



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE  
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

[www.uksrb.org](http://www.uksrb.org)

Časopis Udruženja kardiologa Srbije

# SRCE i krvni sudovi

Heart and Blood Vessels

Journal of the Cardiology Society of Serbia



*The specificities of eastern Serbia STEMI network organization during 2020 COVID year*

Specifičnosti u organizaciji i radu STEMI mreže u Istočnoj Srbiji tokom COVID-19 pandemije tokom 2020. godine

*TAVI in the lights of new ESC guidelines and randomized clinical trials*

TAVI u svetlu novih ESC preporuka i randomizovanih kliničkih studija

*An update on the use of drug coated balloons in clinical practice - results from the most recent studies*

Savremeni pregled upotrebe balona obloženih lekovima u kliničkoj praksi – rezultati skorašnjih studija

Glavne poruke preporuka za prevenciju kardiovaskularnih bolesti evropskog udruženja kardiologa 2021

*The key messages of the guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice from the European Society of Cardiology 2021 (ESC)*

2021 ESC Preporuke za dijagnozu i lečenje akutne i hronične srčane slabosti

**Volumen 41 Broj 3**  
2022. godina



Ovaj broj je posvećen radovima koji će biti prezentvani na 8. ZASINK 2022 kongresu

Vi ste original.

Vaš život je original.

Vaše srce i mozak zaslužuju original!



Budite verni originalu.



**ASPIRIN<sup>®</sup> PROTECT** 100 mg

gastrorezistentne tablete



**Aspirin<sup>®</sup> protect 100 mg**

Nosilac dozvole za stavljanje leka u promet:  
BAYER D.O.O. BEOGRAD, Omladinskih brigada 88b, Beograd  
Broj poslednje obnove dozvole:  
28x100 mg: 515-01-00879-18-002  
98x100 mg: 515-01-00885-18-002  
Broj odobrenja ALIMS: 515-08-00416-19-001  
PP-ASP-RS-0007-1

Pre prve primene leka neophodno je konsultovati lekara.

Pre upotrebe detaljno proučiti uputstvo!  
O indikacijama, merama opreza i neželjenim reakcijama  
na lek, posavetujte se sa lekarom ili farmaceutom.



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE  
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

# SRCE I KRVNI SUDOVI HEART AND BLOOD VESSELS

Časopis izlazi redovno od 2011. godine i predstavlja nastavak časopisa Kardiologija ([www.uksrb.rs](http://www.uksrb.rs))

**Volumen 41 Broj 3 2022. godina**

## GLAVNI UREDNIK / EDITOR-IN-CHIEF

Slobodan Obradović

## ZAMENIK UREDNIKA / DEPUTY EDITOR

Ana Đorđević-Dikić

## IZVRŠNI DIREKTOR / EXECUTIVE EDITOR

Branko Beleslin

## GENERALNI SEKRETAR SECRETARY GENERAL

Vojislav Giga

## TEHNIČKI SEKRETAR TECHNICAL SECRETARY

Vesna Srbinović, Obrad Đurić, Anđelko Hladiš

## PRETHODNI UREDNICI PREVIOUS EDITORS

2011-2016 Miodrag Ostojić  
2016-2017 Tatjana Potpara

## KONSULTANTI ZA STATISTIKU STATISTICAL CONSULTANTS

Jelena Marinković  
Nataša Milić

## KONSULTANTI ZA ENGLJSKI JEZIK CONSULTANTS FOR ENGLISH LANGUAGE

Ana Andrić  
Lidija Babović

## ADRESA UREDNIŠTVA EDITORIAL OFFICE

Udruženje kardiologa Srbije  
Višegradska 26  
11000 Beograd  
Email: [srceikrvnisudovi.urednistvo@gmail.com](mailto:srceikrvnisudovi.urednistvo@gmail.com)  
[www.uksrb.org](http://www.uksrb.org)

## UREĐIVAČKI ODBOR\* EDITORIAL BOARD\*

Nebojša Antonijević  
Svetlana Apostolović  
Aleksandra Arandelović  
Milika Ašanin  
Rade Babić  
Dušan Bastać  
Dragana Bačić  
Miroslav Bikicki  
Nenad Božinović  
Srđan Bošković  
Ivana Burazor  
Mirko Čolić  
Aleksandar Davinović  
Goran Davidović  
Dragan Debeljački  
Jadranka Dejanović  
Milica Dekleva  
Marina Deljanin-Ilić  
Dragan Dinčić  
Milan Dobrić  
Nemanja Đenić  
Dragan Đorđević  
Milan Đukić  
Saša Hinić  
Aleksandra Ilić  
Stevan Ilić  
Brankica Ivanović  
Nikola Jagić  
Ida Jovanović  
Ljiljana Jovović  
Dimitra Kalimanovska Oštrić  
Vladimir Kanjuh  
Aleksandar Kocijančić  
Dejan Kojić  
Goran Koračević  
Tomislav Kostić  
Dragan Kovačević  
Nebojša Lalić  
Branko Lović  
Dragan Lović  
Nataša Marković  
Goran Milašinović  
Vladimir Miloradović  
Anastazija Milosavljević Stojišić  
Vladimir Mitov  
Predrag Mitrović  
Olivera Mičić  
Igor Mrdović  
Nebojša Mujović

Ivana Nedeljković  
Milan A. Nedeljković  
Aleksandar N. Nešković  
Slobodan Obradović  
Biljana Obrenović-Kirčanski  
Dejan Orlić  
Miodrag Ostojić  
Petar Otašević  
Milan Pavlović  
Siniša Pavlović  
Zoran Perišić  
Milan Petrović  
Milovan Petrović  
Marica Pivljanin  
Tatjana Potpara  
Svetozar Putnik  
Biljana Putniković  
Mina Radosavljević-Radovanović  
Nebojša Radovanović  
Slavica Radovanović  
Goran Rađen  
Jelena Rakočević  
Arsen Ristić  
Radoslav Romanović  
Dejan Sakač  
Petar Seferović  
Dejan Simeunović  
Dragan Simić  
Dejan Spiroski  
Ilija Srdanović  
Aleksandar Stanković  
Goran Stanković  
Branislav Stefanović  
Maja Stefanović  
Jelena Stepanović  
Vesna Stojanov  
Siniša Stojković  
Snežana Tadić  
Ivan Tasić  
Nebojša Tasić  
Miloje Tomašević  
Dragan Vasić  
Bosiljka Vujišić Tešić  
Vladan Vukčević  
Marija Zdravković  
Jovica Šaponjski  
Sonja Šalinger-Martinović

## MEĐUNARODNI UREĐIVAČKI ODBOR INTERNATIONAL ASSOCIATE EDITORS

G. Ambrosio (Italy)  
G. Athanasopoulos (Greece)  
J. Antović (Sweden)  
J. Bartunek (Belgium)  
R. Bugiardini (Italy)  
A. Colombo (Italy)  
I. Durand-Zaleski (France)  
F. Eberli (Switzerland)  
R. Erbel (Germany)  
L. Finci (Switzerland)  
A. Galassi (Italy)  
J. Ge (China)  
R. Hali Cabral (Brazil)  
G. Karatasakis (Greece)  
O. Katoh (Japan)  
A. Lazarević (R. Srpska, BiH)  
B. Maisch (Germany)  
A. Manginas (Greece)  
L. Michalis (Greece)  
V. Mitrović (Germany)  
E. Picano (Italy)  
F. Ribichini (Italy)  
F. Rigo (Italy)  
S. Saito (Japan)  
G. Sianos (Greece)  
R. Sicari (Italy)  
A. Terzić (USA)  
I. Ungi (Hungary)  
F. Van de Werf (Belgium)  
P. Vardas (Greece)  
R. Virmani (USA)  
D. Vulić (R. Srpska, BiH)  
W. Wijns (Belgium)

## UPRAVNI ODBOR UDRUŽENJA KARDIOLOGA SRBIJE 2015-2017 EXECUTIVE BOARD OF CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA 2015-2017

## PRESEDNIK / PRESIDENT

Anastazija Stojišić Milosavljević

## BUDUĆI PRESEDNIK / PRESIDENT ELECT

Dragan Simić

## PRETHODNI PRESEDNIK / PAST PRESIDENT

Siniša Stojković

## POTPRESEDNICI / VICE PRESIDENTS

Milovan Petrović (Vojvodina)  
Vladimir Mitov (Centralna Srbija)  
Ivana Nedeljković (Beograd)  
Aleksandra Ilić (Radne grupe i podružnice)  
Vojislav Giga (Internet prezentacija i časopis UKS)

## SEKRETAR/BLAGAJNIK / SECRETARY/TREASURER

Milenko Čanković

\* Data pismena saglasnost za članstvo u odborima.  
Uredništvo ostaje otvoreno za sve promene i dopune uređivačkih odbora.

# UPUTSTVO AUTORIMA

„Srce i krvni sudovi” je časopis Udruženja kardiologa Srbije koji objavljuje originalne radove, prikaze bolesnika, kardiovaskularne slike (“cardiovascular images”), pregledne i specijalne članke. Uz rukopis obavezno priložiti pismo koje su potpisali svi autori, a koje treba da sadrži:

- izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu,
- izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori.

Rukopis rada i sve priloge uz rad dostaviti elektronskim putem na adresu: sloba.d.obradovic@gmail.com, naslovljeno na: prof. dr Slobodan Obradović, glavni urednik časopisa „Srce i krvni sudovi”. Prispjele rukopise uređivački odbor šalje recenzentima radi stručne procene. Ukoliko recenzenti predlože izmene i dopune, tada se recenzirani rukopis dostavlja autorima s molbom da tražene izmene unesu u tekst ili pak u protivnom da argumentovano izraze svoje neslaganje sa datim primedbama recenzenta. Konačnu odluku o prihvatanju rada za štampu donosi glavni i odgovorni urednik zajedno sa uređivačkim odborom. Za objavljene radove se ne isplaćuje honorar, a autorska prava se prenose na izdavača.

Časopis se štampa na srpskom jeziku, sa kratkim sadržajem prevedenim na engleski jezik. Inostrani autori mogu svoje članke, u celini, poslati na engleskom jeziku.

Molimo saradnike da svoje radove za časopis „Srce i krvni sudovi” pišu jasno, koncizno, racionalno, gramatički ispravno i u skladu sa sledećim uputstvima.

## UPUTSTVA ZA PISANJE RADA

Tekst rada kucati u programu za obradu teksta Word, latinicom, fontom Times New Roman i veličinom slova 12 tačaka (12pt). Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu strane na format A4, sa levim poravanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm. Ukoliko se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font Symbol. Stranice numerisati redom u okviru donje margine desno, počev od naslovne strane. Podaci o korišćenju literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u običnim zaokružanim zagradama, i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu. Rukopis rada dostaviti urađen po sledećem redosledu:

- naslovna strana,
- sažetak na srpskom jeziku,
- sažetak na engleskom jeziku, sa naslovom i institucijom odakle dolazi rad takođe na engleskom jeziku,
- tekst rada,
- tabele,
- opisi slika,
- posebno slike (grafikoni) ili fotografije.

**Naslovna strana.** Na posebnoj, prvoj stranici treba navesti sledeće:

- naslov rada bez skraćenica
- puna imena i prezimena autora (bez titula)
- kratak naslov rada
- zvaničan naziv i mesto ustanova u kojima autori rade: ukoliko su u radu autori iz različitih institucija, indeksirati autore iz različitih institucija arapskim brojevima
- na dnu stranice navesti kontakt osobu, odnosno ime i prezime, adresu, broj telefona, faksa i e-mail adresu radi korespondencije

**Kratak sadržaj na srpskom i engleskom jeziku.** Na sledećoj strani priložiti kratak sažetak rada obima do 250 reči. Za originalne radove kratak sadržaj rada treba da sadrži: uvod, metod, rezultati i zaključak.

Prikaz bolesnika, pregledni i specijalni članci treba da imaju nestrukturisan sažetak obima do 150 reči.

Na kraju sažetka dostaviti i 2-4 ključne reči.

Svaki sažetak, sa naslovom i institucijom, mora biti preveden na engleski jezik.

**Tekst rada.** Tekst treba da sadrži sledeća poglavlja: uvod, metodi, rezultati, diskusija, zaključak, literatura. Svi podnaslovi se pišu malim slovima i boldovano. U radu koristiti kratke i jasne rečenice. Za nazive lekova koristiti isključivo njihova internacionalna nezaštićena imena. U radu se mogu koristiti određene skraćenice, ali samo kada je to neophodno. Za svaku skraćenicu koja se prvi put javlja u tekstu treba navesti i pun naziv. Sve rezultate navoditi u metričkom sistemu prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI).

Originalni rad ne treba da prelaze 4000 reči.

Prikaz bolesnika čine: uvod, prikaz bolesnika, diskusija, literatura. Prikaz bolesnika ne treba da prelazi 1500 reči.

Kardiovaskularne slike (cardiovascular images) ne treba da budu struktuirane i ne treba da prelaze 500 reči.

Pregledni i specijalni članci ne moraju da budu struktuirani po prethodnom modelu. Pregledni i specijalni članci ne treba da prelazi 5000 reči.

**Literatura.** Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, a broj citiranih originalnih radova mora da bude najmanje 80%. Izbegavati korišćenje apstrakta kao reference. Reference članaka koji su prihvaćeni za štampu označiti kao „u štampi” (in press) i priložiti dokaz o prihvatanju rada. Reference se citiraju prema Vankuverskim pravilima, koja su zasnovana na formatima koja koriste National Library of Medicine i Index Medicus. Naslove časopisa takođe treba skraćivati prema načinu koji koristi Index Medicus (ne stavljati tačke posle skraćenice).

Ukoliko rad koji se navodi ima više od 6 autora, onda navoditi tako što se posle trećeg autora staviti: et al. Stranice se citiraju tako što se navode početna i krajnja stranica (npr. 134-138).

Primer za navođenje reference iz časopisa: Leal J, Ramon Luengo-Fernandes R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. Eur Heart J 2006;27:1610-1619.

Primer za navođenje reference iz knjige: Nichols A, Rourke MH. Aging and hypertension. U knjizi: Hypertension. Urednici: Nichols A, Rourke MH. Lea and Febiger; London/Melbourne, 1990:257-299.

**Tabele** se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Tabele raditi u programu Word, koristiti font Times New Roman, veličinu slova 12 pt, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja. Tabela mora da ima naslov i ukoliko se u tabeli koriste skraćenice, iste treba objasniti u legendi ispod tabele. Svaku tabelu dati na posebnom listu papira.

**Slike (grafikoni)** se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Na posebnom listu dati naslov sa opisom slika (grafikona) i ukoliko se koriste skraćenice, iste treba objasniti u nastavku. Svaki grafikon treba dati na posebnom listu papira. Slike (grafikone) dati u formatu ppt, ai ili eps.

Fotografije se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Primaju se isključivo originalne fotografije (crno-bele ili u boji) na sjajnom, glatkom (a ne mat) papiru. Na poleđini svake fotografije treba napisati redni broj. Fotografije moraju da budu u tif, eps ili ai formatu, najmanje rezolucije 300dpi.

**Napomena.** Rad koji ne ispunjava sve gore navedene tehničke uslove neće biti poslat na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave.

Glavni urednik i uređivački odbor zadržavaju pravo da radove, za koje smatraju da ne zadovoljavaju osnovne kvalitete i interesovanja publikovanja u časopisu, ne pošalju recenzentima i vrate autorima.

---

# INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Heart and Blood Vessels is the official journal of the Serbian Cardiology Society and publishes Original articles, Case reports, Cardiovascular images, Review articles and Special articles. It is mandatory to enclose, along with the manuscript, a letter to the Editor-in-chief stating that the manuscript:

- has not been previously published or is currently submitted for review to another journal
- was read and approved by all authors

The manuscript with all appendices should be addressed to:

Prof. Slobodan Obradovic, MD, PhD  
Editor-in-Chief, Heart and Blood Vessels  
and mailed to [sloba.d.obradovic@gmail.com](mailto:sloba.d.obradovic@gmail.com)

The Editorial Board will send it to reviewers for evaluation. Reviewers' comments will be forwarded to the author to either correct the original manuscript in accord with the suggestions or to express their opinion with adequate arguments in a letter to the Editor-in-chief explaining why they refrained from doing as reviewers deemed appropriate. The final decision will be made by the Editor-in-Chief together with the Editorial Board whether to accept the manuscript for publishing or not. For published manuscripts authors don't get fees, while copyright is transferred to the publisher. The journal is published in Serbian with summaries in English. Foreign authors can submit their manuscripts entirely in English.

We kindly request authors to keep their manuscripts for Heart and Blood Vessels clear, concise, rational, grammatically correct and in accord with the following instructions.

## GENERAL INSTRUCTIONS

Manuscript text should be prepared using a Word processing package, in Times New Roman font size 12. All margins set at 25mm of an A4 page, with no alignment and 10mm tab at the beginning of each paragraph. In case special signs are used, please use Symbol font. Keep page numbering in the footer, starting from the Title page. References should be marked by order of appearance in the text in Arabic numerals in round brackets. The manuscript should be submitted in the following order:

- Title Page,
- Abstract,
- Body of the text,
- Tables, Figures' descriptions,
- Figures or photographs.

**Title page.** A separate, first page should encompass the following:

- the title
- the name(s) of authors,
- the institution(s) and location of all authors (Please, index in Arabic numerals the different Institutions by order of appearance),
- short title,
- at the bottom of the page cite the corresponding author with his contact address, phone, fax number and email address.

**Abstract.** Next page should contain a 250 words abstract. Original papers should encompass: Introduction, Methods, Results and Conclusion. Structured form of abstracts is not mandatory for case reports, review and special articles, but should not exceed 150 words.

The text should encompass: Introduction, Methods, Results, Discussion, Conclusions, and References. Subtitles should be typed in regular font and bold. Short and simple sentences are advised. For medication, it is recommended not to use trade names, but their generic names. Abbreviations can be used in the text, but only when necessary and properly introduced. All results should be cited in standard SI units.

An original paper should be up to 4000 words.

A Case Report consists of an Introduction, Case presentation, Discussion and References. A Case Report should be up to 1500 words. Cardiovascular Images shouldn't be structured and should be up to 500 words.

Review and Special Articles don't have to be structured and shouldn't exceed 5000 words.

**References.** References should be marked in order of appearance in Arabic numerals. The number of quoted references shouldn't exceed 50 out of which 80% should be original articles. It is advised to avoid abstracts as references. When quoting papers that are accepted for publishing, however, not yet published, mark them as in press and enclose a printed proof of the manuscripts' acceptance. References are quoted according to Vancouver style based on the formats used by National Library of Medicine and Index Medicus. Journals' titles should be shortened in accord with Index Medicus (no full stops after the abbreviation). If the paper quoted has over 6 authors, after the third one, et al. should be used. Pages are quoted as first and last (i.e. 134-136).

Article citation example: Leal J, Ramon Luengo-Fernandes R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J* 2006;27:1610-1619.

Book citation example: Nichols A, Rourke MH. Aging and hypertension. In: Hypertension. Editors: Nichols A, Rourke MH. Lea and Febiger; London/Melbourne, 1990:257-299.

**Tables** are marked in order of appearance in Arabic numerals. Tables should be prepared using a Word processing package, Times New Roman font size 12, single spaced with no indent. Each Table should have a title. If abbreviations are used in the Table, they should be defined in the explanatory footnote below. Each table should be presented on a separate page.

Figures are marked in order of appearance in Arabic numerals. Please, provide on separate page Figure legends. Each Figure should be prepared on a separate page using following format: ppt, ai or eps.

Photographs are marked in order of appearance in Arabic numerals. Only original photographs are accepted (black and white or color) on glossy paper. The back of each photograph should have the number and an arrow marking the top. The photographs should be prepared in following format: tip, eps, or ai, with minimal resolution of 300dpi.

**Note.** A paper not fully compliant with all aforementioned rules and regulations, will not be forwarded to reviewers, but returned to authors for correction. The Editor-in-Chief and the Editorial Board can reject any manuscript they deem not in the scope of the journal or not acceptable in terms of baseline quality of publishing material, even prior seeking reviewers' opinion.

CIP - Katalogizacija u publikaciji  
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

---

**Srce i krvni sudovi:** Časopis Udruženja kardiologa Srbije

Heart and blood vessels: Journal of Cardiology society of Serbia

Editor in-chief Slobodan Obradović, Godina 11,

Volumen 41, Broj 3

Beograd, Višegradska 26: Udruženje kardiologa Srbije

2022-Beograd: Newassist doo

Tromesečno-Broj 1 izašao 2011. god.

---

ISSN 182-4835=Srce i krvni sudovi

COBISS.SR-ID 174253580



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE  
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

# SRCE I KRVNI SUDOVI

## HEART AND BLOOD VESSELS

Volumen 41 Broj 3 2022. godina

### Sadržaj / Content

<b><i>The specificities of eastern Serbia STEMI network organization during 2020 COVID year</i></b>	<b>57</b>
<b>Specifičnosti u organizaciji i radu STEMI mreže u Istočnoj Srbiji tokom COVID-19 pandemije tokom 2020. godine</b>	
<i>Aleksandar Jolić, Vladimir Mitov, Dragana Adamović, Marko Dimitrijević, Milan Nikolić, Milan A. Nedeljković</i>	
<b><i>TAVI in the lights of new ESC guidelines and randomized clinical trials</i></b>	<b>61</b>
<b>TAVI u svetlu novih ESC preporuka i randomizovanih kliničkih studija</b>	
<i>Milan A. Nedeljković, Dušan Ružičić, Vladimir Mitov, Branko Beleslin</i>	
<b><i>An update on the use of drug coated balloons in clinical practice - results from the most recent studies</i></b>	<b>65</b>
<b>Savremeni pregled upotrebe balona obloženih lekovima u kliničkoj praksi – rezultati skorašnjih studija</b>	
<i>Florin-Leontin Lazar, Horea-Laurentiu Onea, Bernardo Cortese</i>	
<b>Glavne poruke preporuka za prevenciju kardiovaskularnih bolesti evropskog udruženja kardiologa 2021</b>	<b>70</b>
<b><i>The key messages of the guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice from the European Society of Cardiology 2021 (ESC)</i></b>	
<i>Dejan Petrović</i>	
<b>2021 ESC Preporuke za dijagnozu i lečenje akutne i hronične srčane slabosti</b>	<b>72</b>



# The specificities of eastern Serbia STEMI network organization during 2020 COVID year

Aleksandar Jolić<sup>1</sup>, Vladimir Mitov<sup>1</sup>, Dragana Adamović<sup>1</sup>, Marko Dimitrijević<sup>1</sup>, Milan Nikolić<sup>1</sup>, Milan A. Nedeljković<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Invasive cardiology department Zajecar Health Center, <sup>2</sup>Cardiology Clinic, University, Clinical Center of Serbia; Medical faculty, University of Belgrade

## Abstract

**Background.** The aim of the study was to show the organization of eastern Serbia STEMI network during the 2020.

**Methods.** We analyzed and compared the results of work of the Cath Lab in 2019 to 2020. Due to the working conditions in COVID-19 pandemic measures, we have also adapted the work in our invasive cardiology department in Zajecar accordingly. The patients with acute coronary syndrome (ACS) were diagnosed in regional hospitals of Eastern Serbia - Bor and Zajecar. Here, the initial triage was done, and the patients divided into COVID-19 negative and positive groups. The invasive cardiology department of Zajecar hospital formed three teams for management of these patients, and all of them consisted of invasive cardiology specialists, 2 medical technicians and one radiology technician.

**Results.** The number of coronarographies was 561 in 2019. and 494 in 2020. The number of PCI procedures was 372 or 66% in 2019. and 297 or 60% of all procedures in 2022. Also, the number of stents was analyzed, so there were 395 used or 1 per procedure in 2019. and 409 or 1.3 per procedure in 2020. Elective procedures were 170 (45,70%) in 2019. and 108 (36,36%) in 2020. ACS patients comprised a number of 202 (54,30%) in 2019. and 189 (63,64%) in 2020. In 2019, the patients were admitted to hospital on average 222 min after the pain onset (time to first medical contact), transport to our facility lasted on average 81 min, and door to balloon time was 36 min. In 2020 time to first medical contact was 302 min, transport to our facility was 76 min, and door to balloon time was 26 min.

**Conclusions.** In our department we have organized a 24/7 roll call for the management of the patients with ACS. Fast adaptation and reorganization of our work in accordance with the new circumstances and epidemiologic reality enable us to keep the same level of service for these patients in 2020 COVID-19 year. The specificity of 2020 was that there was a 10% fall in number of treated patients, along with significant prolongation of the time from pain onset to the first medical contact.

**Key words** coronarography, percutaneous coronary intervention, COVID-19

## Introduction

The invasive cardiology department of Zajecar Health center was formed in 2014. As part of regional network of cath labs all over Serbia. Our department treats all the patients with coronary artery disease from Eastern Serbia area, which encompasses two counties, Zajecar and Bor with 4 municipalities each.<sup>1</sup> As a part of STEMI (ST Elevation Myocardial Infarction) network of Republic of Serbia, from 2016 onwards, invasive cardiology department of Zajecar hospital is treating all the patients with acute coronary syndrome (ACS) from Eastern Serbia area, 24/7, 365 days<sup>2</sup>. However, with COVID-19 emerging in Serbia, from March of 2020. a pandemic situation is proclaimed, making the whole health system change its organization, which also affected invasive treatment of patients with ACS. In the opening months of the pandemic, a recommendation was issued to treat the COVID-19 STEMI patients with fibrinolysis, even in PCI capable centers,

and all in order to minimize contact of COVID-19 patient and medical staff and in doing so minimize the possibility of spreading the infection. But soon, this system showed its weakness, so new recommendation emerges to treat COVID-19 patients with ACS in the same way as non-COVID-19 patients. This meant fast reorganization and adaptation of invasive cardiology department of Zajecar hospital in order to ensure functionality with minimal epidemiological risk to the other patients and staff during the treatment of ACS patients from eastern Serbia area, weather being COVID-19 positive or not.

## Methods

We analyzed and compared results from 2019 to 2020. Due to work conditions during the pandemic year which involved anti pandemic measures, also meant adapting the work of invasive cardiology department of zajecar hospital. All the elective program was discontinued in order to prevent further contact of patients with staff and

among themselves and thus prevent spreading the COVID-19 infection. The ACS patients were treated and initially diagnosed in regional hospitals of Eastern Serbia, or Bor and Zajecar counties. At the moment of first contact and STEMI or NSTEMI diagnosis, fast COVID test was also done. Based on this all the patients were divided into COVID-19 positives and negatives. After an optimal medical therapy in accordance to guidelines was given, these patients were transported to our facility. The transport was organized according to the COVID-19 positive or negative division, meaning that all the anti-pandemic measures were taken with the patients. The patients were accompanied by the medical team which consisted of a doctor, medical technician, and a driver, in case of COVID-19 positive patients measures of staff protection were taken as in the "red" zones. In 2020 invasive cardiology department of Zajecar hospital had three trained doctors, specialized and capable of independent work, two doctors were on their residency, and 6 medical technicians trained for cath lab work. Radiology technicians were assigned on a daily basis from our radiology department to the cath lab. Three teams were formed consisting of one invasive cardiology specialist, 2 medical technicians and one radiology technician. Those teams were kept from contacting each other. All the patients were sent to the Cath lab after initial assessment, where the procedures were done. As mentioned before, during the work with COVID-19 positive patients, all the protective measures as in the "red" zones were used. After the procedure, COVID-19 negative patients were placed for further care in the regular ICU, and after initial recovery sent to their origin hospitals, while COVID-19 positive patients were placed in a provisional isolation unit on our cardiology ward, where they were monitored for 24-48 hours. If there was no complications, they were transferred to infectiology ward of Zajecar Health center for further follow up and recovery from COVID-19. This flow pattern enabled us to keep unobstructed STEMI network of Eastern Serbia with minimal risk of spreading the infection to patients and staff. Our department is using a Siemens Axiom Artis X-ray machine for coronary procedures. The procedures were done with right side radial or femoral arterial puncture. An introducer sheath of 6 F and 11cm with dilatator and hemostatic valve was used. For left coronary artery cannulation we used diagnostic catheters TIG II 3.5, JL 3.5 and 4, as well as JR 3.5 and 4 for right coronary artery cannulation. Also guiding catheters were used, EBU 3.5, 3.75, JL 3.5 and 4, JR 3.5 and 4, HS. The visualization of left anterior descending artery (LAD) was done in RAO cranial or PA cranial position of the detector. The circumflex artery was visualized in PA cranial and RAO caudal positions. Visualization of the right coronary artery was done in LAO or PA cranial positions.

## Results

The number of coronary angiographies was 561 in 2019. And 494 in 2020. PCI procedures were 372 or 66% in 2019, and 297 or 60% of all in 2020. Number of stents was 395 or 1 per procedure in 2019. And 409 or 1.3 per procedure in 2020 (Table 1).

We analyzed a ratio of elective to urgent procedures, and there was 170 (45.70%) in 2019, 108 (36.36%) in 2020. ACS procedures were 202 (54.30%) in 2019 and 189 (63.64%) in 2020 (Table 1). Average procedure duration was 12.4 minutes in 2020, and 10.4 minutes in 2020. Average exposure time was 4.1 minutes in 2019, and 3.5 minutes in 2020.

Also, elective vs primary PCI distribution was analyzed in 2020 divided by months. January had a total of 26 PCI, out of which 17 (65,38%) were pPCI in ACS, February 29 and 21 (72,41%) respectively, March 21 and 15 (71.42%), April 11 and all were pPCI, May 22 and 19 (86.36%), June 21 and 13 (61.90%), July 31 and 17 (54.83%), September 36 and 19 (55.55%), October 36 and 19 (52.77%), November 23 and 16 (69.56%), and December 16 and 11 (68.75%) (Figure 1).

In 2019, patients were admitted to hospital on average 222 minutes following pain onset (time to first medical contact), transport to our facility lasted on average 81 minutes, and door to balloon time was 36 minutes. In 2020, time from symptom onset to first medical contact was 302 minutes, transport to our facility took on average 76 minutes, and door to balloon time was 26 minutes.

**Table 1.** Analysis of procedure number, stents, elective and ACS patients, procedure duration and exposure times in 2019 and 2020.

	2019	2020
<b>Coronary angiography</b>	561	494
<b>PCI</b>	372 (66%)	297 (60%)
<b>Stents</b>	395	409
<b>ACS patients</b>	202 (54,30%)	189 (63,64%)
<b>Elective patients</b>	170 (45,70%)	108 (36,36%)
<b>Procedure duration (min)</b>	12,39	10,45
<b>RTG exposure time (min)</b>	4,06	3,47

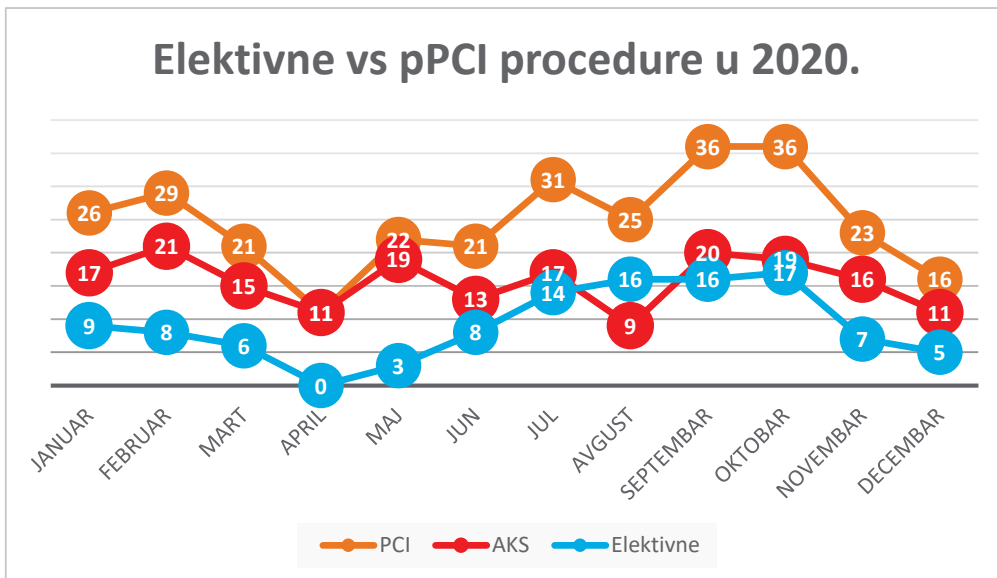
**Table 2.** Time intervals from pain onset to first medical contact (FMC), then to ICU admittance, door to balloon time, in 2019 and 2020.

	Pain-FMC (min)	FMC-ICU (min)	ICU-Balloon (min)
<b>2019.</b>	222	81	36
<b>2020.</b>	302	76	26

## Discussion

Invasive cardiology department in Zajecar is experiencing a constant increase in patient number from eastern Serbia (2). Diagnostic coronary angiography was done in 561 patients in 2019 and 494 in 2020. Out of this number, 66% were treated with PCI and stent implantation in 2019 and 60% in 2020. These results are in line with those in Europe and Great Britain, where out of 3300 diagnostic angiographies per million inhabitants, 1500 were PCI procedures (3,4). In 2020, COVID-19 year, total number of patients decreased by 10% in comparison to 2019. Due to specific system organization in this period, number of elective procedures decreased by 10%, while the same increase was noted for ACS patients.





**Figure 1.** Monthly distribution of elective or pPCI patients in 2020.

Monthly distribution analysis showed that elective program was shrunk in the first half of the year, and ground to a halt in April, when only ACS patients were treated. In second half of 2020. The number of elective patients equaled the number of ACS patients. Due to epidemiological tendencies in Serbia, a second peak of COVID-19 came in December, when we had another drastic decrease of elective patient numbers, but the 24/7 principle is maintained for ACS. Peaks of COVID-19 were characterized by complete halt or drastic reduction in elective program, while all the staff of invasive cardiology was divided into three teams which consisted of invasive cardiologist, two angio technicians, and a radiology technician. Only one team had contact with the patient in order to reduce the risk from infection and thus maintain continuity in cath lab work and ACS patient treatment during the whole of 2020. Because the management of our hospital recognized the importance of keeping alive the STEMI network, invasive cardiology department along with internal diseases ward were excluded from COVID-19 system. Part of our capacities was dedicated to temporary isolation units for patients with ACS treated with PCI, and for elective ones. Separate patient flows were formed for COVID-19 positive and negative patients, of course cardiology treatment was the same, with only difference being in the isolation part. Other centers experiences showed the need for system adaptation according to the epidemiological situation while also keeping the principle of PCI as basis for STEMI, and high risk NSTEMI patients treatment (5,6). The other specificity of 2020 was the change in time intervals, from pain onset to FMC, from FMC to transport to PCI capable facility, and finally in door to balloon time. Analyzing these times established a time from pain onset to FMC as a problem. In 2019 this time was on average 222 minutes, which is in itself long, and all efforts should be made in shortening it by health education and work among people. However, in 2020 fear of physical contact with other people, especially in health care facilities, prolonged this period all the way to 302 minutes. On the other hand, average transport

time got shorter from 81 min in 2019 to 76 in 2020, also door to balloon time shrunk from average of 36 minutes in 2019 to 26 minutes in 2020. The average duration of the procedure itself shrunk from 12,39 minutes in 2019 to 10.45 minutes in 2020. Exposure time also shortened from 4.06 to 3.07 minutes. However, this did not affect the quality of the work, which is represented in number of implanted stents was the same regardless of the procedure number being smaller.

## Conclusions

Invasive cardiology department in Zajecar is organized on 24/7 basis for ACS patient treatment. Quick adaptation and reorganization of work in accordance with epidemiological situation, the same principles were met in 2020. Which meant keeping the continuity of ACS patient treatment in whole of eastern Serbia. The specificity of 2020 was reduction in number of treated patients by 10%, with drastic prolongation of time interval from symptom onset to FMC.

## References

- Jolić A, Mitov V, Adamović D et al.. Indikacije i kontraindikacije za dijagnostičku selektivnu koronarnu angiografiju. Simpozijum interventne kardiologije ZASINK 2015. Timočki Medicinski Glasnik 2015;40 (Suppl 1): 9-14.
- Jolić A., Mitov V., Adamović D, et al. Odeljenje invazivne kardiologije u Zaječaru u periodu 2014-2020. Srce i krvni sudovi 2021;40(3):214-216.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 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). Epub 2014/08/29.
- Hackett D, on behalf of the British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee. How many cath labs do we need? Heart 2003;89(8):827-829.
- Welt FGP, Shah PB., Aronow HD., et al. ACC, SCAI, Cath lab considerations during the COVID 19 pandemic. JACC 2020.03,021.
- Nedeljković M., Mitov V., Nikolić M, et al. Interventional cardiology in Serbia during COVID-pandemic for the period of 2019-2022. Srce i krvni sudovi 2022;41(2):52-55.

## Sažetak

Aleksandar Jolić<sup>1</sup>, Vladimir Mitov<sup>1</sup>, Dragana Adamović<sup>1</sup>, Marko Dimitrijević<sup>1</sup>, Milan Nikolić<sup>1</sup>, Milan A. Nedeljković<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Odeljenje invazivne kardiologije, Zdravstveni centar Zaječar, <sup>2</sup>Klinika za kardiologiju, Univerzitetski Klinički centar Srbije; Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

**Uvod.** Cilj studije je bio da se prikaže organizacija i rad STEMI mreže istočne Srbije tokom 2020. godine i COVID-19 pandemije.

**Metode.** Analizirali smo i uporedili rezultate rada Sale za kateterizaciju u 2019. i 2020. godini. Zbog uslova rada u merama pandemije COVID-19, shodno tome smo prilagodili i rad na našem odeljenju invazivne kardiologije u Zaječaru. Pacijentima sa akutnim koronarnim sindromom (AKS) dijagnostikovani su u regionalnim bolnicama istočne Srbije - Bor i Zaječar. Ovde je urađena inicijalna trijaža, a pacijenti su podeljeni na COVID-19 negativne i pozitivne grupe. Odeljenje invazivne kardiologije zaječarske bolnice formiralo je tri tima za zbrinjavanje ovih pacijenata, a sve su činili specijalisti invazivne kardiologije, 2 medicinska tehničara i jedan radiološki tehničar.

**Rezultati.** Broj koronarografija bio je 561 u 2019. i 494 u 2020. Broj PCI procedura je bio 372 ili 66% u 2019. i 297 ili 60% svih zahvata u 2020. Takođe, analiziran je i broj stentova, tako da je bilo 395 korišćenih ili 1 po zahvatu u 2019. i 409 ili 1,3 po zahvatu u 2020. Izborni zahvati bili su 170 (45,70%) u 2019. i 108 (36,36%) u 2020. Pacijenti sa AKS su činili broj od 202 (54,30%) u 2019. i 189 (63,64%) u 2020. godini. Pacijenti su u 2019. godini primani u bolnicu u proseku 222 min nakon pojave bola (vreme do prvog lekarskog kontakta), transport do naše ustanove je trajao prosečno 81 min, a vreme od vrata do balona 36 min. U 2020. godini vreme do prvog medicinskog kontakta bilo je 302 min, transport do naše ustanove je bio 76 min, a vreme od vrata do balona 26 min.

**Zaključak.** U našem odeljenju smo organizovali 24/7 rad za zbrinjavanje pacijenata sa AKS. Brza adaptacija i reorganizacija našeg rada u skladu sa novonastalim okolnostima i epidemiološkom realnošću omogućila nam je da zadržimo isti nivo usluge za ove pacijente i u 2020. COVID-19 godini. Specifičnost 2020. godine je da je došlo do pada broja lečenih pacijenata za 10%, uz značajno produženje vremena od pojave bola do prvog medicinskog kontakta.

**Ključne reči:** koronarografija, perkutana koronarna intervencija, COVID-19



# TAVI in the lights of new ESC guidelines and randomized clinical trials

Milan A Nedeljkovic<sup>1,2</sup>, Dusan Ruzicic<sup>3</sup>, Vladimir Mitov<sup>4</sup>, Branko Beleslin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>University Clinical Centre of Serbia, Cardiology Clinic, Belgrade, <sup>2</sup>Medical faculty, University of Belgrade, <sup>3</sup>General Hospital Valjevo, department of invasive diagnostics, Valjevo, <sup>4</sup>Health center Zaječar

## Abstract

Aortic stenosis (AS) is the most common valvular disease requiring surgical (SAVR) or transcatheter intervention (TAVI) in Europe and North America. The first TAVI was performed in 2002 in order to find clinical application in a short period of time, and the initial ESC guidelines recommended this procedure in patients with a high risk of SAVR. ESC guidelines for the treatment of valvular diseases from 2021, the decision on the treatment modality of AS is defined by the Heart team, and SAVR is recommended in younger patients with a low risk of surgery (<75 years STS-PROM/EuroScore II<4%), and TAVI is recommended in elderly patients ≥75 years or in patients with high operative risk (STS-PROM/EuroScore II>8%) or in patients not suitable for surgery. On the other hand, large randomized clinical studies (The PARTNER 3, Evolut Low Risk and NOTION studies) showed that TAVI is safe even for patients with a low operative risk (STS-PROM/EuroScore II<4%) and that it is not inferior to SAVR (UK TAVI trial).

## Key words

aortic stenosis, surgical aortic valve replacement (SAVR), transcatheter aortic valve intervention (TAVI)

## Introduction

**A**ortic stenosis (AS) is the most common primary valve lesion requiring surgery (SAVR) or transcatheter intervention (TAVI) in Europe and North America<sup>1,2</sup>. AS prevalence rising rapidly as a consequence of the ageing population<sup>3,4</sup>. In patients with symptomatic severe AS there is unfavorable prognosis with survival rates of only 15–50% in 5 years<sup>5,6</sup>. Surgical valve replacement was the therapy of choice in patients with symptomatic AS, but the mortality after isolated surgical procedures is 1–3% in patients under 70 years, and 4–8% above 70 years<sup>6</sup>. In clinical practice at least 30% of patients with severe symptomatic AS was not undergo surgery for replacement of the aortic valve, due to advanced age, frequent comorbidities and frailty<sup>7</sup>. As an alternative of SAVR transcatheter aortic valve implantation (TAVI) was proposed and initiated in 2002<sup>8</sup>, and achieved in short period clinical acceptance and initially ESC guidelines for valve disease recommended TAVI in high-risk surgical patients<sup>6-8</sup>.

## History facts

The first patient for TAVI (2002) was a dying patient who had all the contraindications for TAVI: he was only 57 years old; the contraction of the heart was poor with 10% ejection fraction, there was a thrombus inside in the left ventricle, and we did not have any femoral access because the arteries were occluded. We had to improvise, with a transeptal approach, coming from the femoral

veins, to implant the valve. The TAVI procedure was finished successfully but four months later patient leg developed gangrene, we had to amputate it and it did not heal. So it was an extra cardiac cause of death

## Evaluation of aortic stenosis

Echocardiography is key to confirming the diagnosis and severity of AS, assessing valve calcification, left ventricle (LV) function and wall thickness, detecting other valve disease or aortic pathology and providing prognostic information<sup>9-11</sup>. Current recommendations for evaluation of AS depend upon measurement of mean pressure gradient, peak transvalvular velocity ( $V_{max}$ ) and valve area<sup>12</sup>. Clinical decision should take account of additional parameters: functional status, stroke volume, LV hypertrophy, LV function, ect. Low flow is arbitrary defined as stroke volume index (SVi) ≤35 ml/m<sup>2</sup>

According to these four broad categories can be defined:

1. High-gradient aortic stenosis [mean gradient > 40 mmHg, peak velocity ≥4.0 m/s, valve area ≤1 cm<sup>2</sup> (or ≤0.6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)]
2. Low-flow, low-gradient aortic stenosis with reduced ejection fraction (mean gradient <40 mmHg, valve area ≤1 cm<sup>2</sup>, LVEF<50%, SVi ≤35 mL/m<sup>2</sup>).
3. Low-flow, low-gradient aortic stenosis with preserved ejection fraction (mean gradient <40 mmHg, valve area ≤1 cm<sup>2</sup>, LVEF≥50%, SVi ≤35 mL/m<sup>2</sup>).
4. Normal-flow, low-gradient aortic stenosis with preserved ejection fraction (mean gradient <40 mmHg,

valve area  $\leq 1$  cm<sup>2</sup>, LVEF  $\geq 50\%$ , SVi  $> 35$  mL/m<sup>2</sup>). These patients usually have only moderate aortic stenosis.

## Management of aortic stenosis according to the ESC guidelines 2021

Use of SAVR and TAVI as complementary treatment options have allowed a substantial increase in the overall number of patients with aortic stenosis undergoing surgical or transcatheter intervention in the past decade<sup>13</sup>. ESC guidelines suggested that RCTs have assessed the two modes of intervention across the spectrum of surgical risk in predominantly elderly patients and a detailed appraisal of the evidence base and it is written that these trials used surgical risk scores to govern patient selection and demonstrate that TAVI is superior to medical therapy in extreme-risk patients (197) and non-inferior to SAVR in high<sup>15-18</sup> and intermediate-risk patients at follow-up extending to 5 years<sup>16-22</sup>. The PARTNER 3 and Evolut Low Risk trials demonstrate that TAVI is non-inferior SAVR in low-risk patients at 2-year follow-up<sup>23-27</sup>. Rates of vascular complications, pacemaker implantation, and paravalvular regurgitation are consistently higher after TAVI, where a severe bleeding, acute kidney injury, and new-onset AF are more frequent after SAVR. Although the likelihood of paravalvular regurgitation has been reduced with newer transcatheter heart valve designs, pacemaker implantation (and new-onset left bundle branch block) may have long-term consequences<sup>28-30</sup> and further refinements are required. Most patients undergoing TAVI have a swift recovery, short hospital stay, and rapidly return to normal activities<sup>30,31</sup>. Despite these benefits, there is wide variation in worldwide access to the procedure as a result of high device costs and differing levels of health care resources<sup>32-34</sup>. In the summary the latest ESC guidelines from 2021. recommend that aortic valve intervention should be performed in Heart valve Centers (IC). The choice between SAVR and TAVI must be based upon careful evaluation of Heart team (IC). SAVR is recommended in younger patients with low risk for surgery ( $< 75$  years STS-PROME/EuroScore II  $< 4\%$ ) (IB), on the other hand TAVI is recommended in older patients  $\geq 75$  years or in patients with high surgery risk (STS-PROME/EuroScore II  $> 8\%$ ) or in patients unsuitable for surgery (IA)<sup>1</sup>.

## TAVI in clinical randomized trials

In the last fourteen years there is 14 RCT for TAVI which include more than 9000 patients. Initially TAVI was recommended for high risk patients. From 2019 there are RCT for TAVI in low and intermediate risk patient. The PARTNER 3<sup>26</sup> and Evolut Low Risk trials<sup>27</sup> demonstrate that TAVI is non-inferior SAVR in low-risk patients at 2-year follow-up. In the Partner 3 trial which include 71 centers, 1000 patients underwent randomization. The mean age of the patients was 73 years, and the mean Society of Thoracic Surgeons risk score was 1.9% (with scores ranging from 0 to 100% and higher scores indicating a greater risk of death within 30 days after the procedure). The Kaplan-Meier estimate of the rate of the

primary composite end point at 1 year was significantly lower in the TAVI group than in the surgery group (8.5% vs. 15.1%; absolute difference, -6.6 percentage points; 95% confidence interval [CI], -10.8 to -2.5;  $P < 0.001$  for noninferiority; hazard ratio, 0.54; 95% CI, 0.37 to 0.79;  $P = 0.001$  for superiority). At 30 days, TAVI resulted in a lower rate of stroke than surgery ( $P = 0.02$ ) and in lower rates of death or stroke ( $P = 0.01$ ) and new-onset atrial fibrillation ( $P < 0.001$ ). TAVI also resulted in a shorter index hospitalization than surgery ( $P < 0.001$ ) and in a lower risk of a poor treatment outcome (death or a low Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire score) at 30 days ( $P < 0.001$ ). There were no significant between-group differences in major vascular complications, new permanent pacemaker insertions, or moderate or severe paravalvular regurgitation. Among patients with severe aortic stenosis who were at low surgical risk, the rate of the composite of death, stroke, or rehospitalization at 1 year was significantly lower with TAVI than with surgery. Importantly, patients in the low-risk trials were predominantly male and relatively elderly (e.g. PARTNER 3: mean age 73.4 years,  $< 70$  years 24%, 70-75 years 36%,  $> 75$  years 40%,  $> 80$  years 13%) whilst those with low-flow aortic stenosis or adverse anatomical characteristics for either procedure (including bicuspid aortic valves or complex coronary disease) were excluded.

In the Evolut Low Risk study which include 1468 patients who underwent randomization, an attempted TAVI or surgical procedure was performed in 1403. The patients' mean age was 74 years. The 24-month estimated incidence of the primary end point (death or disabling stroke at 24 months) was 5.3% in the TAVI group and 6.7% in the surgery group (difference, -1.4 percentage points; 95% Bayesian credible interval for difference, -4.9 to 2.1; posterior probability of noninferiority  $> 0.999$ ). At 30 days, patients who had undergone TAVI, as compared with surgery, had a lower incidence of disabling stroke (0.5% vs. 1.7%), bleeding complications (2.4% vs. 7.5%), acute kidney injury (0.9% vs. 2.8%), and atrial fibrillation (7.7% vs 35.4%) and a higher incidence of moderate or severe aortic regurgitation (3.5% vs. 0.5%) and pacemaker implantation (17.4% vs. 6.1%). At 12 months, patients in the TAVI group had lower aortic-valve gradients than those in the surgery group (8.6 mm Hg vs. 11.2 mm Hg) and larger effective orifice areas (2.3 cm<sup>2</sup> vs. 2.0 cm<sup>2</sup>). Results of this trial suggested that patients with severe aortic stenosis who were at low surgical risk, TAVI with a self-expanding supraannular bioprosthesis was noninferior to surgery with respect to the composite end point of death or disabling stroke at 24 months.

The Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION trial)<sup>19,24</sup> was designed to compare transcatheter aortic valve replacement (TAVI) to surgical aortic valve replacement (SAVR) in patients 70 years or older with isolated severe aortic valve stenosis. The mean age of patients was  $79.1 \pm 4.8$  years and mean STS-PROM score was  $3.0 \pm 1.7\%$ . After 5 years, there were no differences between TAVI and SAVR in the composite outcome (rate of all-cause mortality, stroke, or myocardial infarction at 1 year,  $p = 0.86$ ) or any of its components. TAVI patients

had larger prosthetic valve area (1.7 cm<sup>2</sup> vs. 1.2 cm<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ) with a lower mean transprosthetic gradient (8.2 mm Hg vs. 13.7 mm Hg,  $p < 0.001$ ), both unchanged over time. More TAVI patients had moderate/severe total aortic regurgitation (8.2% vs. 0.0%,  $p < 0.001$ ) and a new pacemaker (43.7% vs. 8.7%,  $p < 0.001$ ). Four patients had prosthetic re-intervention and no difference was found for functional outcomes. NOTION trial demonstrated that there was no statistical difference for major clinical outcomes 5 years after TAVI with a self-expanding prosthesis compared to SAVR. Higher rates of prosthetic regurgitation and pacemaker implantation were seen after TAVI.

The latest published study for TAVI in low risk patients was UK TAVI trial<sup>35</sup>. In this randomized clinical trial conducted at 34 UK centers, 913 patients aged 70 years or older with severe, symptomatic aortic stenosis and moderately increased operative risk due to age or comorbidity were enrolled. The primary outcome was all-cause mortality at 1 year. The primary hypothesis was that TAVI was noninferior to surgery. 913 patients randomized (median age, 81 years [IQR, 78 to 84 years]; 424 [46%] were female; median Society of Thoracic Surgeons mortality risk score, 2.6% [IQR, 2.0% to 3.4%]), 912 (99.9%) completed follow-up and were included in the noninferiority analysis. At 1 year, there were 21 deaths (4.6%) in the TAVI group and 30 deaths (6.6%) in the surgery group, with an adjusted absolute risk difference of -2.0% (1-sided 97.5% CI,  $-\infty$  to 1.2%;  $P < .001$  for noninferiority). Of 30 prespecified secondary outcomes reported herein, 24 showed no significant difference at 1 year. TAVI was associated with significantly shorter postprocedural hospitalization (median of 3 days [IQR, 2 to 5 days] vs 8 days [IQR, 6 to 13 days] in the surgery group). At 1 year, there were significantly fewer major bleeding events after TAVI compared with surgery (7.2% vs 20.2%, respectively; adjusted hazard ratio [HR], 0.33 [95% CI, 0.24 to 0.45]) but significantly more vascular complications (10.3% vs 2.4%; adjusted HR, 4.42 [95% CI, 2.54 to 7.71]), conduction disturbances requiring pacemaker implantation (14.2% vs 7.3%; adjusted HR, 2.05 [95% CI, 1.43 to 2.94]), and mild (38.3% vs 11.7%) or moderate (2.3% vs 0.6%) aortic regurgitation (adjusted odds ratio for mild, moderate, or severe [no instance of severe reported] aortic regurgitation combined vs none, 4.89 [95% CI, 3.08 to 7.75]). This study proved that in patients aged 70 years or older with severe, symptomatic aortic stenosis and moderately increased operative risk, TAVI was noninferior to surgery with respect to all-cause mortality at 1 year.

There is some new potential indication fields for TAVI as it is asymptomatic severe aortic stenosis (RECOVERY, AVATAR, INVOLVED and EARLY TAVR trials) and moderate AS "at risk" (UNLOAD, PROGRESS, EXPAND TAVR II trials).

## TAVI in the Republic of Serbia

From 2014-2022 year in Republic of Serbia 245 TAVI procedures were performed. The first results of TAVI procedures in Serbia was published 2016<sup>5</sup> shown that all interventions were successfully performed without

significant periprocedural complications. Immediate hemodynamic improvement was obtained in all the patients (peak gradient  $94.2 \pm 27.6$  to  $17.6 \pm 5.2$  mmHg,  $p < 0.001$ , mean pressure gradient  $52.8 \pm 14.5$  to  $8.0 \pm 2.1$  mmHg,  $p < 0.001$ ). None of the patients developed heart block, stroke, vascular complication or significant aortic regurgitation. After 6 months, the survival was 100% with New York Heart Association (NYHA) functional improvement in all the patients<sup>5</sup>. These results are encouraging, but new research is necessary considering that in 2022, 174 TAVIs were performed.

## Conclusion

Aortic stenosis is a heterogeneous condition and selection of the most appropriate mode of intervention should be carefully considered by the HeartTeam for all patients, accounting for individual age and estimated life expectancy, comorbidities (including frailty and overall quality of life), anatomical and procedural characteristics, the relative risks of SAVR and TAVI and their long-term outcomes, prosthetic heart valve durability, feasibility of transfemoral TAVI, and local experience and outcome data.

## References

- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;43:561–632.
- Lung B, Delgado V, Rosenhek R, et al. EORP VHD II Investigators. Contemporary presentation and management of valvular heart disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation* 2019;140:1156–1169.
- Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, et al. Global, regional, and national burden of calcific aortic valve and degenerative mitral valve diseases, 1990–2017. *Circulation* 2020;141:1670–1680.
- d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J* 2016;37:3515–3522.
- Nedeljkovic M, Beleslin B, Tesic M, et al. Percutaneous implantation of self-expandable aortic valve in high risk patients with severe aortic stenosis: The first experiences in Serbia. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(2):192–197.
- Pidoto RR, Agliata AM, Bertolini R, et al. A new method of packaging cocaine for international trafficking and implications for the management of cocaine body packers. *J Emerg Med* 2002; 23(2): 149–153.
- McCarron MM, Wood JD. The cocaine 'body packer' syndrome. Diagnosis and treatment. *JAMA* 1983;250(11):1417–1420.
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World drug report 2010. In: Publication Sales. Vienna: United Nations. 2010. No.E.10.XI.13; 83–5. Available from: [http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR\\_2010/World\\_Drug\\_Report\\_2010\\_lo-res.pdf](http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2010/World_Drug_Report_2010_lo-res.pdf).
- Tastet L, Tribouilloy C, Marechaux S, et al. Staging cardiac damage in patients with asymptomatic aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:550–563.
- Prihadi EA, Vollema EM, Ng ACT, et al. Determinants and prognostic implications of left ventricular mechanical dispersion in aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20: 740–748.
- Ilardi F, Marchetta S, Martinez C, et al. Impact of aortic stenosis on layer-specific longitudinal strain: relationship with symptoms and outcome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020; 21:408–416.
- Baumgartner HC, Hung JC-C, Bermejo J, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a

- focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:254-275.
13. Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S, et al. STS-ACC TVT Registry of transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2492-2516.
  14. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-1607.
  15. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, et al. 3-Year outcomes in high-risk patients who underwent surgical or transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2565-2574.
  16. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al, PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-2198.
  17. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al, PARTNER 1 trial investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2477-2484.
  18. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al, Investigators USCC. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370:1790-1798.
  19. Thyregod HG, Steinbruchel DA, Ihlemann N, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2184-2194.
  20. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al, PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609-1620.
  21. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet* 2016;387:2218-2225.
  22. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. SURTAVI Investigators. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376:1321-1331.
  23. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, et al. Five-year outcomes of transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2020;382:799-809.
  24. Thyregod HGH, Ihlemann N, Jorgensen TH, et al. Five-year clinical and echocardiographic outcomes from the Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) randomized clinical trial in lower surgical risk patients. *Circulation* 2019;139:2714-2723.
  25. Siontis GC, Praz F, Pilgrim T, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016;37:3503-3512.
  26. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al, PARTNER 3 Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1695-1705.
  27. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al., Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1706-1715.
  28. Siontis GCM, Overtchouk P, Cahill TJ, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2019;40:3143-3153.
  29. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, et al., PARTNER 3 Investigators. Outcomes 2 years after transcatheter aortic valve replacement in patients at low surgical risk. *J Am Coll Cardiol* 2021;77: 1149-1161.
  30. Tam DY, Hughes A, Wijeyesundera HC, Fremes SE. Cost-effectiveness of self-expandable transcatheter aortic valves in intermediate-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2018;106:676-683.
  31. Baron SJ, Wang K, House JA, et al. Cost-effectiveness of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at intermediate risk. *Circulation* 2019;139:877-888.
  32. Timmis A, Gale CP, Flather M, et al. Cardiovascular disease statistics from the European atlas: inequalities between high- and middle-income member countries of the ESC. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2018;4:13.
  33. Pilgrim T, Windecker S. Expansion of transcatheter aortic valve implantation: new indications and socio-economic considerations. *Eur Heart J* 2018;39:2643-2645.
  34. Barbato E, Noc M, Baumbach A, et al. Mapping interventional cardiology in Europe: the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) Atlas Project. *Eur Heart J* 2020;41:2579-2588.
  35. Toff W, Hildick-Smith D, Kovac J et al., UK TAVI Trial Investigators. Effect of transcatheter aortic valve implantation vs surgical aortic valve replacement on all-cause mortality in patients with aortic stenosis: A randomized clinical trial. *JAMA* 2022;327:1875-1887.

## Sažetak

### TAVI u svjetlu novih ESC preporuka i randomizovanih kliničkih studija

Milan A Nedeljković<sup>1,2</sup>, Dušan Ružičić<sup>3</sup>, Vladimir Mitov<sup>4</sup>, Branko Beleslin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Univerziteti Klinički centar Srbije, Klinika za kardiologiju, Beograd, <sup>2</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, <sup>3</sup>Opšta bolnica Valjevo, Odsjek za invazivnu kardiološku dijagnostiku, Valjevo, <sup>4</sup>Zdravstveni centar Zaječar

Aortna stenoza (AS) je najčešće valvularno oboljenja koje zahteva hiruršku (SAVR) ili transkatetersku intervenciju (TAVI) u Evropi i Severnoj Americi. Prva TAVI urađena je 2002. godine da bi u kratkom vremenskom periodu našla kliničku primenu, a inicijalne ESC preporuke su ovu proceduru preporučivale kod pacijenata sa visokim rizikom za SAVR. ESC preporuke za lečenje valvularnih mana iz 2021. godine odluku o modalitetu lečenja AS definiše Heart team, a SAVR se preporučuje kod mlađih pacijenata sa niskim rizikom od operacije (<75 godina STS-PROM/EuroScore II <4%), a TAVI se preporučuje kod starijih pacijenata ≥75 godina ili kod pacijenata sa visokim operativnim rizikom (STS-PROM/EuroScore II >8%) ili kod pacijenata koji nisu pogodni za operaciju. Sa druge strane velike randomizovane kliničke studije (The PARTNER 3, Evolut Low Risk and NOTION studije) pokazale su da je TAVI bezbedna i za pacijente sa niskim operativnim rizikom (STS-PROM/EuroScore II <4%) i da je ne inferiona u odnosu na SAVR (UK TAVI trial).

**Ključne reči:** aortna stenoza, hirurška zamena aortne valvule (SAVR), transkateterska zamena aortne valvule (TAVI)

# An update on the use of drug coated balloons in clinical practice - results from the most recent studies

Florin-Leontin Lazar<sup>1</sup>, Horea-Laurentiu Onea<sup>1</sup>, Bernardo Cortese<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical Clinic Number 1, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania,

<sup>2</sup>Fondazione Ricerca e Innovazione Cardiovascolare, Milano, Italy

## Abstract

The role of drug coated balloons (DCB) for the treatment of in stent restenosis have been acknowledged by International Guidelines and robust data demonstrated their good performance for small vessels disease as well. Important trials have now also reported encouraging long-term results in this scenario and it is fair to assume that in the proximal future, this strategy might become the gold standard for small vessels disease as well.

