčanu slabost, TSH treba odrediti kod prve manifestavije akutne srčane slabosti.

Mnogi drugi biomarkeri, uključujući one koji ukazuju na inflamaciju, oksidativni stres, neurohumoralni poremećaj, remodelovanje miokarda i matriksa, su ispitivani zbog dijagnostičkog i prognostičkog značaja u akutnoj srčanoj slabosti, ipak, nijedan nije dostigao status preporuke za rutinsku kliničku praksu.

Rutinska invazivna hemodinamska procena kateterizacijom srca nije indikovana za dijagnozu aktune srčane slabosti. Može biti od pomoći kod odabranih hemodinamski nestabilnih pacijenata sa nepoznatim mehanizmom pogoršanja. Takođe, rutinska primena arterijske ili centralne venske linije u dijagnostičke svrhe nije indikovana.

Mnogi klinički i laboratorijski prametri su nezavisni prediktori intrahospitalnih komplikacija i dugoročnijih ishoda kod sindroma akutne srčane slabosti, ali njihov uticaj na terapiju nije adekvatno utvrđen.

12.3 Tretman

Akutna srčana slabost je životno-ugrožavajuće stanje, prema tome brz transfer u najbližu bolnicu je neophodan, prevashodno u centar sa odeljenjem kardiologije sa standardnom negom i/ili jedinicom intenzivne nege/koronarnom jedinicom.

Rana dijagnoza je važna u akutnoj srčanoj slabosti. Stoga, svi pacijenti sa suspektnom akutnom srčanom slabošću treba da budu podvrgnuti standardnom dijagnostičkom postupku i adekvatna farmakološka i nefarmakološka terapija treba da bude započeta neodložno i istovremeno.

Inicijalna procena i kontinuirano neinvazivno praćenje vitalnih kardiopulmonalnih parametara koji uključuje pulsnu oksimetriju, krvni pritisak, respiratornu frekvencu, kontinuirano praćenje EKG-a, uspostavljenog unutar nekoliko minuta je ključno za procenu da li su

disanje, periferna perfuzija, oksigenacija, srčana frekvencija i krvni pritisak adekvatni. Količina urina treba takođe da bude praćena, iako rutinsko plasiranje urinarnog katetera nije preporučeno.

Pacijenti sa respiratornom insuficijencijom ili hemodinamski ugroženi treba da budu upućeni na mesto gde neodložna respiratorna i kardiovaskularna potpora može biti pružena (Slika 12.2).

12.3.1 Identifikacija precipitirajućih faktora/uzroka koji vode ka dekompenzaciji i koji zahtevaju hitan tretman

Sledeći korak treba da uključi identifikaciju glavnih precipitirajućih faktora/uzroka koji vode ka dekompenzaciji i koji bi trebalo da budu hitno tretirani da bi se izbeglo dalje pogoršanje (Slika 12.2). Oni uključuju sledeće:

- Akutni koronarni sindrom.** Pacijenti koji se prezentuju sa akutnim koronarnim sindromom treba da budu tretirani u skladu sa ESC vodičima za akutni koronarni sindrom bez elevacije ST segmenta (NSTE-AKS) i STEMI.^{114, 535} Koegzistencija ova dva klinička stanja (akutni koronarni sindrom i akutna srčana slabost) uvek predstavlja veoma visok rizik gde je neodložna (npr <2h od prijema u bolnicu kod pacijenata sa NSTEMI, analogno zbrinjavanju pacijenata sa STEMI) invazivna strategija sa tendencijom ka revaskularizaciji preporučena, nezavisno od EKG promena i vrednosti biomarkera.^{114, 535}

Videti u nastavku za pacijente koji se prezentuju sa hemodinamskom nestabilošću zbog mehaničke komplikacije akutnog koronarnog sindroma.

- Hipertenzivna kriza.** Akutna srčana slabost indukovana hipertenzivnom krizom najčešće se manifestuje kao akutni edem pluća. Neodložno obaranje krvnog pritiska treba da bude smatrano primarnim terapijskim ciljem i započeto što je pre moguće. Agresivno obaranje krvnog pritiska (u opsegu od 25% u toku prvih nekoliko sati i oprezno nakon toga) intrevenskim vazodilatatorima u kombinaciji sa diureticima Henleve petlje je preporučeno.^{317, 536, 537}

- Brze aritmije ili teška bradikardija i poremećaji sprovodenja.** Teški poremećaji ritma kod nestabilnih pacijenata sa akutnom srčanom slabošću treba da budu korigovani hitno medikamentnom terapijom, elektrokonverzijom ili implantacijom privremenog pejsmajkera.^{260, 316, 537} (vidi i Odeljak 10.1 o lečenju AF).

Elektrokonverzija je preporučena ako se smatra da atrijalna ili ventrikularna aritmija doprinosi hemodinamskoj nestabilnosti pacijenta sa ciljem ponovnog uspostavljanja sinusnog ritma i poboljšanja kliničkog stanja pacijenta.

Pacijenti sa akutnom srčanom slabošću i neprekidnim ventrikularnim aritmijama predstavljaju poseban izazov, pošto aritmije i hemodinamska nestabilnost predstavljaju začarani krug međusobno se pospešujući. Kod selektovanih pacijenata, neodložna angiografija (sa posledičnom revaskularizacijom, ako je neophodno) i elektrofiziološka studija sa radiofrekventnom ablacijom može biti razmotrena.²⁶⁰

- Akutni mehanički uzrok kao osnova akutne srčane slabosti.** Ovaj entitet obuhvata mehaničke komplikacije akutnog koronarnog sindroma (rupturu slobodnog zida,

ventrikularni septalni defekt, akutnu mitralnu regurgitaciju), traumu grudnog koša, intervenciju na srcu ili akutnu insuficijenciju nativne ili veštačke valvule sekundarno zbog endokarditisa, disekciju aorte, trombozu, retke uzroke obstrukcije (npr tumori srca). Ekokardiografija je od suštinskog značaja za dijagnozu, a tretman tipično zahteva cirkulatornu potporu hirurškim ili interventnim procedurama.

• **Akutna embolija pluća.** Kada je akutna embolija pluća potvrđena kao uzrok šoka ili hipotenzije, neodložna specifična terapija je preporučena i podrazumeva primarnou reperfuziju bilo trombolitičkom terapijom, ili interventnom procedurom ili hirurškom endarterektomijom.⁵²⁶ Pacijenti koji se prezentuju sa akutnom embolijom pluća treba da budu zbrunuti prema važećim vodičima.⁵²⁶

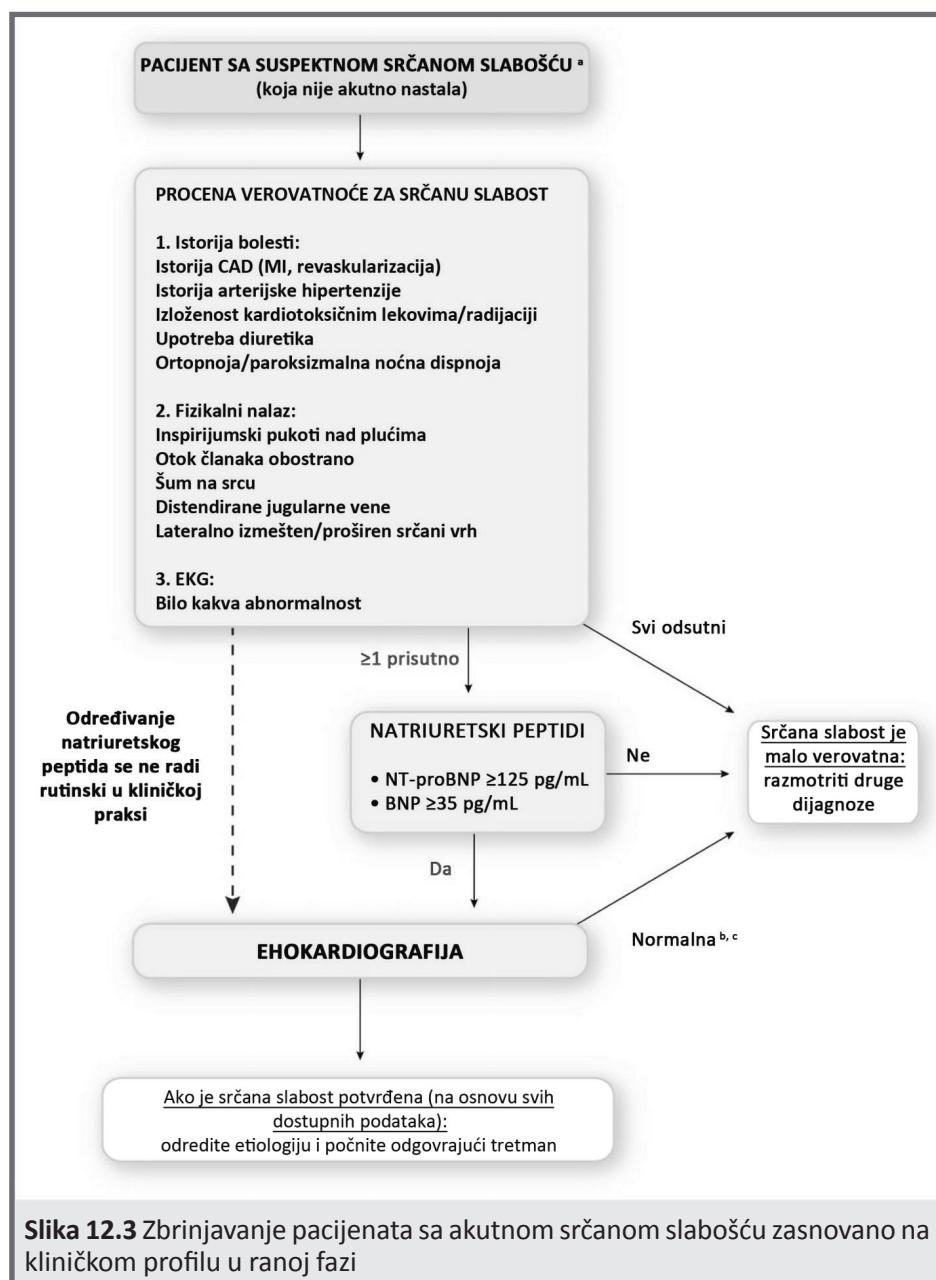
Identifikacija akutnog uzroka/precipitirajućih faktora i sledstveno otpočinjanje specifičnog lečenja treba da bude učinjeno neposredno po otpočinjanju lečenja akutne srčane slabosti (unutar 60-120 min) (Slika 12.2).

12.3.2 Kriterijumi za hospitalizaciju na odedljenju standarne nege ili u jedinici intenzivne nege/koronarnoj jedinici

- Pacijenti sa perzistentnom teškom dispnojom treba da budu upućeni na mesto gde reanimacija može biti pružena ako je potrebno.

- Pacijenti sa visokim rizikom (npr. sa perzistentnom teškom dispnejom, hemodinamskom nestabilnošću, ponavljanim aritmijama, akutnom srčanom slabošću povezanom sa akutnim koronarnim sindromom), inicijalno teba da budu zbrinuti u jedinici intenzivne nege/koronarnoj jedinici. Algoritmi za predviđanje intrahospitalnog mortaliteta pacijenata sa akutnom srčanom slabošću mogu pomoći u određivanju koji pacijenti u urgentnom centru zahtevaju najviši nivo intrahospitalne nege.^{538,539}

- Kriterijumi za prijem u jedinicu intenzivne nege/koronarnu jedinicu obuhvataju neke od sledećih:



Slika 12.3 Zbrinjavanje pacijenata sa akutnom srčanom slabošću zasnovano na kliničkom profilu u ranoj fazi

^aSimptomi/znaci kongestije: ortopnoja, paroksizmalna noćna dispnoja, nedostatak vazduha, inspirijumski pukoti nad plućnim poljima obostrano, poremećen krvni pritisak koji odgovara na Valsalvin manevr (levostrana); simptomi kongestije creva, distendirane jugularne vene, hepatojugularni refleks, hepatomegalija, ascites i preriferni edemi (desnostrana).

- potrebu za intubacijom (ili već intubirani)
- simptome/znake hipoperfuzije
- saturaciju kiseonikom (SpO_2) <90% (uprkos suplementaciji kiseonika)
- upotrebu pomoćne disajne muskulature, respiratornu frekvencu >25/min
- srčanu frekvencu <40 ili >130/min, SBP <90 mmHg.⁵⁴⁰
- Ostali pacijenti sa akutnom srčanom slabošću obično zahtevaju hospitalizaciju na odeljenju sa standarnom negom. Samo nekolicina pacijenata primljenih u urgentni centar sa akutnom srčanom slabošću (uglavnom pacijenti sa hroničnom srčanom slabošću sa egzacerbacijom simptoma i diskretnim znacima kongestije) nakon malih doza diuretika i optimizacije oralne terapije mogu biti otpušteni direktno kući iz urgentnog centra sa preporukom za nastavak ambulantnog praćenja.
- Nastavak lečenja pacijenta na odeljenju sa standarnom negom nakon jedinice intenzivne nege/koronarne jedinice je uslovljena kliničkom stabilizacijom i rezolucijom bolesti. Nastavak lečenja podrazumeva uključivanje multidisciplinarnog tima i planiranje otpusta.

12.3.3 Rana faza zbrinjavanja

Terapija kiseonikom i/ili potpora disanju

U akutnoj srčanoj slabosti, kiseonik ne treba upotrebjavati rutinski kod nehipoksemičnih pacijenata, pošto uzrokuje vazokonstrikciju i smanjenje udarnog volumena.^{546,547} U hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća, hiperoksigenacija može povećati ventilaciono-perfuzioni defekt, suprimirajući disanje i uzrokujući hiperkapniju. Tokom terapije kiseonikom, acido-bazni status i transkutanii SpO_2 treba da bude praćen.

Neinvazivna ventilacija pod pozitivnim protiskom koja uključuje i CPAP i ventilaciju pod pozitivnim pritiskom (*eng. positive pressure ventilation, PPV*). PPV takođe obezbeđuje podršku inspiratornom pritisku koja poboljšava minutnu ventilaciju i posebno je korisna kod pacijenata sa hiperkapnjom, najčešće kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća.

Kongestija utiče na funkciju pluća i povećava intrapulmonalni šant, što rezultira hipoksemijom. Frakcija udahnutog kiseonika (*eng. fraction of inspire oxygen, FiO₂*) treba da bude povećana do 100% ako je neophodno, u odnosu na vrednost SaO_2 i ukoliko nije kontraindikovano. Potrebno je da se izbegne hipoksija.^{546,547} Neinvazivna ventilacija pod pozitivnim pritiskom smanjuje respiratornu insuficijenciju⁵⁴¹⁻⁵⁴⁵ i može smanjiti potrebu za intubacijom i mortalitet,⁵⁴³ iako podaci u vezi sa mortalitetom nisu pouzdani. CPAP je tehnika izvodljiva u prehospitalnim uslovima, zato što je jednostavnija od sa ventičatorne podrške sa pozitivnim ekspiratornim pritiskom (*eng. pressure support positive end-expiratory pressure, PS-PEEP*) i zahteva jednostavnu obuku i opremu. Pri prijemu u bolnicu, pacijenti koji i dalje pokazuju znake respiratorne insuficijencije mogu nastaviti sa neinvazivnom ventilacijom, prevashodno PS-PEEP, u slučaju acidoze sa hiperkapnjom, posebno kod onih pacijenata sa prethodnom istorijom hronične opstruktivne bolesti pluća ili znacima prostracije.⁵⁴⁰

Treba biti oprezan u pogledu neželjenih efekata anestetika, od kojih Propofol može indukovati hipotenziju neželjene kardiodepresivne efekte. Nasuprot tome, Midazolam ostvaruje manje neželjenih efekata na srce i sledstveno je prihvatljiviji kod pacijenata sa akutnom srčanom slabošću i kardiogenim šokom.

Algoritam zbrinjavanja pacijenata sa akutnom srčanom slabošću zasnovan na kliničkoj slici tokom rane faze je prikazan na Slici 12.3.

Medikamentna terapija

Diuretici

Diretici su kamen temeljac lečenja pacijenata sa akutnom srčanom slabošću i znacima opterećenja volumenom i kongestijom. Diuretici povećavaju ekskreciju soli i vode u bubrežima i imaju izvestan vazodilatatori efekat. Kod pacijenata sa akutnom srčanom slabošću i znacima hipoperfuzije diuretike treba izbegavati pre postizanja adekvatne perfuzije.

Preporuke za zbrinjavanje pacijenata sa akutnom srčanom slabošću: terapija kiseonikom i potpora disanju

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Reference ^c
Transkutano praćenje arterijske saturacije kiseonika (SaO_2) je preporučeno.	I	C	
Merenje pH krvi i pritska ugljendioksida (moguće uključujući laktate) koristeći vensku krv treba da bude razmotrena, posebno kod pacijenata sa akutnim edemom pluća ili prethodnom istorijom hronične opstruktivne bolesti pluća. Kod pacijenata sa kardiogenim šokom arterijska krv je prioritetna.	IIa	C	
Terapija kiseonikom je preporučena kod pacijenata sa akutnom srčanom slabošću i SpO_2 <90% ili PaO_2 <60 mmHg (8,0 kPa) radi korekcije hipoksemije.	I	C	
Neinvazivna ventilacija pod pozitivnim pritiskom (CPAP, BiPAP) treba da budu razmotreni kod pacijenata sa respiratornom insuficijencijom (respiratorna frekvencija >25/min, SpO_2 <90%) i započeta što je pre moguće sa ciljem poboljšanja respiratorne insuficijencije i smanjenja potrebe za intubacijom. Neinvazivna ventilacija pod pozitivnim pritiskom može smanjiti krvni pritisak i treba biti primenjena sa oprezom kod hipotenzivnih pacijenata. Krvni pritisak treba da bude intenzivno praćen kada se ovaj tretman primenjuje.	IIa	B	541-545
Intubacija je preporučena, ako respiratorna insuficijencija vodi ka hipoksemiji (PaO_2 <60 mmHg (8,0 kPa)), hiperkapniji (PaCO_2 >50 mmHg (6,65 kPa)) i acidozi (pH <7,35) i ne može biti zbrinuta neinvazivno.	I	C	

^aPaO₂ = parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi; CPAP = kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima (*od eng. continuous positive airway pressure*); BiPAP = naizmenični pozitivni pritisak u disajnim putevima (*od eng. bi-level positive airway pressure*); PaCO₂ = parcijalni pritisak ugljendioksida u arterijskoj krvi. ^bKlasa preporuka. ^cNivo dokaza. ^dReference koje podržavaju preporuke.

Tabela 12.4 Intravenska primena vazodilatatora u lečenju akutne srčane slabosti

Vazodilatator	Doziranje	Glavni štetni efekti	Drugo
Nitroglicerin	Početi sa 10-20 µg/min, povećavati do 200 µg/min	Hipotenzija, glavobolja	Razvoj tolerancije kod kontinuirane primene
Izosorbid dinitrat	Početi sa 1 mg/h, povećavati do 10 mg/h	Hipotenzija, glavobolja	Razvoj tolerancije kod kontinuirane primene
Nitroprusid	Početi sa 0,3 µg/kg/min, povećavati do 5 µg/kg/min	Hipotenzija, toksičnost izocijanata	Fotosenzitivan
Nesiritide ^a	Bolus 2 µg/kg + infuzija 0,01 µg/kg/min	Hipotenzija, glavobolja	

^aNedostupan u mnogim evropskim zemljama.

Inicijalni pristup terapiji kongestije uključuje intravensku primenu diuretika sa dodatkom vazodilatatora za olakšavanje dispnoje ako krvni pritisak dozvoljava. Za povećanje diureze ili prevazilaženje rezistencije na diuretike postoji mogućnost dvojne nefronske blokade istovremenom primenom diuretika Henleove petlje (npr. Furosemid ili Torasemid) i tiazidnih diuretika ili natriuretskih doza MRA.^{570,571} Ipak, kombinacija zahteva oprezno praćenje da bi se izbegla hipokalemija, oštećenje bubrežne funkcije i hipovolemija.

Podaci koji definišu optimalnu dozu, vreme i način primene nisu potpuni. Kod pacijenata tretiranih visokim dozama u DOSE studiji, 2,5x povećana doza Furosemida u odnosu na prethodno primenjivani oralnu dozu rezultirala je značajnim poboljšanjem dispnoje, značajnom promenom telesne mase i gubitkom tečnosti, nasuprot tranzitornom pogoršanju bubrežne funkcije.⁵⁴⁸ U akutnoj srčanoj slabosti intravenski primenjen Furosemid je najčeće korišćen diuretik prve linije. Doza treba da bude ograničena na najnižu koja obezbeđuje adekvatan klinički efekat i modifikovana u odnosu na raniju funkciju bubrega i u odnosu na ranije primenjivanu dozu. Inicijalna intravenska doza treba da bude najmanje jednaka oralnoj dozi prethodno korišćenoj kod kuće. Posledično, pacijenti sa prvom epizodom akutne srčane slabosti i oni sa hroničnom srčanom slabošću bez poznate bubrežne slabosti i istorije korišćenja diuretika mogu adekvatno odgovoriti na intravenski bolus Furosemida 20-40 mg, dok oni koji su koristili duretike ranije zahtevaju više inicijalne doze. Intravenski bolus Torasemida 10-20 mg može biti razmotren kao alternativa.

Vazodilatatori

Intravenski vazodilatatori (Tabela 12.4) su drugi najčeće korišćeni lekovi u akutnoj srčanoj slabosti za olakšanje simptoma; ipak, nema snažnih dokaza koji potvrđuju njihove korisne efekte.

Ostvaruju dvostruki korisni efekat smanjenjem venskog tonusa (dovode do optimizacije prethodnog opterećenja (*eng. preload*)), smanjenjem arterijskog tonusa (dovode do smanjenja naknadnog opterećenja (*eng. afterload*)). Posledično, oni mogu povećati udarni volumen. Vazodilatatori su posebno korisni kod pacijenata sa hipertenzivnom akutnom srčanom slabošću, dok ih kod onih sa SBP <90 mmHg (ili sa simptomatskom hipotenzijom) treba izbegavati. Doziranje treba da bude oprezno kontrolisano da bi se izbeglo naglo obaranje pritiska, što je povezano sa gorom prognozom. Vazodilatatore treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa značajnom mitralnom ili aortnom stenozom.

Pozitivni inotropni agensi

Upotreba pozitivnih inotropnih agensasa (Tabela 12.5) treba da bude rezervisana za pacijente sa značajnom smanjenjem udarnog volumena koje rezultira kompromitovanim perfuzijom vitalnih organa, što se najčeće sreće kod hipotenzivne akutne srčane slabosti. Pozitivni inotropni agensi nisu preporučeni kod pacijenata sa hipotenzivnom akutnom srčanom slabošću kod koje je osnovni uzrok hipovolemija ili drugi uzroci koje je moguće korigovati, pre korekcije tih uzroka. Levosimendan ima prednost u odnosu na Dobutamin za reverziju efekata beta blokatora ukoliko se smatra da beta blokatori doprinose hipoperfu-

Tabela 12.5 Pozitivni inotropni agensi i vazopresori u terapiji akutne srčane slabosti

Vazodilatator	Bolus	Infuzija
Dobutamin ^a	Ne	2-20 µg/kg/min (beta +)
Dopamin	Ne	3-5 µg/kg/min - pozitivni inotropni agens (beta +) >5 µg/kg/min - pozitivni inotropni agens (beta +), vazopresor (alfa +)
Milrinone ^{a, b}	25-75 µg/kg tokom 10-20 min	0,375-0,75 µg/kg/min
Enoksimon ^a	0,5-1,0 µg/kg tokom 5-10 min	5-50 µg/kg/min
Levosimendan ^a	12 µg/kg tokom 10 min (opciono) ^c	0,1 µg/kg/min što može biti smanjeno do 0,05 µg/kg/min ili povećano do 0,2 µg/kg/min
Noradrenalin	Ne	0,2-1,0 µg/kg/min
Adrenalin	1 mg može biti ordiniran intravenski tokom reanimacije, ponavljati na 3-5 min	0,05-0,5 µg/kg/min

^aTakođe i vazodilatator. ^bNije preporučen kod akutnog pogoršanja ishemiske srčane slabosti. ^cBolis nije preporučen kod hipotenzivnih pacijenata.

Preporuke za zbrinjavanje pacijenata sa akutnom srčanom slabošću: medikamentna terapija

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Reference ^c
Diuretici			
Intravenska primena diuretika Henleove petilje je preporučena kod svih pacijenata sa akutnom srčanom slabošću primljenih sa simptomima/znacima opterećenja volumenom radi poboljšanja simptoma. Preporučeno je sistematsko praćenje simptoma, količine urina, bubrežne funkcije i koncentracije elektrolita tokom intravenske primene diuretika.	I	C	
Kod pacijenata sa prvom manifestacijom akutne srčane slabosti ili kod onih sa hroničnom dekompenzovanom srčanom slabošću koji nisu uzimali oralne diuretike inicijalna preporučena doza Furosemida je 20-40 mg i.v. (ili ekvivalenta); za one na hroničnoj diuretskoj terapiji, inicijalna intravenska doza treba biti najmanje jednak oralnoj dozi.	I	B	540, 548
Preporučeno je primeniti diuretsku terapiju bilo kao intermitentne boluse ili kao kontinuiranu infuziju, a doza i trajanje treba da bude prilagođavana simptomima pacijenta i kliničkom stanju.	I	B	548
Kombinacija diuretika Henleove petilje sa ili tiazidnim diureticima ili Spironolaktonom treba biti razmotrena kod pacijenata sa rezistentnim edemima ili nedovoljnim poboljšanjem simptoma.	IIb	C	549
Vazodilatatori			
Intravenska primena vazodilatatora treba da bude razmotrena za olakšanje simptoma akutne srčane slabosti sa SBP >90 mmHg (i bez simptomatske hipotenzije). Simptomi i krvni pritisak treba da budu intenzivno praćeni tokom intravenske administracije vazodilatatora.	IIa	B	537, 550-555
Kod pacijenata sa hipertenzivnom akutnom srčanom slabošću, intravenska primena vazodilatatora treba da bude razmotrena kao inicijalna terapija radi poboljšanja simptoma i smanjenje kongestije.	IIa	B	537m 551-554
Pozitivni inotropni agensi - Dobutamin, Dopamin, Levosimendan, Fosfodiesteraza 3 (<i>eng. Phosphodiesterase 3, PDE 3</i>) inhibitori			
Kratkotrajna intravenska infuzija pozitivnih inotropnih agenasa može biti razmotrena kod pacijenata sa hipotenzijom (SPB <90 mmHg) i/ili simptomima/znacima hipoperfuzije uprkos euvolemiji ili hipervolemiji, radi povećanja udarnog volumena, povećanja krvnog pritiska, poboljšanja periferne perfuzije i očuvanja funkcije organa.	IIb	C	
Intrevenska infuzija Levosimendana ili PDE III inhibitora može biti razmotrena za reverziju efekata beta blokatora ukoliko se smatra da beta blokatori doprinose hipotenziji i posledičnoj hipoperfuziji.	IIb	C	
Pozitivni inotropni agensi nisu preporučeni osim ako pacijenti nisu sa simptomima hipotenzije ili simptomima/znacima hipoperfuzije, zbog problema bezbednosti.	III	A	556, 557
Vazopresori			
Vazopresori (pre svih Noradrenalin) mogu biti razmotreni kod pacijenata sa kardiogenim šokom, uprkos tretmanu drugim pozitivnim inotropnim agensom, radi podizanja krvnog pritiska i perfuzije vitalnih organa.	IIb	B	558
Preporučeno je praćenje EKG-a i krvnog pritiska tokom primene pozitivnih inotropnih agenasa i vazopresora, pošto oni mogu uzrokovati aritmije, ishemiju miokarda, a u slučaju Levosimendana i PDE III inhibitora takođe i hipotenziju.	I	C	540, 559-563
U takvim slučajevima intraarterijsko merenje krvnog pritiska može biti razmotreno.	IIb	C	
Profilaksa tromboembolizma			
Profilaksa tromboembolizma (npr. sa LMWH) je preporučena kod pacijenata koji nisu ranije uzimali antikoagulanse i kod kojih antikoagulansi nisu kontraindikovani, radi smanjenja rizika od duboke venske tromboze i embolije pluća.	I	B	564
Ostali lekovi			
Za akutnu kontrolu komorske frekvencije kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom:			
a) Digoksin ili beta blokatori treba da budu razmotreni kao prva linija terapije. ^d	IIa	C	
b) Amiodaron može biti razmotren.	IIb	B	565-567
Oprezna upotreba opijata može biti razmotrena radi olakšanja dispnoje i anksioznosti kod pacijenata sa teškom dispnojom, ali nauzeja i hipopneja mogu da se pojave.	IIb	B	

i.v. = intravenski; SBP = sistolni krvni pritisak (*od eng. systolic blood pressure*); EKG = elektrokardiogram; LMWH = niskomolekularni heparin (*od eng. low molecular weight heparin*). ^aKlasa preporuka. ^bNivo dokaza. ^cReference koje podržavaju preporuke. ^dBeta blokatori treba da budu pažljivo primenjivani ako su pacijenti hipotenzivni.

ziji.⁵⁷² Ipak, Levosimendan je vazodilatator, pa on nije pogodan za primenu kod hipotenzivnih pacijenata (SBP <85 mmHg) ili kod pacijenata sa kardiogenim šokom, osim ako se ne primenjuje u kombinaciji sa drugim pozitivnim inotropnim agensima ili vazopresorima.^{559, 573, 574} Pozitivni inotropni agensi, posebno oni sa adrenergičkim mehanizmom, mogu uzrokovati sinusnu tahikardiju i mogu indukovati ishemiju miokarda i aritmije, pa je praćenje EKG-a neophodno. Takođe, postoji zabrinutost da dugoročno povećavaju mortalitet, što je rezultat studija u kojim je intermitentna ili kontinuirana infuzija pozitivnih inotropnih agenasa primenjivana.^{559-563, 575} U svakom slučaju, pozitivne inotropne agense treba primenjivati oprezno, inicijalno u vrlo niskim dozama sa povećanjem doze u slučaju potrebe, uz intenzivno praćenje.

Vazopresori

Lekovi sa značajnim efektom na perifernu arterijsku vazokonstrikciju kao što su Noradrenalin ili Dopamin u višim dozama (>5µg/kg/min) se daju pacijentima sa značajnom hipotenzijom. Ovi lekovi se daju za podizanje krvnog pritiska i redistribuciju krvi u vitalne organe. Ipak, ovi efekti se ostvaruju na račun povećanog naknadnog opterećenja.

Dopamin je upoređivan sa Noradrenalinom u lečenju raznolikih pacijenata u šoku. Analize podgrupa su pokazale da Noradrenalin ima manje neželjenih efekata i niži mortalitet.⁵⁵⁸ Adrenalin treba da bude ograničen za pacijente sa perzistentnom hipotenzijom bez obzira na adekvatan pritisak punjenja srca i upotrebu drugih vazoaktivnih agenasa i u protkolima za reanimaciju.⁵⁷⁶

Profilaksa tromboembolizma

Profilaksa tromboembolizma heparinom ili drugim antikoagulansima je preporučena ako nije kontraindikovana ili nepotrebna (zbog postojećeg tretmana oralnim antikoagulansima).

Digoksin

Digoksin je uglavnom indikovan kod pacijenata sa AF i brzom ventrikularnom frekvencijom (>110/min) i daje se u bolusu 0,25-0,5 mg i.v. ako ranije nije korišćen (0,0625-0,125 mg i.v. može biti optimalna doza za pacijente sa teškom bubrežnom slabošću). Ipak, kod pacijenata sa komorbiditetima ili drugim faktorima koji utiču na metabolizam Digoksina (uključujući druge lekove) i/ili kod starijih, dozu održavanja je teško teorijski proceniti i u tim situacijama dozu treba utvrditi empirijski, bazirano na merenjima koncentracije Digoksina u perifernoj krvi.

Antagonisti vazopresina

Antagonisti vazopresina kao što je Tolvaptan blokiraju efekte arginin vazopresina (AVP) na V2 receptor u bubrežnim tubulima i pospešuju ekskreciju vode. Tolvaptan može da se koristi kod pacijenata sa opterećenjem volumenom i rezistentnom hiponatremijom (žed i dehidracija su poznati neželjeni efekti).⁵⁷⁷

Opijati

Opijati olakšavaju dispnoju i anksioznost. U akutnoj srčanoj slabosti, rutinska primena opijata nije preporu-

čena, a njihova oprezna primena može biti razmatrana kod pacijenata sa teškom dispnojom, uglavnom sa edemom pluća. Doznozavisni neželjeni efekti uključuju mučninu, hipotenziju, bradikardiju, depresiju respiratornog centra (potencijalno povećavaju potrebu za invazivnom ventilacijom). Ima kontroverzi u vezi sa mogućim povećanjem mortaliteta kod pacijenata koji primaju Morfin.^{568, 569}

Anksiolitici i sedativi

Anksiolitici i sedativni mogu biti neophodni kod pacijenata sa agitacijom i delirijumom. Oprezna upotreba benzodiazepina (Diazepam ili Lorazepam) predstavlja najbezbedniji pristup.

Nefarmakološka terapija

Terapijski modaliteti zamene bubrežne funkcije

Ultrafiltracija predstavlja uklanjanje viška vode upotrebom semipermeabilne membrane koja koristi transmembranski gradijent pritiska. Nema dokaza koji favorizuju ultrafiltraciju u odnosu na diuretike Henleove petlje kao prvu liniju terapije kod pacijenata sa akutnom srčanom slabošću.^{571, 578} U današnje vreme, rutinska upotreba ultrafiltracije nije preporučena i treba je ograničiti na pacijente bez adekvatnog odgovora na diuretsku terapiju.

Sledeći kriterijumi ukazuju na potrebu za primenom terapijskih modaliteta zamene bubrežne funkcije kod pacijenata sa refraktornim opterećenjem volumenom: oligurija rezistentna na sve raspoložive terapijske mere, teška hiperkalemija ($K^+ > 6,5 \text{ mmol/L}$), teška acidemija ($\text{pH} < 7,2$), serumska koncentracija ureje $> 25 \text{ mmol/L}$ ($> 150 \text{ mg/dL}$) i serumska koncentracija kreatinina $> 300 \mu\text{mol/L}$ ($> 3,4 \text{ mg/dL}$).

Preporuke u vezi sa primenom terapijskih modaliteta zamene bubrežne funkcije kod pacijenata sa akutnom srčanom slabošću

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Reference ^c
Ultrafiltracija može biti razmotrena kod pacijenata sa refraktornom kongestijom koji ne reaguju na inicijalnu diuretsku terapiju.	IIb	B	578-580
Primenu terapijskih modaliteta zamene bubrežne funkcije treba razmotriti kod pacijenata sa refraktornim opterećenjem volumenom i akutnom bubrežnom slabošću.	IIa	C	

^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReferenca(e) koje podržavaju preporuku

Mehanička potpora cirkulaciji

Intraaortna balon pumpa

Konvencionalne indikacije za intraaortnu balon pumpu (eng. *intra-aortic balloon pump, IABP*) su potpora cirkulaciji pre hirurške korekcije specifičnih akutnih mehaničkih poremećaja (npr. ruptura intraventrikularnog septuma i akutna mitralna regurgitacija), tokom teškog akutnog miokarditisa i kod određenih pacijenata sa akut-

Preporuke za zbrinjavanje pacijenata sa kardiogenim šokom

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Reference ^c
Kod svih pacijenata sa kardiogenim šokom, neodložni EKG i ehokardiografija su preporučeni.	I	C	
Svi pacijenti sa kardiogenim šokom treba da budu hitno transportovani u tercijarnu zdravstvenu ustanovu sa 24/7 dostupnom kateterizacijom i spacijalizovanom jedinicom intenzivne nege/koronarnom jedinicom sa dostupnom karatkotrajnom mehaničkom potpotrom cirkulaciji.	I	C	
Kod svih pacijenata sa kardiogenim šokom koji komplikuje akutni koronarni sindrom neodložna koronarografija je preporučena (unutar 2h od prijema u bolnicu) sa tendencijom ka revaskularizaciji.	I	C	
Kontinuirano praćenje EKG-a i krvnog pritiska je preporučeno.	I	C	
Invazivni monitoring sa arterijskom linijom je preporučen.	I	C	
Opterećenje volumenom (fiziološki rastvor ili Ringerov rastvor, >200 ml/15-30 ml/min) je preporučeno kao prva linija terapije ako nema znakova opterećenja volumenom.	I	C	
Intravenska aplikacija pozitivnih inotropnih agenasa (Dobutamin) može biti razmotrena radi povećanja udarnog volumena.	IIb	C	
Vazopresori (Noradrenalin pre Dopamina) mogu biti razmotreni kada treba održavati SBP u prisustvu rezistentne hipoperfuzije.	IIb	B	558
IABP se ne preporučuje rutinski u kardiogenom šoku.	III	B	585,586
Kratkotrajna mehanička potpora cirkulaciji može biti razmotrena u refraktornom kardiogenom šoku u zavisnosti od starosnog doba pacijenta, komorbiditeta i neurološkog statusa.	IIb	C	

EKG = elektorkardiogram. SBP = sitolni krvni pritisak (*od eng. systolic blood pressure*); IABP = intraaortna balon pumpa (*od eng. Intra-aortic balloon pump*). ^aKlasa preporuka. ^bNivo dokaza. ^cReference koje podržavaju preporuke.

nom ishemijom miokarda ili infarktom pre, tokom i posle perkutane ili hirurške revaskularizacije. Nema sigurnih dokaza za efikasnost IABP u kardiogenom šoku drugog uzroka (za detalje vidi nastavak).

Mehanička potporna terapija

Mehanička potporna terapija (*eng. ventricular assist device*) ili druge forme mehaničke potpore cirkulaciji (*eng. mechanical circulatory support, MCS*) mogu biti korišćene ko „most do odluke“ ili dugoročnije kod određenih pacijenata (vidi Odeljak 13).

Druge intervencije

Kod pacijenata sa akutnom srčanom slabobošću i pleuralnim izlivom, pleurocenteza sa evakuacijom tečnosti može biti razmotrena ako je izvodljivo sa ciljem ublažavanja dispnoje.

Kod pacijenata sa ascitesom, paracenteza sa evakuacijom tečnosti može biti razmotrena sa ciljem ublažavanja simptoma. Ova procedura, redukcijom intraabdominalnog pritiska, može delimično normalizovati transrenalni gradijent pritiska, i dovesti do poboljšanja funkcije bubrega.⁵⁸¹

12.3.4 Zbrinjavanje pacijenata sa kardiogenim šokom

Kardiogeni šok se definiše kao hipotenzija (SBP <90 mmHg) uprkos eu- ili hipervolemiji sa znacima hipoperfuzije (Tabela 12.2). Patogenetski supstrat kardiogenog šoka je u opsegu od terminalne hronične srčane slabosti sa niskim udarnim volumenom do akutno nastalog kardiogenog šoka uglavnom uzrokovanih akutnim infarktom srca sa elevacijom ST segmenta, kao i brojnim drugim uzrocima osim akutnog koronarnog sindroma. Pacijenta u kardiogenom šoku treba podvrgnuti neod-

ložnoj kompleksnoj proceni. EKG i ehokardiografija su neodložno potrebni kod svih pacijenata sa suspektnim kardiogenim šokom. Kod pacijenata u kardiogenom šoku koji komplikuje akutni koronarni sindrom, neodložna koronarografija je preporučena (unutar 2h od prijema u bolnicu) sa tendencijom ka revaskularizaciji.^{114,535} Invazivni monitoring sa arterijskom linijom treba razmotriti.

Nema saglasnosti o optimalnoj metodi hemodinamskog monitoringa tokom procene i zbrinjavanja pacijenta u kardiogenom šoku, uključujući kateterizaciju desnog srca.

Medikamentna terapija ima za cilj da poboljša perfuziju organa povećanjem minutnog volumena i krvnog pritiska. Nakon inicijalnog opterećenja volumenom (*eng. fluid challenge*), medikamentna terapija se sastoji od pozitivnih inotropnih agenasa i vazopresora ako je potrebno. Tretman je diktiran kontinuiranim praćenjem hemodinamskih parametara i praćenjem perfuzije organa. Kateterizacija desnog srca može biti razmotrena. Kao vazopresor, Noradrenalin je preporučen kada srednji arterijski pritisak zahteva medikamentnu portporu. Dobutamin je najčeće korišćen adrenergički pozitivni inotropni agens. Levosimendan može biti korišćen u kombinaciji sa vazopresorom.^{582,582} Infuzija Levosimendana u kardiogenom šoku koji prati akutni infarkt miokarda u kombinaciji sa Dobutaminom i Noradrenalinom poboljšava hemodinamski status bez napredovanja hipotenzije.^{582,583} PDEIII inhibitori mogu biti još jedna opcija, posbno kod pacijenata bez ishemije.^{561,584}

Ipak, kada nema adekvatnog odgovora, pre kombinovanja nekoliko pozitivnih inotropnih agenasa, mehanička potpora cirkulaciji treba da bude razmotrena. Nedavno, IABP-SHOCK II studija je pokazala da IABP ne poboljšava ishod kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda i kardiogenim šokom.^{585,586} Stoga, rutinska upotreba IABP ne može biti preporučena.

Preporuke za praćanje kliničkog stanja pacijenata hospitalizoavnih zbog akutne srčane slabosti

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Standardni neinvazivni monitoring srčane frekvence, ritma, respiratorne frekvence, saturacije kiseonikom i krvnog pritiska je preporučen.	I	C
Preporučeno je da pacijenti budu vagani svakodnevno i treba beležiti tačne podatke o bilansu tečnosti.	I	C
Preporučeno je procenjivati simptome i znakove srčane slabosti (npr. disnoja, inspirijumski pukoti nad plućima, periferni edemi, masa) svakodnevno radi procene dinamike korekcije opterećenja volumenom.	I	C
Učestala, obično svakodnevna procena bubrežne funkcije (određivanje serumskih koncentracija BUN/ureje, kreatinina i elektrolita (kalijum, natrijum)) tokom intravenske terapije i kada se započne terapija antagonistima RAAS je preporučena.	I	C
Arterijsku liniju treba razmotriti kod hipotenzivnih pacijenata i kod perzistencije simptoma bez obzira na terapiju.	IIa	C
Kateterizacija plućne arterije može biti razmotrena kod pacijenata kod kojih bez obzira na medikamentnu terapiju perzistiraju refraktorni simptomi (posebno simptomi hipotenzije i hipoperfuzije).	IIb	C

BUN = blood urea nitrogen; RAAS = renin-angiotenzin-aldosteron sistem. ^aKlasa preporuka. ^bNivo dokaza. ^cReference koje podržavaju preporuke.

12.4 Primena oralne terapije zasnovane na dokazima

Oralna terapija koja modifikuje klinički tok srčane slabosti treba da bude nastavljena pri prijemu zbog akutne srčane slabosti, osim u slučaju prezentacije sa hemodinamskom nestabilnošću (simptomatska hipotenzija, hiperperfuzija, bradikardija), hiperkalemijom ili teško oštećenom bubrežnom funkcijom. U ovim slučajevima, dnevne doze oralne terapije treba da budu snižene ili primena privremeno zaustavljena do stabilizacije pacijenta. Posebno, primena beta blokatora se može bezbedno nastaviti tokom lečenja akutne srčane slabosti, osim u kardiogenom šoku. Nedavne meta-analize su pokazale da je prekid primene beta blokatora kod pacijenata hospitalizovanih zbog akutne srčane slabosti povezan sa povećanim intrahospitalnim mortalitetom, kratkoročnim mortalitetom i kratkoročnom pojavom kompozitnog ishoda koji obuhvata ponovnu hospitalizaciju i mortalitet.⁵⁸⁷

Preporuke za primenu oralne terapije zasnovane na dokazima koja modifikuje klinički tok bolesti kod pacijenata sa akutnom srčanom slabošću

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
U slučaju pogoršanja hronične srčane slabosti, treba učiniti napor da se nastavi na dokazima zasnovana terapija koja modifikuje klinički tok bolesti, kada pacijent nije hemodinamski nestabilan ili ukoliko nije kontraindikovano.	I	C
U slučaju prve manifestacije srčane slabosti sa redukovanim EF, treba učiniti napor za započinjanje ove terapije nakon hemodinamske stabilizacije pacijenta.	I	C

EF = ejekciona frakcija. ^aKlasa preporuka. ^bNivo dokaza. ^cReference koje podržavaju preporuke.

12.5 Praćenje kliničkog stanja pacijenata hospitalizovnih zbog akutne srčane slabosti

Pacijenti treba da budu vagani svakodnevno i treba beležiti tačne podatke o bilansu tečnosti. Funkciju bubrežne treba pratiti svakodnevno, pre svega određivanjem serumskih koncentracija BUN/ureje, kreatinina i

elektrolita. Rutinsko plasiranje urinarnog katetera nije preporučeno.

Funkcija bubrežne je često oštećena pri prijemu, ali se može poboljšati ili pogoršati nakon uspostavljanja diureze. Rutinsko praćenje srčane frekvence, respiratorne frekvence i krvnog pritiska treba nastaviti. Nema studija koje potvrđuju korisnost invazivnog hemodinamskog praćenja pacijenata sa akutnom srčanom slabošću osim kod onih sa kardiogenim šokom. Ima dokaza koji potvrđuju da merenje natriureskih peptida tokom hospitalizacije može pomoći u planiranju otpusta. Pacijenti kod kojih vrednosti natriuretskih peptida opadaju tokom hospitalizacije imaju niži kardiovaskularni mortalitet i manje ponovnih hospitalizacija unutar 6 meseci.⁵⁸⁸⁻⁵⁹⁰

12.6 Kriterijumi za otpust iz bolnice i kontrolе u visokorizičnom periodu

Pacijenti primljeni sa akutnom srčanom slabošću su pripremljeni za otpust⁵⁵²

- kada su hemodinamski stabilni, euvolemični, na na dokazima zasnovanoj oralnoj terapiji sa stabilnom funkcijom bubrežnog dejstva 24h pre otpusta;

• kada im je pružena individualizovana edukacija o medicinskom entitetu zbog koga se leče i saveti za brigu o sebi.

Pacijenti treba da

- budu ukušeni u program planiranja otpusta; planovi kontrola moraju biti napravljeni pre otpusta i razjašnjeni sa timom zaduženim za lečenje.

• budu pregledani od strane izabranog doktora unutar nedelju dana nakon otpusta.

• budu pregledani od strane karidologa unutar dve nedelje nakon otpusta ako je izvodljivo.

Pacijenti sa hroničnom srčanom slabošću treba da budu kontrolisani u specijalizovanim centrima. Tretman pacijenata pre i posle otpusta treba da bude u skladu sa standardnima Udruženja za srčanu slabost (eng. Heart Failure Association, HFA).

12.7 Ciljevi lečenja u različitim fazama kod pacijenata sa akutnom srčanom slabošću

Tokom lečenja pacijenata sa akutnom srčanom slabošću, moguće je razdvojiti uzastopne faze koje zahte-

vaju različit terapijski pristup (opisano u prethodnim odeljcima ovog poglavlja). Ciljevi lečenja u različitim fazama kod pacijenata sa akutnom srčanom slabošću takođe se razlikuju, i prikazani su u Tabeli 12.6.

Tabela 12.6 Ciljevi lečenja akutne srčane slabosti

Neposredni (urgentni centar, jedinica intenzivne nege/koronarna jedinica)	Poboljšati hemodinamski status i perfuziju organa. Uspostaviti oksigenaciju. Ublažiti simptome. Ograničiti oštećenje srca i bubrega. Prevenirati tromboembolizam. Skratiti boravak u jedinici intenzivne nege/koronarnoj jedinici.
Neposredni (u bolnici)	Identifikovati etiologiju i značajne komorbidite. Podesiti terapiju tako da kontroliše simptome i kongestiju i optimizovati krvni pritisak. Započeti i postepeno povećavati dozu medikamentne terapije koja modifikuje klinički tok bolesti. Razmotriti mehaničku potporu cirkulaciji kod odgovarajućih pacijenata.
Tretman pre i posle otpusta	Razviti plan zaštite koji obuhvata: a) raspored postepenog povećanja doze i praćenja medikamentne terapije; b) potrebu za i vreme kontrole mehaničke potpore cirkulaciji; c) ko će kontrolisati pacijenta i kada. Uključiti pacijenta u kontrolu bolesti, edukovati ga i ohrabriti da prilagodi način života. Prevenirati skoru ponovnu hospitalizaciju. Poboljšati simptome, kvalitet života i preživljavanje.

13. Mehanička potpora cirkulaciji i transplantacija srca

13.1 Mehanička potpora cirkulaciji

Za pacijente bilo sa hroničnom ili akutnom srčanom slabošću koji nije moguće stabilizovati upotrebom medikamentne terapije, sistemi mehaničke potpore cirkulaciji mogu biti korišćeni za rasterećenje insuficijentne komore i za održavanje dovoljne perfuzije organa. Pacijenti u kardiogenom šoku se inicijalno tretiraju kratko-trajnom potporom koristeći privremene ekstrakorporalne sisteme mehaničke potpore cirkulaciji dok se planira dugoročnija terapija. Pacijenti sa hroničnom srčanom slabošću refraktornom na medikamentnu terapiju mogu biti tretirani dugotrajnom mehaničkom potporom leve komore (*do eng. left ventricular assist device*). U Tabeli 13. 1 su prikazane aktuelne indikacije za upotrebu različitih sistema mehaničke potpore cirkulaciji.⁵⁹³

13.1.1 Mehanička potpora cirkulaciji u akutnoj srčanoj slabosti

Za zbrinjavanje pacijenata sa akutnom srčanom slabošću ili kardiogenim šokom (INTERMACS klasa 1), privremeni sistemi mehaničke potpore cirkulaciji koji uključuju perkutane sisteme za potporu, ECLS (*do eng. extracorporeal life support*) i ECMO (*do eng. extracorporeal membrane oxygenation*) mogu biti košćeni za tretman pacijenata sa levostranom ili obostranom insuficijencijom do oporavka funkcije srca i drugih organa. SAVE (*do eng. The Survival After Veno-Arterial ECMO*) skor može biti od koristi za predikciju preživljavanja pacijenata tretiranih sa ECMO zbog refraktarnog kardiogenog šoka (online kalkulator na <http://www.save-score.com>).⁵⁹⁴

Dodatno, provremeni sistemi za mehanički potporu cirkulaciji, posebno ECLS i ECMO, mogu biti korišćeni kao „most do odluke“ (*do eng. bridge to decision, BTD*) kod pacijenata sa akutnim pogoršanjem srčane slabosti ili kardiogenim šokom radi stabilizacije hemodinamike, oporav-

Tabela 13.1 Termini koji opisuju različite indikacije za mehaničku potporu cirkulaciji

„Most do odluke“ (<i>do eng. “Bridge to decision”, BTD</i>) / „Most do mosta“ (<i>do eng. “bridge to bridge”, BTB</i>)	Upotreba kratkotrajnih sistema mehaničke podrške cirkulaciji (npr. ECLS, ECMO) kod pacijenata sa kardiogenim šokom do hemodinamske stabilizacije i stabilizacije perfuzije organa, kod kojih su kontraindikacije za dugotrajan mehaničku potporu cirkulaciji isključene (oštećenje mozga nakon reanimacije) i dodatne terapijske opcije koje uključuju dutortajni tretman VADom ili transplantaciju srca mogu biti razmatrani.
„Most do stavljanja na listu čekanja za transplantaciju“ (<i>do eng. “Bridge to candidacy”, BTC</i>)	Upotreba sistema mehaničke potpore cirkulaciji (obično LVADA) radi poboljšanja funkcije organa saciljem da nepodobnog pacijenta učini podobnim za transplantaciju.
„Most do transplantacije“ (<i>do eng. “Bridge to transplantation”, BTT</i>)	Upotreba sistema mehaničke potpore cirkulaciji (LVADA i BiVADA) da održi pacijenta u životu, a koji je inače u visokom riziku od smrti pre transplantacije dok donorski organ bude dostupan.
„Most do transplantacije“ (<i>do eng. “Bridge to transplantation”, BTT</i>)	Upotreba sistema mehaničke potpore cirkulaciji (tipično LVADA) da održi pacijenta u životu dok se srčana funkcija oporavi dovoljno da sistem može da bude uklonjen.
Definitivna terapija (<i>do eng. Destination therapy, DT</i>)	Dugotrajna upotreba sistema mehaničke potpore cirkulaciji (LVADA) kao alternativa transplantaciji kod pacijenata sa terminalnom srčanom slabošću koji nisu podobni za transplantaciju ili dugočekaju na transplantaciju srca.

ECLS = extracorporeal life support; ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; VAD = mehanička potpora komorama (*do eng. ventricular assist device*); LVAD = mehanička potpora levoj komori (*do eng. left ventricular assist device*); BiVAD = mehanička potpora obema komorama (*do eng. biventricular assist device*).

ka funkcije organa i obezbeđivanja vremena za kliničku procenu mogućnosti transplantacije srca ili tretman dugotrajnijim sistemima mehaničke potpore cirkulaciji.⁵⁹⁵

Nedovoljno je dokaza u vezi sa korisnošću privremenih perkutanih sistema mehaničke potpore cirkulaciji kod pacijenata koji ne odgovaraju na standardnu terapiju inotropima. U meta-analizi tri randomizovana klinička ispitivanja koja su uporedjivala perkutane sisteme mehaničke potpore cirkulaciji i intraaortnu balon pumpu kod ukupno 100 pacijenata sa kardiogenim šokom perkutani sistemi mehaničke potpore cirkulaciji su imponovali kao bezbedni, ali nisu poboljšali tridesetodnevni mortalitet i bili su povezani sa više krvarenja.⁵⁹⁶ U randomizovanoj studiji kod pacijenata sa oštećenom funkcijom leve komore koji su bili podvrgnuti visokorizičnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji (PROTECT II trial) incidenca neželjenih ishoda nakon 30 dana se nije značajno razlikovala između pacijenata kod kojih je primenjena IABP ili perkutani sistemi mehaničke potpore cirkulaciji.⁵⁹⁷ Zasnovano na ovim rezultatima perkutani sistemi mehaničke potpore cirkulaciji ne mogu biti preporučeni kao dokazani ili efikasni tretman pacijenata sa kardiogenim šokom. Kod određenih pacijenata mogu biti korisni kao most do definitivne terapije. Teška je odluka da se odustane od mehaničke potpore cirkulaciji kod pacijenata bez potencijala za oporavak srčane funkcije, a koji nisu pogodni za transplantaciju srca ili dugotrajne sisteme mehaničke potpore cirkulaciji.

13.1.2 Mehanička potpora cirkulaciji kod pacijenata sa terminalnom srčanom slabosću

Transplantacija srca je terapijsko rešenje za ograničeni broj bolesnika sa terminalnom srčanom slabosću. Povećan broj pacijenata sa terminalnom srčanom slabosću refraktornom na terapiju opadanje spremnosti za donaciju organa rezultiralo je dugim listama čekanja produženom vremenu provedenom na listi čekanja za transplantaciju srca (medijana je 16 meseci u zemljama uključenim u Eurotransplant).⁵⁹⁸ Više od 60% pacijenata se transplantira u stanju visokog stepena hitnosti, što ostavlja manje prostora za pacijente sa nižim stepenom hitnosti. Tri puta više pacijenata je na listi čekanja za transplantaciju srca nego što se zapravo transplantira tokom godine, a stopa mortaliteta 2013. g. na listi čekanja Eurotransplanta je bila 21,7%.⁵⁹⁸

Skoriji podaci sugerisu da pacijenti tretirani mehaničkom potporom leve komore mogu imati bolje preživljavanje na listi čekanja.⁵⁹⁹ U skladu sa tim sistemi mehaničke potpore cirkulaciji, posebno LVADovi sa kontinuiranim protokom se sve češće smatraju alternativom transplantaciji srca. Inicijalno LVADovi su razvijani kao kratkoročni „most do transplantacije“ (od eng. *bridge to transplantation, BTT*) (Tabela 13.1),⁶⁰⁰ ali danas se koriste mesecima i godinama kod pacijenata koji se suočavaju ili sa dugim vremenom provedenim na listi čekanja (aktuuelno samo 10% pacijenata tretiranih nekim od sistema mehaničke potpore cirkulaciji kao BTT će dobiti organ unutar godine od stavljanja na listu) ili koji nisu pogodni za transplantaciju kao dugotrajnatajna ili definitivna terapija ili terapija (od eng. *destination therapy, DT*). Broj pacijenata sa trajim LVADom koji se ne smatraju ni prestarami ni

nepogodnim za transplantaciju konstantno raste. Za većinu tih pacijenata, tretman LVADom do kraja života, bez obzira na to što su pogodni za transplantaciju, postaje klinička realnost. Aktuelne dvogodišnje do trogodišnje stope preživljavanje pažljivo odabranih pacijenata koji su tretirani najsavremenijim LVADovima sa kontinuiranim protokom su odlične i uporedive sa ranim preživljavanjem nakon transplantacije srca.⁵⁹⁵ Ipak malo je dokaza za dugoročnije ishode. Među pacijentima sa LVADovima sa kontinuiranim protokom aktuelno jedogodišnje preživljavanje je 80%, dvogodišnje 70% prevashodno kod pacijenata koji nisu pogodni za transplantaciju. Značajno je da je dvogodišnje preživljavanje 85% zabeleženo kod pacijnata mlađih od 70 godina bez dijabetesa, bubrežne slabosti i kardiogenog šoka.^{601,602} Pacijenti tretirani LVADom kao BTT imaju slične ili bolje stope preživljavanja nakon transplantacije od onih koji nisu zahtevali ili nisu tretirani BTT.⁵⁹⁹ Bez obzira na tehnološki razvoj, krvarenja i tromboembolizam (oba mogu uzrokovati moždani udar), tromboza pumpe, infekcije koje brzo napreduju i kvarovi uređaja i dalje su značajani problemi i utiču na dugoročne ishode pacijenata tretiranih mehaničkom potporom cirkulaciji.^{599,603-606} Preporučeno je da se ovi sistemi implantiraju i kontrolišu isključivo u centrima sa adekvatno obučenim doktorima specijalizovanim za lečenje srčane slabosti (kardiologima i kardiohirurzima) i u spacializovanim ambulantama za pacijente sa LVADom sa obučenim medicinskim osobljem.⁶⁰⁷

Kod nekih pacijenata, reverzno remodelovanje leve komore i funkcionalno poboljšanje tokom tretmana mehaničkom potporom cirkulaciji može dozvoliti uklanjanje LVADA („most do oporavka“ (od eng. „bridge to recovery“, BTR)). Ovakav ishod je verovatniji kod mlađih pacijenata sa akutnim, fulminantnim, ali reverzibilnim uzrokom srčane slabosti, kao što je akutni miokarditis ili peripartalna kardiomiopatija.^{608,609} LVAD, takođe, može biti korišćen kao „most do stavljanja na listu čekanja za transplantaciju“ (od eng. „bridge to candidacy“, BTC) sa ciljem da obezbedi oporavak funkcije organa, poboljša funkciju leve komore i olakša plućnu hipertenziju, što može inicijalno nepodobnom pacijentu da obezbedi da postane kandidat za transplantaciju srca.