With new evidence to support their feasibility in other complex lesions, such as bifurcations or diffuse coronary disease, large randomized clinical trials are awaited to investigate their safety and efficacy, as these devices could improve long-term outcomes, especially in current era frail patients.

The aim of the current paper is to review the most recent data regarding the use of DCB, including the mid- and long-term follow-up reports on the safety and efficacy of this novel strategy.

## Key words

drug coated balloons, drug-eluting stents, complex coronary lesions

## Introduction

**D**rug coated balloons (DCB) have emerged as a valid alternative for drug eluting stents (DES) implantation for in-stent restenosis (ISR), for which, the latest European Guidelines have granted a class I indication<sup>1</sup>. With solid evidence regarding their safety and efficacy for the treatment of de novo small vessels disease (SVD)<sup>2-4</sup>, a tremendous effort has been made to investigate their still unclear role in a wide spectrum of different other scenarios, such as large vessels<sup>5</sup>, bifurcations<sup>6</sup> or diffuse coronary disease<sup>7</sup>, with promising results being published.

As the complexity of lesions and patients is continuously increasing it is now clear that a safe alternative for DES is needed, as this strategy is still limited by long-term complications, mainly in-stent restenosis and stent thrombosis<sup>8</sup>. In this context, DCB could provide improved outcomes, as no metal is needed, while the anti proliferative drug is homogeneously transferred to the vessel wall<sup>9</sup>.

Despite improved outcomes with new generation DES<sup>10</sup>, ISR and ST are still frequently encountered in patients with SVD, diabetes or prior coronary artery by-pass grafting<sup>11</sup>, stent undersizing and underexpansion, stent malapposition, significant edge dissection, stent diameter and total stent length being the most important classical predictions for long-term complications<sup>12</sup>. Recently, the history of chronic obstructive pulmonary disease, higher levels of remnant cholesterol and LDL-C, higher neutrophil/lymphocyte ratio or monocytes have

been suggested to predict stent failure in complex lesions<sup>13</sup>. What is more, the need for triple anti-thrombotic therapy in patients requiring oral anticoagulation is a major risk factor for bleedings, which has been demonstrated to independently increase mortality<sup>14</sup>.

## A) Angiographic indications

### 1. In-stent restenosis

Although most of the data on DCB's performance arise from studies on ISR, more head-to-head comparisons between DCB and DES have been conducted. As a consequence, some contradictory results have recently been published: the PREVAIL study<sup>15</sup> reported favourable angiographic (late lumen loss- LLL-) and low rates of revascularization and safety events through 6 months and one year, respectively, while Giacoppo et al<sup>16</sup> found repeated everolimus DES implantation to be more efficient than DES in reducing the TLR for patients with coronary DES-ISR at long-term follow-up.

What is more, several other recent studies focused on identifying new angiographic predictors for treatment failure in ISR and, as a result, low post-procedural quantitative flow ratio<sup>17</sup> and the presence of in-stent calcified nodule lesions at OCT<sup>18</sup> were found to independently predict adverse events.

### 2. De-novo small vessels

Not further than 2 years ago, three major trials which investigated the role of DCB in SVD reported no signifi-

cant differences in target lesion failure (TLF) or target lesion revascularization (TLR) rates between DCB and DES at two year follow-up<sup>19</sup>, as well as similar rates of major adverse cardiac events (MACE) and all-cause death at three-years follow-up<sup>20</sup>, while PICCOLETO II trial showed the superiority of DCB versus DES in terms of LLL, with comparable clinical outcome at 12 months<sup>21</sup>. These encouraging results were consistent even after longer follow-up as reported during this year's TCT. Therefore, Shao-Liang Chen presented the 5 year follow-up for the RESTORE SVD trial, showing similar TLF rates (8.0 vs 7.3%;  $p=0.85$ ) and clinical outcomes between the two groups. Moreover, Dr. Cortese reported a significant reduction in abrupt vessel closure and MACE in the DCB arm vs everolimus DES arm in the PICCOLETO II trial, but these results should be analyzed by taking into consideration the relatively small number of patients and the lack of a class effect for DCBs. In a similar note, the BASKET-SMALL 2 trial investigators conducted multiple sub-studies, with recent optimistic data being reported: efficacy and safety of DCB are similar irrespective of vessel size, with a trend towards a more pronounced beneficial effect of DCB over paclitaxel-eluting stents (PES) regarding target vessel revascularization (TVR), nonfatal myocardial infarction (MI) and MACE in very small coronary arteries<sup>22</sup>; the long-term efficacy and safety of DCB was similar in patients with and without chronic kidney disease (CKD), with significantly fewer major bleeding events in the DCB group<sup>23</sup>.

### 3. De-novo large vessels

Following the optimistic results from initial studies on large vessels<sup>5</sup>, a recent trial enrolled 288 consecutive patients with reference vessel diameter between 2.25 and 4.0 mm and reported low nine-month LLL ( $-0.19 \pm 0.49$  mm with the DCB versus  $0.03 \pm 0.64$  mm with the DES ( $p=0.019$ )), as well as non-inferior clinical outcomes<sup>24</sup>. The stent-less strategy also appeared to be safe and efficient in another smaller study, as the authors found low TLF, TLR and TVR rates of 4.2%, 3.4% and 4.2% in 119 enrolled patients, after two years of follow-up<sup>25</sup>. As large trials are still lacking on large vessels, it is reasonable to expect future satisfactory results of DCB especially for ostial lesions, where this strategy could spare patients from multiple stents implantation and complex 2-stent strategy. As a starting point, two recent studies<sup>26,27</sup> have tested this hypothesis and reported non-inferior outcomes (TLR, post-interventional lumen gain and LLL) in patients with ostial coronary lesions (27.3% ISR and 72.7% de-novo) treated with DCB<sup>26</sup>, as well as 12 months MACE rates<sup>27</sup>.

### 4. Bifurcations

With the aim of avoiding stent implantation in the side branch, a hybrid strategy using a DES for the main vessel and a DCB for the side branch was proved to be superior to plain-old balloon angioplasty in side branch treatment in terms of LLL and MACE in a recent meta-analysis<sup>6</sup>. The effect was similar when compared to a two-stent strategy in the case of the left main bifurcation, as Liu et

al reported improved LLL with DCB use both at the side branch ostium ( $-0.17$  vs.  $0.43$  mm;  $p<0.001$ ) and at the proximal main branch ( $0.09$  vs.  $0.17$  mm;  $p=0.037$ )<sup>28</sup>. Moreover, in another study investigating the performance of DCB in the main vessel of bifurcation lesions, at 12-month follow-up TLR and restenosis were low (3.1% and 2.3%), as well as target vessel failure (TVF), suggesting their feasibility for this scenario as well<sup>29</sup>.

### 5. Diffuse coronary artery disease

As long metal implants are associated with high rates of TVF<sup>7</sup> it fair to assume that reducing the total stent length by using DCB could be an effective strategy for improving long term outcomes. This hypothesis is now reinforced by scientific data, as the use of DCB alone or as part of a hybrid strategy outperformed DES in terms of LLL ( $0.06 \pm 0.61$  vs.  $0.41 \pm 0.64$  mm;  $p<0.001$ ) in a recently published study<sup>30</sup>. What is more, DCB was non-inferior to DES in terms of TLR (7.3 vs. 8.3%;  $p=0.63$ ) and MACE (11.3 vs. 13.7%,  $p=0.32$ )<sup>30</sup>.

During recent EuroPCR 2022, the results of the HYPER pilot study were presented. The study investigated the feasibility, safety and efficacy of a hybrid DES/DCB approach for the treatment of de-novo diffuse coronary artery disease, defined by lesions longer than 28 mm (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03939468). No thrombosis was reported in the treated segments, while device-oriented composite endpoints had a rate of only 3.7% at 12 months follow-up, with a further similar ongoing study, HYPER II, being awaited to validate these results in more than 500 patients.

As this complex subset of lesions has become part of the routine practice and the results obtained with railways of stents are still unsatisfactory, the need for large randomised clinical trials is urgent, as DCB might have the ability to overcome the current era DES.

## B) Clinical indications

### 1. Diabetes mellitus

The most important implication of diabetes in patients with coronary artery disease is represented by the diffuse negative remodeling process that usually affects long segments and especially smaller vessels<sup>31</sup>. Current era DES have demonstrated their limitations in this setting, as clinical and angiographic adverse events are higher in diabetic patients<sup>32</sup>, therefore, a stent-less approach is of great interest in this scenario.

The performance of DCB was satisfactory in diabetic patients from a clinical point of view (MACE cardiac death and myocardial infarction rates) in a recent prospective study, which enrolled 578 with DM and 578 without DM with similar propensity scores<sup>33</sup>. However, when compared with non-diabetic patients, TLF and TLR rates were (unsurprisingly) higher (2.77% vs. 5.36%; OR, 1.991; 95% CI, 1.077 to 3.681;  $P = 0.025$  and 1.90% vs. 4.15%; OR, 2.233; 95% CI, 1.083 to 4.602;  $P = 0.026$ ). Similar results were found in another study enrolling 1198 patients with small vessel disease treated with a DCB-only strategy<sup>34</sup>. In this study, DM was an indepen-



dent predictor of TLF and TLR, but without a significant influence on hard clinical end-points within 12 months from the index angioplasty.

While large studies in which a “leave nothing behind strategy” is compared to traditional stenting are not available, a recent subgroup analysis including 252 diabetic patients of the pivotal BASKET-SMALL 2 trial was published<sup>35</sup>. Paclitaxel-coated balloons (PCB) outperformed DES (both first- and second-generation) after 3 years of follow-up in terms of TVR (9.1% vs. 15.0%;  $p=0.036$ ), without any significant impact on clinical outcomes (MACE (19.3% vs 22.2%;  $p=0.51$ ), cardiac death (8.8% vs 5.9%;  $p=0.16$ ) or nonfatal MI (7.1% vs 9.8%;  $p=0.24$ )).

Although outcomes in diabetic patients were not a pre-specified end-point, other important studies included a large proportion of diabetic patients and in these studies, DCB use was associated with favourable outcomes<sup>4,36</sup>. For example, the EASTBOURNE registry included 41% diabetic PATIENTS<sup>36</sup>, while PICCOLETO II included 38% diabetic patients and in this study DCB was superior to DES from an angiographic point of view, without any significant differences regarding MACE between the two groups<sup>4</sup>.

## 6. High bleeding risk

DES implantation imposes a mandatory dual antiplatelet therapy (DAPT) regimen of variable duration, which significantly increases the bleeding risk and furthermore, mortality<sup>1,14</sup>. As several studies demonstrated the safety of a shorter DAPT regimen after DCB use and even good one-year results and no acute vessel closure with mono therapy<sup>37,38</sup>, this strategy has become of particular interest in the setting of high-bleeding (HBR) risk patients. BASKET-SMALL 2 trial included 155 HBR patients and a recent sub-analysis of this group was published<sup>39</sup>. The 3 years follow-up investigated the role of DCB in this frail population in head-to-head comparison with DES. The primary endpoint MACE, defined as a composite of cardiac death, nonfatal MI, and TVR, whereas the secondary end-points included the single components of the primary end-point, all-cause death, ST and major bleeding. These patients had higher mortality rates at three years (HR, 3.09;  $p<0.001$ ), irrespectively of the treatment strategy. However, when compared to DES, DCB showed similar rates of major bleedings in HBR patients (4.5% versus 3.4%) and lower rates in non-HBR patients (0.9% versus 3.8%).

The safety and efficacy of DCB in elderly patients, which are most likely to have a HBR, was also investigated by Sella et al in a cohort of 446 patients with CAD treated with DCB divided into two groups based on age criteria<sup>40</sup>. No significant differences between the groups in terms of MACE and cardiac death were reported at mid- and long-term follow-up, thus highlighting the feasibility of this strategy, which safely allows a reduction of the DAPT regimen.

However, as appealing as it may seem, this clinical scenario is lacking large randomised trials to confirm the good performance of DCB in terms of bleeding and hard

clinical events and in the context of the continuously increasing number of frail patients with multiple comorbidities, this studies are of vital importance.

## 7. Acute coronary syndromes

The efficacy of DCB was investigated in both STEMI and NSTEMI patients in several small trials and meta-analysis. In a prospective study, Wang Z et al<sup>41</sup> found similar rates of nine-month MACE and LLL ( $0.24\pm 0.39$  mm vs.  $0.31\pm 0.38$  mm;  $p=0.21$ ), while the REVELATION trial<sup>42</sup> reported consistent results after two years-follow up, as MACE (a composite of death, recurrent MI, TLR) was similar between the DCB and DES groups at two year follow-up (5.4% vs. 1.9%;  $p=0.34$ ). Furthermore, a recent sub analysis of the BASKET SMALL 2 trial investigated the role of DCB in 214 patients with acute coronary syndromes and while at one year there were lower rates of cardiac death (HR, 0.66 [95% CI, 0.15–2.95]) and MI (HR, 0.00 [95% CI, 0.00–0.32]) in the DCB group, at three years of follow-up the differences disappeared<sup>43</sup>. The PEARL registry prospectively included 513 patients, of whom 131 had de-novo SVD treated with a new-generation PCB, in the setting of ACS in more than half of the cases. At two years of follow-up there was an acceptable rate of MACE given this critical context (9.7%) and a low incidence of TLF (2.9%). What’s more, ACS presentation tended to be associated with higher MACE (HR, 1.59;  $p=0.07$ )<sup>44</sup>.

Further confirmations of the efficacy of a stent-less strategy were brought by a meta-analysis conducted by Li QY et al, which reported lower LLL in the DCB group when compared to DES in a population of both STEMI and NSTEMI patients<sup>45</sup>, with good clinical performance as well (MACE rate, RR, 0.85;  $p=0.66$ ).

However encouraging, these data should be analysed in the light of the multiple studies limitations, such as small number of patients, lack of randomisation and long-term follow-up.

### DCB – new data

Most of the available data on the performance of DCBs are coming from studies using paclitaxel coated balloons (PCB). However, as a class effect has not been proven, new devices using sirolimus as the coating drug have been developed and their performance has been tested in several studies.

Dr. Cortese presented during EUROPCR 2022 the latest results of the ongoing EASTBOURNE registry<sup>36</sup>, in which a sirolimus coated balloon (SCB) (Magic Touch SCB (Concept Medical, India)) was used. The primary endpoint of TLR was reported to be 6% in the enrolled population, with a high variability between in-stent restenosis patients and de novo lesions. The other endpoints like MACE and bleedings were also very low.

During TCT 2022 the final 3-year follow up of the PICCOLETO II study was presented, showing a reduction in MACE with a paclitaxel-coated balloon vs EES in small coronary vessels ( $p=0.046$ ) (B. Cortese, late breaking clinical innovation, TCT 2022).

Recently, Ahmad WAW et al published the results of the first-in-human direct comparison of a novel SCB (Se-Quent SCB, B. Braun Melsungen; 4  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ) with a PCB (SeQuent Please, B. Braun Melsungen; 3  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ) in 70 randomised patients with coronary de novo lesions<sup>46</sup>. With similar LLL at 6 months follow-up, the study met the predefined non inferiority margin of 0.35mm. However, further trials are needed to validate these results, as the study had several limitations.

## Conclusions

Drug coating balloons have been demonstrated to be a valuable alternative for stent implantation in patients with SVD or ISR. Recently published data not only validate their good performance in these settings, but are also suggesting their future role for the treatment of de novo coronary lesions, bifurcations, diffuse artery disease, diabetic patients, acute coronary syndromes or HBR patients. New larger studies are however needed to disperse the fog on the still unclear role of DCB in these scenarios.

Funding: nothing to acknowledge

Conflict of interest: all authors declare that they have no conflict of interest.

## References

1. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40(2):87–165.
2. Tang Y, Qiao S, Su X, et al. Drug-coated balloon versus drug-eluting stent for small-vessel disease: The RESTORE SVD China Randomized Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11(23):2381–2392.
3. Jeger RV, Farah A, Ohlow M-A, et al. Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): an open-label randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2018;392(10150):849–856.
4. Cortese B, di Palma G, Guimaraes MG, et al. Drug-coated balloon versus drug-eluting stent for small coronary vessel disease: PIC-COLETO II randomized clinical trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13(24):2840–2849.
5. Uskela S, Kärrkäinen JM, Eränen J, et al. Percutaneous coronary intervention with drug-coated balloon-only strategy in stable coronary artery disease and in acute coronary syndromes: An all-comers registry study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019 31;93(5).
6. Zheng Y, Li J, Wang L, et al. Effect of drug-coated balloon in side branch protection for de novo coronary bifurcation lesions: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2021 14;8:758560.
7. Costopoulos C, Latib A, Naganuma T, et al. The role of drug-eluting balloons alone or in combination with drug-eluting stents in the treatment of de novo diffuse coronary disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6(11):1153–1159.
8. von Birgelen C, van der Heijden LC, Basalus MWZ, et al. Five-year outcome after implantation of zotarolimus- and everolimus-eluting stents in randomized trial participants and nonenrolled eligible patients. *JAMA Cardiol* 2017;2(3):268–276.
9. Patel S, Svermova T, Burke-Gaffney AB-G, Bogle RG. Drug-eluting balloons with provisional bail-out or adjunctive stenting in de novo coronary artery lesions—a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018;8(2):121–136.
10. Tada T, Byrne RA, Simunovic I, et al. Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: results from a registry of 18,334 patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:1267–1274.
11. Cassese S, Byrne RA, Tada T, et al. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart* 2014;100(2):153–159.
12. van Werkum JW, Heestermaas AA, Zomer AC, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(16):1399–1409.
13. Luo Y, Tan N, Zhao J, Li Y. A nomogram for predicting in-stent restenosis risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A population-based analysis. *Int J Gen Med* 2022;15:2451–2461.
14. Palmerini T, Bacchi Reggiani L, et al. Bleeding-related deaths in relation to the duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(16):2011–2022.
15. Latib A, Agostoni P, Dens J, et al; PREVAIL Study Investigators. Paclitaxel drug-coated balloon for the treatment of de novo small-vessel and restenotic coronary artery lesions: 12-month results of the prospective, multicenter, single-arm PREVAIL study. *J Invasive Cardiol* 2021;33(11):E863–E869.
16. Giacoppo D, Alfonso F, Xu B, et al. Drug-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stent implantation in patients with coronary stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(21):2664–2678.
17. Liu L, Ding F, Gutiérrez-Chico JL, et al. Prognostic value of post-procedural  $\mu\text{QFR}$  for drug-coated balloons in the treatment of in-stent restenosis. *Cardiol J* 2021;
18. Masuda H, Kuramitsu S, Ito T, et al. Outcomes of paclitaxel-coated balloon angioplasty for in-stent calcified nodule: An optical coherence tomography study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2022;
19. Tian J, Tang YD, Qiao S, et al; RESTORE SVD China Investigators. Two-year follow-up of a randomized multicenter study comparing a drug-coated balloon with a drug-eluting stent in native small coronary vessels: The RESTORE Small Vessel Disease China trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020;95 Suppl 1:587–597.
20. Jeger RV, Farah A, Ohlow MA, et al; BASKET-SMALL 2 Investigators. Long-term efficacy and safety of drug-coated balloons versus drug-eluting stents for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): 3-year follow-up of a randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2020;396(10261):1504–1510.
21. Cortese B, di Palma G, Guimaraes MG, et al. Drug-coated balloon versus drug-eluting stent for small coronary vessel disease: PIC-COLETO II randomized clinical trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13(24):2840–2849.
22. Farah A, Elgarhy M, Ohlow MA et al. Efficacy and safety of drug-coated balloons according to coronary vessel size. A report from the BASKET-SMALL 2 trial. *Postepy Kardiol Interwencyjne* 2022;18(2):122–130.
23. Mahfoud F, Farah A, Ohlow MA et al. Drug-coated balloons for small coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis of the BASKET-SMALL 2 trial. *Clin Res Cardiol* 2022;111(7):806–815.
24. Yu X, Wang X, Ji F, et al. A non-inferiority, randomized clinical trial comparing paclitaxel-coated balloon versus new-generation drug-eluting stents on angiographic outcomes for coronary de novo lesions. *Cardiovasc Drugs Ther* 2022;36(4):655–664.
25. Hu FW, Chang S, Li Q, et al. Long-term clinical outcomes after percutaneous coronary intervention with drug-coated balloon-only strategy in *de novo* lesions of large coronary arteries. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:882303.
26. Zhang W, Ji F, Yu X, Yang C, Wang X. Retrospective study of treatment with a drug-coated balloon alone is beneficial for ostial coronary lesions. *J Thorac Dis* 2022;14(4):1203–1211.
27. Li C, Ding X, Wang L et al. Feasibility and safety of drug-coated balloon-only angioplasty for de novo ostial lesions of the left anterior descending artery: Two-center retrospective study. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:874394.
28. Liu H, Tao H, Han X, et al. Improved outcomes of combined main branch stenting and side branch drug-coated balloon versus two-stent strategy in patients with left main bifurcation lesions. *J Interv Cardiol* 2022;2022:8250057. doi: 10.1155/2022/8250057
29. Kitani S, Igarashi Y, Tsuchikane E, et al. Efficacy of drug-coated balloon angioplasty after directional coronary atherectomy for coronary bifurcation lesions (DCA/DCB registry). *Catheter Cardiovasc Interv* 2021;97(5):E614–E623. doi: 10.1002/ccd.29185
30. Yang X, Lu W, Pan L, et al. Long-term outcomes of drug-coated balloons in patients with diffuse coronary lesions. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:935263.

31. Jiménez-Quevedo P, Suzuki N, Corros C, et al. Vessel shrinkage as a sign of atherosclerosis progression in type 2 diabetes: a serial intravascular ultrasound analysis. *Diabetes* 2009;58(1):209-14.
32. Mehran R, Dangas GD, Kobayashi Y, et al. Short- and long-term results after multivessel stenting in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(8):1348-1354.
33. Pan L, Lu W, Han Z, et al. Clinical outcomes of drug-coated balloon in coronary patients with and without diabetes mellitus: A multicenter, propensity score study. *J Diabetes Res* 2021;2021: 5495219.
34. Benjamin BK, Lu W, Han Z, et al. Drug-coated balloon-only angioplasty outcomes in diabetic and nondiabetic patients with de novo small coronary vessels disease. *J Interv Cardiol* 2021; 2021:2632343.
35. Wöhrle J, Scheller B, Seeger J, et al; BASKET-SMALL 2 Investigators. Impact of diabetes on outcome with drug-coated balloons versus drug-eluting sStents: The BASKET-SMALL 2 Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14(16):1789-1798.
36. Cortese B, Testa L, Di Palma G, et al. Clinical performance of a novel sirolimus-coated balloon in coronary artery disease: EASTBOURNE registry. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2021;22(2): 94-100.
37. Zhang Y, Zhang X, Dong Q, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-coated balloon. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:762391.
38. Cortese B, D'Ascenzo F, Fetiveau R, et al. Treatment of coronary artery disease with a new-generation drug-coated balloon: final results of the Italian Elutax SV rEgistry-DCB-RISE. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2018;19(5):247-252.
39. Scheller B, Rissanen TT, Farah A, et al; BASKET-SMALL 2 Investigators. Drug-coated balloon for small coronary Artery disease in patients with and without high-bleeding risk in the BASKET-SMALL 2 Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2022;15(4):e011569.
40. Sella G, Gandelman G, Tuvali O, et al. Utilization of drug-coated balloons for the treatment of coronary lesions in the elderly population. *J Clin Med* 2022;11(9):2616.
41. Wang Z, Yin Y, Li J, et al. New ultrasound-controlled paclitaxel releasing balloon vs. asymmetric drug-eluting stent in primary ST-segment elevation myocardial infarction - a prospective randomized trial. *Circ J* 2022;86(4):642-650.
42. Niehe SR, Vos NS, Van Der Schaaf RJ, et al. Two-year clinical outcomes of the REVELATION study: Sustained safety and feasibility of paclitaxel-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stent in acute myocardial infarction. *J Invasive Cardiol* 2022; 34(1):E39-E42.
43. Mangner N, Farah A, Ohlow MA, et al; BASKET-SMALL 2 Investigators. Safety and efficacy of drug-coated balloons versus drug-eluting stents in acute coronary syndromes: A prespecified analysis of BASKET-SMALL 2. *Circ Cardiovasc Interv* 2022;15(2): e011325.
44. Vlieger S, Cheng JM, Oemrawsingh et al. Clinical performance of a paclitaxel drug-coated balloon in real-world percutaneous coronary intervention practice: The PEARL registry. *J Invasive Cardiol* 2022;34(6):E462-E468.
45. Li QY, Chang MY, Wang XY, et al. Efficacy and safety of drug-coated balloon in the treatment of acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2022; 12(1):6552.
46. Ahmad WAW, Nuruddin AA, Abdul Kader MASK, et al. Treatment of coronary de novo lesions by a sirolimus- or paclitaxel-coated balloon. *JACC Cardiovasc Interv* 2022;15(7):770-779.

## Sažetak

### **Savremeni pregled upotrebe balona obloženih lekovima u kliničkoj praksi – rezultati skorašnjih studija**

Florin-Leontin Lazar<sup>1</sup>, Horea-Laurentiu Onea<sup>1</sup>, Bernardo Cortese<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical Clinic Number 1, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Rumunija, <sup>2</sup>Fondazione Ricerca e Innovazione Cardiovascolare, Milano, Italija

*Uloga balona obloženih lekovima (DCB) u lečenju restenoze stenta je priznata međunarodnim smernicama, a čvrsti podaci su pokazali njihov dobar učinak i kod bolesti malih krvnih sudova. Ispitivanja su takođe objavila ohrabrujuće dugoročne rezultate i može se pretpostaviti da bi u bliskoj budućnosti ova strategija mogla postati i zlatni standard za bolesti malih krvnih sudova.*

*Sa novim dokazima koji podržavaju njihovu izvodljivost i u drugim složenijim lezijama, kao što su bifurkacije ili difuzna koronarna bolest, čekaju se rezultati velikih randomizovanih kliničkih studija kako bi se ispitala njihova bezbednost i efikasnost, jer bi ova sredstva mogla da poboljšaju dugoročne ishode, posebno kod "krhkih" pacijenata. Cilj ovog rada je da savremeni pregled najnovijih podataka u vezi sa upotrebom DCB-a, uključujući srednjoročne i dugoročne ishode o bezbednosti i efikasnosti ove nove strategije.*

**Ključne reči:** baloni obloženi lekovima, stentovi koji oslobađaju lek, kompleksne koronarne lezije

# Glavne poruke preporuka za prevenciju kardiovaskularnih bolesti evropskog udruženja kardiologa 2021

Dejan Petrovic

Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu; Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja", Niš

## Sažetak

U najnovijim preporukama za prevenciju kardiovaskularnih bolesti (KVB) ističe se individualni pristup svakom pacijentu i primena personalizovane terapije. Nakon toga, primenjuju se individualne mere i opšte mere jedne zajednice. Za prevenciju kardiovaskularnih bolesti jako je bitno da li je pacijent naizgled zdrav ili ima dokazanu kardiovaskularnu bolest. Vršiti se procena kardiovaskularnog rizika svake osobe na nizak, umeren, visok ili veoma visok KV rizik. Kod naizgled zdravih ljudi koji imaju manje od 70 godina bez utvrđenog kardiovaskularnog oboljenja, dijabetes mellitusa, familijarne hiperholesterolemije ili neregulisanog krvnog pritiska za procenu 10-godišnjeg kardiovaskularnog rizika preporučuje se SCORE2, kod iste grupe ljudi, koji imaju 70 ili više godina za procenu 10-godišnjeg rizika od KVB preporučuje se SCORE2-OP. Važan je stepenast pristup u stratifikaciji rizika i lečenju. U prvom stepenu neophodna je prevencija na svim nivoima, a u drugom stepenu nakon procene KV rizika i prisutnih komorbiditeta postavljaju se ultimativni preventivni ciljevi kojih se treba držati.

**Ključne reči** prevencija kardiovaskularnih bolesti, ESC preporuke, kardiovaskularni rizik

Dana 30.08.2021. godine izašle su najnovije preporuke za prevenciju kardiovaskularnih bolesti (KVB) evropskog udruženja kardiologa. U njima se posebno ističe individualni pristup svakom pacijentu i terapija koja mora biti personalizovana. Nakon toga, primenjuju se individualne mere i opšte mere jedne zajednice. Za prevenciju kardiovaskularnih bolesti jako je bitno da li je pacijent naizgled zdrav ili ima dokazanu kardiovaskularnu bolest. Neophodna je procena kardiovaskularnog rizika svake osobe na nizak, umeren, visok ili veoma visok KV rizik. Kod naizgled zdravih osoba za procenu 10-godišnjeg kardiovaskularnog rizika preporučuje se SCORE2. Godine starosti i prateći komorbiditeti su veoma značajni za procenu rizika. Kod naizgled zdravih ljudi koji imaju manje od 70 godina bez utvrđenog kardiovaskularnog oboljenja, dijabetes mellitusa, familijarne hiperholesterolemije ili neregulisanog krvnog pritiska za procenu 10-godišnjeg rizika fatalne i nefatalne KVB preporučuje se SCORE2. Kod iste grupe ljudi, koji imaju 70 ili više godina za procenu 10-godišnjeg rizika od KVB preporučuje se SCORE2-OP. Kod pacijenata koji imaju potvrđenu aterosklerotsku KVB vrši se procena rezidualnog kardiovaskularnog rizika. Potrebna je procena prisustva pojedinih rizičnih stanja kao što su dijabetes mellitus, hronična bolest bubrega, ili familijarne hiperholesterolemije kao i različitih komorbiditeta (kancer, hronična obstruktivna bolest pluća, zapaljenska bolest, mentalni poremećaj). Osobe koje imaju potvrđenu koronarnu bolest i/ili dijabetes mellitus, i/ili umerenu do tešku bubrežnu bolest, i/ili familijarnu hiperholesterolemiju ili neregulisanu vrednost krvnog pritiska spadaju u grupu visokog ili vrlo visokog kardiovaskularnog rizika.

Sve zemlje sveta, na osnovu nivoa kardiovaskularnog mortaliteta podeljene su na zemlje sa niskim, umerenim, visokim i veoma visokim kardiovaskularnim rizikom. Republika Srbija, zemlje Istočne Evrope i Severne Afrike uglavnom spadaju u grupu zemalja sa veoma visokim rizikom za KVB.

SCORE2 i SCORE2-OP tablice za procenu kardiovaskularnog rizika se razlikuju za zemlje sa niskim, umerenim, visokim i veoma visokim kardiovaskularnim rizikom. SCORE2 i SCORE2-OP uz pol, godine starosti, pušenje, visinu sistolnog krvnog pritiska, uključuju i vrednost NON-HDL holesterola koji predstavlja razliku ukupnog i HDL holesterola. Na taj način ističe se protektivni efekat HDL holesterola. Povišen 10-godišnji kardiovaskularni rizik udružen je i sa godinama pacijenata što znači da stariji bolesnici imaju veoma visok kardiovaskularni rizik. Kada se analizira SCORE2 i SCORE2-OP za zemlje sa veoma visokim kardiovaskularnim rizikom uočava se da su svi naizgled zdravi ljudi koji imaju 55 ili više godina na veoma visokom kardiovaskularnom riziku.

Individualne mere uključuju maksimalnu redukciju sedatarnog načina života jer je i minimalna fizička aktivnost korisna, primeniti mediteranski ili njemu sličan tip ishrane, redukciju unosa alkohola i obavezan prekid pušenja. Svim odraslim osobama preporučuje se najmanje 150-300 minuta nedeljno umerene fizičke aktivnosti ili 75-150 minuta intenzivnije aerobne fizičke aktivnosti. Osobama koje ne mogu da imaju 150 minuta nedeljno umerenu fizičku aktivnost preporučuje se bilo kakva i najmanja fizička aktivnost. Uz aerobnu fizičku aktivnost preporučuju se i dva puta nedeljno i teže vežbe istezanja ili otpora.

Za pacijente koji imaju potvrđenu koronarnu bolest postavljaju se ultimativni cilj sniženja LDL holesterola <1.4 mmol/L i sniženje za ≥50% u odnosu na bazalnu vrednost. Za pacijente sa dijabetes mellitusom tipa 2 i veoma visokom kardiovaskularnim rizikom, takođe se preporučuje intenzivno sniženje lipida sa vrednostima LDL holesterola <1.4 mmol/L i sniženje za ≥50% LDL holesterola u odnosu na bazalnu vrednost. Za pacijente sa dijabetes mellitusom tipa 2 koji su stariji od 40 godina i visokim kardiovaskularnim rizikom preporučuje se sniženje lipida sa ciljnim vrednostima LDL holesterola <1.8 mmol/L i sniženje za ≥50% LDL holesterola u odnosu na bazalnu vrednost. Za sekun-

darnu prevenciju i postizanje ovih ciljnih vrednosti preporučuje se primena maksimalno tolerišućih doza statina i ezetimibe. Kod pojedinih pacijenata je neophodna i primena kombinovane terapije koja uključuje i primenu PCSK9 inhibitora. Kod naizgled zdravih osoba, svih starosnih doba, kod kojih je 10-godišnji kardiovaskularni rizik primenom SCORE2 i SCORE2-OP procenjen kao nizak ili umeren ciljna vrednost LDL holesterola je <2.6 mmol/L.

Opšti cilj u lečenju arterijske hipertenzije je sniženje krvnog pritiska <140/90 mmHg. Za osobe koje imaju od 18-69 godina preporučuje se sniženje sistolnog krvnog pritiska za većinu pacijenata 120-130mmHg, a za osobe sa ≥70 godina ciljne vrednosti sistolnog krvnog pritiska su <140 mmHg ili manje od 130mmHg ako ih tolerišu. Za sve pacijente ciljne vrednosti dijastolnog krvnog pritiska su <80 mmHg. Opšte mere uključuju smanjenje zagađenja vazduha, manju produkciju ugljen dioksida i redukciju korišćenja fosilnih goriva.

Vrlo je važan stepenast pristup u stratifikaciji rizika i lečenju. Postoje 4 grupe pacijenata: naizgled zdrave osobe, pacijenti sa potvrđenom koronarnom bolešću, pacijenti sa dijabetes melitusom tipa 2 i pacijenti sa specifičnim faktorima rizika. U prvom stepenu neophodna je prevencija na svim nivoima, a u drugom stepenu nakon procene KV rizika i prisutnih komorbiditeta postavljaju se ultimativni preventivni ciljevi kojih se treba držati.

Kod naizgled zdravih osoba sa 70 ili više godina, terapija faktora rizika se preporučuje ukoliko imaju visok kardiovaskularni rizik tj. ukoliko je njihov SCORE2-OP veći od 15%. U ovoj grupi pacijenata može se razmotriti i primena statinske terapije u primarnoj prevenciji ako su oni na visokom ili veoma visokom kardiovaskularnom riziku. Lečenje statinima starijih ljudi sa dokazanom koronarnom bolešću se preporučuje na isti način i sa istim ciljnim vrednostima kao i za mlađe pacijente. Preporuka je, da se lečenje započne nižim dozama statina ako postoji značajno oštećenje funkcije bubrega ili potencijalna interakcija sa drugim lekovima.

Šta nam donose nove preporuke?

- Ističe se individualni pristup svakom pacijentu, kao i opšte mere jedne zajednice.
- Ukazuju na individualne karakteristike pacijenata (pol, starost, očekivana dužina života, etička i geografska pripadnost, faktori rizika, komorbiditeti).

- Koriste se modifikovane SCORE tablice za procenu rizika.
- Prevencija i lečenje primenjuje se po principu stepenastog modela.
- Nove granice rizika za terapijsko delovanje u skladu sa godinama.
- Kod koronarnih pacijenata razmatra se rezidualni rizik i primena adekvatnih mera.
- Koriste se tablice projekcije očekivane dužine života osoba bez kardiovaskularnih bolesti.
- Ukazuju na uticaj preventivnih i terapijskih mera na očekivanu dužinu života.
- Olakšavaju zajedničko odlučivanje lekara i pacijenta.

## Literatura

1. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2020;2047487320908698.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315–2381.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–188.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–3104.
5. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255–323.
6. Jorgensen T, Jacobsen RK, Toft U, et al. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. *BMJ* 2014; 348:g3617.
7. Visseren LJ F, Mach F, Smulders MY, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2021;42:3227–3337.

## Abstract

### **The key messages of the guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice from the European Society of Cardiology 2021 (ESC)**

Dejan Petrovic

Faculty of Medicine, University of Nis, Institute "Niska Banja", Nis

*The latest recommendations for cardiovascular disease (CVD) prevention underline the importance of the individual approach to each patient and the application of personalized therapy. Then, there are individual measures and general community measures. The patient's health condition is very important for cardiovascular disease prevention - whether the patient is seemingly healthy or has a proven cardiovascular disease. The cardiovascular risk assessment of every individual is performed and each individual is assigned low, moderate, high, or very high CV risk. To assess the 10-year cardiovascular risk in seemingly healthy people under the age of 70 without a proven cardiovascular disease, diabetes mellitus, familial hypercholesterolemia, or unregulated blood pressure, the recommended risk model is SCORE2. In the same group of people aged over 70 years, the recommended risk model is SCORE2-OP. The step-by-step approach to risk stratification and treatment is crucial. In the first step, prevention is necessary at all levels. In the second step, after the assessment of CV risk and present comorbidities is completed, the ultimate preventive goals are set and should be adhered to.*

**Key words:** prevention of cardiovascular diseases, cardiovascular risk

## 2021 ESC Preporuke za dijagnozu i lečenje akutne i hronične srčane slabosti

Radna grupa Evropskog udruženja kardiologa za lečenje adultne kongenitalne srčane bolesti (ESC)  
**Odobreno od strane: Udruženja za evropsku pedijatrijsku i kongenitalnu kardiologiju (AEPC), Internacionalnog društva za adultne kongenitalne srčane bolesti (ISACHD)**

**Autori/Članovi radne grupe: Helmut Baumgartner\* (Predsedavajući) (Nemačka), Julie De Backer\* (Predsedavajući) (Belgija), Sonya V. Babu-Narayan (Ujedinjeno Kraljevstvo), Werner Budts (Belgija), Massimo Chessa<sup>1</sup> (Italija), Gerhard-Paul Diller (Nemačka), Bernard Jung (Francuska), Jolanda Kluin (Holandija), Irene M. Lang (Austrija), Folkert Meijboom (Holandija), Philip Moons (Belgija), Barbara J. M. Mulder (Holandija), Erwin Oechslin (Kanada), Jolien W. Roos-Hesselink (Holandija), Markus Schwerzmann (Švajcarska), Lars Sondergaard (Danska), Katja Zeppenfeld (Holandija)**

**Recezeni: Sabine Ernst (CPG Review koordinator) (Ujedinjeno Kraljevstvo), Magalie Ladouceur (CPG Review koordinator) (Francuska), Victor Aboyans (Francuska), David Alexander (Ujedinjeno Kraljevstvo), Ruxandra Christodorescu (Rumunija), Domenico Corrado (Italija), Michele D'Alto (Italija)**

\* Korespondenti: Helmut Baumgartner, Departman za kardiologiju III: Adultne kongenitalne i valvularne bolesti srca, Univerzitetska bolnica Muenster, Albert Schweitzer Campus 1, Building A1, D-48149, Muenster, Germany. Tel: þ49 251 83 46110, Fax: þ49 251 83 46109, E-mail: helmut.baumgartner@ukmuenster.de Julie De Backer, Departman za kardiologiju, Ghent univerzitetska bolnica, C. Heymanslaan 10, 9000 Ghent. Tel: þ32 9 332 56 27, E-mail: Julie.debacker@ugent.be.

ESC Komitet za kliničke preporuke (CPG) i revizori Nacionalnih udruženja kardiologa, i autor/član određene radne grupe: navedeno u Dodatku.

<sup>1</sup> Predstavlja AEPC.

**ESC entiteti koji su učestvovali u izradi ovog dokumenta:**

**Udruženja:** Udruženje za urgentno kardiovaskularno lečenje (ACVC), Udruženje za kardiovaskularnu negu i slične profesije (ACNAP), Evropsko udruženje za kardiovaskularni imidžing (EACVI), Evropsko udruženje preventivne kardiologije (EAPC), Evropsko udruženje perkutanih kardiovaskularnih intervencija (EAPCI), Evropsko udruženje za srčani ritam (EHRA), Udruženje za srčanu slabost (HFA).

**Savetodavna tela:** Savetodavno telo za kliničku kardiologiju, Savetodavno telo za kardiokongologiju, Savetodavno telo za valvularne srčane bolesti.

**Radne grupe:** Adultne kongenitalne srčane bolesti, Aorta i periferne vaskularne bolesti, Kardiovaskularna farmakoterapija, Kardiovaskularna hirurgija, Razvoj anatomije i patologije, E- kardiologija, Pulmonalna cirkulacija i funkcija desne komore.

Sadržaj ovih preporuka Evropskog društva kardiologa (ESC) namenjen je isključivo za ličnu i obrazovnu upotrebu. Nije dozvoljena komercijalna upotreba. Nijedan deo ESC preporuka se ne može prevesti ili reprodukovati u bilo kom obliku bez pismenog odobrenja ESC-a. Dozvola se može dobiti po podnošenju pismenog zahteva Oxford University Press, izdavaču European Heart Journal i stranci koja je ovlašćena da izdaje takve dozvole u ime ESC (journals.permissions@oup.com).

**Izjava o odricanju odgovornosti.** ESC preporuke predstavljaju stavove ESC-a i izrađene su nakon pažljivog razmatranja naučnog i medicinskog saznanja i dokaza dostupnih u vreme njihovog objavljivanja. ESC nije odgovoran u slučaju bilo kakve kontradikcije, neusklađenosti i/ili nejasnoće između ESC smernica i bilo kojih drugih zvaničnih preporuka ili smernica izdatih od nadležnih organa, posebno u vezi sa adekvatnom primenom zdravstvene zaštite ili strategije lečenja. Zdravstveni radnici se podstiču da u potpunosti uzimaju u obzir ESC preporuke prilikom vršenja svoje kliničke procene, kao i pri određivanju i primeni preventivnih, dijagnostičkih ili terapijskih strategija; međutim, ESC preporuke ni na koji način ne zamenjuju individualnu odgovornost zdravstvenih radnika u donošenju odgovarajućih odluka uzimajući u obzir zdravstveno stanje svakog bolesnika i uz konsultaciju sa samim bolesnikom, ili ukoliko je potrebni i/ili neophodno bolesnikovog staratelja.

Takođe, ESC preporuke ne ograničavaju zdravstvene radnike u razmatranju relevantnih zvaničnih revidiranih preporuka ili smernica izdatih od nadležnih javnih organa, kako bi se za svakog bolesnika ponaosob odredilo najoptimalnije lečenje u skladu sa naučno prihvaćenim saznanjima i etičkim i profesionalnim obavezama. Odgovornost zdravstvenog radnika se ogleda i u poznavanju važećih zakonskih regulativa i propisa u vezi propisivanja lekova i medicinskih uređaja u vreme izdavanja recepta. VC Evropsko kardiološko društvo 2020. Sva prava zadržana.

Za dozvole pošaljite e-poštu: journals.permissions@oup.com

**Natasja de Groot (Holandija), Victoria Delgado (Holandija), Giovanni Di Salvo (Ujedinjeno Kraljevstvo), Laura Dos Subira (Španija), Andreas Eicken<sup>1</sup> (Nemačka), Donna Fitzsimons (Ujedinjeno Kraljevstvo), Alexandra A. Frogoudaki (Grčka), Michael Gatzoulis (Ujedinjeno Kraljevstvo), Stephane Heymans (Holandija/Belgija), Jürgen Hörger (Nemačka), Lucile Houyel (Francuska), Guillaume Jondeau (Francuska), Hugo A. Katus (Nemačka), Ulf Landmesser (Nemačka), Basil S. Lewis (Izrael), Alexander Lyon (Ujedinjeno Kraljevstvo), Christian E. Mueller (Švajcarska), Darren Mylotte (Irska), Steffen E. Petersen (Ujedinjeno Kraljevstvo), Anna Sonia Petronio (Italija), Marco Roffi (Švajcarska), Raphael Rosenhek (Austrija), Evgeny Shlyakhto (Rusija), Iain A. Simpson (Ujedinjeno Kraljevstvo), Miguel Sousa-Uva (Portugalija), Christian Tobias Torp-Pedersen (Danska), Rhian M. Touyz (Ujedinjeno Kraljevstvo), Alexander Van De Bruaene (Belgija)**

Obrasci za prikazivanje svih stručnjaka koji su uključeni u izradu ovih preporuka dostupni su na ESC website [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

**Ključne reči** Preporuke • urođena srčana bolest • bolest • odrasli • dijagnoza • snimanje • kasne komplikacije • primena lečenja • kongenitalna kardiohirurgija • perkutana intervencija • praćenje bolesnika • preporuke

Preporuke preveli dr Nataša Janković, dr Biljana Orbović i Asist. dr Biljana Parapid. Superviziju uradio Prof dr Dragan Simić.

## Sadržaj

- 1 Predgovor
- 2 Uvod
  - 2.1 Šta je novo
- 3 Definicija, epidemiologija i prognoza
  - 3.1 Definicija srčane slabosti
  - 3.2 Terminologija
    - 3.2.1 Srčana slabost sa očuvanom, umereno redukovanom i redukovanom ejakcionom frakcijom
    - 3.2.2 Disfunkcija desne komore
    - 3.2.3 Druga uobičajena teraminologija koja se koristi u srčanoj slabosti
    - 3.2.4 Terminologija vezana za ozbiljnost simptomatologije srčane slabosti
  - 3.3 Epidemiologija i prirodni tok srčane slabosti
    - 3.3.1 Incidenca i prevalenca
    - 3.3.2 Etiologije srčane slabosti
    - 3.3.3 Prirodni tok bolesti i prognoza
- 4 Hronična srčana slabost
  - 4.1 Osnovni koraci u dijagnostici srčane slabosti
  - 4.2 Natriuretski peptidi
    - 4.2.1 Upotreba van akutnih okolnosti
  - 4.3 Dijagnostika u cilju određivanja etiologije hronične srčane slabosti
- 5 Srčana slabost sa redukovanom ejakcionom frakcijom
  - 5.1 Dijagnostika srčane slabosti sa redukovanom ejakcionom frakcijom
  - 5.2 Farmakološko lečenje pacijenata sa srčanom slabosti redukovane ejakcione frakcije
    - 5.2.1 Ciljevi farmakoterapije pacijenata sa srčanom slabosti redukovane ejakcione frakcije
    - 5.2.2 Opšti principi farmakoterapije srčane slabosti redukovane ejakcione frakcije
  - 5.3 Lekovi preporučeni kod svih pacijenata sa srčanom slabosti redukovane ejakcione frakcije
    - 5.3.1 Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima
    - 5.3.2 Beta-blokatori
    - 5.3.3 Antagonisti mineralokortikoidnih receptora
    - 5.3.4 Inhibitori angiotenzin-nepirilizinskog receptora
    - 5.3.5 Inhibitori Na-glukoznog kotransportera 3
  - 5.4 Drugi lekovi za razmatranje u odabranoj grupi pacijenata sa srčanom slabosti redukovane ejakcione frakcije
    - 5.4.1 Diuretici
    - 5.4.2 Blokatori tipa 1 Angiotenzin II receptora
    - 5.4.3 Inhibitori lf-kanala
    - 5.4.4 Kombinacija hidralazina i izosorbid dinitrata
    - 5.4.5 Digoksin
    - 5.4.6 Skorašnji izveštaji studijao srčanoj slabosti redukovane ejakcione frakcije
  - 5.5 Strateški fenotipski pregled zbrinjavanja srčane slabosti sa redukovanom ejakcionom frakcijom
- 6 Kontrola srčanog ritma u srčanoj slabosti redukovane ejakcione frakcije
  - 6.1 Implantabilni kardioverter-defibrilator
    - 6.1.1 Sekundarna prevencija naprasne srčane smrti
    - 6.1.2 Primarna prevencija naprasne srčane smrti
    - 6.1.3 Odabir pacijenata za terapiju kardioverter defibrilatorom
    - 6.1.4 Programiranje implantabilnog kardioverter-defibrilatora
    - 6.1.5 Subkutani i nosivi implantabilni kardioverter defibrilatori
  - 6.2 Resinhronizaciona terapija
  - 6.3 Urađaji u fazi procene
- 7 Srčana slabost blago redukovane ejakcione frakcije
  - 7.1 Dijagnoza srčane slabosti blago redukovane ejakcione frakcije
  - 7.2 Kliničke karakteristike pacijenata sa srčanom slabosti blago redukovane ejakcione frakcije
  - 7.3 Lečenje pacijenatasa srčanom slabosti blago redukovane ejakcione frakcije
    - 7.3.1 Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima
    - 7.3.2 Blokatori tipa 1 angiotenzinskih receptora II
    - 7.3.3 Beta-blokteri
    - 7.3.4 Antagonisti mineralokortikoidnih receptora
    - 7.3.5 Inhibitori angiotenzin-nepirilizinskog receptora
    - 7.3.6 Drugi lekovi
    - 7.3.7 Uređaji
- 8 Srčana slabost očuvane ejakcione frakcije
  - 8.1 Osnova srčane slabosti očuvane ejakcione frakcije
  - 8.2 Kliničke karakteristike pacijenata sa srčanom slabosti očuvane ejakcione frakcije
  - 8.3 Dijagnoza pacijenata sa srčanom slabosti očuvane ejakcione frakcije
  - 8.4 Lečenje srčane slabosti očuvane ejakcione frakcije
- 9 Multidisciplinarno timsko zbrinjavanje u prevenciji i lečenju hronične srčane slabosti
  - 9.1 Prevencija srčane slabosti
  - 9.2 Multidisciplinarno zbrinjavanje hronične srčane slabosti
    - 9.2.1 Modeli nege
    - 9.2.2 Karakteristike i komponente programa zbrinjavanja srčane slabosti
  - 9.3 Obrazovanje pacijenta, briga o sebi i saveti o načinu života
  - 9.4 Fizikalna rehabilitacija
  - 9.5 Praćenje hronične srčane slabosti
    - 9.5.1 Opšte praćenje
    - 9.5.2 Monitoring uz biomarkere
  - 9.6 Telemonitoring
- 10 Uznappedovala srčana slabost
  - 10.1 Epidemiologija, dijagnoza i prognoza
  - 10.2 Zbrinjavanje
    - 10.2.1 Farmakološka terapija i zamena bubrega
    - 10.2.2 Mehanička cirkulatorna potposa
    - 10.2.3 Transplantacija srca
    - 10.2.4 Kontrola simptoma i nega u terminalnoj fazi
- 11 Akutna srčana slabost
  - 11.1 Epidemiologija, dijagnoza i prognoza
  - 11.2 Klinička prezentacija
    - 11.2.1 Akutna dekompenzovana srčana slabost
    - 11.2.2 Akutni plućni edem
    - 11.2.3 Izolovana desnostrana srčana slabost
    - 11.2.4 Kardiogeni šok
  - 11.3 Zbrinjavanje
    - 11.3.1 Opšti aspekti
    - 11.3.2 Terapija kiseonikom i/ili ventilatorna potpora
    - 11.3.3 Diuretici
    - 11.3.4 Vazodilatori
    - 11.3.5 Inotropi
    - 11.3.6 Vazopresori
    - 11.3.7 Opijati
    - 11.3.8 Digoksin
    - 11.3.9 Profilaksa tromboembolizma
    - 11.3.10 Kratkotrajna mehanička cirkulatorna potptpora
    - 11.3.11 Procena pre otpusta i planiranje zbrinjavanja po otpustu
- 12 Kardiovaskularni komorbiditeti
  - 12.1 Poremećaji ritma i provođenja
    - 12.1.1 Atrijalna fibrilacija
    - 12.1.2 Komorske aritmije
    - 12.1.3 Simptomatska bradikardija, pause i atrioventrikularni blok
  - 12.2 Hronični koronarni sindrom
    - 12.2.1 Medikamentna terapija
    - 12.2.2 Revaskularizacija miokarda
  - 12.3 Valvularne mane
    - 12.3.1 Aortna stenoza
    - 12.3.2 Aortna regurgitacija
    - 12.3.3 Mitralna regurgitacija
    - 12.3.4 Trikuspidna regurgitacija
  - 12.4 Hypertenzija
  - 12.5 Cerebrovaskularni insult
- 13 Ne-kardiovaskularni komorbiditeti
  - 13.1 Dijabetes
  - 13.2 Poremećaji tireoidne žlezde

13.3 Gojaznost	Lista preporuka
13.4 Krhkost, kaheksija, sarkopenija	Preporučeni dijagnostički testovi kod pacijenata sa sumnjom na hroničnu srčanu slabost
13.5 Nedostatak gvoždža i anemija	Preporuke za specijalizovane dijagnostičke testove za odabrane pacijente sa hroničnom srčanom slabosti u cilju detekcije reverzibilnih/izlečivih uzroka srčane slabosti
13.6 Bubrežna disfunkcija	Farmakološko lečenje indikovano kod pacijenata sa srčanom slabosti (NYHA klasa II-IV) sa redukovanom ejeckionom frakcijom (LVEF < 40%)
13.7 Elektrolitni disbalansi: hypokalijemija, hiperkalijemija, hiponatremija, hipohloriemija	Drugo farmakološko lečenje indikovano u odabranih pacijenata sa srčanom slabosti (NYHA klasa II-IV) redukovane ejeckione frakcije
13.8 Bolesti pluća, poremećaji disanja tokom sna	Preporuke za resinhronizacionu terapiju pacijenata sa srčanom slabosti
13.9 Hiperlipidemija i hipolipemijska terapija	Preporuke za ugradnju implantabilnog kardioverter defibrilatora pacijentima sa srčanom slabosti
13.10 Giht i artritis	Farmakološko lečenje pacijenata sa (NYHA klasom II-IV) srčane slabosti sa blago redukovanom ejeckionom frakcijom
13.11 Eretilna disfunkcija	Preporuke za lečenje pacijenata sa srčanom slabosti očuvane ejeckione frakcije
13.12 Depresija	Preporuke za primarnu prevenciju srčane slabosti sa faktorima rizika za njen razvoj
13.13 Onkološka bolest	Multidisciplinarnе intervencije preporučene u zbrinjavanju hronične srčane slabosti
13.14 Infekcija	Preporuke za fizikalnu rehabilitaciju pacijenata sa hroničnom srčanom slabosti
14 Posebna stanja	Preporuke za telemonitoring
14.1 Trudnoća	Preporuke za lečenje pacijenata sa uznapredovalom srčanom slabosti
14.1.1 Trudnoća u postojećoj srčanoj slabosti	Preporuke za inicijalno lečenje akutne srčane slabosti
14.1.2 Nova srčana slabost tokom trudnoće	Preporuke za upotrebu kratkotrajne mehaničke cirkulatorne potpore kod pacijenata u kardiogenom šoku
14.2 Kardiomiopatije	Preporuke za procenu pre otpusta i rano praćenje po otpustu pacijenata sa akutnom srčanom slabosti
14.2.1 Epidemiologija i dijagnoza	Preporuke za lečenje atrijske fibrilacije pacijenata sa srčanom slabosti
14.2.2 Lečenje	Preporuke za revaskularizaciju miokarda kod pacijenata sa srčanom slabosti redukovane ejeckione frakcije
14.3 <i>Non-compaction</i> leve komore	Preporuke za zbrinjavanje valvularnih mana kod pacijenata sa srčanom slabosti
14.4 Atrijalna bolest	Preporuke za lečenje dijabetesa u srčanoj slabosti
14.4.1 Definicija	Preporuke za zbrinjavanje anemija i nedostatka gvoždža kod pacijenata sa srčanom slabosti
14.4.2 Dijagnoza	Preporuke za upotrebu onkoloških pacijenata sa srčanom slabosti
14.4.3 Zbrinjavanje	Preporuke za lečenje transtiretinske srčane amiloidoze
14.5 Miokarditis	
14.5.1 Epidemiologija i dijagnoza	
14.5.2 Lečenje	
14.6 Amiloidoza	
14.6.1 Epidemiologija i dijagnoza	
14.6.2 Terapija amiloidoze i srčane slabosti	
14.7 Kardiomiopatija usled opterećenjem gvoždžem	
14.8 Kongenitalne srčane anomalije odraslih	
15 Ključne poruke	
16 Šta nedostaje?	
17 'Šta raditi' i 'šta ne raditi' Preporuka	
18 Pokazatelji kvaliteta	
19 Dodatni podaci	
20 Informacije o autorima	
21 Apendiks	
22 Reference	

## Skraćenice i akronimi

6MWT 6-minutni test hodaanja
99mTc-PYP Tehnecijumom-obeleženi pirofosfat
AATAC Ablation vs. Amiodarone for Treatment of Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted ICD/CRTD (studija)
AC Aritmogena kardiomiopatija
ACE Angiotenzin-konvertujući enzim
ACE-I Inhibitor Angiotenzin-konvertujućeg enzima
ACHD Kongenitalne srčane mane odraslih
ACS Akutni koronari sindrom
ADHF Akutna dekompenzovana srčana slabost
AF Atrijalna fibrilacija
AF-CHF Atrial fibrillation _ Congestive Heart Failure (studija)
AFFIRM Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (studija)
AFFIRM-AHF A Randomized, Double-blind Placebo controlled Trial Comparing the Effect of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Hospitalizations and Mortality in Iron deficient Subjects Admitted for Acute Heart Failure (studija)
AHF Akutna srčana slabost
AL Imunoglobulin lakog lanca
AL-CA Amiloidiza srca lakih lanaca imunoglobulina

### Spisak Tabala

U pripremi za štampu se samostalno generiše od naslova

### Spisak slika

U pripremi za štampu se samostalno generiše od naslova

AMICA Atrial Fibrillation Management in Congestive Heart Failure With Ablation (studija)
ANCA Antineutrofilna citoplazmatska antitela
ARB Bloker angiotenzinskog receptora
ARNI Inhibitor neprilizinskog angiotenzinskog receptora
ARVC Aritmogena kardiomiopatija desne komore
ATTR Transtiretinska amiloidoza
AV Atrio-ventrikularni
b.i.d. <i>Bis in die</i> (dva puta dnevno)
BAG3 Bcl2-vezani athanogen 3
BiVAD Biventrikularni <i>assist device</i>
BMI Indeks telesne mase
BNP B-tip natriuretskog peptide
BP Krvni pritisak
b.p.m. Otkucaja u minuti
BTB Most do mosta
BTC Most do candidature
BTD Most do odluke
BTR Most do oporavka
BTT Most do transplantacije
CA Amiloidiza srca (ili amiloidna kardiomiopatija)
CABANA Catheter Ablation vs. ANti-arrhythmic drug therapy for Atrial fibrillation (studija)
CABG Koronarna arterijska bajpas hirurgija