Implantacija ranijih sistema mehaničke potpore komorama (od eng. *ventricular assist device*) kod manje teških pacijenata, npr. onih koji su i dalje na pozitivnoj inotropnoj podršci, je ispitivana u nedavnoj studiji koja je pokazala bolje ishode kod pacijenata koji su nastvili na medikamentnoj terapiji.⁶⁰⁵ Isto tako, INTERMACS registar je pokazao da bolje ishode postižu pacijenti sa višom INTERMACS klasom, iako je većina implantacija VADa učinjena kod pacijenata sa INTERMACS klasom 1-3.^{604,610} Dodatno, treba primetiti da nema randomizovanih kliničkih ispitivanja koja porede medikamentu terapiju i mehaničku potporu cirkulaciji kod pacijenata podobnih za transplantaciju (Tabela 13.2).

Tipično, pacijenti sa terminalnom srčanom slabosću koji se razmatraju za mehaničku potporu cirkulaciji pokazuju mnoge kliničke znake karakteristične za opadanja kardiovaskularne funkcije⁵⁹³ i mogu da zahtevaju kontinuiranu pozitivnu inotropnu potporu ili da pokazuju znake opadanja funkcije organa. Markeri poremećaja

Tabela 13.2 INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) klase za raspodelu pacijenata sa uznapredovalnom srčanom slabošću

INTERMACS klasa	NYHA Klasa	Opis	Uređaj	Jednogodišnje preživljavanje sa LVAD
1. Kardiogeni šok "Razbijen i spaljen"	IV	Hemodinamski nestabilan bez obzira na progresivno povećanje doze kateholamina i/ili mehaničku podršku cirkulaciji sa kritičnom hipoperfuzijom ciljnih organa (težak kariogeni šok).	ECLS, ECMO, sistemi perkutane mehaničke podrške cirkulaciji	52,6±5,6%
Progresivno pogoršanje bez obzira na pozitivnu inotropnu potporu "Klizeći na pozitivnim inotropnim agensima"	IV	Intrevenska pozitivna inotropna potpora sa prihvativim vrednostima krvnog pritiska ali sa brzim oštećenjem bubrežne funkcije, nutritivnog statusa, ili znacima kongestije.	ECLS, ECMO, LVAD	61,3±3,1%
3. Stabilan ali zavisan od pozitivne inotropne potpore "Zavisna stabilnost"	IV	Hemodinamski stabilan na niskim ili umerenim dozma pozitivnih inotropnih agenasa koji su neophodni zbog hipotenzije, pogoršanja simptoma ili prograesivne bubrežne slabosti.	LVAD	78,4±2,5%
4. Simptomi u miru "Flajer"	IV ambulantno	Privremeni prekid pozitivne inotropne potpore je moguć, ali se pacijent prezentuje sa čestim rekurentnim simptomima i tipično opterećenjem volumenom.	LVAD	78,7±3,0%
5. Intolerancija napora "Vezan za kuću"	IV ambulantno	Kompletan prekid fizičke aktivnosti, stabilan u miru, ali često sa umerenom retencijom tečnosti i određenim nivoom oštećenja bubrežne funkcije.	LVAD	93,0±3,9%
6. Ograničenje napora "Hod ranjenika"	III	Značajno ograničenje fizičke aktivnosti uz odsustvo kongestije u miru. Lako se zamara pri malom naporu.	LVAD/Razmotriti LVAD kao opciju	
7. "Činovnik"	III	Pacijent u NYHA III klasi bez trenutne i skore nestabilnosti bilansa tečnosti.	Razmotriti LVAD kao opciju	

NYHA = Njuško udruženje kardiologa (od eng. New York Heart Association); LVAD = mehanička potpora levoj komori (od eng. left ventricular assist device); ECLS = extracorporeal life support; ECMO = extracorporeal membrane oxygenation;

bubrežne i jetrine funkcije, hematološki i koagulacioni poremećaji su povezani sa gorim ishodom.^{611,612}

Procena funkcije desne komore je od presudnog značajapošto postoperativna insuficijencija desne komore značajno povećava perioperativni mortalitet i smanjuje preživljavanje i nakon transplantacije. Ima, međutim, mnogo pristupa u proceni desne komore (vidi Odeljak 5.2.3). Ako se очekuje da se radi o potencijalno reverzibilnoj insuficijenci desne komore, privremeni (dani i nedelje) tretman mehaničkom potporom desnoj komori (od eng. right ventricular assist device, RVAD) koja koristi centrifugalnu pumpu kao dodatak implantaciju LVADa može biti razmotrena. Za pacijente sa hroničnom insuficijencijom obe komore ili visokim rizikom od nastanka insuficijencije desne komore nakon implantacije LVADa, tretman mehaničkom potporom obema komorama (od eng. biventricular assist device, BiVAD) može biti neophodan. Pacijenti koji zahtevaju dugotrajni tretman BiVADom moraju biti podobni za transplantaciju, pošto tretman BiVADom nije podesan kao DT. Ishodi tretmana BiVADom su gori u odnosu na ishode tretmana LVADom i stoga indikacije za tretman VADom treba da budu razmatrane pre nastupanja insuficijencije desne komore. Implantacija veštaškog srca (od eng. total artificial heart) sa prethodnim uklanjanjem nativnog treba da bude sačuvana za selektovane pacijente koji ne mogu biti tretirani LVADom (inreparabilni ventrikularni septalni defekt, ruptura srca).

Pacijenti sa aktivnom infekcijom, teškim oštećenjem funkcije bubrega, pluća ili jetre ili neizvesnim neurološkim stanjem nakon srčanog zastoja zbog kardiogenog šoka obično nisu kandidati za BTT ili DT ali mogu biti razmetrani za BTC (Tabela 13.3).

Tabela 13.3 Pacijenti potencijalno pogodni za tretman mehaničkom potporom leve komore (eng. left ventricular assist device, LVAD)

Pacijeti sa teškim simptomima >2 meseca bez obzira na optimalnu medikamentnu terapiju i mehaničku terapiju i sa više od jedne od sledećih karakteristika:

LVEF <25% i, ako je merena, maksimalna VO₂ <12 mL/kg/min. ≥ 3 hospitalizacije zbog srčane slabosti u prethodnih 12 meseci bez očiglednog precipitirajućeg faktora.

Zavisnost od intravenske primene pozitivnih inotropnih agenasa.

Progresivni poremećaj funkcije organa (pogoršanje bubrežne ili jetrine funkcije) zbog smanjene perfuzije i adekvatnog pritiska punjenja leve komore (PCWP ≥20 mmHg i SBP ≤80-90 mmHg ili CI ≤2 L/min/m²).

Odsustvo teške insuficijencije desne komore zajedno sa teškom trikuspidnom regurgitacijom.

LVEF = ejekciona frakcija leve komore; VO₂ = potrošnja kiseonika; PCWP = plućni kapilarni pritisak (od eng. pulmonary capillary wedge pressure); SBP = sistolni krvni pritisak (od eng. systolic blood pressure); CI = srčani indeks (od eng. cardiac index).

Preporuke za tretman mehaničkom potporom cirkulaciji kod pacijenata sa refraktornom srčanom slabоšću

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Reference ^c
LVAD treba razmotriti kod pacijenata sa terminalnom srčanom slabоšću sa redukovanim EF bez obzira na optimalnu medikamentnu terapiju i mehaničku terapiju i koji su pogodni za transplantaciju srca sa ciljem poboljšanja simptoma, smanjenja rizika od hospitalizacije zbog srčane slabosti i rizika od prerane smrti (BTT).	IIa	C	
LVAD treba razmotriti kod pacijenata sa terminalnom srčanom slabоšću sa redukovanim EF bez obzira na optimalnu medikamentnu terapiju i mehaničku terapiju koji nisu pogodni za transplantaciju srca radi smanjenja i rizika od prerane smrti.	IIa	B	605, 612, 613

LVAD = mehanička potpora levoj komori (od eng. left ventricular assist device); EF = ejekcionalna frakcija; BTT = "most do transplantacije" (od eng. "bridge to transplantation"). ^aKlasa preporuka. ^bNivo dokaza. ^cReference koje podržavaju preporuke.

13.2 Transplantacija srca

Transplantacija srca je prihvaćeni modalitet lečenja pacijenata sa terminalnom srčanom slabоšću.^{614,615} Iako kontrolisana ispitivanja nikad nisu sprovedena, postoji konsenzus da transplantacija učinjena kod adekvatno selektovanih pacijenata značajno poboljšava preživljavanje, kapacitet za fizičko vežbanje, kvalitet života i povratak na posao u poređenju sa konvencionalnim tretmanom.

Pored nedostatka doniranih srca, glavni izazovi u transplantaciji su posledice ogrаčničene efikasnosti i komplikacije dugotrajne imunosupresivne terapije (npr imuno-loško odbacivanje organa, infekcija, hipertenzija, bubrežna slabost, arteriopatija koronarnih arterija). Indikacije i kontraindikacije za transplantaciju srca su nedavno ažurirane i prikazane su u Tabeli 13.4.⁶¹⁶ Treba napomenuti da su neke kontraindikacije prolazne i izlečive. Dok aktivna infekcija ostaje relativna kontraindikacija, pacijenti sa HIV infekcijom, hepatitisom, Chagasovom bolešću i tuberkulozom, mogu biti smatrani prikladnim kandidatima ako se obezbedi poštovanje određenih strogih principa tretmana od uključenih timova. Kod pacijenta sa malignom bolešću koji zahtevaju transplantaciju srca, bliska saradnja sa onkolozima je neophodna radi stratifikacije koji je paicent u riziku od rekurentne bolesti.⁶¹⁶

Upotreba sistema mehaničke podrške cirkulaciji, posebno LVADa, treba da bude razmotrena kod pacijenata sa potencijalno reverzibilnim ili izlečivim komorbiditetima, kao što su maligne bolesti, gojaznost, bubrežna slabost, kod pušača, i kod pacijenata sa na medikamentni tretman rezistentnom plućnom hipertenzijom, sa sledstvenim ponovnim procenama da bi se pacijent učinio kandidatom stavljajući na listu čekanja za transplantaciju.

Tabela 13.4 Transplantacija srca: indikacije i kontraindikacije

Pacijeti koje treba razmotriti	Terminalna srčana slabost sa teškim simptomima, lošom prognozom i sa iscrpljenim svim drugim terapijskim opcijama. Motivisani, dobro informisani, emotivno stabilni.
	Sposobni da se povicaju intenzivnom postoperativnim tretmanu.
Kontraindikacije	Aktivna infekcija.
	Teška periferna okluzivna arterijska bolest ili cerebrovaskularna bolest.
	Na medikamentni tretman rezistentna plućna hipertenzija (LVAD treba da bude razmotren sa sledstvenim ponovnim procenama da bi se pacijent učinio kandidatom za stavljajuće na listu čekanja za transplantaciju).
	Maligna bolest (saradnja sa onkolozima je neophodna radi stratifikacije koji je paicent u riziku od rekurentne bolesti).
	Ireverzibilna bubrežna slabost (npr klirens kreatinina <30 ml/min).
	Sistemska bolest sa zahvatanjem više organa.
	Drgi teški komorbiditeti sa lošom prognozom.
	Indeks telesne mase pre transplantacije >35 kg/m ² (gubitak telesne mase je preporučen da bi se postigao indeks telesne mase <35 kg/m ²).
	Trenutna zloupotreba alkohola i droge.
	Svaki pacijent za koga socijalna služba smatra da nije sposoban da se adekvatno brine o sebi izvan bolnice

LVAD = mehanička potpora levoj komori (od eng. left ventricular assist device).

14. Multidisciplinarni pristup zaštiti

Nemedikamentne i nemehaničke/hirurške intervencije koje se koriste u tretmanu srčane slabosti (i sa redukovanim i sa očuvanim EF) su prikazane u Tabelama 14.1 i 14.2, a detaljne praktične preporuke za njihovu upotrebu je objavilo Udruženje sa srčanu slabost (od eng. Heart Failure Association, HFA) Evropskog udruženja kardiologa (od eng. European Society of Cardiology, ESC)^{591,592} Nema dokaza da one samostalno smanjuju mortalitet i morbiditet i poboljšavaju kvalitet života. Iz ovog razloga, ove intervencije nisu preporučene sa nivoom dokaza. Izuzeći su implementacija zaštite u multidisciplinarni okvir, kontrole i fizičko vežbanje (vidi tabelu sa preporukama), svi diskutovani u nastavku.

14.1 Organizacija zaštite

Cilj menadžmenta srčane slabosti je stvaranje sistema zaštite bez pukotina koji ujedinjuje zajednicu i bolnicu u putovanju kroz zdravstvenu zaštitu. Standarde zaštite koje pacijenti sa srčanom slabоšću mogu da očekuju je objavilo Udruženje za srčanu slabost Evropskog udruženja kardiologa.⁵⁹¹ Za dostizanje ovih standarda, drugi servisi, kao što su rehabilitacija i palijativno zbrinjavanje moraju biti integrirani u sveobuhvatan sistem zaštite pacijenta sa srčanom slabоšću. Osnovno za uspostavljanje ovog kompletнog paketa zaštite su multidisciplinarni

Preporuke za fizičko vežbanje, multidisciplinarni tretman i kontrola pacijenata sa srčanom slabošću

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Reference ^c
Preporučeno je ohrabrvati redovno aerobno fizičko vežbanje kod pacijenata sa srčanom slabošću radi poboljšanja funkcionalnog kapaciteta i simptoma.	I	A	321, 618-621
Preporučeno je ohrabrvati redovno aerobno fizičko vežbanje kod stabilnih pacijenata sa srčanom slabošću sa redukovanim EF radi smanjenja rizika od hospitalizacije zbog srčane slabosti.	I	A	618, 619
Preporučeno je uključivanje pacijenata sa srčanom slabošću u multidisciplinarnе programe zaštite radi smanjenja rizika od hospitalizacije zbog srčane slabosti i mortaliteta.	I	A	622-625
Upućivanje na primarni nivo zdravstvene zaštite za dugoročno praćenje može biti razmotreno za stabilne pacijente sa srčanom slabošću koji su na optimalnoj terapiji radi kontrole efikasnosti tretmana, progresije bolesti i adherence pacijenta.	IIb	B	626, 627
Kontrola plućnog arterijskog pritiska korišćenjem implantabilnog sistema za hemodinamsku kontrolu (CardioMems) može biti razmotrena kod simptomatskih pacijenata sa srčanom slabošću i ranijom hospitalizacijom zbog srčane slabosti sa ciljem smanjenja rizika za ponovnu hospitalizaciju.	IIb	B	628, 628
Kontrola više parametara zasnovana na ICD (IN-TIME pristup) može biti razmotrena kod simptomatskih pacijenata sa srčanom slabošću sa redukovanim EF ($LVEF \leq 35\%$) sa ciljem poboljšanja kliničkog ishoda.	IIb	B	630

EF = ejekciona frakcija; ICD = implantabilni kardioverter defibrilator (od eng. implantable cardioverter-defibrillator); IN-TIME = na implantu zasnovan telemonitoring više parametara kod pacijenata srčanom slabošću (eng. *implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure*). ^aKlasa preporuka. ^bNivo dokaza. ^cReference koje podržavaju preporuke.

Tabela 14.1 Karakteristike i komponente programa zaštite pacijenata sa srčanom slabošću

Karakte-ristike	Podrazumeva multidisciplinarni pristup (kardiolozi, izabrani doktori, sestre, farmaceuti, psihoterapeuti, nutricionisti, socijalni radnici, hirurzi, psiholozi). Treba da se usmeri na simptomatske visokorizične pacijente. Treba da uključi kompetentno, profesionalno i edukovano osoblje.
Kompon-ente	Optimalni medikamentni i nemedikamentni tretman. Adekvatna edukacija pacijenta sa posebnim isticanjem adherence i samo-zbrinjavanja. Uključivanje pacijenta u kontrolu simptoma i fleksibilna upotreba diuretika. Praćenje nakon otpusta (regularne kontrole u ambulanti i/ili u kućnim uslovima; moguća telefonska podrška i kontrole na daljinu). Pojačan pristup zdravstvenoj zaštiti (kroz praćenje ličnim ili telefonskim kontaktom, moguće kroz kontrole na daljinu). Olakšan pristup zaštiti tokom epizoda dekompenzacije. Procena (i adekvatna intervencija kao odgovor na) neobnjašnjive promene telesne mase, nutritivnog stausa, kvaliteta života, laboratorijskih nalaza. Pristup naprednim terapijskim opcijama. Obezbeđivanje psihološke podrške pacijentu i porodicu/ili pružaocu nege.

ni programi zaštite dizajnirani da poboljšaju ishode kroz sistematsko praćenje, edukaciju pacijenta, optimizaciju medikamentnog tretmana, psihološku podršku i poboljšanje pristupa zaštiti (Tabela 14.1). Ovakve strategije smanjuju hospitalizacije zbog srčane slabosti i mortalitet pacijenata otpuštenih iz bolnice.^{624, 625}

Ključno za uspeh ovih programa je koordinacija zaštite duž kontinuuma srčane slabosti, a kroz lanac zaštite uspostavljen od različitih servisa unutar sistema zdravstvene zaštite. Ovo čini neophodnom saradnju između medicinskog osoblja (pre svih kardiologa, sestara, izabranih doktora) i drugih stručnjaka, uključujući farmaceute, nutricioneiste, fizioterapeute, psihologe, pružaoce palijativnog zbrinjavanja i socijalne radnike. Sadržaj i struktura programa zaštite pacijenata sa srčanom slabošću može varirati između različitih zemalja i u različitim sistemima zdravstvene zaštite. Komponente prikazane u Tabeli 14.1 su preporučene. Servisi za srčanu slabost treba da budu lako dostupni za pacijente sa srčanom slabošću, porodicu i pružaoce zaštite. SOS telefon može olakšati pristup savetima profesionalaca.

Sajt <http://www.heartfailurematters.org> je opcija za pacijente i porodice koji imaju pristup internetu.

14.2. Planiranje otpusta

Rana ponovna hospitalizacija nakon otputa iz bolnice je često apostrofirani problem i može se izbeći putem koordinisanog planiranja otpusta. Standardi zaštite koje pacijent može da očekuje su objavili Udrženje za srčanu slabost i Udrženje za akutno srčano zbrinjavanje (od eng. *Acute Cardiac Care Association*).^{540, 631} Planiranje otpusta treba započeti odmah po stabilizaciji stanja pacijenta. Informisanje i edukacija pacijenta o primeni mera za brigu o sebi tokom hospitalizacije poboljšava ishod. Otpust treba da bude uređen kada je pacijent euvolemičan i kada su precipitirajući faktori za prijem u bolnicu zadovoljavajuće tretirani/sanirani. Bolnice koje organizuju rane kontrole pokazuju smanjenje ponovnih hospitalizacija unutar 30 dana, a one koje su uvele programe za otpust pacijenta sa već zakazanom prvom ambulantnom kontrolom pokazuju najveće smanjenje po-

Tabela 14.2 Osnovna znanja i veštine o primeni mera za brigu o sebi koje treba da budu uključene u edukaciju pacijenta i standarde ponašanje zdravstvenih radnika prema pacijentu radi optimizacije edukacije i olakšavanja donošenja zajedničkih odluka

Teme edukacije	Veštine pacijnta	Standardi ponašanja zdravstvenih radnika
Definicija, etiologija i prirođeni tok srčane slabosti (uključujući prognozu).	Razumeti uzrok srčane slabosti, simptome i prirođeni tok bolesti. Napraviti realne odluke uključujući odluku o lečenju i završetku života.	Pružiti usmene i pisane informacije uzimajući u obzir formalno obrazovanje i zdravstvenu prosvećenost. Prepoznati prepreke u komunikaciji zbog srčane slabosti i pružiti informacije u pravilnim vremenskim intervalima. Oprezno saopštavati informacije o prognozi u trenutku dijagnoze, tokom donošenja odluke o mogućnostima lečenja, kada postoji promena kliničkog stanja i uvek kada pacijent zahteva.
Praćenje simptoma i briga o sebi.	Pratiti i prepoznati promene znakova i simptoma. Znati kako i kada kontaktirati zdravstvenog radnika. U skladu sa savetima zdravstvenih radnika, znati kada samostalno podešiti diuretsku terapiju i unos tečnosti.	Pružiti individualizovane informacije radi unapređenja brige o sebi kao što su: U slušaju pogoršanja dispnoje ili edema ili iznenadnog neočekivanog dobitka u telesnoj masi >2 kg tokom tri dana pacijenti mogu povećati dozu diureтика i/ili upozoriti tim koji sprovodi lečenje. Upotreba fleksibilnog diuretskog režima. Upotreba kutije za doziranje kada je svrshodno.
Implantabilni uređaji i interventne i hirurške procedure	Razumeti indikacije i svrhu procedura i implantabilnih uređaja. Prepoznati uobičajene komplikacije i kada je potrebno obavestiti zdravstvenog radnika. Prepoznati važnost i korist od procedura i implantabilnih uređaja.	Pružiti usmene i pisane informacije o prednostima i mogućim neželjenim efektima.
Imunizacija.	Primiti vakcinu protiv influence i pneumokoka. Izbegavati ekscesivni unos fluida. Prepoznati potrebu za izmenjenim unosom tečnosti kao što je:	Savetovati prema lokalnim vodičima i standardnoj praksi. Individualizovati informacije o unosu tečnosti uzimajući u obzir telesnu masu i vrućinu, vlažnost vazduha. Prilagoditi savete tokom perioda akutne dekompenzacije i razmotriti promene ograničenja u odnosu na završetak života.
Dijeta i alkohol.	Povećan unos tokom velikih vrućina i vlažnosti vazduha, mučnine i povraćanja. Smanjen unos na 1,5-2 L dnevno može biti razmotrena kod pacijenata sa teškom srčanom slabošću radi olakšanja simptoma kongestije. Pratiti telesnu masu i preventirati malnutriciju. Jesti zdravo, izbegavati ekscesivni unos soli (>6 g dnevno) i održavati zdravu telesnu masu. Abstinirati od ili izbegavati ekscesivni unos alkohola, posebno kod alkoholom indukovane kardiomiopatije.	Optimizovati savete o unosu alkohola u odnosu na etiologiju srčane slabosti; npr apstinencija u alkoholnoj kardiomiopatiji. Primeniti uobičajene preporuke za unos alkohola (dve jedinice dnevno za muškarce ili jedna jedinica dnevno za žene). Jedna jedinica je 10 mL čistog alkohola (npr jedna čaša vina, pola litra piva, jedna merica žestokog pića).
Pušenje i zloupotreba psihotaktivnih supstanci.	Prekinuti pušenje i zloupotebu psihotaktivnih supstansi.	Uputiti specijalisti za pomoć u prekidu pušenja i zloupotrebe psihotaktivnih supstanci i zamensku terapiju. Razmotriti upućivanje psihologu ako pacijent želi pomoći pri prekidu pušenja.
Fizičko vežbanje.	Upravljanjati redovno fizičko vežbanje dovoljno da dovede do blagog ili umerenog nedostatka vazduha.	Savetovati fizičko vežbanje uz svest o funkcionalnim ograničenjima kao što su osjetljivost i komorbiditeti. Uputiti na programe fizičkog vežbanja kada je svrshodno.
Putovanje i razonoda.	Organizovati putovanja i razonodu u odnosu na fukcionalni status. Pratiti i adaptirati unos tečnosti u odnosu na vlažnost (letovi i vlažni klmati). Imati svest o neželjenim reakcijama pri izlaganju suncu kod upotrebe određenih lekova (kao što je Amiodaron). Razmotriti efekte nadmorske visine na oksigenaciju. Držati lekove u ručnom prtljagu tokom leta, imati listu lekova sa geniričkim imenima i režim primene kod sebe.	Upoznati pacijenta sa lokalnom regulativom u vezi sa upravljanjem motornim vozilom u slučaju implantiranog ICD. Informisati pacijenta o bezbednosnim procedurama na letovima u slučaju implatiranog ICD.
Spavanje i disanje (videti komorbidite, Odeljak 11.16).	Prepoznati poremećaje tokom spavanja, njihov uticaj na srčanu slabost i kako optimizovati spavanje.	Savetovati pacijenta o optimalnom vremenu za upotrebu diuretika, sredini za spavanje, mehaničkoj potpori disanju tokom spavanja. U slučaju postojanja poremećaja disanja tokom spavanja savetovati redukciju i kontrolu telesne mase.
Seksualna aktivnost (videti komorbidite, Odeljak 11.7).	Uveriti se da seksualna aktivnost ne provocira nepotrebne simptome. Prepoznati probleme sa seksualnom aktivnošću, njihovu povezanost sa srčanom slabošću, i primeniti tretman, uključujući i tretman erektilne disfunkcije.	Savetovati pacijenta kako da izbegava faktore koji dovode do erektilne disfunkcije i predložiti način lečenja. Upustiti specijalisti kada je potrebno.

novnih hospitalizacija u odnosu na one koje ne preduzimaju ovakvu strategiju.⁶³²

14.3 Saveti o načinu života

Ima malo dokaza da specifični saveti o načinu života poboljšavaju kvalitet života ili prognozu; ipak pružanje ovih informacija je od ključnog značaja za edukaciju o primeni mera za brigu o sebi. Pacijentu treba da bude pruženo dovoljno ažurnih informacija da bi mogli da donešu odluke o promeni načina života i primeni mera za brigu o sebi. Idealno, za one pacijente koji su primljeni u bolnicu, saveti o načinu života teraba da budu pruženi pre otpusta. Informacije treba da budu individualizovane uzimajući u obzir relevantne komorbidite koji mogu uticati na prihvatanje informacija (kao što je oštećenje kognitivnih funkcija ili depresija). Praktične preporuke je objavilo Udruženje za srčanu slabost.⁵⁹¹ Ključne teme koje treba da budu obuhvaćene su preporučene u Tabeli 14.2.

14.4 Fizičko vežbanje

Nekoliko revijalnih članaka i meta-analiza malih studija su pokazali da podizanje forme fizičkim vežbanjem poboljšava toleranciju napora, kvalitet života u vezi sa zdravlјem i smanjuje stopu hospitalizacija zbog srčane slabosti kod pacijenata sa srčanom slabostu. Jedinstveno randomizovano kliničko ispitivanje⁶¹⁸ je pokazalo skromno i neznačajno smanjenje ukupnog mortaliteta i svih hospitalizacija. Nije bilo smanjenja mortaliteta niti je problem bezbednosti porastao.^{618, 633} Aktuelni revijalni članak o fizičkom vežbanju (Cochrane)⁶¹⁹ je uključio 33 studije sa 4740 pacijenata sa srčanom slabostu (predominatno sa redukovanim EF). Postoji trend ka smanjenju mortaliteta sa fizičkim vežbanjem u studijama sa praćenjem dužim od jedne godine. U poređenju sa kontrolnom grupom fizičko vežbanje smanjuje stopu svih i hospitalizacija zbog srčane slabosti i poboljšava kvalitet života. Praktične preporuče o fizičkom vežbanju je objavilo Udruženje za srčanu slabost.¹²⁰

Ima dokaza da kod pacijenata sa srčanom slabostu sa redukovanim EF, fizičko vežbanje koristi na više načina, uključujući povećanje kapaciteta za fizičko vežbanje, što je objektivizovano merenjem maksimalne potrošnje kiseonika, poboljšanje kvaliteta života, i dijastolne funkcije, procenjeno ehokardiografski.^{321, 620, 621, 634}

Kod pacijenata sa srčanom slabostu, nezavisno od LVEF, je preporučeno da upražnjavaju adekvatno dizajnirano fizičko vežbanje (vidi tabelu sa preporukama).