CAD Koronarna bolest  
 CANVAS-R CANagliflozin cardioVascular Assessment Study – Renal (studija)  
 CARE-HF Cardiac REsynchronization in Heart Failure (studija)  
 CASTLE-AF Catheter Ablation versus Standard conventional Treatment in patients with Left ventricular and Atrial Fibrillation (studija)  
 CCB Blokator kalcijumskih kanala  
 CCS Hronični koronarni sindrom  
 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC Congestive heart failure or left ventricular dysfunction, Hypertension, Age >\_75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled)-Vascular disease, Age 65\_74, Sex category (female) (score)  
 CHAMPIT Acute Coronary syndrome/Hypertension emergency/Arrhythmia/acute Mechanical cause/Pulmonary embolism/Infections/Tamponade  
 CHARM Candesartan in Heart Failure – Assessment of moRtality and Morbidity (studija)  
 CHF Hronična srčana slabost  
 CI Interval poverenja  
 CKD Hronična bolest bubrega  
 CMP Kardiomiopatija  
 CMR Magnetna rezonanca srca  
 CMV Citomegalovirus  
 COAPT Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for HF patients with functional mitral regurgitation (studija)  
 COC Komitet za Kardio-Onkologijul (deo European Society of Cardiology)  
 COMMANDER-HF A Study to Assess the Effectiveness and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Death, Myocardial Infarction or Stroke in Participants With Heart Failure and Coronary Artery Disease Following an Episode of Decompensated Heart Failure (studija)  
 COMPASS Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease (studija)  
 COPD Hronična opstruktivna bolest pluća  
 CORONA COntrolled ROsuvastatin multiNAtional (studija)  
 COVID-19 Bolest uzrokovana Koronavirusom 2019  
 CR Kontrolisano otpuštanje  
 CREDENCE Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (studija)  
 CRT Resinhronizaciona terapija  
 CRT-D Resinhronizaciona terapija sa defibrilatorom  
 CRT-P Resinhronizaciona terapija sa pejsmejerom  
 CSA Centralna *sleep apnoea*  
 CT Kompjuterizovana tomografija  
 CTCA Kompjuterizovana tomografska koronarna angiografija  
 CV Kardiovaskularni  
 DAPA-HF Dapagliflozin And Prevention of Adverseoutcomes in Heart Failure (studija)  
 DCM Dilated cardiomyopathy  
 DECLARETIMI 58 Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events (Thrombolysis in Myocardial Infarction) (studija)  
 DIAMOND Patiromer for the Management of Hyperkalemia in Subjects Receiving RAASi Medications for the Treatment of Heart Failure (studija)  
 DIG Digitalis Investigation Group (studija)  
 DNA Dezoksiribonukleinska kiselina  
 DOAC Direktno delujući oralni anticoagulant  
 DPD 3,3-difosfono-1,2-propanodikarboksilična kiselina  
 DPP-4 Dipeptidil peptidaza-4  
 DSC2 Desmokolin 2  
 DSG2 Desmoglein 2  
 DSP Desmoplakin  
 DT Destinaciona terapija  
 E/e0 (ratio) E/e0 (ratio) = brzina ranog punjenja transmitralnim Dopplerom /brzina rane relaksacije tkivnim Dopplerom  
 EACVI Evropska Asocijacija za Kardiovaskularni Imidžing (deo European Society of Cardiology)  
 EAST-AFNET 4 Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial 4 (studija)  
 ECG Elektrokardiogram  
 EchoCRT Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy (studija)  
 ECLS Estrakoroporalna potpora  
 ECMO Ekstrakoroporalna membranska oksigenacija  
 EF Ejekciona frakcija  
 eGFR procenjena brzina glomerulane filtracije  
 EHRA Evropska Asocijacija za Ritam  
 EMA Evropska Agencija za Lekove  
 EMB Endomiokardna biopsija  
 EMPA-REG OUTCOME Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (studija)  
 EMPERORReduced EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction (studija)  
 EROA Area efektivnog regurgitirajućeg otvora  
 ESC Evropsko Udruženje Kardiologa  
 EU Evropska Unija  
 EuroSCORE II European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II (skor)  
 FDA Agencija za hranu i lekova  
 FDG Fluorodeoksiglukoza  
 FIO2 Frakcija udahnutog kiseonika  
 FLN Filamin  
 FLNC Filamin C  
 GGT Gama-glutamil transferaza  
 GISSI-HF Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico \_Heart Failure (studija)  
 GLP-1 Glukagonu-sličan peptid-1  
 GUIDE-HF Hemodynamic-GUIDEd Management of Heart Failure (studija)  
 h Sat/sati  
 H2FPEF Heavy (BMI >30 kg/m2), Hypertensive (use of>\_2 antihypertensive medications), atrial Fibrillation (paroxysmal or persistent), Pulmonary hypertension (Doppler Echocardiographic estimated Pulmonary Artery Systolic Pressure >35 mmHg), Elderly (age >60 years), Filling pressure (Doppler Echocardiographic E/e0 >9) (skor)  
 HbA1c Glikozilirani hemoglobin  
 HCM Hipertrofična kardiomiopatija  
 HEART Heart Failure Revascularisation Trial (studija)  
 HER2 Humani receptor epidermalnog faktora rasta 2  
 HF Srčana slabost  
 HFA Asocijacija za srčanu slabost  
 HFA-PEFF Heart Failure Association of ESC diagnostic algorithm, P \_ Initial Workup (Step 1: Pretest Assessment), E – Diagnostic Workup (Step 2: Echocardiographic and Natriuretic Peptide score), F1 \_ Advanced Workup (Step 3: Functional testing in Case of Uncertainty), F2 \_ Aetiological Workup (Step 4: Final Aetiology)  
 HF-MP Program zbrinjavanja srčane slabosti  
 HFmrEF Srčana slabost blago redukovane ejekcione frakcije  
 HFpEF Srčana slabost očuvane ejekcione frakcije  
 HFrEF Srčana slabost redukovane ejekcione frakcije  
 HHV Humani herpes virus  
 HIV Human virus imunodeficijencije  
 HLA-DR Izotop humanog leukocitnog antigena DR isotype  
 HMDP Hidroksil-metilen-difosfonat  
 HR Odnos rizika  
 HT Transplantacija srca  
 HTM Kućni telemonitoring  
 i.v. Intravenski  
 IABP Intra-aortna balon pumpa  
 ICCU Jedinica intenzivne koronarne nege  
 ICD Implantabilni kardioverter-defibrilator  
 ICU Jedinica intenzivne nege  
 IHD Ishemijska bolest srca  
 INR Internacionalni normalizovani odnos  
 INTERMACS Interagencijski registar za mehaničku asistiranu cirkulatornu potporu  
 INTRePID Investigation of Nontransplant-Eligible Patients Who Are Inotrope Dependent (studija)  
 IOCM Kardiomiopatija optrećenjem gvožđem  
 IPD Individualni podaci pacijenata  
 I-PRESERVE Irbesartan in Patients with Heart Failure and PRESERVED Ejection Fraction (studija)  
 KCNH2 Član 2 K+-voltažnih kanala podfamilije H  
 KCNQ1 Član 1 K+-voltažnih kanala podfamilije H  
 LA Leva pretkomora  
 LAE Uvećanje leve pretkomore

- LBBB Blok leve grane Hiss-ovog snopa  
 LDB3 LIM domen *binding* 3  
 LFT Funkcionalni testovi jetre  
 LGE Late gadolinium enhancement  
 LMNA Lamin A/C  
 LMWH Niskomolekularni heparin  
 LUS Ultrazvuk pluća  
 LV Leva komora  
 LVAD *assist device* leve komore  
 LVEDP end-dijastolni pritisak leve komore  
 LVEF ejectiona frakcija leve komore  
 LVESD end-dijastolni dijаметar leve komore  
 LVH hipertrofija leve komore  
 LVNC *non-compaction* leve komore  
 LVOT izlazni trakt leve komore  
 LVOTO opstrukcija izlaznog trakta leve komore  
 MADIT-CRT Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (studija)  
 MADIT-II Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (studija)  
 MADIT-RIT Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial - Reduce Inappropriate Therapy (studija)  
 MAGGIC Meta-Analiza Global Group in Chronic Heart Failure  
 MCS mehanička cirkulatorna popotpora  
 MEK Mitogen-aktivirana protein kinaza  
 MI infarkt miokarda  
 MITRA-FR Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary  
 Mitral Regurgitation (studija)  
 MMR korekcija mismatch-a  
 MR Mitralna regurgitacija  
 MRA antagonisti mineralokortikoidnih receptora  
 MRI magnetna rezonanca  
 mRNA *messenger* ribonukleinska kiselina  
 MR-proANP Mid-regionalni pro-atrijalni natriuretski peptid  
 MT Medikamentna terapija  
 MV Mitralna valvula  
 mWHO modifikovana Svetska Zdravstvena Organizacija  
 MYPC Miozin-vezujući protein C  
 NICM Ne-ishemijska kardiomiopatija  
 NKX2-5 NK2-transkripciono vezani faktor, lokus 5  
 NP Natriuretski peptid  
 NSAID nesteroidni anti-inflamatorni lekovi  
 NSVT kratkotrajna komorska tahikardija  
 NT-proBNP N-terminalni pro-B-tip natriuretskog peptida  
 NYHA New York Heart Association  
 o.d *Omne in die* (jednom dnevno)  
 OMT Optimalna medikamentna terapija  
 OSA Obstruktivna sleep apneja  
 PA Plućna arterija  
 PaO<sub>2</sub> Parcijalni pritisak kiseonika  
 PARADIGM-HF Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure (studija)  
 pCO<sub>2</sub> Parcijalni pritisak ugljen dioksida  
 PCI Perkutana koronarna intervencija  
 PCR Polimeraza čejn reakcija  
 PCWP Plućni kapilarni *wedge* pritisak  
 PEP-CHF Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure (studija)  
 PET Pozitrona emisiona tomografija  
 PKP2 Plakofilin 2  
 PLN Fosfolamban  
 PPCM Peripartalna kardiomiopatija  
 PREVEND Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease (studija)  
 PV Plućna vena  
 PVC Komorske ekstrasistole  
 PVI Izolacija plućnih vena  
 pVO<sub>2</sub> Pik potrošnje kiseonika u naporu  
 QI indikator kvaliteta  
 QOL Kvalitet života  
 QRS Q, R iS talasi ECG-a  
 RAAS Renin-angiotenzin-aldosteron sistem  
 RACE II Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation: a Comparison between Lenient versus Strict Rate Control II (studija)  
 RAFT Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (studija)  
 RASi Inhibitor sistema renin-angiotenzin  
 RATE-AF Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (studija)  
 RBM20 Binding motif 20 ribonukleinske kiseline  
 RCT Randomizovane kontrolisane studije  
 REMATCH Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (studija)  
 REVERSE REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (studija)  
 REVIVED REvascularization for Ischaemic Ventricular Dysfunction (studija)  
 RNA Ribonukleinska kiselina  
 RRT Renalna zamena  
 RV Desna komora  
 RVAD *Assist device* desne komore  
 RVEDP End-dijastolni pritisak desne komore  
 SARS-CoV-2 *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*  
 SAVR Hirurška zamena aortne valvule  
 SBP Sistolni krvni pritisak  
 SCN5a Pojededinica 5 alfa natrijumskog kanala  
 SCORED Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk (studija)  
 SENIORS Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalizations in Seniors with Heart Failure (studija)  
 SERVE-HF Treatment of Sleep-Disordered Breathing with Predominant Central Sleep Apnea by Adaptive Servo Ventilation in Patients with Heart Failure (studija)  
 SGLT2 Na-glukoza kotransporter 2  
 S-ICD Subkutani implantabilni kardioverter defibrilator  
 SMR Sekundarna mitralna regurgitacija  
 SPECT Jednofotonska emisiona kompjuterizovana tomografija  
 SpO<sub>2</sub> Transkutana saturacija kiseonikom  
 SR Sinusni ritam  
 STEMI Infarkt miokarda sa ST-elevacijom  
 STICH Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (studija)  
 STICHES Produženo praćenje pacijenata STICH studije  
 STS-PROM Rizik mortaliteta Udruženja Torakalnih Hirurga  
 SZC Natrijum zirkonium ciklosilikat  
 T2DM Diabetes mellitus tip 2  
 TAVI Transkateterska implantacija aortne valvule  
 TFT Funkcionalni testovi tireoidne funkcije  
 t.i.d. *Ter in die* (tri puta dnevno)  
 TKI Tyrosine kinase inhibitor  
 TMEM43 Transmembranski protein 43  
 TNNI3 Troponin-T  
 TR Trikuspidna regurgitacija  
 TRPM4 *Transient receptor potential cation channel subfamily M member 4*  
 TSAT Saturacija Transferinom  
 TSH *Thyroid-stimulating hormone*  
 TTN Titin  
 TTR Transtiretin  
 UK Ujedinjeno Kraljevstvo Velike Britanije i Severne Irske  
 US Sjedinjene Američke Države  
 VAD Ventrikularni *assist device*  
 Val-HeFT Valsartan Heart Failure Trial (studija)  
 VEGF Faktor rasta vaskularnog endotela  
 VERTIS-CV Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease (studija)  
 VEST Vest Prevention of Early Sudden Death Trial (studija)  
 VKA Antagonist Vitamina K  
 VO<sub>2</sub> Potrošnja kiseonika  
 VPB Pevremeni komorski otkucaj  
 vs. *Versus*  
 VV interval interventrikularnog kašnjenja  
 WARCEF Warfarin and Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction (studija)  
 wtTTR-CA *Wild-type* transtiretinska amiloidoza srca  
 XL Produženog oslobađanja

## 1 Predgovor

Vodiči sumiraju i procenjuju dostupne dokaze sa ciljem da pomognu zdravstvenim radnicima u predlaganju najbolje strategije zbrinjavanja svakom pojedinačnom pacijentu u ciljanoj situaciji. Vodiči i njihove preporuke treba da olakšaju donošenje odluka zdravstvenim radnicima u svakodnevnoj praksi. Međutim, konačnu odluku o individualnom pacijentu mora doneti odgovorni profesionalac (profesionalci) zdravstvene struke u konsultaciji sa pacijentom i pružiocima nege, kada je adekvatno. Evropsko Udruženje Kardiologa (ESC) je izdalo velik broj vodiča tokom proteklih godina, kao i druga udruženja i organizacije. Usled njihovog uticaja na kliničku praksu, postavljeni su kriterijumi kvaliteta razvoja vodiča, kako bi sve odluke bile transparentne onima koji ih koriste. Preporuke za formulaciju i izdavanje ESC Vodiča mogu se naći na veb stranici ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>). Vodiči ESC predstavljaju zvanično stanovište ESC na zadatu temu i redovno se dopunjuju. Pored izdavanja Vodiča Kliničke Prakse, ESC sprovodi i EURObservational Research Programme internacionalnih registara kardiovaskularnih (CV bolesti i intervencija koje su osnov dijagnostičko/terapijskih procesa, korišćenja resursa i pridržavanja vodičima. Ovi registri imaju za cilj bolje shvatanje medicinske prakse u Evropi i širom sveta, na osnovu podataka visokog kvaliteta prikupljenih tokom rutinske kliničke prakse. Nadalje, ESC je razvila i ugradila u ovaj document indikatore kvaliteta (QI), koji predstavljaju instrumente za procenu nivoa implementacije vodiča i mogu ih koristiti ESC, bolnice, zdravstveni radnici u cilju procene kliničke prakse, dok mogu biti korišćeni u sklopu obrazovnih programa, zajedno sa ključnim porukama vodiča, kako bi pomogli kvalitet nege i kliničkih ishoda. Članovi ove Radne Grupe je izabrao ESC, kad i predstavnike relevantnih sub-specijalističkih grupa ESCa kako bi bili predstavljeni svi profili zdravstvenih radnika uključenih u negu bolesnika sa ovom patologijom. Odbrani eksperti iz ovog polja posvetili su se detaljnom pregledu štampanih dokaza o navedenom medicinskom stanju po propozicijama Komiteta za Vodiče Kliničke Prakse ESC (CPG). Kritička procena dijagnostičkih i terapijskih procedura je sprovedena, uključujući i odnos rizika i koristi. Nivo dokaza i jačina dokaza preporuka ocenjivani su po postojećim skalama, kako je niže izneseno. Eksperti kako spisateljskog, tako i recenzentskog panela, pružili su deklaracije o interesima vezanim za sve odnose koji se mogu shvatiti kao potencijalni izvori konflikta interesa. Sve deklaracije razmotrene su po Pravilima o deklaraciji interesa ESC koji se može naći na veb stranici ESC-a (<http://www.escardio.org/guidelines>) i publikovani su kao izveštaj istovremeno kada i vodiči. Ova procedura obezbeđuje transparentiju i prevenira moguće pristrasnosti u procesu razvoja i recenzije. O svim promenama deklaracija interesa, obaveštava se ESC i one se ažuriraju. Radna grupa je svu finansijsku podršku dobila od ESC, bez ikakvog uplitanja industrije zdravstvenog sektora. CPG ESC-a supervizira i koordinira pripreme novih vodiča. Komitet je takođe odgovoran za podršku ovih Vodiča. Vodiči ESC-a prolaze ekstenzivnu recenziju CPG i eksternih eksperata. Nakon adekvatnih revizija, vodiče su odobrili eksperti Radne Grupe. Finalizovani

dokument odobren je od CPG za publikaciju u European Heart Journal. Vodiči su razvijeni nakon pažljivog razmatranja naučnih i medicinskih znanja i dokaza dostupnih u aktuelnom vremenu. Zadatak razvoja Vodiča ESCa takođe predstavlja i kreiranje obrazovnih sadržaja i implementacionih programa za preporuke kondenzovani u džepnim verzijama preporukama, slajdovima zaključaka, kartice sa zaključcima za ne-specijaliste i elektronske verzije za digitalne aplikacije (pametni telefoni, itd). Ove verzije su skraćene, te na taj način za detaljnije informacije, korisnik uvek mora imati pristup integralnom tekstu preporuka, koji se besplatno može preuzeti sa veb stranice ESC-a ili European Heart Journal. Nacionalna udruženja u sklopu ESC se pozivaju da podrže, usvoje, prevedu i primenjuju sve Vodiče ESCa. Implementacioni programi su neophodni, jer se pokazalo da se ishodi lečenja bolesti mogu pomeniti na bolje detaljnom primenom kliničkih preporuka. Zdravstveni radnici se pozivaju da ESC Vodiče uzmu u potpunosti u obzir u svom kliničkom zaključivanju, kao i odlučnosti u implementaciji preventivnih, dijagnostičkih ili terapijskih strategija. Ipak, Vodiči ESC ni na koji način nisu iznad individualne odgovornosti zdravstvenih radnika u donošenju adekvatnih i preciznih odluka vezaniz za svako zdravstveno stanje pacijenta i konsultacije sa pacijentom i njegovim negovateljem kad je uputno i/ili potrebno. Takođe je odgovornost zdravstvenog radnika da proveri pravila i propise svake zemlje vezano za lekove i uređaje, u momentu njihovog indikovanja.

**Tabela 1** Klase preporuka

Klase preporuka		
	Definicija	Primena
Klasa I	Dokazano/zajednički stav je da lečenje ili procedura delotvorna, korisna i efikasna	Preporučuje se/indikovano
Klasa II	Postoje protivrečni dokazi/različiti stavovi o korisnosti/efikasnosti tretmana ili procedure	
Klasa IIa	Najveći broj dokaza/ stavova govori u prilog korisnosti/efikasnosti	Treba razmotriti
Klasa IIb	korisnost/efikasnost je slabije utemeljena dokazima/mišljenjem	Može se razmotriti
Klasa III	Dokazano/zajednički stav je da lečenje ili procedura nije delotvorna, korisna i efikasna, da u nekim slučajevima može biti štetna	Ne preporučuje se

**Tabela 2** Nivoi dokaza

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

## 2 Uvod

Cij Vodiča ESCa jeste da pomogne zdravstvenim radnicima u zbrinjavanju pacijenata sa srčanom slabosti (HF) u skladu sa najboljim raspoloživim dokazima. Na sreću, sada imamo dovoljno dokaza kliničkih studija da nam pomognu u odabiru najboljeg načina zbrinjavanja koji će popraviti ishode za pacijente sa HF; za mnoge, ona se sada može i sprečiti i lečiti. Ovi vodiči pružaju praktične preporuke zasnovane na dokazima. Napravili smo reviziju prethodnih ESC HF Vodiča iz 2016 <sup>1</sup> kako bi svaki fenotip HF imao jasno definisane dijagnostiku i zbrinjavanje. Terapijske preporuke sadrže i klasu i nivo dokaza koji su predstavljeni u tabelama. Za HF sa redukovanom ejectionom frakcijom (HFrEF), tabelarne preporuke se fokusiraju na ishode vezane za mortalitet i morbiditet. Gde postoji simptomatsko poboljšanje, ono je podvučeno u tekstu i/ili u apendiksima dostupnim na veb stranici. Detaljni rezimeji studija koje su u osnovi preporuka su takođe u apendiksima dostupnim na veb stranicama. Za dijagnostičke indikacije, preporučili smo dijagnostiku koju treba pružiti svim pacijentima sa HF i dijagnostiku koja za cilj ima specifične okolnosti. Kako su dijagnostički testovi bili retko predmet randomizovanih kontrolisanih kliničkih studija (RCT), najviše dokaza je nivoa C. Međutim, to ne znači da se adekvatna rigorozna procena dijagnostičkih testova ne sprovodi. U ovim vodičima, odlučili smo da se fokusiramo na dijagnozu i lečenje HF, ne na njenu prevenciju. Zbrinjavanje CV rizika i mnogih CV oboljenja [posebno sistemske hipertenzije, diabetes mellitus-a, koronarne bolesti,

infarkta miokarda (MI), atrijalne fibrilacije (AF) i asimptomatske sistolne disfunkcije leve komore (LV)] smanjiće rizik od razvoja HF, čime se bave mnogi drugi Vodiči ESC-a, a i Poglavlje 9.1 aktuelnih vodiča.2-7

Ovi vodiči su rezultata saradnje Radne Grupe (uključujući i dva predstavnika pacijenata), recenzenata i CPG komiteta ESC-a. Kao takav, predstavljaju konsenzus /većinsko mišljenje eksperata konsultovanih tokom njegovog sastavljanja.

### 2.1 Šta je novo

In addition to the recommendations listed below, the following table lists some new concepts compared with the 2016 version.

#### Novi koncepti

Promena termina "srčana slabost sa ejectionom frakcijom srednjeg stepena" u "srčanu slabost blago redukovane ejectione frakcije" (HFmrEF).

Novi pojednostavljen algoritam lečenja HFrEF.

Dodatak terapijskog algoritma za HFrEF shodno fenotipu.

Modifikovana klasifikacija akutne HF.

Ažurirano lečenje najčešćih ne-kardiovaskularnih komorbiditeta uključujući dijabetes, hiperkalijemiju, nedostatak gvožđa i onkološka oboljenja.

Ažurirani su podaci o kardiomiopatijama uključujući i ulogu genetskog testiranja i novih terapija.

Dodatak ključnih indikatora kvaliteta.

HF, Srčana Slabost

Preporuke	Klasa
<b>Preporuke za dijagnozu HF</b>	
Kateterizacija desnog srca se razmatra kod pacijenata gde se HF pretpostavlja da je u sklopu konstruktivnog perikarditisa, restriktivne kardiomiopatije i stanja visokog output-a.	IIa
Kateterizacija desnog srca se može smatrati neophodnom u odabranoj grupi pacijenata sa HFpEF kako bi se potvrdila dijagnoza	IIb
<b>Preporuke za lečenje hronične HF</b>	
<i>HFrEF</i>	
Dapagliflozin ili empagliflozin se preporučuju kod pacijenata sa HFrEF kako bi smanjili rizik od hospitalizacije za HF i smrt.	I
Vericiguat se može razmatrati kod pacijenata NYHA klase II-IV koji imaju pogoršanje HF uprkos terapiji ACE-I (ili ARN), beta-blokerom i jednim MRA u redukciji rizika CV mortaliteta ili hospitalizacije zbog HF.	IIb
<i>HFmrEF</i>	
ACE-I se mogu razmotriti kod pacijenata sa HFmrEF u cilju smanjenja rizika za hospitalizaciju zbog HF ili smrt	IIb
ARB se mogu razmotriti kod pacijenata sa HFmrEF u cilju smanjenja rizika za hospitalizaciju zbog HF ili smrt	IIb
Beta blokeri se mogu razmotriti kod pacijenata sa HFmrEF u cilju smanjenja rizika za hospitalizaciju zbog HF ili smrt	IIb
MRA se mogu razmotriti kod pacijenata sa HFmrEF u cilju smanjenja rizika za hospitalizaciju zbog HF ili smrt	IIb
Sakubitril/Valsartan se može razmotriti kod pacijenata sa HFmrEF u cilju smanjenja rizika za hospitalizaciju zbog HF ili smrt	IIb
<i>HFpEF</i>	
Skrining za i lečenje kako etiologije, tako i CV i ne-CV komorbiditeta se preporučuje kod pacijenata sa HFpEF (vidi relevantna poglavlja ovog dokumenta).	I
<b>Prevenција i monitoring</b>	
Strategije samo-zbrinjavanja se preporučuju u redukciji rizika hospitalizacije zbog HF i smrti.	I
Bilo kućni i/ili ambulantno-zasnovani program poboljšavaju ishode i preporučuju se za redukciju rizika hospitalizacije zbog HF i smrti.	I
Vakcinacija protiv influence i pneumokoka se smatra indikovanom u prevenciji hospitalizacije zbog HF	IIa

Supervizirani program kardiovaskularne rehabilitacije je indikovano kod pacijenata sa ozbiljnijom bolesti, kod krhkih ili onih sa komorbiditetima.	Ila
Neinvazivan HTM se može razmotriti kod pacijenata sa HF u cilju redukcije rekurentnih hospitalizacija zbog CV ili HF i CV smrti.	Iib
<b>Preporuke za zbrinjavanje pacijenata sa uznapredovalom HF</b>	
Pacijenti koji se razmatraju za dugoročnu MCS moraju biti dobre komplijanse, adekvatnog kapaciteta za bavljenje uređajem i psihosocijalnu podršku.	I
Transplantacija srca se preporučuje kod pacijenata sa uznapredovalom HF, refrakternom na medikamentnu terapiju ili uređaje i kod onih koji nemaju apsolutne kontraindikacije.	I
Kontinuirani inotropi i/ili vazopresori se mogu razmotriti kod pacijenata sa niskim srčanim outputom i dokazom hipoperfuzije organa kao most ka MCS ili transplantaciji srca.	Iib
<b>Preporuke za zbrinjavanje pacijenata nakon hospitalizacije zbog HF</b>	
Za pacijente hospitalizovane zbog HF, preporučuje se detaljan procena pre otpusta u cilju isključivanja perzistentnih znakova kongestije, a u cilju optimizacije peroralne terapije na otpustu.	I
Preporučuje se uvođenje peroralne medikamentne terapije zasnovane na dokazima, pre otpusta.	I
Rana prva kontrolna poseta se preporučuje nakon 1-2 nedelje po otpustu kako bi se procenili znaci kongestije, tolerancija terapije i početak i/ili titracija terapije zasnovane na dokazima.	I
<b>Preporuke za zbrinjavanje pacijenata sa HF i atrijalnom fibrilacijom</b>	
Dugoročno lečenje oralnim antikoagulansima se mora razmotriti u prevenciji cerebrovaskularnog insulta kod pacijenata sa AF i CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skorom 1 za muškarce ili 2 za žene	Ila
<b>Preporuke za zbrinjavanje pacijenata sa HF i CCS</b>	
CABG bi trebalo da bude prvi izbor revaskularizacione strategije, kod pacijenata pogodnih za hirurgiju, naročito ako imaju dijabetes i oni sa višesudovnom bolesti.	Ila
Kod kandidata za LVAD, CABG treba izbegavati, ako je moguće.	Ila
Koronarna revaskularizacija se može smatrati da popravlja ishode kod pacijenata sa HFrEF, CCS i anatomijom pogodnom za revaskularizaciju, nakon detaljne evaluacija individualnog odnosa rizik:korist, uključujući koronarnu anatomiju (npr. proksimalna stenozna > 90% velikog krvnog suda, stenozna glavnog stable ili proksimalne LAD), komorbiditeti, očekivani životni vek i mišljenje pacijenta.	Iib
PCI se može shvatiti alternativom CABG, na osnovu procene Heart Team-a, uzevši u obzir koronarnu anatomiju, komorbiditete i hirurški rizik.	Iib
<b>Preporuke za zbrinjavanje pacijenata sa HF i valvularnim Manama</b>	
Intervencija na aortnoj valvuli, bilo TAVI ili SAVR, se preporučuje kod pacijenata sa HF i značajnom aortnom stenozom visokog gradijenta kako bi se smanjio mortalitet i poboljšali simptomi.	I
Preporučuje se da izbor između TAVI i SAVR napravi <i>Heart Team</i> , po individualnoj preferenciji pacijenta i parametrima koji uključuju uzrast, hirurški rizik, kliničke, anatomske i proceduralne aspekte, procenivši rizike i koristi svakog od pristupa.	I
Perkutana <i>edge-to-edge</i> mitralnu korekciju treba razmotriti kod brižljivo odabranih pacijenata sa sekundarnom mitralnom regurgitacijom, koji nisu kandidati za hirurgiju i nije im potrebna koronarna revaskularizacija, koji su simptomatični uprkos OMT i koji ispunjavaju kriterijume za postizanje redukcije hospitalizacija zbog HF.	Ila
Perkutana <i>edge-to-edge</i> mitralna korekcija se može smatrati da poboljšava simptomatologiju kod brižljivo odabranih pacijenata sa sekundarnom mitralnom regurgitacijom, koji nisu kandidati za hirurgiju i nije im potrebna koronarna revaskularizacija, koji su simptomatični uprkos OMT i koji ispunjavaju kriterijume za postizanje redukcije hospitalizacija zbog HF.	Iib
<b>Preporuke za zbrinjavanje pacijenata sa HF i dijabetesom</b>	
SGLT2 inhibitori (kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) se preporučuju kod pacijenata sa T2DM koji imaju rizik za CV događaje, kako bise smanjile hospitalizacije zbog HF, značajni CV događaji, terminalna bubrežna disfunkcija i CV smrt.	I
SGLT2 inhibitori (dapagliflozin, empagliflozin, and sotagliflozin) se preporučuju kod pacijenata sa T2DM i HFrEF to kako bise smanjile hospitalizacije zbog HF i CV smrt	I
DPP-4 inhibitor saxagliptin se ne preporučuje kod pacijenata sa HF.	III
<b>Preporuke za zbrinjavanje pacijenata sa HF i nedostatkom gvožđa</b>	
Preporučuje se da svi pacijenti sa HF prolaze periodični skrining za anemiju i nedostatak gvožđa sa nalazom kompletne krvne slike, feritina u serumu i TSAT.	I
Intravenska nadoknada gvožđa feritnom karboksimaltozom moraju biti razmotreni kod simptomatskih pacijenata sa HF koji su skoro bili hospitalizovane zbog HF sa LVEF < 50% i nedostatkom gvožđa definisanim kao serumski feritin <100 ng/mL ili serumski feritin 100-299 ng/mL sa TSAT <20%, kako bi se smanjio rizik hospitalizacije zbog HF.	Ila
Lečenje anemije u HF agensima za stimulaciju eritropoetina se ne preporučuje u odsustvu drugih indikacija za ovu terapiju.	III

**Preporuke za zbrinjavanje pacijenata sa HF i onkološkom bolesti**

Preporučuje se da onkološki pacijenti povišenog rizika za kardiotskičnost definisanu kao prethodni faktori rizika za CV bolest, prethodna kardiotskičnost ili ekpozicija kardiotskičnim agensima, budu podvrgnuti CV evaluaciji pre zakazanog onkološkog lečenja, sa preferencijom kod kardiologa sa iskustvom ili interesom za Kardio-Onkologiju.

**I**

Lečenje ACE-I i beta-blokerom (po mogućstvu karvedilolom) treba biti razmotreno kod svih onkoloških pacijenata koji razvijaju sistolnu disfunkciju LV, definisanu kao pad od 10% ili više posto LVEF i to na vrednost nižu od 50%, tokom hemioterapije antraciklinom.

**IIa**

Osnovna CV procena rizika se mora sprovesti kod svih onkoloških pacijenata čije lečenje može potencijalno uzrokovati HF.

**IIa****Preporuke za zbrinjavanje pacijenata sa HF i amiloidozom**

Tafamidis se preporučuje kod pacijenata kojima je genetskim testiranjem potvrđen hTTR-CA i simptomima nivoa NYHA klasa I ili II u cilju redukcije simptoma, CV hospitalizacije i smrtnosti.

**I**

Tafamidis se preporučuje kod pacijenata sa hTTR-CA i simptomima nivoa NYHA klasa I ili II u cilju redukcije simptoma, CV hospitalizacije i smrtnosti.

**I**

ACE-I = inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima; ARB = blokatori receptora angiotensina; ARNI = Inhibitor neprilizinskog angiotenzinskog receptora; CABG = koronarna arterijska bajpas hirurgija; CCS = hronični koronarni sindrom; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = congestive heart failure or left ventricular dysfunction, Hypertension, Age >\_75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled)-Vascular disease, Age 6574, Sex category (female) (score); CMP = kardiomiopatija; CV = kardiovaskularni; DPP-4 = dipeptidil peptidaza-4; HF = srčana slabost; HFmrEF = srčana slabost blago redukovane ejekcione frakcije; HFpEF = srčana slabost očuvane ejekcione frakcije; HFrEF = srčana slabost redukovane ejekcione frakcije; HTM = kućni telemonitoring; hTTR = hereditarni transtiretin; LAD = prednja descendntna koronarna arterija; LV = leve komore; LVAD = assist device leve komore; LVEF = ejekciona frakcija leve komore; MCS = mehanička cirkulatorna potpora; MRA = antagonist mineralokortikoidnog receptora; NYHA= New York Heart Association; OMT= optimalna medikamentna terapija; PCI = perkutana koronarna intervencija; SAVR = hirurška zamena aortne valvule; SGLT2 = Na-Glukozni ko-transporter 2; T2DM = tip 2 dijabetes melitusa; TAVI = transkateterska aortna valvularna implantacija; TSAT = saturacija transferina; wtTTR-CA = *wild-type* transtiretinska srčana amiloidoza.

**Promene u preporukama**

2021	Klasa	2016	Klasa
<b>Preporuke za dijagnozu HF</b>			
Invazivna koronarna angiografija se može razmotriti kod pacijenata sa HFrEF i srednjom do visokom pre-test verovatnoćom za CAD i prisustvom ishemijske na neinvazivnom stres-testu.	<b>IIb</b>	Invazivna koronarna angiografija se može razmotriti kod pacijenata sa HFrEF i srednjom do visokom pre-test verovatnoćom za CAD i prisustvom ishemijske na neinvazivnom stres-testu (koji se smatraju adekvatnim za potencijalnu koronarnu revaskularizaciju) u cilju postavljanja dijagnoze CAD i njene ozbiljnosti.	<b>IIa</b>
CTCA se mora razmotriti kod pacijenata sa niskom do srednjom pre-test verovatnoćom za CAD ili kod onih sa suspektnim neinvazivnim stress-testom kako bi se isključila koronarna stenoza.	<b>IIa</b>	Koronarni CT bi trebalo razmotriti kod pacijenata sa HF i niskom do srednjom pre-test verovatnoćom za CAD ili kod onih sa suspektnim neinvazivnim stress-testom kako bi se isključila koronarna stenoza.	<b>IIb</b>
<b>Preporuke za terapijske uređaje u HFrEF</b>			<b>I</b>
ICD treba uzeti u obzir u cilju redukcije rizika naprasne srčane smrti i ukupnog mortaliteta kod pacijenata sa simptomatskom HF (NYHA class II-III) neishemijske etiologije i LVEF ≤35% uprkos ≥3 meseca OMT, pod uslovom da se očekuje preživljavanje duže od 1 godine sa dobrim funkcionalnim statusom.	<b>IIa</b>	Primarna prevencija ICD se preporučuje u cilju redukcije rizika naprasne srčane smrti i ukupnog mortaliteta kod pacijenata sa simptomatskom HF (NYHA class II-III) neishemijske etiologije i LVEF ≤35% uprkos ≥3 meseca OMT, pod uslovom da se očekuje preživljavanje duže od 1 godine sa dobrim funkcionalnim statusom i da imaju DCM.	<b>I</b>
CRT treba razmotriti kod simptomatskih pacijenata sa HF u sinusnom ritmu sa QRS trajanjem 130-149ms i morfologijom QRSa LBBB i LVEF ≤35% uprkos OMT kako bi se smanjila simptomatologija i redukovao morbiditet i mortalitet.	<b>IIa</b>	CRT se preporučuje kod simptomatskih pacijenata sa HF u sinusnom ritmu sa QRS trajanjem 130-149ms i morfologijom QRSa LBBB i LVEF ≤35% uprkos OMT kako bi se smanjila simptomatologija i redukovao morbiditet i mortalitet.	<b>I</b>
Pacijenti sa LVEF ≤35% koji su dobili konvencionalni pejsmejker ili ICD i potom razvili pogoršanje HF uprkos OMT i koji imaju značajan stepen RV pejsinga, treba razmatrati za <i>upgrade</i> na CRT.	<b>IIa</b>	Pacijenti sa LVEF ≤35% koji su dobili konvencionalni pejsmejker ili ICD i potom razvili pogoršanje HF uprkos OMT i koji imaju značajan stepen RV pejsinga, treba razmatrati za <i>upgrade</i> na CRT. Ovo se ne odnosi na pacijente sa stabilnom HF.	<b>II b</b>

<b>Preporuke za zbrinjavanje pacijenata sa akutnom HF</b>			
Kombinacija diuretika Henleove petlje i tiazida se mora razmotriti kod pacijenata sa rezistentnim edemom koji ne odgovara adekvatno na povećanje doze diuretika Henleove petlje.	<b>IIa</b>	Kombinacija diuretika Henleove petlje sa ili tiazidom ili spironolaktonom se može razmotriti kod pacijenata sa rezistentnim edemom ili kod onih sa suboptimalnim simptomatskim odgovorom.	<b>IIb</b>
Kod pacijenata sa AHF i SBP>110mmHg, IV vazodilatatori se mogu razmotriti kao inicijalna terapija kako bi popravili simptome i smanjili kongestiju.	<b>IIb</b>	Kod pacijenata sa AHF, IV vazodilatatore treba razmotriti kao inicijalnu terapiju kako bi popravili simptome i smanjili kongestiju.	<b>IIa</b>
Rutinska upotreba opijata se ne preporučuje, osim kod odabrane grupe pacijenata sa značajnim/nekupiranim bolom ili anksioznošću.	<b>III</b>	Opiati se mogu razmotriti uz oprez kako bi smanjili dispneju i anksioznost pacijenata sa značajnom dispnejom, ali mučnina i hipopneja se mogu javiti uz primenu.	<b>IIb</b>
Kratkotrajna MCS se može razmotriti kod pacijenata u kardiogenom šoku kao BTR, BTD, BTB. Dalje indikacije uključuju lečenje drugih uzroka kardiogenog šoka drugotrajnom MCS ili transplantacijom.	<b>IIa</b>	Kratkotrajna MCS se može razmotriti kod pacijenata sa refrakternim kardiogenim šokom u funkciji uzrasta, komorbiditeta i neurološke funkcije.	<b>IIb</b>
<b>Preporuke za zbrinjavanje pacijenata sa HF i AF</b>			
DOAC imaju prednost nad VKA kod pacijenata sa HF, osim kod onih sa umerenom do značajnom mitralnom stenozom ili mehaničkom prostetskom srčanom valvulom.	<b>I</b>	Za pacijente sa HF i nevalvularnom AF koji su kandidati za antikoagulaciju po CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skorom, NOAC ima prednost nad varfarinom zbog nižeg rizika za cerebrovaskularni insulti, intrakranijalno krvarenje i mortalitet, što je značajnije od većeg rizika za gastrointestinalno krvarenje.	<b>IIa</b>
Beta blokere treba razmotriti za kratkoročnu i dugoročnu kontrolu frekvence kod pacijenata sa HF i AF.	<b>IIa</b>	Za pacijente NYHA Klasa I-III, beta bloker se obično daje per os bezbedno i kao prva linija lečenja komorske frekvence, pod uslovom da je pacijent euvolemičan.	<b>I</b>
U slučajevima jasne asocijacije paroksizmalne ili perzistentne AF i pogoršanja simptoma HF, koji perzistiraju uprkos medikamentnoj terapiji, kateterska ablacija mora bi irazmotrena u prevenciji ili lečenju AF.	<b>IIa</b>	Kateterska ablacija AV čvora se može razmotriti u kontroli frekvence i rešavanju simptoma kod pacijenata na koje intenzivno farmakološko lečenje ne utiče ili ga ne tolerišu, prihvatajući da će time ovi pacijenti postati zavisni od pejsmejkera.	<b>IIb</b>
<b>Preporuke za zbrinjavanje pacijenata sa HF i CCS</b>			
Koronarnu revaskularizaciju treba razmatrati kako bi se razrešile perzistentne anginozne smetnje (ili ekvivalenti angine) kod pacijenata sa HFrEF, CCS i koronarnom anatomijom pogodnom za revaskularizaciju, uprkos OMT uključujući i anti-anginalne lekove.	<b>IIa</b>	Revaskularizacija miokarda se preporučuje kada angina perzistira uprkos lečenju anti-anginalnim lekovima.	<b>I</b>
<b>Preporuke za zbrinjavanje pacijenata sa HF i DM</b>			
SGLT2 inhibitori (kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) se preporučuju kod pacijenata sa T2DM i rizikom za CV događaje u redukciji hospitalizacije za HF, značajne CV događaje i terminalnu bubrežnu disfunkciju i CV smrt.	<b>I</b>	Empagliflozin treba razmotriti kod pacijenata sa T2DM kako bi se prevenirao ili odložio početak HF i produžio život.	<b>IIa</b>

AF = atrijalna fibrilacija; AHF = akutna srčana slabost; AV = atrio-ventrikular; BTB = Most do Mosta; BTD = Most do odluke; BTR = Most do oporavka; CAD = Koronarna bolest; CCS = hronični koronarni sindrom; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = congestive heart failure or left ventricular dysfunction, Hypertension, Age >\_75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled)-Vascular disease, Age 6574, Sex category (female) (score); CRT = resinhronizaciona terapija; CT = kompjuterizovana tomografija; CTCA = kompjuterizovana tomografska koronarna angiografija; CV = kardiovaskularni; DCM= dilatativna kardiomiopatija; DOAC = direktni oralni antikoagulant; HF = srčana slabost; HFrEF = srčana slabost redukovane ejeckione frakcije; ICD = implantabilni kardioverter defibrilator; LBBB = blok leve grane Hiss-ovog snopa; LVEF = ejeckiona frakcija leve komore; MCS = mehanička cirkulatorna potpora; NOAC = ne-Vit K oralni antikoagulans; NYHA= New York Heart Association; OMT= optimalna medikamentna terapija; QRS =Q, R i S talasi ECG-a; RV = desna komora/desne komore; SBP = sistolni krvni pritisak; SGLT2 = Na-Glukozni ko-transporter 2; T2DM = tip 2 dijabetes melitusa; VKA = antagonist Vit.K.

### 3 Definicija, epidemiologija i prognoza

#### 3.1 Definicija srčane slabosti

Srčana slabost nije jedinstvena patološka dijagnoza, već klinički sindrom koji se sastoji od kardinalnih simptoma (npr. nedostatak vazduha, otok članaka i umor) koje mogu pratiti znaci (npr. povišen jugularni venski pritisak, pukoti nad plućima i periferni edemi). Javlja se usled strukturne i/ili funkcionalne abnormalnosti srca koje rezultuje povećanim intrakardijalnim pritiscima i/ili neadekvatnog srčanog *output*-a u miru i/ili naporu. Identifikacija etiologije srčane disfunkcije je obavezna u dijagnostici HF kako specifičnost patologije može odrediti dalje lečenje. Najčešće, HF je usled miokardne disfunkcije: sistolne, dijastolne ili obe. Međutim, valvularna patologija, perikard, endokard i poremećaji ritma i provođenja mogu takođe biti uzroci ili doprineti HF.

#### 3.2 Terminologija

##### 3.2.1 Srčana slabost sa očuvanom, blago redukovanom i redukovanom ejakcionom frakcijom

Tradicionalno, HF je deljena u precizne fenotipove bazirano na merenjima ejakcione frakcije leve komore (LVEF) (Tabela 3). Princip koji je u osnovi korelira sa originalnim terapeutskim studijama u HD koje su pokazale značajno poboljšanje ishoda kod pacijenata sa LVEF  $\leq$  40%. Međutim, HF ima čitav dijapazon LVEF (varijabla normalne distribucije), i ehokardiografsko merenje je predmet značajnog varijabiliteta. Mi smo se odlučili na sledeću klasifikaciju HF (Tabela 3):

- Redukovana LVEF je definisana kao  $\leq$  40%, npr. kod onih za značajnom redukcijom sistolne funkcije LV. Ovo se smatra HFrEF.
- Pacijenti sa LVEF opsega 41% do 49% imaju blago redukovanu sistolnu funkciju LV, tj. HFmrEF. Retrospektivne analize RCT u HFrEF ili HF sa očuvanom ejakcionom frakcijom (HFpEF) koji su uključili pacijente sa EF opsega 40-50% sugerišu da mogu imati koristi od sličnih terapija kao i oni sa LVEF  $\leq$  40%.<sup>8-13</sup> Ovo podržava preimenovanje HFmrEF od "srčane slabosti *mid-range* ejakcione frakcije" u "srčanu slabost blago redukovane ejakcione frakcije".<sup>14</sup>
- Oni sa simptomima i znacima HF, sa dokazom strukturne i/ili funkcionalne srčane abnormalnosti i/ili povišenih natriuretskih peptid (NP) i sa LVEF  $\geq$  50%, imaju HFpEF.

Dijagnoze HFrEF, HFmrEF i HFpEF su detaljno predstavljene u adekvatnim poglavljima (Poglavlja 5, 7 i 8). Ove definicije su u skladu sa skorašnjim izveštaje Univerzalne Definicije Srčane Slabosti.<sup>15</sup>

Pacijenti sa ne-CV bolesti, npr. anemija, plućne, bubrežne, tireoidne ili hepatičke bolesti mogu imati simptome i znake vrlo slične onima u HF, ali u odsustvu srčane disfunkcije, te ne ispunjavaju kriterijume za HF. Međutim, ova patološka stanja mogu koegzistirati sa HF i pogoršavati sindrom HF.

##### 3.2.2 Right ventricular dysfunction

Srčana slabost može biti i rezultat disfunkcije desne komore (RV). Mehanika i funkcija RV su izmenjene u sklopu opterećenjem bilo pritiskom, bilo volumenom.<sup>16</sup> Iako je osnovna etiologija hronične srčane slabosti RV disfunkcijom LV indukovana plućna hipertenzija, postoje brojni drugi uzroci disfunkcije RV [npr. MI, aritmogena kardiomiopatija desne komore (ARVC) ili valvularna bolest].<sup>17</sup> Dijagnoza se postavlja kvantitativnom procenom globalne funkcije RV, najčešće ehokardiografijom, koristeći makar jedno od navedenih merenja: frakcionu areu promene (FAC); sistolnu ekskurziju ravni trikuspidnog anulusa (TAPSE) i Doppler tkivnu sistolnu SO brzinu trikuspidnog anulusa. Dijagnoza i zbrinjavanje disfunkcije RV se detaljno elaborirani u skorašnjem pozicionom dokumentu Asocijacije za Srčanu Slabost (HFA).<sup>18</sup>

##### 3.2.3 Druga uobičajena terminologija koja se koristi u srčanoj slabosti

Srčana slabost se obično deli u 2 kliničke prezentacije: hroničnu srčanu slabost (CHF) i akutnu srčanu slabost (AHF). CHF opisuje one sa postojećom HF koji imaju postepen razvoj simptoma. Ako se CHF pogorša, bilo iznenađeno postepeno, epizoda se može opisati kao „dekompenzovana“ HF. Ovo može rezultovati hospitalizacijom ili lečenjem intravenskim (i.v.) diureticima ambulantno. Pored toga, HF se može prezentovati akutnije. Obe situacije se detaljno razmatraju u Poglavlju o AHF (Poglavlje 11).

Neke osobe sa HF se mogu u potpunosti oporaviti [npr. oni sa alkoholom-indukovanom kardiomiopatijom (CMP), virusnim miokarditisom, Takotsubo sindromom, peripartalnom kardiomiopatijom (PPCM) ili tahikardimiopatijom]. Drugi pacijenti sa sistolnom disfunkcijom LV mogu pokazivati značajan ili potpun oporavak sistolne funkcije LV nakon medikamentne terapije i terapije uređajima.

**Tabela 3** Definicija srčane slabosti sa srčanom slabosti redukovane, umerene i očuvane ejakcione frakcije

Tip HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
<b>Kriterijumi</b>	<b>1</b> Simptomi $\pm$ Znaci <sup>a</sup>	Simptomi $\pm$ Znaci <sup>a</sup>	Simptomi $\pm$ Znaci <sup>a</sup>
	<b>2</b> LVEF $\leq$ 40% <sup>b</sup>	LVEF 41-49% <sup>b</sup>	LVEF $\geq$ 50% <sup>b</sup>
	<b>3</b> -	-	Objektivni dokaz srčane strukturne ili funkcionalne abnormalnosti konzistentne sa prisustvom dijastolne disfunkcije LV ili povišenih pritisaka punjenja LV, uključujući i povišene natriuretske peptide <sup>c</sup> .

HF = srčana slabost; HFmrEF = srčana slabost blago redukovane ejakcione frakcije; HFpEF = srčana slabost očuvane ejakcione frakcije; HFrEF = srčana slabost redukovane ejakcione frakcije; LV = left ventricle; LVEF = ejakciona frakcija leve komore.

<sup>a</sup>Znaci ne moraju biti prisutni u ranim stadijumima HF (posebno HFpEF) i kod pacijenata sa optimalnom terapijom, <sup>b</sup>Za dijagnozu HFmrEF, prisustvo drugih dokaza strukturne bolesti srca (npr. Uvećana leva pretkomora, hipertrofija LV ili ehokardiografska merenja oštećenog punjenja LV) čine dijagnozu verovatnijom, <sup>c</sup>Za dijagnozu HFpEF, što je veći broj abnormalnosti prisutan, veća verovatnoća HFpEF.



### 3.2.4 Terminologija vezana za ozbiljnost srčane slabosti

Najjednostavnija terminologija koja se koristi za preciziranje ozbiljnosti HF je funkcionalna klasifikacija Njujorške Asocijacije za Srce (NYHA) (Tabela 4). Međutim, ina se oslanja samo na simptome, dok postoje drugi bolje prognostički indikatori u HF.<sup>19</sup> Ono što je još značajnije, pacijenti sa blagom simptomatologijom mogu takođe imati rizik za hospitalizaciju i smrt.<sup>20</sup> Predikcija ishoda je posebno važa u uznapređevaloj HF kako bi se vodila selekcija za transplantaciju srca i terapiju uređajima. Detaljno izloženo u Poglavlju o uznapređevaloj HF (Poglavlje 10).

## 3.3 Epidemiologija i prirodni tok srčane slabosti

### 3.3.1 Incidenca i prevalenca

U razvijenim zemljama, incidenca HF korigovana za uzrast možda pada, kao odraz boljeg zbrinjavanja CV bolesti, ali usled starenja, ukupna incidenca raste.<sup>21-24</sup> Trenutno, incidenca HF u Evropi je oko 3/1000 *person-years* godina po osobi (za sve uzrasne grupe) ili oko 5/1000 *person-years* za odrasle.<sup>25,26</sup> Prevalenca HF se čini da je 1-2% odraslih.<sup>21,27,31</sup> Kako studije obično obuhvataju prepoznate/dijagnostikova slučajeve HF, realna prevalenca je najverovatnije viša.<sup>32</sup> Prevalenca raste s'uzrastom: od oko 1% za uzrast <55 godina do >10% kod starijih od 70 godina.<sup>33-36</sup> I. Opšte je verovanje, da od svih sa HF, oko 50% ima HFrEF i 50% ima HFpEF/HFmrEF, mahom na osnovu studija hospitalizovanih pacijenata.<sup>32,35,37,38</sup> Dugoročni registar ESC-a, na ambulantnoj osnovi, pokazao je da 60% ima HFrEF, 24% ima HFmrEF i 16% ima HFpEF.<sup>39</sup> Nešto više od 50% pacijenata sa HF su žene.<sup>21,40,41</sup>

**Tabela 4** Funkcionalna klasifikacija njujorške asocijacije za srce shodno ozbiljnosti simptoma i fizičkoj aktivnosti

<b>Klasa I</b>	Bez ograničenja fizičke aktivnost. Obična fizička aktivnost ne uzrokuje kratak dah, zamor ili palpitacije.
<b>Klasa II</b>	Manja ograničenost fizičke aktivnost. Ugodno u miru, ali obična fizička aktivnost uzrokuje neprimereno kratak dah, zamor ili palpitacije.
<b>Klasa III</b>	Značajna ograničenost fizičke aktivnost. Ugodno u miru, ali manje od obične fizičke aktivnosti uzrokuje neprimereno kratak dah, zamor ili palpitacije.
<b>Klasa IV</b>	Nesposobnost obavljanja bilo kakve fizičke aktivnost bez nelagodnosti. Simptomi mogu biti prisutni i u miru. Sa bilo kakvim započinjanjem fizičke aktivnost, nelagodnost raste.

### 3.3.2 Etiologija srčane slabosti

Najčešći uzroci (kao i najčešće ključne pretrage) HF su prikazane u Tabeli 5. Etiologije HF varira u skladu sa geografijom. U zemljama Zapada i razvijenim zemljama, koronarna bolest (CAD) i hipertenzija su dominantni faktori.<sup>27</sup>

U smislu ishemijske etiologije, HFmrEF liči na HFrEF, sa većom učestalošću CAD u osnovi u poređenju sa onima sa HFpEF.<sup>38,42,43</sup>

### 3.3.3 Prirodni tok bolesti i prognoza

Prognoza pacijenata sa HF se poboljšala značajno od publikacije rezultata prvih terapijskih studija pre par decenija. Međutim, ona ostaje skromna, dok se kvalitet života (QOL) značajno redukuje.

Stope mortaliteta su više u opservacionim, nego kliničkim studijama.<sup>44</sup> U kohorti Olmsted County, 1-godišnji i 5-godišnji mortalitet po dijagnostici, za sve tipove HF, bili su 20% i 53%, između 2000 i 2010.g.<sup>45</sup> Studija koje je kombinovala kohorte Framingham Heart Study (FHS) i Cardiovascular Health Study (CHS) raportirala je mortalitet od 67% unutar 5 godina od dijagnoze.<sup>46</sup> Uprkos tome što im se pruža ispod nivoa lečenja zasnovanog na dokazima, žene imaju bolje preživljavanje od muškaraca.<sup>47</sup>

Celokupna prognoza je bolja u slučaju HFmrEF u poređenju sa HFrEF.<sup>39</sup> Bitno je naglasiti da tranzicija ejekcione frakcije tokom vremena je uobičajena, te pacijentki koji preogrediraju iz HFmrEF u HFrEF, imaju goru prognozu od onih koji ostanu stabilni ili se tranzicija desi u smeru poboljšanja ejekcione frakcije.<sup>48-52</sup>

HFpEF se obično smatra boljim za preživljavanje od HFrEF, ali većina opservacionih studija je pokazala da je razlika zanemarljiva.<sup>45,46</sup> Naspram tome, velika MAGGIC meta analiza je zaključila da prilagodjeni rizik mortaliteta za pacijente sa HFpEF je značajno niži nego za pacijente sa HFrEF.<sup>53</sup>

Studije iz više zemalja su pokazale da se između 1980 i 2000 preživljavanje pacijenata sa HF značajno popravilo.<sup>41,54-57</sup> Međutim, taj pozitivni trend se mogao iznivelsati od tada.<sup>45</sup>

Posle inicijalne dijagnoze, pacijenti sa HF se hospitalizuju u proseku jednom godišnje.<sup>54</sup> Od 2000 do 2010, prosečna stopa hospitalizacije u kohorti Olmsted County bila je 1.3 po *person-year*. Interesantno je da, većina (63%) hospitalizacija su bile vezane za ne-CV uzroke.<sup>45</sup> Studije više evropskih zemalja i Sjedinjenim Američkim Državama (US) pokazale su da su stope hospitalizacija zbog HF dostigle vrhunac 1990ih Godina i potom počele da padaju.<sup>54,55\*,58-60</sup> Međutim, u skorašnjoj studiji o incidenci HF sprovedenoj između 1998-2017 u Velikoj Britaniji (UK), stope prvih hospitalizacija prilagođene na uzrast su porasle na 28% za sveukupne i HF prijeme, a za 42% za ne-CV prijeme.<sup>61</sup> Ovi porasti su bili veći u žena, moguće zbog većeg procenta komorbiditeta. Rizik od hospitalizacije zbog HF su bili 1.5 puta veći kod pacijenata sa dijabetesom za razliku od kontrola. AF, veći indeks telesne mase (BMI) i glikoziliranog hemoglobina (HbA1c), kao i niska procenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR su jaki prediktori hospitalizacije zbog HF.<sup>29</sup> Usled rasta populacija, starenja i rastuće prevalencije komorbiditeta, apsolutni broj hospitalizacije zbog HF se očekuje da značajno raste u budućnosti, čak i do 50% u narednih 25 godina.<sup>24,62</sup>

**Tabela 5.** Uzroci srčane slabosti, česti načini prezentacije i specifična ispitivanja

Uzrok	P	Specifična dijagnostika
CAD	Infarkt miokarda Angina ili "Ekvivalent angine" Aritmije	Invazivna koronarna angiografija CT koronarna angiografija Stres-test podržan imidžingom (eho, nuklearni, CMR)
Hipertenzija	Srčana slabost sa očuvanom sistolnom funkcijom Maligna hipertenzija/Akutni plućni edem	24h ambulantorni BP Plazma metanefrini, imidžing renalne arterije Renin i aldosteron
Valvularna bolest	Primarna valvularna bolest npr.aortna stenoza Sekundarna valvularna bolest, npr.funkcionalna regurgitacija Kongenitalna valvularna bolest	Eho – transezofagusni/stres
Aritmije	Atrijalna tahiaritmija Ventrikularna aritmija	Ambulatorni EKG monitoring Elektrofiziološka studija, ako je indikovana
CMP	Sve Dilatativna Hipetrofična Restriktivna ARVC Peripartalna Takotsubo sindrom Toksična: alkohol, kokain, gvožđe, bakar	CMR, genetsko testiranje  Kateterizacija desnog i levog srca  CMR, angiografija Trejsing elemenata, toksikologija, LFT, GGT
Kongenitalne anomalije	Korigovana kongenitalna/korigovana transpozicija velikih arterija Šant lezija Korigovana tetralogija Fallot Ebstein-ova anomalija	CMR
Infektivno	Virusni miokarditis Chagas-ova bolest HIV Lyme-ova bolest	CMR, EMB
Jatrogeno	Antraciklini Trastuzumab Inhibitori VEGF Inhibitori imunih <i>checkpoints</i> Inhibitori proteazoma Inhibitori RAF+MEK	
Infiltrativno	Amiloid  Sarkoidoza  Neoplastično	Elektroforeza serima i serumski laki lanci, Bence Jones proteini, scintigrafija kosiju, CMR, CT-PET, EMB  Serumski ACE, CMR, FDG-PET, CT toraksa, EMB CMR, EMB
Poremećaji skladištenja	Hemohromatoza Fabry-eva bolest Bolesi skladištenja glikogena	Procene gvožđa, CMR (T2* imidžing), EMB $\alpha$ -galaktozidaza A, genetika, CMR (T1 mapping)
Endo-miokardna bolest	Radioterapija Endomiokardna fibroza/eozinofilija Karcinoid	CMR EMB 5-HIAA u 24h urinu
Bolest perikarda	Kalcifikacija Infiltracija	CT toraksa, CMR, kateterizacija levog i desnog srca
Metabolički	Endokrine bolesti  Nutritivne bolesti (tiamin, vitamin B1 i nedostatak selena) Autoimune bolesti	TFT, metanefrini plazme, renin i aldosterone, kortizol Specifični nutrijenti plazme  ANA, ANCA, reumatološki pregled
Neuro-mišićne bolesti	Friedrech-ova ataksija  Mišićna distrofija	Procena provodljivosti nerava, elektromiogram, genetika  CK, elektromiogram, genetika

## 4 Hronična srčana slabost

### 4.1 Ključni koraci u dijagnostici hronične srčane slabosti

Dijagnoza CHF zahteva prisustvo simptoma i/ili znakova HF i objektivni dokaz srčane disfunkcije (Slika 1). Tipični simptomi uključuju kratak dah, umor i otok gležnjeva (*Tabela 6*). Simptomima i znacima nedostaje neophodne preciznosti da bi se koristili samostalno za dijagnozu HF.<sup>63-66</sup> Dijagnoza CHF se lakše postavlja kod pacijenata sa prethodnim MI, arterijskom hipertenzijom, CAD, dijabetesom, zloupotrebom alkohola, hroničnom bolesti bubrega (CKD), kardiotsičnom hemioterapijom i kod onih sa porodičnom istorijom CMP ili naprasne smrti. Sledeći dijagnostički testovi se preporučuju za procenu suspektne hronične HF:

- (1) Elektrokardiogram (ECG). Normalan ECG čini dijagnozu HF malo verovatnom.<sup>63</sup> ECG može otkriti nepravilnosti poput AF, Q taalase, hipertrofiju LV (LVH) i prošireni QRS kompleks (*Tabela 7*) što povećava verovatnoću za dijagnozu HF i može predstavljati vodič terapije.
- (2) Merenje NP se preporučuje, ako je dostupno. Plazma koncentracija B-natriuretskog peptida (BNP) <35 pg/mL, N-terminalnog pro-B-natriuretskog peptida (NT-proBNP) <125 pg/mL ili or mid-regionalnog proatrijalnog natriuretskog peptida (MR-proANP) <40 pmol/L<sup>68</sup> čine dijagnozu HF malo verovatnom. Sve navedeno je detaljno razmotreno u Poglavlju 4.2.<sup>69,70</sup>
- (3) Osnovna laboratorijska merenja kao serumski urea i elektroliti, kreatinin, kompletna krvna slika, investigations such as serum urea and electrolytes, creatinine, funkcionalni testovi jetre i tireoidee su preporučuju kako bi se HF diferencirala od drugih patoloških stanja, a kako bi obezbedile prognostičke informacije i uputile ka potencijalnoj terapiji.
- (4) Ehokardiografija se preporučuje kao ključna pretraga u proceni srčane funkcije. Uz određivanje LVEF, ehokardiografija pruža informacije o drugim parametrima kao što su veličine šupljina, ekscentrična ili koncentrična LVH, regionalne abnormalnosti pokretljivosti zidova (što može sugerisati CAD u osnovi, Takotsubo sindrom ili miokarditis), funkcija RV, plućna hipertenzija, valvularna funkcija i markeri dijastolne funkcije.<sup>16,71</sup>
- (5) Rentgenski snimak grudnog koša se preporučuje u cilju procene drugih uzroka kratkog daha (npr. bolest pluća). Može takođe pružiti dodatne dokaze o HF (npr. plućnu kongestiju ili kardiomegaliju).