14.5 Praćenje i kontrola

Pacijenti sa srčanom slabostu imaju korist od redovnog praćenja i kontrola biomedicinskih parametara da bi se osigurala bezbednost i optimalano doziranje lekova i otkrio razvoj komplikacija ili progresija bolest koja može zahtevati promenu terapije (npr pojava atrijalne fibrilacije ili razvoj anemije). Kontrole mogu činiti sami pacijenti tokom kućnih poseta, u zajednici ili u bolnicama, kontrolama na daljinu sa ili bez implantiranih uređaja ili stalno dostupnim telefonskim kontaktom (*od eng. structured telephone support, STS*). Optimalni metod kontrole zavisi od lokalne organizacije i resursa i varira između pacijena-

ta. Na primer, češće kontrole su neophodne tokom perioda nestabilnosti ili tokom optimizacije terapije. Starijim pacijentima, takođe, mogu koristiti češće kontrole. Neki pacijenti rado učestvuju u samokontrolama.

Visoke koncentracije cirkulišućih natriuretskih peptida nepovoljno utiču na ishod kod pacijenata sa srčanom slabostu, a smanjenje koncentracije natriuretskih peptida tokom oporavka nakon hemodinamske dekompenzacije su povezane sa boljom prognozom.⁵⁸⁸⁻⁵⁹⁰ Iako je verodostojno pratiti klinički status i optimizovati terapiju zasnovano na promenama koncentracija cirkulišućih natriuretskih peptida kod pacijenata sa srčanom slabostu, objavljene studije pokazuju različite rezultate.⁶³⁵⁻⁶³⁸ Ovo nam ne omogućava da preporučimo široku primenu ovakvog pristupa.

Telemedicina u srčanoj slabosti, takođe nazvana i kontrola na daljinu pokazuje različite rezultate u kliničkim studijama.⁶³⁹ Nekoliko meta-analiza upućuje na kliničku korisnost, ali brojne prospективne kliničke studije koje su uključile >3700 pacijenata nisu potvrstile ove rezultate. U ove kliničke studije se ubrajaju Tele-HF⁶⁴⁰, TIM-HF⁶⁴¹, INH⁶⁴², WISH⁶⁴³ i TEHAF.⁶⁴⁴ Jasno je da nema samo jednog pristupa i vrednost svakog pristupa treba da bude pojedinačno procenjena.

Nedavno, dva pojedinačna pristupa su se pokazala kao uspešna u poboljšavanju kliničkog ishoda kod pacijenata sa srčanom slabostu sa očuvanom ili sa redukovanim EF. Ovi pristupi uključuju CardioMems sistem (testiran na 550 pacijenata sa srčanom slabostu sa redukovanim ili očuvanim EF)⁶²⁸ i IN-TIME pristup (testiran na 664 pacijenta sa srčanom slabostu sa redukovanim EF)⁶³⁰, koji mogu biti razmotreni za upotrebu kod određenih pacijenata sa srčanom slabostu (vidi tabelu sa preporukama).

14.6 Starije životno doba, slabost, oštećenje kognitivnih funkcija

Tretman srčane slabosti i briga o sebi se komplikuju sa starenjem, komorbiditetima, oštećenjem kognitivnih funkcija, slabosti i ograničenom podrškom društva. Srčana slabost je takođe vodeći uzrok hospitalizacije u starijem životnom dobu, gde je povezana sa produženim boravkom u bolnici i povećanim mortalitetom.⁶⁴⁵

Slabost je česta kod pacijenata u starijem životnom dobu sa srčanom slabostu, a nedavne studije govore u prilog tome da može postojati kod >70% pacijenata sa srčanom slabostu starijih od 80 godina.⁶⁴⁵ Stratifikacija srčane slabosti putem skorova obezbeđuje objektivnu procenu i identifikaciju postojanja i promene nivoa slabosti. Pacijenti sa visokim skorom slabosti mogu imati koristi od intenzivnijeg kontakta sa specijalizovanim timom za tretman srčane slabosti, češćeg praćenja i kontrola i individualizovane podrške u brizi o sebi.

Skorovi slabosti uključuju⁶⁴⁶ brzinu hoda (test brzine hoda), *timed up-and-go test*, PRISMA 7 upitnik, Frail skor,⁶⁴⁷ Freid skor^{647, 648}, *Short Physical Performance Battery, SPPB*.

Oštećenje kognitivnih funkcija i slabost su često udruženi. Akutni delirijum je takođe povezan sa dekompenzovanom srčanom slabostu i može se pojaviti tokom hospitalizacije. Kognitivne funkcije mogu biti procenjene *Mini-Mental state examination*⁶⁴⁹ ili *Montreal cognitive assessment*.⁶⁵⁰ Postojanje delirijuma i srčane slabosti se

mnogo češće sreće kod pacijenata starije životne dobi i povezano je sa povećanim mortalitetom, slabijom sposobnošću za brigu o sebi i produženim trajanjem boravka u bolnici.⁶⁵¹ Trenutno nema kliničkih dokaza da lekovi koji se koriste u lečenju srčane slabosti pogoršavaju ili poboljšavaju kognitivne funkcije. Ipak, efekti na ishode osnovne bolesti opravdavaju upotrebu ovih lekova. Podrška specijalizovanog multidisciplinarnog tima za lečenje srčane slabosti u saradnji sa specijalizovanim timom za podršku pacijentima sa demencijom, uz pomoć kod redovne upotrebe lekova, individualizovani saveti za brigu o sebi i uključivanje porodice i pružalaca zaštite, može poboljšati adherencu za lekove za srčanu slabost i primenu mera za brigu o sebi (vidi Tabelu 14.2 deo o edukaciji pacijenata) (Tabela 14.3).

Tabela 14.3 Specifične preporuke u pogledu kontrole i praćenja pacijenata starije životne dobi sa srčanom slabošću

Kontrolisati slabost i tražiti i apostrofirati reverzibilne uzroke (kardiovaskulare i nekardiovaskularne) za pogoršanje u skoru slabosti.

Osvrt na terapiju: polako optimizovati doze lekova za srčanu slabost sa čestom kontrolom kliničkog statusa. Smanjiti polifarmaciju: broj, dozu i kompleksnost režima. Razmotriti prekid lekova bez neposrednog efekta na olakšanje simptoma ili kvalitet života (kao što je statin). Razmotriti vreme i dozu diuretika sa ciljem smanjenja rizika od inkontinencije.

Razmotri potrebu za upućivanjem specijalizovanom timu za zbrinjavanje pacijenata starije životne dobi, izabranom doktoru, socijalnom radniku, itd, radi praćenja i pružanja podrške pacijentu i porodici.

14.7 Palijativno zbrinjavanje i nega umirućih pacijenata

Palijativno zbrinjavanje podrazumeva težište terapijskog pristupa na lečenju simptoma, emocionalnu podršku i komunikaciju između pacijenta i porodice. Idealno, ovo treba da bude implementirano na početku bolesti i povećavano tokom progresije bolesti. Odluka o pomeranju fokusa lečenja sa modifikovanja progresije bolesti ka optimizaciji kvaliteta života treba da bude doneta u dogovoru sa pacijentom, kardiologom, sestrom i izabranim doktorom. Porodica treba da bude uključena u ovaj proces uz saglasnost pacijenta.^{652,653} (Tabela 14.4)

Tabela 14.4 Pacijenti sa srčanom slabošću kod kojih nega umirućih pacijenata treba da bude razmotrena

Progresivno funkcionalno opadanje (fizičko i mentalno) i zavisnost u mnogim aktivnostima u svakodnevnom životu.

Simptomi teške srčane slabosti sa slabim kvalitetom života bez obzira na optimalan medikamentni i nemedikamentni tretman.

Česte hospitalizacije ili druge teške epizode dekompenzacije bez obzira na optimalnu terapiju.

Isključena mogućnost transplantacije srca i mehaničke potpore cirkulaciji.

Srčana kaheksija.

Klinička procena da je blizu kraj života.

Ključne komponente službe palijativnog zbrinjavanja su prikazane u tabeli 14.5. Palijativno zbrinjavanje je detaljno razmatrano u posebnom dokumentu Udruženja za srčanu slabost Evropskog udruženja kardiologa.⁶⁵⁴

Tabela 14.5 Ključne komponente servisa palijativnog zbrinjavanja pacijenata sa srčanom slabošću

Fokusirati se na poboljšanje ili održavanje kvaliteta života pacijenta i porodice koliko je moguće do smrti pacijenta. Česta procena simptoma (koji uključuju dispnoju i bol) koji su rezultat uznapredovale srčane slabosti i drugih komorbiditeta sa fokusom na olakšanju simptoma.

Obezbediti pristup psihološkoj i duhovnoj podršci u skladu sa potrebama pacijentu i porodici.

Dalje planiranje nege uzimajući u obzir odabir mesta smrti i odluku o pokušaju reanimacije (što može uključiti odluku o isključivanju uređaja, kao što su pejsmejker i/ili ICD)

ICD = implantabilni kardioverter defibrilator (*od eng. implantable cardioverter-defibrillator*)

Zajedničko delovanje specijalizovanih službi palijativnog zbrinjavanja i specijalizovanog tima za lečenje srčane slabosti i/ili izabranog doktora, bi trebalo da se bazira na zajedničkoj odgovornosti i brzi za pacijenta i neophodno je da bi se ciljano i optimalno koordinisala pomoć i nega za pacijenta. Nedavne pilot studije sugerisu poboljšanje simptoma i kvaliteta života.^{653,655}, ali ovi podaci su isuviše ograničeni da bi se smatrali preporukama.

Specifična terapija i postupci mogu biti preduzeti sa ciljem lečenja simptoma i poboljšanja kvaliteta života, ali imaju ograničenu zasnovanost na dokazima:

- Morfin (sa antiemetikom kada su potrebne visoke doze) može biti korišćen za smanjenje osećaja nedostatka vazduha, bola i anksioznosti.⁶⁵⁶

- Povećanje koncentracije udahnutog kiseonika može dovesti do olakšanja dispnoje.

- Diuretska terapija može biti korišćena za olakšavanje simptoma teške kongestije ili optimizaciju kontrole simptoma (kongestija i žeđ).

- Smanjenje lekova za srčanu slabost koji snižavaju krvni pritisak radi održanja dovoljne oksigenacije i smanjenja rizika za padove.

Idealno, ova terapija treba da bude primenjena u domu pacijenta. U većini slučajeva čitava porodica treba da dobija podršku specijalizovanih socijalnih službi.⁶⁵²

Plan zbrinjavanja treba da bude razvijen u dogovoru sa pacijentom i porodicom i treba da uključi:

- Dogovor o prekidu terapije koja nema neposredan efekat na simptome ili na kvalitet života u vezi sa zdravlјem, kao što su lekovi za snižavanje holesterola ili lečenje osteoporoze.

- Dokumentaciju o odluci pacijenta u vezi sa pokušajem reanimacije.

- Isključivanje ICDA kod umirućih pacijenata (u skladu sa lokalnom regulativom).

- Odabir mesta za zbrinjavanje i smrt.

- Emocionalna podrška pacijentu i porodici/pružaocu zaštite sa posebnim osvrtom na psihološku i duhovnu podršku.

Jasno je da se simptomi i kvalitet života menjaju kroz vreme i redovna ponovna procena je preporučena. Pa-

lijativni skorovi daju objektivnu procenu simptoma i potrebu pacijenta i mogu pomoći u dostizanju efikasne terapije.

Palijativni skorovi ishoda uključuju *Palliative Care Outcome Scale*,⁶⁵⁷ *Karnofski Performance Status*,⁶⁵⁸ *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Palliative Care (Facit-PAL)*.⁶⁵⁹

15. Ciljevi budućih kliničkih ispitivanja za koje sada nema dovoljno dokaza

Odgovornost kliničara za lečenje pacijenata sa srčanom slabošću često podrazumeva donošenje odluka o tretmanu bez adekvatnih dokaza ili konsenzusa eksperata. U nastavku je kratak spisak odabranih, uobičajenih problema koje zaslužuju mesto u budućim kliničkim ispitivanjima.

1. Definicija dijagnoza, epidemiologija

- Za srčanu slabost sa umereno redukovanim/očuvanim EF, ispitivanje o osnovnim karakteristikama, patofiziologiji i dijagnozi (sa novim modalitetima).
- Ažuriranje epidemioloških podataka o incidenci i prevalenci srčane slabosti uključujući pacijente sa svih kontinenata.
 - Za imidžing i biomarkere, studije za specifične imidžing tehnike i biomarkere radi poboljšanja kliničkog ishoda (npr biomarkerima vođena terapija, otkrivanje koronarne bolesti/ishemije miokarda, CMR sa gaolinijm-skim kontrastom, strain ehokardiografija, stres ehokardiografija, itd).
 - Povećanje svesti o srčanoj slabosti među medicinskim radnicima, u široj javnosti, među donosiocima odluka.

2. Strategije za prevenciju i skrining srčane slabosti

- Proceniti komparativnu kliničku efikasnost i odnosa-efikasnost različitih strategija skrininga srčane slabosti

3. Medikamentna terapija

- Identifikovati pacijente koji ne odgovaraju na medikamentni tretman preporučen vodičima.
- Ciljni tretman za specifičnu etiologiju srčane slabosti sa redukovanim EF (npr miokarditis, peripartalna kardiomiopatija).
- Tretman koji direktno poboljšava funkciju kardiomiota (npr aktinomiozinska unakrsna aktivacija, aktivacija Ca^{2+} -ATPaze sarko/endoplazmatskog retikulum, stabilizacija rijanoodinskog receptora, energetska modulacija) ili ciljanje nemiocitnog kompartmana (npr anti-fibrozna/matriks remodelovanje)
- Terapija za srčanu slabost sa umereno redukovanim/očuvanim EF (ARNI, beta blokatori, solubilni inhibitori guanil ciklaze, intravenska primena gvožđa).

4. Mehanička terapija i intervencije

- Indikacije za ICD u specifičnim populacijama (npr aritmogena displazija desne komore i srčana slabost sa umereno redukovanim/očuvanim EF) i optimalna selekcija ICD kandidata.

- Morfologija i trajanje QRS kompleksa kao prediktor odgovora na CRT.

- CRT kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom.

- Efikasnost ablacijskih pulmonalnih vena kao strategije za kontrolu ritma kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom.

- Interventni pristup rekurentnim, životno ugrožavajućim ventikularnim tahiaritmijama.

- Uloga strategija kontrole na daljinu u srčanoj slabosti.

- Perkutana korekcija funkcionalne mitralne i trikuspidne regurgitacije.

- Prepoznavanje indikacija za koronarografiju/revascularizaciju kod pacijenata sa srčanom slabošću i stabilnom koronarnom bolešću.

- Efekti savremenih LVADova kao definitivne terapije i „mosta do transplantacije“ (od eng. „bridge to transplantation“, *BTD*).

5. Komorbiditeti

- Bolje razumevanje patofiziologije mogućeg terapijskog pristupa u specifičnim populacijama pacijenata sa srčanom slabošću koje obuhvataju:

- veoma stare,
- mlade pacijente,
- eGFR <30 ml/min,
- pacijente sa dijabetesom
- kardiotoksičnim hemoterapeutima indukovani srčanu slabost,
- mišićne distrofije,
- kaheksiju i depresiju.

- Terapija sa srčanom slabošću povezanih poremećaja disanja u spavanju kod srčane slabosti sa redukovanim, očvanom/umereno redukovanim EF.

6. Akutna srčana slabost

- Prospektivna evaluacija koncepta „vreme do tretmana“ u akutnoj srčanoj slabosti.

- Procena da li je neadekvatna fenotipizacija odgovorna za neuspeh tretmana za poboljšanje simptoma akutne srčane slabosti.

- Bolja definicija i tretman rezistencije na diuretsku terapiju.

- Uloga nitrata u lečenju akutne srčane slabosti.

- Tretmani koji smanjuju mortalitet i morbiditet.

- Terapijske strategije za prevenciju rane ponovne hospitalizacije nakon otpusta iz hospitalizacije zbog srčane slabosti.

7. Preostali aspekti

- Algoritmi za lečenje pacijenata sa srčanom slabošću koji su isključeni iz najvažnijih kliničkih ispitivanja.

- Palijativno zbrinjavanje i nega umirućih pacijenata i procena ishoda.

- Optimalna integracija multidisciplinarne zaštite, samo-zbrinjavanja pacijenata i njova adherentnost.

16. Šta činiti, šta ne činiti? Poruke iz Vodiča

Šta činiti, šta ne činiti? Poruke iz Vodiča.	Klasa ^a	Nivo ^b
Preporuke za imidžing srca kod pacijenata sa suspektnom ili ustanovljenom srčanom slabotom		
TTE je preporučen za procenu miokardijalne strukture i funkcije kod pacijenata sa suspektom srčanom slabotom sa ciljem uspostavljanja dijagnoze srčane slabosti sa redukovanim, umereno redukovanim ili očuvanim EF.	I	C
TTE je preporučen za procenu LVEF sa ciljem identifikovanja pacijenata sa srčanom slabotom pogodnih za na dokazima zasnovanu medikamentnu ili nemedikamentnu (ICD, CRT) terapiju za srčanu slabost sa redukovanim EF.	I	C
Preporuke za prevenciju ili odlaganja razvoja očite srčane slabosti ili prevenciju smrti pre nastanka simptoma	Klasa ^a	Nivo ^b
Lečenje hipertenzije je preporučeno za prevenciju ili odlaganje nastanka srčane slabosti i produženje života.	I	A
ACEI ^c je preporučen kod pacijenata sa asimptomatskom sistolnom disfunkcijom leve komore i istorijom infarkta miokarda sa ciljem prevencije ili odlaganja nastanka srčane slabosti i produžavanja života.	I	A
Beta blokator je preporučen kod pacijenata sa asimptomatskom sistolnom disfunkcijom leve komore i istorijom infarkta miokarda sa ciljem prevencije ili odlaganja nastanka srčane slabosti i produžavanja života.	I	B
Medikamentna terapija indikovana kod pacijenata sa simptomatskom srčanom slabotom sa redukovanim EF	Klasa ^a	Nivo ^b
ACEI ^c je preporučen, kao dodatak beta blokatoru, kod simptomatskih pacijenata sa srčanom slabotom sa redukovanim EF radi smanjenja rizika od hospitalizacije i mortaliteta.	I	A
Beta blokator je preporučen, kao dodatak ACEI ^c , kod simptomatskih pacijenata sa srčanom slabotom sa redukovanim EF radi smanjenja rizika od hospitalizacije i mortaliteta.	I	A
MRA je preporučen kod pacijenata sa srčanom slabotom sa redukovanim EF, koji imaju simptome bez obzira na tretman ACEI ^c i beta blokatorom, radi smanjenja rizika od hospitalizacije i mortaliteta.	I	A
Ostala medikamentna terapija preporučena kod određenih pacijenata sa srčanom slabotom sa redukovanim EF	Klasa ^a	Nivo ^b
Diuretički se preporučuju sa ciljem poboljšanja simptoma i kapaciteta za fizičko vežbanje kod pacijenata sa simptomima i znacima kongestije.	I	B
Sacubitril/Valsartan je preporučen kao zamena za ACEI ^c za dalje smanjenje rizika od hospitalizacije zbog srčane slabosti i mortaliteta kod ambulantnih pacijenata sa srčanom slabotom sa redukovanim EF koji imaju simptome bez obzira na optimalnu terapiju ACEI ^c beta blokatorom i MRA.	I	B
Tretmani (ili kombinacija tretmana) koji mogu prouzrokovati štetu kod pacijenata sa simptomatskom (NYHA II-IV) srčanom slabotom sa redukovanim EF	Klasa ^a	Nivo ^b
Diltiazem ili Verapamil nisu preporučeni kod pacijenata sa srčanom slabotom sa redukovanim EF, pošto povećavaju rizik za pogoršanje i hospitalizaciju zbog srčane slabosti.	III	C
Dodatak ARB (ili inhibitora renina) kombinaciji ACEI ^c i MRA nije preporučen kod pacijenata sa srčanom slabotom sa redukovanim EF, zato što povećava rizik od poremećaja bubrežne funkcije i hiperkalemije.	III	C
Preporuke za ICD kod pacijenata sa srčanom slabotom	Klasa ^a	Nivo ^b
Sekundarna prevencija		
ICD je preporučen za smanjenje rizika od napravne smrti i ukupnog mortaliteta kod pacijenata koji su preboleli ventrikularnu aritmiju koja je uzrokovala hemodinamsku nestabilnost, i kod kojih je očekivani period preživljavanja >1 godine u dobrom kliničkom stanju.	I	A
Primarna prevencija		
ICD je preporučen za smanjenje rizika od napravne smrti i ukupnog mortaliteta kod pacijenata sa simptomatskom srčanom slabotom (NYHA II-III), i LVEF ≤35%, nakon ≥3 meseca optimalne medikamentne terapije, kod kojih je očekivani period preživljavanja >1 godine u veoma dobrom kliničkom stanju, a koji boluju od:	I	A
a) ishemische bolesti srca (osim ako su preboleli infarkt miokarda u proteklih 40 dana);		
b) dilatativne kardiomiopatije.	I	B
ICD nije preporučen kod pacijenata koji su preboleli infarkt miokarda u proteklih 40 dana, pošto implantacija u ovom periodu ne poboljšava prognozu.	III	A
Preporuke za CRT kod pacijenata sa srčanom slabotom	Klasa ^a	Nivo ^b
CRT je preporučen kod pacijenata sa simptomatskom srčanom slabotom i trajanjem QRS kompleksa ≥150 ms i LBBB sa LVEF ≤35% bez obzira na optimalnu medikamentnu terapiju sa ciljem poboljšanja simptoma i smanjenja mortaliteta i morbiditeta.	I	A

CRT je preporučen kod pacijenata sa simptomatskom srčanom slabošću i trajanjem QRS kompleksa 130-149 ms i LVEF ≤35% bez obzira na optimalnu medikamentnu terapiju sa ciljem poboljšanja simptoma i smanjenja mortaliteta i morbiditeta.	I	B
CRT pre nego pejsing desne komore je preporučen kod pacijenata sa srčanom slabošću sa redukovanim EF nezavisno od NYHA klase koji imaju indikaciju za ventrikularni pejsing i AV blok visokog stepena sa ciljem redukcije morbiditeta. Ovo uključuje i pacijente sa atrijalnom fibrilacijom (vidi Odeljak 10.1).	I	A
CRT je kontraindikovan kod pacijenata sa trajanjem QRS kompleksa <130 ms.	III	A
Tretmani koji nisu preporučeni za lečenje komorbiditeta kod pacijenata sa srčanom slabošću	Klasa ^a	Nivo ^b
Adaptirajuća servo ventilacija (<i>eng. adaptive servo-ventilation</i>) nije preporučena kod pacijenata sa srčanom slabošću sa redukovanim EF i prevashodno centralnom apnejom u spavanju (<i>eng. central sleep apnea</i>) zbog povećanja ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta.	III	B
Tiazolidinedioni (glitazoni) nisu preporučeni kod pacijenata sa srčanom slabošću sa redukovanim EF, pošto povećavaju rizik za pogoršanje i hospitalizaciju zbog srčane slabosti.	III	A
NSAIL i COX-2 inhibitori nisu preporučeni kod pacijenata sa srčanom slabošću sa redukovanim EF, pošto povećavaju rizik za pogoršanje i hospitalizaciju zbog srčane slabosti.	III	B
Preporuke u vezi sa dijagnostičkim laboratorijskim analizama kod pacijenata sa akutnom srčanom slabošću	Klasa ^a	Nivo ^b
Pri prezentaciji merenje plazma koncentracije natriuretskih peptida (BNP, NT-proBNP ili MR-proANP) je preporučeno kod svih pacijenata sa akutno nastalom dispnojom i suspektnom akutnom srčanom slabošću da pomognu u diferencijaciji akutne srčane slabosti od nekardijalnih uzroka akutno nastale dispnoje.	I	A
Preporuke za tretman pacijenata sa akutnom srčanom slabošću - medikametna terapija	Klasa ^a	Nivo ^b
Intravenska primena diuretika Henleove petilje je preporučena kod svih pacijenata sa akutnom srčanom slabošću primljenih sa simptomima/znacima opterećenja volumenom radi poboljšanja simptoma. Preporučeno je sistematsko praćenje simptoma, količine urina, bubrežne funkcije i koncentracije elektrolita tokom intravenske primene diuretika.	I	C
Kod pacijenata sa prvom manifestacijom akutne srčane slabosti ili kod onih sa hroničnom dekompenzovanim srčanom slabošću koji nisu uzimali oralne diuretike inicijalna preporučena doza Furosemida je 20-40 mg i.v. (ili ekvivalenta); za one na hroničnoj diuretskoj terapiji, inicijalna intravenska doza treba biti najmanje jednaka oralnoj dozi.	I	B
Preporučeno je primeniti diuretsku terapiju bilo kao intermitentne boluse ili kao kontinuiranu infuziju, a doza i trajanje treba da bude prilagođavano simptomima pacijenta i kliničkom stanju.	I	B
Pozitivni inotropni agensi nisu preporučeni osim ako pacijenti nisu sa simptomima hipotenzije ili simptomima/znacima hipoperfuzije, zbog problema bezbednosti.	III	A
Preporuke za zbrinjavanje pacijenata sa kardiogenim šokom	Klasa ^a	Nivo ^b
Kod svih pacijenata sa kardiogenim šokom, neodložni EKG i ehokardiografija su preporučeni.	I	C
Svi pacijenti sa kardiogenim šokom treba da budu hitno transportovani u tercijarnu zdravstvenu ustanovu sa 24/7 dostupnom kateterizacijom i specijalizovanom jedinicom intenzivne nege/koronarnom jedinicom sa dostupnom kratkotrajnom mehaničkom potporom cirkulaciji.	I	C
Preporuke u vezi sa primenom oralne terapije zasnovane na dokazima koja modifikuje klinički tok bolesti kod pacijenata sa akutnom srčanom slabošću	Klasa ^a	Nivo ^b
U slučaju pogoršanja hronične srčane slabosti, treba učiniti napor da se nastavi na dokazima zasnovana terapija koja modifikuje klinički tok bolesti, kada pacijent nije hemodinamski nestabilan ili ukoliko nije kontraindikovan.	I	C
Preporuke za fizičko vežbanje, multidisciplinarni pristup i praćenje pacijenata sa srčanom slabošću	Klasa ^a	Nivo ^b
Preporučeno je podsticati sistematsko aerobno fizičko vežbanje kod pacijenata sa srčanom slabošću radi poboljšanja funkcionalnog kapaciteta i simptoma.	I	A
Preporučeno je podsticati sistematsko aerobno fizičko vežbanje kod stabilnih pacijenata sa srčanom slabošću sa redukovanim EF radi smanjenja rizika od hospitalizacije zbog srčane slabosti.	I	A
Preporučeno je da pacijenti sa srčanom slabošću budu uključeni u multidisciplinarnе programe brige radi smanjenja rizika od hospitalizacije zbog srčane slabosti i mortaliteta.	I	A

TTE = transtorakalna ehokardiografija; EF = ejekciona frakcija; LVEF = ejekciona frakcija leve komore; ICD = implantabilni kardioverter defibrilator (*od eng. implantable cardioverter-defibrillator*); CRT = resynchronizaciona terapija srca (*od eng. cardiac resynchronization therapy*); ACEI = inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima; MRA = antagonisti mineralokortikoidnih receptora; NYHA = Njujoško udruženje kardiologa (*od eng. New York Heart Association*); ARB = blokatori angiotenzinskih receptora; LBBB = blok leve grane; AV = atrioventrikularni; NSAIL = nesteroidni antiinflamatorni lekovi; COX-2 = ciklooksigenaza 2; BNP = B-tip natriuretski peptid; NT-proBNP = N-terminal pro-B-tip natriuretski peptid; MP-proANP = srednje-regionalni pro-A-tip natriuretski peptid; i.v. = intravenski; EKG = elektrokardiogram. ^aKlasa preporuka. ^bNivo dokaza. ^cIli ARB ako pacijent ne toleriše ACEI ili su kontraindikovani.

17. Web agenda

Sve Web slike i Web tabele su dostupne u Web agendi, koja je dostupna u online verziji časopisa *European Heart Journal* i takođe na sajtu Evropskog udruženja kardiologa (od eng. European Society of Cardiology, ESC).

18. Apendiks

Komitet za praktične vodič Evropskog udruženja kardiologa (od eng. ESC Committee for Practice Guidelines, CPG): Jose Luis Zamorano (predsedavajući) (Španija), Victor Aboyans (Francuska), Stephan Achenbach (Nemačka), Stefan Agewall (Norveška), Lina Badimon (Španija), Gonzalo Barón-Esquivias (Španija), Helmut Baumgartner (Nemačka), Jeroen J. Bax (Holandija), Héctor Bueno (Španija), Scipione Carerj (Italija), Veronica Dean (Francuska), Çetin Erol (Turska), Donna Fitzsimons (Velika Britanija), Oliver Gaemperli (Švajcarska), Paulus Kirchhof (Velika Britanija/Nemačka), Philippe Kolh (Belgija), Patrizio Lancellotti (Belgija), Gregory Y. H. Lip (Velika Britanija), Petros Nihoyannopoulos (Velika Britanija), Massimo F. Piepoli (Italija), Piotr Ponkowski (Poljska), Marco Roffi (Švajcarska), Adam Torbicki (Poljska), António Vaz Carneiro (Portugal), Stephan Windecker (Švajcarska).

Nacionalna kardiološka udruženja Evropskog udruženja kardiologa aktivno uključena proces pripreme 2016 Vodiča Evropskog udruženja kardiologa za dijagnozu i lečenje akutne i hronične srčane slabosti (eng. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure)

Jerminija: Jermensko kardiološko društvo (eng. Armenian Cardiologists Association), Hamayak S. Sisakian; **Azerbejdžan:** Azerbejdžansko udruženje kardiologa (eng. Azerbaijan Society of Cardiology), Elnur Isayev; **Belorusija:** Belorusko naučno udruženje kardiologa (eng. Belorussian Scientific Society of Cardiologists), Alena Kurlian-skaya; **Belgija:** Belgijsko udruženje kardiologa (eng. Belgian Society of Cardiology), Wilfried Mullens; **Bulgarska:** Bugarsko udruženje kardiologa (eng. Bulgarian Society of Cardiology), Mariya Tokmakova; **Kipar:** Kiparsko udruženje kardiologa (eng. Cyprus Society of Cardiology), Petros Agathangelou; **Češka:** Češko udruženje kardiologa (eng. Czech Society of Cardiology), Vojtech Melenovsky; **Danska:** Dansko udruženje kardiologa (eng. Danish Society of Cardiology), Henrik Wiggers; **Egipt:** Egipatsko udruženje kardiologa (eng. Egyptian Society of Cardiology), Mahmoud Hassanein; **Estonija:** Estonsko udruženje kardiologa (eng. Estonian Society of Cardiology), Tiina Uuetoa; **Finska:** Finsko kardiološko društvo (eng. Finnish Cardiac Society), Jyri Lommi; **Makedonija:** Makedonsko udruženje kardiologa (eng. Macedonian FYR Society of Cardiology), Elizabeta Srbinovska Kostovska; **Francuska:** Francusko udruženje kardiologa (eng. French Society of Cardiology), Yves Juilliére; **Gruzija:** Gruzijsko udruženje kardiologa (eng. Georgian Society of Cardiology), Alexander Aladashvili; **Nemačka:** Nemačko kardiološko društvo (eng. German Cardiac Society), Andreas Luchner; **Grčka:** Grčko kardiološko društvo (eng. Hellenic Cardiological Society), Christina Chrysanthou; **Mađarska:** Mađarsko udruženje kardiologa (eng. Hungarian Society of Cardiology), Noémi Nyolczas; **Island:** Islandsko udruženje kardiologa (eng. Icelandic Society of Cardiology), Gestur Thorgerirsson; **Izrael:** Izraelsko kardiološko društvo (eng. Israel Heart Society), Jean Marc Weinstein; **Italija:** Italijansko udruženje kardiologa (eng. Italian Federation of Cardiology), Andrea Di Lenarda; **Kazahstan:** Udruženje kardiologa Kazahstana (eng. Association of Cardiologists of Kazakhstan), Nazipa Aidargaliyeva; **Kosovo:** Kosovsko udruženje kardiologa (eng. Kosovo Society of Cardiology), Gani Bajraktari; **Kirgistan:** Kirgistsansko udruženje kardiologa (eng. Kyrgyz Society of Cardiology), Medet Beishenkulov; **Letonija:** Letonsko udruženje kardiologa (eng. Latvian Society of Cardiology), Ginta Kamzola; **Liban:** Libansko udruženje kardiologa

(eng. Lebanese Society of Cardiology), Tony Abdel-Massih; **Litvanija:** Litvansko udruženje kardiologa (eng. Lithuanian Society of Cardiology), Jelena Čelutkinė; **Luksemburg:** Luksemburško udruženje kardiologa (eng. Luxembourg Society of Cardiology), Stéphanie Noppe; **Malta:** Malteško kardiološko društvo (eng. Maltese Cardiac Society), Andrew Cassar; **Moldavija:** Moldavsko udruženje kardiologa (eng. Moldavian Society of Cardiology), Eleonora Vataman; **Maroko:** Marokansko udruženje kardiologa (eng. Moroccan Society of Cardiology), Saadia Abir Khalil; **Holandija:** Holandsko udruženje kardiologa (eng. Netherlands Society of Cardiology), Petra van Pol; **Norveška:** Norveško udruženje kardiologa (eng. Norwegian Society of Cardiology), Rune Mo; **Poljska:** Poljsko kardiološko društvo (eng. Polish Cardiac Society), Ewa Straburzyńska-Migaj; **Portugal:** Portugalsko udruženje kardiologa (eng. Portuguese Society of Cardiology), Cândida Fonseca; **Rumunija:** Rumunsko udruženje kardiologa (eng. Romanian Society of Cardiology), Ovidiu Chioncel; **Rusija:** Rusko udruženje kardiologa (eng. Russian Society of Cardiology), Evgeny Shlyakhto; **San Marino:** Udrženje kardiologa San Marina (eng. San Marino Society of Cardiology), Marco Zavatta; **Srbija:** Udrženje kardiologa Srbije (eng. Cardiology Society of Serbia), Petar Otasevic; **Slovačka:** Slovačko udruženje kardiologa (eng. Slovak Society of Cardiology), Eva Goncalvesová; **Slovenija:** Slovenačko udruženje kardiologa (eng. Slovenian Society of Cardiology), Mitja Lainscak; **Španija:** Špansko udruženje kardiologa (eng. Spanish Society of Cardiology), Beatriz Díaz Molina; **Švedska:** Švedsko udruženje kardiologa (eng. Swedish Society of Cardiology), Maria Schaufelberger; **Švajcarska:** Švajcarsko udruženje kardiologa (eng. Swiss Society of Cardiology), Thomas Suter; **Turska:** Tursko udruženje kardiologa (eng. Turkish Society of Cardiology), Mehmet Birhan Yilmaz; **Ukrajina:** Ukrajinsko udruženje kardiologa (eng. Ukrainian Association of Cardiology), Leonid Voronkov; **Velika Britanija:** Britansko kardiovaskularno društvo, (eng. British Cardiovascular Society), Ceri Davies.

Literatura

1. Filippatos G, Khan SS, Ambrosy AP, Cleland JGF, Collins SP, Lam CSP, Angermann CE, Ertl G, Dahlström U, Hu D, Dickstein K, Perone S V, Ghadanfar M, Bermann G, Noe A, Schweizer A, Maier T, Gheorghiade M. International REgistry to assess medical Practice with IOnitidinal obseRvation for Treatment of Heart Failure (REPORT-HF): rationale for and design of a global registry. Eur J Heart Fail 2015;17:527 – 533.
2. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987;316:1429 – 1435.
3. McMurray JJ V. Improving outcomes in heart failure: a personal perspective. Eur Heart J 2015;36:3467 – 3470.
4. Wang TJ. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. Circulation 2003;108:977 – 982.
5. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 1992;327:685 – 691.
6. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, Shah SJ, Ahmed A, Bonow RO, Cleland JGF, Cody RJ, Chioncel O, Collins SP, Dunnmon P, Filippatos G, Lefkowitz MP, Marti CN, McMurray JJ, Misselwitz F, Nodari S, O'Connor C, Pfeffer MA, Pieske B, Pitt B, Rosano G, Sabbah HN, Senni M, Solomon SD, Stockbridge N, Teerlink JR, Georgiopoulos VV, Gheorghiade M. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. JACC Heart Fail 2014;2:97 – 112.
7. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GYH, Maggioni A Pietro, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitzer J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kohl P, McDonagh T, Moulin C, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott

- P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Iung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P, Members AF, McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, Aurichio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sánchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GYH, Maggioni A Pietro, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Guidelines ESCC for P, Reviewers D. 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. Eur J Heart Fail 2012;14:803 – 869.
8. McMurray JJ V. Clinical practice. Systolic heart failure. N Engl J Med 2010;362: 228 – 238.
 9. Chen J, Normand S-LT, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998 – 2008. JAMA 2011;306:1669 – 1678.
 10. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, Roger VL. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. J Am Coll Cardiol 2009;54:1695 – 1702.
 11. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJ V, Gavazzi A, Bergh C-H,, Fraser AG, Jaarsma T, Pitsis A, Mohacsi P, Böhm M, Anker S, Dargie H, Brutsaert D, Komajda M. Advanced chronic heart failure: a position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 9:684 – 694.
 12. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwitz T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ V, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013;128:1810 – 1852.
 13. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. Am J Cardiol 1967;20:457 – 464.
 14. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart 2007;93: 1137 – 1146.
 15. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA 2003;289:194 – 202.
 16. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JCM, Stricker BHC. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. Eur Heart J England; 2004;25:1614 – 1619.
 17. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, De Sousa A, Oliveira AG. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. Eur J Heart Fail 2002;4:531 – 539.
 18. van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, van der Horven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. Eur J Heart Fail 2014;16:772 – 777.
 19. Filippatos G, Parissis JT. Heart failure diagnosis and prognosis in the elderly: the proof of the pudding is in the eating. Eur J Heart Fail 2011;13:467 – 471.
 20. Rutten FH, Cramer M-JM, Grobbee DE, Sachs APE, Kirkels JH, Lammers J-WJ, Hoes AW. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Eur Heart J 2005;26:1887 – 1894.
 21. Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, Cramer MJM, Landman MJ, Liem AH, Rutten GEHM, Hoes AW. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2012;55:2154 – 2162.
 22. van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. Eur J Heart Fail 2016;
 23. Abhayaratna WP, Smith WT, Becker NG, Marwick TH, Jeffery IM, McGill DA. Prevalence of heart failure and systolic ventricular dysfunction in older Australians: the Canberra Heart Study. Med J Aust 2006;184:151 – 154.
 24. Tiller D, Russ M, Greiser KH, Nuding S, Ebelt H, Kluttig A, Kors JA, Thiery J, Bruegel M, Haerting J, Werdan K. Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population— the CARLA study. PLoS One 2013;8:e59225.
 25. Mureddu GF, Agabiti N, Rizzello V, Forastiere F, Latini R, Cesaroni G, Masson S, Cacciatore G, Colivicchi F, Uguzzoni M, Perucci CA, Boccanelli A. Prevalence of preclinical and clinical heart failure in the elderly. A population-based study in Central Italy. Eur J Heart Fail 2012;14:718 – 729.
 26. Badano LP, Albanese MC, 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 Echoangiogr 2004;17:253 – 261.
 27. Philbin EF, Rocco TA, Lindenmuth NW, Ulrich K, Jenkins PL. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am J Med 2000;109:605 – 613.
 28. Magaña-Serrano JA, Almahmeed W, Gomez E, Al-Shamiri M, Adgar D, Sosner P, Herpin D. Prevalence of heart failure with preserved ejection fraction in Latin American, Middle Eastern, and North African Regions in the I PREFER study (Identification of Patients With Heart Failure and PREserved Systolic Function: an epidemiological regional study. Am J Cardiol 2011;108:1289 – 1296.
 29. Peyster E, Norman J, Domanski M. Prevalence and predictors of heart failure with preserved systolic function: community hospital admissions of a racially and gender diverse elderly population. J Card Fail 2004;10:49 – 54.
 30. Hellermann JP, Jacobsen SJ, Reeder GS, Lopez-Jimenez F, Weston SA, Roger VL. Heart failure after myocardial infarction: prevalence of preserved left ventricular systolic function in the community. Am Heart J 2003;145:742 – 748.
 31. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. JAMA Intern Med 2015;175: 996 – 1004.
 32. Owain 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.
 33. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. Eur Heart J 2012;33:1750 – 1757.
 34. Lam CSP, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with midrange ejection fraction (40 – 50%). Eur J Heart Fail 2014;16:1049 – 1055.
 35. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozdz J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L, Crespo Leiro M, Drozdz J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail 2013;15:808 – 817.
 36. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JV, Maggioni A, Køber L, Squire IB, Swedberg K, Dobson J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. Eur Heart J 2013;34: 1404 – 1413.
 37. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, Woodward M, Patel A, McMurray J, MacMahon S. Risk prediction in patients with heart failure. JACC Heart Fail 2014;2:440 – 446.
 38. Ouwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart-failure hospitalization in patients with heart failure. JACC Heart Fail 2014;2:429 – 436.
 39. Lupó n J, de Antonio M, Vila J, Pen˜afiel J, Galán A, Zamora E, Urrutia A, Bayes-Genis A. Development of a novel heart failure risk tool: the Barcelona bioheart failure risk calculator (BCN bio-HF calculator). PLoS One 2014;9:e85466.

40. Levy WC. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424 – 1433.
41. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, Linker DT, Sullivan MD, Cleland JGF, Carson PE, Maggioni AP, Mann DL, Pitt B, Poole-Wilson PA, Levy WC. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation* 2007; 116:392 – 398.
42. Davie P, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 1997;90:335 – 339.
43. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, Mant D, McManus RJ, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Sanders S, Hobbs FDR. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;13:1 – 207, iii.
44. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, Van Velzen E, Wielders JP, Zuihoff NP, Rutten FH, Hoes AW. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail* 2011;13:518 – 527.
45. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev* 2006;11: 95 – 107.
46. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KGM, Lammers JW, Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011;124:2865 – 2873.
47. Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Zuihoff NPA, Liem AH, Hoes AW. Efficiently screening heart failure in patients with type 2 diabetes. *Eur J Heart Fail* 2015;17:187 – 195.
48. Rutten FH, Moons KGM, Cramer M-JM, Grobbee DE, Zuihoff NPA, Lammers J-WJ, Hoes AW. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005;331:1379.
49. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:130 – 139.
50. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AHB, 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.
51. Wong CM, Hawkins NM, Jhund PS, MacDonald MR, Solomon SD, Granger CB, Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Petrie MC, McMurray JJ V. Clinical characteristics and outcomes of young and very young adults with heart failure: the CHARM programme (Can-desartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1845 – 1854.
52. Wong CM, Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Gardner RS, Ariti CA, Poppe KK, Earle N, Whalley GA, Squire IB, Doughty RN, McMurray JJ V. Heart failure in younger patients: the Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGIC). *Eur Heart J* 2014;35:2714 – 2721.
53. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD, Patel PC, Mammen PPA, Markham DW, Levine BD, Drazner MH. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail* 2014;2:24 – 31.
54. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV, Mant J. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 2015;350:h910.
55. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, DiSomma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824 – 839.
56. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, Hardman SMC, Dargie HJ, Cowie MR. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:537 – 541.
57. Fuat A, Murphy JJ, Hungin APS, Curry J, Mehrzad AA, Hetherington A, Johnston JL, Smellie WSA, Duffy V, Cawley P. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract* 2006;56:327 – 333.
58. Yamamoto K, Burnett JC, Bermudez EA, Jougasaki M, Bailey KR, Redfield MM. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. *J Card Fail* 2000;6:194 – 200.
59. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349 – 1353.
60. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, Gardetto N, Garcia A, DeMaria A, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001;111:274 – 279.
61. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail* 2011;17:729 – 734.
62. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: Mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol* 2014; 176:611 – 617.
63. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TR, Sutherland GR, McMurray JJ. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996;312:222.
64. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, Calvin JE. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 2002;112:437 – 445.
65. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. 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 – 2550.
66. Marwick TH, Raman SV, Carrión I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:429 – 439.
67. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, Goswami R, Lakkis NM. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12:857 – 864.
68. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:381 – 396.
69. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, Krim SR, Sarvari SI, Russell K, Edvardsen T, Smiseth OA, Estep JD. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4: 220 – 227.
70. Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Gomez de Diego JJ, Oliva MJ, Hagendorff A, Hristova K, Lopez T, Magne J, Martinez C, de la Morena G, Popescu BA, Penicka M, Ozyligt T, Rodrigo Carbonero JD, Salustri A, Van De Veire N, Von Bardeleben RS, Vinereanu D, Voigt J-U, Zamorano JL, Bernard A, Donal E, Lang RM, Badano LP, Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1031 – 1041.
71. Garbi M, McDonagh T, Cosyns B, Buccarelli-Ducci C, Edvardsen T, Kitsiou A, Nieman K, Lancellotti P. Appropriateness criteria for cardiovascular imaging use in heart failure: report of literature review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16: 147 – 153.
72. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancel-

- Iotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16: 233 – 270.
73. Gimelli A, Lancellotti P, Badano LP, Lombardi M, Gerber B, Plein S, Neglia D, Edvardsen T, Kitsiou A, Scholte AJHA, Schroder S, Cosyns B, Gargiulo P, Zamorano JL, Perrone-Filardi P. Non-invasive cardiac imaging evaluation of patients with chronic systolic heart failure: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J* 2014;35:3417 – 3425.
74. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Kolas TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1 – 11.
75. Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J* 2008;38:101 – 113.
76. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 2004;164: 1978 – 1984.
77. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail* 2005;11:S15 – S20.
78. Nielsen OW, Rasmussen V, Christensen NJ, Hansen JF. Neuroendocrine testing in community patients with heart disease: plasma N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts morbidity and mortality stronger than catecholamines and heart rate variability. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:619 – 628.
79. Kelly JP, Mentz RJ, Mebazaa A, Voors AA, Butler J, Roessig L, Fiuzzati M, Zannad F, Pitt B, O'Connor CM, Lam CSP. Patient selection in heart failure with preserved ejection fraction clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1668 – 1682.
80. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1753 – 1760.
81. Gilman G, Nelson TA, Hansen WH, Khandheria BK, Ommen SR. Diastolic function: a sonographer's approach to the essential echocardiographic measurements of left ventricular diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:199 – 209.
82. Nague SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165 – 193.
83. Nishimura RA, Appleton CP, Redfield MM, Ilstrup DM, Holmes DR, Tajik AJ. Noninvasive doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1226 – 1233.
84. 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.
85. Erdei T, Smiseth OA, Marino P, Fraser AG. A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1345 – 1361.
86. Donal E, Lund LH, Oger E, Reynaud A, Schnell F, Persson H, Drouet E, Linde C, Daubert C, KaRen investigators. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a substudy from the KaRen study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:106 – 113.
87. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CSP, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3:588 – 595.
88. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733 – 2779.
89. Cosyns B, Plein S, Nihoyannopoulos P, Smiseth O, Achenbach S, Andrade MJ, Pepi M, Ristic A, Imazio M, Paelinck B, Lancellotti P. European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) position paper: multimodality imaging in pericardial disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:12 – 31.
90. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Helio T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss H-P, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636 – 2648.
91. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. *Curr Heart Fail Rep* 2015;12:276 – 283.
92. Peix A, Mesquita CT, Paez D, Pereira CC, Felix R, Gutierrez C, Jaimovich R, Ianni BM, Soares J, Olaya P, Rodriguez MV, Flotats A, Giubbini R, Travin M, Garcia E V. Nuclear medicine in the management of patients with heart failure: guidance from an expert panel of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Nucl Med Commun* 2014;35:818 – 823.
93. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:3076 – 3093.
94. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, Helio T, Keren A, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Perrot A, Rapezzi C, Ristic A, Seggewiss H, Van Langen I, Tavazzi L. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;31:2715 – 2728.
95. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, Faletra FF, Franke A, Hung J, Pérez de Isla L, Kamp O, Kasprzak JD, Lancellotti P, Marwick TH, McCulloch ML, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Pandian NG, Pellikka PA, Pepi M, Roberson DA, Shernan SK, Shirali GS, Sugeng L, Ten Cate FJ, Vannan MA, Zamorano JL, Zoghbi WA. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:3 – 46.
96. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography, a registered branch of the European Association of Echocardiography, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685 – 713.
97. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2015;37:ehv317.
98. Smith BCF, Dobson G, Dawson D, Charalampopoulos A, Grapsa J, Nihoyannopoulos P. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:41 – 51.
99. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement—Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009;30:278 – 289.

100. Garnier F, Eicher J-C, Jazayeri S, Bertaux G, Bouchot O, Aho L-S, Wolf J-E, Laurent G. Usefulness and limitations of contractile reserve evaluation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis eligible for cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2014;16:648 – 654.
101. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Ho VB, Jerosch-Herold M, Kramer CM, Manning WJ, Patel M, Pohost GM, Stillman AE, White RD, Woodard PK, Harrington RA, Anderson JL, Bates ER, Bridges CR, Eisenberg MJ, Ferrari VA, Grines CL, Hlatky MA, Jacobs AK, Kaul S, Lichtenberg RC, Lindner JR, Moliterno DJ, Mukherjee D, Rosenson RS, Schofield RS, Shubrooks SJ, Stein JH, Tracy CM, Weitz HH, Wesley DJ. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the american college of cardiology foundation task force on expert consensus documents. *Circulation* 2010;121:2462 – 2508.
102. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010;31:794 – 805.
103. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, Gatehouse PD, Arai AE, Friedrich MG, Neubauer S, Schulz-Menger J, Schelbert EB. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:92.
104. Yoshida A, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Kanzaki H, Hasegawa T, Takahama H, Amaki M, Asakura M, Kitakaze M. Direct comparison of the diagnostic capability of cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013;15:166 – 175.
105. Bonow RO, Castelvecchio S, Panza JA, Berman DS, Velazquez EJ, Michler RE, She L, Holly TA, Desvigne-Nickens P, Kosevic D, Rajda M, Chrzanowski L, Deja M, Lee KL, White H, Oh JK, Doenst T, Hill JA, Rouleau JL, Menicanti L. Severity of remodeling, myocardial viability, and survival in ischemic LV dysfunction after surgical revascularization. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8:1121 – 1129.
106. McDiarmid AK, Loh H, Nikitin N, Cleland JG, Ball SG, Greenwood JP, Plein S, Sparrow P. Predictive power of late gadolinium enhancement for myocardial recovery in chronic ischaemic heart failure: a HEART sub-study. *ESC Heart Fail* 2014; 1:146 – 153.
107. Cleland JGF, Calvert M, Freemantle N, Arrow Y, Ball SG, Bonser RS, Chattopadhyay S, Norell MS, Pennell DJ, Senior R. The heart failure revascularisation trial (HEART). *Eur J Heart Fail* 2011; 13:227 – 233.
108. Haneder S, Kucharczyk W, Schoenberg SO, Michaely HJ. Safety of magnetic resonance contrast media: a review with special focus on nephrogenic systemic fibrosis. *Top Magn Reson Imaging* 2015;24:57 – 65.
109. Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J Cardiovasc Transl Res* 2011;4:416 – 424.
110. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, Bornstein B, Salas C, Lara-Pezzi E, Alonso-Pulpon L, Garcia-Pavia P. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:2585 – 2594.
111. Beanlands RSB, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, Gulenchyn KY, Garrard L, deKemp R, Guo A, Ruddy TD, Bernard F, Lamy A, Iwanochko RM. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2002 – 2012.
112. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann F-J, Richter DJ, Schaeufle P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541 – 2619.
113. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot J-S, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJM, Zamorano JL, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kohl P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Valgimigli M, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Frank H, Funk-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Husted S, James SK, Kervinen K, Kristensen SD, Maggioni A Pietro, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Steg PG, Timmis A, Yildirim A. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34:2949 – 3003.
114. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2015; ehv320.
115. Jolicœur EM, Dunning A, Castelvecchio S, Dabrowski R, Walclawik MA, Petrie MC, Stewart R, Jhund PS, Desvigne-Nickens P, Panza JA, Bonow RO, Sun B, San TR, Al-Khalidi HR, Rouleau JL, Velazquez EJ, Cleland JGF. Importance of angina in patients with coronary disease, heart failure, and left ventricular systolic dysfunction: insights from STICH. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2092 – 2100.
116. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 1151 – 1158.
117. Ling LF, Marwick TH, Flores DR, Jaber WA, Brunken RC, Cerqueira MD, Hachamovitch R. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction inducible ischemia versus hibernating myocardium. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:363 – 372.
118. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, Drozdz J, Farsky PS, Feldman AM, Doenst T, Michler RE, Berman DS, Nicolau JC, Pellikka PA, Wrobel K, Alotti N, Asch FM, Favoloro LE, She L, Velazquez EJ, Jones RH, Panza JA. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1617 – 1625.
119. Corrà U, Piepoli MF, Adamopoulos S, Agostoni P, Coats AJS, Conraads V, Lambrinou E, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid J-P, Seferovic' PM, Anker SD, Filippatos G, Ponikowski PP. Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 2014: the evolving prognostic role: a position paper from the committee on exercise physiology and training of the heart failure association of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2014;16:929 – 941.
120. Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, Dickstein K, Francis DP, Jaasma T, McMurray J, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid J-P, Anker SD, Solal AC, Filippatos GS, Hoes AW, Gielen S, Giannuzzi P, Ponikowski PP. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail* 2011;13:347 – 357.
121. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, Melniker L, Gargani L, Noble VE, Via G, Dean A, Tsung JW, Soldati G, Copetti R, Bouhemad B, Reissig A, Agricola E, Rouby J-J, Arbelot C, Liteplo A, Sargsyan A, Silva F, Hoppmann R, Breitkreutz R, Seibel A, Neri L, Storti E, Petrovic T. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012;38:577 – 591.
122. Roma-Rodrigues C, Fernandes AR. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: advances and pitfalls in molecular diagnosis and therapy. *Appl Clin Genet* 2014;7: 195 – 208.
123. McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2013;123:19 – 26.