### 4.2 Natriuretiski peptidei

Plazma koncentracije NP se preporučuju kao inicijalni dijagnostički test kod pacijenata sa simptomima koji sugerišu HF kako bi se isključila dijagnoza. Povišene koncentracije podržavaju dijagnozu HF, korisne su u prognostici,<sup>72</sup> i mogu voditi dalje kardiološke pretrage.<sup>73</sup> Ipak, treba primetiti da ima mnogo razloga za povišene NP—kako CV, tako i ne-CV—koji mogu smanjiti njihovu dijagnostičku tačnost (*Tabela 7*). Ovi uzroci su AF, stariji

uzrast i akutna ili hronična bolest bubrega.<sup>74</sup> Nasuprot tome, koncentracije NP mogu biti disproportiono niske kod gojaznih pacijenata.<sup>75</sup>

### Preporučena dijagnostika kod svih pacijenata sa sumnjom na hroničnu srčanu slabost

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
BNP/NT-proBNP <sup>c</sup>	I	B
12-kanalni ECG	I	C
Transtoraksni ehokardiogram	I	C
Rentgen grudnog koša	I	C
Rutinske laboratorijske analize za komorbiditete, uključujući kompletna krvna slika, urea, elektroliti, tireoidna funkcija, glikemija našte i HbA1c, lipidi, status gvožđa (TSAT i feritin)	I	C

BNP = B-tip natriuretskog peptida; ECG = elektrokardiogram; HbA1c = glycated haemoglobin; NT-proBNP = N-terminalni pro-B-tip natriuretskog peptida; TSAT = saturacija transferina.

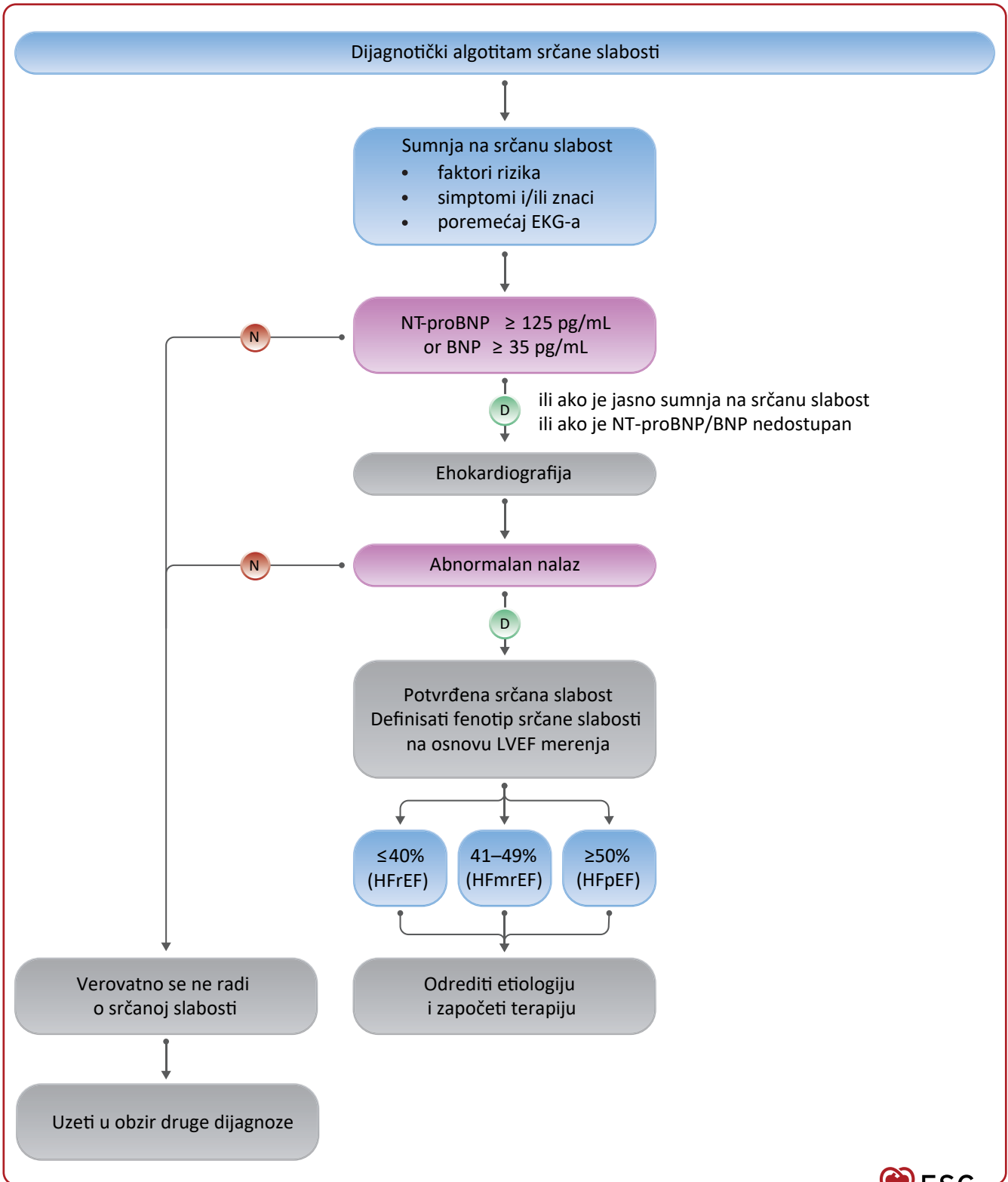
<sup>a</sup>Klasa preporuka. <sup>b</sup>Nivo dokaza. <sup>c</sup>Reference su navedene u Poglavlju 4.2.

Table 6. Simptomi i znaci tipični za srčanu slabost

Simptomi	Znaci
<b>Tipični</b>	<b>Više specifični</b>
Kratak dah	Povišen jugularni venski pritisak
Ortopneja	Hepatojugularni refluks
Paroksizmalna noćna dispneja	Treći srčani ton (ritam galopa)
Smanjena tolerancija napora	Lateralno izmešten apikalni puls
Umor, zamaranje, produženo vreme oporavka nakon napora	
Otok članaka	
<b>Manje tipični</b>	<b>Manje specifični</b>
Noćni kašalj	Dobitak u težini (>2 kg/ nedeljno)
Vizing	Gubitak u težini (u uznapredovaloj HF)
Osećaj nadutosti	Gubitak tkiva (kaheksija)
Gubitak apetita	Srčani šum
Konfuznost (naročito kod starijih)	Periferni edemi (članci, sakrum, skrotum)
Depresija	Krepitacije
Palpitacije	Pleuralni izliv
Vrtoglavice	Tahikardija
Sinkope	Nepравilan puls
Bendopneja <sup>a</sup>	Tahipneja
	<i>Cheyne-Stokes</i> -ovo disanje
	Hepatomegalija
	Ascit
	Hladni ekstremiteti
	Oligurija
	Uzan pulsni pritisak

HF = srčana slabost.

<sup>a</sup>Ovaj simptom uznapredovale HF odgovara kratkom dahu pri nagnjanu napred.<sup>67</sup>



**Slika 1. Dijagnostički algoritam za srčanu slabost**

BNP=B-tip natriuretskog peptida; ECG=elektrokardiogram; HFmrEF=srčana slabost blago redukovane ejeckione frakcije; HFpEF=srčana slabost očuvane ejeckione frakcije; HFrEF=srčana slabost redukovane ejeckione frakcije; LVEF= ejeckiona frakcija leve komore; NT-proBNP=N-terminalni pro-B tip natriuretskog peptida. Abnormalni ehokardiografski nalazi su opisani detaljno u poglavljima o HFrEF (Poglavlje 5), HFmrEF (Poglavlje 7) i HFpEF (Poglavlje 8).

#### 4.2.1 Korišćenje van akutne situacije

Dijagnostičke vrednosti NP, uz simptome i znake i druge dijagnostičke testove, kao ECG, procenjujane su u više studija u okolnostima primarne zdravstvene zaštite.<sup>68,76-80</sup> Ciljevi ovih studija su bili da bilo isključe ili potvrde dijagnostiku HF. Radna grupa je smatrala adekvatnog kvaliteta studije koje su uključile NP nivoa dijagnostičkog algoritma, ispod kojih je verovatnoća za HF bila izuzetno niska. Gornji limiti normalnog van akutne situacije su 35 pg/mL za BNP i 125 pg/mL za NT-proBNP. U ovim studijama, negativna prediktivna vrednost NP koncentracija ispod ovih nivoa je bila u rasponu 0.94-0.98.<sup>76-78</sup> Manje podataka je dostupno za MR-proANP u CHF nego AHF. Koncentracija <40 pmol/L se može koristiti za isključivanje HF.<sup>68</sup>

### 4.3 Dijagnostičke procedure u sklopu određivanja osnovne etiologije hronične srčane slabosti

Preporučeni testovi kako bi se odredila etiologija u osnovi CHF sumirana je u *Tabeli 5*.

**Tabela 7 Uzroci povišenih koncentracija natriuretskih peptida<sup>86-88</sup>**

<b>Kardijalni</b>	Srčana slabost ACS Plućna embolija Miokarditis Hipertrofija leve komore Hipertrofična ili restriktivna kardiomiopatija Valvularna bolest Kongenitalne srčane anomalije Pretkomorske i komorske tahiaritmije Kontuzija srca Kardioverzija, ICD šok Hirurške procedure vezane za srce Plućna hipertenzija
<b>Ne-kardijalni</b>	Stariji uzrast Ishemijski cerebrovaskularni insult Subarahnoidno krvarenje Disfunkcija bubrega Disfunkcija jetre (najčešće ciroza sa ascitom) Paraneoplastični sindrom COPD Ozbiljne infekcije (uključujući pneumoniju i sepsu) Ozbiljne opekotine Anemija Ozbiljni metabolički i hormonski poremećaji (npr. tireotoksikoza, dijabetesna ketoacidoza)

ACS = akutni koronarni sindrom; COPD = hronična opstruktivna bolest pluća; ICD = implantabilni kardioverter defibrilator.

Stres-test – ergometrijski ili farmakološki – se može koristiti u proceni inducibilne ishemije kod onih koji su pogodni za koronarnu revaskularizaciju.<sup>81</sup> Kod pacijenata sa

HFpEF, valvularnom bolesti ili neobjašnjivom dispnejom, stres-ehokardiografija može pomoći pojašnjenju dijagnoze.<sup>82</sup>

Magnet srca (CMR) sa gadolinijumom (LGE), T1 mapping i ekstracelularni volumen identifikovaće odnos miokardna fibroza/ožiljak, koji su najčešće subendokardni kod pacijenata sa ishemijskom bolesti srca (IHD) za razliku od ožiljka sredinom zida što je tipično za dilatativnu kardiomiopatiju (DCM). Pored toga, CMR dozvoljava karakterizaciju miokarda u npr. miokarditisu, amiloidozi, sarkoidozi, Chagas-ovoj bolesti, Fabry-ovoj bolesti, LV *non-compaction* CMP, hemohromatoza i aritmogena kardiomiopatija (AC).<sup>83,84</sup>

Komputerizovana koronarna angiografija (CTCA) se može razmotriti kod pacijenata sa niskom ili srednjom pre-test verovatnoćom za CAD ili kod onih sa nedijagnostičkim neinvazivnim stress-testom kako bi se isključila CAD.<sup>5</sup>

Jednofotonski emisioni CT (SPECT) se takođe može koristiti u proci miokardne ishemije i vijabilnosti, miokardne inflamacije ili infiltracije. Scintigrafija uz Tehnecijumom (Tc) obeleženi bifosfonat pokazala je visoku senzitivnost i specifičnost za imidžing transtiretinskog amiloida srca.<sup>85</sup>

Koronarna angiografija se preporučuje kod pacijenata sa HF, koji imaju anginu ili "ekvivalent angine" uprkos farmakološkoj terapiji, kako bi se ustanovila dijagnoza CAD i njena ozbiljnost. Koronarna angiografija se može razmotriti i kod pacijenata sa HFrEF koji imaju srednju pre-test verovatnoću za CADi koji se smatraju potencijalno odgovarajućim kandidatima za koronarnu revaskularizaciju.<sup>5</sup>

## 5. Srčana slabost sa redukovanom ejekcionom frakcijom

### 5.1 Dijagnostika srčane slabosti sa redukovanom ejekcionom frakcijom

Dijagnoza HFrEF zahteva prisustvo simptoma i/ili znakova HF sa redukovanom ejekcionom frakcijom (LVEF≤40%). Ovo se najčešće obezbeđuje ehokardiografijom. Detalji o standardima kvaliteta kojih se treba držati kada se određuje prisustvo redukovane sistolne funkcije LV ehokardiografski mogu se naći u EACVI pozicionom dokumentu.<sup>99</sup> Ako procena EF nije moguća ehokardiografski, može se pristupiti CMR-u ili retko nuklearnim tehnikama.

Algoritam dijagnostike HFrEF prikazan je na *Slici 1*. Za dijagnostiku etiologije, pogledati *Tabelu 5*.

### 5.2 Farmakološko lečenje pacijenata sa srčanom slabosti redukovane ejekcione frakcije

5.2.1 Ciljevi farmakoterapije kod pacijenata sa srčanom slabosti redukovane ejekcione Farmakoterapija je kamen temeljac lečenja HFrEF i mora se implementirati pre razmatranja terapije uređajima i drugim nefarmakološkim intervenijama.

## Preporuke za specijalizovane dijagnostičke testove odabranih pacijenata sa hroničnom srčanom slabosti sa ciljem detekcije reverzibilnih/izlečivih uzroka srčane slabosti

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
<b>CMR</b>		
CMR se preporučuje u proceni miokardne strukture i funkcije kod onih sa oskudnim ehokardiografskim prozorom.	I	C
CMR se preporučuje za karakterizaciju miokardnog tkiva u suspektnim infiltrativnim bolestima, Fabry-ovoj bolesti, inflamatornim bolestima (miokarditis), <i>non-compaction</i> LV, amiloidu, sarkoidozi, opterećenjem gvožđem/hemohromatozi	I	C
CMR sa LGE treba razmotriti u DCM kako bi se napravila razlika između ishemijskog i neishemijskog oštećenja miokarda.	IIa	C
<b>Invazivna koronarna angiografija (kod onih koji se smatraju kandidatima za potencijalnu koronarnu revaskularizaciju)</b>		
Invazivna koronarna angiografija se preporučuje kod pacijenata sa anginom uprkos farmakološkoj terapiji ili simptomatskim komorskim aritmijama. <sup>5</sup>	I	B
Invazivna koronarna angiografija se može razmatrati kod pacijenata sa HFrEF srednje do visoke pre-test verovatnoće za CAD i prisustvo ishemijske na neinvazivnim stres testovima. <sup>89</sup>	IIb	B
<b>Neinvazivno testiranje</b>		
CTCA treba razmotriti kod pacijenata sa niskom do srednjom pre-test verovatnoćom za CAD ili kod onih sa dvosmislenim neinvazivnom stres testom kako bi se isključila stenoza koronarne arterije.	IIa	C
Neinvazivni stres imidžing (CMR; stres ehokardiografija, SPECT, PET) se mogu razmatrati u proceni miokardne ishemijske i vijabilnosti kod pacijenata sa CAD koji se smatraju pogodnim kandidatima za koronarnu revaskularizaciju. <sup>90-93</sup>	IIb	
Ergometrijski stres test se može razmatrati u detekciji reverzibilne miokardne ishemijske i da bi se ispitao uzrok dispneje. <sup>94-96</sup>	IIb	C
<b>Kardiopulmonalni stres test</b>		
Kardiopulmonalni stres test se preporučuje kao deo procene za transplantaciju srca i/ili MCS. <sup>94-96</sup>	I	C
Kardiopulmonalni stres test treba razmotriti u optimizaciji fizikalne rehabilitacije. <sup>94-96</sup>	IIa	C
Kardiopulmonalni stres test treba razmotriti u identifikaciji uzroka neobjašnjene dispneje i/ili intolerancije napora. <sup>94-96</sup>	IIa	C
<b>Kateterizacija desnog srca</b>		
Kateterizacija desnog srca se preporučuje kod pacijenata sa teškom HF koji se evaluiraju u sklopu procene za transplantaciju srca ili MCS.	I	
Kateterizaciju desnog srca treba razmotriti kod pacijenata gde se HF sumnja da je usled restriktivnog perikarditisa, restriktivne kardiomiopatije, kongenitalne srčane anomalije i stanja visokog <i>output</i> -a.	IIa	C
Kateterizaciju desnog srca treba razmotriti kod pacijenata sa verovatnom plućnom hipertenzijom, procenjenom ehokardiografski u cilju potvrde dijagnoze i procene reverzibilnosti pre korekcije valvule/strukturne bolesti srca.	IIa	C
Kateterizacija desnog srca se može razmotriti kod odabranih pacijenata da HFrEF u sklopu potvrde dijagnoze	IIb	C
<b>EMB</b>		
EMB treba razmotriti kod pacijenata sa rapido-progresivnom HF uprkos standardnoj terapiji kada postoji verovatnoća specifične dijagnoze koja se može potvrditi samo uzorcima miokarda. <sup>97,98</sup>	IIa	C

CAD = koronarna bolest; CMR= magnetna rezonanca srca; CTCA = kompjuterizovana tomografska koronarna angiografija; DCM = dilatativna kardiomiopatija; EMB = endomiokardna biopsija; HF = srčana slabost; HFrEF = srčana slabost očuvane ejskione frakcije; HFpEF = srčana slabost redukovane ejskione frakcije; LGE = late gadolinium enhancement; LV = leve komore; MCS = mehanička cirkulatorna potpora; PET = pozitrona emisiona tomografijay; SPECT = jednofotonska emisiona kompjuterizovana tomografija. <sup>a</sup>Klasa preporuka. <sup>b</sup>Nivo dokaza

Postoje tri glavna cilja lečenja HFrEF: (i) redukcija mortaliteta, (ii) prevencija rekurentnih hospitalizacija usled pogoršanja HF i (iii) poboljšanje kliničkog statusa, funkcionalnog kapaciteta i QOL.<sup>100-102</sup>

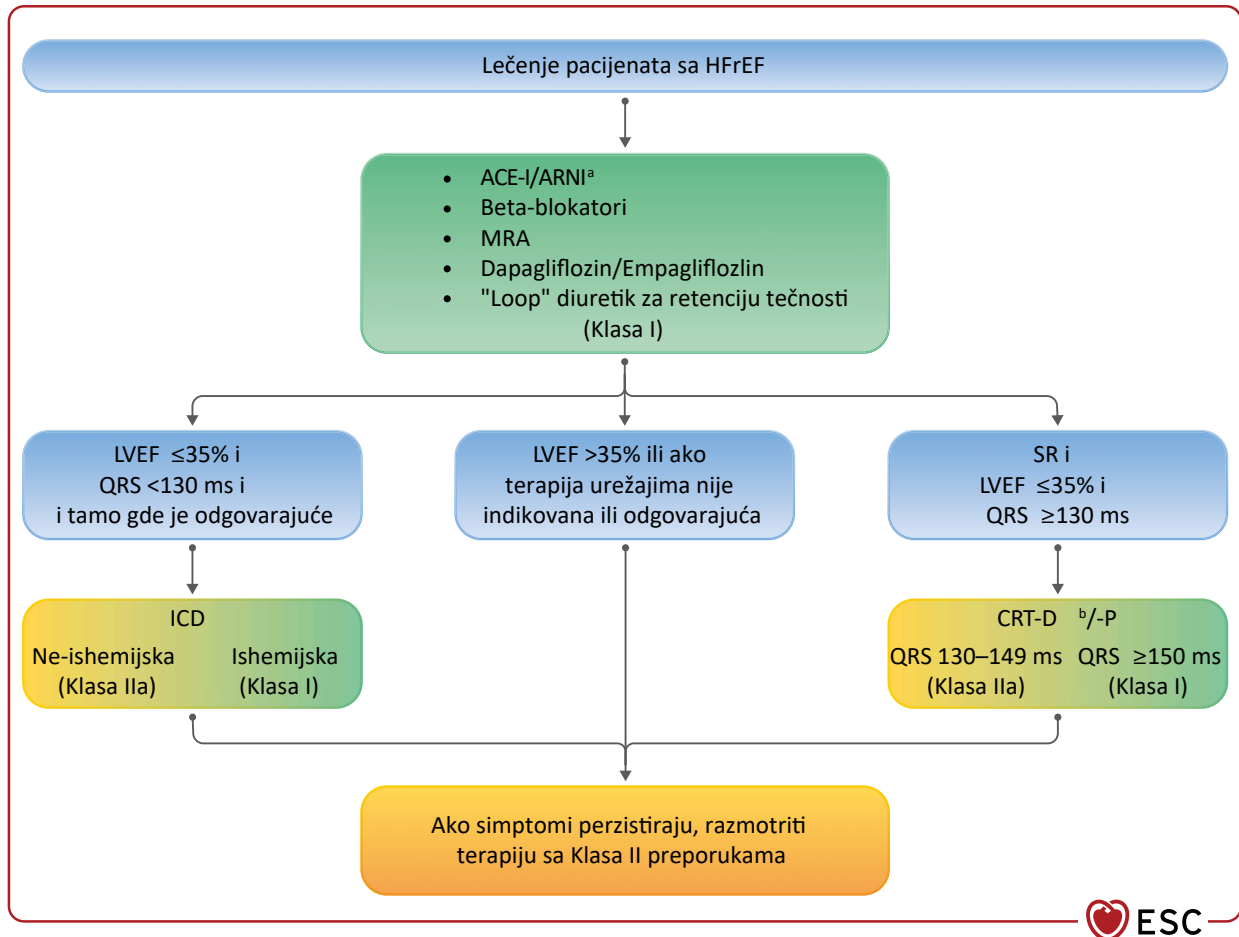
Ključni dokazi koji podržavaju preporuke iz ovog poglavlja za pacijente sa simptomatskom HFrEF predstavljeni su u *Dopunskoj Tabeli 1*.

*Slika 2* opisuje algoritam terapijske strategije uključujući lekove i uređaje kod pacijenata sa HFrEF, sa Klasom I indikacija za redukciju mortaliteta (bilo ukupnog ili CV). Preporuke za svaki terapijski pristup su rezimirane dalje u tekstu.

### 5.2.2 Opšti principi farmakoterapija za srčanu

#### slabost redukovane ejskione frakcije

Modulacija renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) i simpatičkog nervnog sistema ACE-I ili ARNI, beta-bloekrima i MRA pokazala se poboljšava preživljavanje, smanjuje rizik od hospitalizacije zbog HF i smanjuje simptomatologiju kod pacijenata sa HFrEF. Ovi lekovi služe kao osnov farmakoterapije kod pacijenata sa HFrEF. Trijada ACE-I/ARNI, beta-bloker i MRA se preporučuje kao temelj terapije kod ovih pacijenata, osim ako nisu kontraindikovani ili ih pacijent ne toleriše.<sup>103-105</sup> Potrebno je titrirati



**Slika 2 Terapijski algoritam Klase I terapijskih indikacija za pacijente sa srčanom slabosti redukovane ejeckione frakcije.**

ACE-I = inhibitor angiotenzin-konvertujućeg enzima; ARNI = inhibitor neprilizinskih receptira angiotenzina; CRT-D = resinhronizaciona terapija sa defibrilatorom; CRT-P = resinhronizaciona terapija sa pejsmejkerom; ICD = implantabilni kardioverter defibrilator; HFrEF = srčana slabost redukovane ejeckione frakcije; MRA = antagonisti mineralokortikoidnih receptora; QRS=Q, R i S talasi ECG-a; SR = sinusni ritam.

<sup>a</sup>Kao zamena za ACE-I. <sup>b</sup>Gde je odgovarajuće. Class I = Zeleno, Class IIa = Žuto.

doze do onih korišćenih u kliničkim studijama (ili maksimalnih koje pacijent toleriše). Ovaj vodič preporučuje korišćenje ARNI kao zamene za ACE-I kod pogodnih pacijenata koji su simptomatični uz ACE-I, beta-bloker i MR; međutim, ARNI se može koristiti kao lek prve odbrane, umesto ACE-I.<sup>106,107</sup> Preporučene doze ovih lekova navedene su *Tabeli 8*. ARB još uvek imaju ulogu kod pacijenata koji ne tolerišu ACE-I or ARNI.

SGLT2 inhibitori dapagliflozin i empagliflozin dodati terapiji ACE-I/ARNI/betabloker/MRA smanjuju rizik od CV smrti i pogoršanja HF kod pacijenata sa HFrEF.<sup>108,109</sup> Osim

ako nisu kontraindikovani ili se ne tolerišu, dapagliflozin ili empagliflozin se preporučuju za sve pacijente sa HFrEF koji se već leče ACE-I/ARNI, beta-blokerom i MRA, bez obzira da li imaju dijabetes ili ne.

Drugi lekovi se mogu koristiti za odabrane grupe pacijenata sa HFrEF. To se razmatra u Poglavlju 5.4.

### 5.3 Lekovi koji se preporučuju kod svih pacijenata sa srčanom slabosti sa redukovanom ejeckionom frakcijom

#### Farmakološko lečenje indikovano kod pacijenata HF NYHA klase II–IV (LVEF ≤40%)

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
ACE-I se preporučuje kod pacijenata sa HFrEF u redukciji rizika od hospitalizacije zbog HF i smrti. <sup>110-113</sup>	I	A
Beta-bloker se preporučuje kod stabilnih pacijenata sa HFrEF u redukciji rizika od hospitalizacije zbog HF i smrti. <sup>114-120</sup>	I	A
MRA se preporučuje kod pacijenata sa HFrEF u redukciji rizika od hospitalizacije zbog HF i smrti. <sup>121,122</sup>	I	A
Dapagliflozin i empagliflozin se preporučuju kod pacijenata sa HFrEF u redukciji rizika od hospitalizacije zbog HF i smrti. <sup>108,109</sup>	I	A
Sakubitril/valsartan se preporučuje kao zamena za ACE-I kod pacijenata sa HFrEF u redukciji rizika od hospitalizacije zbog HF i smrti. <sup>105</sup>	I	B

ACE-I = inhibitor angiotenzin-konvertujućeg enzima; HF = srčana slabost; HFrEF = srčana slabost redukovane ejeckione frakcije; LVEF = ejeckiona frakcija leve komore; MRA = antagonist mineralokortikoidnih receptra; NYHA= New York Heart Association. <sup>a</sup>Klasa preporuka.

<sup>b</sup>Nivo dokaza

**Tabela 8 Doze zasnovane na dokazima lekova koji menjaju bolest u ključnim randomizovanim studijama sa pacijentima sa srčanom slabosti redukovane ejskione frakcije**

	Početna doza	Ciljna doza
<b>ACE-I</b>		
Kaptopril <sup>a</sup>	6.25mg <i>t.i.d.</i>	50mg <i>t.i.d.</i>
Enalapril	2.5mg <i>b.i.d.</i>	10-20mg <i>b.i.d.</i>
Lizinopril <sup>b</sup>	2.5-5mg <i>o.d.</i>	20-35mg <i>o.d.</i>
Ramipril	2.5mg <i>b.i.d.</i>	5mg <i>b.i.d.</i>
Trandolapril <sup>a</sup>	0.5mg <i>o.d.</i>	4mg <i>o.d.</i>
<b>ARNI</b>		
Sakubitril/ Valsartan	49/51mg <i>b.i.d.</i>	97/103mg <i>b.i.d.</i>
<b>Beta-blokteri</b>		
Bisoprolol	1.25mg <i>o.d.</i>	10mg <i>o.d.</i>
Karvedilol	3.125mg <i>b.i.d.</i>	25mg <i>b.i.d.</i> <sup>e</sup>
Metoprolol sukcinat (CR/XL)	12.5-25mg <i>o.d.</i>	200mg <i>o.d.</i>
Nebivolol <sup>d</sup>	1.25mg <i>o.d.</i>	10mg <i>o.d.</i>
<b>MRA</b>		
Eplerenone	25mg <i>o.d.</i>	50mg <i>o.d.</i>
Spironolakton	25mg <i>o.d.</i>	50mg <i>o.d.</i>
<b>Inhibitor SGLT2</b>		
Dapagliflozin	10mg <i>o.d.</i>	10mg <i>o.d.</i>
Empagliflozin	10mg <i>o.d.</i>	10mg <i>o.d.</i>
<b>Drugi agensi</b>		
Kandesartan	4mg <i>o.d.</i>	32mg <i>o.d.</i>
Losartan	50mg <i>o.d.</i>	150mg <i>o.d.</i>
Valsartan	40mg <i>b.i.d.</i>	160mg <i>b.i.d.</i>
Ivabradin	5mg <i>b.i.d.</i>	7.5mg <i>b.i.d.</i>
Vericiguat	2.5mg <i>o.d.</i>	10mg <i>o.d.</i>
Digoksin	62.5µg <i>o.d.</i>	250µg <i>o.d.</i>
Hidralazin/ Izosorbid Dinitrat	37.5mg <i>t.i.d./20mg t.i.d.</i>	75mg <i>t.i.d./40mg t.i.d.</i>

ACE-I = inhibitor angiotenzin-konvertujućeg enzima; ARNI = angiotenzin receptorneprilysin inhibitor; b.i.d. = *bis in die* (dva puta dnevno); CR = kontrolisanog otpuštanja; CV = kardiovaskularni; MRA = antagonist mineralokortikoidnog receptora; o.d. = *omne in die* (jednom dnevno); SGLT2 = Na-Glukozni ko-transporter 2; t.i.d. = *ter in die* (tri puta dnevno); XL = produženog otpuštanja. <sup>a</sup>ACE-I ciljna doza na osnovu post-MI studija. <sup>b</sup>Lekovi gde se viša doza dokazala da redukuje morbiditet/mortalitet u poređenju sa nižom istog leka, ali nema ciljane randomizovane placebo-kontrolisane studije, te je optimalna doza nesigurna. <sup>c</sup>Sakubitril/valsartan mogu imati opciono kao početnu dozu 24/26 mg *b.i.d.* za one sa poznatom simptomatskom hipotenzijom. <sup>d</sup>Terapija nije pokazala redukciju CV ili ukupnog mortaliteta kod pacijenata sa srčanom slabosti (ili se pokazala neinferiorna terapiji koja taj efekat realizuje). <sup>e</sup>Maksimalna doza 50 mg *b.i.d.* može se ordinirati pacijentima sa više od 85kg. <sup>f</sup>Spironolakton ima opciju započinjanja od 12.5mg kod pacijenata čiji renalni status ili hiperkalijemija to zahtevaju

### 5.3.1 Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima

ACE-Is su bili prva klasa lekova za koju je dokazano da smanjuju mortalitet i morbiditet kod pacijenata sa HFrEF.<sup>110-113</sup> Takođe je pokazano da pomažu u rezoluciji simptomatologije.<sup>111</sup> Preporučuju se kod svih pacijenata osim kod onih kod kojih su kontraindikovani ili ih pacijenti ne tolerišu. Potrebno je titrirati dozu do maksimalno tolerisane

Prakični vodič kako koristiti ACE-I pružen je u *Dopunskoj Tabeli 2*.

### 5.3.2 Beta-blokteri

Beta-blokteri su se pokazali da smanjuju mortalitet i morbiditet kod pacijenata sa HFrEF pored ACE-I i diuretika.<sup>114-120</sup> Takođe je pokazano da pomažu u rezoluciji simptomatologije.<sup>123</sup> Postoji konsenzus da ACE-I i beta-blokteri mogu biti uvedeni zajedno u terapiju, čim se potvrdi dijagnoza simptomatske HFrEF. Nema dokaza koji govore u prilog tome da je bolje uvesti beta-bloker pre ACE-I ili obrnuto.<sup>124</sup> Beta-blokere treba započeti kod klinički stabilnih, euvolemičnih pacijenata niskom dozom i postepeno je titrirati do maksimalno tolerisane. Kod pacijenata primljenih sa AHF, beta-blokere treba obzirivo uvesti tokom hospitalizacije, kada bolesnik postane hemodinamski stabilan. IPD meta-analiza svih značajnih studija sa beta-blokterima u HFrEF nije pokazala korist u smislu hospitalizacije i mortaliteta u podgrupi pacijenata sa HFrEF i AF.<sup>125</sup> Međutim, kako se radilo o retrospektivnoj analizi podgrupe, i kako beta-blokteri ne povećavaju rizik, Komitet ovih Vodiča odlučio je da ne pravi posebne preporuke u funkciji srčanog ritma.

Prakični vodič kako koristiti beta-blokere pružen je u *Dopunskoj Tabeli 3*.

### 5.3.3 Antagonisti mineralokortikoidnih receptora

MRA (spironolakton ili eplerenon) se preporučuju, uz dodatak ACE-I i beta-blokera, kod svih pacijenata sa HFrEF kako bi smanjio mortalitet i rizik od hospitalizacije zbog HF.<sup>121,122</sup> Oni takođe, pomažu i u rezoluciji simptoma.<sup>121</sup> MRA blokiraju receptore koji vezuju aldosterone i različitim stepenom afiniteta, druge receptore steroidnih hormona (npr. kortikosteroida i androgena). Eplerenon je specifičniji za blokadu aldosterone i iz tih razloga uzrokuje ginekomastiju.

Opreznosti treba posebno sprovesti kada se MRA koriste kod pacijenata sa oštećenom renalnom funkcijom i kod onih sa serumskim K<sup>+</sup> >5.0mmol/L.

Prakični vodič kako koristiti MRA pružen je u *Dopunskoj Tabeli 4*.

### 5.3.4 Inhibitori neprilizin receptora angiotenzina

U PARADIGM-HF studiji, sakubitril/valsartan, ARNI, pokazao se superniornijim od enalapрила u smanjenu ukupnog mortaliteta kod pacijenata sa ambulantno verifikovanom HFrEF i LVE≤40% (promenjeno u ≤35% tokom studije). Pacijenti u studiji su imali povišene koncentracije NP, eGFR ≥30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and were able to tolerate enalapril and then sakubitril/valsartan tokom *run-in* perioda.<sup>105</sup> Dodatne pogodnosti sakubitril/valsartana uključivale su poboljšanje simptoma i QOL,<sup>105</sup> redukciju incidence dijabetesa koji zahteva lečenje insulinoma,<sup>126</sup> i redukciju pada eGFR,<sup>127</sup> kao i redukovan procenat hiperkalijemije.<sup>128</sup> Dodatno, additionally, korišćenje sakubitril/valsartana može dozvoliti i redukciju potrebe za diureticima Henle-ove petlje.<sup>129</sup> Simptomatska hipotenzija je raportirana češće kod pacijenata lečenih sakubitril/valsartanom u poređenju sa enalaprilom, ali uprkos razvoju hipotenzije, ovi pacijenti su sticali kliničku korist terapije sakubitril/valsartanom.<sup>128,130</sup>



Stoga, savetuje se da se ACE-I ili ARB zamene sakubitri/valsartanom kod ambulantnih pacijenata sa HFrEF, koji ostaju simptomatski uprkos optimalnom lečenju koje je gore navedeno. Dve studije su ispitale korišćenje ARNI kod hospitalizovanih, od kojih su neki prethodno lečeni ACE-I. Incijacija u ovim uslovima se čini bezbednom i smanjuje posledične CV smrti i hospitalizaciju zbog HF za 42% u poređenju sa enalaprilom.<sup>106,107,131</sup> Na taj način, incijacija sakubitri/valsartana kod ACE-I naivnih (tj. *de novo*) pacijenata sa HFrEF se može razmotriti (Klasa preporuka IIb, Nivo dokaza B). Pacijenti kojima je uveden sakubitri/valsartan treba da imaju adekvatan BP i  $eGFR \geq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Wash out period od minimum 36h nakon AACE-I terapije je potreban kako bi se smanjio rizik od angioedema. Prakični vodič kako koristiti ARNI pružen je u *Dopunskoj Tabeli 5*.

### 5.3.5 Inhibitori Na-glukoznog kotransportera 2

Studija DAPA-HF ispitivala je dugotrajne efekte (SGLT2 inhibitora) u poređenju sa placebo uz OMT, na morbiditet i mortalitet kod pacijenata sa ambulantno potvrđenom HFrEF.<sup>108</sup> Pacijenti su učestvovali u studiji ako su bili NYHA klase II-IV i imali  $LVEF \leq 40\%$  uprkos OMT. Pacijenti su, takođe, morali da imaju povišeni NT-proBNP i  $eGFR \geq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.<sup>108</sup>

Terapija dapagliflozinom omogućila je 26% redukcije primarnih ishoda: kompozitno pogoršanje HF (hospitalizacija ili hitna poseta koja je zahtevala IV terapiju za HF) ili CV smrt. Obe ove komponente su bile značajno redukovane. Štaviše, dapagliflozin je smanjio ukupni mortalitet,<sup>108</sup> olakšao simptome HF, poboljšao fizičku funkciju i QOL kod pacijenata sa simptomatskom HFrEF.<sup>132</sup> Koristi su opisane već po započinjanju dapagliflozina i apsolutna redukcija rizika je bila značajna. Bolje preživljavanje viđeno je već u izvesnom stepenu i kod pacijenata sa HFrEF sa i bez dijabetesa, kao i kroz ceo spektum vrednosti HbA1c values.<sup>108</sup>

Dalje, EMPEROR-Reduced studija pokazala je da je empagliflozin smanjivao kombinovane primarne ishode CV smrti i hospitalizacije zbog HF za 25% kod pacijenata sa simptomima NYHA klase II-IV i

$LVEF \leq 40\%$  uprkos OMT.<sup>109</sup> Ova studija je uključila pacijente sa  $eGFR > 20$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> i zabeležena je redukcija pada  $eGFR$  u osoba koje su dobijale empagliflozin. Takođe, udruženo je bilo i sa poboljšanjem QOL.<sup>133</sup> Iako nema značajne redukcije u CV mortalitetu u studiji EMPEROR-Reduced, skorašnja meta-analiza DAPA-HF i EMPEROR-Reduced nije pokazala heterogenost CV mortaliteta.<sup>134</sup>

Iz tih razloga, dapagliflozin ili empagliflozin se preporučuju kao dopuna OMT sa ACE-I/ARNI, beta-blokerom i MRA, za pacijente sa HFrEF irelevantno od prisustva dijabetesa. Diuretske/natriuretske osobine inhibitora SGLT2 mogu pružiti dodatne korisne efekte u redukciji kongestije i dozvoliti redukciju potrebe za diureticima Henle-ove petlje.<sup>135</sup>

Kombinovani SGLT-1 i 2 inhibitor, sotagliflozin, takođe je proučavan kod pacijenata sa dijabetesom hospitalizovanih zbog HF. Lek smanjuje CV smrtost i hospitalizacije zbog HF.<sup>136</sup> Dalje je dodatno razmotren u poglavlju o AHF i komorbiditetima.

Terapija inhibitorima SGLT2 može povećati rizik od rekurentnih genitalnih gljivičnih infekcija. Manja redukcija  $eGFR$  po uvođenju se očekuje, reverzibilna je i ne treba da dovede do prevremenog obustavljanja leka. Prakični vodič kako koristiti SGLT2 inhibitore dapagliflozin i empagliflozin pružen je u *Dopunskoj Tabeli 5*.

## 5.4 Drugi lekovi preporučeni ili za razmatranje kod odbranih pacijenata sa srčanom slabosti i redukovanom ejekcionom frakcijom

### 5.4.1 Diuretici

Diuretici Henle-ove petlje se preporučuju u redukciji simptoma i znakova kongestije kod pacijenata sa HFrEF. Kvalitet dokaza vezano za diuretike je nizak i njihov efekat na morbiditet i mortalitet nije ni proučavan pomoću RCT. Međutim, ne treba zaboraviti da je većina studija za modifikaciju bolesti lečenjem u HFrEF sprovedena sa postojećim visokim dozama diuretika. Jedna meta-analiza je pokazala da kod pacijenata sa HFrEF, diuretici Henle-ove petlje i tiazidi redukuju rizik za smrtnost i pogoršanje HF u poređenju sa placebo, a u poređenju sa aktivnom kontrolom, diuretici poboljšavaju kapacitet za vežbu.<sup>137</sup> Diuretici Henle-ove petlje proizvode intenzivniju i kraću diurezu od tiazida, iako singergistički deluju (sekvencijalnom blokadom nefrona) i kombinacija se može takođe koristiti za lečenje diuretske rezistencije.

Međutim, neželjeni efekti su verovatniji, i ove kombinacije treba pažljivo koristiti. Treba napomenuti da ARNI, MRA i SGLT2 inhibitori takođe mogu posedovati diuretska svojstva.<sup>129,145</sup>

Cilj diuretske terapije je postići i održati euvolemije sa najmanjom mogućom dozom diuretika. Za neke euvolemične/hipovolemične pacijente, korišćenje diuretika se može smanjiti ili obustaviti.<sup>146</sup> Pacijente treba trenirati da sami koriguju doze diuretika na osnovu praćenja simptoma/znaka kongestije i dnevnih merenja.

Prakični vodič kako koristiti diuretike pružen je u *Dopunskoj Tabeli 7*.

### 5.4.2 Blokera tipa 1 receptora angiotenzina II

Mesto ARB u zbrinjavanju HFrEF se promenilo tokom proteklih par godina. Oni se sada preporučuju kod pacijenata koji ne tolerišu ACE-I ili ARNI zbog neželjenih efekata. Kandezartan je u studiji CHARM-Alternative smanjio CV smrtnost i hospitalizacije od HF kod pacijenata koji nisu primali ACE-I zbog prethodne intolerancije.<sup>138</sup> Valsartan, uz ostalu terapiju, uključujući ACE-I, je smanjio hospitalizacije zbog HF Val-HeFT studiji.<sup>147</sup> Ipak, nijedan ARB nije smanjio globalni mortalitet ni u jednoj studiji.

### 5.4.3 Inhibitori I<sub>f</sub>-kanala

Ivabradin usporava srčanu frekvencu inhibicijom kanala I<sub>f</sub> u sinusnom ritmu i zato jedino ima efekta za pacijente u sinusnom ritmu. Ivabradin je smanjivao kombinovane ishode CV mortaliteta i hospitalizacije HF kod pacijenata sa simptomatskom HFrEF sa  $LVEF \leq 35\%$ , sa hospitalizacijom zbog HF u poslednjih 12 meseci, u sinusnom ritmu

## Druge farmakološke opcije indikovane u odabranim pacijenata sa srčanom slabosti NYHA klase II–IV sa redukovanom ejekcionom frakcijom (LVEF≤40%)

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
<b>Diuretici Henle-ove petlje</b>		
Diuretici se preporučuju kod pacijenata sa HFrEF sa znacima i/ili simptomima kongestije da bi se olakšali simptomi HF, poboljšala tolerancija napora i smanje hospitalizacije zbog HF. <sup>137</sup>	I	C
<b>ARB</b>		
ARB <sup>c</sup> se preporučuje u redukciji rizika od hospitalizacije zbog HF i CV smrti kod simptomatskih pacijenata koji ne tolerišu ACE-I or ARNI (pacijenti treba isto da dobijaju beta-bloker i MRA). <sup>138</sup>	I	B
<b>I<sub>f</sub>-channel inhibitor</b>		
Ivabradin treba razmotriti kod simptomatskih pacijenata sa LVEF≤35% u SR i srčanom frekvencom u miru ≥70 b.p.m. uprkos lečenju dozama zasnovanim na dokazima beta blokera (ili maksimalnom koju pacijent toleriše koja je niža od pomenute), ACE-I/(ili ARNI) i MRA, kako bi se redukovao rizik za hospitalizacije zbog HF i CV smrt <sup>139</sup>	IIa	B
Ivabradin treba razmotriti kod simptomatskih pacijenata sa LVEF≤35% u SR i srčanom frekvencom u miru ≥70 b.p.m. koji ne mogu da tolerišu ili imaju kontraindikaciju za beta-bloker kako bi se redukovao rizik od hospitalizacije zbog HF i CV smrti. Pacijenti treba da uzimaju takođe ACE-I (ili ARNI) i MRA. <sup>140</sup>	IIa	C
<b>Solubilni stimulatori guanilat ciklaze</b>		
Vericiguat se može razmotriti kod pacijenata NYHA klase II-IV koji imaju pogoršanje HF uprkos ACE-I (ili ARNI), beta-blokeru i MRA kako bi se redukovao rizika od CV mortaliteta i hospitalizacije zbog HF. <sup>141</sup>	IIb	B
<b>Hidralazin and izosorbid dinitrat</b>		
Hidralazin i izosorbid dinitrat treba razmotriti kod pacijenata koji se identifikuju kao crna populacija sa LVEF ≤ 35% ili LVEF <45% kombinovano sa dilatiranom levom komorom u NYHA klasi III-IV uprkos lečenju ACE-I (ili ARNI), beta-bloker i MRA kako bi se redukovao rizik od hospitalizacije zbog HF i smrti. <sup>142</sup>	IIa	B
Hidralazin i izosorbid dinitrat se mogu razmotriti kod pacijenata sa simptomatskom HFrEF koji ne mogu da tolerišu ACE-I, ARB ili ARNI (ili su kontraindikovani) kako bi se redukovao rizik smrtnosti. <sup>143</sup>	IIb	B
<b>Digoksin</b>		
Digoksin se može razmotriti kod pacijenata sa simptomatskom HFrEF u SR uprkos terapiji ACE-I (ili ARNI), beta-bloker i MRA, kako bi se redukovao rizik hospitalizacije (i ukupne i zbog HF). <sup>144</sup>	IIb	B

ACE-I = inhibitor angiotenzin-konvertujućeg enzima; ARB = angiotensin-receptor blocker; ARNI = Inhibitor neprilizinskog angiotenzinskog receptora; b.p.m. = beats per minute; CV = kardiovaskularni; HF = srčana slabost; HFrEF = srčana slabost redukovane ejekcione frakcije; LVEF = ejekciona frakcija leve komore; MRA = antagonist mineralokortikoidnog receptora; NYHA= New York Heart Association; SR = sinusni ritam. <sup>a</sup>Klasa preporuka. <sup>b</sup>Nivo dokaza. <sup>c</sup>ARB sa dokazom za HFrEF su kandesartan, losartan i valsartan.

(SR) i sa frekvencom ≥ 70 b.p.m. koji su imali terapiju zasnovanu na dokazima, uključujući ACE-I (ili ARB), beta-bloker i MRA.<sup>139,140</sup> Naša preporuka je bazirana na frekvenci ≥70 b.p.m korišćenju u SHIFT studiji. Međutim, EMA je odobrila ivabradin za korišćenje u Evropi kod pacijenata sa HFrEF čija je LVEF≤35% u SR su i frekvence u miru ≥75 b.p.m., jer je u ovoj grupi pacijenata, pokazana prednost u preživljavanju<sup>148</sup> na osnovu retrospektivne analize podgrupa. Svaki napor treba biti napravljen da bi se započela i titrirala terapija beta-blokerima do doze savetovane vodičima/maksimalno tolerisane, pre nego se razmotri ivabradin.

Prakični vodič kako koristiti ivabradin pružen je u *Dopunskoj Tabeli 8*.

### 5.4.4 Kombinacija hidralazina i izosorbid dinitrata

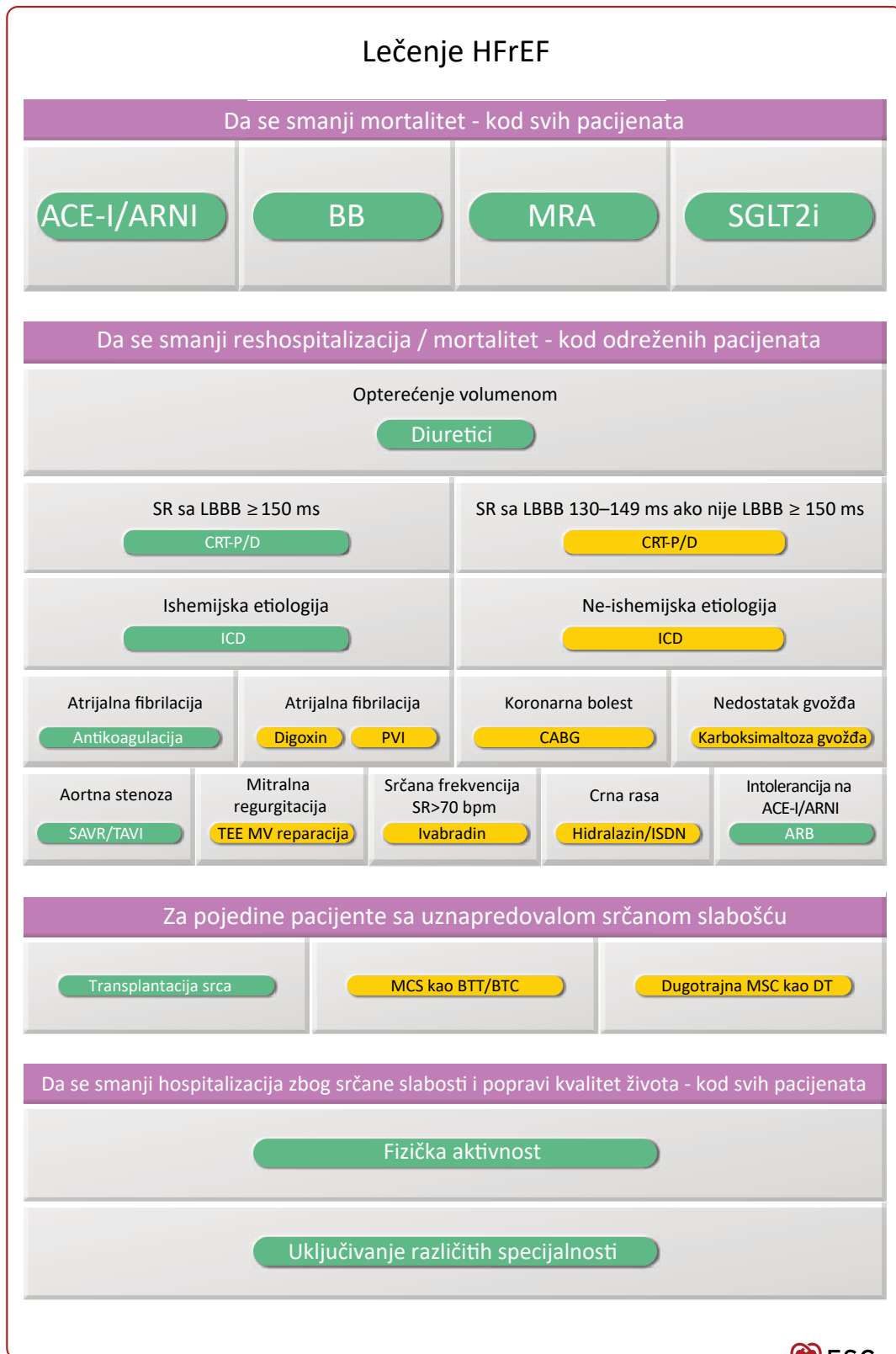
Ne postoje jasni dokazi koji govore i prilog korišćenja ove fiksne kombinacije u terapiji pacijenata sa HFrEF. Mala RCT sprovedena u pacijenata koji su se identifikovali kao crna populacija, pokazala je da dodatak kombinacije hidralazin i izosorbid dinitrat konvencionalnoj (ACE-I, beta-bloker i MRA) redukuje mortalitet i hospitalizaciju zbog HF kod pacijenata sa HFrEF i NYHA clao III-IV.<sup>142</sup> Ove rezultate je teško prevesti na pacijente drugih rasnih ili etničkih profila.

Dodatno, kombinacija hidralazina i izosorbid dinitrata se može razmotriti kod simptomatskih pacijenata sa HFrEF koji ne mogu da tolerišu ni ACE-I, ni ARNI, ni ARB (ili ako je bilo koji od ova tri kontraindikovan) u cilju smanjenja mortaliteta. Međutim, ova preporuka je bazirana na rezultatima relativno male studije Veterans Administration Cooperative Study, koja je obuhvatila samo muškarce sa simptomatskom HFrEF koji su lečeni digoksinom i diureticima.<sup>143</sup>

### 5.4.5 Digoksin

Digoksin se može razmotriti kod pacijenata sa HFrEF u SR u cilju redukcije rizika od hospitalizacije,<sup>144</sup> iako njegov efekat na one rutinski lečene beta-blokerima nije ispitivan. U DIG studiji, ukupan efekat na mortalitet uz digoksin je bio neutralan.

Efekti digoksina kod pacijenata sa HFrEF i AF nisu bili proučavani u RCT. Neke studije su sugerisale potencijalno veće rizike za razvoj događaja kod pacijenata sa AF po ordiniranju digoskina,<sup>149,150</sup> dok je jedna druga meta-analiza zaključila, na bazi podataka koji nisu RCTs, da digoksin nema poguban uticaj na mortalitet pacijenata sa AF i HF, koji mahom imaju HFrEF.<sup>151</sup> Iz tih razloga, kod pacijenata sa simptomatskom HF i AF, digoksin može bit koristan u slučaju HFrEF i AF brzog komorskog odgovora,



**Slika 3. Centralna ilustracija. Pregled strateškog fenotipiziranja zbrinjavanja srčane slabosti sa redukovanom ejakcijom frakcijom.**

ACE-I = inhibitor angiotenzin-konvertujućeg enzima; ARB = bloker receptora angiotenzina; ARNI = inhibitor neprilizinskog receptora angiotenzina; BB = beta-bloker; b.p.m. = otkucaja u minut; BTC = most do kandidature; BTT = most do transplantacije; CABG = koronarni arterijski bajpas graf; CRT-D = resinhronizaciona terapija uz defibrilator; CRT-P = resinhronizaciona terapija uz defibrilator uz pejsmejker; DT = destinaciona terapija; HF = srčana slabost; HFrEF = srčana slabost redukovane ejakcione frakcije; ICD = implantabilni kardioverter defibrilator; ISDN = izosorbid-dinitrate; LBBB = blok leve grane Hiss-ovog snopa; MCS = mehanička cirkulatorna potpora; MRA = antagonist mineralokortikoidnog receptora; MV = mitralna valvula; PVI = izolacija plućnih vena; QOL = kvalitet života; SAVR = hirurška zamena aortne valvule; SGLT2i = inhibitor Na-glukoznog kontransportera 2; SR = sinusni ritam; TAVI = transkateterska aortna zamena aortnog zaliska; TEE = transkateterski *edge to edge*. Klase preporuka: Zeleno za Klasu preporuka I; Žuto za Klasu preporuka IIa (vidi Tabelu 1 za dopunske detalje o klasama preporuka). Slika opisuje opcije zbrinjavanja Klasa I i IIa preporuka. Videti cilijane Tabele za Klasu IIb preporuke.

kad drugi terapijski modaliteti ne mogu biti primenjeni.<sup>150,152-155</sup>

Digoksin ima mali terapijski prozor i nivo treba proveravati kako bi koncentracija digoksina u serumu bila  $<1.2$  ng/mL.<sup>156,157</sup>

Poseban oprez se savetuje kod žena, starijih, onih sklonih hipokalijemiji i neuhranjenih pacijenata. Kod pacijenata sa redukovanom bubrežnom funkcijom, digitoksin se može razmotriti. Korišćenje digitoksina u HF i SR se trenutno ispituje.<sup>158</sup>

#### 5.4.6 Skoro raportirani napreci iz studija u srčanoj slabosti sa redukovanom ejakcionom frakcijom

##### Solubilni stimulator guanilat ciklaze

VICTORIA studija je procenjivala efikasnost i bezbednost oralnog, solubilnog stimulatora guanilat ciklaze, vericiguata, kod pacijenata sa redukovanom EF i skorašnjom epizodom dekompenzovane CHF. Incidenca primarnog ishoda tj. smrt iz CV razloga ili hospitalizacija zbog HF je bila niža kod onih koji su primali vericiguat nego kod onih koji su primili.<sup>141</sup> Nije bilo redukcije bilo u ukupnom, bilo CV mortalitetu. Tako, vericiguat se može razmatrati kao dodatak standardnoj terapiji za HFREF, u cilju smanjenja rizika CV mortaliteta i hospitalizacije zbog HF.

##### Aktivator srčanog miozina

GALACTIC-HF studija je procenjivala efikasnost aktivatora miozina, omekamtiv mekarbila, kod HFREF pacijenata, uključujući pacijente na ambulantnoj i hospitalnoj osnovi. Primarni ishod prvog HF događaja ili CV smrt su bili smanjeni za 8%. Značajna redukcija CV mortaliteta

nije zabeležena. Trenutno, ovaj lek nije licenciran za korišćenje HF. Ipak, u budućnosti će se možda razmatrati, kao dodatak standardnoj terapiji za HFREF u redukciji rizika od CV mortaliteta i hospitalizacije zbog HF.<sup>159</sup>

## 5.5 Strateški fenotipski pregled zbrinjavanja srčane slabosti sa redukovanom ejakcionom frakcijom

Kao dodatak opštim terapijskim pristupima razmatranim u Poglavlju 5, u odabranim grupama pacijenata druge terapije mogu biti adekvatne za razmatranje. One su detaljno izložene u daljim poglavljima. Neke od najznačajnijih (npr. one Klase I i IIa mortalitet/hospitalizacija indikacije) su predstavljene na Slici 3. Efekti nekih od intervencija na simptome /QOL pruženi su u *Dopunskoj Tabeli 9*.

## 6. Srčani ritam u zbrinjavanju srčane slabosti sa redukovanom ejakcionom frakcijom

Ovo poglavlje pruža preporuke za upotrebu ICD i CRT. Drugi implantabilni uređaji će biti diskutovani na kraju ovog poglavlja.

### 6.1 Implantabilni kardioverter defibrilator

Visok procenat smrti među pacijentima sa HF, posebno onih sa blagim simptomima, dešavaju se naglo i neočekivano. Mnoge mogu biti usled električnih poremećaja, uključujući aritmije, bradikardije i asistoliju, iako su

### Preporuke za implantabilni kardioverter defibrilator u pacijenata sa srčanom slabosti

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
<b>Sekundarna prevencija</b>		
ICD se preporučuje u redukciji rizika naprasne smrti i ukupnog mortaliteta kod pacijenata koji su se oporavili od komorske aritmije koja je uzrokovala hemodinamsku nestabilnost i čije je očekivano preživljavanje u dobrom funkcionalnom statusu $>1$ godine, u odsustvu reverzibilnih uzroka ili osim ako se komorska aritmija javila $<48$ h nakon MI. <sup>162-164</sup>	I	A
<b>Primarna prevencija</b>		
ICD se preporučuje u redukciji rizika naprasne smrti i ukupnog mortaliteta kod pacijenata sa simptomatskom HF (NYHA klasa II-III) ishemijske etiologije (osim ako se MI desio u prethodnih 40 dana—vidi niže) i sa LVEF $\leq 35\%$ despite $\geq 3$ meseca OMT, pod uslovom da se očekuje preživljavanje značajnije od 1 godine sa dobrim funkcionalnim statusom. <sup>161,165</sup>	I	A
ICD treba razmotriti u redukciji rizika od naprasne smrti i ukupnog mortaliteta kod pacijenata sa simptomatskom HF (NYHA klasa II-III) neishemijske etiologije sa LVEF $\leq 35\%$ uprkos $\geq 3$ meseca OMT, pod uslovom da se očekuje preživljavanje značajnije od 1 godine sa dobrim funkcionalnim statusom. <sup>161,166,167</sup>	IIa	A
Pacijenti moraju biti brižljivo procenjeni od strane iskusnog kardiologa pre zamene generatora, jer su se ciljevi zbrinjavanja, potrebe pacijenta i klinički status možda promenili. <sup>168-172</sup>	IIa	B
Spoljni ICD se može razmotriti kod pacijenata sa HF koji imaju rizik od naprasne smrti u limitiranom vremenskom periodu ili kao most do implantabilnog uređaja. <sup>173-176</sup>	IIb	B
Implantacija ICD se ne preporučuje unutar 40 dana od MI, jer implantacija u tom periodu ne poboljšava prognozu. <sup>177,178</sup>	III	A
Terapija ICD se ne preporučuje kod pacijenata NYHA klase IV sa izraženim simptomima refrakternim na farmakološko lečenje osim ako su kandidati za CRT, VAD ili transplantaciju srca. <sup>179-183</sup>	III	C

CRT = resinrhonizaciona terapija; HF = srčana slabost; ICD = implantabilni kardioverter defibrilator; LVEF = ejakciona frakcija leve komore; MI = infarkt miokarda; NYHA = New York Heart Association; OMT = optimalna medikamentna terapija; VAD = ventrikularni assist device.

<sup>a</sup>Klasa preporuka. <sup>b</sup>Nivo dokaza

druge usled akutnih vaskularnih događaja. Lečenje koje poboljšava ili odlaže progresije CV bolesti pokazalo se da redukuje godišnje stope naprasne smrti,<sup>105,160</sup> ali oni ne leče aritmijske događaje kada se dese.

ICD su efikasni u korekciji potencijalno smrtonosnih komorskih aritmija i u slučaju transvenskih sistema, takođe preveniraju bradikardiju. Neki antiaritmici mogu smanjiti procenat tahiaritmija i naprasne smrti, ali ne smanjuju ukupni mortalitet,<sup>161</sup> i mogu ga povećati.

### 6.1.1 Sekundarna prevencija naprasne smrti

U poređenju sa amiodaronom, ICD smanjuju mortalitet kod onih koji su preživeli srčani zastoj i kod pacijenata koji su iskusili dugotrajnu simptomatsku komorsku aritmiju. ICD se preporučuje kod ovih pacijenata kada je cilj produžiti preživljavanje; odluka o implantaciji mora da uzme u obzir mišljenje pacijenta i njegov/njen QOL, LVEF (poboljšanje preživljavanja je neizvesno sa LVEF >35%) i odsustvo drugih bolesti koje mogu izazvati smrt u narednoj godini.<sup>162-164,184</sup>

### 6.1.2 Primarna prevencija naprasne smrti

Analiza više od 40 000 pacijenata iz 12 ključnih studija o HF, stope naprasne smrti su se smanjile za 44% tokom proteklih 20 godina (od sredine 1990ih to 2015).<sup>160</sup> Ovo je skoro sigurno usled napretka terapije HF, kao i brojnih ključnih vodičima preporučenih terapijskih pristupa, kao što su beta-blokeri, MRA, sakubitril/valsartan i CRT-P, koji smanjuju rizik od naprasne smrti. Dok su se pomenute terapije pokazale u smanjenu mortaliteta pacijenata sa HFrEF, amiodaron nije.<sup>161</sup> Međutim, ako će se koristiti, potrebno je to činiti sa oprezom zbog značajnih neželjenih efekata. Nasuprot tome, dronedaron<sup>185</sup> i Klasa I antiaritmika dizopiramid, enkainid i flekainid<sup>186</sup> ne treba upotrebljavati u prevenciji aritmija usled povećanja mortaliteta zabeleženog u kliničkim studijama.

Iako ICD smanjuje stope naprasne smrti kod pacijenata sa HFrEF,<sup>187</sup> očekivalo bi se da kod dobro zbrinutih pacijenata, dodatna korist koju donose ICD bude niži. U DANISH studiji, stope naprasne smrti su bile niže kod pacijenata sa NICM; samo 70 pacijenata od 1116 praćenih 5 godina, umrlo je naprasno.<sup>166</sup> Dok je apsolutna redukcija naprasne smrti uređajem koji sadrži defibrilator bila skromna, ovo nije značajno poboljšalo ukupni rizik smrtnosti. Međutim, analiza podgrupa je sugerisala da pomaže onima  $\leq 70$ g.<sup>188</sup> U skorašnjoj meta-analizi studija koje su ispitivale efekat ICD u NICM, korist preživljavanjem jeste viđena, iako je efekat značajno oslabljen uključivanjem studije DANISH.<sup>167</sup>

U proseku, pacijenti sa IHD imaju veći rizik od naprasne smrti nego oni sa NICM, stoga, iako su relativne koristi slične, apsolutna je veća kod pacijenata sa IHD.<sup>187</sup> Dve RCT su pokazale da nema koristi za one koji su imali ICD implantiran 40 dana nakon MI.<sup>177,178</sup> Iako je procenat naprasne smrti bio smanjen, balans je realizovan povećanjem nearitmijskih smrti. Shodno tome, ICD u primarnoj prevenciji je kontraindikovano u ovom periodu. Nadalje, ugradnja ICD se preporučuje samo ako je prošlo minimum 3 meseca OMT i ona nije poboljšala LVEF na >35%. OMT idealno uključuje lekove preporučene Klase I za HFrEF. Međutim, studije sa ICD koje citiramo datiraju

pre vremena ARNI i inhibitora SGLT2. Da li ugradnja ICD smanjuje mortalitet kod onih sa LVEF >35% je nepoznata. Aktuelno je u toku studija sa ICD kod takvih pacijenata kojima je verifikovan ožiljak tokom CMR.<sup>189</sup>

### 6.1.3 Selekcija pacijenata za terapiju

#### implantabilnim kardioverter defibrilatorom

Pacijenti sa HFrEF i QRS  $\geq 130$ ms se mogu razmatrati za CRT-D, pre nego za ICD. Videti poglavlje o CRT radi detalja (Poglavlje 6.2).

Kod pacijenata sa blagom ili značajnom HF, redukcija naprasne smrti može biti delimično ili u potpunosti poništena smrću usled pogoršanja HF.<sup>161</sup> Kao takva, ICD terapija se ne preporučuje kod pacijenata NYHA klase IV, sa izraženim simptomima refrakternim na farmakološko lečenje, koji nisu kandidati za VAD ili transplantaciju srca. Ovakvi pacijenti imaju jako ograničeno preživljavanje i najčešće umiru od insuficijencije same pumpe. Slično tome, pacijenti sa ozbiljnim komorbiditetima koji imaju malo izgleda da aprežive 1 godinu sa drobrim QOL malo dodatne koristi će najverovatnije dobiti ugradnjom ICD.<sup>179-183</sup>

Iako studija DANISH nije pokazala značajnu korist od ugradnje ICD pacijentima sa NICM, ne treba zaboraviti da je NICM heterogeno stanje i neke podgrupe (npr. laminopatije, sarkoidoza) su većeg rizika za naprasnu smrt i zbog toga zaslužuju brižljivo razmatranje ugradnje ICD. Stratifikaciju rizika korišćenjem različitih metoda (npr. opterećenje ožiljkom pomoću CMR) može biti od pomoći u tom smislu.<sup>190-192</sup>

Pacijenti treba da budu savetovani o svrsi ICD i uključeni u proces odlučivanja. Treba, takođe, da budu svesni potencijalnih komplikacija udruženih sa ugradnjom, dodatnih implikacija vezanih za vožnju kola i rizika od neadekvatnih šokova. Nadalje, pacijenti moraju biti informisani o okolnostima kada se defibrilator (ili defibrilatorna komponenta CRT-D) može deaktivirati (npr. u slučaju terminalne bolesti) ili eksplantiran (npr. infekcija ili oporavak funkcije LV).<sup>193</sup> Dalji potrebni razgovori u funkciji vremena, vezano za deaktivaciju defibrilatora, moraju biti obavljani sa pacijentom i negovateljima.

Kada se generator ICDa iscrpi ili zahteva ekplantacijom, ne treba ga automatski menjati. Zajedničko odlučivanje treba primeniti u tom slučaju.<sup>168-172</sup> Pacijente treba da proceni iskusni kardiolog, jer su se možda ciljevi lečenja promenili od implantacije (rizik od fatalne aritmije se možda smanjio ili je rizik nearitmogene smrti porastao). Predmet je izvesne kontroverze da li pacijenti čija se LVEF značajno oporavila i koji nisu zahtevali lečenje uređajima za života ICDa, treba da budu podvrgnuti još jednoj ugradnji.<sup>168,172</sup>

### 6.1.4 Programiranje implantabilnih

#### kardioverter-defibrilatora

Rutinsko testiranje praga defibrilacije se više ne sprovodi po ugradnji ICD ili CRT-D, kako ne poboljšava efikasnost šoka i ne smanjuje aritmijsku smrt.<sup>194</sup> Konzervativno programiranje sa dugim odlaganjem<sup>195</sup> bizmedju detekcije i pružanja ICD terapije, dramatično redukuje rizik bilo od neadekvatnog ili adekvatnog, ali nepotrebno šoka.<sup>194,196,197</sup> Generalno, u primarnoj prevenciji,

defibrilator se programira da minimizira pejsing (npr. komorski VVI pejsing po potrebi na 40/min) i sa terapijskom zonom za tahikardiju >200/min.<sup>194,198</sup> Konačno — i posebno u sekundarnoj prevenciji — programiranje treba da se adaptira na specifične potrebe pacijenta.

**6.1.5 Subkutani i spoljni kardioverter defibrilatori**  
Subkutani ICD (S-ICD) se čine efikasnim kao i konvencionalni transvenski ICD i sličnih su procenata i sa stanovišta komplikacija. Iako se rizik neadekvatnih šokova činio viši inicijalno, boljom selekcijom pacijenata pokazano je da S-ICD nisu inferiorniji od transvenskih ICD u tom smislu.<sup>199-202</sup> Mogu biti preferencijalna opcija za pacijente sa kompleksnim venskim pristupom ili kod onih koji zahtevaju ICD eksplantaciju zbog infekcije. Pacijenti moraju biti brižljivo odabrani, kako S-ICD ne mogu lečiti bradiaritmije (osim post-šok pejsinga) i ne mogu pružiti anti-tahikardni pejsin ili CRT. Značajne RCT sa ovim uređajima i više podata iz dugih praćenja o bezbednosti i efikasnosti se očekuju.

Spoljašni kardioverter defibrilator koji je sposoban da prepozna komorske aritmije se može razmotriti na kraći vremenski period kod odabranih pacijenata sa HF koji su visokog rizika za naprasnu smrt, ali nisu pogodni za ugradnju ICDa.<sup>162,175,176,203</sup> Međutim, velika VEST studija nije pokazala da spoljašnji kardioverter defibrilatori redukuju aritmijsku smrt kod pacijenata sa  $\leq 35\%$  nakon skorašnjeg akutnog MI.<sup>204</sup>

Za detaljnije preporuke o korišćenju/indikacija za sa ICD, upućujemo čitaoca na ESC/EHRA Vodiče o komorskim aritmijama i naprasnoj smrti.<sup>201</sup>

## 6.2 Resinhronizaciona terapija

Kod adekvatno izabranih kandidata, CRT redukuje morbiditet i mortalitet.<sup>211</sup> Nadalje, CRT poboljšava srčanu funkciju i popravlja QOL.<sup>209,225</sup>

### Preporuke za resinhronizacionu terapiju kod pacijenata sa srčanom slabosti

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
CRT se preporučuje kod simptomatskih pacijenata sa HF u SR i trajanjem QRS $\geq 150$ ms morfologije LBBB i LVEF $\leq 35\%$ uprkos OMT kako bi se poboljšali simptomi i redukovali morbiditet i mortalitet. <sup>205-215</sup>	I	A
CRT pre nego RV pejsing se preporučuje kod pacijenata sa HF rEF irelevantno od NYHA klase ili širine QRS koji imaju indikaciju za komorski pejsing zbog AV bloka visokog stepena, kako bi se redukovao morbiditet. Ovo uključuje pacijente sa AF. <sup>216-219</sup>	I	A
CRT treba razmotriti kod simptomatskih pacijenata sa HF u SR trajanja QRS $\geq 150$ ms bez LBBB morfologije QRSa sa LVEF $\leq 35\%$ uprkos OMT kako bi se poboljšali simptomi i redukovali morbiditet i mortalitet. <sup>205-215</sup>	IIa	B
CRT treba razmotriti kod simptomatskih pacijenata sa HF u SR trajanja QRS 130-149ms i LBBB morfologije QRS sa LVEF $\leq 35\%$ uprkos OMT kako bi se poboljšali simptomi i redukovali morbiditet i mortalitet. <sup>211,220</sup>	IIa	B
Pacijenti sa LVEF $\leq 35\%$ kojima je ugrađen konvencionalni pejsmejer ili ICD i koji su naknadno razvili pogoršanje HF uprkos OM i koji imaju značajni procenat pejsinga RV treba da budu razmotreni za nadogradnju na CRT. <sup>221</sup>	IIa	B
CRT se može razmotriti kod simptomatskih pacijenata sa HF u SR trajanja QRS 130-149ms i bez LBBB morfologije QRS sa LVEF $\leq 35\%$ uprkos OMT kako bi se poboljšali simptomi i redukovali morbiditet i mortalitet. <sup>208,213</sup>	IIb	B
CRT se ne preporučuje kod pacijenata sa QRS <130ms koji nemaju indikacij za pejsing zbog AV bloka visokog stepena. <sup>222-224</sup>	III	A

AF = atrijalna fibrilacija; AV = atrio-ventrikularni; CRT = resinhronizaciona terapija; HF = srčana slabost; HF rEF = srčana slabost redukovane ejsione frakcije; ICD = implantabilni kardioverter defibrilator; LBBB = blok leve grane Hiss-ovog snopa; LVEF = ejsiona frakcija leve komore; NYHA = New York Heart Association; OMT = optimalna medikamentna terapija (Klasa I preporučene medikamentne terapija tokom minimum 3 meseca); QRS = Q, R i S talasi ECG-a; RV = desne komore; SR = sinusni ritam. <sup>a</sup>Klasa preporuka. <sup>b</sup>Nivo dokaza

Dok su studije CARE-HF<sup>206,208</sup> i COMPANION<sup>210</sup> poredile efekat CRT na MT, većina studija o CRT su poredile CRT-D sa ICD i nekoliko je poredilo CRT-P sa rezervnim pejsingom. Prevencija fatalne bradikardije može biti značajan mehanizam koristi koju dele svi pejsing uređaji. U CARE-HF, na početku, 25% pacijenata je imalo srčanu frekvencu u miru  $\leq 60$ b.p.m.<sup>206,208,209</sup> Ako je prevencija bradikardije važna, efekat CRT-a će se pokazati značajnijim u studijama gde nema kontrolne grupe za uređaj. Premda, u MADIT-II, 35% onih koji su umrli sa ICD, umrli su naprasno iako su bili zaštićeni od bradi- i tahiaritmija.<sup>226</sup> Većina studija sa CRT-em su precizirale da LVEF treba da bude  $\leq 35\%$ , dok su RAFT<sup>212</sup> i MADIT-CRT<sup>213,214</sup> graničile LVEF $\leq 30\%$ , REVERSE<sup>207,215,227</sup> na  $\leq 40\%$ , a BLOCK-HF<sup>216</sup> na  $\leq 50\%$ . Jako malo pacijenata sa LVEF 35-40% su bili randomizovani, ali IPD meta-analiza sugerise da nije bilo smanjenja efekta CRT u ovoj grupi.<sup>211</sup>

Procena "odgovora" na CRT predstavlja izazov. Mnogi koji ne izgledaju da adekvatno "odgovaraju" na uređaj u smislu simptomatologije i funkcije LV, mogu iskusiti korist u smanjenu mortaliteta. Domet reverznog remodelinga je jedan od najznačajnijih mehanizama funkcionisanja CRTa. Pacijenti sa HF rEF ishemijskog porekla imaju manji stepen oporavka funkcije LV usled ožiljnog tkiva miokarda, koje manje podleže povoljnom remodelingu.<sup>228</sup> Nasuprot tome, žene bolje odgovaraju na CRT od muškaraca, moguće usled manjih tela i veličine srca.<sup>220,224,229</sup> Širina QRS predviđa odgovor na CRT i bila je kriterijum za uključivanje u sve randomizovane studije,<sup>211</sup> ali morfologija QRS je takođe dovođena u vezu sa povoljnim odgovorom na CRT. Više studija su pokazale da su pacijenti sa morfologijom LBBB skloniji da adekvatno odgovore na CRT, dok je to manje verovatno za pacijente sa non-LBBB morfologijom.<sup>230</sup> Ovi pacijenti su isto malo zastupljeni u velikim studijama o CRT.<sup>206,210,213</sup> Ipak, pacijenti sa LBBB češće imaju šire QRS i aktuelno postoji debata da li dužina i morfologija QRS predstavljaju glavne prediktore povoljnog odgovora na CRT.

Dokazi dve IPD meta-analize ukazuju da nakon razmatranja trajanja QRS, malo dokaza sugerise da QRS morfologija ili etiologija bolesti uticu na efekat CRTa na morbiditet i mortalitet.<sup>211,220</sup> Pored toga, nijedna od glavnih studija nije uključivala pacijente na osnovu morfologije QRSa, pola ili ishemijske etiologije, niti su one razmatrane u analizama podgrupa.

Echo-CRT studija<sup>222,223</sup> i IPD meta-analiza<sup>213</sup> sugerisu moguću štetu od CRTa kada je QRS <130 ms, te se ugradnja CRT ne preporučuje kada je QRS <130ms.

Ako je pacijent zakazan za ugradnju ICDa i u SR, sa LBBB, CRT-D treba razmotriti ako je QRS 130-149ms, a preporučuje se ako je QRS ≥150 ms. Međutim, klinička praksa varira između zemalja i ako je osnovni razlog ugradnje CRTa je olakšanje simptoma, onda bi trebalo odlučiti između CRT-P i CRT-D, zavisno od toga šta kliničar proceni adekvatnim. Jedina randomizovana studija koje je poredila CRT-P i CRT-D<sup>210</sup> nije pokazala razliku u morbiditetu i mortalitetu između ove dve tehnologije (mada studija nije ni dizajnirana da pokaže tu razliku). Nadalje, DANISH studija sa pacijentima sa NICM gde je 58% pacijenata dobilo CRT nije bilo preporuke iz analize podgrupa da je CRT-P inferiorniji od CRT-D.<sup>166,167</sup>

Kada je LVEF redukovana, pejsing RV može egzacerbirati postojeću disinhroniju. To se može prevenirati ugradnjom CRT, što može poboljšati ishode pacijenta.<sup>216-218,231</sup> Premda, razlika u ishodima nije zabeležena između CRT i RV pejsinga u analizi podgrupa RAFT.<sup>212</sup> Kada se sve sumira, CRT pre nego RV pejsing se preporučuje za pacijente sa HFrEF irelevantno od NYHA klase za sve koji imaju indikaciju za komorski pejsing kako bi se redukovao morbiditet, iako jasan efekat na mortalitet nije zabeležen. Pacijente sa HFrEF kojima je ugrađen konvencionalni pejsmejker ili ICD i koji su naknadno razvili pogoršanje HF sa visokim stepenom RV pejsinga, uprkos OMT, treba *upgrade*-ovati na CRT.

Samo dve male studije su poredile farmakološku terapiju naspram CRT kod pacijenata sa AF, i to sa oprečnim rezultatima. Više studija je ukazalo na to da je CRT superiorniji od RV pejsinga kod pacijenata koji se podvrgnu ablaciji AV čvora.<sup>217,218,231</sup> Mada, AF nije indikacija za sprovođenje ablacije AV čvora u pacijenata sa CRT osim u par slučajeva kada je komorska frekvenca visoka uprkos pokušajima farmakološke kontrole frekvence. Analiza podgrupa pacijenata sa AF iz RAFT studije nije našla povoljan efekat CRT-D u poređenju sa ICD, iako je više od pacijenata imalo >90% biventrikularne katpure.<sup>219</sup> U svetlu skromnih dokaza za efikasnost CRT u pacijenata sa AF, može se kao opcija u odabranoj grupi pacijenata – posebno onih sa QRS ≥150ms – obezbediti stepen biventrikularnog pejsinga maksimalne vrednosti.

Opservacione studije su raportirale da kada je biventrikularna kaptura <98%, prognoza pacijenata sa CRT se pogoršava.<sup>218,232</sup> Bilo da je ova udruženost odraz gubitka resinhornizacije (što se može korigovati programiranjem), loše pozicije LV elektroda ili veće teškoće pejsinga ozbiljno bolesnog miokarda, je neizvesno. Ovo zapažanje nije potvrđeno nijednom randomizovanim studijom.

Rane studije su sugerisale da imidžing testovi za disinhroniju nisu od važnosti za selekciju pacijenata za CRT.<sup>233</sup> Međutim, u skorašnjoj studiji predložena su dva nova

markera disinhronije (apikalni *rocking* i septalni *flash*) udruženi sa odgovorom na CRT, ali oni nisu testirani kao selekциони kriterijumi ili kao predefinisane podgrupe u randomizovanoj studiji.<sup>234</sup> Pacijenti sa ekstenzivnim miokardnim ožiljkom imaju manje oporavka funkcije LV uz CRT, ali ovo nije tačno za bilo koje lečenje HFrEF i ne predviđa pouzdano kliničku korist. Pragovi pejsinga su viši za ožiljno izmenjeni miokard i, kada je moguće, te regije treba izbegavati pri plasiranju elektroda.<sup>235,236</sup> Iako pacijenti sa ekstenzivnim ožiljavanjem imaju intrinzički goru prognozu, malo je dokaza koji govore u prilog tome da dobijaju manje prognostičke koristi od CRT.<sup>211</sup>

Vrednost pokušaja optimizacije AV intervala ili VV intervala nakon implantacije koristeći eho- ili elektrokardiografske kriterijume ili BP odgovor je nesiguran, ali može se razmotriti za pacijente sa razočaravajućim odgovorom na CRT.<sup>237,238</sup> Druge opcije za razmatranje su optimizacija odgovora na CRT kako je nedavno opisano u praktičnom članku.<sup>239</sup>

Nakon implantacije CRT, revizija diuretske terapije se savetuje, kako redukcija doze ili njeno obustavljanje u potpunosti mogu biti potrebni. Kao dodatak, ugradnja CRT može stvoriti priliku za dalju optimizaciju MT za HFrEF.<sup>240</sup>

Čitalac se upućuje na vodiče o pejsingu i CRT za preporuke o procedurama ugradnje uređaja.<sup>240a</sup>

### 6.3 Uređaju pod evaluacijom

CCM se procenjuje kod pacijenata sa HF NYHA klase III-IV sa 25% ≤ LVEF ≤ 45% i QRS <130 ms i bilo je udruženo sa manjim poboljšanjem tolerancije napora i QOL.<sup>241,242</sup> Tehnologije koje obuhvataju modifikaciju aktivnosti autonomnog nervnog sistema, npr. barorefleksna aktivaciona terapija,<sup>243,244</sup> su se pokazali da pružaju skromno poboljšanje tolerancije napora i QOL. Međutim, trenutno, dokazi se smatraju nedovoljnim da bi podržali ciljane preporuke za redukciju mortaliteta ili hospitalizacije za ove i čitav niz drugih implantabilnih elektronskih terapijskih tehnologija (vidi takođe Poglavlje 16).

## 7. Srčana slabost sa blago redukovanom ejekcionom frakcijom

### 7.1 Dijagnoza srčane slabosti sa blago redukovanom ejekcionom frakcijom

Dijagnoza HFmrEF zahteva prisustvo simptoma i/ili znakovna HF i blago redukovanu EF (41-49%). Prisustvo povišenih NP (BNP ≥35 pg/mL ili NT-proBNP ≥125 pg/mL) i drugih dokaza strukturne bolesti srca [npr. uvećana veličina leve pretkomore (LA), LVH ili ehokardiografska merenja punjenja LV] čine dijagnozu verovatnijom ako je pouzdano izmerena LVEF.

Algoritam za dijagnozu HFmrEF prikazan je na Slici 1.

Za dijagnostiku etiologije koja je u osnovi, konsultujte *Tabelu 5* (koja razmatra pretrage nezvezano od LVEF).

## 7.2 Kliničke karakteristike pacijenata sa srčanom slabosti sa blago redukovanom ejakcionom frakcijom

Postoji značajno preklapanje kliničkih karakteristika, faktora rizika, tipova srčanog remodelovanja i ishoda među LVEF kategorijama u HF. Pacijenti sa HFmrEF imaju, prosečno, karakteristike sličnije HFrEF nego HFpEF, češće su muškarci, mlađi i imaju više prisutnu CAD (50-60%),<sup>38,42,43</sup> i manje verovatno AF i ne-CV komorbiditetet (*Dopunska Tabela 10*). Međutim, ambulantni pacijenti sa HFmrEF imaju niži mortalitet nego HFrEF, sličniji onima sa HFpEF.

Pacijenti sa HFmrEF mogu obuhvatati i pacijente čija se LVEF poboljšala od  $\leq 40\%$  ili pogoršala od  $\geq 50\%$ .<sup>50</sup>

## 7.3 Lečenje pacijenata sa srčanom slabosti sa blago redukovanom ejakcionom frakcijom

Kao i u drugim formama HF, diuretike treba koristiti u kontroli kongestije

Nijedna značajna prospektivna RCT nije sprovedena isključivo na pacijentima sa HFmrEF (*Dopunska Tabela 11*). Neki se podaci mogu dobiti iz analiza podgrupa u studijama o HFpEF, koje nisu dostigle primarne ciljeve. Iako jake preporuke ne mogu biti pružene u ovom momentu, uključili smo Tabelu Preporuka koja bi mogla pomoći u zbrinjavanju pacijenata ove kategorije.

### Farmakološko lečenje za razmotriti kod pacijenata sa HF (NYHA klasa II–IV) blago redukovane ejakcione frakcije

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Diuretici se preporučuju kod pacijenata sa kongestijom i HFmrEF kako bi olakšali simptome i popravili znake. <sup>137</sup>	I	C
ACE-I se može razmotriti kod pacijenata sa HFmrEF u redukciji rizika od hospitalizacije zbog HF i smrti. <sup>11</sup>	IIb	C
ARB se može razmotriti kod pacijenata sa HFmrEF u redukciji rizika od hospitalizacije zbog HF i smrti. <sup>245</sup>	IIb	C
Beta-bloker se može razmotriti kod pacijenata sa HFmrEF u redukciji rizika od hospitalizacije zbog HF i smrti. <sup>12,119</sup>	IIb	C
MRA se može razmotriti kod pacijenata sa HFmrEF u redukciji rizika od hospitalizacije zbog HF i smrti. <sup>246</sup>	IIb	C
Sakubitril/valsartan se može razmotriti kod pacijenata sa HFmrEF u redukciji rizika od hospitalizacije zbog HF i smrti. <sup>13,247</sup>	IIb	C

**7.3.1 Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima**  
Ne postoje ciljane studije o ACE-I kod pacijenata sa HFmrEF. Iako je PEP-CHF studija sprovedena uključujući i pacijente sa LVEF  $>40\%$ , nije raportirala ishode po LVEF.<sup>11</sup> Međutim, kod pacijenata sa HFmrEF, mnogo će takođe

imati CAD, hipertenziju ili post-MI disfunkciju LV i zbog toga će biti lečeni ACE-I.

Stoga, ACE-I se može razmotriti kod pacijenata sa HFmrEF.

**7.3.2 Blokeri tipa 1 angiotenzinskog receptora II**  
Ne postoje ciljane studije o ARB kod pacijenata sa HFmrEF. Studija CHARM Preserved nije dostigla svoj primarni cilj CV smrti i hospitalizacije zbog HF.<sup>245</sup> Međutim, retrospektivna analiza je pokazala da kandesartan smanjuje broj pacijenata hospitalizovanih zbog HF među onima sa HFmrEF (sa sličnim trendovima za CV i ukupni mortalitet).<sup>8</sup> Štaviše, analiza rekurirajućih događaja pokazala je redukciju u hospitalizaciji zbog HF u celoj CHARM-Preserved kohorti, uključujući i one sa HFmrEF.<sup>248</sup>

Što se tiče ACE-I, mnogi sa HFmrEF su već na ARB iz drugih indikacija. Stoga, ARB se može razmotriti kod pacijenata sa HFmrEF.

### 7.3.3 Beta-blokeri

Ne postoje ciljane studije o beta-blokerima kod pacijenata sa HFmrEF. IPD meta-analiza ključnih studija o beta-blokerima opisala je slične redukcije u CV i ukupnom mortalitetu (od 50%) za pacijente u SR sa HFrEF and HFmrEF.<sup>12</sup> Ona je uključila i SENIORS studiju gde je nebivolol redukovao kompozitni primarni cilj za ukupni mortalitet i CV hospitalizaciju u opštoj populaciji. Nikakva interakcija između LVEF (35% pacijenata je imalo LVEF opsega 35-50%) i efekta nebivolola na primarne ishode nije zabeležena.<sup>119,249</sup> Mnogi pacijenti sa HFrEF mogu imati drugu CV indikaciju, kao AF ili angina, za beta-bloker. Stoga, lečenje beta-blokerima može biti razmotreno kod pacijenata sa HFmrEF.

**7.3.4 Antagonisti mineralokortikoidnih receptora**  
Ne postoje ciljane studije o MRA kod pacijenata sa HFmrEF. U retrospektivnoj analizi TOPCAT studije kod pacijenata sa LVEF  $\geq 45\%$ ,<sup>9</sup> spironolakton je redukovao hospitalizaciju za HF kod onih sa LVEF  $<55\%$ . Sličan trend opisan je za CV, ali ne u ukupan mortalitet. Lečenje MRA se može razmotriti kod pacijenata sa HFmrEF.

**7.3.5 Inhibitori neprilizin receptora angiotenzina**  
Ne postoje ciljane studije o ARNI kod pacijenata sa HFmrEF. U PARAGON-HF studiji, koja je obuhvatila pacijente sa EF  $\geq 45\%$ , iako studija nije postigla svoje ukupne primarne ciljeve, značajna interakcija na relaciji EF-tip lečenja je zabeležena. Sakubitril/valsartan, u poređenju sa valsartanom, redukovao je verovatnoću kompozitnog ishoda CV smrti i ukupnih hospitalizacija zbog HF za 22% kod onih sa EF  $\leq 57\%$  što je bila medijana.<sup>13</sup> Dalji podaci dobijeni kombinovanjem i analizom podataka PARADIGM-HF i PARAGON-HF studija pokazala su da sakubitril/valsartan, u poređenju sa drugim formama RAAS blokade, ima povoljan efekat, naročito na hospitalizaciju zbog HF kod onih sa HFmrEF.<sup>247</sup>

Lečenje ARNI se može razmotriti kod pacijenata sa HFmrEF.



### 7.3.6 Drugi lekovi

U DIG studiji,<sup>10</sup> za one sa HFmrEF u SR, opisan je trend manje hospitalizacije zbog HF kod onih lečenih digoksinom, ali bez redukcije mortaliteta i uz trend povećanja CV smrti. Zbog toga, postoji nedovoljno podataka da bi se njegova upotreba preporučila.

Postoji isto nedovoljno podataka o ivabradinu u HFmrEF kako bi se izveli ikakvi zaključci.

### 7.3.7 Uređaji

Dok *post hoc* analize ključnih CRT studija sugeriraju da CRT može pomoći pacijentima sa LVEF >35%, studije o CRT za HFmrEF su bile napuštene, zbog malog uključivanja pacijenata.<sup>250</sup> Nema značajnih studija o ICD u primarnoj prevenciji komorskih aritmija u HFmrEF; studije sprovedene pre više od 20 godina sugeriraju da nema boljitka ugradnjom CRT u sekundarnoj prevenciji komorskih aritmija kod pacijenata sa HFmrEF.

Stoga, nema dovoljno dokaza da bi se savetovala terapija CRT ili ICD kod pacijenata sa HFmrEF.

Kod pacijenata sa LVEF ≥40%, implantacija interatrijalnog šant uređaja se pokazala bezbednom, a ovaj uređaj je predmet istraživanja veće studije pre nego se bilo kakve preporuke o njegovom korišćenju u slučaju HFpEF ili HFmrEF mogu pružiti.<sup>251</sup>

## 8. Srčana slabost sa očuvanom ejectionom frakcijom

### 8.1 Pozadina srčane slabosti sa očuvanom ejectionom frakcijom

Ovaj vodič priznaje postojanje istorijskih promena u nomenklaturi i nedostatak konsenzusa o optimalnoj graničnoj vrednosti LVEF kako bise definisala grupa pacijenata sa HD bez jasno redukovane EF. Termin „očuvana“ je originalno predložen u CHARM studiji kako bi se odnosio na pacijente sa EF (>40%) koja nije jasno „redukovana“ ili kompletno „normalna“.<sup>252</sup> Dok su aktuelni vodiči definisali pacijente sa LVEF 41-49% kao HFmrEF, pisci vodiča prepoznaju da će biti debate o tome šta sve predstavlja „blago redukovanu“ EF, šta bi granične vrednosti EF trebalo da budu i da li bi trebalo da se razlikuju za muškarce i žene.<sup>14,253</sup> EACVI definiše sistolnu disfunkciju kao <52% za muškarce i <54% za žene.<sup>16</sup>

Da li pacijenti viših EF sa HF treba da se smatraju HF sa „normalnom“ EF je takođe razmatrano.<sup>14,254</sup> Međutim, imajući u vidu poznatu varijabilnost ehokardiografskog merenja LVEF, teškoće u interpretaciji LVEF mereanj različitim imidžing modalitetima i preostale kontroverze vezane za precizno definisanje graničnika LVEF kao „normalne“ što može varirati ne samo zbog pola, već i zbog godina i etničke pripadnosti,<sup>255</sup> ovi vodiči su zadržali nomenklaturu HFpEF koristeći graničnik od 50%. Ono što je najvažnije, kliničari moraju biti svesni da je LVEF kontinualna varijabla sa normalnom distribucijom u opštoj populaciji i graničnici EF korišćeni u definisanju su stoga arbitrarni. Štaviše, dok je graničnik LVEF za definisanje „normalnog“ najverovatnije viši od 50%, prisustvo veoma visoke EF (npr. iznad 65-70%) treba da

promptuje potragu za patološkim stanjem kao što je CA ili HCM, gde „supra-normalne“ EF mogu biti rezultat skupljanja end-dijastolnog volumena LV (denominatora EF).<sup>256,257</sup>

### 8.2 Kliničke karakteristike pacijenata sa srčanom slabosti očuvane ejectione frakcije

HFpEF se razlikuje od HFrEF i HFmrEF u smislu da su pacijenti sa HFpEF stariji i češće žene. AF, CKD i non-CV komorbiditeti su češći kod pacijenata sa HFpEF, nego kod onih sa HFrEF.<sup>258</sup>

Postoje brojni potencijalni uzroci HFpEF (Tabela 5). Patofiziologija različitih sindroma HFpEF varira i to zahteva različite terapije. Upozorenje na potencijalno prisustvo CA uključuje normalan niži BP kod pacijenata sa poznatom hipertenzijom, intoleranciju na beta-blokere ili ACE-I, istoriju bilateralnog sindroma karpalnog tunela, nisku voltažu ECGa i ehokardiografske karakteristike kao zadebljanje septuma, zadnjeg zida ili zida RV, uvećane pretkomore, mali perikardni izliv ili zadebljanje valvula [više detalja u Poglavlju o CMP (Poglavlje 14.2)]. Nadalje, važno je isključiti druga stanja koja mogu imitirati sindrom HFpEF (npr. bolest pluća, anemija, gojaznost, dehidratacija). Za detaljniji pregled HFpEF, konsultovati ESC/HFA pozicioni dokument.<sup>259</sup>

### 8.3 Dijagnoza srčane slabosti očuvane ejectione frakcije

Postavljanje dijagnoze HFpEF ostaje izazov. Više dijagnostičkih kriterijuma je predloženo od različitih udruženja i kliničkih studija.<sup>260</sup> Ovi kriterijumi variraju u senzitivnosti i specifičnosti dijagnostike HFpEF. Nedavno, dva algoritma bazirana na scoring sistemima (H2FPEF i HFA-PEFF) su bili predloženi da ispomognu postavljanje dijagnoze.<sup>259,261</sup> Dok je uopštavanje skorova testirano u različitim studijama i opservacionim kohortama, dijagnostički domet je varirao.<sup>262-269</sup>

Oba skora suspektu HFpEF kvalifikuju srednje verovatnoće, dok se dodatna dijagnostika predlaže. Stoga, u funkciji koji se skor koristi, različiti pacijenti se upućuju na različitu dijagnostiku ili im se dijagnostikuje HFpEF. Nadalje, lekarima možda i nisu dostupni svi specijalistički testovi preporučeni specifičnim dijagnostičkim algoritmima. Ovo ograničava široku kliničku primenljivost skorova i pokazuje trenutnu dijagnostičku nesigurnost HFpEF.<sup>267</sup>

Da bi se olakšala široka klinička primenljivost, ovaj vodič preporučuje pojednostavljen pragmatični pristup koji sumira uobičajene ključne elemente prethodnih dijagnostičkih kriterijuma i podvlači značaj najčešće korišćenih varijabli široko dostupnih kliničarima. Neke od ovih varijabli, posebno, veličinu LA (indeks volumena >32 mL/m<sup>2</sup>), mitralna E brzina >90 cm/s, septalna e0 brzina <9 cm/s, odnos E/e0 ratio >9 su se pokazali kao ključne tačke iznad kojih rizik CV mortaliteta raste, što ističe njihovu vrednost.<sup>270</sup> Ove preporuke su zato konzistentne sa konsenzus dokumentom HFA i ne predstavljaju novi algoritam ili dijagnostički skor, već pojednostavljen pristup. Lekari sa pristupom ekspertizama mogu upućivati

svoje pacijente na pun dijagnostički postupak preporučeno od HFA.<sup>259</sup>

Ovaj pojednostavljeni dijagnostički pristup počinje procenom pre-test verovatnoće (vidi gore navedene karakteristike). Dijagnostiku treba da obuhvate sledeći kriterijumi:

(1) Simptomi i znaci HF.

(2) LVEF  $\geq 50\%$ .\*

(3) Objektivni dokaz strukturne i/ili funkcionalne abnormalnosti konzistentne sa prisustvom dijastolne disfunkcije LV/povećane pritiske punjenja LV, uključujući i povišene NP (Tabela 9).

\*Potrebno imati na umu da pacijenti sa jasno redukovanim LVEF ( $\leq 40\%$ ) koji se kasnije prezentuju sa LVEF  $\geq 50\%$ , treba smatrati da su oporavili HFrEF ili „HF sa poboljšanim LVEF“ (radije nego HFpEF). Kontinuirano lečenje za HFrEF se preporučuje kod ovih pacijenata.<sup>271</sup> Nije poznato da li je započinjanje terapije za HF kod pacijenata sa sa oporavljenom LVEF ima povoljnih efekata. Pacijenti sa HFpEF su skloni stabilnim trajektorijama LVEF tokom vremena.<sup>272</sup> Međutim, kod onih koji razviju kliničku indikaciju za kontrolni eho tokom praćenja, trećina ima pad.<sup>273</sup>

U prisustvu AF, prag indeksa volumena LA je  $>40\text{mL/m}^2$ . Stres-test pragovi uključuju na vrhuncu napora odnos E/e'  $\geq 15$  ili brzinu TR  $>3.4\text{m/s}$ .<sup>275</sup> Globalni longitudinalni strain LV  $<16\%$  ima senzitivnost od 62% i specifičnost od 56% za dijagnozu HFpEF invazivnim testiranjem.<sup>261</sup> Pristup dijagnostici treba da obuhvati dodatne potvrđne testove u slučajevima dijagnostičke neizvesnosti, kao što je kardiopulmonalni stres test (da bi potvrdio redukciju u toleranciji napora i da bi se diferencirao uzrok dispneje), stres-test i invazivno hemodinamsko testiranje.<sup>259</sup> Ako su bazalni ehokardiografski i laboratorijski markeri diskutabilni, dijastolni stres-test se preporučuje.<sup>259,274</sup> Test potvrde dijagnoze HFpEF je invazivni hemodinamski stres-test. Invazivno merenje PCWP od  $\geq 15\text{mmHg}$  (u miru) ili  $\geq 25\text{mmHg}$  (u naporu) ili end-dijastolni LV pritisak  $\geq 16\text{mmHg}$  (u miru) se obično smatra dijagnostičkim.<sup>266</sup>

Međutim, umesto stres-PCWP graničnicima, neki koriste PCWP podignut na stepen minutnim volumenom za invazivnu dijagnostiku HFpEF.<sup>260,276</sup> Priznajući da invazivno hemodinamsko testiranje nije dostupno u mnogim centrima širom sveta i da je udružen sa rizicima, glavna upotreba je limitirana na istraživačke okolnosti. U odsustvu bilo kojih terapijskih agenasa koji mogu promeniti bolest, aktuelni vodič ne zahteva zlatni standard testiranja za svakog pacijenta u cilju postavljanja dijagnoze, već ističe da što je veći broj objektivnih neinvazivnih marker povišenih pritiska punjenja LV (Tabela 9), veća je verovatnoća dijagnoze HFpEF.

## 8.4 Lečenje srčane slabosti očuvane ejeckione frakcije

Do danas, nijedan terapijski pristup nije uverljivo redukovao mortalitet i morbiditet pacijenata sa HFpEF, iako druga poboljšanja jesu viđena za specifične fenotipove pacijenata koji se svi nalaze u grupi HFpEF. Međutim, nijedna od velikih RCT sprovedenih na pacijentima sa HFpEF nije dostigla svoje primarne ciljeve. U te studije spadaju PEP-CHF (perindopril),<sup>277</sup> CHARM-Preserved (kandesartan),<sup>245</sup> I-PRESERVE (irbesartan),<sup>278</sup> TOPCAT (spironolakton),<sup>246</sup> DIG-Preserved (digoksin),<sup>279</sup> i PARAGON-HF (sakubitril/valsartan)<sup>13</sup> (vidi *Dopunsku Tabelu 12* za detalje o ovim i drugim studijama. Hospitalizacije zbog HF su bile redukovane kandesartanom i spironolaktonom i postojao je trend ka redukciji uz sakubitril/valsartan, iako su sve ove studije bile neutralnih primarnih ciljeva, ovi zaključci su samo hipotezom-generisani. Iako je nebivololol značajno redukovao kombinovane primarne ciljeve ukupnog mortaliteta ili CV hospitalizacije u SENIORS studiji, ova studija je obuhvatila samo 15% onih sa LVEF  $>50\%$ .<sup>119,249</sup> Studije posvećene putu azot monoksid-ciklični guanozin monofosfat isto nisu pokazale poboljšanje tolerancije napora ili QOL u HFpEF, npr. NEAT-HFpEF,<sup>280</sup> INDIE-HFpEF,<sup>281</sup> VITALITY-HFpEF,<sup>282</sup> i CAPACITY-HFpEF (pralicigat).<sup>283</sup>

**Table 9 Objektivni dokazi strukturnih, funkcionalnih i seroloških abnormalnosti srca konzistentni sa prisustvom dijastolne disfunkcije leve komore ili povišenih pritiska punjenja leve komore<sup>259,261</sup>**

Parametar <sup>a</sup>	Prag	
Indeks mase LV Relativna debljina zida	$\geq 95\text{g/m}^2$ (Žene), $\geq 115\text{g/m}^2$ (Male) $>0.42$	Iako prisustvo koncentrično remodelovane LV ili hipertrofije podržava dijagnozu HFpEF, odsustvo hipertrofije LV je ne isključuje.
Indeks volumena LA <sup>a</sup>	$>34\text{mL/m}^2$ (SR)	U odsustvu AF ili valvularne bolesti, uvećanje LA je odraz hronično povišenih pritiska punjenja LV (u prisustvu AF, prag je $>40\text{mL/m}^2$ )
E/e' odnos u miru <sup>a</sup>	$>9$	Senzitivnost 78%, specifičnost 59% za prisustvo HFpEF invazivnim stres-testom, iako raportirana preciznost varira. Više granične vrednosti od 13 imale su niže senzitivnost (46%), ali više specifičnost (86%). <sup>71,259,274</sup>
NT-proBNP BNP	$>125$ (SR) ili $>365$ (AF) pg/mL $>35$ (SR) ili $>105$ (AF) pg/mL	Do 20% pacijenata sa invazivno dokazanom HFpEF imaju NP ispod dijagnostičkih pragova, naročito u prisustvu gojaznosti.
Sistolni pritisak PA brzina TR u miru <sup>a</sup>	$>35\text{mmHg}$ $>2.8\text{m/s}$	Senzitivnost 54%, specifičnost 85% za prisustvo HFpEF invazivnim testiranjem. <sup>259,261</sup>

AF = atrijska fibrilacija; BNP = B-tip natriuretskog peptida; E/e'odnos = brzina ranog punjanja na transmitralno Doppler-u/brzina rane relaksacije tkivnim Doppler-om; HFpEF = srčana slabost očuvane ejeckione frakcije; LA = leva pretkomora; LV = leva komora; NP = natriuretski peptid; NT-proBNP = N-terminalni pro-B-tio natriuretsko peptida; PA = plućna arterija; SR = sinus ritam; TR = trikuspidna regurgitacija. Napomena: Što je veći broj abnormalnost priustan, veća je verovatnoća za HFpEF. <sup>a</sup>Samo uobičajeno korišćeni indeksi su upotrebljeni u tabeli; za manje uobičajene konsultovati konsenzus dokument ESC/HFA.<sup>259</sup>

Uprkos nedostatku dokaza za specifične terapije za modifikaciju bolesti u HFpEF, kako većina HFpEF pacijenata ima već hipertenziju i/ili CAD, mnogi već uzimaju ACE-I/ARB, beta-bloker ili MRA. U PARAGON-HF studiji na početku, više od 86% pacijenata je već koristilo ACE-I/ARB, 80% njih beta-blokere, a više od 24% MRAs.<sup>13</sup>

Ova Radna Grupa priznaje da terapijske opcije za HFpEF se revidiraju upravo dok će ovi Vodiči biti štampani. Napominjemo da je FDA podržala korišćenje sakubitril/valsartana i spironolaktona kod onih sa LVEF „manjom od normalne“. Ove izjave se mogu odnositi na pacijente i HFmrEF i HFpEF grupe. Za sakubitril/valsartan, ova odluka je zasnovana na PARAGON-HF studiji, koja je pokazala redukciju hospitalizacija zbog HF kod onih sa LVEF <57% i meta-analize studija PARADIGM-HF i PARAGON-HF koja je pokazala redukciju CV smrti i hospitalizacije zbog HF kod onih sa LVEF ispod normalne.<sup>247</sup>

Vezano za spironolakton, podgrupa TOPCAT studije regrutovana u Severnoj i Južnoj Americi imala je značajnu redukciju primarnih ciljeva tj. CV smrt i hospitalizaciju zbog HF, i naknadna *post hoc* analiza EF pokazala je značajnu redukciju ishoda za one sa LVEF <55%.<sup>9,247</sup> Takođe, postoji i studija koja je u toku sa SGLT2 inhibitorima. Ovi doagađaji će ubrzati redefinisavanje HFpEF u budućnosti i imati terapijskih implikacija.

U odsustvu preporuka vezano za ove terapije koje mednjau bolest, terapija treba biti usmerena na redukciju simptoma kongestije diureticima. Postoji preferenca za diuretike Henle-ove petlje, iako tijazisni diuretici mogu biti korisni u zbrinjavanju hipertenzije. Redukcija telesne težine u gojaznih pacijenata može dalje poboljšati simptome i toleranciju napora i treba je razmotriti u adekvatnoj grupi pacijenata.<sup>284,285</sup>

Važno je identifikovati i lečiti faktore rizika koji su u osnovi bolesti, etiologiju i komorbiditete u slučaju HFpEF (npr. hipertenziju u Poglavlju 12.4, CAD u Poglavlju 12.2, amiloidozu in Poglavlju 14.6, AF u Poglavlju 12.1.1 i valvularnu bolest u Poglavlju 12.3).

Nesumnjivo, lečenje jednog od fenotipova koji su u osnovi sindroma HFpEF, vodi poboljšanju ishoda.

### Preporuke za lečenje pacijenata sa srčanom slabosti očuvane ejekcione frakcije

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Skrining i lečenje etiologija, kardiovaskularnih i ne-kardiovaskularnih komorbiditeta se preporučuje kod pacijenata sa HFpEF (videti relevantna poglavlja ovog dokumenta).	I	C
Diuretici se preporučuju kod pacijenata sa kongestijom u HFpEF kako bi olakšali simptome i poboljšali znake. <sup>137</sup>	I	C

HFpEF = srčana slabost očuvane ejekcione frakcije. <sup>a</sup>Klasa preporuka. <sup>b</sup>Nivo dokaza

**Table 10. Faktori rizika za razvoj srčane slabosti i potencijalne korektivne mere**

Faktor rizika za srčanu slabost	Preventivna strategija
Sedentarnost	Redovna fizička aktivnost
Pušenje cigareta	Prekid pušenja cigareta
Gojaznost	Fizička aktivnost i zdrava ishrana
Prekomerni unos alkohola <sup>286</sup>	Opšta populacija: ništa/minimalan unos alkohola čini dobro Pacijenti sa alkoholnom CMP treba da se uzdržavaju od alkohola
Grip	Vakcinacija protiv gripa
Mikrobi (npr. <i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>Streptococci</i> )	Rana dijagnostika, specifična antimikrobna terapija bilo za prevenciju i/ili lečenje
Cardiotoksični lekovi (npr. antraciklini)	Monitoring neželjenih efekata na srčanu funkciju, adaptacija doze, promena hemioterapije
Zračenje grudnog koša	Monitoring neželjenih efekata na srčanu funkciju, adaptacija doze
Hipertenzija	Promena načina života, antihipertenzivna terapija
Dislipidemija	Zdrava ishrana, statini
Diabetes mellitus	Fizička aktivnost i zdrava ishrana, inhibitori SGLT2
CAD	Promena načina života, statini

CAD= koronarna bolest; CMP = kardiomiopatija; SGLT2 = Na-Glukozni ko-transporter 2.

### Preporuke za primarnu prevenciju srčane slabosti kod pacijenata sa faktorima rizika za njen razvoj

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Lečenje hipertenzije se preporučuje da bi se sprečila ili odložila pojava HF i prevenirale hospitalizacije zbog HF. <sup>287-290</sup>	I	A
Terapija statinima se preporučuje kod pacijenata visokog CV rizika ili sa CV bolesti u cilju prevencije ili odlaganja HF, a i da bi se prevenirale hospitalizacije zbog HF. <sup>291,292</sup>	I	A
Inhibitori SGLT2 inhibitori (kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) se preporučuju kod pacijenata sa dijabetesom koji su visokog rizika za CV oboljenja ili sa postojećom CV bolesti u cilju prevencije hospitalizacija zbog HF. <sup>293-297</sup>	I	A
Savetovanje u kontroli sedentarnosti, gojaznosti, pušenja cigareta i zloupotrebe alkohola se preporučuje kako bi se prevenirala ili odložila pojava HF. <sup>298-302</sup>	I	C

CV = kardiovaskularni; HF = srčana slabost; SGLT2=Na-Glukozni ko-transporter 2. <sup>a</sup>Klasa preporuka. <sup>b</sup>Nivo dokaza

## 9. Multidisciplinarno timsko zbrinjavanje u prevenciji i lečenju hronične srčane slabosti

### 9.1 Prevencija srčane slabosti

Opšti saveti o faktorima rizika za razvoj HF (vidi *Dopunsku Sliku 1*) i strategije prevencije HF rano u CV kontinuumu su sumirane u *Tabeli 10*.

Široko je prepoznato da pored optimizacije terapije za HF – medikamentne i uređajima – pažnja mora biti posvećena i načinu pružanja nege u HF. HFA ESC je izdala više pozicionih dokumenata koji se bave ne-farmakološkim zbrinjavanjem, planiranjem otpusta iz bolnice i standardima pružanja nege u HF.<sup>303-305</sup> Takođe, podvukla je potrebu za kardiolozima specijalistima HF i medicinskim sestrama i tehničarima specijalistima za HF u pružanju nege. Detaljni kurikulumi, da bi se trening ovih specijalnosti pomogao, dostupni su za adaptaciju u nacionalnim implementacijama.<sup>306,307</sup> Ovo poglavlje se fokusira na područja gde se mogu pružiti preporuke sa nivoom dokaza: multidisciplinarno timsko zbrinjavanje, saveti o načinu života, fizikalna rehabilitacija, praćenje i monitoring.

### 9.2 Multidisciplinarno zbrinjavanje hronične srčane slabosti

#### 9.2.1 Modeli nege

Da bi se redukovali hospitalizacije i mortalitet, raniji vodiči<sup>1</sup> preporučivali su upotrebu multidisciplinarnih programa za zbrinjavanje HF (HF-MPs), što omogućava pacijentima precizne pretrage, preciznu dijagnozu, adekvatnu terapiju zasnovanu na dokazima, obrazovanje i praćenje. Optimalna implementacija HF-MP zahteva multidisciplinarni tim aktivan tokom cele putanje HF; od početka, kroz kritične događaje, periode aparentne stabilnosti i njenih terminalnih faza.<sup>303</sup> Od vodiča iz 2016.g., nove studije su publikovane koje podvlače potrebu za HF-MPs i pružaju nove uvide u to kako nega može biti pružena.

Mrežna meta-analiza koja je uključila 53 ranodmizovane studije publikovane 2017.g., zaključila je da i ambulate posvećene HF i kućne posete medicinskih sestara/tehničara redukuju ukupni mortalitet u poređenju sa uobičajenom negom; kućne posete su bile efikasnije.<sup>308</sup> IPD meta-analiza 20 studija, koja je obuhvatila 5624 pacijenta, došla je do zaključka da intervencije samo-zbrinjavanja kod pacijenata sa HF poboljšavaju ishode uprkos heterogenosti intenziteta, sadržaja i personala koji pruža intervencije.<sup>309</sup>

HF-MP variraju svojim komponentama i mogu primenivati različite modele servisa, kao ambulantno-bazirani pristup (na nivoima primarne, sekundarne i tercijarne zdravstvene zaštite), programe bazirane na kućnoj nezi, zbrinjavanje slučaja ili hibride. Korišćene komponente variraju, npr. neki HF-MP koriste telemonitoring koji se može primeniti na lokalnom, regionalnom ili nacionalnom nivou. Nijedan od modela se nije pokazao konzistentno superiornijim nad drugim.<sup>310</sup> Dok kućne posete i ambulate HF redukuju ukupne prijeme i mortalitet,

samo obrazovni programi to ne čine.<sup>308,309</sup> HF-MP treba da drže pacijenta u centru zbivanja i zauzimaju holistični pristup, a ne samo da budu fokusirani isključivo na HF; zbrinjavanje komorbiditeta kao što su aritmije, hipertenzija, dijabetes, bubrežna disfunkcija i depresija, poboljšavaju blagostanje i samo-zbrinjavanje pacijenta, vodeći boljim ishodima.<sup>309,311</sup> Organizacija HF-MP treba da bude adaptirana na zdravstven sistem, dostupne resurse (infrastrukturu, prostorije, osoblje i finansije), administrativna pravila i skrojena na potrebe pacijenta.

Mnogim pacijentima sa HF bi koristila rana integracija u palijativnu ili suportivnu negu koju mogu da pruže svi članovi multidisciplinarnog tima za HF.<sup>312,313</sup> Palijativna i suportivna nega treba da se fokusira isključivo na pacijente sa HF, bez obzira na stadijum njihove bolesti. Pacijenti u uznapredovalim fazama i oni kod koji se razmatra MCS ili transplantacija srca treba da dobiju konsultaiju palijativne nege pre takve intervencije, kao deo protokola (vidi Poglavlje 10.2.4).

#### 9.2.2 Karakteristike i komponente programa za zbrinjavanje srčane slabosti

Kliničke studije su uključile kompleksne intervencije, udružene jedne s drugima čime su otežale određivanje efikasnosti i efektivnost svake specifične komponente. *Tabela 11* prezentuje prikaz karakteristika i komponenti koje su značajne za razmatranje unutar HF-MP.

#### Multidisciplinarne intervencije preporučene za zbrinjavanje hronične srčane slabosti

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Preporučuje se da se pacijenti sa HF uključe u multidisciplinarni program zbrinjavanja HF kako bi se redukovao rizik hospitalizacija od HF i mortaliteta. <sup>309,314,315,316</sup>	I	A
Strategije samo-zbrinjavanja se preporučuju kako bi se redukovao rizik hospitalizacija od HF i mortaliteta. <sup>309</sup>	I	A
Bilo kućne posete ili ambulantno-zasnovani programi poboljšavaju ishode i preporučuju se kako bi se redukovao rizik hospitalizacija od HF i mortaliteta. <sup>310,317</sup>	I	A
Vakcinaciju protiv pneumokoka i gripa treba razmotriti u cilju prevencije hospitalizacije zbog HF. <sup>315,316</sup>	Ila	B

HF = srčana slabost. <sup>a</sup>Klasa preporuka. <sup>b</sup>Nivo dokaza

### 9.3 Obrazovanje pacijenta, samo-nega i saveti o načinu života

Samo-nega tj. adekvatna nega koju pacijent sam sebi pruža je suštinska u efikasnom zbrinjavanju HF i dozvoljava pacijentima da shvate šta je korisno i da se slože sa planom samo-monitoringa i zbrinjavanja.<sup>319</sup> Pacijenti sa HF koji raportiraju efikasniju samo-negu, imaju bolje QOL, niži procenat ponavljanih prijema i redukovani mortalitet.<sup>309</sup> Nesporazumi, miskoncepcije i nedostatak znanja zajedno doprinose nedovoljnoj samo-nezi i zbog toga je obrazovanje pacijenta od vitalnog značaja. Poboljšanje

**Table 11. Značajne karakteristike i komponente programa zbrinjavanja srčane slabosti**

<b>Characteristics</b>	
1. Osoba/Pacijent je u centru <sup>318</sup>	
2. Multidisciplinarnost	
3. Fokus programa mora biti fleksibilan i uključivati:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• prevenciju progresije bolesti</li> <li>• kontrolu simptoma</li> <li>• održavanje pacijenata na lokaciji njihovog izbora nege u terminalnoj srčanoj slabosti</li> </ul>	
4. Kompetentno i profesionalno osoblje	
5. Ohrabrivanje pacijenta/negovatelja u angažovanju i razumevanju zbrinjavanja stanja	
<b>Komponente</b>	
1. Optimizovano zbrinjavanje; životne navike, farmakološke opcije i uređaji	
2. Obrazovanje pacijenta, sa posebnim osvrtom na samo-negu i zbrinjavanje simptoma	
3. Pružanje psihosocijalne podrške pacijentima i negovateljima u sklopu porodice	
4. Praćenje po otpustu (ambulante; kućne posete; telefonska podrška ili telemonitoring)	
5. Pristupačnost zdravstvenoj zaštiti, posebno u prevenciji i zbrinjavanju dekompenzacije	
6. Procena (i adekvatna intervencija, kao odgovor na) neobjašnjive promene u telesnoj težini, nutritivni i funkcionalni status, kvaliteta života, problema sa spavanjem, psihosocijalnih problem ili drugih nalaza (npr, laboratorijski nalazi)	
7. Pristup uznapređovanim terapijskim opcijama; suportivna i palijativna nega	

**Table 12. Obrazovanje pacijenta i samo-nega**

<b>Obrazovna tema</b>	<b>Cilj za pacijenta i negovatelja</b>	<b>Profesionalno ponašanje i obrazovni materijal</b>
<b>Objašnjenje HF</b>	Shvatanje uzroka njihove HF, simptoma i terapijskih opcija.	Pružanje personalizovanih informacija.
<b>Trajektorija HF</b>	Shvatanje prognoze i različitih mogućih faza trajektorije HF. Donošenje zajedničkih terapijskih odluka koje prepoznaju poziciju pacijenta na trajektoriji HF.	Pažljivo saopštavanje informacija o prognozi u vreme dijagnoze, tokom donošenja odluka o terapijskim mogućnostima, kada postoji promena u kliničkom stanju i kad god to pacijent zatraži.
<b>Medikamentno lečenje</b>		
<b>Lekovi</b>	Biti sposoban za donošenje zajedničkih odluka o lekovima. Shvatiti indikacije, koristi i potrebu za dugoročnom adhirencijom izvesnim lekovima, doziranje i neželjene efekte lekova. Biti sposoban u prepoznavanju uobičajenih neželjenih efekata lekova i poznavati mere za preduzimanje u tom slučaju.	Pružiti pisane i usmene informacije o indikacijama, pozitivnim efektima, doziranju i neželjenim efektima. Prodiskutovati praktične strane kao optimalno vreme uzimanja, šta u slučaju propuštene doze, itd. Prodiskutovati moguće prepreke uzimanja lekova. Posavetovati – kada je to adekvatno – o pomoćnim sredstvima kao što su dozeri, elektronski podsetnici, itd. <sup>320</sup>
<b>Ugrađeni uređaji</b>	Biti sposoban za zajedničko odlučivanje o ugradnji uređaja. Shvatiti indikacije, značaj, očekivanja i rutinsko praćenje ugrađenih uređaja, kao i zbrinjavanje u izuzetnim situacijama. Biti sposoban u prepoznavanju uobičajenih komplikacija (uključujući rizik od neadekvatnih šokova defibrilatora) i znati koje mere treba preuzeti.	Pružiti pisane i usmene informacije o značaju i očekivanjima vezano za ugrađene uređaje i moguće načine praćenja (udaljeni monitoring). Prodiskutovati očekivanja i moguć uticaj na vožnju. Jasno identifikovati situacije kada uređaj može biti deaktiviran ili eksplantiran. Uključiti pacijenta i negovatelja u proces donošenja odluke.
<b>Aspekti samo-nege</b>		
<b>Aktivnost i vežbanje</b>	Redovno vežbati i biti fizički aktivan. Adaptirati fizičku aktivnost na simptomatski status i lične okolnosti.	Posavetovati o vežbama koje prepoznaju fizička i funkcionalna ograničenja, kao što su krhkost, komorbiditeti. Uputiti na programe vežbanja i druge načine aktivnosti. Prodiskutovati moguće prepreke, neželjene efekte i prilike.