124. Prior SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013;10:1932 – 1963.
125. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, Serio A, Grasso M, Favalli V, Bellazzi R, Tajik JA, Bonow RD, Fuster V, Narula J. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:304 – 318.
126. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH, Berge KG, Cohen JD, Lacy CR, Perry HM, Blaufox MD, Wassertheil-Smoller S, Black HR, Schron E, Berkson DM, Curb JD, Smith WM, McDonald R, Applegate WB, SHEP Cooperative Research Group. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997;278:212 – 216.
127. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrescu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijss L, Banya W, Bulpitt CJ. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887 – 1898.
128. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension. *Arch Intern Med* 2011;171:384 – 394.
129. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco M V, Rebouissin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT, SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103 – 2116.
130. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117 – 2128.
131. Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1677 – 1682.
132. Dorans KS, Mostofsky E, Levitan EB, Ha?kansson N, Wolk A, Mittleman MA. Alcohol and incident heart failure among middle-aged and elderly men: the cohort of Swedish men. *Circ Heart Fail* 2015;8:422 – 427.
133. Goncalves A, Claggett B, Jhund PS, Rosamond W, Deswal A, Aguilar D, Shah AM, Cheng S, Solomon SD. Alcohol consumption and risk of heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J* 2015;36:939 – 945.
134. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Heart Fail* 2015;17: 367 – 373.
135. Pandey A, Garg S, Khunger M, Darden D, Ayers C, Kumbhani DJ, Mayo HG, de Lemos JA, Berry JD. Dose-response relationship between physical activity and risk of heart failure: a meta-analysis. *Circulation* 2015;132:1786 – 1794.
136. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, Watson C, O'Hanlon R, Birmingham M, Patle A, Badabagni MR, Murtagh G, Voon V, Tilson L, Barry M, McDonald L, Maurer B, McDonald K. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013;310:66 – 74.
137. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarrow P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2326 – 2331.
138. Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2007;93:914 – 921.
139. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyörälä K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;3:249 – 254.
140. Protection H, Collaborative S, Emberson JR, Ng LL, Armitage J, Bowman L, Parish S, Collins R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, vascular disease risk, and cholesterol reduction among 20,536 patients in the MRC/BHF Heart Protection Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:311 – 319.
141. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305 – 313.
142. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581 – 588.
143. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, Adlbrecht C, Prager R, Luger A, Pacher R, Clodi M. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62: 1365 – 1372.
144. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003;361:1843 – 1848.
145. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau JL, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669 – 677.
146. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CARICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1385 – 1390.
147. Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, Hamm CW, Flather M, Verheugt F, Shi H, Turgonyi E, Orri M, Vincent J, Zannad F, Noll G, Weir R, O'Neill B, Bohm M, Hillis WS, Grieve A, Rouleau J-L, Gerasimos F, Fitchett D, Lepage S, Madan M, Sussex B, Tremblay G, Welsh R, Wong G, Hutyra M, Kettner J, Ostadal P, Spinar J, Vojacek J, Barboteu M, Collet J-P, Coste P, Cottin Y, Ducos D, Galinier M, Teiger E, Zemour G, Bauersachs J, Hambrecht R, Hauf G, Heuer H, Mudra H, Munzel T, Steiner S, Strasser R, Sydow K, Tschope C, Wachter R, Werner N, Alexopoulos D, Babalis D, Pyrgakis V, Dezsí C, Lupkovich G, Polgar P, Tomcsanyi J, Herrman J, ten Berg JM, Gorni J, Kubica J, Lewczuk J, Zmuda W, Hranai M, Kovar F, Margoczy R, Micko K, Sumbal J, Genover XB, Ortiz AF, Sala MF, Garcia CG, Munoz CP, Rey Blas JR, Soriano FR, Adamson D, Alamgir F, Chauhan A, Lip G, Martin T, McCann G, Newby D, Smith D. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J* 2014;35:2295 – 2302.
148. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348: 1309 – 1321.
149. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346:877 – 883.
150. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrescu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijss L, Banya W, Bulpitt CJ. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887 – 1898.
151. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 2011;171:384 – 394.
152. Preiss D, Campbell RT, Murray HM, Ford I, Packard CJ, Sattar N, Rahimi K, Colhoun HM, Waters DD, LaRosa JC, Amarenco P, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Koren MJ, Poulter NR, Sever PS, Ridker PM, MacFadyen JG, Solomon SD, Davis BR, Simpson LM, Nakamura H, Mizuno K, Marfisi RM, Marchioli R, Tognoni G,

- Athyros VG, Ray KK, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, McMurray JJ. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. *Eur Heart J* 2015;36:1536 – 1546.
153. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucoselowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:356 – 366.
154. Padwal R, McAlister FA, McMurray JJ V, Cowie MR, Rich M, Pocock S, Swedberg K, Maggioni A, Gamble G, Ariti C, Earle N, Whalley G, Poppe KK, Doughty RN, Bayes-Genis A. The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. *Int J Obes* 2014;38:1110 – 1114.
155. Held C, Gerstein HC, Yusuf S, Zhao F, Hilbrich L, Anderson C, Sleight P, Teo K, ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk. *Circulation* 2007; 115:1371 – 1375.
156. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with non-ischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004;292:2874 – 2879.
157. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH, Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151 – 2158.
158. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481 – 2488.
159. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray J JV. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;4:361 – 371.
160. Gheorghiade M, Shah AN, Vaduganathan M, Butler J, Bonow RO, Rosano GMC, Taylor S, Kupfer S, Misselwitz F, Sharma A, Fonarow GC. Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes: academics', clinicians', industry's, regulators', and payers' perspectives. *Heart Fail Clin* 2013;9:285 – 290, v – vi.
161. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, Nodari S, Lam CSP, Sato N, Shah AN, Gheorghiade M. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2014;63: 1123 – 1133.
162. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993 – 1004.
163. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273:1450 – 1456.
164. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF, Rydén L, Thygesen K, Uretsky BF, ATLAS Study Group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312 – 2318.
165. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325: 293 – 302.
166. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, Amir O, Chioncel O, Leiro MC, Drozdz J, Erglis A, Fazilbegovic E, Fonseca C, Fruhwald F, Gatzov P, Goncalvesova E, Hassanein M, Hradec J, Kavoliuniene A, Lainscak M, Logeart D, Merkely B, Metra M, Persson H, Seferovic P, Temizhan A, Tousoulis D, Tavazzi L. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1173 – 1184.
167. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, ElAllaf D, V'rtovc J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Jánosi A, Thorgerisson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P, MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and wellbeing in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000;283:1295 – 1302.
168. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsy P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651 – 1658.
169. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349 – 1355.
170. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001 – 2007.
171. Packer M. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation* 2002;106:2194 – 2199.
172. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9 – 13.
173. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA, SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215 – 225.
174. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709 – 717.
175. Zannad F, McMurray J JV, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11 – 21.
176. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, Ponikowski P, Skene A, van de Ven L, Verkenne P, Lechat P, CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112:2426 – 2435.
177. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF, Lip GYH, Coats AJS, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD. Efficacy of b blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; 384:2235 – 2243.
178. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2:CD003838.
179. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149 – 158.
180. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875 – 885.
181. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, Ford I. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1938 – 1945.
182. Granger CB, McMurray J JV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-convert-

- ing-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772 – 776.
183. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049 – 2057.
 184. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, Goldman S, Cobb FR, Shah PM, Saunders R, Fletcher RD, Loeb HS, Hughes VC, Baker B. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986; 314:1547 – 1552.
 185. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525 – 533.
 186. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223 – 1230.
 187. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Neprilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2015;35:823 – 837.
 188. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J* 2013;34:886 – 893.
 189. Vodovar N, Paquet C, Mebazaa A, Launay J-M, Hugon J, Cohen-Solal A. Neprilysin, cardiovascular, and Alzheimer's diseases: the therapeutic split? *Eur Heart J* 2015;36:902 – 905.
 190. Yasojima K, McGeer EG, McGeer PL. Relationship between beta amyloid peptide generating molecules and neprilysin in Alzheimer disease and normal brain. *Brain Res* 2001;919:115 – 121.
 191. Vepsäläinen S, Heilalmi S, Mannermaa A, Pirttilä T, Soininen H, Hiltunen M, Vepsäläinen S, Heilalmi S, Mannermaa A, Pirttilä T, Soininen H, Hiltunen M. Combined risk effects of IDE and NEP gene variants on Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1268 – 1270.
 192. Langenickel TH, Tsubouchi C, Ayala-Somayajula S, Pal P, Valentín M-A, Hinder M, Jhee S, Gevorkyan H, Rajman I. The effect of LCZ696 on amyloid-β concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2015 Dec 12. doi:10.1111/bcp.12861 [Epub ahead of print]
 193. Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, Reil J-C, Swedberg K, Tavazzi L. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013;102:11 – 22.
 194. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667 – 1675.
 195. Ouyang A-J, Lv Y-N, Zhong H-L, Wen J-H, Wei X-H, Peng H-W, Zhou J, Liu L-L. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115:901 – 906.
 196. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015;36:1831 – 1838.
 197. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GYH, Steeds RP, Townend J, Koteka D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451.
 198. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP, RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363 – 1373.
 199. Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;188:99 – 101.
 200. Freeman JV, Reynolds K, Fang M, Udaltssova N, Steinle A, Pomeracki NK, Borowsky LH, Harrison TN, Singer DE, Go AS. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN Study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2015; 8:49 – 58.
 201. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE, Mahaffey KW, Hankey GJ, Berkowitz SD, Nessel CC, Fox KAA, Califf RM, Piccini JP, Patel MR. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet* 2015;385:2363 – 2370.
 202. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, Tijssen JGP, Hillege HL, Alings M, Rienstra M, Groenveld HF, Van den Berg MP, Van Gelder IC, RACE II investigators. Lenient vs. strict rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a post-hoc analysis of the RACE II study. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1311 – 1318.
 203. Lucas M, Kimmig M, Karalis G. Do omega-3 polyunsaturated fatty acids prevent cardiovascular disease? A review of the randomized clinical trials. *Lipid Insights* 2013;6:13 – 20.
 204. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hobbs R, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Reviewers: D, Funck-Brentano C, Poldermans D, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglu L, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769 – 1818.
 205. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JGF, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A?, Hradec J, Jánosi A, Kamensky' G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJV, Ranjith N, Schaefelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248 – 2261.
 206. Homma S, Thompson JLP, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, Ammon SE, Graham S, Sacco RL, Mann DL, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Anker SD, Lok DJ, Ponikowski P, Estol CJ, Lip GYH, Di Tullio MR, Sanford AR, Mejia V, Gabriel AP, del Valle ML, Buchsbaum R, Shunichi H, Thompson JLP, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, Ammon SE, Graham S, Sacco RL, Mann DL, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Lip GYH, Tullio MR, Di, Sanford AR, Mejia V, Gabriel AP, Valle ML, Buchsbaum R, Investigators W. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012; 366:1859 – 1869.
 207. Lip GYH, Ponikowski P, Andreotti F, Anker SD, Filippatos G, Homma S, Morais J, Pullicino P, Rasmussen LH, Marin F, Lane DA. Thrombo-embolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur J Heart Fail* 2012;14:681 – 695.
 208. Gheorghiade M, Böhm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, Solomon SD, Baschiera F, Botha J, Hua TA, Gimpelewicz CR, Jaumont X, Lesogor A, Maggioni AP, ASTRONAUT Investigators and Coordinators. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA* 2013;309:1125 – 1135.
 209. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11:115 – 128.
 210. Komajda M, McMurray JJV, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Pocock SJ, Curtis PS, Jones NP, Home PD. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J* 2010;31:824 – 831.

211. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, Rochon PA, Kopp A, Naglie G, Austin PC, Laupacis A, Stukel TA. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004;363:1751 – 1756.
212. Huerta C, Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Garcí'a Rodríguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. *Heart* 2006;92:1610 – 1615.
213. Scott P a, Kingsley GH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2008;10:1102 – 1107.
214. Goldstein RE, Bocuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation* 1991;83:52 – 60.
215. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL, Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;335: 1107 – 1114.
216. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, Cintron G, Boden W, Baruch L, Rochin P, Loss L. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. *Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group*. *Circulation* 1997;96:856 – 863.
217. Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, Butter C, Ducharme A, Halbach M, Klug D, Lovett EG, Muller-Ehmsen J, Schafer JE, Senni M, Swarup V, Wachter R, Little WC. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2015;3:487 – 496.
218. Zannad F, De Ferrari GM, Tuinenburg AE, Wright D, Brugada J, Butter C, Klein H, Stolen C, Meyer S, Stein KM, Ramuzat A, Schubert B, Daum D, Neuzil P, Botman C, Castel MA, D'Onofrio A, Solomon SD, Wold N, Ruble SB. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015;36:425 – 433.
219. Ponikowski P, Javaheri S, Michalkiewicz D, Bart BA, Czarnecka D, Jastrzebski M, Kusiak A, Augostini R, Jagielski D, Witkowski T, Khayat RN, Oldenburg O, Gutleben K-J, Bitter T, Karim R, Iber C, Hasan A, Hibler K, Germany R, Abraham WT. Transvenous phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnoea in heart failure. *Eur Heart J* 2012;33:889 – 894.
220. Abraham WT, Jagielski D, Oldenburg O, Augostini R, Krueger S, Kolodziej A, Gutleben K-J, Khayat R, Merliss A, Harsch MR, Holcomb RG, Javaheri S, Ponikowski P. Phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea. *JACC Heart Fail* 2015;3:360 – 369.
221. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N, Obel O, Weiner S, Wish M, Carson P, Ellenbogen K, Bourge R, Parides M, Chiacchierini RP, Goldsmith R, Goldstein S, Mika Y, Burkhoff D, Abraham WT. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J* 2011;161:329 – 337.e2.
222. Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, Schmidinger H, Lunati M, Pieske B, Misier AR, Curnis A, Böcker D, Remppis A, Kautzner J, Stühlinger M, Leclercq C, Táborovský M, Frigerio M, Parides M, Burkhoff D, Hindricks G. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2008;29:1019 – 1028.
223. Wyse DG, Friedman PL, Epstein AE. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1576 – 1583.
224. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. *Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study*. *Eur Heart J* 2000;21:2071 – 2078.
225. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297 – 1302.
226. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Rüppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102: 748 – 754.
227. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter – defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225 – 237.
228. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, Kornacewicz-Jach Z, Sredniawa B, Lupkowitsch G, Hofgärtner F, Lubinski A, Rosenqvist M, Habets A, Wegscheider K, Senges J. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:1427 – 1436.
229. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2005;353:1471 – 1480.
230. Steinberg BA, Al-Khatib SM, Edwards R, Han J, Bardy GH, Bigger JT, Buxton AE, Moss AJ, Lee KL, Steinman R, Dorian P, Hallstrom A, Cappato R, Kadish AH, Kudenchuk PJ, Mark DB, Inoue LY, Sanders GD. Outcomes of implantable cardioverter-defibrillator use in patients with comorbidities: results from a combined analysis of 4 randomized clinical trials. *JACC Heart Fail* 2014;2:623 – 629.
231. Raphael CE, Finegold JA, Barron AJ, Whinnett ZI, Mayet J, Linde C, Cleland JGF, Levy WC, Francis DP. The effect of duration of follow-up and presence of competing risk on lifespan-gain from implantable cardioverter defibrillator therapy: who benefits the most? *Eur Heart J* 2015;36:1676 – 1688.
232. Miller RJH, Howlett JG, Exner DV, Campbell PM, Grant ADM, Wilton SB. Baseline functional class and therapeutic efficacy of common heart failure interventions: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2015;31:792 – 799.
233. Hess PL, Al-Khatib SM, Han JY, Edwards R, Bardy GH, Bigger JT, Buxton A, Cappato R, Dorian P, Hallstrom A, Kadish AH, Kudenchuk PJ, Lee KL, Mark DB, Moss AJ, Steinman R, Inoue LY, Sanders G. Survival benefit of the primary prevention implantable cardioverter-defibrillator among older patients: does age matter? An analysis of pooled data from 5 clinical trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:179 – 186.
234. Merchant FM, Jones P, Wehrenberg S, Lloyd MS, Saxon LA. Incidence of defibrillator shocks after elective generator exchange following uneventful first battery life. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001289.
235. Yap S-C, Schaer BA, Bhagwandien RE, Kuhne M, Dabiri Abkenari L, Osswald S, Szili-Torok T, Sticherling C, Theuns DA. Evaluation of the need of elective implantable cardioverter-defibrillator generator replacement in primary prevention patients without prior appropriate ICD therapy. *Heart* 2014;100:1188 – 1192.
236. Kini V, Soufi MK, Deo R, Epstein AE, Bala R, Riley M, Groeneveld PW, Shalaby A, Dixit S. Appropriateness of primary prevention implantable cardioverterdefibrillators at the time of generator replacement: are indications still met? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2388 – 2394.
237. Erkagic D, Sperzel J, Stiller S, Meltendorf U, Mermi J, Wegscheider K, Hügl B. Long-term benefit of implantable cardioverter/defibrillator therapy after elective device replacement: Results of the INcidence free SUrvival after ICD REplacement (INSURE) trial—a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2013;34:130 – 137.
238. Alsheikh-Ali AA, Homer M, Maddukuri PV, Kalsmith B, Estes NAM, Link MS. Time-dependence of appropriate implantable defibrillator therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:784 – 789.

239. Opreanu M, Wan C, Singh V, Salehi N, Ahmad J, Szymkiewicz SJ, Thakur RK. Wearable cardioverter-defibrillator as a bridge to cardiac transplantation: a national database analysis. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1305 – 1309.
240. Zishiri ET, Williams S, Cronin EM, Blackstone EH, Ellis SG, Roselli EE, Smedira NG, Gillinov AM, Glad JA, Tchou PJ, Szymkiewicz SJ, Chung MK. Early risk of mortality after coronary artery revascularization in patients with left ventricular dysfunction and potential role of the wearable cardioverter defibrillator. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:117 – 128.
241. Chung MK, Szymkiewicz SJ, Shao M, Zishiri E, Niebauer MJ, Lindsay BD, Tchou PJ. Aggregate national experience with the wearable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:194 – 203.
242. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. *Lancet* 1997; 350:1417 – 1424.
243. Andrey JL, Gomez-Soto FM, Romero SP, Escobar MA, Garc’?a-Egido AA, Garcia-Arjona R, Gomez F, GAMIC (Grupo para Atencion Medica Integrada de Cadiz). Mortality of newly diagnosed heart failure treated with amiodarone: a propensity-matched study. *Int J Cardiol* 2011;151:175 – 181.
244. Torp-Pedersen C, Metra M, Spark P, Lukas MA, Moullet C, Scherhag A, Komajda M, Cleland JGF, Remme W, Di Lenarda A, Swedberg K, Poole-Wilson PA. The safety of amiodarone in patients with heart failure. *J Card Fail* 2007;13:340 – 345.
245. Piepoli M, Villani GQ, Ponikowski P, Wright A, Flather MD, Coats AJ. Overview and meta-analysis of randomised trials of amiodarone in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1998;66:1 – 10.
246. Chatterjee S, Ghosh J, Lichstein E, Aikat S, Mukherjee D. Meta-analysis of cardiovascular outcomes with dronedarone in patients with atrial fibrillation or heart failure. *Am J Cardiol* 2012;110:607 – 613.
247. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJV, Gøtzsche O, Lévy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358:2678 – 2687.
248. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, Huther ML, Richardson DW. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781 – 788.
249. Theuns DAMJ, Smith T, Hunink MGM, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2010;12:1564 – 1570.
250. Cook NR, Ridker PM. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the role of reclassification measures. *Ann Intern Med* 2009;150: 795 – 802.
251. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933 – 1940.
252. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes NAM, Greenberg H, Hall WJ, Huang DT, Kautzner J, Klein H, McNitt S, Olshansky B, Shoda M, Wilber D, Zareba W. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* 2012;367:2275 – 2283.
253. Gasparini M, Proclemer A, Klersy C, Kloppe A, Lunati M, Ferrer JBM, Hersi A, Gulaj M, Wijfels MCEF, Santi E, Manotta L, Arenal A. Effect of long-detection interval vs standard-detection interval for implantable cardioverter-defibrillators on antitachycardia pacing and shock delivery: the ADVANCE III randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1903 – 1911.
254. Cleland JGF, Buga L. Device therapy: defibrillators—a shocking therapy for cardiomyopathy? *Nat Rev Cardiol* 2010;7:69 – 70.
255. Stewart GC, Weintraub JR, Pratibhu PP, Semigran MJ, Camuso JM, Brooks K, Tsang SW, Anello MS, Nguyen VT, Lewis EF, Nohria A, Desai AS, Givertz MM, Stevenson LW. Patient expectations from implantable defibrillators to prevent death in heart failure. *J Card Fail* 2010;16:106 – 113.
256. Bardy GH, Smith WM, Hood M a, Crozier IG, Melton IC, Jordaens L, Theuns D, Park RE, Wright DJ, Connelly DT, Flynn SP, Murgatroyd FD, Sperzel J, Neuzner J, Spitzer SG, Ardashev AV, Oduro A, Boersma L, Maass AH, Van Gelder IC, Wilde AA, van Dessel PF, Knops RE, Barr CS, Lupo P, Cappato R, Grace AA. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med* 2010;363:36 – 44.
257. Aziz S, Leon AR, El-Chami MF. The subcutaneous defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1473 – 1479.
258. Olde Nordkamp LRA, Knops RE, Bardy GH, Blaauw Y, Boersma LVA, Bos JS, Delnoy PPHM, van Dessel PFHM, Driessens AHG, de Groot JR, Herrman JPR, Jordaens LJLM, Kooiman KM, Maass AH, Meine M, Mizusawa Y, Molhoek SG, van Opstal J, Tijssen JGP, Wilde AAM. Rationale and design of the PRAETORIAN trial: a Prospective, RANdomizEd comparison of subcuTaneOus and tRansvenous ImplANTable cardioverter-defibrillator therapy. *Am Heart J* 2012;163: 753 – 760.e2.
259. Burke MC, Gold MR, Knight BP, Barr CS, Theuns DAMJ, Boersma LVA, Knops RE, Weiss R, Leon AR, Herre JM, Husby M, Stein KM, Lambiase PD. Safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the IDE Study and EFFORTLESS Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015;65: 1605 – 1615.
260. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggreve M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck K-H, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekva?I TM, SpaULDING C, Van Gelderhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the Europe. *Eur Heart J* 2015;36:2793 – 2867.
261. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Mabo P, Lazarus A, Ritter P, Levy T, McKenna W, Daubert J-C. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873 – 880.
262. Cleland J, Daubert J, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539 – 1549.
263. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARE-HF trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27:1928 – 1932.
264. Cleland JGF, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Daubert J-CC. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization – Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail* 2012;14:628 – 634.
265. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140 – 2150.
266. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfesee L, Wells GA, Tang ASL. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013; 34:3547 – 3556.
267. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385 – 2395.
268. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NAM, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329 – 1338.

269. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes NAM, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeffer MA, Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, Moss AJ. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med* 2014;370:1694–1701.
270. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834–1843.
271. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Török T, Linde C, REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1837–1846.
272. Linde C, Gold MR, Abraham WT, St John Sutton M, Ghio S, Cerkvenik J, Daubert C. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Eur Heart J* 2013;34:2592–2599.
273. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, Klein H, Sculpher M, Plummer CJ, Cowie MR. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart* 2015; 101:1800–1806.
274. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfesee L, Shinn T, St John Sutton M. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013; 368:1585–1593.
275. Brignole M, Botti G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, Luzi M, Tolosana JM, Navazio A, Menozzi C. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J* 2011;32:2420–2429.
276. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Baileul C, Daubert J-C. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780–1787.
277. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace* 2012;14: 1490–1497.
278. MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM, Steedman T, Payne J, Shaw M, Denir M, Bhagra S, Small S, Martin W, McMurray JJ, Petrie MC. Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomised controlled trial. *Heart* 2011;97:740–747.
279. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, McDonagh TA, Underwood SR, Markides V, Wong T. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1894–1903.
280. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1239–1246.
281. Gasparini M, Leclercq C, Lunati M, Landolina M, Auricchio A, Santini M, Boriani G, Lamp B, Proclemer A, Curnis A, Klersy C, Leyva F. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation. The CERTIFY Study (Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry). *JACC Heart Fail* 2013;1:500–507.
282. Gage RM, Burns KV, Bank AJ. Echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with and without previous right ventricular pacing. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1199–1205.
283. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013;369: 1395–1405.
284. Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J, Brugada J, Ruschitzka F. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J* 2015;36:1983–1989.
285. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Can~os DA, O'Callaghan KM, Carpenter JL, Pin~a IL, Strauss DG. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med* 2014; 174:1340–1348.
286. Sohaib SMMA, Finegold JA, Nijjer SS, Hossain R, Linde C, Levy WC, Sutton R, Kanagaratnam P, Francis DP, Whinnett ZI. Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: evidence from randomized controlled trials. *JACC Heart Fail* 2015; 3:327–336.
287. Cleland JGF, Calvert MJ, Verboven Y, Freemantle N. Effects of cardiac resynchronization therapy on long-term quality of life: an analysis from the Cardiac Resynchronisation-Heart Failure (CARE-HF) study. *Am Heart J* 2009;157: 457–466.
288. Cleland JGF, Mareev Y, Linde C. Reflections on EchoCRT: sound guidance on QRS duration and morphology for CRT? *Eur Heart J* 2015;36:1948–1951.
289. Linde C, Stahlberg M, Benson L, Braunschweig F, Edner M, Dahlstrom U, Alehagen U, Lund LH. Gender, underutilization of cardiac resynchronization therapy, and prognostic impact of QRS prolongation and left bundle branch block in heart failure. *Europace* 2015;17:424–431.
290. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA, PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1160–1165.
291. Funck RC, Mueller H-H, Lunati M, Piorkowski C, De Roy L, Paul V, Wittenberg M, Wuensch D, Blanc J-J. Characteristics of a large sample of candidates for permanent ventricular pacing included in the Biventricular Pacing for Atrio-ventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization Study (BioPace). *Europace* 2014; 16:354–362.
292. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun J-P, Nihoyannopoulos P, Merlini J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu C-M, Gorcsan J, StJohn Sutton M, De Sutter J, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation* 2008; 117:2608–2616.
293. Wikstrom G, Blomström-Lundqvist C, Andren B, Lönnérholm S, Blomström P, Freemantle N, Remp T, Cleland JGF. The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial. *Eur Heart J* 2009; 30:782–788.
294. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elsik M, Read P a, Begley D, Flynn SP, Dutka DP. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1509–1518.
295. Saba S, Marek J, Schwartzman D, Jain S, Adelstein E, White P, Oyenuga OA, Onishi T, Soman P, Gorcsan J. Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region Trial. *Circ Heart Fail* 2013;6:427–434.
296. Kosmala W, Marwick TH. Meta-analysis of effects of optimization of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, exercise capacity, and quality of life in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2014;113:988–994.
297. Whinnett ZI, Francis DP, Denis A, Willson K, Pascale P, Van Geldorp I, De Guillebon M, Ploux S, Ellenbogen K, Hässaguerre M, Ritter P, Bordachar P. Comparison of different invasive hemodynamic methods for AV delay optimization in patients with cardiac resynchronization therapy: Implications for clinical trial design and clinical practice. *Int J Cardiol* 2013;168:2228–2237.
298. Kuck K-H, Bordachar P, Borggrefe M, Boriani G, Burri H, Leyva F, Schauerte P, Theuns D, Thibault B, Kirchhof P, Hasenfuss G, Dickstein K, Leclercq C, Linde C, Tavazzi L, Ruschitzka F. New devices in heart failure: an European Heart Rhythm Association

- report: developed by the European Heart Rhythm Association; endorsed by the Heart Failure Association. *Europace* 2014; 16:109 – 128.
299. Singh JP, Kandala J, Camm AJ. Non-pharmacological modulation of the autonomic tone to treat heart failure. *Eur Heart J* 2014;35:77 – 85.
 300. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, Shi V, Bransford T, Takeuchi M, Gong J, Lefkowitz M, Packer M, McMurray JJ. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380:1387 – 1395.
 301. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383 – 1392.
 302. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, LeWinter MM, Rouleau JL, Bull DA, Mann DL, Deswal A, Stevenson LW, Givertz MM, Ofili EO, O'Connor CM, Felker GM, Goldsmith SR, Bart BA, McNulty SE, Ibarra JC, Lin G, Oh JK, Patel MR, Kim RJ, Tracy RP, Velazquez EJ, Anstrom KJ, Hernandez AF, Mascette AM, Braunwald E, RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309:1268 – 1277.
 303. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Diez J, Solomon SD, Smiseth OA, Guazzi M, Lam CSP, Maggioni AP, Tschope C, Metra M, Hummel SL, Edelmann F, Ambrosio G, Stewart Coats AJ, Filippatos GS, Gheorghiade M, Anker SD, Levy D, Pfeffer MA, Stough WG, Pieske BM. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J* 2014;35:2797 – 2815.
 304. Ferrari R, Böhm M, Cleland JGF, Paulus WJS, Pieske B, Rapezzi C, Tavazzi L. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. *Eur J Heart Fail* 2015;17:665 – 671.
 305. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, Wehrens XHT, Deswal A. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:998 – 1005.
 306. Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, Gerber Y, Roger VL. Death in heart failure: a community perspective. *Circ Heart Fail* 2008;1:91 – 97.
 307. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23:78 – 85.
 308. Lewis EF, Lamas GA, O'Meara E, Granger CB, Dunlap ME, McKelvie RS, Probstfield JL, Young JB, Michelson EL, Halling K, Carlsson J, Olofsson B, McMurray JJV, Yusuf S, Swedberg K, Pfeffer MA. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *Eur J Heart Fail* 2007;9:83 – 91.
 309. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptasznyska A. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359: 2456 – 2467.
 310. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ V, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777 – 781.
 311. Cleland JGF, 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.
 312. Mulder BA, van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, Böhm M, Cohen-Solal A, Babalis D, Roughton M, Flather MD, Coats AJS, Van Gelder IC. Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from SENIORS. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1171 – 1178.
 313. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJS, Poole-Wilson PA, Flather MD. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2150 – 2158.
 314. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF, Gheorghiade M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114:397 – 403.
 315. McMurray JJ V, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362:767 – 771.
 316. Kirchhof P, Benussi S et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210. Forthcoming.
 317. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caufield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsiofis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kohl P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillette TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitit JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahroldt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Rydén L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsiofis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159 – 2219.
 318. Sakata Y, Shiba N, Takahashi J, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Takada T, Saga C, Shinozaki T, Sugi M, Nakagawa M, Sekiguchi N, Komaru T, Kato A, Fukuchi M, Nozaki E, Hiramoto T, Inoue K, Goto T, Ohe M, Tamaki K, Ibayashi S, Ishide N, Maruyama Y, Tsuji I, Shimokawa H. Clinical impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure: the supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial. *Eur Heart J* 2015;36:915 – 923.
 319. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes H-P, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen M-R, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kohl P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, De Backer G, Ezquerra EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Betteridge J, Ceriello A, Funck-Brentano C, Gulba DC, Kjekshus JK, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Reiner Z, Sattar N, Schächinger V, Scheen A, Schirmer H, Strömborg A, Sudzhaeva S, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013;34:3035 – 3087.
 320. Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet* 2015;385:2107 – 2117.
 321. Edelmann F, Gelbrich G, Düngen H-D, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Töpper A, Lashki DJ, Schwarz S, Herrmann-Lingen C, Löffler M, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B. Exercise training improves exercise capacity and diastolic func-

- tion in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1780 – 1791.
322. Katritsis DG, Sontis GCM, Camm AJ. Prognostic significance of ambulatory ECG monitoring for ventricular arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 2013;56:133 – 142.
323. Camm AJ, Corbucci G, Padeletti L. Usefulness of continuous electrocardiographic monitoring for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:270 – 276.
324. Turakhia MP, Ullal AJ, Hoang DD, Than CT, Miller JD, Friday KJ, Perez M V, Freeman JV, Wang PJ, Heidenreich PA. Feasibility of extended ambulatory electrocardiogram monitoring to identify silent atrial fibrillation in high-risk patients: the Screening Study for Undiagnosed Atrial Fibrillation (STUDY-AF). *Clin Cardiol* 2015;38:285 – 292.
325. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbüchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kohl P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH, Vahanian A, Aurichio A, Bax J, Cecconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, Agladze V, Aliot E, Balabanski T, Blomstrom-Lundqvist C, Capucci A, Crijns H, Dahlöf B, Folliguet T, Glikson M, Goethals M, Gulba DC, Ho SY, Klautz RJM, Kose S, McMurray J, PerroneFilardi P, Raatikainen P, Salvador MJ, Schalij MJ, Shpektor A, Sousa J, Stepinska J, Uetoa H, Zamorano JL, Zupan I. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369 – 2429.
326. Cintra FD, Leite RP, Storti LJ, Bittencourt LA, Poyares D, Castro L de S, Tufik S, Paola A de. Sleep apnea and nocturnal cardiac arrhythmia: a populational study. *Arq Bras Cardiol* 2014;103:368 – 374.
327. Gilat H, Vinker S, Buda I, Soudry E, Shani M, Bachar G. Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidities: a large epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:e45.
328. Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, D'Aloia A, Curnis A, Metra M. Obstructive sleep apnoea – hypopnoea and arrhythmias. *J Cardiovasc Med* 2014;1.
329. Bloch Thomsen PE, Jons C, Raatikainen MJP, MoerchJoergensen R, Hartikainen J, Virtanen V, Boland J, Anttonen O, Gang UJ, Hoest N, Boersma LVA, Platou ES, Becker D, Messier MD, Hukuri HV. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study. *Circulation* 2010;122: 1258 – 1264.
330. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Gardini A, Giordano A. Mechanisms and immediate outcome of in-hospital cardiac arrest in patients with advanced heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001;87: 655 – 657, A10 – A11.
331. Smit MD, Moes ML, Maass AH, Achekar ID, Van Geel PP, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1030 – 1040.
332. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, Metra M, Torp-Pedersen C, Poole-Wilson P. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with betablockers: results from COMET. *Eur Heart J* 2005;26:1303 – 1308.
333. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, Hagemann A, Cleland JGF, Freemantle N, Erdmann E. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation* 2006;114:18 – 25.
334. Calvo N, Bisbal F, Guiu E, Ramos P, Nadal M, Tolosana JM, Arbelo E, Berrezzo A, Sitges M, Brugada J, Mont L. Impact of atrial fibrillation-induced tachycardiomyopathy in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Int J Cardiol* 2013;168: 4093 – 4097.
335. Morris PD, Robinson T, Channer KS. Reversible heart failure: toxins, tachycardiomyopathy and mitochondrial abnormalities. *Postgrad Med J* 2012;88:706 – 712.
336. Pedersen OD, Bagger H, Køber L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376 – 380.
337. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ V, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006;152:86 – 92.
338. McMurray J, Køber L, Robertson M, Dargie H, Colucci W, Lopez-Sendon J, Remme W, Sharpe DN, Ford I. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:525 – 530.
339. Swedberg K, Zannad F, McMurray J JV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Vincent J, Pitt B. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1598 – 1603.
340. Han M, Zhang Y, Sun S, Wang Z, Wang J, Xie X, Gao M, Yin X, Hou Y. Renin – angiotensin system inhibitors prevent the recurrence of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;62:405 – 415.
341. Martin RIR, Pogoryelova O, Koref MS, Bourke JP, Teare MD, Keavney BD. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2014;100:1506 – 1510.
342. Hess PL, Jackson KP, Hasselblad V, Al-Khatib SM. Is cardiac resynchronization therapy an antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:330.
343. Brodsky MA, Allen BJ, Walker CJ, Casey TP, Luckett CR, Henry WL. Amiodarone for maintenance of sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation in the setting of a dilated left atrium. *Am J Cardiol* 1987;60:572 – 575.
344. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1998;98: 2574 – 2579.
345. Shelton RJ, Clark AL, Goode K, Rigby AS, Houghton T, Kaye GC, Cleland JGF. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFE-II Study). *Heart* 2009;95: 924 – 930.
346. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Rosi A, Piepoli MF. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000;21:66 – 73.
347. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum Á, Blomström P, Borggrefe M, Budaj A, Chen S-A, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy J-M, Delacretaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbüchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanas F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim K-H, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsányi J, Torp-Pedersen C, Tse H-F, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J-R, Zhu J-R, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268 – 2276.
348. Hofmann R, Steinwender C, Kammler J, Kypta A, Leisch F. Effects of a high dose intravenous bolus amiodarone in patients with atrial fibrillation and a rapid ventricular rate. *Int J Cardiol* 2006;110:27 – 32.
349. Hofmann R, Wimmer G, Leisch F. Intravenous amiodarone bolus immediately controls heart rate in patients with atrial fibrillation accompanied by severe congestive heart failure. *Heart* 2000;84:635.
350. Li S-J, Sartipy U, Lund LH, Dahlström U, Adiels M, Petzold M, Fu M. Prognostic significance of resting heart rate and use of b-blockers in atrial fibrillation and sinus rhythm in patients with heart failure and reduced ejection fraction: findings from the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail* 2015;8:871 – 879.
351. Mareev Y, Cleland JGF. Should b-blockers be used in patients with heart failure and atrial fibrillation? *Clin Ther* 2015;37:2215 – 2224.