<b>San i disanje</b>	Prepoznati značaj sna i odmora za (CV) zdravlje. Biti sposoban u prepoznavanju problema sa snom i kako optimizovati svoj san.	Napraviti pregled ranijeg načina spavanja. Posavetovati i prodiskutovati značaj dobrog sna i pružiti savet o „zdravlju sna“ (uključujući i odabir vremena uzimanja diuretika). Razmotriti i pažljivo prodiskutovati povoljne i pogubne efekte lekova za spavanje.
<b>Tečnost</b>	Izbegavati unos velikih volumena tečnosti. Restrikcija tečnosti od 1.5-2 L/dan se može razmotriti kod pacijenata sa ozbiljnom HF/hiponatrijemijom kako bi se ublažili simptomi i korigovala kongestija. Da bi se izbegla dehidracija: kada postoji restrikcija tečnosti, povećati unost tokom perioda visoke toplote/vlažnosti i/ili mučnine/povraćanja.	Pružiti informacije i prodiskutovati prednosti i mane restrikcije tečnosti. Posavetovati o adaptiranju unosa tečnosti shodno težini i u periodima visoke toplote/vlažnosti, mučnine/povraćanja. Prilagoditi savet tokom perioda akutne dekompenzacije i razmotriti promenu saveta u periodu kraja života.
<b>Zdrava ishrana</b>	Biti sposoban u prevenciji malnutricije, znati kako jesti zdravo, izbegavati prekomerni unos soli (>5 g/day) i održavanje zdrave telesne težine.	Prodiskutovati unos hrane, ulogu soli i mikronutrijenata. Prodiskutovati potrebu za suplementacijom u slučaju deficijencije nutrijentima, mada jasna uloga rutinske suplementacije mikronutrijentima ne postoji. <sup>321</sup> Prodiskutovati održavanje zdrave telesne težine.
<b>Alkohol</b>	Biti sposoban na apstinenciju ili uzdržavanje od prekomernog unosa alkohola, naročito u alokoholnoj CMP. Napraviti restrikciju alkohola shodno vodičima CV prevencije.	Prilagoditi saveto o alkoholou na etilogiju HF; npr. apstinencija u alkoholnoj CMP. Obavestiti i prodiskutovati unos alkohola shodno vodičima CV prevencijes (2 jedinice dnevno za muškarce ili 1 jedinica <i>dnevno</i> za žene) <sup>a</sup> .
<b>Imunizacija</b>	Biti svestan potrebe za imunizacijom protiv gripa i pneumokoka.	Prodiskutovati koristi i moguće prepreke. Posavetovati o lokalnoj imunizacionoj praksi.
<b>Pušenje i rekreativne droge</b>	Biti svestan posledica na zdravlje vezano za pušenje i korišćenje rekreativnih droga. Prekinuti pušenje (i e-cigareta) i uzimanje rekreativnih droga.	Informisati, prodiskutovati i pomoći u donošenju odluka. Uputiti specijalisti vezano za prekid pušenja, apstinencijalni sindrom i adekvatnu terapiju. Razmotriti upućivanje na kognitivnu bihejvioralnu teoretsku i psihološku pomoć ako pacijent želi da prestane da puši i koristi narkotike.
<b>Putovanja, rasonoda, vožnja</b>	Biti spreman na planiranje putovanja i rasonode u funkciji fizičkih sposobnosti. Biti sposoban na informisano donošenje odluka o vožnji.	Informisati i prodiskutovati praktična pitanja vezana za duga putovanja, boravak u inostranstvu, izlaganju suncu (efekti amiodarona), visoku vlažnost i toplotu (dehidracija) i visine (oksigenacija). Obezbediti praktičan savet vezan za putovanja sa lekovima/uređajima (lekove pakovati u ručni prtljag, imati listu svojih lekova, karticu uređaja i koordinate centra ili centara gde se pacijent leči). Informisati o lokalnim/nacionalnim/Internacionalnim propisima vezanim za vožnju.
<b>Seksualna aktivnost</b>	Biti sposoban na nastavak ili adaptaciju seksualnih aktivnosti u funkciji fizičkih sposobnosti. Prepoznati moguće probleme vezane za seksualnu aktivnost i njen odnos sa HF ili njenim lečenjem.	Informisati i prodiskutovati da je seksualna aktivnost bezbedna za stabilne pacijente sa HF. Pružiti savet o eliminacija faktora koji predisponiraju seksualnim problemima. Prodiskutovati i pružiti adekvatno farmakološko lečenje za seksualne probleme. Uputiti specijalisti na seksualno savetovanje kada je potrebno.
<b>Monitoring simptoma i samo-zbrinjavanje</b>	Monitorisati i prepoznati promene znaka i simptoma. Biti sposobna na adekvatno reagovanje na promenu znaka i simptoma. Znati kako i kada kontaktirati zdravstvenog radnika.	Pružiti personalizovane informacije o podršci samozbrinjavanja kao npr: U slučaju povećanja dispneje ili edema ili neočekivanog dobitka u težini >2kg za 3 dana, pacijentki mogu povećati dozu diuretika i/ili obavestiti svoj zdravstveni tim.

Živeti sa HF		
<b>Psihološki problemi</b>	Biti sposoban na vođenje dobrog života uz HF. Biti sposoban na zahtev za pomoć u slučaju psiholoških problema kao što su simptomi depresije, anksioznosti ili niskog raspoloženja koji se mogu javiti tokom trajektorije HF. Prepoznati da je negovatelj ili član porodice blago pogođen situacijom i treba da potraži pomoć.	Redovno saopštavati informacije o bolesti, terapijskim opcijama i samo-nezi. Redovno diskutovati potrebe za podrškom. Lečiti ili uputiti specijalisti za psihološku podršku, kad je potrebno.
<b>Porodica i neformalni negovatelji</b>	Biti sposoban na zahtev za pomoć.	Prodiskutovati preference negovatelja /angažovanja porodice. Uključiti i pacijente i negovatelje sa punim poštovanjem.

znanja pacijenta o njegovom stanju je fundamentalno za razvoj veština samo-nege.<sup>304</sup>

Obrazovanje u poboljšanju samo-nege treba biti prilagodjeno individualnom pacijentu i bazirano na, gde je moguće, naučnim dokazima ili ekspertskim mišljenjima. Malo je dokaza da specifični saveti o načinu života poboljšavaju QOL ili prognozu; ipak, pružanje ovih informacija je postala ključna komponenta u obrazovanju o samo-nezi.

Opšti obrazovni pristup obuhvata:

- Pružanje informacija u različitim formatima koji uzimaju u obzir obrazovni nivo pacijenta i opštu zdravstvenu pismenost. Uzeti u obzir aktivne uloge pacijenta i pružaoca nege kao „pitaj-reci-pitaj“, „nauči nekog drugog“ ili motivaciono intervjuisanje. Osnažiti poruke u predviđenim intervalima vremena.
- Prepoznati barijere komunikacije (jezik, socijalne veštine, kognicija, anksioznost/depresija, problemi sa sluhom ili vidom).
- Preporučiti „HFmatters.org“. Ponuditi pomoć u korišćenju i diskutovanje pitanja koja se mogu pojaviti.
- Pozvati pacijente da dođu u pratnji člana porodice ili prijatelja.

Ključne teme su preporučene u *Tabeli 12*.

## 9.4 Fizikalna rehabilitacija

Postoje konzistentni dokazi da fizičko kondicioniranje fizikalnom rehabilitacijom poboljšava toleranciju napora i QOL vezane za zdravstveni status kod pacijenata sa HF. Kliničke studije i meta-analize kod onih sa HFrEF pokazuju da fizikalna rehabilitacija poboljšava izdržljivost i QOL. Više meta-analiza je takođe pokazalo i da redukuje hospitalizacije – ukupno i zbog HF, iako je neizvestan uticaj na mortalitet.<sup>322-328</sup> Efekat na hospitalizacije je viđen kod onih koji se striktno pridržavaju programa vežbi.<sup>329</sup> Visoko intenzivni intervalni trening, kod pacijenata koji to mogu da izdrže i spremni su da pokušaju, može poboljšati pik potrošnje kiseonika (VO<sub>2</sub>).<sup>330,331</sup> Supervizirana fizikalna rehabilitacija treba da se razmotri kod onih koji su krhki, kod onih koji imaju ozbiljnu bolest ili komorbiditete.<sup>95</sup> Fizičko kondicioniranje takođe poboljšava kapacitet vežbanja i QOL.<sup>332-335</sup> Podaci o HFmrEF nisu dostupni, ali kako su povoljni efekti zapaženi u drugim grupama HF, treba da se odnose i na ovu grupu.

## Preporuke za fizikalnu rehabilitaciju kod pacijenata sa hroničnom srčanom slabosti

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Vežbanje se preporučuje svim pacijentima koji su za to sposobni kako bi poboljšali kapacitet vežbanja, QOL i reukovali hospitalizaciju zbog HF. <sup>c 324-328,335-337</sup>	I	A
Supervizirani, rehabilitacioni program kardiovaskularne rehabilitacije se treba razmotriti kod pacijenata sa ozbiljnijim stadijumom bolesti, krhkih i oni sa komorbiditetima. <sup>95,324-327,338</sup>	Ila	C

HF = srčana slabost; QOL= kvalitet života. <sup>a</sup>Klasa preporuka. <sup>b</sup>Nivo dokaza. <sup>c</sup>Kod onih adherentnih programima fizikalne rehabilitacije

## 9.5 Praćenje hronične srčane slabosti

### 9.5.1 Opšte praćenje

Ovaj segment predstavlja prilično neproučavano polje. Pacijenti sa HF, čak i ako su simptomi dobro kontrolisani i stabilni, zahtevaju praćenje kako bi se obezbedila optimizacija terapije, detekcija asimptomatske progresije HF ili njenih komorbiditeta ili novi napreci u nezi. Ovi vodiči preporučuju praćenje na 6 meseci najduže u cilju prove-re simptoma, srčanog ritma, BP, krvne slike, elektrolita i bubrežne funkcije. Za pacijente nedavno otpuštene iz bolnice ili one koji prolaze titraciju lekova (ka većim dozama), intervali između poseta praćenja treba da budu kraći. Da li stabilne pacijente treba da prati kardiolog nije sigurno. Neke studije predlažu da je praćenje na nivou primarne zdravstvene zaštite adekvatno.<sup>303,339</sup> Ipak, dostupnost intervencija zasnovanih na dokazima je skroman u mnogim situacijama<sup>340,104</sup> i nekoliko studija sugerišu da nega i praćenje pruženi od specijaliste za HF, korišćenje registara za poboljšanje kvaliteta mogu dovesti do većih stopa optimalne terapije i poboljšanih ishoda.<sup>341-343</sup>

ECG treba sprovoditi na godišnjoj osnovi sa ciljem detekcije prolongacije QRS<sup>344</sup> jer takvi pacijenti mogu postati kandidati za CRT. Nadalje, može otkriti poremećaje u provođenju i AF.

Serijska ehokardiografija obično nije neophodna, iako ehokardiogram treba ponavljati ako postoji pogoršanje kliničkog statusa. Ehokardiogram se savetuje 3-6 meseci nakon optimizacije standardne terapije za HFrEF kako bi

se ustanovila potreba za dodatnim ili novim farmakološkim agensima ili implantabilnim uređajima.

### 9.5.2 Monitoring biomarkerima

Studije koje se bave korišćenjem biomarkera (posebno BNP i/ili NT-proBNP) u vođenju farmakoterapije za HF rEF donele su oprečne rezultate.<sup>345-352</sup> Oni jesu nesumnjivo dobri prognostički markeri.<sup>72,353,354</sup> Konceptualno, nije jasno šta bi biomarkerima-podržana strategija donela postojećoj detaljno preciziranoj aplikaciji vodičima-savetovane terapije. Trenutni dokazi, stoga, ne podržavaju rutinsko merenje BNP ili NT-proBNP u cilju titracije terapije.

## 9.6 Telemonitoring

Telemonitoring omogućava pružanje pacijentima virtualne, digitalne zdravstvene informacije u cilju podrške i optimizacije njihove nege. Podaci kao simptomi, težina, srčana frekvencija i BP se mogu često sakupljati i skladištiti u elektronski karton i koristiti da vode pacijenta (direktno ili preko zdravstvenog radnika) u prilagodjavanju terapije ili potrazi za daljim savetom. Kućni telemonitoring (HTM) može pomoći u održavanju kvaliteta nege, olakšati brz pristup nezi kada je potrebno, redukovati troškove transporta pacijentu i smanjiti frekvencu ambulantnih poseta.<sup>355</sup> Nametnut prekid ambulantnih pregleda u brojnim zemljama usled skorašnje COVID-19 pandemije, skrenuo je pažnju na potencijalne prednosti HTM.<sup>356</sup>

Trials o HTM su raznolike. Pacijenti obično moraju sami da sprovedu merenja i kao za druge aspekte zbrinjavanja HF, aderenza može biti inkompletna. HTM se može pružiti kao lokalna, regionalna ili nacionalna zdravstvena usluga. Sistemi koji se fokusiraju na optimizaciju zbrinjavanja radije, nego na detekciju i zbrinjavanje hitnih stanja, zahtevaju osoblje samo u standardno radno vreme. Neki sistemi su dizajnirani da pružaju podršku u bilo koje doba, na zahtev pacijenta. Poređenje efekta i troška svake od strategija je neizvesno. Sistemi koji se fokusiraju na kontinuiranu optimizaciju nege (pristup održavanju zdravlja) pre, nego pokušajima anticipiranja i zbrinjavanja epizoda pogoršanja (strategija narušena brojnim lažno pozitivnim uzbunama), čine se uspešnijim.<sup>357</sup> HTM je efikasan metod pružanja obrazovanja i motivacije pacijentima i ispomoći pružanju nege, ali se more adaptirati na postojeći zdravstveni sistem i mere koje on pruža.<sup>358</sup>

Cochrane-ov sistematski pregled sproveden 2017.g. identifikovao je 39 relevantnih studija o HTM, mahom baziranih na proceni simptoma, težine, ritma i frekvencije, BP i pronašao da su HTM udružene sa redukcijom ukupnog mortaliteta 20% i hospitalizacije zbog HF 37%.<sup>359</sup> Od tada, više neutralnih i jedna pozitivna studija je publikovano.<sup>357,360-364</sup> To verovatno neće promeniti pozitivan rezultata sistematskog pregleda. Ono što je još važnije, ako su socijalno distanciranje i „zelena“ agenda tako važni, HTM samo moraju da pokažu da nisu inferorni od savremenih metoda pružanja nege da bi bili adekvatno sredstvo suportivne nege.<sup>356</sup>

Da li portabilne tehnologije za monitoring srčanog ritma ili kongestije pluća (bio-impedanca ili plućni rada) nude dodatne prednosti od konvencionalne HTMkoja je gore opisana, je nesigurno.<sup>365-367</sup>

Brojni implantirani terapijski uređaji mogu pružiti, bežično i virtuelno, informacije bilo o samom uređaju (funkcije generatora ili sonde), aritmija ili fiziologiji pacijenta (srčana frekvencija, aktivnost, srčani tonovi, bio-impedanca). Postoji snažni dokazi da monitoring može detektovati disfunkciju uređaja ranije nego konvencionalni monitoring i da to može biti korisno u detekciji aritmija kao što je AF. Međutim, postoji malo dokaza da monitoring uređaja smanjuje prijeme zbog HF ili mortalitet.<sup>368-370,371</sup>

Uređaji koji pružaju samo monitoring funkcije su takođe dostupni. Implantabilni lup-rikorderi se mogu implantirati subkutano i koristiti za monitoring srčane frekvencije i ritma, aktivnosti i bio-impedance. Uređaji za monitoring se mogu isto plasirati u plućnu arteriju da bi merili pritisak bežično, iako eksterni čitač potreban za detekciju signala uređaja je prilično glomazan i zahteva saradnju pacijenta. Poras dijastolnog pritiska u plućima može biti jedan od najranijih znakova kongestije. Preliminarne, ali prilično osnovane, studija je pokazala redukciju rizika rekurentnih hospitalizacije zbog HF.<sup>372</sup> Daleko veća studija je upravo završila uključivanje pacijenata (GUIDE-HF).<sup>373</sup>

Stoga, neinvazivan HTM se može razmatrati kod pacijenata sa HF u cilju redukcije rizika rekurentnih CV i HF hospitalizacija i CV smrti; dalji dokazi o zbrinjavanju na osnovu implantiranih sistema se očekuju.<sup>374</sup>

### Recommendations for telemonitoring

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Neinvazivni HTM se može razmotriti kod pacijenata sa HF kako bi se redukovao rizik rekurentnih CV i HF hospitalizacija i CV smrti. <sup>374</sup>	<b>IIb</b>	<b>B</b>
Monitoring pritiska u plućnoj arteriji korišćenjem bežičnog hemodinamskog monitoring sistema se može razmotriti kod simptomatskih pacijenata sa HF u cilju poboljšanja kliničkih ishoda. <sup>372</sup>	<b>IIb</b>	<b>B</b>

CV = kardiovaskularni; HF = srčana slabost; HTM = kućni telemonitoring; LVEF = ejectiona frakcija leve komore. <sup>a</sup>Klasa preporuka. <sup>b</sup>Nivo dokaza

## 10. Uznappedovala srčana insuficijencija

### 10.1 Epidemiologija, dijagnoza i prognoza

Mnogi pacijenti sa SI dođu u fazu uznappedovale SI, koja se karakteriše perzistentnim simptomima uprkos maksimalnoj terapiji. Prevalenca uznappedovale SI raste zbog porasta broja pacijenata sa SI, starenja populacije i boljeg lečenja i preživljavanja bolesnika. Prognoza ostaje loša, jednogodišnji mortalitet se kreće od 25% do 75%.

Ažurirani kriterijumi HFA-ESC2018 za definisanje uznappedovale SI prikazani su u tabeli 13. Značajno redukovana LKEF je česta, ali nije neophodna za dijagnozu uznappedovale SI, a ona se takođe može razviti i kod bolesnika sa HFpEF. Kao dodatak prikazanim kriterijumima, poremećaj funkcije ostalih organa zbog SI (npr.



**Tabela 13 Kriterijumi za definiciju uznapredovale srčane insuficijencije**

Svi navedeni kriterijumi moraju biti prisutni uprkos optimalnoj medikamentnoj terapiji
<p>1. Teški i perzistentni simptomi srčane insuficijencije (NYHA klasa III (uznapredovala) ili IV)</p> <p>2. Teška srčana disfunkcija definisana sa jednim od sledećih kriterijuma:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LKEF <math>\leq 30\%</math></li> <li>• Izolovana insuficijencija DK (npr. ARVD)</li> <li>• Neoperabilne teške abnormalnosti valvula</li> <li>• Neoperabilne teške kongenitalne abnormalnosti</li> <li>• Perzistentno visoke (ili u porastu) vrednosti BNP ili NT-proBNP i teška dijastolna disfunkcija LK ili strukturne abnormalnosti (prema definiciji HFpEF)</li> </ul> <p>3. Epizode plućne ili sistemske kongestije koje zahtevaju visoke doze i.v. diuretika (ili kombinacije diuretika) ili epizode malog output-a koje zahtevaju inotropne ili vazoaaktivne lekove ili maligne aritmije koje dovode do &gt;1 neplanirane posete lekaru ili hospitalizacije u poslednjih 12 meseci</p> <p>4. Teško oštećena sposobnost vežbanja sa nemogućnošću vežbanja ili mala distanca na 6-minutnom testu hodanja (&lt;300 m) ili <math>pVO_2 &lt; 12 \text{ mL/kg/min}</math> ili &lt;50% predviđene vrednosti, uz procenu da je to srčanog porekla</p>

ARVD-aritmogna displazija desne komore, DK-desna komora, LKEF-ejekciona frakcija leve komore, BNP-moždani natriuretski peptid, NT-proBNP-N-terminalni pro-moždani natriuretski peptid

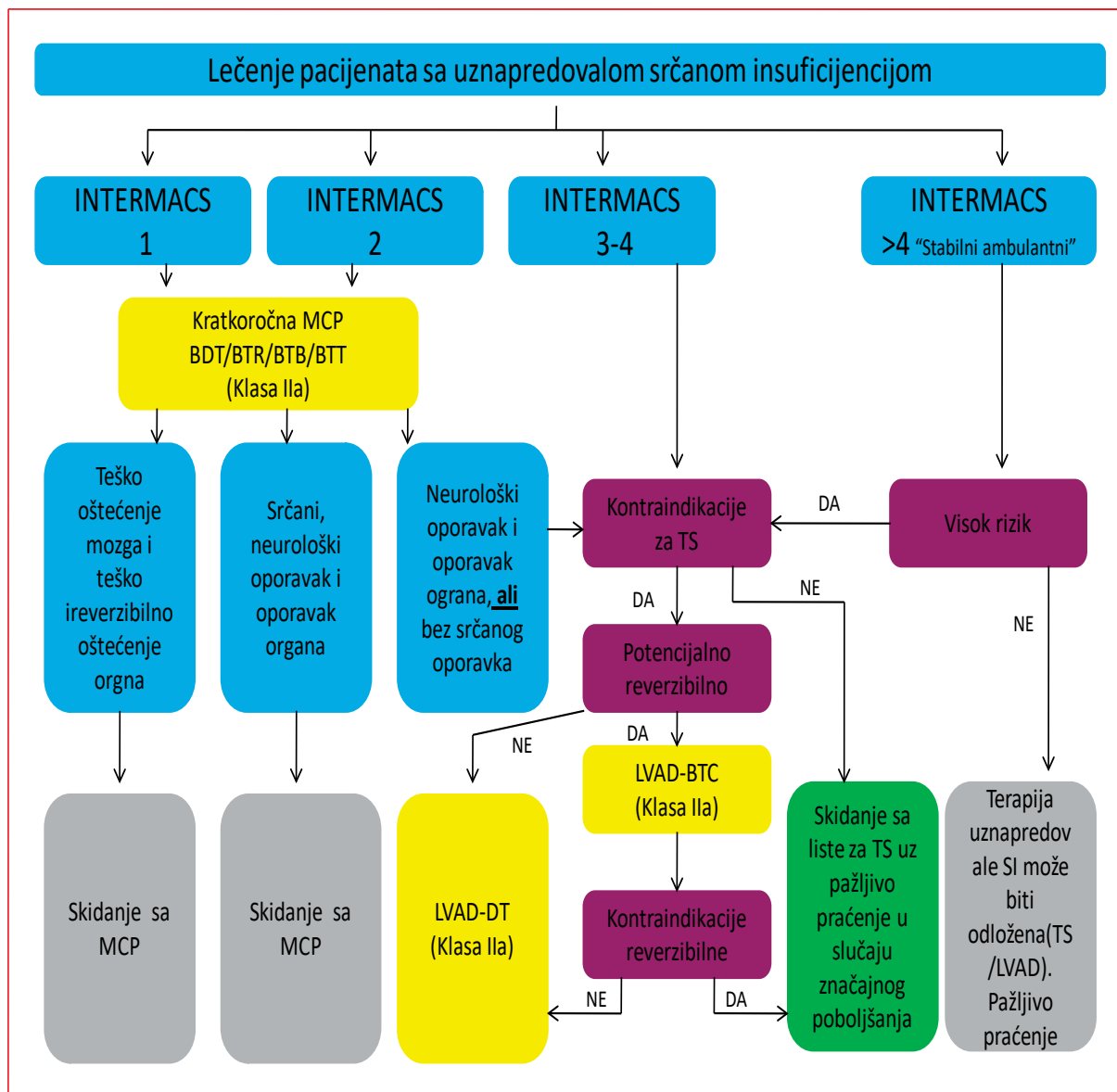
**Tabela 14. Opis profila pacijenata sa uznapredovalom srčanom insuficijencijom međuagencijskog registra za mehaničku asistiranu cirkulatornu potporu**

Profil	Vremenski okvir za intervenciju
<p><b>Profil 1. Kritičan kardiogeni šok</b> Pacijent sa životno-ugrožavajućom hipotenzijom uprkos brzoj primeni inotropne potpore, kritična hipoperfuzija organa, često potvrđena sa pogoršanjem acidoze i/ili porastom nivoa laktata. „Crash and burn“</p>	Definitivna intervencija je neophodna unutar nekoliko sati
<p><b>Profil 2. Progresivni pad</b> Pacijent sa sniženom funkcijom uprkos i.v. inotropnoj potpori, mogu se manifestovati pogoršanjem bubrežne funkcije, nutritivnom iscrpljenošću, nemogućnošću da održe balans tečnosti. „Sliding on inotropes“ Takođe opisuje opadajući status kod pacijenata koji ne mogu da tolerišu inotropnu terapiju</p>	Definitivna intervencija je neophodna unutar nekoliko dana
<p><b>Profil 3. Stabilni na inotropima ili zavisni od inotropa</b> Pacijent sa stabilnim pritiskom, funkcijom organa, ishranom i simptomima na kontinuiranoj i.v. inotropnoj potpori (ili uređaju za privremenu cirkulatornu potporu ili oboje), ali ukoliko se skinu sa potpore dolazi do rapidnog pogoršanja zbog rekurentne simptomatske hipotenzije ili renalne disfunkcije „Dependent stability“</p>	Definitivna intervencija je elektivna tokom perioda od nekoliko nedelja do nekoliko meseci
<p><b>Profil 4. „Frequent Flyer“</b> Pacijenti mogu biti stabilizovani skoro do normalnog statusa volumena, ali se na dnevnom nivou pojavljuju simptomi ili kongestija u miru ili tokom uobičajenih dnevnih aktivnosti. Doze diuretika fluktuiraju do veoma visokih novoa. Invazivnije lečenje ili strategiju nadzora bi trebalo razmotriti, što u nekim slučajevima može otkriti lošu komplijansu što može kompromitovati ishod bilo koje terapije. Neki pacijenti mogu šetati između 4 i 5.</p>	Definitivna intervencija je elektivna tokom perioda od nekoliko nedelja do nekoliko meseci
<p><b>Profil 5. Boravak u kući</b> Stabilan u odmoru i sa aktivnostima na dnevnom nivou, ali nemogućnost da se bavi bilo kojom drugom aktivnošću, tako da živi uglavnom u kući. Pacijenti su stabilni u miru, bez simptoma kongestije, ali može doći do povećanja nivoa volumena, često sa bubrežnom disfunkcijom. Ukoliko su nutritivni status i funkcija organa granični, pacijenti mogu biti u većem riziku nego INTERMACS 4 i zahtevaju definitivnu intervenciju.</p>	Promenljiva hitnost, zavisi od održavanja ishrane, funkcije organa i aktivnosti
<p><b>Profil 6. Ograničen napor</b> Pacijent bez dokaza o prepunjenosti tečnošću, stabilan u miru i uobičajenim dnevnim aktivnostima i minimalnim aktivnostima kod kuće, ali slab nakon prvih par minuta bilo koje značajne aktivnosti. Pripisivanje srčanom ograničenju zahteva pažljivo merenje vršne potrošnje kiseonika, u nekim slučajevima sa hemodinamskim monitoringom, kako bi se potvrdila ozbiljnost srčanog oštećenja. „Walking wounded“</p>	Promenljiva, zavisi od održavanja ishrane, funkcije organa i nivoa aktivnosti
<p><b>Profil 7. Uznapredovala NYHA klasa III simptomi</b> Pacijent bez trenutne ili skorašnje epizode nestabilnog balansa tečnosti, živi stabilno sa značajnom značajnim ograničenjem aktivnosti na blagi fizički napor</p>	Transplantacija srca ili mehanička cirkulatorna potpora nisu trenutno indikovani

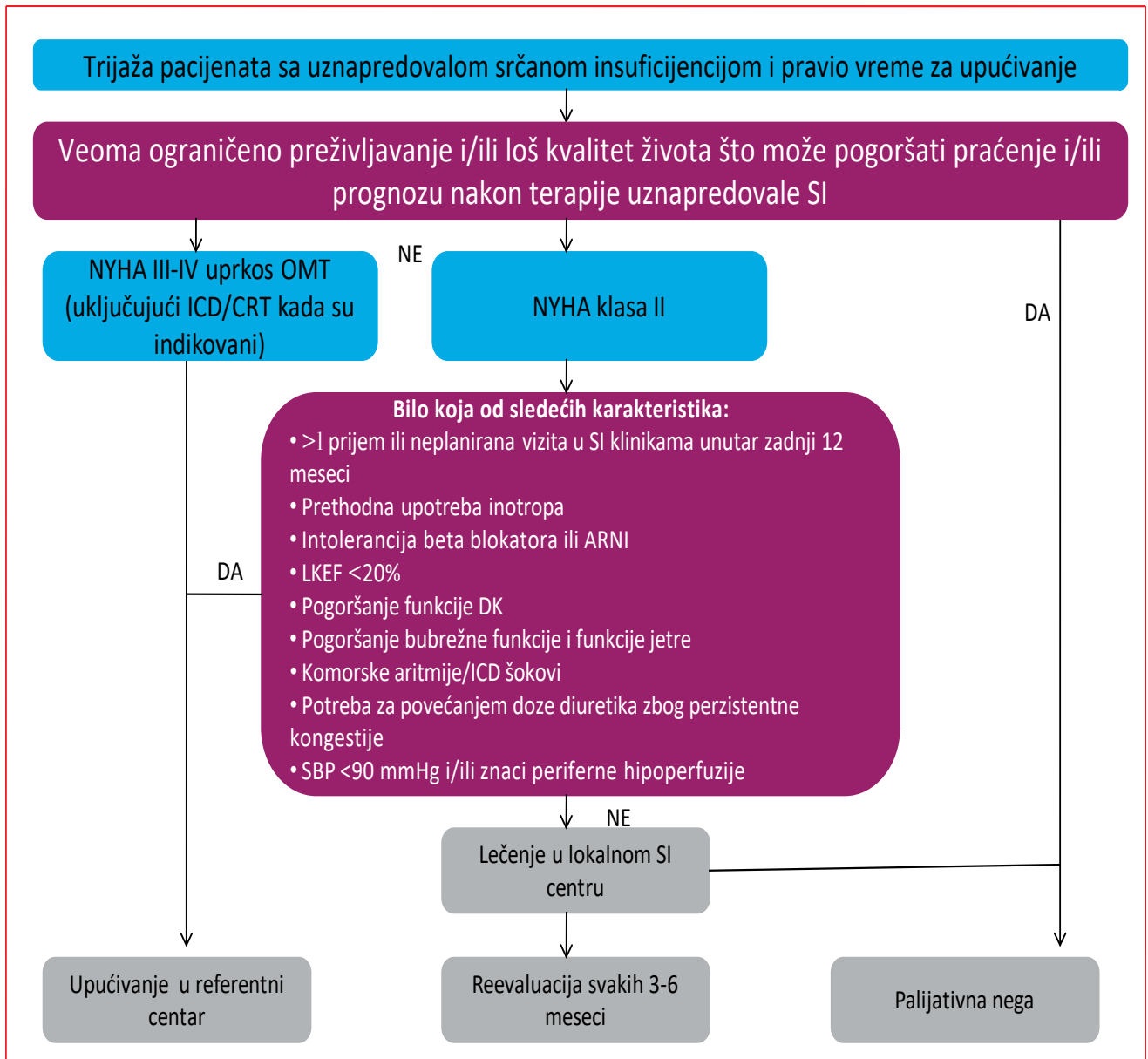
Modifikovanje profila	Mogući profili koji mogu biti modifikovani
Privremena mehanička cirkulatorna potpora može modifikovati profil jedino kod hospitalizovanih bolesnika. Ovo uključuje IABP, ECMO, TandemHeart, LVAD, Impella	1,2,3
Aritmija može da modifikuje bilo koji profil. Ovo uključuje rekurentne komorske tahiaritmije koje doprinose kliničkom pogoršanju, česte aktivacije ICD-a ili potreba za spoljašnjim defibrilacijama, obično više od dve nedeljno	1-7
Učestale epizode srčane dekompenzacije koje zahtevaju česte hospitalizacije i potrebu za diureticima, ultrafiltracijom ili privremenom i.v. vazoaktivnom terapijom. Učestale epizode se mogu definisati kao najmanje dve posete/prijem u prethodna 3 meseca ili tri u prethodnih 6 meseci	3 ukoliko su kod kuće, 4,5,6, retko za profil 7

kardijalna kaheksija, poremećaj funkcije jetre i bubrega) ili tip II plućne hipertenzije može da bude prisutan, ali nije neophodan za definiciju uznapredovale SI. Klasifikacija Međuagencijskog registra za mehaničku asistiriranu cirkulatornu potporu (INTERMACS) napravljena je kako bi se klasifikovali pacijenti sa potencijalnim indikacijama za trajne uređaje za cirkulatornu potporu,

opisujući kliničke parametre i karakteristike u skladu sa potrebom za naprednu terapiju (Tabela 14). Ova klasifikacija je pokazalo se korisna za procenu prognoze kod pacijenata koji se upućuju na urgentnu transplantaciju srca ili uređaj za potporu leve komore (LVAD) i za procenu rizika kod ambulantnih pacijenata sa uznapredovalom SI.



**Slika 4** Algoritam za lečenje pacijenata sa uznapredovalom srčanom insuficijencijom. MCP-mehanička cirkulatorna podrška, BTT-most do transplantacije, BTR-most do oporavka, BTB-most do mosta, BTD-most do odluke, BTC-most do candidature, TS-transplantacija srca, LVAD-left ventricular assist device



**Slika 5.** Trijaža pacijenata sa uznapredovalom srčanom insuficijencijom i pravo vreme za upućivanje. OMT-optimalna medikamentna terapija, SI-srčana insuficijencija, DK-desna komora, ICD-implantabilni kardioverter defibrilator, CRT-srčana resinhronizaciona terapija, SBP-sistolni pritisak

Prognostička stratifikacija je važna za identifikaciju pravog trenutka za upućivanje u odgovarajući centar (npr. onaj koji je u mogućnosti da pruži terapiju za uznapredovalu SI), da se adekvatno prenesu očekivanja pacijentima i njihovim porodicama i da se isplanira lečenje i pačenje (Slika 4). Kod pacijenata sa kontraindikacijama za transplantaciju srca ili mehaničku cirkulatornu podršku, trebalo bi razmotriti palijativnu negu (videti odeljak 10.2.4). Uprkos mnogim prognostičkim parametrima, predviđanje ishoda je i dalje teško i pacijenti se upućuju u centre za lečenje uznapredovale srčane insuficijencije suviše kasno. Identifikacija upozoravajućih znakova kod pacijenata sa neuznapredovalim simptomima može pomoći u ranom upućivanju tako da mehanička cirkulatorna podrška i transplantacija srca mogu biti ponuđene pre razvoja trajnog otkazivanja organa (Slika 5). Organizacioni model između centara sa različitim novooom nege je kompleksan.

## 10.2. Lečenje

Kod pacijenata sa uznapredovalom srčanom insuficijencijom, farmakološka terapija i kratkotrajna mehanička cirkulatorna potpora mogu biti neophodne dok implantacija dugoročne mehaničke cirkulatorne podrške ili transplantacija srca ne budu dostupni.

### 10.2.1 Farmakološka terapija i zamena bubrežne funkcije

Inotropi mogu poboljšati hemodinamske parametre, smanjujući kongestiju, povećavajući srčani output i pomažući perifernu perfuziju. Iako nije dokazano, ovo može pomoći da se prevenira krajnje pogoršanje organa. Obrnuto, tradicionalni inotropi mogu podstaći ishemiju miokarda i/ili tahiaritmije i pogoršanje kliničkog ishoda. Oni mogu biti korišćeni kao palijativna terapija za smanjenje simptoma kod pacijenata bez ostalih terapijskih opcija.

Intermitentna dugoročna upotreba inotropa može biti razmotrena kod ambulantnih pacijenata kako bi se poboljšala funkcionalna klasa i kvalitet života.

Bubrežna disfunkcija i rezistencija na diuretike Henleove petlje (loop diuretici) često karakteriše klinički ishod kod pacijenata sa uznapredovalom SI. Kao prvi korak preporučuje se dupliranje doze loop diuretika, uz istovremenu primenu tiazida ili metozolona (videti odeljak 11.3.3). Kod pacijenata kod kojih ne uspe strategija sa diureticima, zamena bubrežne funkcije može biti razmotrena. To može da se razmotri kod pacijenata rezistentnih na diuretike iako su podaci o efektu na ishod neodređeni.

### 10.2.2 Mehanička cirkulatorna podrška

Mehanička cirkulatorna podrška može poboljšati preživljavanje i simptome kod pacijenata sa uznapredovalom SI. Upotrebu mehaničke cirkulatorne podrške bi trebalo razmotriti u različitim situacijama prikazanim u tabeli 15. Indikacije za kratkoročnu i dugoročnu mehaničku cirkulatornu podršku trebalo bi da se zasnivaju na INTERMACS profilu (Tabela 14, slika 4).

#### Kratkoročna mehanička cirkulatorna podrška

Uređaji za kratkoročnu mehaničku cirkulatornu podršku se koriste kako bi preokrenuli kritičnu krajnju hipoperfuziju i hipoksiju u slučaju kardiogenog šoka. Oni mogu biti korišćeni za kratak, ograničen period vremena, od nekoiko dana do nekoliko nedelja. Cilj je da se podrži centralni nervni sistem i perfuzija organa, da se preokrene acidoza i multiorganska insuficijencija dok ishod ne postane jasniji, bilo da je u pitanju oporavak srca, prelazak na dugoročnu mehaničku potporu ili transplantaciju srca ili u nekim slučajevima, usmerenost ka boljoj pali-jativnoj nezi. Briga o pacijentima na kratkoročnoj mehaničkoj cirkulatornoj podršci je kompleksna i zahteva iskustvo uključujući prisustvo specifičnog plana za prekid podrške ukoliko se niti srce niti mozak ne oporave. Kratkoročnu mehaničku cirkulatornu podršku bi trebalo koristiti kod pacijenata sa INTERMACS 1 ili 2 profilom kao most do odluke, most do oporavka ili most do mosta za dalju dugoročnu podršku ili urgentnu transplantaciju srca (Slika 4).

#### Dugoročna mehanička cirkulatorna podrška

Dugoročna mehanička cirkulatorna podrška je indikovana kod odabranih pacijenata kada medikamentna terapija ne dovede do rezultata ili kada nakon primene kratkoročne mehaničke podrške ne dođe do oporavka srca niti kliničkog poboljšanja, da produži život i poboljša kvalitet života, ili da održi pacijenta u životu do transplantacije srca (most do transplantacije) ili dok se prisutne kontraindikacije ne saniraju (most do kandidature) ili kao definitivna terapija (Tabela 15).

Dugoročna mehanička podrška se može razmatrati kod pacijenata INTERMACS profila 2 do 4 i kod pacijenata INTERMACS profila 5-6 kada su u visokom riziku. Pacijenti bez ireveribilnog oštećenja ostalih organa, koji se oporave iz INTERMACS 1 grupe kada su na kratkoročnoj mehaničkoj podršci, mogu takođe da budu kandidati za dugoročnu mehaničku cirkulatornu podršku (Slika 4). Karakteristike pacijenata koji su potencijalni kandidati za implantaciju LVAD-a prikazane su u Tabeli 16.

#### Tabela 16 Pacijenti koji su potencijalno pogodni za implantaciju LVAD-a

Pacijenti sa perzistentnim teškim simptomima uprkos optimalnoj medikamentnoj terapiji ili terapiji uređajima, bez teške disfunkcije desne komore i/ili teške TR, sa stabilnom psihosocijalnom pozadinom i odsustvom velikih kontraindikacija i koji imaju najmanje jedno od sledećeg:

- LKEF  $\leq 25\%$  i nemogućnost vežbanja zbog SI ili ako su sposobni da izvedu kardiopulmonalni test vežbanjem, sa vršnim  $VO_2 < 12 \text{ mL/kg/min}$  i/ili  $< 50\%$  predviđene vrednosti
- $\geq 3$  hospitalizacije zbog SI u prethodnih 12 meseci bez očiglednog precipitirajućeg uzroka
- Zavisnost od i.v. inotropne terapije ili privremene mehaničke cirkulatorne podrške
- Progresivna terminalna disfunkcija organa (pogoršanje bubrežne i/ili hematičke funkcije, tip II plućne hipertenzija, kardijalna kaheksija zbog smanjene perfuzije i neadekvatno malog pritiska punjenja ( $PCWP \geq 20 \text{ mmHg}$  i  $SBP \leq 90 \text{ mmHg}$  ili kardijalni index  $\leq 2 \text{ L/min/m}^2$ )

TR-trikuspidna regurgitacija, LKEF-ejekciona frakcija leve komore,  $VO_2$ -potrošnja kiseonika, PCWP-pulmonary capillary wedge pressure, SBP-sistolni pritisak

#### Tabela 15. Termini koji opisuju različite indikacije za mehaničku cirkulatornu podršku

<b>Most do odluke</b> <b>Most do mosta</b>	Upotreba kratkoročne mehaničke cirkulatorne podrške (ECMO ili Impella) može se razmatrati kod pacijenata sa kardiogenim šokom dok se hemodinamski ne stabilizuju, kada su isključene kontraindikacije za dugoročnu mehaničku cirkulatornu podršku (oštećenje mozga nakon reanimacije) i dodatne terapijske opcije uključujući dugoročnu VAD terapiju ili transplantaciju srca
<b>Most do kandidature</b>	Upotreba mehaničke cirkulatorne podrške (obično LVAD) kako bi se poboljšala funkcija organa i/ili kako bi se pacijent koji nije pogodan kandidat pretvorio u pogodnog za transplantaciju srca
<b>Most do transplantacije</b>	Upotreba mehaničke cirkulatorne podrške (LVAD, BiVAD ili TAH) kako bi se pacijent održao u životu koji je inače u visokom riziku od smrtnog ishoda pre transplantacije dok donor organa ne bude dostupan
<b>Most do oporavka</b>	Upotreba mehaničke cirkulatorne podrške (kratkoročna ili dugoročna) kako bi se pacijent održao u životu dok se funkcija srca ne oporavi dovoljno da mehanička podrška može da se ukloni
<b>Definitivna terapija</b>	Dugoročna upotreba mehaničke cirkulatorne podrške (LVAD) kao alternative transplantaciji kod pacijenata sa krajnjim stadijumom SI koji nisu pogodni za transplantaciju

ECMO-extracorporeal membrane oxygenation, VAD-ventricular assist device, LVAD-left ventricular assist device, BiVAD-biventricular assist device, TAH-total artificial heart, SI-srčana insuficijencija

Trenutna dvogodišnja stopa preživljavanja kod pacijenata koji dobiju najnovije LVAD-ove je uporediva sa onom nakon transplantacije srca, iako neželjeni događaji negativno utiču na kvalitet života. Među pacijentima sa LVAD-om sa kontinuiranim protokom, trenutno preživljavanje iznosi 80% tokom godinu dana i 70% unutar 2 godine. Dvogodišnje preživljavanje bilo je 84,5% i preživljavanje bez onesposobljavajućeg moždanog udara ili potrebe za reoperacijom zbog poremećene funkcije LVAD-a bilo je 76,9% kod LAD-a sa centrifugalnim protokom u MOMENTUM 3 studiji. LVAD sa potpuno levitiranim centrifugalnim protokom značajno je smanjio trombozu pumpe. U MOMENTUM 3 studiji, potreba za reoperacijom kako bi se zamenio uređaj koji ne funkcioniše bila je 2,3% tokom 24 meseca, a samo 0,6% tokom 24 meseca je bio rizik od zamene pupe zbog tromboze. Moždani udar (uglavnom onesposobljavajući moždani udar), veliko krvarenje i gastrointestinalna hemoragija su bili takođe niži kod pumpi sa centrifugalnim protokom u odnosu na grupu sa aksijalnim protokom. Međutim, incidence svih krvarećih događaja, tromboembolizam i infekcija izlaznog kabla ostaje slična kao i kod starijih uređaja.

Podaci o LVAD-ovima sa potpuno magnetnim centrifugalnim protokom u studijama u stvarnom svetu sa dvogodišnjim rezultatima iz ELEVATE registra, pokazuju ukupno preživljavanje od 74,5%, gastrointestinalno krvarenje 9,7%, moždani udar 10,2% i tromboza pumpe kod 1,5% pacijenata. Prema IMACS registru, novi kompozitni ishod koji uključuje kvalitet života i neželjene događaje predložen je kako bi pomoglo u donošenju odluke. U tom smislu "živeti dobro u jednoj godini" definisano je kao izostanak smrtnog ishoda, moždanog udara, krvarenja koje zahteva reoperaciju, DK pomoćni uređaj, zamena pumpe ili infekcije udružene sa uređajima tokom prve godine bilo je 56,8% nakon izolovanog centrifugalnog protoka.

Iako sada već zastareli, REMATCH je bila jedina randomizovana studija koja je poredila LVAD kao definitivnu terapiju sa optimalnom medikamentnom terapijom kod pacijenata sa uznapredovalom SI, NYHA klase IV i kontraindikacijama za transplantaciju. REMATCH je pokazala niži ukupni mortalitet sa LVAD terapijom kada se poredi sa optimalnom medikamentnom terapijom (pramarni ishod). Međutim, ukupni mortalitet je bio mnogo veliki tokom dve godine u obe grupe. Ostale studije nisu bile randomizovane (INTREPID, ROADMAP) ili su poredile različite uređaje (ADVANCE, ENDURANCE, MOMENTUM 3). Dve strategije rane implantacije LVAD-a nasuprot medikamentnoj terapiji sa implantacijom LVAD-a jedino nakon ozbiljnog pogoršanja stanja pacijenta se trenutno poredi u prospektivnoj studiji Early-VAD. Takođe, švedska studija (SweVAD) poredi preživljavanje pacijenata sa uznapredovalom SI koji nisu pogodni kandidati za transplantaciju, a randomizuju se u dve grupe: LVAD kao definitivna terapija nasuprot medikamentnoj terapiji.

### 10.2.3 Transplantacija srca

Transplantacija srca ostaje zlatni standard za lečenje uznapredovale SI u odsustvu kontraindikacija. Preživljavanje nakon transplantacije tokom godinu dana iznosi oko 90%, a srednjim preživljavanjem 12,5 godina. Transplantacija značajno poboljšava kvalitet života i funkcionalni status, iako iz nejasnih razloga, procenat pacijenata koji se vraćaju poslu je niži nego što se očekuje. Osim primarne

disfunkcije grafta, glavni izazov nakon transplantacije srca jeste efikasnost ili neželjena dejstva imunosupresivne terapije (npr. odbacivanje, infekcija, vaskulopatija grafta, kasna disfunkcija grafta, maligniteti, bubrežna insuficijencija, hipertenzija, dijabetes).

Nedostatak donora organa ostaje glavni limitirajući faktor za transplantaciju organa. Stoga su danas kriterijumi za donore prošireni i dozvoljavaju podizanje starosne granice, naročito u Evropi. Štaviše, pažljiva selekcija primaoca organa je neophodna, zasnovana na pretransplantacionom i posttransplantacionom očekivanom preživljavanju (na oba utiču preoperativni status i komorbiditeti). Glavne indikacije i kontraindikacije za transplantaciju srca su date u Tabeli 17.

**Tabela 17 Transplantacija srca: indikacije i kontraindikacije**

Indikacije
Uznapredovala SI Bez drugih terapijskih opcija, osim LVAD-a kao mosta do transplantacije
Kontraindikacije
Aktivna infekcija Teška periferna arterijska ili cerebrovaskularna bolest Ireverzibilna plućna hipertenzija (LVAD bi trebalo razmotriti kako bi se smanjila plućna vaskularna rezistencija uz ponovnu procenu kako bi se ispitala kandidatura) Maligniteti sa lošom prognozom (uz saradnju sa specijalistima onkologije kako bi se svaki pacijent stratifikovao u pogledu rizika od progresije tumora ili recidiva koji se povećava sa upotrebom imunosupresiva) Ireverzibilna disfunkcija jetre (ciroza) ili ireverzibilna bubrežna disfunkcija (npr. klirens kreatinina <30 mL/min/1.73m <sup>2</sup> ). Kombinovana transplantacija srce-jetra ili srce-bubrezi može se razmotriti) Sistemske bolesti sa zahvaćenošću više organa Ostali ozbiljni komorbiditeti sa lošom prognozom Pre-transplantacioni BMI ≥35 kg/m <sup>2</sup> (gubitak u kilaži se preporučuje kako bi se dostigao BMI <35 kg/m <sup>2</sup> ) Trenutna zloupotreba alkohola ili droge Psihološka nestabilnost koja ugrožava adekvatno praćenje i intenzivan terapijski režim nakon transplantacije Nedovoljna socijalna podrška za postizanje usklađene nege u ambulantnim uslovima

LVAD-left ventricular assist device, BMI-body mass index, SI-srčana insuficijencija

Aktivna infekcija je relativna kontraindikacija za transplantaciju, ali u nekim slučajevima infekcije LVAD-a može biti zapravo indikacija. Starija životna dob nije apsolutna kontraindikacija. Iako pacijenti starosti <65 godina mogu biti pogodniji kandidati zbog ukupnogočekivanog preživljavanja, većina programa prihvata pacijente do 70 godina. Hiruršku kompleksnost (prethodna sternotomija, zračenje medijastinuma, kongenitalne bolesti kod odraslih) takođe treba razmotriti.

Odluka o transplantaciji ili implantaciji LVAD-a nikada nije jednostavna i jedinstvena je za svakog pacijenta. Pogodnost za svaku opciju može se promeniti u skladu sa posebnim uslovima za svakog pacijenta, što se može promeniti tokom vremena. Ostali faktori, koji nisu

## Preporuke za lečenje pacijenata sa uznapredovalom srčanom insuficijencijom

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Pacijente koji se razmatraju za dugoročnu mehaničku cirkulatornu podršku treba da imaju dobru komplijansu, adekvatan kapacitet za rukovanje uređajem i psihosocijalnu podršku	I	C
Transplantacija srca se preporučuje kod pacijenata sa uznapredovalom SI koja je rezistentna na medikamentnu terapiju i ukoliko ne postoje apsolutne kontraindikacije	I	C
Dugoročna mehanička cirkulatorna podrška trebalo bi da bude razmotrena kod pacijenata sa uznapredovalom SI sa redukovanom EF uprkos optimalnoj medikamentnoj terapiji i terapiji uređajima, koji nisu pogodni za transplantaciju srca ili druge hirurške opcije, bez teške desnostrane srčane disfunkcije, kako bi se smanjio rizik od smrti i poboljšali simptomi	IIa	A
Dugoročna mehanička cirkulatorna podrška trebalo bi da bude razmotrena kod pacijenata sa uznapredovalom SI sa redukovanom EF uprkos optimalnoj medikamentnoj terapiji i terapiji uređajima kao most do transplantacije srca sa ciljem da se poboljšaju simptomi, smanji rizik od hospitalizacije zbog SI i rizik od prevremene smrti	IIa	B
Zamenu bubrežne funkcije bi trebalo razmotriti kod pacijenata za refraktornim opterećenjem volumenom i terminalnom bubrežnom insuficijencijom	IIa	C
Kontinuirane inotrope i/ili vazopresorie bi trebalo razmotriti kod pacijenata sa niskim srčanim output-om i dokazom hipoperfuzije organa kao most do transplantacije srca ili mehaničke cirkulatorne podrške	IIb	C
Ultrafiltraciju bi trebalo razmotriti kod refrakternog opterećenja volumenom koje ne reaguje na terapiju diureticima	IIb	C

SI-srčana insuficijencija, EF-ejekciona frakcija; <sup>a</sup>-klasa preporuka, <sup>b</sup>-nivo dokaza

povezani sa samim pacijentom, kao što su liste čekanja za transplantaciju, iskustvo hirurškog centra i resursi, mogu takođe uticati na donošenje odluke.

### 10.2.4 Kontrola simptoma i nega na kraju života

Dok je tok bolesti kod svakog pacijenta jedinstvena, postoji opšti obrazac postepenog opadanja, isprekidan epizodama akutnog pogoršanja koji dovode ili do iznenadne smrti ili smrti usled progresivne SI. Komunikacija oko toka bolesti i anticipirajućem planiranju treba da počne kada se pacijentu dijagnostikuje uznapredovala SI. Indikacije i ključne komponente palijativne nege su prikazane u Tabelama 18 i 19.

Predlžen je timski pristup palijativnoj nezi i nezi na kraju života sa SI. Specifični modeli palijativne nege za pacijente sa uznapredovalom SI su takođe predstavljeni. Oni redukuju hospitalizacije, bez jasnog uticaja na preživljavanje i imaju neki uticaj na kvalitet života i razvoj simptoma. Procenu simptoma bi trebalo redovno vršiti. U dodatku na kliničku procenu, simptome bi trebalo proceniti koristeći "Numeric Rate Scale", "Edmonton Symptom Assessment Scales" ili "ESAS-HF" ili "Integrated Palliative care Outcome Scale"-

**Tabela 18 Pacijenti sa srčanom insuficijencijom kod kojih bi trebalo razmotriti negu na kraju života**

Progresivno funkcionalno opadanje (fizičko i mentalno) i zavisnost u većini dnevnih aktivnosti
Teški simptomi srčane insuficijencije sa lošim kvalitetom života uprkos optimalnoj farmakološkoj i nefarmakološkoj terapiji
Česti prijemi u bolnicu ili ostale ozbiljne epizode dekompenzacije uprkos optimalnom tretmanu
Transplantacija srca i mehanička cirkulatorna podrška isključeni
Srčana kaheksija
Klinički procenjeno da je kraj blizu

**Tabela 19 Ključne komponente palijativne nege kod pacijenata sa uznapredovalom SI**

Fokusiranje na poboljšanje i održavanje kvaliteta života pacijenata i njihove porodice što je moguće bolje dok je pacijent živ
Česta procena simptoma (uključujući dispneju i bol) koji su rezultat uznapredovale SI i drugih komorbiditeta i fokusiranje na ublažavanje simptoma
Pristup pacijentu i njegovoj porodici u psihološkoj podršci i duhovnoj nezi prema potrebi
Napredno planiranje nege, uzimajući u obzir preferencije za mesto smrti i reanimaciju (što može uključivati deaktiviranje uređaja, kao što su ICD ili uređaji za mehaničku cirkulatornu potporu što može uključivati multidisciplinarni tim)

Potrebno je razmotriti lečenje simptoma što može uključiti i dodatnu intervenciju pored optimalne medikamentne terapija:

- Nedostatak daha: ponavljane doze opioida se mogu razmotriti za oslobađanje od simptoma dispnee, međutim, efikasnost nije dokazana. Dok se koriste opioidi, sve pacijente bi trebalo upozoriti na neželjena dejstva kao što su opstipacija i mučnina, retencija urina i promena mentalnog statusa. Benzodiazepini se mogu razmotriti kao druga ili treća linija, kada opioidi i nefarmakološke mere ne uspeju da iskontrolišu nedostatak daha. Povećanje koncentracije kiseonika u udahu može dovesti do oslobađanja od dispnee.
- Bol: nefarmakološke mere bi mogle biti korisne. Pored toga, opioidi, oksikodon, hidromorfin i fentanil su generalno bezbedna opcija i mogu se dati oralno, intravenski i transdermalno, naročito u bolnici ili kod pacijenata kod kojih se primenjuje palijativna nega u hospisima.
- Anksioznost i depresija: adekvatan konvencionalni tretman bi trebalo da bude ponuđen.

Proaktivne odluke i napredno planiranje sa u vezi sa diskusijama o palijativnoj nezi i nezi na kraju života, treba da budu dokumentovani, redovno pregledani i rutinski saopštene svima koji su uključeni u palijativnu negu bolesnika. Pružaoci zdravstvenih usluga treba da se postaraju da se poštuju želje pacijenata i negovatelja, gde god je to moguće. Oni takođe treba da uzmu u obzir da pacijenti mogu odlučiti da nisu ili možda neće biti u mogućnosti da izraze svoje preferencije (npr. zbog simptoma depresije ili kognitivnog oštećenja).

## 11. Akutna srčana insuficijencija

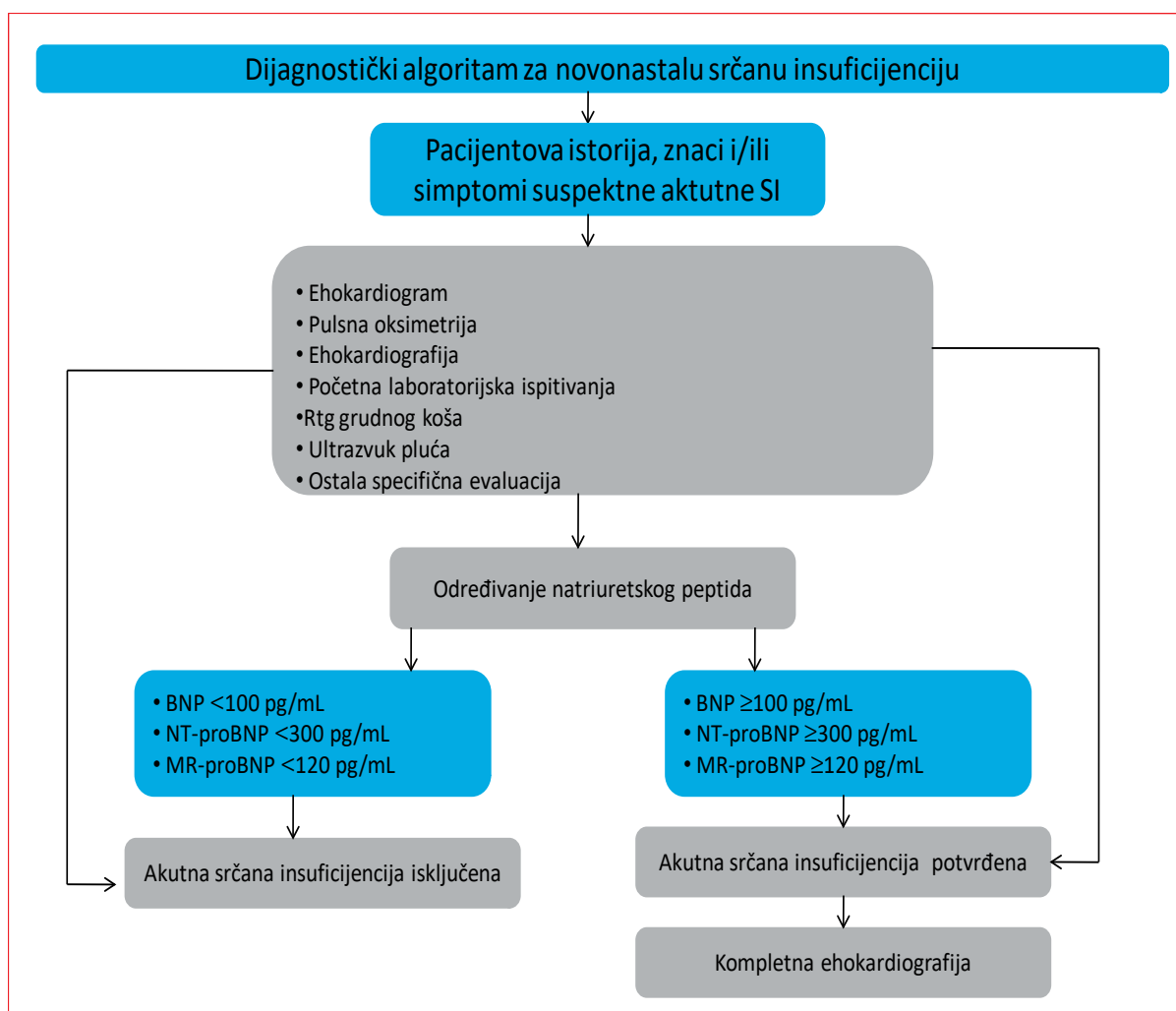
### 11.1 Epidemiologija, dijagnoza i prognoze

Akutna srčana insuficijencija (ASI) se odnosi na rapidno ili postepeno pojavljivanje simptoma i/ili znakova SI, koji su teški i dovode do toga da pacijent zahteva hitnu medicinsku pažnju, dovodeći do neplaniranog prijema u bolnicu ili posete urgentnoj službi. Pacijenti sa ASI zahtevaju hitnu evaluaciju sa postepenim uvođenjem ili intenziviranjem terapije, uključujući i.v. terapiju ili procedure. ASI je vodeći uzrok hospitalizacija bolesnika preko 65 godina i udružena je sa visokim mortalitetom

i stepenom rehospitalizacija, Intrahospitalni mortalitet se kreće od 4% do 10%. Jednogodišnji mortalitet nakon otpusta može biti 25-30% sa više od 45% smrti ili ponovnih prijema.

ASI može biti prva manifestacija SI (novonastala) ili, češće, može nastati kao akutna dekompenzacija hronične SI. U poređenju sa pacijentima sa akutnom dekompenzacijom, oni koji imaju novonastalu SI, imaju veći intrahospitalni mortalitet, ali imaju manji mortalitet nakon otpusta i stepen rehospitalizacija. Specifični spoljašnji faktori mogu precipitirati, ali ne i biti uzrok ASI kod pacijenta sa već postojećom srčanom disfunkcijom. Klinička težina i intrahospitalna putanja determinisani su kompleksnom između precipitirajućih faktora, postojećeg kardiološkog supstrata i pacijentovih komorbiditeta.

Dijagnostički pristup kod ASI počinje u trenutku prvog medicinskog kontakta, i nastavlja se kroz početni algoritam sa ciljem da se identifikuje klinička prezentacija, postavi dijagnoza i leči svaki potencijalni reverzibilni uzrok i životno-ugrožavajuće stanje (Slika 6). Dijagnostički testovi su istaknuti u Tabeli 20. Uz kliničke simptome i znakove, dijagnostički pristup podrazumeva i EKG i ehokardiografiju, ukoliko je moguće. Dodatna ispitivanja, npr. Rtg i ultrazvuk pluća mogu biti korišćena da



**Slika 6** Dijagnostički algoritam za novonastalu srčanu insuficijenciju. SI-srčana insuficijencija, BNP-moždani natriuretski peptid, NT-proBNP-N-terminalni natriuretski peptid, Početna laboratorijska ispitivanja: troponin, kratinin, elektroliti, urea, TSH, funkcija jetre, D-dimer, prokalcitonin kada se sumnja na emboliju pluća ili infekciju; Specifična evaluacija podrazumeva-koronarnu angiografiju kada se sumnja na AKS, CT kada se sumnja na emboliju pluća

potvrde dijagnozu ASI, naročito kada NP nisu dostupni. Nivo NP u plazmi (BNP ili NT-proBNP ili MR-proNP) bi trebalo meriti ukoliko dijagnoza nije jasna. Normalna koncentracija NP čini da dijagnoza ASI bude malo verovatna. Cut-off za akutnu SI su: BNP <100 pg/mL, NT-proBNP <300 pg/mL i MR-proANP <120 pg/mL. Međutim, povećane vrednosti NP su udružene sa raznim srčanim i nesrčanim stanjima (Tabela 6). Niske koncentracije mogu biti otkrivene kod nekih pacijenata sa uznapredovalom dekompenzovanom terminalnom SI, gojaznosti, flash edema pluća ili desnostrane ASI. Više vrednosti se mogu naći kod pacijenata sa pridruženom AF i/ili smanjenom bubrežnom funkcijom.

Među ostalim laboratorijskim testovima, troponin je koristan za otkrivanje akutnog koronarnog sindroma iako se

povišene vrednosti detektuju kod većine pacijenata sa ASI. "Blood urea nitrogen" (BUN) ili urea, serumski kreatinin, elektroliti (natrijum, kalijum, hloridi) i antigen karbohidrat 125 mogu pomoći za praćenje lečenja. Otkrivenja poremećene funkcije jetre otkriva pacijente sa lošom prognozom. Dok oba i hipotireoza i hipertireoza mogu precipitirati nastanak ASI, tireoid-stimulišući hormone (TSH) bi trebalo meriti kod onih sa novonastalom ASI. Arterijske gasne analize bi trebalo uraditi kada je neophodno precizno merenje O<sub>2</sub> ili CO<sub>2</sub> (npr. pacijenti sa respiratornim distresom). Laktate i pH vrednost bi takođe trebalo meriti kod pacijenata sa kardiogenim šokom. D-dimer bi trebalo meriti kada se sunja na akutnu plućnu emboliju. Prokalcitonin se može koristiti za dijagnozu pneumonije, a antibiotska terapija bi trebalo da bude

**Tabela 20. Dijagnostički testovi kod pacijenata sa akutnom srčanom insuficijencijom**

Test	Vreme merenja	Mogući nalaz	Dijagnostička vrednost za ASI	Indikacija
<b>EKG</b>	Na prijemu, tokom hospitalizacije, pred otpust	Aritmije, ishemija miokarda	Isključivanje AKS ili aritmija	Preporučeno
<b>Rtg</b>	Na prijemu, tokom hospitalizacije	Kongestija, infekcija pluća	Za potvrdu	Može se razmotriti
<b>UZ pluća</b>	Na prijemu, tokom hospitalizacije, pred otpust	Kongestija	Za potvrdu	Može se razmotriti
<b>Ehokardiografija</b>	Na prijemu, tokom hospitalizacije, pred otpust	Kongestija, srčana disfunkcija, mehanički uzroci	Velika	Preporučeno
<b>Natriuretski peptide (BNP, NT-proBNP, MR-proANP)</b>	Na prijemu, pred otpust	Kongestija	Visoka negativna prediktivna vrednost	Trebalo bi razmotriti
<b>Troponin</b>	Na prijemu	Oštećenje miokarda	Isključivanje AKS	Preporučeno
<b>Kreatinin</b>	Na prijemu, tokom hospitalizacije, pred otpust	Disfunkcija bubrega	Ne	Preporučeno za procenu prognoze
<b>Elektroliti (Na, K, Cl)</b>	Na prijemu, tokom hospitalizacije, pred otpust	Poremećaj elektrolita	Ne	Preporučeno za procenu prognoze i lečenja
<b>Gvožđe (transferin, feritin)</b>	Pred otpust	Deficit gvožđa	Ne	Preporučeno za procenu prognoze i lečenja
<b>TSH</b>	Na prijemu	Hipo- hipertireoza	Ne	Preporučeno kada se sumnja na hipo- hipertireoidizam
<b>D-dimer</b>	Na prijemu	Embolija pluća	Korisno za isključivanje embolije pluća	Preporučeno kada se sumnja na plućnu emboliju
<b>Prokalcitonin</b>	Na prijemu	Pneumonija	Korisno za dijagnozu pneumonije	Može se uraditi kada se sumnja na pneumoniju
<b>Laktati</b>	Na prijemu, tokom hospitalizacije	Laktatna acidoza	Korisno za procenu perfuzionog statusa	Preporučeno kada se sumnja na perifernu hipoperfuziju
<b>Pulsna oksimetrija i arterijske gasne analize</b>	Na prijemu, tokom hospitalizacije	Respiratorna insuficijencija	Korisno za procenu respiratorne funkcije	Preporučeno kada se sumnja na respiratornu insuficijenciju

AKS-akutni koronarni sindrom, BNP-moždani natriuretski peptid, NT-proBNP-N-terminalni pro-moždani natriuretski peptid, EKG-elektrokardiografija, Rtg-radiografija, UZ-ultrazvuk, TSH-tireoid stimulišući hormon



Tabela 21. Klinička prezentacija akutne srčane insuficijencije

	Akutna dekompenzovana SI	Akutni edem pluća	Izolovana insuficijencija desne komore	Kardiogeni šok
<b>Glavni mehanizam</b>	LK disfunkcija Retencija vode i soli	Povećan afterload i/ili prevashodno dijastolna disfunkcija LK Valvularne bolesti	Disfunkcija DK i/ili prekapilarna plućna hipertenzija	Teška srčana disfunkcija
<b>Glavni uzrok simptoma</b>	Akumulacija tečnosti, povećan intraventrikularni pritisak	Redistribucija tečnosti u pluća i akutna respiratorna insuficijencija		Sistemska hipoperfuzija
<b>Početak</b>	Postepeno (danima)	Naglo (u satima)	Postepeno ili naglo	Postepeno ili naglo
<b>Glavne hemodinamske abnormalnosti</b>	Povećan EDP i PCWP Nizak ili normalan cardiac output Normalan ili nizak SBP	Povećan EDP i PCWP Normalan cardiac output Normalan ili povišen SBP	Povećan EDP DK Nizak cardiac output Nizak SBP	Povećan EDP i PCWP Nizak cardiac output Nizak SBP
<b>Glavne kliničke prezentacije</b>	Vlažni i topli Ili Vlažni i hladni	Vlažni i topli	Vlažni i hladni	Vlažni i hladni
<b>Glavno lečenje</b>	Diuretici Inotropni agensi/ vazopresori (ako postoji periferna hipoperfuzija/ hipotenzija) Kratkoročna MCP ili zamena bubrežne funkcije ako treba	Diuretici Vazodilatatori	Diuretici za perifernu kongestiju Inotropni agensi/vazopresori (ako postoji periferna hipoperfuzija/hipotenzija) Kratkoročna MCP ili zamena bubrežne funkcije ako treba	Inotropni agensi/ vazopresori Kratkoročna MCP ili zamena bubrežne funkcije ako treba

EDP-endiastolni pritisak, DK-desna komora, SBP-sistolni pritisak, PCWP-plućni kapilarni wedge pritisak, MCP-mehanička cirkulatorna podrška

indikovana kada je nivo u plazmi preko 0,2 mcg/L. Pulsnu oksimetriju bi trebalo meriti rutinski u vreme prve prezentacije kod pacijenata sa ASI i kontinuirano merenje može biti potrebno u prvim satima ili danima.

## 11.2 Klinička prezentacija

Četiri velike kliničke prezentacije mogu se opisati sa mogućim preklapanjima između njih (Tabela 21). Kliničke prezentacije su uglavnom zasnovane na znacima kongestije i/ili periferne hipoperfuzije i zahtevaju različito lečenje.

### 11.2.1 Akutna dekompenzovana srčana insuficijencija

Akutna dekompenzovana srčana insuficijencija je najčešći oblik ASI, prosečno 50-70% svih prezentacija. Obično se pojavljuje kod pacijenata sa istorijom SI i prethodnom srčanom disfunkcijom i može uključivati i disfunkciju DK. Za razliku od akutnog edema pluća, ima postepeniji početak i glavna karakteristika jeste progresivna retencija tečnosti odgovorna za sistemska kongestija. Ponekad je kongestija udružena sa hipoperfuzijom. Ciljevi lečenja su identifikovanje precipitirajućih faktora, dekongestija i retko, korekcija hipoperfuzije (Slika 7).

### 11.2.2 Akutni edem pluća

Akutni edem pluća je udružen sa kongestijom pluća. Kritični kriterijum za dijagnozu akutnog edema pluća

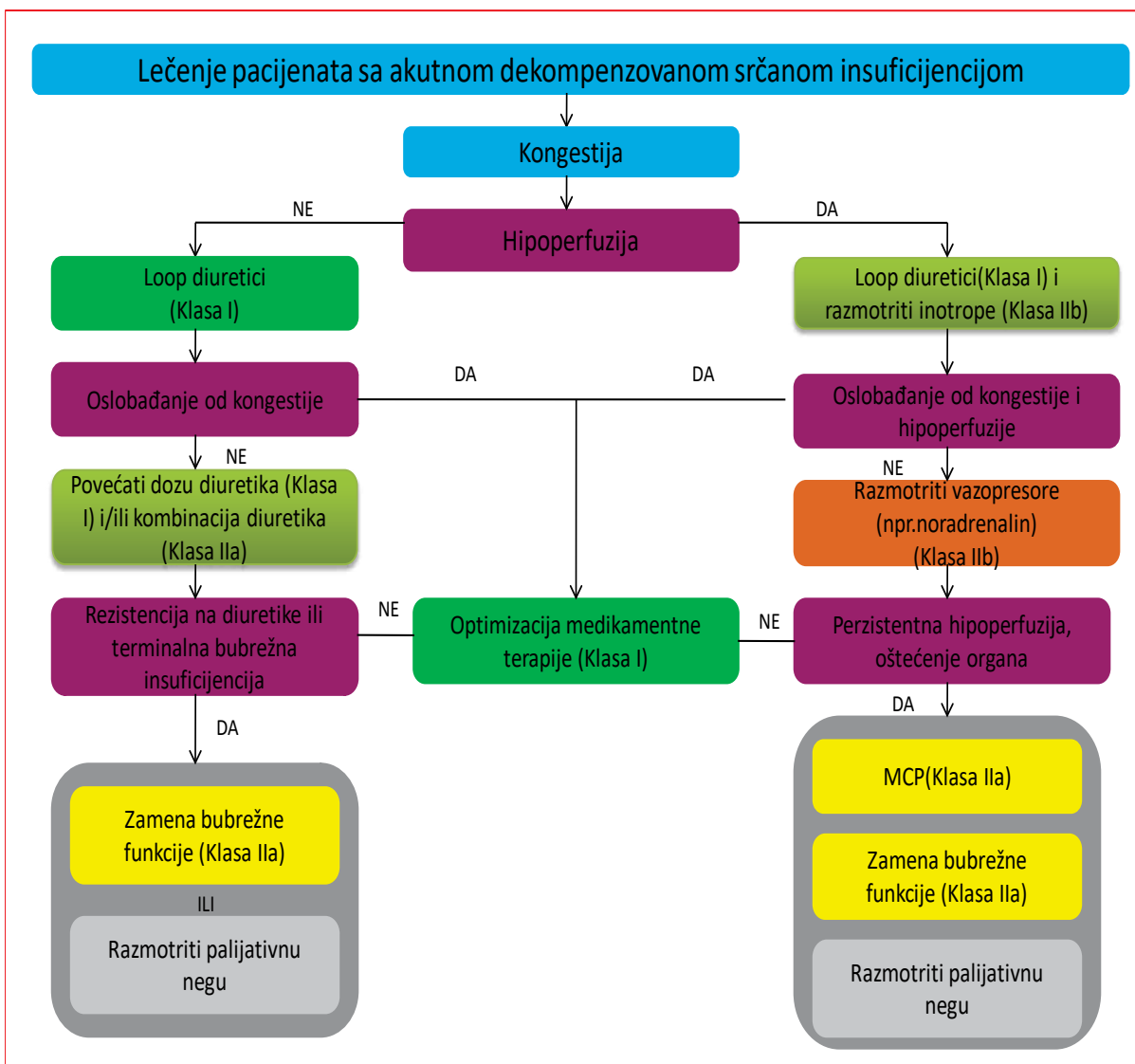
uključuje dispneu sa ortopneom, respiratornu insuficijenciju (hipoksemija-hiperkapnija), tahipneu, preko 25 udaha/min i povećan disajni rad.

Tri terapije bi trebalo primeniti, ukoliko su indikovane. Prvo, kiseonik se daje kao kontinuirano pozitivan pritisak, neinvazivni pozitivan pritisak i/ili visokoprotokna nazalna kanila. Drugo, i.v. diuretike bi trebalo primeniti i treće i.v. vazodilatatori se mogu dati kada je SBP visok kako bi se smanjio "afterload" leve komore (Slika 8). U nekim slučajevima uznapredovale SI, akutni edem pluća može biti udružen sa smanjenim srčanim output-om i u ovom slučaju inotropi, vazopresori i/ili mehanička cirkulatorna potpora su indikovani kako bi poboljšali perfuziju organa.

### 11.2.3 Izolovana desnostrana srčana insuficijencija

Insuficijencija desne komore je udružena sa povećanjem pritiska u DK i atrerijskog pritiska i sistemske kongestije. Insuficijencija DK može takođe narušiti punjenje leve komore i time redukovati sistemski srčani output.

Diuretici su često prva linija lekova za vensku kongestiju. Noradrenalin i/ili inotropi su indikovani kod malog srčanog output-a i hemodinamske nestabilnosti. Inotropi koji smanjuju pritisak punjenja mogu imati prioritet (npr.levosimendan, inhibitori fosfodiesteraze tip III). Pošto inotropni lekovi mogu podstaći arterijsku hipotenziju, mogu se kombinovati sa noradrenalinom ukoliko je neophodno (Slika 9).



**Slika 7.** Lečenje pacijenata sa akutnom dekompenzovanom srčanom insuficijencijom

#### 11.2.4 Kardiogeni šok

Kardiogeni šok je sindrom koji nastaje zbog primarne srčane disfunkcije i dovodi do neadekvatnog srčanog output-a, koji obuhvata životno-ugrožavajuće stanje sa tkivnom hipoperfuzijom, što može dovesti do multior-ganske insuficijencije i smrti. Srčani insult koji dovodi do teškog poremećaja srčanih performansi može biti akut-an, kao rezultat akutnog gubitka tkiva miokarda (akutni IM, miokarditis) ili može biti progresivan što se viđa kod pacijenata sa hronično dekompenzovanom SI kod kojih može doći do destabilizacije bolesti kao rezultat prirod-ne progresije uznapredovale SI i/ili dejstva specifičnih precipitirajućih faktora.

Dijagnoza kardiogenog šoka podrazumeva kliničke znake hipoperfuzije, kao što su hladni oznojeni ekstremiteti, oligurija, mentalna konfuzija, vrtoglavica, mali pulsni pritisak. Dodatno, biohemijske manifestacije hipoperfuzije, povećan serumski kreatinin, metabolička acidoza i povećani laktati, su prisutni u odražavaju tkivnu hipoksiju i oštećenje ćelijskog metabolizma koji vodi ka disfunkciji organa. Hipoperfuzije nije uvek udružena sa hipotenzijom, tako da KP može biti očuva uz kompenzatornu vazokonstrikciju (sa/bez dejstva presora).

Lečenje kardiogenog šoka bi trebalo započeti što ranije moguće. Rana identifikacija i lečenje osnovnog uzroka, zajedno sa hemodinamskom stabilizacijom i lečenjem disfunkcije organa su osnovne komponente lečenja (Slika 10).

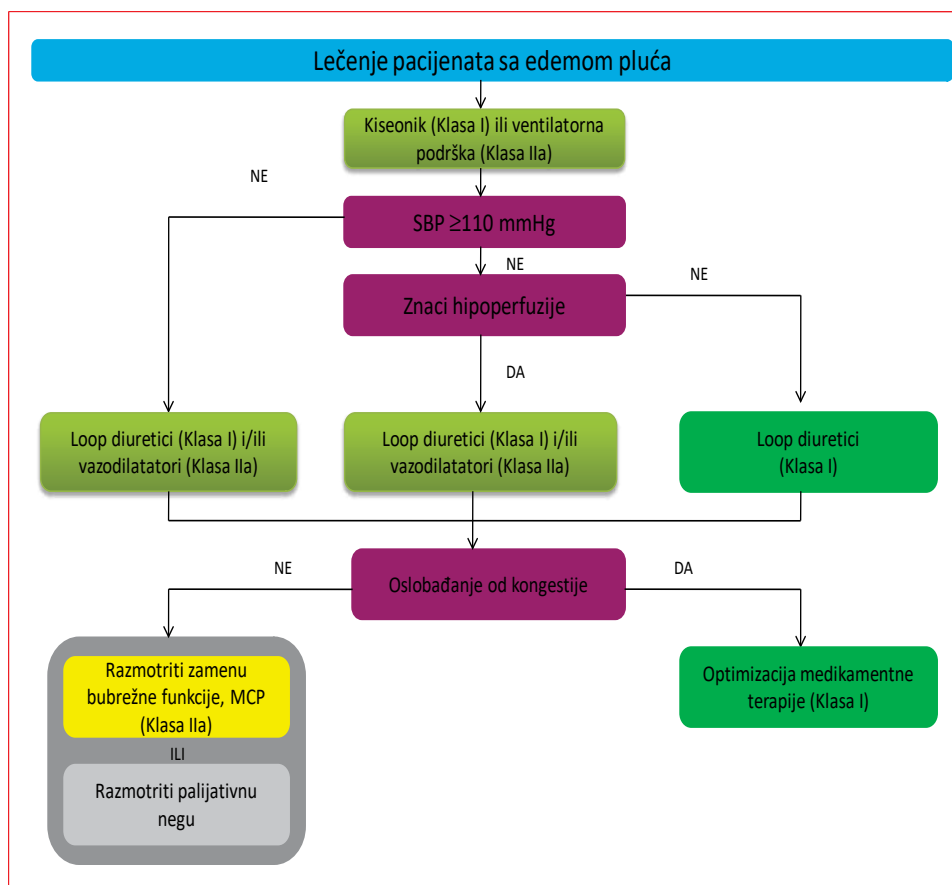
### 11.3. Lečenje

#### 11.3.1 Opšti aspekti

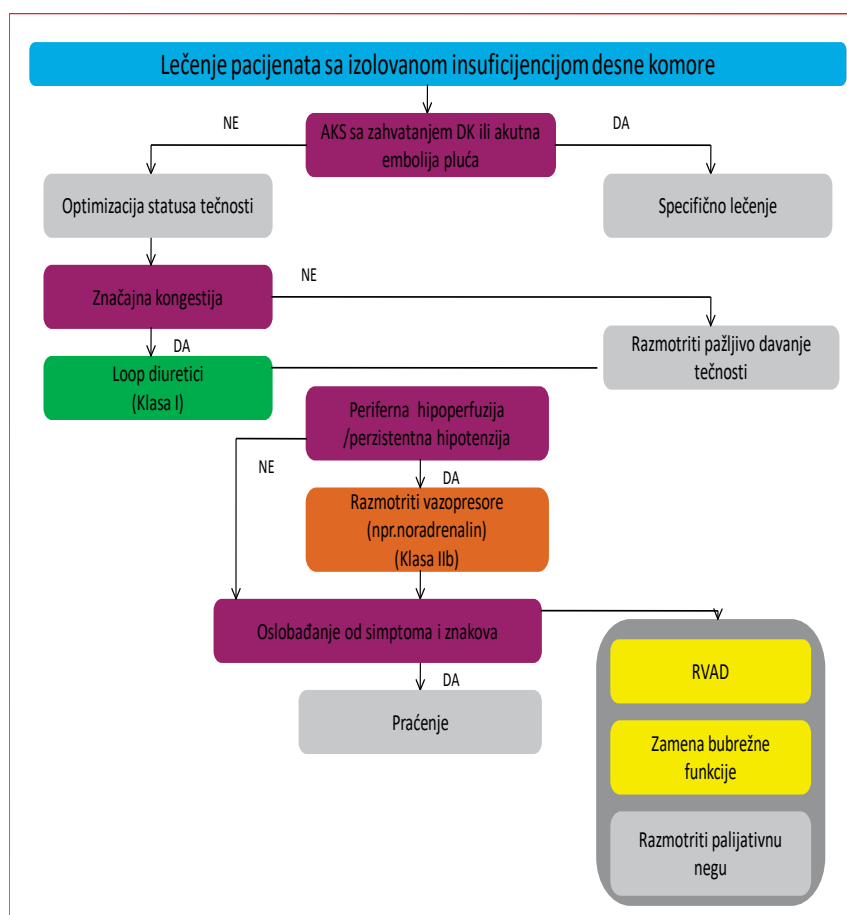
Lečenje može da se podeli na tri etape (prehospitalna, intrahospitalna i pred otpust), sa različitim ciljevima i različitim pristupima (Slika 11).

#### Prehospitalna faza

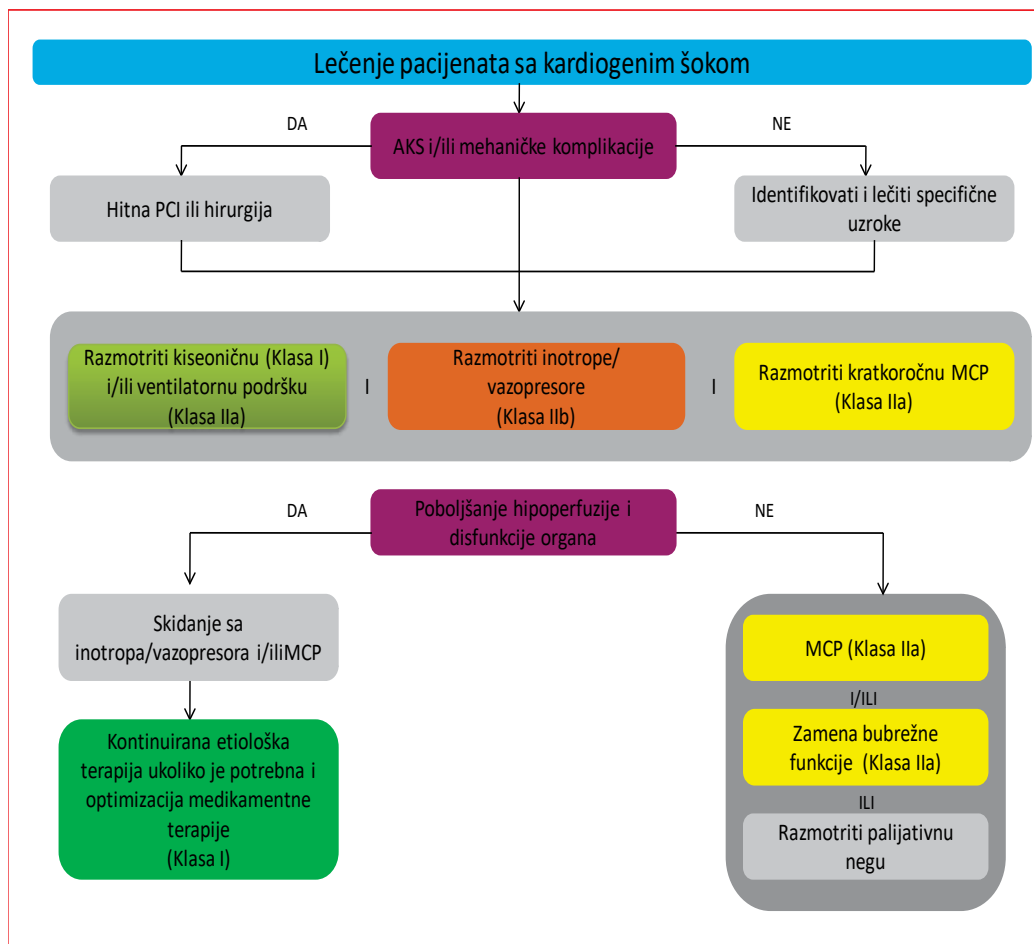
Prehospitalno, pacijenti sa ASI imaju korist od neinvazivnog monitoring, što uključuje pulsnu oksimetriju, KP, srčanu frekvencu, frekvencu respiracija i kontinuirani EKG na koji treba pacijenta priključiti unutar nekoliko minuta od prvog kontakta sa pacijentom u kolima hitne pomoći ukoliko je moguće. Kiseonična terapija može biti primenjena na osnovu kliničke procene, osim ukoliko saturacija kiseonikom nije ispod 90% kada bi je trebalo primeniti. Kod pacijenata sa respiratornim distresom, frekvencom respiracija >25 udaha/min, saturacijom



**Slika 8.** Lečenje edema pluća; SBP-sistolni krvni pritisak, MCP-mehanička cirkulatorna podrška



**Slika 9.** Lečenje pacijenata sa izolovanom insuficijencijom desne komore. AKS-akutni koronarni sindrom, DK-desna komora, RVAD-right ventricular assist device



**Slika 10.** Lečenje pacijenata sa kardiogenim šokom. AKS-akutni koronarni sindrom, MCP-mehanička cirkulatorna potpora, PCI-perkutana koronarna intervencija

kiseonikom <90%, neinvazivnu ventilaciju bi trebalo započeti. Iako terapijska sredstva mogu biti dostupna i prehospitalno, tek treba u randomizovanim studijama dokazati da li efikasnija prehospitalna nega može poboljšati klinički ishod. Dalje, prehospitalno lečenje ne bi trebalo da odloži hitan transfer pacijenata sa ASI u najadekvatniju zdravstvenu ustanovu.

### Intrahospitalno lečenje

Dijagnostika i adekvatan farmakološki i nefarmakološki tretman moraju se započeti što pre i istovremeno (Slika 12). Pacijenti sa ASI se trijažiraju na odgovarajući nivo nege prema stepenu hemodinamske nestabilnosti i težini kliničke slike. Odluka o dispoziciji je važna komponenta inicijalne faze lečenja.

Tip i intenzitet intrahospitalnog monitoring zavisi od kliničke težine, nivoa nege i intrahospitalnih uslova. Kako je ASI heterogena bolest, lečenje mora biti različito zavisno od glavne kliničke prezentacije. Lečenje započinje traganjem za specifičnim uzrokom ASI. Ovo uključuje AKS, hipertenzivnu krizu, brze aritmije ili teške bradikardije/poremećaje sprovođenja, akutne mehaničke uzroke kao što su akutne valvularne regurgitacije ili akutna plućna embolija, infekcija, uključujući miokarditis ili tamponada (CHAMPIT) (Slika 12). Nakon isključivanja ovih stanja, koji treba da budu lečeni urgentno, lečenje ASI se razlikuje prema kliničkoj prezentaciji (Slike 7-10).

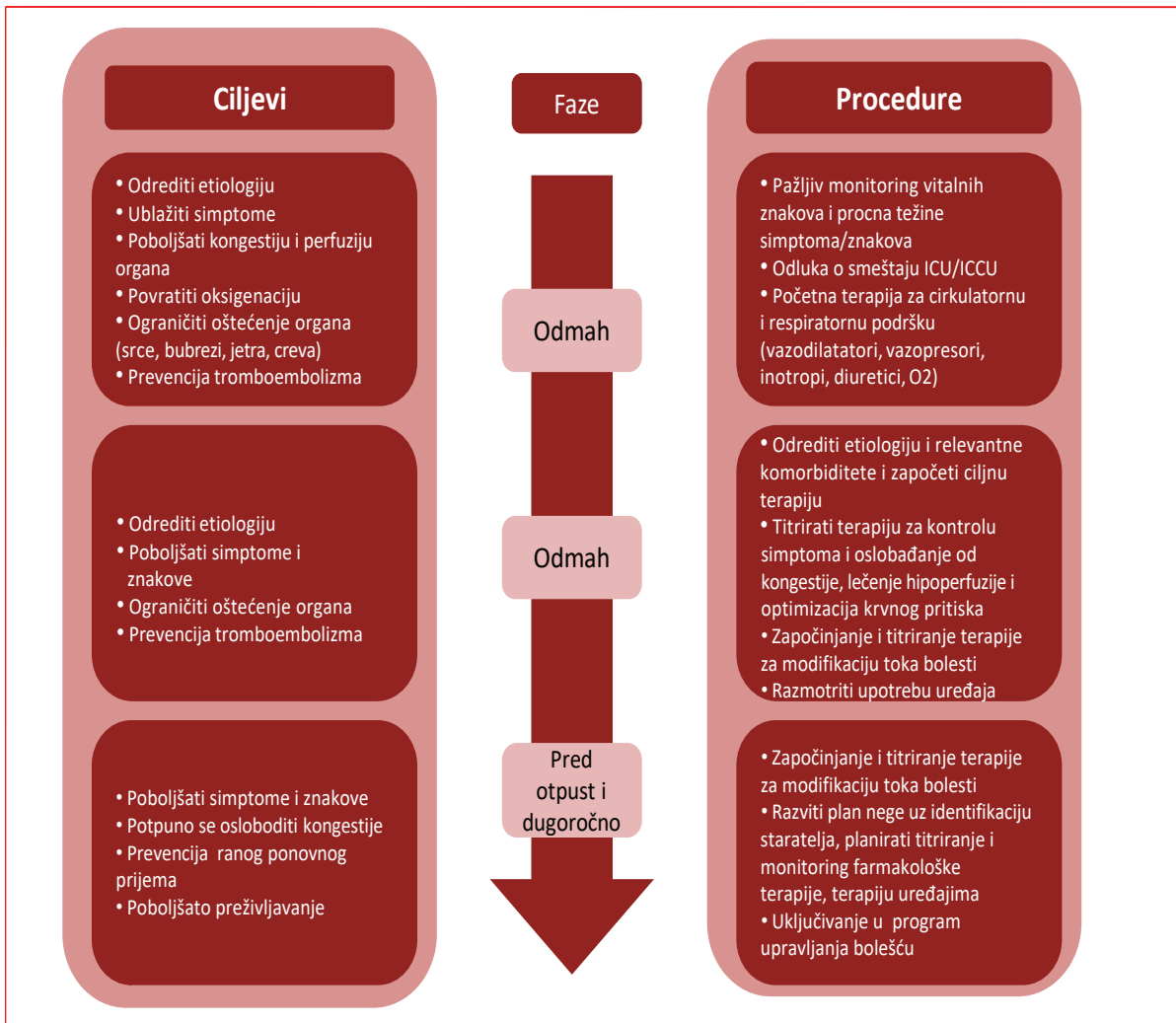
### Pred otpust faza

Detalji ove faze prikazani su u odeljku 11.3.11.

#### 11.3.2 Kiseonična terapija i/ili ventilatorna podrška

U ASI kiseonik ne bi trebalo rutinski primenjivati kod pacijenata koji nisu hipoksemični, budući da to izaziva vazokonstrikciju i smanjenje srčanog output-a. Kiseonična terapija se primenjuje kod pacijenata sa ASI i SpO<sub>2</sub> <90% ili PaO<sub>2</sub> <60 mmHg za korekciju hipoksemije. Kod hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP), hiperoksigenacija može povećati ventilatorno-perfuzioni mismatch, suprimirati ventilaciju i dovesti do hiperkapnije. Tokom kiseonične terapije, trebalo bi pratiti acido-bazni status i SpO<sub>2</sub>.

Neinvazivna ventilacija pozitivnim pritiskom, pre nego kontinuiranim pozitivnim pritiskom i podrška pritiskom, poboljšava respiratornu insuficijenciju, poboljšava oksigenaciju i pH i smanjuje parcijalni pritisak ugljen-dioksida (pCO<sub>2</sub>) i disajni rad. Iako je velika randomizovana studija pokazala neutralan rezultat, meta-analize ukazuju da to može poboljšati dispneju i redukovati potrebu za intubacijom i redukovati mortalitet u poređenju sa tradicionalnom kiseoničnom terapijom. Neinvazivnu ventilaciju pozitivnim pritiskom bi trebalo započeti što pre kod pacijenata sa respiratornim distress sindromom (frekvencija respiracija >25 udisaja/min, SpO<sub>2</sub> <90%) kako bi se poboljšala gasna razmena i smanjila potreba za



**Slika 11.** Strategije lečenja pacijenata sa akutnom srčanom insuficijencijom. ICCU-intensive coronary care unit, ICU-intensive care unit (jedinica intenzivnog lečenja)

intubacijom. Frakciju udahnutog vazduha (FiO<sub>2</sub>) bi trebalo povećati na 100%, ukoliko je potrebno, prema nivou saturacije kiseonikom.

Krvni pritisak bi trebalo pratiti redovno tokom neinvazivne ventilacije pozitivnim pritiskom. Povećanje intratorakalnog pritiska sa neinvazivnom ventilacijom pozitivnim pritiskom, smanjuje venski priliv i prethodno opterećenje levog i desnog srca. Takođe, može smanjiti cardiac output i KP i s toga bi ga trebalo koristiti oprezno kod pacijenata sa redukovanom rezervom prethodnog opterećenja i hipotenzijom. Povećanje plućne vaskularne rezistencije i naknadnog opterećenja DK može takođe biti štetno kod disfunkcije DK.

Intubacija se preporučuje kod progresivne respiratorne insuficijencije uprkos primeni kiseonika ili neinvazivne ventilacije.

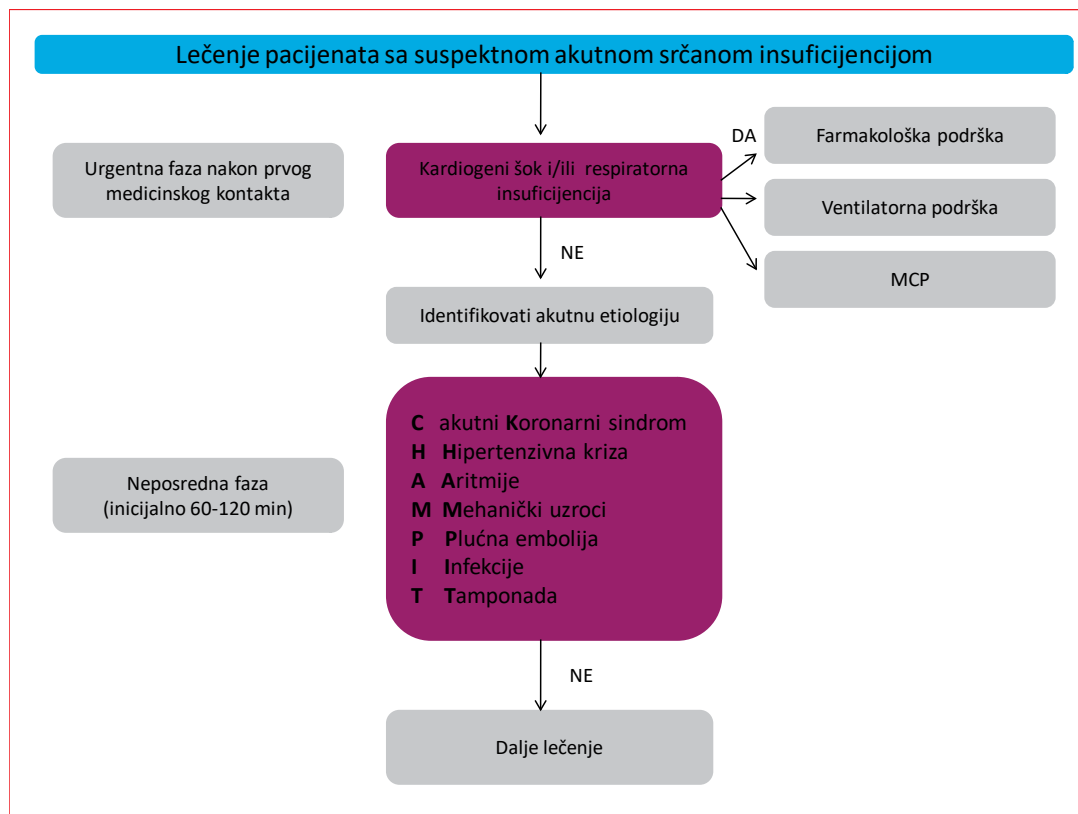
### 11.3.3 Diuretici

Intravenski diuretici su kamen temeljac u lečenju ASI. Oni povećavaju bubrežnu ekskreciju soli i vode i indikovani su za lečenje viška tečnosti i kongestije u većini pacijenata sa ASI.

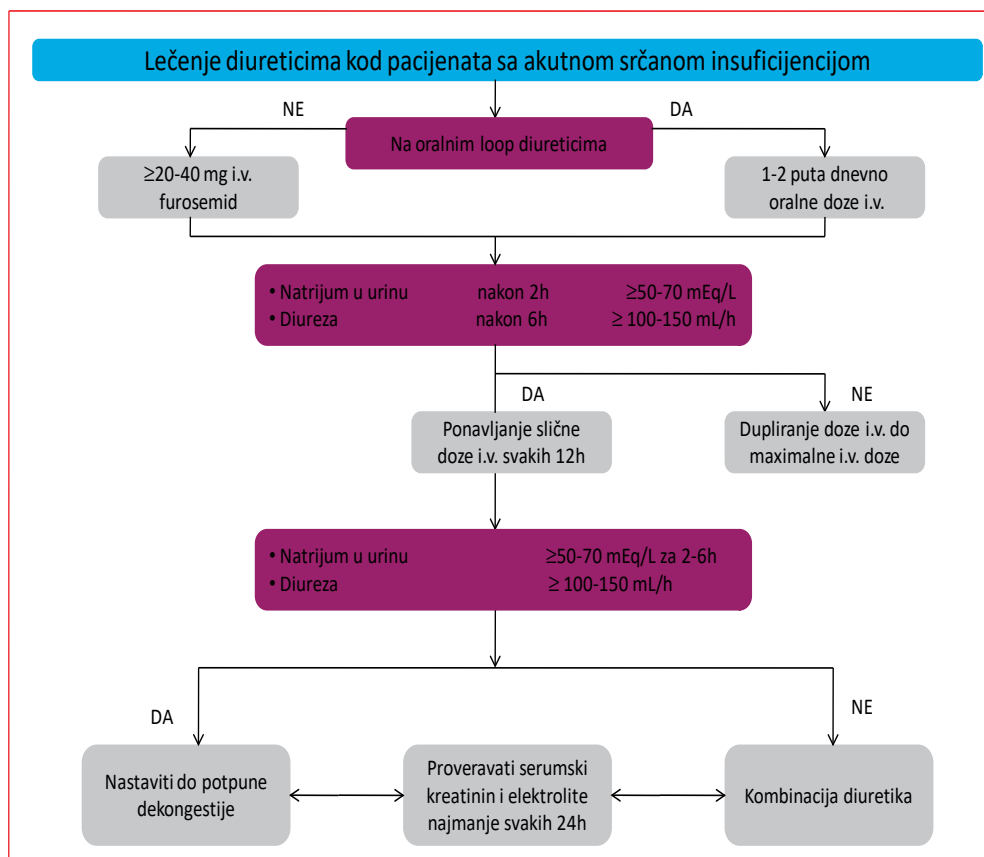
Loop diuretici se najčešće koriste zbog brzog početka dejstva i efikasnosti. Podaci koji definišu njihove optimalne doze, vreme i način primene su ograničeni. Pri

primeni visokih doza nisu pokazane razlike u primarnom ishodu u poređenju sa režimom primene niskih doza u DOSE studiji. Međutim, postojala je značajna redukcija dispnee, promena u težini i ukupnom gubitku tečnosti (bez prognostičke uloge u povećanju serumskog kreatinina) kod primene visokih doza. Visoke doze diuretika mogu uzrokovati veću neurohumoralnu aktivaciju i abnormalnosti elektrolita i često su udružene sa lošijim ishodom iako veza sa uzrokom i efektom ne može biti dokazana u retrospektivnim analizama. Zasnovano na tim opservacijama, moglo bi biti prigodno da kada se počne sa i.v. diureticima da se počne sa malim dozama, kako bi se postigao odgovor na diuretike i onda povećati dozu kada je potrebno.

Lečenje diureticima bi trebalo započeti sa početnom dozom i.v. furosemida ili sa ekvivalentnom dozom bumetanida ili torasemida, i nastaviti 1-2 puta dnevno oralno pred otpust. Ako pacijent nije bio na oralnim diureticima, početna doza od 20-40 mg furosemida ili bolus od 10-20 mg i.v. torasemida može biti primenjena. Furosemid može biti dat kao bolus 2-3 puta dnevno ili kao kontinuirana infuzija. Primena pojedinačnog bolusa dnevno se ne preporučuje zbog moguće retencije natrijuma. Kada se primenjuje kontinuirana infuzija, može se primeniti udarna doza kako bi se što pre postiglo stabilno stanje.



**Slika 12.** Početno lečenje akutne srčane insuficijencije. MCP-mehanička cirkulatorna podrška; mehanički uzroci: ruptуре miokarda koja komplikuje akutni koronarni sindrom (rupture slobodnog zida, ventrikularni septalni defect, akutna mitralna regurgitacija)



**Slika 13.** Diuretička terapija (furosemid) u akutnoj srčanoj insuficijenciji. Maksimalna dnevna doza loop diuretika je 400-600 mg furosemida, ali se može razmotriti povećanje do 1000 mg kod pacijenata sa teško oštećenom bubrežnom funkcijom. Kombinovana terapija podrazumeva dodatak na terapiju loop diureticima drugih diuretika koji deluju na drugom mestu, npr. tiazidi ili metazonol ili acetazolamid.

Odgovor na diuretike bi trebalo evaluirati što pre nakon započinjanja terapije i može biti procenjen merenjem natrijuma u urinu nakon 2 ili 6 sati i/ili merenjem satne diureze. Zadovoljavajući odgovor na diuretike može se definisati kao sadržaj natrijuma u urinu  $>50-70$  mEq/L za 2h i/ili kao diureza  $>100-150$  ml/dan za prvih 6h. Ukoliko je odgovor na diuretike nedovoljan, loop diuretic i.v. se mogu duplirati uz dalje praćenje odgovora na diuretike. Ukoliko odgovor na diuretike ostaje neadekvatan, npr.  $<100$  ml satne diureze, dubliranje doze loop diuretika, istovremena primena drugih diuretika koji deluju na različitim mestima, uglavnom tiazida ili metazolona ili acetazolamid, se može razmotriti. Međutim, ova kombinacija zahteva pažljiv monitoring serumskih elektrolita i bubrežne funkcije (Slika 13). Ova strategija, zasnovana na ranoj i često proceni odgovora na diuretike, dozvoljava započinjanje lečenja sa relativno niskim dozama loop diuretika sa čestim podešavanjima doza što će manje verovatno dovesti do dehidracije i povećanja serumskog kreatinina. Doze loop diuretika bi trebalo progresivno smanjiti kada se primeti značajno negativan balans tečnosti. Međutim, trebalo bi istaći da je ovaj algoritam uglavnom zasnovan na mišljenju eksperata.

Prelazak na oralnu terapiju trebalo bi početi kada je pacijentovo kliničko stanje stabilno. Preporučuje se sa nakon što se postigne oslobađanje od kongestije, oralne loop diuretike nastaviti sa najmanjom mogućom dozom kako bi se izbegla kongestija. Pažnju bi takođe trebalo usmeriti na to da se izbegne da pacijent bude otpušten iz bolnice sa perzistentnom kongestijom, pošto je to major prediktor povećane smrtnosti i rehospitalizacija. Stoga, pažnju bi trebalo usmeriti na dostizanje adekvatne dekongestije i uspostavljanja dugoročnih doza diuretika pre otpusta.

### 11.3.4 Vazodilatatori

Intravenski vazodilatatori, uglavnom nitrati ili nitroprusid, dilatiraju venske i arterijske sudove dovodeći do smanjenja venskog priliva u srce, smanjenja kongestije, smanjenja naknadnog opterećenja, povećanja udarnog volumena i posledično oslobađanja od simptoma. Nitrati deluju uglavnom na periferne vene dok nitroprusid je i arterijski i venski dilatatori. Zbog njihovog mehanizma dejstva, i.v. vazodilatatori bi mogli biti efikasniji od diuretika kod pacijenata sa akutnim edemom pluća koji je uzrokovan porastom naknadnog opterećenja i redistribucijom tečnosti u pluća u odsustvu ili sa minimalnom akumulacijom tečnosti. Međutim, dve skorašnje randomizovane studije koje su poredile uobičajeni tretman sa ranom primenom intenzivne terapije vazodilatatorima nisu uspele da dokažu benefit primene i.v. vazodilatatora naspram visokih doza diuretika. Ni jedne preporuke ne favorizuju režim zasnovan na lečenju vazodilatatorima nasuprot uobičajenom lečenju koje se primenjuje. Intravenski vazodilatatori se mogu razmotriti za oslobađanje od simptoma kada je SKP  $>100$  mmHg. Oni se mogu započeti niskim dozama i podizanjem doze do dostizanja poboljšanja i kontrole KP. Nitrati se generalno primenjuju kao početni bolus, a nastavljaju u vidu kontinuirane infuzije. Međutim, oni takođe mogu biti primenjeni u ponavljanim bolusima. Nitroglicerina može biti dat kao bolus od 1-2 mg kod izrazito hipertenzivnih

pacijenata sa akutnim edemom pluća. Lečenje bi trebalo sprovesti tako da se izbegne hipotenzija usled izrazitog smanjenja prethodnog i naknadnog opterećenja. Iz ovih razloga, oni bi trebalo da budu primenjeni uz maksimalni oprez kod pacijenata sa hipertrofijom LK i/ili teškom aortnom stenozom. Međutim, bolji efekat je opisan kod pacijenata sa sistolnom disfunkcijom LK i aortnom stenozom kada se vazodilatatori daju uz pažljiv monitoring hemodinamskih parametara.

### 11.3.5 Inotropi

Inotropi su i dalje potrebni za lečenje pacijenata sa malim srčanim output-om i hipotenzijom (Tabela 22). Oni mogu biti rezervisani za pacijente sa sistolnom disfunkcijom LK, sniženim srčanim output-om i malim SKP (npr.  $<90$  mmHg) što dovodi do loše perfuzije organa. Međutim, oni moraju biti primenjeni oprezno sa početno niskim dozama i titriranjem doza uz pažljiv monitoring.

Inotropi, naročito oni sa adrenergičkim mehanizmom, mogu izazvati sinusnu tahikardiju, povećanje komorske frekvence i aritmije i povećanje mortaliteta. Levosimendan ili inhibitori tip-3-fosfodiesteraze mogu imati prednost u odnosu na dobutamin kod pacijenata na beta-blokatorima pošto deluju preko nezavisnih mehanizama. Izražena periferna vazodilatacija i hipotenzija mogu biti glavni limitirajući faktor za inhibitore tip-3-fosfodiesteraze ili levosimendan, naročito kada se daju u visokim dozama i/ili kada se započne sa bolus dozom.

### 11.3.6 Vazopresori

Vazopresori koji se koriste za lečenje ASI su prikazani u Tabeli 22.

Među lekovima sa izraženom perifernom arterijskom vazokonstriktornom aktivnošću, noradrenalin može imati prednost kod pacijenata sa teškom hipotenzijom. Cilj je da se poveća perfuzija vitalnih organa. Međutim, ovo je ide na račun povećanja naknadnog opterećenja LK. Stoga, kombinacija noradrenalina i inotropnih lekova se može razmotriti, naročito kod pacijenata sa uznapredovalom SI i kardiogenim šokom.

Neke studije, uz ograničenja, podržavaju primenu noradrenalina kao prvog izbora, u poređenju sa dopaminom i adrenalinom. Dopamin je poređen sa noradrenalinom kao prvom linijom terapije kod pacijenata sa šokom i bio je udružen sa više aritmijskih događaja i većim mortalitetom kod pacijenata sa kardiogenim šokom, ali ne i kod pacijenata sa hipovolemijskim šokom ili septičkim šokom. Iako je studija uključila 1679 pacijenata, značajnost je viđena jedino u podgrupi koja je analizirala 280 pacijenata sa kardiogenim šokom i  $<10\%$  pacijenata je imalo IM. Iako nije bilo podataka koji su se odnosili na revascularizaciju, ovo ograničenje je generalizovano na rezultat. U sledećoj prospektivnoj randomizovanoj studiji, adrenalin je poređen sa noradrenalinom kod pacijenata sa kardiogenim šokom zbog akutnog IM. Studija je stopirana pre vremena zbog povećane incidence refrakternog šoka sa adrenalinom. Adrenalin je takođe bio udružen sa povećanom srčanom frekvencom i metaboličkom acidozom. Uprkos ograničenjima u vidu relativno malog uzorka, kratkog vremena praćenja i nedostatka podataka koji se odnose na maksimalne postignute doze,

studija ukazuje na superioran efekat i bezbednost nora-drenalina. Ovi podaci su konzistentni sa meta-analizom koja je uključila 2583 pacijenata sa kardiogenim šokom pokazujući tri puta povećan rizik od smrti sa adrenalinom u poređenju sa noradrenalinom kod pacijenata sa kardiogenim šokom. Međutim, nedostatak informacija oko doza, trajanja lečenja i etiologije, čine ove rezultate delimično upotrebljivim.

**Tabela 22. Inotropi i/ili vazopresori koji se koriste za lečenje akutne srčane insuficijencije**

Lek	Doziranje infuzije
Dobutamin	2-20 µg/kg/min (beta +)
Dopamin	3-5 µg/kg/min, inotrop (beta +) >5 µg/kg/min: inotrop (beta +), vazopresor (alfa +)
Milrinon	0.375-0.75 µg/kg/min
Enoximon	5-20 µg/kg/min
Levosimendan	0.1 µg/kg/min, što može biti smanjeno na 0.05 ili povećano na 0.2 µg/kg/min
Noradrenalin	0.2-1.0 µg/kg/min
Adrenalin	0.05-0.5 µg/kg/min

### 11.3.7 Opijati

Opijati smanjuju dispneju i anksioznost. Oni mogu biti korišćeni kao sedativni agensi tokom neinvazivne ventilacije pozitivnim pritiskom kako bi se poboljšala adaptacija pacijenta. Dozno-zavisni neželjeni efekti uključuju mučninu, hipotenziju, bradikardiju i respiratornu depresiju. Retrospektivna analiza ukazuje da je primena morfina udružena sa povećanom učestalošću mehaničke ventilacije, produžene hospitalizacije, više primena u jedinicu intenzivnog lečenja i povećanim mortalitetom. Stoga se rutinska primena opijata u ASI ne preporučuje iako se može razmotriti kod odabranih pacijenata, naročito u slučaju jakog bola ili anksioznosti ili u slučaju palijativne nege.

### 11.3.8 Digoxin

Digoxin bi trebalo razmotriti kod pacijenata sa AF i br-zom komorskom frekvencom (>110/min), uprkos beta-blokatorima (videti odeljak 12.1.1). On može biti dat u bolusu 0.25-0.5 mg i.v. ukoliko nije ranije primenjan. Međutim, kod pacijenata sa komorbiditetima (npr. HOBP) ili drugim faktorima koji utiču na metabolizam digoxina (uključujući i druge lekove) i/ili starost, održavanje doze može biti teško tako da je potrebno merenje koncentracije digoxina u serumu. Digitoxin je

## Preporuke za započinjanje lečenja akutne srčane insuficijencije

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
<b>Kiseonik i ventilatorna podrška</b>		
Kiseonik se preporučuje kod pacijenata sa SpO <sub>2</sub> <90% ili PaO <sub>2</sub> <60 mmHg za korekciju hipoksemije	I	C
Intubacija se preporučuje kada progresivne respiratorna insuficijencija perzistira uprkos primeni kiseonika ili neinvazivne ventilacije	I	C
Neinvazivnu ventilaciju pozitivnim pritiskom bi trebalo razmotriti kod pacijenata sa respiratornim distresom (frekvencija respiracija >25/min, SpO <sub>2</sub> <90%) i započeti što je pre moguće kako bi se smanjio respiratorni distress i redukovala potreba za mehaničkom endotrahealnom intubacijom	IIa	B
<b>Diuretici</b>		
Intravenski loop diuretici se preporučuju kod svih pacijenata sa ASI koji su primljeni sa znacima/simptomima preopterećenja tečnošću kako bi se poboljšali simptomi	I	C
Kombinacija loop diuretika sa tiazidima se može razmotriti kod pacijenata sa rezistentnim edemima koji ne reaguju na povećanje doze loop diuretika	II	B
<b>Vazodilatatori</b>		
Kod pacijenata sa ASI i SKP >110 mmHg i.v. vazodilatatori se mogu razmotriti kao početna terapija za poboljšanje simptoma i smanjenje kongestije	IIb	B
<b>Inotropni lekovi</b>		
Inotropne lekove bi trebalo razmotriti kod pacijenata sa SKP <90 mmHg i dokazom hipoperfuzije koji ne odgovaraju na standardno lečenje, koje uključuje razmnu tečnosti kako bi se poboljšala periferna perfuzija i održala funkcija organa	IIb	C
Inotropni lekovi se ne preporučuju rutinski iz bezbednosnih razloga osim kod pacijenata sa simptomatskom hipotenzijom i dokazom hipoperfuzije	III	C
<b>Vazopresori</b>		
Vazopresor, pre svega noradrenalin, se može razmotriti kod pacijenata sa kardiogenim šokom za povećanje krvnog pritiska i perfuzije vitalnih organa	IIb	B
<b>Ostali lekovi</b>		
Tromboembolijska profilaksa (npr. niskomolekularni heparin) se preporučuje kod pacijenata koji nisu već na antikoagulansima i ukoliko nema kontraindikacija, kako bi se smanjio rizik od duboke venske tromboze i embolije pluća	I	A
Rutinska primena opijata se ne preporučuje, osim kod odabranih pacijenata sa jakim bolovima i anksioznošću	III	C

SpO<sub>2</sub>-saturacija kiseonikom, PaO<sub>2</sub>-parcijalni pritisak kiseonika, SKP-sistolni krvni pritisak, ASI-akutna srčana insuficijencija; <sup>a</sup>-klasa preporuka, <sup>b</sup>-nivo dokaza



potencijalna alternative digoxinu i trenutno se evaluira u placebo-kontrolisanoj randomizovanoj studiji (ClinicalTrials.gov Identifier:NCT03783429).

### 11.3.9 Tromboembolijska profilaksa

Tromboembolijska profilaksa sa heparinom (ili niskomolekularnim heparinom) ili drugim antikoagulansima se preporučuje, osim ukoliko postoje kontraindikacije ili ako nije neophodno (zbog već postojećeg lečenja oralnim antikoagulansima).

### 11.3.10 Kratkoročna mehanička cirkulatorna podrška

Kod pacijenata sa kardiogenim šokom, kratkoročna MCP može biti neophodna radi povećanja srčanog output-a i podrške perfuziji organa. Kratkoročna MCP može biti primenjena kao BTR, BTD ili BTB. Inicijalno poboljšanje srčanog output-a, KP ili nivoa laktata može biti praćeno brojem komplikacijama. Kvalitetni dokazi koji se odnose na ishod ostaju retki. Stoga, neselektivna primena MCP kod pacijenata sa kardiogenim šokom se ne podržava i ona zahteva multidisciplinarnu specijalistu sa iskustvom za implantaciju i upravljanje njom, slično kao u centrima za uznapredovalu SI. Skorašnje studije su pokazale da "standardizovan timski pristup" uz korišćenje prethodno definisanih algoritama za ranu implantaciju MCP uz pažljiv monitoring (invazivan hemodinamski, laktati, marker kranjeg oštećenja organa) mogu potencijalno poboljšati preživljavanje.

Studija "The Intra-aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II (IABPSHOCK-II)" pokazala je da nema razlike u 30-dnevnom mortalitetu, kao ni u dugoročnom pri primeni intraaortne balon pumpe (IABP) i optimalne medikamentne terapije kod pacijenata sa kardiogenim šokom koji prati AIM i koji idu na ranu revaskularizaciju. Prema ovim rezultatima, IABP se ne preporučuje rutinski u kardiogenom šoku nakon AIM. Međutim, ona može ipak biti razmotrena u kardiogenom šoku, naročito ako on nije uzrokovan akutnim IM i refraktaran je na terapiju lekovima, kao BTD, BTR ili BTB.

Ostala MCP je poređena sa IABP u malim randomizovanim studijama i propensiti mečovanim analizama sa nekonkluzivnim rezultatima. Slično, RCT koja je poredila primenu ekstrakorporalne membranske oksigenacije (ECMO) sa IABP ili medikamentnom terapijom nije dala neke rezultate. Meta-analiza koja je uključila samo opservacione studije pokazala je bolji ishod kod pacijenata sa kardiogenim šokom ili srčanim zastojem koji su tretirani veno-arterijskim (VA)-ECMO u poređenju sa kontrolom. VA-ECMO se može takođe razmotriti u fulminantnom miokarditisu i ostalim stanjima koja dovode do teškog kardiogenog šoka. Zavisno od težine disfunkcije miokarda i/ili pridružene mitralne ili aortne regurgitacije VA-ECMO može povećati naknadno opterećenje LK uz povećanje end-dijastolnog pritiska LK i plućne kongestije. U ovim slučajevima, pražnjenje LK je obavezno i može biti postignuto primenom transeptalnog venta ili venta na peksu LK ili dodavanjem uređaja kao što je Impella.

## Preporuke za primenu kratkoročne mehaničke cirkulatorne podrške kod pacijenata sa kardiogenim šokom

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Kratkoročna MCP se može razmotriti kod pacijenata sa kardiogenim šokom kao BTR, BTD, BTB. Dalje indikacije uključuju lečenje uzroka kardiogenog šoka ili dugoročnu cirkulatornu podršku ili transplantaciju	<b>Ila</b>	<b>C</b>
IABP se može razmotriti kod pacijenata sa kardiogenim šokom kao kao BTR, BTD, BTB, uključujući lečenje uzroka kardiogenog šoka (npr. mehaničke komplikacije akutnog IM) ili dugoročnu MCP ili transplantaciju	<b>Ilb</b>	<b>C</b>
IABP se ne preporučuje rutinski u postinfarktnom kardiogenom šoku	<b>Ila</b>	<b>B</b>

<sup>a</sup>-klasa preporuka, <sup>b</sup>-nivo dokaza, BTR-most do oporavka, BTB-most do mosta, BTD-most do odluke, BTC-most do candidature, MCS-mehanička cirkulatorna podrška

### 11.3.11 Procena nakon otpusta i planiranje lečenja nakon otpusta

Značajan procenat pacijenata sa ASI se otpuštaju sa minimalnim gubitkom u telesnoj težini ili čak bez gubitka u težini, ili još značajnije sa perzistentnom kongestijom. Perzistentna kongestija nakon otpusta je udružena sa povećanim rizikom od ponovnog prijema i povećanim mortalitetom. Lečenje koje uključuje doze diuretika bi trebalo optimizovati sa ciljem da se održi stanje bez kongestije. Kod onih koji su primljeni sa akutnom dekompenzovanim SI, oralnu optimalnu medikamentnu terapiju bi trebalo nastaviti, osim moguće redukcije doza ili isključivanja ukoliko su pacijenti hemodinamski nestabilni (simptomatska hipotenzija), teško narušene bubrežne funkcije ili hiperkalemije. Jednom kada se postigne hemodinamska stabilizacija i.v. terapijom, tretman bi trebalo optimizovati pre otpusta. Optimizacija lečenja ima tri glavna cilja. Prvo, oslobađanje od kongestije. Drugo, lečenje komorbiditeta, kao što je deficit gvožđa, što ima uticaj na ishod nakon otpusta. Treće, započinjanje ili ponovno započinjanje oralne optimalne medikamentne terapije što ima benefit na ishod. Doze se mogu povećavati pre otpusta i/ili u ranoj fazi nakon otpusta. Studije su pokazale da je optimizacija medikamentne terapije udružena sa manjim 30-dnevnim rizikom od ponovnog prijema, iako prospektivne randomizovane studije nisu urađene do sada. Retrospektivne analize pokazuju da je isključivanje ili redukcija doza beta-blokatora tokom hospitalizacije zbog ASI udruženo sa lošijim ishodom. Zapčinjanje ARNI terapije kod nedavno hospitalizovanih bolesnika sa HFrEF, uključujući i one koji nisu dobijali ACE-I/ARB je bezbedno i može se razmotriti. Bezbednost i bolji ishod je takođe nedavno pokazan u prospektivnoj randomizovanoj studiji sa sotagliflozinom kod pacijenata sa dijabetesom koji su hospitalizovani zbog ASI, bez obzira na njihovu EF. Preporučuje se jedna kontrola unutar 1-2 nedelje nakon otpusta. Ova kontrola bi trebalo da sadrži monitoring

simptoma i znakova SI, procenu volumnog statusa, KP, srčanu frekvencu i laboratorijske rezultate koji uključuju bubrežnu funkciju, elektrolite i ukoliko je moguće KP. Gvožđe i funkciju jetre bi takođe trebalo proceniti ukoliko nije urađena pre otpusta. Zasnivano na kliničkoj evaluaciji i laboratorijskim ispitivanjima, dalje optimizovanje i/ili započinjanje lečenja sa modifikovanjem doza se preporučuje. Retrospektivne studije pokazuju da je takav pristup udružen sa manjim brojem ponovnih prijema unutar 30 dana iako prospektivne randomizovane studije nisu urađene do sada.

### Preporuke za praćenje pre otpusta i rano nakon otpusta kod pacijenata hospitalizovanih zbog akutne srčane insuficijencije

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Preporučuje se da pacijenti koji su hospitalizovani zbog SI budu pažljivo evaluirani kako bi se isključili perzistentni znaci kongestije pred otpust i da se optimizuje medikamentna terapija	I	C
Preporučuje se da se pred otpust primeni terapija zasnovana na dokazima	I	C
Rana kontrola se preporučuje 1-2 nedelje nakon otpusta kako bi se procenili znaci kongestije, tolerancija lekova i započinjanje ili titriranje terapije zasnovane na dokazima	I	C
Feric karboksimaltoza se može razmotriti kod deficita gvožđa, kada je feritin u serumu <100 ng/mL ili feritin u serumu 100-299 ng/mL sa saturacijom transferina <20% kako bi se poboljšali simptomi i redukovale hospitalizacije	IIa	B

<sup>a</sup>-klasa preporuka, <sup>b</sup>-nivo dokaza

## 12. Kardiovaskularni komorbiditeti

### 12.1 Aritmije i poremećaji sprovođenja

#### 12.1.1 Atrijalna fibrilacija

AF i SI često se pojavljuju zajedno. Oni mogu uzrokovati ili provocirati jedna drugu kroz mehanizme kao što su strukturno srčano remodelovanje, aktivacija neurohumoralnog sistema i frekventno-zavisno oštećenje LK. Procenat pacijenata sa SI koji razvijaju AF raste sa godinama i težinom SI. Kada AF uzrokuje SI klinički tok je bolji nego usled drugih uzroka SI (tzv.tahikardiomiopatija). Suprotno, pojava AF kod pacijenata sa hroničnom SI je udružena sa lošijom prognozom, uključujući moždani udar i povećan mortalitet.