352. Hagens VE, Crijns HJGM, Van Veldhuisen DJ, Van Den Berg MP, Rienstra M, Ranchor AV, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JGP, Veeger NJGM, Van Gelder IC. Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: results from the RAtc Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. *Am Heart J* 2005;149:1106–1111.
353. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJM, Tijssen JGP, Crijns HJGM. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834–1840.
354. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, Crijns HJGM, RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006;8:935–942.
355. Allen LA, Fonarow GC, Simon DN, Thomas LE, Marzec LN, Pockorney SD, Gersh BJ, Go AS, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Chang P, Peterson ED, Piccini JP. Digoxin use and subsequent outcomes among patients in a contemporary atrial fibrillation cohort. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2691–2698.
356. Gheorghiade M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, Cleland JGF, Butler J, Epstein AE, Patel K, Aban IB, Aronow WS, Anker SD, Ahmed A. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J* 2013;34:1489–1497.
357. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayer WC, Xu X, Ullal AJ, Than CT, Schmitt S, Holmes TH, Frayne SM, Phibbs CS, Yang F, Hoang DD, Ho PM, Heidenreich PA. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:660–668.
358. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JGF. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1944–1951.
359. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JMO, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey J-Y, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau J-L, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667–2677.
360. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Dello Russo A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibigella V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haissaguerre M, Natale A. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:1778–1785.
361. Ganesan AN, Nandal S, Lüker J, Pathak RK, Mahajan R, Twomey D, Lau DH, Sanders P. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with concomitant left ventricular impairment: a systematic review of efficacy and effect on ejection fraction. *Heart Lung Circ* 2015;24:270–280.
362. Marrouche NF, Brachmann J. Catheter ablation versus standard conventional treatment in patients with left ventricular dysfunction and atrial fibrillation (CASTLE-AF) – study design. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:987–994.
363. Khan AR, Khan S, Sheikh MA, Khuder S, Grubb B, Moukarbel GV. Catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy as first- or second-line therapy in the management of atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:853–860.
364. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann J-F, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD005049.
365. A multicentre, randomized trial on the benefit/risk profile of amiodarone, flecainide and propafenone in patients with cardiac disease and complex ventricular arrhythmias. Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (A.D.E.G.). *Eur Heart J* 1992;13:1251–1258.
366. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JL, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383: 955–962.
367. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, Lane DA, Hong K, Lip GYH. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1192–1200.
368. Sardar P, Chatterjee S, Lavie CJ, Giri JS, Ghosh J, Mukherjee D, Lip GYH. Risk of major bleeding in different indications for new oral anticoagulants: insights from a meta-analysis of approved dosages from 50 randomized trials. *Int J Cardiol* 2015;179:279–287.
369. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GYH. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62:857–864.
370. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467–1507.
371. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener H-C, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
372. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KAA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
373. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JL, S?pinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyak JJ, Mercuri M, Antman EM. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369:2093–2104.
374. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ V, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FWA, Zhu J, Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981–992.
375. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim K-H, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GYH, Kim JH, Lanas-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–817.
376. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137:263–272.
377. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R. A novel user-friendly score (HAS BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation. *Chest* 2010;138: 1093–1100.
378. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363:1875–1876.
379. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146:857–867.
380. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kapetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khader Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt J-U, Simoons ML, Van de Werf F. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206–1214.
381. Holmes DR, Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, Valderabano M, Reddy VY. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2614–2623.

382. Price MJ, Reddy VY, Valderrábo M, Halperin JL, Gibson DN, Gordon N, Huber KC, Holmes DR. Bleeding outcomes after left atrial appendage closure compared with long-term warfarin: a pooled, patient-level analysis of the WATCHMAN randomized trial experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8: 1925 – 1932.
383. Cleland JG, Massie BM, Packer M. Sudden death in heart failure: vascular or electrical? *Eur J Heart Fail* 1999;1:41 – 45.
384. Desai AS, McMurray JJ V, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, Gong J, Rizkala AR, Brahimí A, Claggett B, Finn P V, Hartley LH, Liu J, Lefkowitz M, Shi V, Zile MR, Solomon SD. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J* 2015;36:1990 – 1997.
385. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yii M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavannin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau J-L, STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607 – 1616.
386. Panza JA, Holly TA, Asch FM, She L, Pellikka PA, Velazquez EJ, Lee KL, Borges-Neto S, Farsky PS, Jones RH, Berman DS, Bonow RO. Inducible myocardial ischemia and outcomes in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1860 – 1870.
387. Carson P, Wertheimer J, Miller A, O'Connor CM, Pina IL, Selzman C, Sueta C, She L, Greene D, Lee KL, Jones RH, Velazquez EJ. The STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure): mode-of-death results. *JACC Heart Fail* 2013;1: 400 – 408.
388. Oseroff O, Retyk E, Bochoeuer A. Subanalyses of secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator trials: antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), and Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Curr Opin Cardiol* 2004;19:26 – 30.
389. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O-A, Cleland J, Deharo J-C, Delgado V, Elliott PM, Gorenec B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kohl P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bänsch D, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert J-C, Dobреану D, Faerstrand S, Le Heuzey J-Y, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Van Gelder IC, Wilson CM. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2013;34:2281 – 2329.
390. Blondé-Cynober F, Morineau G, Estrugo B, Fillie E, Aussel C, Vincent J-P. Diagnostic and prognostic value of brain natriuretic peptide (BNP) concentrations in very elderly heart disease patients: specific geriatric cut-off and impacts of age, gender, renal dysfunction, and nutritional status. *Arch Gerontol Geriatr* 2011;52:106 – 110.
391. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *Eur Heart J* 2013;34: 2795 – 2807.
392. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, Cladellas M, Ponikowski P, Banasiak W, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Jankowska EA, Com' n-Colet J. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol* 2014;174:268 – 275.
393. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, Wu AW. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1226 – 1233.
394. Muzzarelli S, Leibundgut G, Maeder MT, Rickli H, Handschin R, Gutmann M, Jeker U, Buser P, Pfisterer M, Brunner-La Rocca H-P. Predictors of early readmission or death in elderly patients with heart failure. *Am Heart J* 2010;160:308 – 314.
395. Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet L-P, Cruz AA, Drazen JM, Haahtela T, Hurd SS, Inoue H, de Jongste JC, Lemanske RF, Levy ML, O'Byrne PM, Paggiaro P, Pedersen SE, Pizzichini E, Soto-Quiroz M, Szeffler SJ, Wong GWK, FitzGerald JM. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J* 2015;46:622 – 639.
396. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Available at <http://ginasthma.org/gina-report-global-strategy-for-asthmamanagement-and-prevention> (date last accessed 12 February 2016).
397. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, De Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, Avkiran M, De Azambuja E, Balligand JL, Brutsaert DL, Condorelli G, Hansen A, Heymans S, Hill J a, Hirsch E, Hilfiker-Kleiner D, Janssens S, De Jong S, Neubauer G, Pieske B, Ponikowski P, Pirmohamed M, Rauchhaus M, Sawyer D, Sugden PH, Wojta J, Zannad F, Shah AM. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1 – 10.
398. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263 – 271.
399. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif J-C, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371: 1091 – 1099.
400. Marazzi G, Wajngarten M, Vitale C, Patrizi R, Pelliccia F, Gebara O, Pierri H, Ramires JAF, Volterrani M, Fini M, Rosano GMC. Effect of free fatty acid inhibition on silent and symptomatic myocardial ischemia in diabetic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2007;120:79 – 84.
401. Vitale C, Spoletini I, Malorni W, Perrone-Filardi P, Volterrani M, Rosano GMC. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina—the VASCO-angina study. *Int J Cardiol* 2013;168:1078 – 1081.
402. Vitale C, Wajngaten M, Sposito B, Gebara O, Rossini P, Fini M, Volterrani M, Rosano GMC. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004;25: 1814 – 1821.
403. Gao D, Ning N, Niu X, Hao G, Meng Z. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart* 2011;97:278 – 286.
404. Tuunanen H, Engblom E, Naum A, Na?gren K, Scheinin M, Hesse B, Juhani Airaksinen KE, Nuutila P, Iozzo P, Ukkonen H, Opie LH, Knuuti J. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118:1250 – 1258.
405. Marazzi G, Gebara O, Vitale C, Caminiti G, Wajngarten M, Volterrani M, Ramires JAF, Rosano G, Fini M. Effect of trimetazidine on quality of life in elderly patients with ischemic dilated cardiomyopathy. *Adv Ther* 2009;26:455 – 461.
406. Rosano G, Vitale C, Sposito B, Mercuro G, Fini M. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a doubleblind placebo-controlled study. *Cardiovasc Diabetol* 2003;2:16.
407. Wijeysundera HC, Hansen MS, Stanton E, Cropp a. S, Hall C, Dhalla NS, Ghali J, Rouleau JL. Neurohormones and oxidative stress in nonischemic cardiomyopathy: Relationship to survival and the effect of treatment with amlodipine. *Am Heart J* 2003;146:291 – 297.
408. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1269 – 1275.
409. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M, Bhat G, Goldman S, Fletcher RD, Doherty J, Hughes CV, Carson P, Cintron G, Shabetai R, Haakenson C. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303 – 310.
410. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807 – 816.
411. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009;30:2337 – 2345.

412. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, Bangalore S. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:476 – 490.
413. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet* 2009;373:911 – 918.
414. von Haehling S, Anker SD. Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers—update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;5:261 – 263.
415. von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther* 2009;121:227 – 252.
416. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008;27: 793 – 799.
417. Akashi YJ, Springer J, Anker SD. Cachexia in chronic heart failure: prognostic implications and novel therapeutic approaches. *Curr Heart Fail Rep* 2005;2:198 – 203.
418. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997; 96:526 – 534.
419. Fülsér S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschope C, Doeckner W, Anker SD, Von Haehling S. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating comorbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J* 2013;34:512 – 519.
420. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology—update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;5:253 – 259.
421. von Haehling S, Anker SD. Treatment of cachexia: an overview of recent developments. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15:866 – 872.
422. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD, Plummer CJ, Wardley AM, Verrill MW. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer* 2009;100:684 – 692.
423. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM. Cardio-protective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;6:CD003917.
424. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000472.
425. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: Importance and management. *Eur Heart J* 2013;34:1102 – 1111.
426. Zamorano JL, Lancelotti P et al. 2016 Position paper on anti-cancer treatments and cardiovascular toxicity. *Eur Heart J*. 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211. Forthcoming.
427. Tjeerdsma G, Szabó BM, van Wijk LM, Brouwer J, Tio RA, Crijns HJ, van Veldhuisen DJ. Autonomic dysfunction in patients with mild heart failure and coronary artery disease and the effects of add-on beta-blockade. *Eur J Heart Fail* 2001; 3:33 – 39.
428. Fan H, Yu W, Zhang Q, Cao H, Li J, Wang J, Shao Y, Hu X. Depression after heart failure and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Prev Med* 2014;63:36 – 42.
429. Diez-Quevedo C, Lupó J, González B, Urrutia A, Cano L, Cabanes R, Altimir S, Coll R, Pascual T, de Antonio M, Bayes-Genis A. Depression, antidepressants, and long-term mortality in heart failure. *Int J Cardiol* 2013;167:1217 – 1225.
430. Newhouse A, Jiang W. Heart failure and depression. *Heart Fail Clin* 2014;10: 295 – 304.
431. Lahlou-Laforêt K, Ledru F, Niarra R, Consoli SM. Validity of beck depression inventory for the assessment of depressive mood in chronic heart failure Patients. *J Affect Disord* 2015;184:256 – 260.
432. Ski CF, Thompson DR, Hare DL, Stewart AG, Watson R. Cardiac Depression Scale: Mokken scaling in heart failure patients. *Health Qual Life Outcomes* 2012; 10:141.
433. Tu R-H, Zeng Z-Y, Zhong G-Q, Wu W-F, Lu Y-J, Bo Z-D, He Y, Huang W-Q, Yao L-M. Effects of exercise training on depression in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2014;16:749 – 757.
434. Blumenthal JA, Babyak MA, O'Connor C, Keteyian S, Landzberg J, Howlett J, Kraus W, Gottlieb S, Blackburn G, Swank A, Whellan DJ. Effects of exercise training on depressive symptoms in patients with chronic heart failure: the HF-ACTION randomized trial. *JAMA* 2012;308:465 – 474.
435. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, Silva SG, Cuffe MS, Callwood DD, Zakhary B, Stough WG, Arias RM, Rivelli SK, Krishnan R. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:692 – 699.
436. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT, Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DSH, GEMINI Investigators for the. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292: 2227 – 2236.
437. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 422 – 428.
438. Gerstein HC, Swedberg K, Carlsson J, McMurray JJ V, Michelson EL, Olofsson B, Pfeffer MA, Yusuf S. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Arch Intern Med* 2008;168:1699 – 1704.
439. Goode KM, John J, Rigby AS, Kilpatrick ES, Atkin SL, Bragadeesh T, Clark AL, Cleland JGF. Elevated glycated haemoglobin is a strong predictor of mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction who are not receiving treatment for diabetes mellitus. *Heart* 2009;95:917 – 923.
440. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, Lewsey JD, Bhagra S, Jhund PS, Petrie MC, McMurray JJ V, Petrie JR, McAlister FA. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care* 2010;33:1213 – 1218.
441. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel J-P, Kassai B, Moreau A, Gueyffier F, Cornu C. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;9:e1001204.
442. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:689 – 697.
443. Savarese G, Perrone-Filardi P, D'Amore C, Vitale C, Trimarco B, Pani L, Rosano GMC. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetic patients: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;181:239 – 244.
444. Giagulli VA, Moghetti P, Kaufman JM, Guastamacchia E, Iacoviello M, Triggiani V. Managing erectile dysfunction in heart failure. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2013;13:125 – 134.
445. Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C, Montorsi P. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J* 2013; 34:2034 – 2046.
446. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail* 2011;4:8 – 17.
447. Giannetta E, Feola T, Gianfrilli D, Pofi R, Dall'Armi V, Badagliacca R, Barbagallo F, Lenzi A, Isidori AM, Dall'Armi V, Badagliacca R, Barbagallo F, Lenzi A, Isidori AM. Is chronic inhibition of phosphodiesterase type 5 cardioprotective and safe? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med* 2014;12:185.
448. Anker SD. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003;107: 1991 – 1997.
449. Zhang W. EULAR evidence-based recommendations for gout. Part II: management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65: 1312 – 1324.

450. Uric acid and xanthine oxidase in heart failure Emerging data and therapeutic implications. Doehner W, Jankowska EA, Springer J, Lainscak M, Anker SD. *Int J Cardiol.* 2015 Aug 11; pii: S0167-5273(15)30319-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.089. [Epub ahead of print]
451. Desai AS. Hyperkalemia in patients with heart failure: incidence, prevalence, and management. *Curr Heart Fail Rep* 2009; 6:272 – 280.
452. Mahoney BA, Smith WA, Lo D, Tsoi K, Tonelli M, Clase C. Emergency interventions for hyperkalaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD003235.
453. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SD, Block G, Qunibi W, Pergola P, Singh B. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med* 2015;372:222 – 231.
454. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Wittes J, Christ-Schmidt H, Berman L, Pitt B. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2015;372:211 – 221.
455. Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, Pin˜a IL, McCullough PA, Filippatos G, van der Meer P, Ponikowski P, Rasmussen HS, Lavin PT, Singh B, Yang A, Deedwania P. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1050 – 1056.
456. Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, Garza D, Mayo MR, Stasiv Y, Christ-Schmidt H, Berman L, Weir MR. Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease or RAAS inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1057 – 1065.
457. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231 – 1239.
458. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000;283: 1967 – 1975.
459. Lip GH, Skjøth F, Overvad K, Rasmussen LH, Larsen TB. Blood pressure and prognosis in patients with incident heart failure: the Diet, Cancer and Health (DCH) cohort study. *Clin Res Cardiol* 2015;104:1088 – 1096.
460. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, Wiltse C, Wright TJ, MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail* 2003;5:659 – 667.
461. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1414 – 1421.
462. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang I-Z. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a doubleblind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF trial). *Eur Heart J* 2011;32:820 – 828.
463. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH, U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349 – 1355.
464. Dorszewski A, Göhmann E, Dorsz’ewski B, Werner GS, Kreuzer H, Figulla HR. Vasodilation by urapidil in the treatment of chronic congestive heart failure in addition to angiotensin-converting enzyme inhibitors is not beneficial: results of a placebo-controlled, double-blind study. *J Card Fail* 1997;3:91 – 96.
465. Bayliss J, Norell MS, Canepa-Anson R, Reid C, Poole-Wilson P, Sutton G. Clinical importance of the renin-angiotensin system in chronic heart failure: double blind comparison of captopril and prazosin. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1861 – 1865.
466. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J* 2013;34:816 – 826.
467. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, Bronisz M, Nawrocka S, Oles’kowska-Florek W, Zymlinski R, Biegus J, Siwo?owski P, Banasiak W, Anker SD, Filippatos G, Cleland JGF, Ponikowski P. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J* 2014;35:2468 – 2476.
468. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, Macdougall IC, Weiss G, McMurray JJV, Anker SD, Gheorghiade M, Ponikowski P. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:827 – 834.
469. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Luscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436 – 2448.
470. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Mori C, Roubert B, Filippatos G, Ruschitzka F, Anker SD. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36:657 – 668.
471. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Lüscher TF, Willenheimer R, Parissis J, Gaudesius G, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Greenlaw N, Ford I, Ponikowski P, Anker SD. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1267 – 1276.
472. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drodz M, von Haehling S, Doehner W, Banasiak W, Filippatos G, Anker SD, Ponikowski P. *Eur J Heart Fail.* 2016 Jan 28. doi: 10.1002/ejhf.473. [Epub ahead of print].
473. Angermann C, Pia M, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, D’Ortho M-P, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2015; 373:1095 – 1105.
474. O’Meara E, Rouleau JL, White M, Roy K, Blondeau L, Ducharme A, Neagoe P-E, Sirois MG, Lavoie J, Racine N, Liszkowski M, Madore F, Tardif J-C, de Denus S, ANCHOR Investigators. Heart failure with anemia: novel findings on the roles of renal disease, interleukins, and specific left ventricular remodeling processes. *Circ Heart Fail* 2014;7:773 – 781.
475. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, Maggioni AP, McMurray JJV, O’Connor C, Pfeffer MA, Solomon SD, Sun Y, Tendera M, van Veldhuisen DJ. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013;368:1210 – 1219.
476. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O’Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:455 – 469.
477. Filippatos G, Farmakis D, Parissis J. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. *Eur Heart J* 2014;35:416 – 418.
478. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014;371:58 – 66.
479. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J* 2015;36: 1437 – 1444.
480. Clark H, Krum H, Hopper I. Worsening renal function during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2014; 16:41 – 48.
481. Brenner S, Güder G, Berliner D, Deubner N, Fröhlich K, Ertl G, Jany B, Angermann CE, Störk S. Airway obstruction in systolic heart failure – COPD or congestion? *Int J Cardiol* 2013;168:1910 – 1916.
482. Güder G, Brenner S, Störk S, Hoes A, Rutten FH. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure: accurate diagnosis and treatment. *Eur J Heart Fail* 2014;16: 1 – 10.
483. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvärne M, Scholte op, Re-

- imer WJM, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2012;33: 1635 – 1701.
484. McKelvie RS, Moe GW, Cheung A, Costigan J, Ducharme A, Estrella-Holder E, Ezekowitz JA, Floras J, Giannetti N, Grzeslo A, Harkness K, Heckman GA, Howlett JG, Kouz S, Leblanc K, Mann E, O'Meara E, Rajda M, Rao V, Simon J, Swiggum E, Zieroth S, Arnold JMO, Ashton T, D'Astous M, Dorian P, Haddad H, Isaac DL, Leblanc M-H, Liu P, Sussex B, Ross HJ. The 2011 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on sleep apnea, renal dysfunction, mechanical circulatory support, and palliative care. *Can J Cardiol* 2011; 27:319 – 338.
485. Khayat R, Jarjoura D, Porter K, Sow A, Wannemacher J, Dohar R, Pleister A, Abraham WT. Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure. *Eur Heart J* 2015;36:1463 – 1469.
486. Nakamura S, Asai K, Kubota Y, Murai K, Takano H, Tsukada YT, Shimizu W. Impact of sleep-disordered breathing and efficacy of positive airway pressure on mortality in patients with chronic heart failure and sleep-disordered breathing: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2015;104:208 – 216.
487. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2010;122:352 – 360.
488. Imadogemu VA, Sinoway LI, Leuenberger UA. Vascular dysfunction in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:328 – 329.
489. Randerath WJ, Nothofer G, Priegnitz C, Anduleit N, Tremi M, Kehl V, Galetke W. Long-term auto-servoventilation or constant positive pressure in heart failure and coexisting central with obstructive sleep apnea. *Chest* 2012;142:440 – 447.
490. Yumino D, Kasai T, Kimmerly D, Amirthalingam V, Floras JS, Bradley TD. Differing effects of obstructive and central sleep apneas on stroke volume in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:433 – 438.
491. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Tomlinson G, Floras JS. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353:2025 – 2033.
492. Costanzo MR, Augostini R, Goldberg LR, Ponikowski P, Stellbrink C, Javaheri S. Design of the remedie System Pivotal Trial: a prospective, randomized study in the use of respiratory rhythm management to treat central sleep apnea. *J Card Fail* 2015;21:892 – 902.
493. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers H-J, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Popescu BA, Von Segesser L, Badano LP, Bunc M, Claeys MJ, Drinkovic N, Filippatos G, Habib G, Kappetein AP, Kassab R, Lip GYH, Moat N, Nickenig G, Otto CM, Pepper J, Piazza N, Pieper PG, Rosenhek R, Shuka N, Schwammthal E, Schwitter J, Mas PT, Trindade PT, Walther T. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012;33:2451 – 2496.
494. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, Thomas JD, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2438 – 2488.
495. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Richard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus surgical aorticvalve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187 – 2198.
496. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Richard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363: 1597 – 1607.
497. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Lee JS, Hermiller JB, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn GL, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Maini B, Mumtaz M, Conte JV, Resar JR, Aharonyan V, Pfeffer T, Oh JK, Qiao H, Popma JJ. 2-Year outcomes in patients undergoing surgical or self-expanding transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:113 – 121.
498. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chechnoweth S, Oh JK. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370:1790 – 1798.
499. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsson T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 611 – 644.
500. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, Scott CG, Schaff H V, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation* 2002;106:2687 – 2693.
501. Smith PK, Puskas JD, Ascheim DD, Voisine P, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Hung JW, Parides MK, Ailawadi G, Perrault LP, Acker MA, Argenziano M, Thourani V, Gammie JS, Miller MA, Pagé P, Overbey JR, Bagiella E, Dagenais F, Blackstone EH, Kron IL, Goldstein DJ, Rose EA, Moquete EG, Jeffries N, Gardner TJ, O'Gara PT, Alexander JH, Michler RE. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2014;371:2178 – 2188.
502. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Voisine P, Smith PK, Hung JW, Blackstone EH, Puskas JD, Argenziano M, Gammie JS, Mack M, Ascheim DD, Bagiella E, Moquete EG, Ferguson TB, Horvath KA, Geller NL, Miller MA, Woo YJ, D'Alessandro DA, Ailawadi G, Dagenais F, Gardner TJ, O'Gara PT, Michler RE, Kron IL. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2014; 370:23 – 32.
503. De Bonis M, Al-Attar N, Antunes M, Borger M, Casselman F, Falk V, Folliguet T, Iung B, Lancellotti P, Lentini S, Maisano F, Messika-Zeitoun D, Muneretto C, Pibarot P, Pierard L, Punjabi P, Rosenhek R, Suwalski P, Vahanian A. Surgical and interventional management of mitral valve regurgitation: a position statement from the European Society of Cardiology Working Groups on Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2016;37:133 – 139.
504. D'Ascenzo F, Moretti C, Marra WG, Montefusco A, Omede P, Taha S, Castagno D, Gaemperli O, Taramasso M, Frea S, Pidello S, Rudolph V, Franzen O, Braun D, Giannini C, Ince H, Perl L, Zocca G, Marra S, D'Amico M, Maisano F, Rinaldi M, Gaita F. Meta-analysis of the usefulness of mitraclip in patients with functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2015;116:325 – 331.
505. Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, Tamburino C, Vanderheyden M, Lüscher TF, Moat N, Price S, Dall'Ara G, Winter R, Corti R, Grasso C, Snow TM, Jeger R, Blankenberg S, Settergren M, Tiroch K, Balzer J, Petronio AS, Büttner H-J, Ettori F, Sievert H, Fiorino MG,

- Claeys M, Ussia GP, Baumgartner H, Scandura S, Alamgir F, Keshavarzi F, Colombo A, Maisano F, Ebelt H, Aruta P, Lubos E, Plicht B, Schueler R, Pighi M, Di Mario C, Transcatheter Valve Treatment Sentinel Registry Investigators of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011–2012 pilot European Sentinel Registry. *J Am Coll Cardiol* 2014;64: 875–884.
506. Puls M, Lubos E, Boekstegers P, von Bardeleben RS, Ouarrak T, Butter C, Zuern CS, Bekeredjian R, Sievert H, Nickenig G, Eggelbrecht H, Senges J, Schillinger W. One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur Heart J* 2016;37:703–12.
507. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F, Rimola A, Rivera F, Rodes J. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology* 1983;84: 961–968.
508. Schofer J, Bijuklic K, Tiburtius C, Hansen L, Groothuis A, Hahn RT. First-in-human transcatheter tricuspid valve repair in a patient with severely regurgitant tricuspid valve. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1190–1195.
509. Herrmann HC, Pibarot P, Hueter I, Gertz ZM, Stewart WJ, Kapadia S, Tuzcu EM, Babaliaros V, Thourani V, Szeto WY, Bavaria JE, Kodali S, Hahn RT, Williams M, Miller DC, Douglas PS, Leon MB. Predictors of mortality and outcomes of therapy in low-flow severe aortic stenosis: a Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) trial analysis. *Circulation* 2013;127:2316–2326.
510. Ponikowski P, Jankowska EA. Pathogenesis and clinical presentation of acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015; 68:331–337.
511. Metra M, Felker GM, Zacà V, Bugatti S, Lombardi C, Bettari L, Voors AA, Gheorghiade M, Dei Cas L. Acute heart failure: multiple clinical profiles and mechanisms require tailored therapy. *Int J Cardiol* 2010;144:175–179.
512. Filippatos G, Zannad F. An introduction to acute heart failure syndromes: definition and classification. *Heart Fail Rev* 2007;12:87–90.
513. Alla F, Zannad F, Filippatos G. Epidemiology of acute heart failure syndromes. *Heart Fail Rev* 2007;12:91–95.
514. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, Stevenson LW. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1797–1804.
515. Stevenson LW. Design of therapy for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7:323–331.
516. Maisel AS, Peacock WF, McMullin N, Jessie R, Fonarow GC, Wynne J, Mills RM. Timing of immunoreactive B-type natriuretic peptide levels and treatment delay in acute decompensated heart failure: an ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:534–540.
517. Peacock WF, Emerman C, Costanzo MR, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow GC. Early vasoactive drugs improve heart failure outcomes. *Congest Heart Fail* 15: 256–264.
518. Wuerz RC, Meador SA. Effects of prehospital medications on mortality and length of stay in congestive heart failure. *Ann Emerg Med* 1992;21:669–674.
519. Chakko S, Woska D, Martinez H, de Marchena E, Futterman L, Kessler KM, Myerberg RJ. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991; 90:353–359.
520. Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA* 2005;294: 1944–1956.
521. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SM, Grobbee DE, Cost B, Hoes AW. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart* 2011;97:959–963.
522. Gupta DK, Wang TJ. Natriuretic peptides and cardiometabolic health. *Circ J* 2015; 79:1647–1655.
523. Zois NE, Bartels ED, Hunter I, Kousholt BS, Olsen LH, Goetze JP. Natriuretic peptides in cardiometabolic regulation and disease. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:403–412.
524. Nishikimi T, Kuwahara K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol* 2011;57:131–140.
525. Felker GM, Mentz RJ, Teerlink JR, Voors AA, Pang PS, Ponikowski P, Greenberg BH, Filippatos G, Davison BA, Cotter G, Prescott MF, Hua TA, Lopez-Pintado S, Severin T, Metra M. Serial high sensitivity cardiac troponin T measurement in acute heart failure: insights from the RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1262–70.
526. Konstantinides S V, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JSR, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczak P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M, Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033–3073.
527. Maisel A, Neath SX, Landsberg J, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, Ponikowski P, Möckel M, Hogan C, Wu AHB, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng LL, Daniels LB, Christenson RH, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Hartmann O, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail* 2012;14: 278–286.
528. van Deursen VM, Damman K, Hillege HL, van Beek AP, van Veldhuisen DJ, Voors AA. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *J Card Fail* 2010; 16:84–90.
529. Biegus J, Zymlski R, Sokolski M, Nawrocka S, Siwo?owski P, Szachniewicz J, Jankowska EA, Banasiak W, Ponikowski P. Liver function tests in patients with acute heart failure. *Pol Arch Med Wewne?rznej* 2012;122:471–479.
530. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, Seronde M-F, Kivikko M, Laribi S, Paugam-Burtz C, Cai D, Pohjanjousi P, Laterre P-F, Deye N, Poder P, Cohen-Solal A, Mebazaa A. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:742–749.
531. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H. 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;115:3103–3110.
532. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AHB, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di_Somma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath S-X, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, Hartmann O, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD, Di Somma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath S-X, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, Hartmann O, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2062–2076.
533. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004;350:647–654.
534. Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AHB, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161–167.
535. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van

- 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569 – 2619.
536. Levy P, Compton S, Welch R, Delgado G, Jennett A, Penugonda N, Dunne R, Zalenski R. Treatment of severe decompensated heart failure with high-dose intravenous nitroglycerin: a feasibility and outcome analysis. *Ann Emerg Med* 2007;50:144 – 152.
537. Cotter G, Metzker E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simovitz A, Shaham O, Marghitay D, Koren M, Blatt A, Moshkovitz Y, Zaidenstein R, Golik A. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998;351:389 – 393.
538. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, Albert NM, Hernandez AF, Peterson ED, Fonarow GC, Masoudi FA. A validated risk score for in-hospital mortality in patients with heart failure from the American Heart Association get with the guidelines program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:25 – 32.
539. Adams KF, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for inhospital mortality in acutely decompensated heart failure classification and regression tree analysis. *JAMA* 2015;293:572 – 580.
540. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, Ristic AD, Lambrinou E, Masip J, Riley JP, McDonagh T, Mueller C, DeFilippi C, Harjola V-P, Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray J, Dickstein K, Damman K, Seferovic PM, Ruschitzka F, Leite-Moreira AF, Bellou A, Anker SD, Filippatos G. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the HFA of the ESC, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail* 2015;17:544 – 558.
541. Weng C-L, Zhao Y-T, Liu Q-H, Fu C-J, Sun F, Ma Y-L, Chen Y-W, He Q-Y. Meta-analysis: noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med* 2010;152:590 – 600.
542. Gray AJ, Goodacre S, Newby DE, Masson MA, Sampson F, Dixon S, Crane S, Elliott M, Nicholl J. A multicentre randomised controlled trial of the use of continuous positive airway pressure and non-invasive positive pressure ventilation in the early treatment of patients presenting to the emergency department with severe acute cardiogenic pulmonary oedema: the 3CPO Trial. *Health Technol Assess* 2009;13:1 – 106.
543. Vital FMR, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD005351.
544. Park M, Sangean MC, Volpe MDS, Feltrim MIZ, Nozawa E, Leite PF, Passos Amato MB, Lorenzi-Filho G. Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med* 2004;32:2407 – 2415.
545. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J, 3CPO Trialists. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 2008; 359:142 – 151.
546. Rawles JM, Kenmure AC. Controlled trial of oxygen in uncomplicated myocardial infarction. *Br Med J* 1976;1:1121 – 1123.
547. Park JH, Balmain S, Berry C, Morton JJ, McMurray J JV. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2010;96:533 – 538.
548. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797 – 805.
549. Jentzer JC, DeWal TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1527 – 1534.
550. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, Heizer GM, Komajda M, Massie BM, McMurray JJ V, Nieminen MS, Reist CJ, Rouleau JL, Swedberg K, Adams KF, Anker SD, Atar D, Battler A, Botero R, Bohidar NR, Butler J, Clausell N, Corbalán R, Costanzo MR, Dahlstrom U, Deckelbaum LI, Diaz R, Dunlap ME, Ezekowitz JA, Feldman D, Felker GM, Fonarow GC, Gennevois D, Gottlieb SS, Hill JA, Holander JE, Howlett JG, Hudson MP, Kociol RD, Krum H, Laucevicius A, Levy WC, Méndez GF, Metra M, Mittal S, Oh B-H, Pereira NL, Ponikowski P, Tang WHW, Wilson WH, Tanomsup S, Teerlink JR, Triposkiadis F, Troughton RW, Voors AA, Whellan DJ, Zannad F, Califf RM. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;365: 32 – 43.
551. Wakai A, McCabe A, Kidney R, Brooks SC, Seupaul RA, Diercks DB, Salter N, Fermann GJ, Pospisil C. Nitrates for acute heart failure syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD005151.
552. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, Gayat E, Nikolaou M, Boas FV, Delgado JF, Follath F. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med* 2011;37:290 – 301.
553. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, Moshkovitz Y, Milovanov O, Polak R, Blatt A, Simovitz A, Shaham O, Faigenberg Z, Metzger M, Stav D, Yogeve R, Golik A, Krakover R, Vered Z, Cotter G. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:832 – 837.
554. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1531 – 1540.
555. Cohn JN, Franciosa JA, Francis GS, Archibald D, Tristani F, Fletcher R, Montero A, Cintron G, Clarke J, Hager D, Saunders R, Cobb F, Smith R, Loeb H, Settle H. Effect of short-term infusion of sodium nitroprusside on mortality rate in acute myocardial infarction complicated by left ventricular failure: results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1982; 306:1129 – 1135.
556. Elkayam U, Tasissa G, Binanay C, Stevenson LW, Gheorghiade M, Warnica JW, Young JB, Rayburn BK, Rogers JG, DeMarco T, Leier C V. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure. *Am Heart J* 2007;153:98 – 104.
557. Belletti A, Castro ML, Silvetti S, Greco T, Biondi-Zoccali G, Pasin L, Zangrillo A, Landoni G. The effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Anaesth* 2015;115:656 – 675.
558. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent J-L. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362:779 – 789.
559. Gong B, Li Z, Yat Wong PC. Levosimendan treatment for heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29:1415 – 25.
560. Tang X, Liu P, Li R, Jing Q, Lv J, Liu L, Liu Y. Milrinone for the treatment of acute heart failure after acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;117:186 – 194.
561. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Benza R, Bourge R, Colucci WS, Massie BM, O'Connor CM, Pina I, Quigg R, Silver MA, Gheorghiade M, Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287:1541 – 1547.
562. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams KF, McNulty SE, Grossman SH, McKenna WJ, Zannad F, Swedberg K, Gheorghiade M, Califf RM. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999;138:78 – 86.
563. Wang X-C, Zhu D-M, Shan Y-X. Dobutamine therapy is associated with worse clinical outcomes compared with nesiritide therapy for acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2015; 15:429 – 37.
564. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther M a. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007;146:278 – 288.
565. Clemo H, Wood M, Gilligan D, Ellenbogen K. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998;81:594 – 598.

566. Hou ZY, Chang MS, Chen CY, Tu MS, Lin SL, Chiang HT, Woosley RL. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J* 1995;16:521 – 528.
567. Delle Karth G, Geppert A, Neunteufel T, Priglinger U, Haumer M, Gschwandtner M, Siostrzonek P, Heinz G. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. *Crit Care Med* 2001;29:1149 – 1153.
568. Iakobishvili Z, Cohen E, Garty M, Behar S, Shotan A, Sandach A, Gottlieb S, Mager A, Battler A, Hasdai D. Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary syndromes. *Acute Card Care* 2011;13:76 – 80.
569. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow G, Emerman CL. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J* 2008;25:205 – 209.
570. Cox ZL, Lenihan DJ. Loop diuretic resistance in heart failure: resistance etiologybased strategies to restoring diuretic efficacy. *J Card Fail* 2014;20:611 – 622.
571. Mentz RJ, Kjeldsen K, Rossi GP, Voors AA, Cleland JGF, Anker SD, Gheorghiade M, Fiuzat M, Rossignol P, Zannad F, Pitt B, O'Connor C, Felker GM. Decongestion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014;16:471 – 482.
572. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, Salmon JE, Thakkar R, Padley RJ, Huang B, Cohen-Solal A. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on b-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:304 – 311.
573. Pathak A, Lebrin M, Vaccaro A, Senard JM, Despas F. Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38:341 – 349.
574. Papp Z, Edes I, Fruhwald S, De Hert SG, Salmenpera M, Leppikangas H, Mebazaa A, Landoni G, Grossini E, Caimmi P, Morelli A, Guaracino F, Swinger RH, Meyer S, Algotsson L, Wikstrom BG, Jorgensen K, Filippatos G, Parassis JT, Gonzalez MJ, Parkhomenko A, Yilmaz MB, Kivikko M, Pollesello P, Follath F. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int J Cardiol* 2012; 159:82 – 87.
575. Delaney A, Bradford C, McCaffrey J, Bagshaw SM, Lee R. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2010;138:281 – 289.
576. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI, Perkins GD, Soar J, Truhlár? A, Wyllie J, Zideman DA. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2015;95:1 – 80.
577. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007;297:1332 – 1343.
578. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, Redfield MM, Deswal A, Rouleau JL, LeWinter MM, Ofili EO, Stevenson LW, Semigran MJ, Felker GM, Chen HH, Hernandez AF, Anstrom KJ, McNulty SE, Velazquez EJ, Ibarra JC, Massette AM, Braunwald E. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012;367: 2296 – 2304.
579. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, Jaski BE, Fang JC, Feller ED, Haas GJ, Anderson AS, Schollmeyer MP, Sobotka PA. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675 – 683.
580. Costanzo MR, Saltzberg MT, Jessup M, Teerlink JR, Sobotka PA. Ultrafiltration is associated with fewer rehospitalizations than continuous diuretic infusion in patients with decompensated heart failure: results from UNLOAD. *J Card Fail* 2010;16:277 – 284.
581. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, Tang WHW. Prompt reduction in intra-abdominal pressure following large-volume mechanical fluid removal improves renal insufficiency in refractory decompensated heart failure. *J Card Fail* 2008;14:508 – 514.
582. Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR, Wunderlich C, Schoen SP, Rauwolf T, Weinbrenner C, Strasser RH. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2008;36:2257 – 2266.
583. Russ MA, Prondzinsky R, Christoph A, Schlitt A, Buerke U, Söffker G, Lemm H, Swyter M, Wegener N, Winkler M, Carter JM, Reith S, Werdan K, Buerke M. Hemodynamic improvement following levosimendan treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2007;35: 2732 – 2739.
584. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, Gheorghiade M, O'Connor CM. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:997 – 1003.
585. Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, Ferenc M, Olbrich H-G, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Böhm M, Ebelt H, Schneider S, Schuler G, Werdan K. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;367:1287 – 1296.
586. Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, Ferenc M, Olbrich H-GG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Böhm M, Ebelt H, Schneider S, Werdan K, Schuler G, De Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Böhm M, Ebelt H, Schneider S, Werdan K, Schuler G. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;382:1638 – 1645.
587. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, Eckman PM, Duval S. Effects of beta-blocker withdrawal in acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2015;3:647 – 653.
588. Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, McKelvie R, Ali U, Hill SA, Balion C, Booth RA, Brown JA, Bustamam A, Sohel N, Raina P. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev* 2014;19:453 – 470.
589. Savarese G, Musella F, D'Amore C, Vassallo E, Losco T, Gambardella F, Cecere M, Petraglia L, Pagano G, Fimiani L, Rengo G, Leosco D, Trimarco B, Perrone-Filardi P. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2014;2: 148 – 158.
590. Volpe M, Rubattu S, Burnett J. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *Eur Heart J* 2014;35:419 – 425.
591. Lainscak M, Blue L, Clark AL, Dahlström U, Dickstein K, Ekman I, McDonagh T, McMurray JJ, Ryder M, Stewart S, Strömberg A, Jaarsma T. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13:115 – 126.
592. McDonagh TA, Blue L, Clark AL, Dahlström U, Ekman I, Lainscak M, McDonald K, Ryder M, Strömberg A, Jaarsma T. European Society of Cardiology Heart Failure Association Standards for delivering heart failure care. *Eur J Heart Fail* 2011;13: 235 – 241.
593. Stewart GC, Givertz MM. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: patients and technology in evolution. *Circulation* 2012;125:1304 – 1315.
594. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, Sheldrake J, Rycus PT, Hodgson C, Scheinkestel C, Cooper DJ, Thiagarajan RR, Brodie D, Pellegrino V, Pilcher D. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J* 2015;36:1 – 11.
595. Riebandt J, Haberl T, Mahr S, Laufer G, Rajek A, Steinlechner B, Schima H, Zimpfer D. Preoperative patient optimization using extracorporeal life support improves outcomes of INTERMACS level I patients receiving a permanent ventricular assist device. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:486 – 492.

596. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, van der Ent M, Jewbali LSD, van Domburg RT, Serruys PW. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J* 2009;30:2102 – 2108.
597. O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, Henriques JPS, Dixon S, Massaro J, Palacios I, Maini B, Mulukutla S, Dz?av'k V, Popma J, Douglas PS, Ohman M. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. *Circulation* 2012;126:1717 – 1727.
- 598 Rahmel A, ed. Eurotransplant International Foundation Annual Report 2013. Leiden, The Netherlands: CIP-Gegevens Koninklijke Bibliotheek, 2013.
599. Trivedi JR, Cheng A, Singh R, Williams ML, Slaughter MS. Survival on the heart transplant waiting list: impact of continuous flow left ventricular assist device as bridge to transplant. *Ann Thorac Surg* 2014;98:830 – 834.
600. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, Conte J V, Naka Y, Mancini D, Delgado RM, MacGillivray TE, Farrar DJ, Frazier OH. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:885 – 896.
601. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Miller MA, Baldwin J, Young JB. Sixth INTERMACS annual report: a 10,000-patient database. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:555 – 564.
602. Westaby S. Cardiac transplant or rotary blood pump: contemporary evidence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:24 – 31.
603. Teuteberg JJ, Slaughter MS, Rogers JG, McGee EC, Pagani FD, Gordon R, Rame E, Acker M, Kormos RL, Salerno C, Schleeter TP, Goldstein DJ, Shin J, Starling RC, Wozniak T, Malik AS, Silvestry S, Ewald GA, Jorde UP, Naka Y, Birks E, Najarian KB, Hathaway DR, Aaronson KD. The HVAD left ventricular assist device: risk factors for neurological events and risk mitigation strategies. *JACC Heart Fail* 2015;3:818 – 828.
604. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1495 – 1504.
605. Estep JD, Starling RC, Horstmannshof DA, Milano CA, Selzman CH, Shah KB, Loebbe M, Moazami N, Long JW, Stehlík J, Kasirajan V, Haas DC, O'Connell JB, Boyle AJ, Farrar DJ, Rogers JG. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: results from the ROADMAP study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1747 – 1761.
606. Thompson JS, Matlock DD, McIlvennan CK, Jenkins AR, Allen LA. Development of a decision aid for patients with advanced heart failure considering a destination therapy left ventricular assist device. *JACC Heart Fail* 2015;3:965 – 976.
607. Lambrinou E, Kalogirou F, Lamnisos D, Sourtzi P. Effectiveness of heart failure management programmes with nurse-led discharge planning in reducing re-admissions: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2012;49:610 – 624.
608. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, George RS, Bowles CT, Burke M, Banner NR, Khaghani A, Yacoub MH. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med* 2006;355:1873 – 1884.
609. Dandel M, Knosalla C, Hetzer R. Contribution of ventricular assist devices to the recovery of failing hearts: a review and the Berlin Heart Center Experience. *Eur J Heart Fail* 2014;16:248 – 263.
610. Jorde UP, Kushwaha SS, Tatooles AJ, Naka Y, Bhat G, Long JW, Horstmannshof DA, Kormos RL, Teuteberg JJ, Slaughter MS, Birks EJ, Farrar DJ, Park SJ. Results of the destination therapy post-food and drug administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device: a prospective study using the INTERMACS registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1751 – 1757.
611. Khazanie P, Rogers JG. Patient selection for left ventricular assist devices. *Congest Heart Fail* 2011;17:227 – 234.
612. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435 – 1443.
613. Slaughter MS, Rogers JG, Milano C a, Russell SD, Conte J V, Feldman D, Sun B, Tatooles AJ, Delgado RM, Long JW, Wozniak TC, Ghuman W, Farrar DJ, Frazier OH. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;361:2241 – 2251.
614. Banner NR, Bonser RS, Clark AL, Clark S, Cowburn PJ, Gardner RS, Kalra PR, McDonagh T, Rogers CA, Swan L, Parameshwar J, Thomas HL, Williams SG. UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart* 2011;97:1520 – 1527.
615. Mehra M, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber P, Parameshwar J, Mohacs P, Augustine S, Aaronson K, Barr M. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1024 – 1042.
616. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklin JK, Kirk R, Kushwaha SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschueren EAM, Zuckermann A. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:1 – 23.
617. McDonagh TA, Gardner RS, Lainscak M, Nielsen OW, Parissis J, Filippatos G, Anker SD. Heart failure association of the European Society of Cardiology specialist heart failure curriculum. *Eur J Heart Fail* 2014;16:151 – 162.
618. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Pin~a IL, HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439 – 1450.
619. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, Lough F, Rees K, Singh S. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD003331.
620. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, Gelbrich G, Dungen H-D, Duvinage A, Hoischen N, Von Oehsen K, Schwarz S, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B, Edelmann F. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:582 – 593.
621. Ismail H, McFarlane JR, Nojoumian AH, Dieberg G, Smart NA. Clinical outcomes and cardiovascular responses to different exercise training intensities in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2013;1:514 – 522.
622. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, Singa RM, Shepperd S, Rubin HR. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1358 – 1367.
623. Stewart S, Vandenbroek AJ, Pearson S, Horowitz JD. Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1999;159:257 – 261.
624. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810 – 819.
625. Feltner C, Jones CD, CenéCW, Zheng Z-J, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJLL, Arvanitis M, Lohr KN, Middleton JC, Jonas DE. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:774 – 784.
626. Schou M, Gustafsson F, Videbaek L, Tuxen C, Keller N, Handberg J, Sejr Knudsen A, Espersen G, Markenvard J, Egstrup K, Ulriksen H, Hildebrandt PR. Extended heart failure clinic follow-up in low-risk patients: a randomized clinical trial (NorthStar). *Eur Heart J* 2013;34:432 – 442.
627. Luttik MLA, Jaarsma T, van Geel PP, Brons M, Hillege HL, Hoes AW, de Jong R, Linssen G, Lok DJA, Berge M, van Veldhuisen DJ. Long-term follow-up in optimally treated and stable heart fail-

- ure patients: primary care vs. heart failure clinic. Results of the COACH-2 study. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1241 – 1248.
628. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, Strickland W, Neelagaru S, Raval N, Krueger S, Weiner S, Shavelle D, Jeffries B, Yadav JS. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:658 – 666.
629. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet* 2016;387:453 – 461.
630. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A, Brachmann J, Lewalter T, Goette A, Block M, Kautzner J, Sack S, Husser D, Piorkowski C, Søgaard P. Implant-based multi-parameter telemonitoring of patients with heart failure (INTIME): a randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 384:583 – 590.
631. Mueller C, Christ M, Cowie M, Cullen L, Maisel AS, Masip J, Miro O, McMurray J, Peacock FW, Price S, DiSomma S, Bueno H, Zeymer U, Mebazaa A. European Society of Cardiology-Acute Cardiovascular Care Association position paper on acute heart failure: a call for interdisciplinary care. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015 Jun 29. pii: 2048872615593279 [Epub ahead of print].
632. Bradley EH, Sipsma H, Horwitz LI, Ndumele CD, Brewster AL, Curry LA, Krumholz HM. Hospital strategy uptake and reductions in unplanned readmission rates for patients with heart failure: a prospective study. *J Gen Intern Med* 2015;30: 605 – 611.
633. Conraads VM, Deaton C, Piotrowicz E, Santolaria N, Tierney S, Piepoli MF, Pieske B, Schmid J-P, Dickstein K, Ponikowski PP, Jaarsma T. Adherence of heart failure patients to exercise: barriers and possible solutions: a position statement of the Study Group on Exercise Training in Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2012;14:451 – 458.
634. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, Morgan TM, Stewart KP, Hundley WG, Abdelhamed A, Haykowsky MJ. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:584 – 592.
635. Balion C, McKelvie R, Don-Wauchope AC, Santaguida PL, Oremus M, Keshavarz H, Hill SA, Booth RA, Ali U, Brown JA, Bustamam A, Sohel N, Raina P. B-type natriuretic peptide-guided therapy: a systematic review. *Heart Fail Rev* 2014;19:553 – 564.
636. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca H-P, Pfisterer M, Eurlings LWM, Erntell H, Persson H, O'Connor CM, Moertl D, Karlstrom P, Dahlstrom U, Gaggin HK, Januzzi JL, Berger R, Richards AM, Pinto YM, Nicholls MG. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:1559 – 1567.
637. De Vecchis R, Esposito C, Di Biase G, Ariano C, Giasi A, Cioppa C. B-type natriuretic peptide-guided versus symptom-guided therapy in outpatients with chronic heart failure: a systematic review with meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014;15:122 – 134.
638. Troughton R, Michael Felker G, Januzzi JL. Natriuretic peptide-guided heart failure management. *Eur Heart J* 2014;35:16 – 24.
639. Anker SD, Koehler F, Abraham WT. Telemedicine and remote management of patients with heart failure. *Lancet* 2011; 378:731 – 739.
640. Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, Spertus JA, Herrin J, Lin Z, Phillips CO, Hodshon BV, Cooper LS, Krumholz HM. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2301 – 2309.
641. Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Böhm M, Boll H, Kim SS, Koehler K, Lücke S, Honold M, Heinze P, Schweizer T, Braecklein M, Kirwan B-A, Gelbrich G, Anker SD. Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure (TIM-HF), a randomized, controlled intervention trial investigating the impact of telemedicine on mortality in ambulatory patients with heart failure: study design. *Eur J Heart Fail* 2010;12:1354 – 1362.
642. Angermann CE, Störk S, Gelbrich G, Faller H, Jahns R, Frantz S, Loeffler M, Ertl G. Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patient with systolic heart failure. *Circ Heart Fail* 2012;5:25 – 35.
643. Lyng P, Persson H, Hgg-Martinell A, Hgglund E, Hagerman I, Langius-Eklf A, Rosenqvist M, Lynga P, Persson H, Hagg-Martinell A, Hgglund E, Hagerman I, Langius-Eklf A, Rosenqvist M. Weight monitoring in patients with severe heart failure (WISH). A randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2012;14: 438 – 444.
644. Boyne JJ, Vrijhoef HJM, Crijns HJGM, DeWeerd G, Kragten J, Gorgels APM. Tailored telemonitoring in patients with heart failure: results of a multicentre randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2012;14:791 – 801.
645. Vidán MT, Sánchez E, Fernández-Avilés F, Serra-Rexach JA, Ortiz J, Bueno H. FRAIL-HF, a study to evaluate the clinical complexity of heart failure in nondependent older patients: rationale, methods and baseline characteristics. *Clin Cardiol* 2014;37:725 – 732.
646. Turner G, Clegg A. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing* 2014;43:744 – 748.
647. Woo J, Leung J, Morley JE. Comparison of frailty indicators based on clinical phenotype and the multiple deficit approach in predicting mortality and physical limitation. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1478 – 1486.
648. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiner J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146 – M156.
649. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12: 189 – 198.
650. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53: 695 – 699.
651. Cannon JA, McMurray JJ, Quinn TJ. 'Hearts and minds': association, causation and implication of cognitive impairment in heart failure. *Alzheimers Res Ther* 2015;7:22.
652. Denivir MA, Murray SA, Boyd KJ. Future care planning: a first step to palliative care for all patients with advanced heart disease. *Heart* 2015;101:1002 – 1007.
653. Evangelista LS, Lombardo D, Malik S, Ballard-Hernandez J, Motte M, Liao S. Examining the effects of an outpatient palliative care consultation on symptom burden, depression, and quality of life in patients with symptomatic heart failure. *J Card Fail* 2012;18:894 – 899.
654. Jaarsma T, Beattie JM, Ryder M, Rutten FH, McDonagh T, Mohacs P, Murray SA, Grodzicki T, Bergh I, Metra M, Ekman I, Angermann C, Leventhal M, Pitsis A, Anker SD, Gavazzi A, Ponikowski P, Dickstein K, Delacretaz E, Blue L, Strasser F, McMurray J. Palliative care in heart failure: a position statement from the palliative care workshop of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:433 – 443.
655. Bränström M, Boman K. Effects of person-centred and integrated chronic heart failure and palliative home care. PREFER: a randomized controlled study. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1142 – 1151.
656. Johnson MJ, McDonagh TA, Harkness A, McKay SE, Dargie HJ. Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure—a pilot study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:753 – 756.
657. Palliative Care Outcome Scale (POS). Available at <http://pos-pal.org> (last accessed 2 December 2015).
658. Johnson MJ, Bland JM, Davidson PM, Newton PJ, Oxberry SG, Abernethy AP, Currow DC. The relationship between two performance scales: New York Heart Association Classification and Karnofsky Performance Status Scale. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:652 – 658.
659. Lyons KD, Bakitas M, Hegel MT, Hanscom B, Hull J, Ahles TA. Reliability and validity of the Functional Assessment of Chronic Illness TherapyPalliative care (FACIT-Pal) scale. *J Pain Symptom Manage* 2009;37: 23 – 32.