Lečenje pacijenata sa udruženom SI i AF je sumirano na Slici 14. Ono uključuje:

- 1) Identifikovanje i lečenje mogućih uzroka ili okidača AF
- 2) Lečenje SI
- 3) Prevenciju embolijskih događaja
- 4) Kontrolu frekvence
- 5) Kontrolu ritma

#### Identifikacija okidača i lečenje srčane insuficijencije

Potencijalni uzroci ili precipitirajući faktori kao što su hipertireoza, poremećaj elektrolita, nekontrolisana hipertenzija, bolesti mitralne valvule i infekcije, treba da budu identifikovani i korigovani.

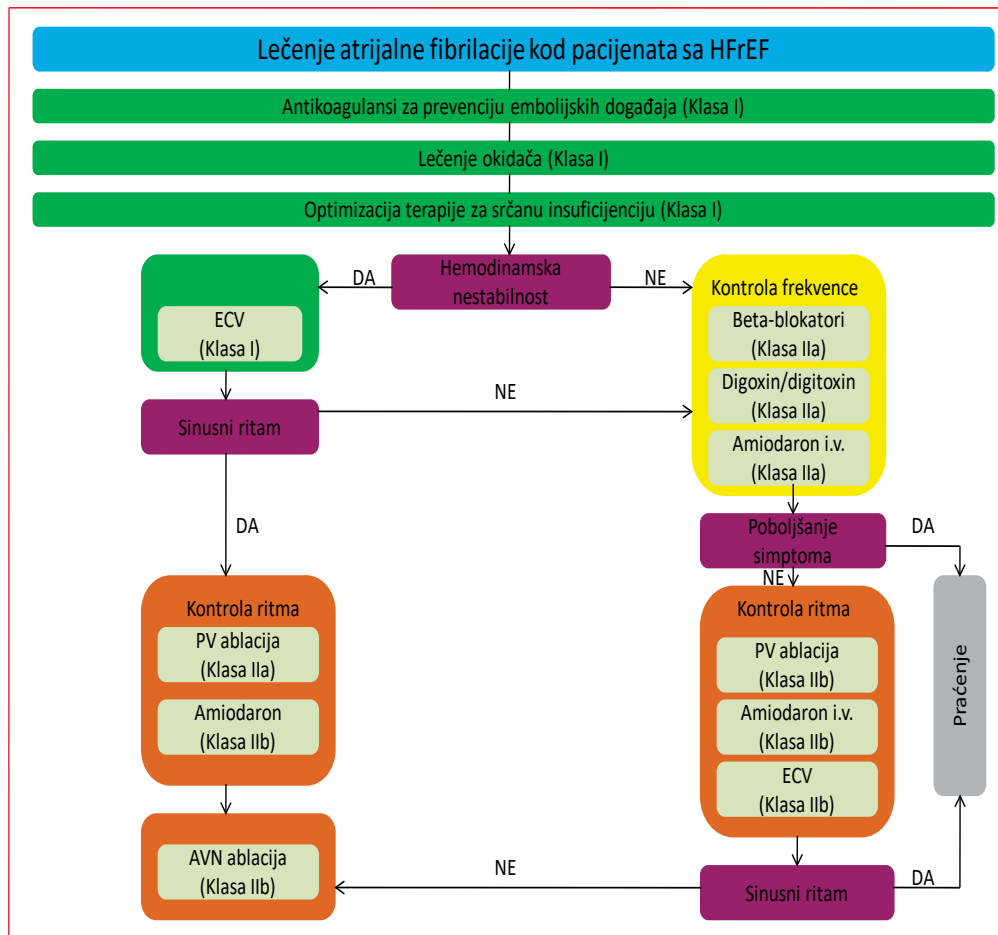
Pogoršanje kongestije zbog AF bi trebalo lečiti diureticima. Smanjenje kongestije može smanjiti simpatičku aktivnost i komorsku frekvencu i povećati šansu za spontanu konverziju u sinusni ritam. Prisustvo AF može redukovati prognostički benefit beta-blokatora i učiniti ivabradin neefikasnim. Neka terapija za SI smanjuje rizik od razvoja AF, kao što su ACE-I i moguće CRT.

#### Prevenција tromboembolijskih događaja

Ukoliko nema kontraindikacija, dugoročna oralna antikoagulantna terapija se preporučuje kod svih pacijenata sa SI i paroksizmalnom, perzistentnom ili permanentnom AF. Direktni oralni antikoagulantni lekovi (DOACs) imaju prednost u prevenciji tromboembolijskih događaja kod pacijenata sa AF bez teške mitralne stenoze i/ili mehaničke valvule, jer imaju sličnu efikasnost kao antagonisti vitamina K, ali niži rizik od intrakranijalne hemoragije. Zatvaranje aurikule LP se može razmotriti kod pacijenata sa SI i AF koji imaju kontraindikacije za primenu antikoagulanasa iako randomizovane studije nisu uključile pacijente sa kontraindikacijama za oralne antikoagulanse.

#### Kontrola frekvence

Podaci o kontroli frekvence kod pacijenata sa AF i SI nisu konkluzivni. Podaci o "tolerišućoj" kontroli frekvence, definisanoj kao frekvencu u miru <110/min, poređeni su sa strategijom striktno kontrole frekvence, koja je definisana kao frekvencu <80/min u miru i <110/min tokom umerene fizičke aktivnosti, u RACE II studiji i udruženoj analizi RACE i AFFIRM. Studije su pokazale da nema razlike u ishodu između ove dve strategije. Međutim, samo 10% pacijenata u RACE II i 17% onih u udruženoj analizi su imali u anamnezi podatak o hospitalizaciji zbog SI ili NYHA klasi II-III. Veće frekvence su udružene sa lošijim ishodom u opservacionoj studiji. Stoga, "tolerišuća" kontrola frekvence je prihvatljiv početni pristup, međutim, lečenje koje cilja nižu frekvencu u slučaju perzistentnih simptoma ili srčane disfunkcije je verovatnije udruženo sa tahikardijom (tzv.tahikardijom indukovana kardiomiopatija). Beta-blokatori se mogu koristiti za kontrolu frekvence kod pacijenata sa HF<sub>r</sub>EF ili HF<sub>m</sub>rEF zbog njihove dokazane bezbednosti kod ovih pacijenata (videti odeljak 5.3.2). Digoxin i digitoxin se mogu razmotriti kada komorska frekvencu ostaje visoka uprkos primeni beta-blokatora, ili kada su beta-blokatori kontraindikovani ili kada se ne tolerišu. Takođe, mogu biti razmotreni kao alternative beta-blokatorima. Kod pacijenata sa NYHA IV klasom i/ili hemodinamskom nestabilnošću, i.v. amiodaron može biti razmotren za redukciju komorske frekvence. Za HF<sub>p</sub>EF, malobrojni su dokazi koji bi pokazali efikasnost bilo kog agensa. RATE-AF studija je poredila digoxin i bisoprolol kod pacijenata sa perzistentnom AF i NYHA klasom II-IV. U poređenju sa bisoprololom, digoxin je imao sličan efekat na kvalitet života tokom 6 meseci (primarni endpoint) i bolji efekat na EHRA i NYHA funkcionalnu klasu. Samo 19% pacijenata je bilo sa EFLK



**Slika 14.** Lečenje atrijalne fibrilacije kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. HFrEF-srčana insuficijencija sa redukovanom ejectionom frakcijom, PV-plućne vene, AVN-atrioventrikularni čvor, ECV-elektrokonverzija

<50% tako da se može smatrati da je većina pacijenata imala HFmrEF i HFrEF.

Ablacija AV čvora se može razmotriti kod pacijenata sa lošim komorskim odgovorom uprkos medikamentnoj terapiji koja nije pogodna za kontrolu ritma kod pacijenata sa biventrikularnim pejsmejkerom.

### Kontrola ritma

Hitna elektrokonverzija se preporučuje u slučaju akutnog pogoršanja SI kod pacijenata sa brzim komorskim odgovorom i hemodinamskom nestabilnošću, nakon procene tromboembolijskog rizika. Kardioverzija se može razmotriti kako bi se poboljšali simptomi kod pacijenata koji imaju perzistentnu i simptomatsku AF, uprkos optimalnoj farmakološkoj terapiji. Kod pacijenata koji nisu bili na hroničnoj oralnoj antikoagulantnoj terapiji i sa AF koja traje >48h, najmanje 3 nedelje primene antikoagulantne terapije u terapijskom opsegu, ili primena transezofagusne ehokardiografije je neophodna pre kardioverzije. Ukoliko se farmakološka kardioverzija preferira, amiodaron je lek izbora jer su drugi antiaritmijski lekovi (npr. propafen, flekainid, dronedaron) udruženi sa lošijim ishodom kod pacijenata sa HFrEF. Amiodaron može pomoći održavanju sinusnog ritma nakon kardioverzije kod pacijenata sa SI.

Studije koje su uključivale pacijente sa SI i poredile strategiju kontrole ritma i kontrole frekvence nisu uspele da pokažu benefit jedne strategije naspram druge. U studiji

EAST-AFNET 4 koja je uključila pacijente sa AF, 28,6% sa SI je stopirano ranije nakon srednjeg perioda praćenja od 5,1 godine usled manjeg pojavljivanja primarnog ishoda-smrt, moždani udar ili hospitalizacije usled pogoršanja SI ili AKS kod pacijenata koji su bili u grupi kontrole ritma naspram onih sa uobičajenim tretmanom. Međutim, pacijenti koji su bili u grupi kontrole ritma su imali pažljivije praćenje što bi moglo da utiče na bolji ishod. Kateterska ablacija je rađena kod malog broja pacijenata sa ciljem kontrole ritma.

Kateterska ablacija leve pretkomore je poređena sa medikamentnom terapijom, strategijom kontrole frekvence ili ritma, kod 363 pacijenta sa perzistentnom ili paroksizmalnom AF, EFLK <35% i implantiranim uređajima (ICD ili CRT-D) u studiji CASTLE-AF. Primarni ishod svih smrti ili SI hospitalizacija pojavio se u manje pacijenata u grupi sa ablacijom naspram onih sa medikamentnom terapijom, 51 pacijent (28,5%) naspram 82 (44,6%) (hazard ratio 95%CI 0.62;0.43-0.87, p=0.007). Takođe, ostali ishodi ukupne smrti ili kardiovaskularne smrti ili pogoršanje SI, bile su smanjene kod onih kod kojih je rađena kateterska ablacija. Stoga, studija ukazuje na to da kateterska ablacija može da poboljša prognozu kod pacijenata sa HFrEF. Međutim, ona je uključila veoma odabranu populaciju, 363 od 3013 pacijenata, nisu bili slepo randomizovani i postojalo je preklapanje između ove dve strategije lečenja i broj primećenih događaja je bio mali: 24 (13.4%) naspram 46 (25.0%) svih smrti i 37

(20.7%) naspram 66 (35.9%) SI hospitalizacija u grupi sa ablacijom odnosno medikamentnom terapijom.

CABANA studija je bila multicentrična randomizovana dvostruko slepa studija inicirana od strane istraživača, koja je uključila 2204 pacijenta sa simptomatskom AF. Studija nije uspela da pokaže korist AF ablacije u odnosu na medikamentno lečenje kada je u pitanju primarni kompozitni ishod, smrt, onesposobljavajući moždani udar, teško krvarenje i srčani događaji u ukupnoj populaciji. U analizi od 778 pacijenata (35%) sa NYHA klasom simptoma >II, primarni ishod se javio kod 34 pacijenta (9.0%) u grupi sa kateterskom ablacijom naspram 49 (12.3) u grupi sa medikamentnom terapijom (HR, 95%CI, 0.64; 0.41-0.99). Međutim, i u ovoj studiji broj događaja je bio mali i SI je definisana samo na osnovu simptoma, a EFLK je bila kod dostupna kod 73% pacijenata, i to EFLK >50% kod 79% pacijenata, a EFLK 40-49% kod 11.7% pacijenata. Obe i CASTLE-AF i CABANA studije pokazale su veoma značajan efekat kateterske ablacije na simptome pacijenta.

Dve druge prospektivne studije uključile su pacijente sa HFrEF i perzistentnom AF, koji su bili randomizovani na ili grupu sa kateterskom ablacijom ili medikamentnom terapijom u jednoj studiji (AMICA studija, n = 140) i grupu sa kateterskom ablacijom ili amiodaronom u drugoj (AATAC studija, n = 203). Prva studija nije uspela da pokaže bilo kakvu razliku u povećanju EFLK između dve grupe pacijenata. Druga studija je pokazala superiornost kateterske ablacije sa značajnim recidivima AF, primarni ishod, sa takođe smanjenjem neplaniranih hospitalizacija i mortalitetom. Suprotno AMICA studiji, u skladu sa CASTLE studiji AATAC studija je takođe pokazala benefit kateterske ablacije na simptome pacijenta.

U zaključku, postoje nedovoljni dokazi koji favorizuju strategiju kontrole ritma sa antiaritmijским lekovima naspram kontrole frekvence kod pacijenata sa SI i AF. Rezultati randomizovanih studija sa kateterskom ablacijom naspram medikamentne terapije pokazali su poboljšanje simptoma dok rezultati o mortalitetu i hospitalizacijama objavljeni sa relativno malim brojem događaja, ne dozvoljavaju da se izvedu definitivni zaključci.

### 12.1.2. Komorske aritmije

Komorske aritmije mogu biti komplikacije i u nekim slučajevima, uzrokovati SI. Česte ekstrasistole mogu dovesti do reverzibilne sistolne disfunkcije. Mogući faktori mogu uključiti disinhroniju i abnormalan nivo kalcijuma.

Početno lečenje komorskih aritmija u SI trebao bi da uključi korekciju potencijalnih precipitirajućih faktora (uključujući abnormalnosti elektrolita, naročito hipo/hiperkalemiju i pro-aritmijske lekove) kao i optimizaciju terapije za SI. Iako ishemija može biti okidač, nije pokazano da revaskularizacija smanjuje rizik od komorskih aritmija.

Amiodaron, je takođe efikasan za supresiju komorskih aritmija. Međutim, on ne smanjuje incidencu naprasne srčane smrti niti ukupni mortalitet. Kod pacijenata sa kardiomiopatijom koja je indukovana komorskim ekstrasistolama, primena amiodarona se može razmotriti za smanjenje rekurentnih aritmija i poboljšanje simptoma i disfunkcije LK, iako bi trebalo razmotriti njegova neželjena dejstva.

Radiofrekventna ablacija komorskih ekstrasistola može poboljšati funkciju LK i moguće i ishod kod pacijenata sa tahikardiomiopatijom koja je uzrokovana ekstrasistolama. Smanjenje broja komorskih ekstrasistola je udruženo

## Preporuke za lečenje atrijske fibrilacije kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
<b>Antikoagulacija</b>		
Dugoročno lečenje oralnom antikoagulantnom terapijom se preporučuje kod svih pacijenata sa AF, SI i CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skorom ≥2 kod muškaraca ili ≥3 kod žena	I	A
DOAC-i se preporučuju pre nego VKA kod pacijenata sa SI, osim kod onih sa umerenom ili teškom mitralnom stenozom ili mehaničkom veštačkom valvulom	I	A
Dugoročno lečenje oralnim antikoagulantnim lekovima trebalo bi razmotriti za prevenciju moždanog udara kod pacijenata sa AF kada je CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skor 1 kod muškaraca ili 2 kod žena	I	B
<b>Kontrola frekvence</b>		
Beta-blokatore bi trebalo razmotriti u kratkoročnoj i dugoročnoj kontroli ritma kod pacijenata sa SI i AF	IIa	B
Digoxin bi trebalo razmotriti kada komorska frekvencija ostaje visoka uprkos beta-blokatorima ili kada su beta-blokatori kontraindikovani ili se ne tolerišu	IIa	C
<b>Kardioverzija</b>		
Hitna elektrokonverzija se preporučuje kod akutnog pogoršanja SI kod pacijenata sa brzom komorskom frekvencom i hemodinamskom nestabilnošću	I	C
Elektrokonverzija se može razmotriti kod pacijenata kod kojih je AF udružena sa pogoršanjem simptoma SI uprkos optimalnoj medikamentnoj terapiji	IIb	B
<b>AF kateter ablacija</b>		
U slučaju jasne udruženosti između paroksizmalne ili perzistentne AF i pogoršanja simptoma SI, koji perzistiraju uprkos optimalnoj medikamentnoj terapiji, kateter ablaciju bi trebalo razmotriti za prevenciju ili lečenje AF	IIa	B

<sup>a</sup>-klasa preporuka, <sup>b</sup>-nivo dokaza, SI-srčana insuficijencija, AF-atrijska fibrilacija, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-kongestivna srčana insuficijencija, hipertenzija, godine ≥75 (duplirano), dijabetes mellitus, moždani udar (duplirano), vaskularna bolest, godine 65-74, ženski pol, DOAC-direktni oralni antikoagulansi, VKA-antagonisti vitamina K

sa smanjenim mortalitetom, srčanim transplantacijama ili hospitalizacijama zbog SI tokom perioda praćenja.

### 12.1.3 Simptomatska bradikardija, pauze i atrioventrikularni blokovi

Indikacije za implantaciju pejsmejкера se ne razlikuju kod pacijenata sa SI od onih sa ostalim KV bolestima. Postoje dokazi da pejsing u DK može da ima neželjeni efekat na sistolnu funkciju LK dovodeći do SI. Pacijenti sa HFrEF koji zahtevaju učestali komorski pejsing, npr. kod AV bloka ili spore AF, koji imaju sistolnu disfunkciju, trebalo bi da dobiju CRT pre nego standardni pejsmejker kako bi se izbegli neželjeni događaji, što je pokazano u studiji BLOCK-HF. U potrazi za alternativom koja je više fiziološka nego DK pejsing, fiziološki pejsing se sve više usvaja. U nerandomizovanom poređenju sa 304 pacijenta sa pejsingom na Hisovom snopu i 433 pacijenta sa pejsingom u DK, prethodna grupa je imala manje hospitalizacija zbog SI i trend ka redukciji mortaliteta. Iako tehnika obećava, više podataka je potrebno kako bi potvrdilo njegovu ulogu.

## 12.2. Hronični koronarni sindrom

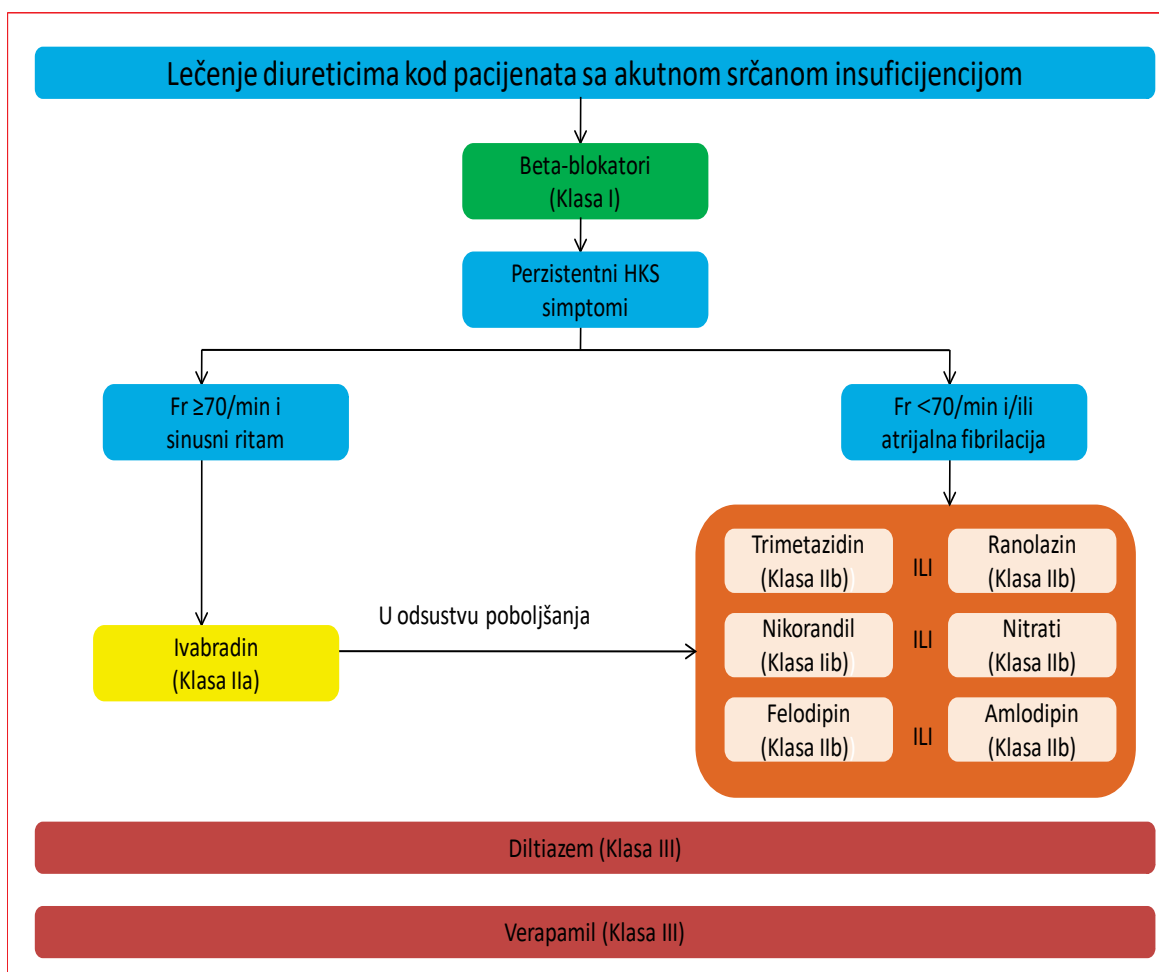
Koronarna arterijska bolest je najčešći uzrok SI u industrijskim zemljama sa srednjim prihodima i povećava se u zemljama sa niskim prihodima. Nju bi trebalo

razmotriti kao mogući uzrok SI kod svih pacijenata sa novonastalom SI.

Dijagnostički algoritam kod pacijenata sa SI i hroničnim koronarnim sindromom (HKS) prezentovan je u preporukama za HKS 2019. godine. Pacijente sa SI bi trebalo pažljivo evaluirati za procenu simptoma i znakova HKS. Klinička i porodična anamneza, fizikalni pregled, EKG i neinvazivni testovi se preporučuju. Dokazivanje ishemije korišćenjem neinvazivnih i invazivnih testova može biti teško kod pacijenata sa SI zbog moguće smanjene tolerancije napora i efekta na povećan end-dijastolni pritisak LK. Koronarnu angiografiju ili MDCT koronarografiju bi trebalo uraditi za potvrdu i raširenost koronarne bolesti i evaluaciju potencijalnih indikacija za revaskularizaciju (videti odeljak 4.3).

### 12.2.1 Medikamentna terapija

Beta-blokatori su glavni lekovi kod pacijenata sa HFrEF i koronarnom bolešću zbog njihove prognostičke koristi. Ivabradin bi trebalo razmotriti kao alternativu beta-blokatorima (kada su kontraindikovani) ili kao dodatnu anti-anginalnu terapiju kod pacijenata u sinusnom ritmu kod kojih je frekvencija  $\geq 70$ /min. Ostali anti-anginalni lekovi (amlodipin, felodipin, nikorandil, ranolazin i oralni ili transdermalni nitrati) su efikasni za lečenje simptoma, iako podaci o njihovoj efikasnosti na ishod neostaju ili su neutralni. Čini se da trimetazidin ima aditivni efekat,



**Slika 15.** Algoritam za medikamentno lečenje hroničnog koronarnog sindroma kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i redukovanom ejectionom frakcijom. HKS-hronični koronarni sindrom

kao što je poboljšanje funkcije LK i kapaciteta vežbanja, kod pacijenata sa HFrEF i HKS koji su već na beta-blokatorima. Trimetazidin i ostali anti-anginalni lekovi se mogu razmotriti kod pacijenata sa SI i anginom uprkos beta-blokatorima i/ili ivabradinu. Kratkodelujuće nitratre bi trebalo koristiti oprezno kod pacijenata sa SI jer uzrokuju hipotenziju. Diltiazem i verapamil povećavaju događaje koji su povezani sa SI kod pacijenata sa HFrEF i kontraindikovani su.

Algoritam za primenu anti-anginalnih lekova kod pacijenata sa HFrEF prikazan je na Slici 15.

Beta-blokatori, dugodelujući nitrati, kalcijumski antagonisti, ivabradin, ranolazin, trimetazidin, nikorandil i njihove kombinacije trebalo bi razmotriti u HFrEF za oslobađanje od angine, ali bez predviđene koristi na SI i koronarni ishod.

Male doze rivaroksabana (2.5 mg dva puta dnevno) nisu dodale prognostičku korist kod pacijenata sa HFrEF i HKS u studiji COMMANDER-HF koja je pokazuje efikasnost i bezbednost rivaroksabana u smanjenju rizika od smrti, IM ili moždanog udara kod pacijenata sa SI i koronarnom bolešću praćenu epizodama dekompenzacije. Ova studija je uključila pacijente sa HFrEF i nedavnim epizodama pogoršanja SI koje se pojavljivalo unutar 21 dan od dana uključivanja u studiju. Ovi pacijenti su u povećanom riziku od događaja koji su povezani sa SI i ovo su bili glavni uzroci smrti i hospitalizacija u studiji. Rivaroksaban nije imao efekat na ove događaje. Suprotno, u podgrupi COMPASS studije, dodavanje rivaroksabana uz terapiju aspirinom udruženo je sa redukcijom ishemijskih događaja kod pacijenata sa SI, uglavnom HFrEF ili HFpEF. Na osnovu ovih podataka, male doze rivaroksabana se mogu razmotriti kod pacijenata sa koronarnom bolešću (ili perifernom arterijskom bolešću) i SI, LKEF >40% i sinusnim ritmom kada su u povećanom rizikom od moždanog udara i malim rizikom od hemoragije.

### 12.2.2. Revaskularizacija miokarda

Podaci o koristi revaskularizacije miokarda kod pacijenata sa SI su ograničeni.

STICH studija je poredila hiruršku revaskularizaciju miokarda (CABG) sa medikamentnom terapijom (MT) kod pacijenata sa koronarnom bolešću i redukovanom EFLK ≤35%. Tokom srednjeg perioda praćenja od 56 meseci nije bilo značajne razlike između CABG grupe i MT grupe u pogledu učestalosti smrti zbog bilo kog uzroka, primarnog ishoda studije. Produženo praćenje pokazalo je značajno smanjenje smrti u CABG grupi naspram kontrolne (58.9% naspram 66.1%, HR 0.84; 95CI, 0.73-0.97, p =0.02) tokom 10 godina. Post hoc analiza STICH studije ukazuje da niti vijabilnost miokarda, angina, niti ishemijska nisu bile povezane sa ishodom nakon revaskularizacije. "The Heart Failure Revascularisation Trial" (HEART) je bila studija sa samo 138 pacijenata od planiranih 800 pacijenata i nije uspela da pokaže razliku u ishodu između SI pacijenata koji su dobili CABG ili MT.

Trenutno nema objavljenih randomizovanih studija koje porede perkutanu intervenciju (PCI) sa MT kod pacijenata sa HFrEF. Međutim, REVIVED-BCIS2 studija je

završila sa uključivanjem. Takođe, nema randomizovanih studija koje su poredile PCI sa CABG. U jednom prospektivnom registru koji je uključio 4616 pacijenata sa višesudovnom bolešću i HFrEF, propensity skor mečovano poređenje pokazalo je slično preživljavanje (srenje praćenje 2.9 godina) u PCI naspram CABG grupe, gde je PCI udružena sa većim rizikom od IM, naročito kod pacijenata sa nekompletnom revaskularizacijom, a CABG je udružen sa većim rizikom od moždanog udara. Propensity mečovana analiza pokazala je značajno niži rizik od smrti ili velikih KV događaja kod dijabetičara sa disfunkcijom LK i višesudovnom bolešću koji su lečeni sa CABG u poređenju sa PCI. CABG je bio udružen sa boljim ishodom nego PCI takođe kod pacijenata sa umerenom ili teškom disfunkcijom LK i stenozom glavnog stable ili kompleksom koronarnom bolešću. Dve meta-analize su potvrdile da je CABG udružen sa boljim ishodom, uključujući mortalitet, IM i ponavljane revaskularizacije u poređenju sa PCI i/ili MT.

### Preporuke za revaskularizaciju miokarda kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i redukovanom ejectionom frakcijom

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
CABG treba razmotriti kao prvu strategiju lečenja kod pacijenata koji su pogodni za hirurģiju, naročito ako imaju dijabetes i kod onih sa višesudovnom bolešću	IIa	B
Koronarnu revaskularizaciju bi trebalo razmotriti za oslobađanje od perzistentnih simptoma angine (ili ekvivalenta angine) kod pacijenata sa HFrEF, HKS i koronarnom anatomijom koja je pogodna za revaskularizaciju, uprkos OMT koja uključuje antianginalne lekove	IIa	C
Kod kandidata za LVAD koji zahtevaju revaskularizaciju, CABG bi trebalo izbegavati, ukoliko je moguće	IIa	C
Koronarna revaskularizacija se može razmotriti za poboljšanje ishoda kod pacijenata sa HFrEF, HKS i koronarnom anatomijom koja je pogodna za revaskularizaciju, nakon pažljive evaluacije individualnog rizika u odnosu na korist, uključujući koronarnu anatomiju (npr. proksimalna stenoza >90% velikih sudova, stenoza glavnog stable ili proksimalne LAD), komorbiditete, očekivanog preživljavanja ili pacijentovih očekivanja	IIb	C
PCI se može razmotriti kao alternativa CABG, na osnovu evaluacije Tima za srce, razmatrajući koronarnu anatomiju, komorbiditete i hirurģski rizik	IIb	C

<sup>a</sup>-klasa preporuka, <sup>b</sup>-nivo dokaza, OMT-optimalna medikamentna terapija, HFrEF-srčana insuficijencija s redukovanom ejectionom frakcijom, PCI-perkutana koronarna intervencija, HKS-hronični koronarni sindrom, LAD-leva koronarna arterija, CABG-coronary artery bypass graft

## 12.3 Valvularna bolest srca

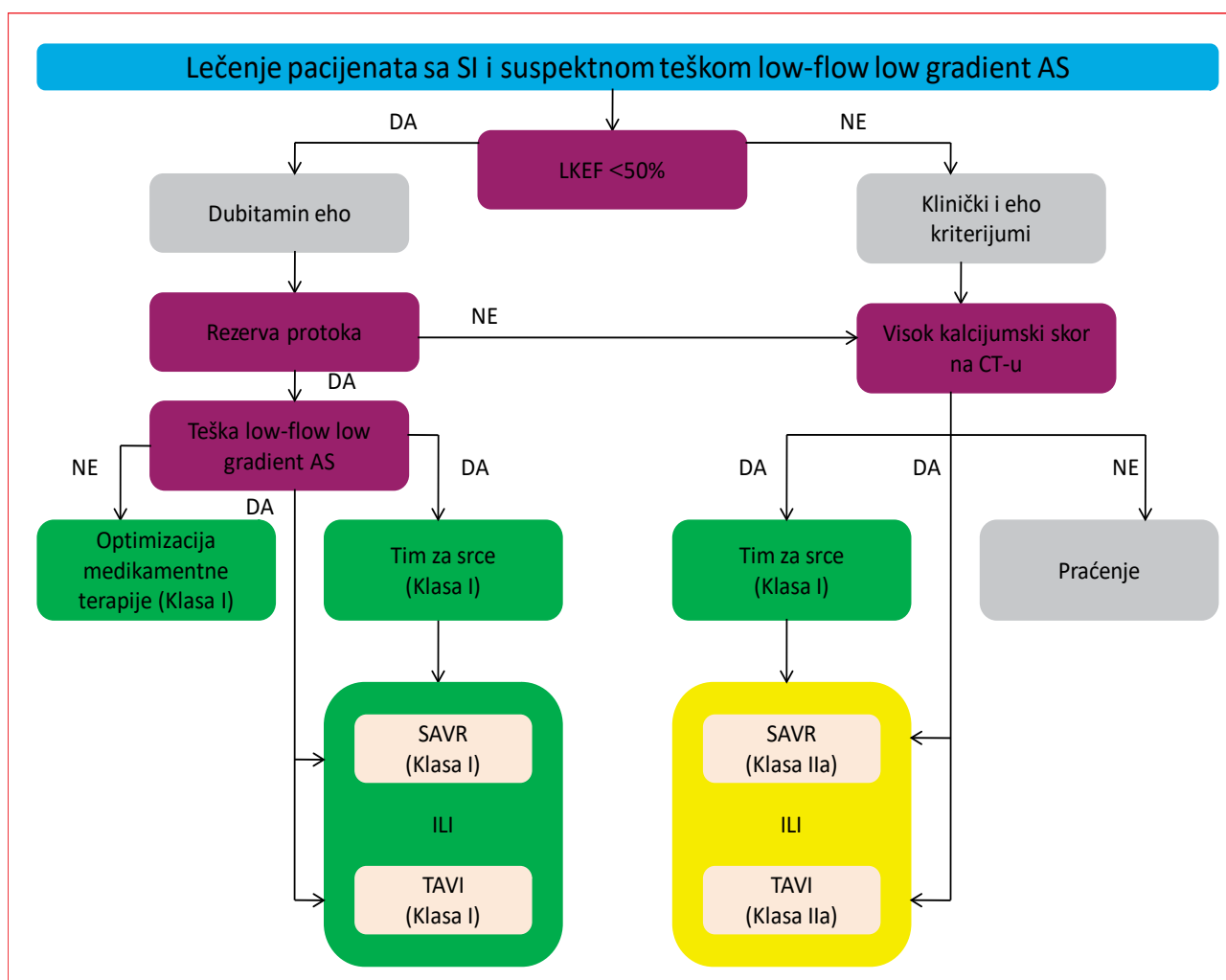
### 12.3.1 Aortna stenozna

Aortna stenozna može izazvati ili pogoršati SI povećanjem naknadnog opterećenja LK i uzrokujući hipertrofiju LK i remodelovanje. Kada se simptomi SI pojave kod pacijenata sa teškom aortnom stenozom, prognoza je ekstremno loša. Ni jedna MT kod aortne stenozne ne može poboljšati ishod. Medikamentna terapija za SI treba da bude data kod svih pacijenata sa SI sa simptomatskom aortnom stenozom. Oprezno se moraju primeniti vazodilatatori kako bi se izbegla hipotenzija. Važno je i da moguće poboljšanje simptoma nakon MT ne treba da odloži intervenciju.

U slučaju kada postoji simptomatska aortna stenozna sa velikim gradijentom (area  $\leq 1$  cm<sup>2</sup>, srednji gradijent  $\geq 40$  mmHg), ostali uzroci koji mogu dovesti do stanja ubrzanog protoka moraju biti isključeni (anemija, hipertireoza, arteriovenski šantovi) pre upućivanja na intervenciju na aortnoj valvuli. Intervencija na aortnoj valvuli se preporučuje kod pacijenata sa SI i teškom aortnom stenozom sa velikim gradijentom, bez obzira na LKEF. Lečenje pacijenata sa "low-flow low-gradient" aortnom stenozom prikazano je na Slici 16.

Intervencija se preporučuje kod pacijenata kod kojih je očekivano preživljavanje  $>1$  godine. Pokazano je da transkateterska implantacija aortne valvule (TAVI) nije inferiorna u odnosu na hiruršku zamenu aortne valvule (SAVR) u redukciji kliničkih događaja (uključujući mortalitet i onesposobljavajući moždani udar) kod pacijenata sa visokim i umerenim rizikom za hirurgiju. Kod pacijenata s niskim rizikom, srednja starost u randomizovanim studijama koje su poredile TAVI i SAVR bila je  $>70$  godina, a praćenje je ograničeno na 2 godine. Stoga se SAVR preporučuje kod pacijenata  $<75$  godina i u niskom riziku (STS-PROM skor EuroSCORE II  $<4\%$ ), dok se TAVI preporučuje kod onih  $>75$  godina ili u visokom riziku (STS-PROM skor EuroSCORE II  $>8\%$ ). U svim ostalim slučajevima, izbor između TAVI i SAVR bi trebalo da bude napravljen od strane Tima za srce, razmatrajući za i protiv za svaku procedure, prema godinama, očekivanom preživljavanju, pojedinačnim preferencama pacijenta i ostalim činjenicama koje uključuju kliničke i anatomske aspekte. Intervenciju na aortnoj valvuli bi trebalo izvesti jedino u centrima koji imaju i kardiologe i kardiohirurge i oformljen Tim za srce.

Balon aortna valvuloplastika se može razmotriti kod visoko simptomatskih pacijenata sa ASI (kardiogeni šok)



**Slika 16.** Lečenja pacijenata sa teškom low-flow low-gradient aortnom stenozom i srčanom insuficijencijom. AS-aortna stenozna, LKEF-ejekciona frakcija leve komore, CT-kompjuterizovana tomografija, TAVI-transkateterska aortna valvuloplastika, SAVR-hirurška zamena aortne valvule

kao most do TAVI ili SAVR, ili u uznapredovaloj SI kao most do opravka ili definitivna terapija.

### 12.3.2 Aortna regurgitacija

Teška aortna regurgitacija može dovesti do progresivne dilatacije LK sa posledičnom disfunkcijom LK, SI i lošom prognozom.

MT može poboljšati simptome SI kod pacijenata sa teškom aortnom regurgitacijom. Naročito inhibitori RAAS mogu biti korisni. Beta-blokatore bi trebalo primeniti oprezno pošto produžavaju dijastolu i mogu pogoršati aortnu regurgitaciju.

Hirurgija aortne valvule se preporučuje kod pacijenata sa teškom aortnom regurgitacijom i simptomima SI bez obzira na LKEF. U slučaju visokog ili previsokog rizika za hirurgiju, TAVI može biti primenjen za lečenje i aortne regurgitacije.

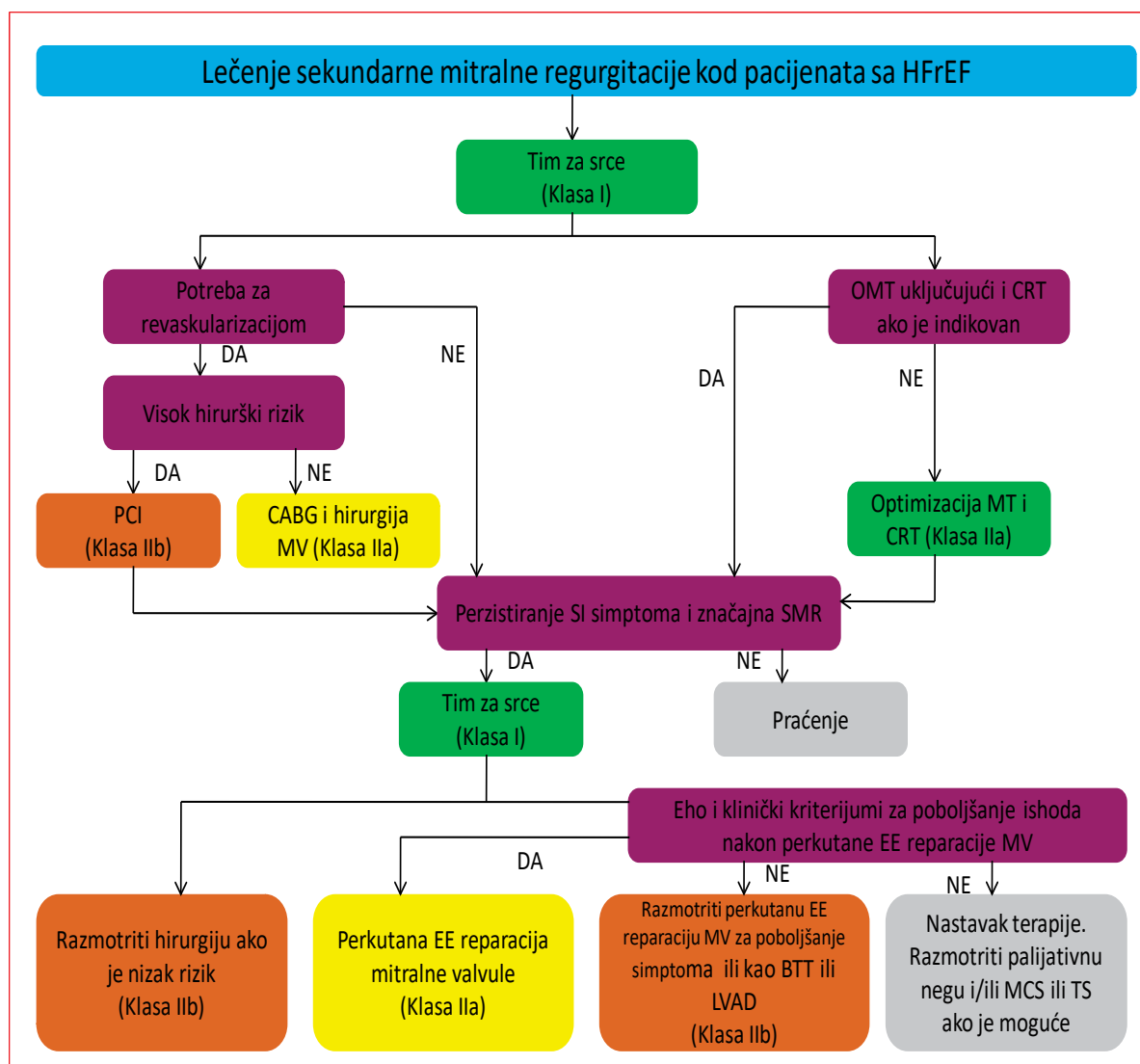
### 12.3.3 Mitralna regurgitacija

#### Primarna (organska) mitralna regurgitacija

Primarna mitralna regurgitacija (MR) je uzrokovana abnormalnostima valvularnog aparata i može izazvati SI. Hirurgija, pre svega reparacija, se preporučuje kod pacijenata sa teškom primarnom MR i SI simptomima. Ukoliko je hirurgija kontraindikovana ili u visokom riziku, tada se može razmotriti perkutana reparacija.

#### Sekundarna (funkcionalna) mitralna regurgitacija

Sekundarna mitralna regurgitacija (SMR) je uglavnom bolest leve komore. Takođe može biti uzrokovana uvećanjem mitralnog anulusa usled dilatacije LP. Umerena ili teška SMR je udružena sa izrazito lošom prognozom kod pacijenata sa SI. Procena etiologije i težine MR bi trebao da bude učinjena od strane iskusnog ehokardiografa primenjujući multiparametarski pristup, idealno kada je pacijent u stabilnom stanju, nakon optimizacije medikamentne i resinhronizacione terapije. Pošto je SMR dinamsko stanje, ehokardiografska kvantifikacija



**Slika 17.** Lečenje sekundarne mitralne regurgitacije kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i redukovanom ejectionom frakcijom.

HFrEF-srčana insuficijencija sa redukovanom ejectionom frakcijom, OMT-optimalna medikamentna terapija, CRT-resinhronizaciona terapija, MT-medikamentna terapija, CABG-coronary artery bypass graft, LVAD-left ventricular assist device, MCS-mehanička cirkulatorna podrška, TS-transplantacija srca, BTT-most do transplantracije, EE-edge-to edge, PCI-perkutana koronarna intervencija



tokom vežbanja može biti korisna kod pacijenata sa umerenom SMR u miru i simptomima tokom fizičke aktivnosti. Rano upućivanje pacijenata sa SI i umerenom ili teškom MR multidisciplinarnom Timu za srce, koji uključuje specijalistu za SI se preporučuje za procenu i planiranje lečenja. Tim za srce bi prvo trebalo da utvrdi da li je pacijent na optimalnoj medikamentnoj terapiji uključujući CRT kada je indikovano (Slika 17).

Kod pacijenata sa teškom SMR i HFrEF koji zahtevaju revaskularizaciju, hirurgiju mitralne valvule i CABG treba razmotriti. Izolovana hirurgija mitralne valvule se može razmotriti kod simptomatskih pacijenata sa teškom SMR uprkos optimalnoj medikamentnoj terapiji i niskom hirurškom riziku.

Dve randomizovane studije, MITRA-FR i COAPT, evaluirale su efikasnost perkutane "edge-to-edge" reparacije mitralne valvule plus OMT u poređenju sa primenom samo OMT, kod simptomatskih pacijenata sa redukovanim EF (15-40% u MITRA-FR i 20-25% u COAPT studiji) i umerenom do značajnom SMR (EROA  $\geq 20$  mm<sup>2</sup> u MITRA-FR i EROA  $\geq 30$  mm<sup>2</sup> u COAPT). MITRA-FR nije uspela da pokaže bilo koji benefit intervencije na ukupni mortalitet i SI hospitalizacije tokom 12 meseci (primarni ishod, HR 1,26, 95%CI 0.73-1.84) i tokom 24 meseca. Suprotno, COAPT studija je pokazala značajno smanjenje hospitalizacija zbog SI tokom 24 meseca (primarni ishod, HR 0,53, 95%CI 0.40-0.70) i mortaliteta (sekundarni ishod, HR 0.62, 95%CI 0.46-0.82). Razlike u selekciji pacijenata, pridružena MT, ehokardiografska procena, proceduralni uslovi i težina SMR u odnosu na stepen dilatacije LK može biti odgovorna za razliku u rezultatima između MITRA-FR i COAPT studije.

Stoga, perkutanu intervenciju na mitralnoj valvuli bi trebalo razmotriti za poboljšanje ishoda jedino kod pažljivo odabranih pacijenata koji ostaju simptomatični (NYHA klasa II-IV) uprkos OMT sa umerenom do teškom SMR (EROA  $\geq 30$  mm<sup>2</sup>), pogodnom anatomijom i ispunjenim uključujućim kriterijumima iz COAPT studije (LKEF

20-25%, enddiastolni dijametar LK <70 mm, sistolni plućni pritisak <70 mmHg, odsustvo umerene ili teške disfunkcije DK, odsustvo teške TR, odsustvo hemodinamske nestabilnosti) (Slika 17).

Perkutana reparacija mitralne valvule se takođe može razmotriti za poboljšanje simptoma kod pacijenata sa uznapređovalom SI, teškom SMR i teškim simptomima uprkos OMT. Kod ovih pacijenata, transplantacija srca ili implantacija LVAD-a takođe se moraju razmotriti.

Ostale vrste perkutanih intervencija, kao što je indirektna anuloplastika, su dostupne za lečenje SMR. Ovaj pristup ima kraću liniju učenja i manje tehničkih zahteva nego perkutana "edge-to-edge" reparacija mitralne valvule i ne sprečava različite procedure jednom kada se urade. Lažno-kontrolisano randomizovano studijsko testiranje sa transkateterskom indirektnom mitralnom anuloplastikom postiglo je primarni ishod u redukciji mitralnog regurgitujućeg volumena uz reverziju LK i LP remodelovanja u toku 12 meseci. Naredne studije su potvrdile rezultate na LP i LK remodelovanje sa trendom poboljšanja u prosečnom 6MWT distance i simptomima i u redukciji SI hospitalizacija u IPD meta-analizi. Transkateterska zamena mitralne valvule se postavlja kao moguća alternativna opcija, a randomizovane studije još uvek nedostaju.

Intervencija na mitralnoj valvuli se ne preporučuje kod pacijenata sa očkivanim preživljavanjem <1 godine usled ekstra-kardijalnih uslova.

#### 12.3.4 Trikuspidna regurgitacija

Trikuspidna regurgitacija (TR) može uzrokovati disfunkciju DK ili biti posledica disfunkcije DK i SI. Lečenje SI sa TR uključuje MT (diuretici, neurohumoralni antagonisti). Transkateterska terapija i hirurgija se mogu razmotriti kod odabranih pacijenata. Multidisciplinarni Tim za srce, koji uključuje SI specijaliste, trebalo bi da razmotri procnu i da planira lečenje.

Hirurgija trikuspidne valvule se preporučuje kod

### Preporuke za lečenje valvularnih bolesti kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
<b>Aortna stenozna</b>		
Intervencija na aortnoj valvuli, TAVI ili SAVR se preporučuje kod pacijenata sa SI i teškom aortnom stenozom sa velikim gradijentom kako bi se redukovao mortalitet i poboljšali simptomi	I	A
Preporučuje se da izbor između TAVI i SAVR napravi Tim za srce, u skladu sa individualnim pacijentovim preferencijama i činjenica koje uključuju godine, hirurški rizik, kliničke, anatomske i proceduralne aspekte, razmatrajući rizik id obit svakog procesa	I	A
<b>Sekundarna mitralna regurgitacija</b>		
Perkutanu "edge-to-edge" reparaciju mitralne valvule bi trebalo razmotriti kod pažljivo odabranih pacijenata sa sekundarnom mitralnom regurgitacijom, koji nisu pogodni za hirurgiju i ne zahtevaju koronarnu revaskularizaciju, koji su simptomatični uprkos OMT i koji ispunjavaju kriterijume za smanjenje SI hospitalizacija	IIa	B
Kod pacijenata sa SI, teškom sekundarnom mitralnom regurgitacijom i koronarnom bolešću, koji zahtevaju revaskularizaciju, CABG i hirurgiju mitralne valvule bi trebalo razmotriti	IIa	C
Perkutana "edge-to-edge" reparacija mitralne valvule može se razmotriti za poboljšanje simptoma kod pažljivo odabranih pacijenata sa sekundarnom mitralnom regurgitacijom, koji nisu pogodni za hirurgiju i ne zahtevaju revaskularizaciju, visoko simptomatični su uprkos OMT i ne ispunjavaju kriterijume za redukciju SI hospitalizacija	IIb	C

<sup>a</sup>-klasa preporuka, <sup>b</sup>-nivo dokaza, TAVI-transkateterska intervencija na aortnoj valvuli, SAVR-hirurška zamena aortne valvule, OMT-optimalna medikamentna terapija, CABG- coronary artery bypass graft, SI-srčana insuficijencija

pacijenata sa teškom TR koja zahteva hirurgiju levog srca. Takođe bi trebalo bi da se razmotri kod pacijenata sa umerenom TR i dilatacijom trikuspidnog anulusa kada je neophodna hirurgija levog srca i kod simptomatskih pacijenata sa izolovanom teškom TR. Međutim, hirurgija izolovane TR je udružena sa visokim intrahospitalnim mortalitetom (8.8%) iako uznapredovali stadiju SI može imati uticaj na ove podatke. Transkateterske tehnike su se nedavno pojavile kao potencijalna opcija za lečenje TR. Preliminarni rezultati pokazuju poboljšanje težine TR i simptoma sa malom učestalošću komplikacija. Dalje prospektivne analize su neophodne kako bi pokazale prognostički uticaj ovog načina lečenja na SI pacijente.

## 12.4 Hipertenzija

Arterijska hipertenzija je vodeći faktor rizika za razvoj SI. Skoro dve trećine SI pacijenata imaju istoriju hipertenzije. Kliničke studije koje evaluiraju antihipertenzivnu strategiju i KP ciljeve kod pacijenata sa SI i hipertenzijom nisu učinjene.

Lečenje HFrEF je slično i kod hipertenzivnih i kod normotenzivnih pacijenata. Preporučeni lekovi, koji uključuju neurohumoralne antagoniste i diuretike, snižavaju takođe KP. Modifikacija načina života, kao što je gubitak u telesnoj težini, smanjen unos soli i povećanje fizičke aktivnosti su korisne dodatne mere. Nekontrolisana hipertenzija kod pacijenata sa HFrEF je retka, što omogućava da pacijenti dobijaju OMT u preporučenim dozama za SI. Ukoliko se zahteva dalje snižavanje KP, u odsustvu znakova preopterećenja tečnošću, pokazano je da su bezbedni amlodipin i felodipin kod HFrEF i mogu se razmotriti. Nehidropiridini (verapamil i diltiazem) i lekovi sa centralnim dejstvom, kao što je moxonidin su kontraindikovani jer su udruženi sa lošim ishodom. Alfa-blokatori nemaju efekat na preživljavanje tako da nisu indikovani. Oni se mogu koristiti za lečenje pridružene hiperplazije prostate, ali bi ih trebalo isključiti u slučaju hipotenzije.

Hipertenzija je najznačajniji uzrok HFpEF, s prevalencijom od 60-89%. Pacijenti sa HFpEF takođe često imaju izraženu hipertenzivnu reakciju na napor i mogu se prezentovati kao hipertenzivni akutni edem pluća. Antihipertenzivni lekovi, koji uključuju ACE-I, ARB, beta-blokatore, kalcijumske antagoniste i diuretike, smanjuju incidencu SI. Snižavanje KP dovodi takođe do redukcije hipertrofije LK, a stepen zavisi od klase lekova koji se primenjuju. ARB, ACE-I i kalcijumski antagonisti dovode do efikasnije redukcije hipertrofije LK nego beta-blokatori ili diuretici. Loše kontrolisana hipertenzija može precipitirati epizode dekompenzacije. Uzroci sekundarne hipertenzije, kao što su bubrežna vaskularna ili parenhimska bolest, primarni aldosteronizam i opstruktivna sleep apnea, bi trebao da budu isključeni, a ukoliko se potvrde, treba razmotriti lečenje. Lečenje hipertenzije je značajno kod pacijenata sa HFpEF, ali optimalna strategija lečenja je nejasna. Strategija lečenja koja se primenjuje kod HFrEF bi trebalo da se razmotri kod HFpEF.

Ciljni KP je nejasan i kod HFrEF i HFpEF. Međutim, evaluacija pacijentovih godina i komorbiditeta (dijabetes, hronična bubrežna insuficijencija, koronarna bolest, valvularna bolest i moždani udar) može biti korisna kako bi se personalizovao ciljni KP. Svaki napor bi trebalo da bude učinjen kako bi se postigle ciljne doze lekova koji su zasnovani na dokazima kod HFrEF pacijenata, uprkos blagoj hipotenziji. Obrnuto, kod HFpEF pacijenata s hipertrofijom LK i ograničenom rezervom prethodnog opterećenja, hipotenziju bi trebalo izbegavati.

## 12.5. Moždani udar

SI i moždani udar se često javljaju zajedno zbog toga što imaju zajedničke faktore rizika. Veći rizik od moždanog udara se javlja i kod pacijenata u SI i u sinusnom ritmu. AF doprinosi dodatnom riziku kod pacijenata sa SI i AF nosi pet puta veći rizik u poređenju sa kontrolnom populacijom.

Incidenca moždanog udara je veća u prvih 30 dana nakon dijagnoze SI ili epizode SI dekompenzacije i smanjuje se u prvih 6 meseci od akutnog događaja. Pacijenti sa moždanim udarom i SI imaju veći mortalitet, teži neurološki deficit i duže ostaju u bolnici nego oni bez SI. Slično, pacijenti sa SI i moždanim udarom imaju veći mortalitet nego pacijenti bez moždanog udara. U COMMANDER-HF studiji, bilo je 47,5% moždanih udara, od toga, 16,5% onesposobljavajućih ili fatalno 31%.

Pacijenti sa SI i pridruženom AF, uključujući proksizmalnu, imaju CHA2DS2-VASc skor najmanje 1 i stoga imaju indikaciju za antikoagulantnu terapiju. Indikacija za antitrombotičnu strategiju kod pacijenata sa SI i sinusnim ritmom je kontroverzna. U studiji „Warfarin and Aspirin in Reduced cardiac ejection Fractio“ (WARCEF), warfarin je reduovao ishemijski moždani udar u poređenju sa aspirinom, ali je povećao velike hemoragijske događaje i nije imao uticaj na primarni ishod-ishemijski moždani udar, intracerebralna hemoragija ili smrt. Meta-analize potvrđuju povećan rizik od krvarenja što prevazilazi rizik od ishemijskog moždanog udara u placebo kontrolisanim studijama kod pacijenata sa HFrEF i sinusnim ritmom. U studiji COMMANDER-HF, rivaroxaban 2,5 mg dva puta dnevno nije poboljšao kompozitni ishod ukupnog mortaliteta, IM i moždanog udara, nije povoljno uticao na smrtni ishod ili hospitalizacije koje su povezane sa SI. Ne postoje podaci koji podržali rutinsku primenu antikoagulantne terapije kod pacijenata sa HFrEF u sinusnom ritmu koji nemaju paroksizmalnu AF u anamnezi. Međutim, male doze rivaroxabana se mogu razotriti kod pacijenata sa udruženim HKS i perifernom arterijskom bolešću, povećanim rizikom od moždanog udara i velikog hemoragijskog rizika (videti odeljak 12.2).

Pacijenti s vidljivim intraventrikularnim trombotom ili u visokom riziku od tromboze, kao što je anamneza periferne embolije ili pacijenti sa peripartalom kardiomiopatijom ili non-compaction kardiomiopatijom, bi trebalo da budu razmotreni za antikoagulantnu terapiju.

## 13. Ne-kardiovaskularni komorbiditeti

### 13.1 Dijabetes

Lečenje srčane slabosti je slično kod pacijenata sa i bez dijabetesa.<sup>6,646</sup> Sa druge strane, antidijabetični lekovi se razlikuju u njihovim efektima kod pacijenata sa srčanom slabošću i prednost treba da ti lekovima koji suistovremeno i bezbedni i smanjuju događaje uzrokovane srčanom slabošću.<sup>6,646,647</sup>

SGLT2 inhibitori canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin i sotagliflozin ispitivani su kod pacijenata sa utvrđenom KV bolešću u EMPA-REG OUTCOME i VERTIS-CV studijama, sa utvrđenom KV bolešću i KV faktorima rizika u CANVAS i DECLARE-TIMI 58 studijama, i sa HBI i KV rizikom u SCORED studiji.<sup>293-298</sup> Mali deo pacijenata imao je istoriju SI. Empagliflozin i canagliflozin redukovali su primarne uporedne završne ciljeve studija u smislu velikih KV događaja, uključujući smrt ili nefatalni IM ili nefatalni moždani udar, i SI hospitalizacije u EMPA-REG OUTCOME i CANVAS.<sup>293,294</sup> Empagliflozin je takođe redukovao smrtnost uzrokovanu svim uzrocima kao i onu uzrokovanu samo KV događajima.<sup>293</sup> Efekti primarnih ishoda bili su vođeni redukcijom događaja povezanih sa SI.<sup>293,294</sup> U DECLARE-TIMI 58 studiji, dapagliflozin nije redukovao velike KV događaje, ali jeste redukovao ko-primarni krajnji cilj u efikasnosti smanjenja KV smrti ili SI hospitalizacija i SI hospitalizacija samostalno.<sup>295</sup> U VERTIS-CV studiji, niti je ertugliflozinom značajno redukovano primarni veliki KV krajnji cilj niti ključni sekundarni ishod u smislu KV smrti ili SI hospitalizacije, iako jeste bilo statistički značajne redukcije u SI hospitalizaciji i ponavljanim hospitalizacijama.<sup>297,648</sup> U SCORED, sotagliflozin je redukovao KV smrti i SI hospitalizacije.<sup>296</sup> U metaanalizi ovih studija i jednoj daljoj analizi pacijenata sa HBI (CREDENCE), ukupno su SGLT2 inhibitori redukovali SI i KV hospitalizacije za 22%.<sup>649</sup> SGLT2 inhibitori su bili dobro tolerisani, iako mogu uzrokovati genitalnu gljivičnu kožnu infekciju i, retko, dijabetičnu ketoacidozu.<sup>293-295</sup> Rezultati studije sa dapagliflozinom i empagliflozinom kod pacijenata sa HFrEF, sa ili bez dijabetesa, i sa SGLT1/2 inhibitorom sotagliflozinom u pacijenata sa dijabetesom tip 2 stabilizovanih posle hospitalizacije zbog akutne SI ili unutar 3 dana od otpusta iz bolnice, dalje su podržali primenu ovih lekova (videti odeljak 5.3.5 i odeljak 11.3.11).<sup>108,109,136</sup>

EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 i VERTIS-CV takođe su pokazali redukciju pogoršavanja bubrežne funkcije, završnog stadijuma renalne bolesti ili smrti od renalnih uzroka sa SGLT2 inhibitorima.

Bazirano na ovim rezultatima, SGLT inhibitori canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin i sotagliflozin su preporučeni za prevenciju SI i KV smrti i pogoršavanja bubrežne funkcije kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 i KV bolešću i/ili KV faktorima rizika ili HBI. Dapagliflozin i empagliflozin su takođe indikovani za lečenje pacijenata sa dijabetesom tip 2i HFrEF (videti odeljak 5.3.5 i odeljak 11.2.4), a sotagliflozin se pokazao da redukuje KV smrti i SI rehospitalizacije kod pacijenata koji su u skorije vreme bili hospitalizovani zbog SI.<sup>6,296,646,647,650</sup>

Metformin se smatrao sigurnim lekom kod pacijenata sa SI u poređenju sa insulinom i preparatima sulfoniluree,

bazirano na observacionim studijama.<sup>651,652</sup> Ipak, ne preporučuju se kod pacijenata sa eGFR<30ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ili hepatičkim pogoršanjem zbog rizika od laktičke acidoze. Do danas, ovo nije bilo proučavano u kontrolisanim studijama.<sup>6,646</sup>

Uprkos primeni inhibitora dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4), hospitalizacije zbog SI su povećane za 27% u jednoj studiji sa saxagliptinom u pacijenata sa dijabetesom.<sup>653</sup> Ipak nije nađena razlika u SI događajima između placebo grupa i grupa sa aglogliptinom, sitagliptinom i lingagliptinom.<sup>654-656</sup> Vidagliptin se bio udružen sa pojavom uvećanja volumena LK i brojačano većim brojem smrti i KV događaja u maloj studiji kod pacijenata sa dijabetesom i SI.<sup>657</sup> Sve u svemu, efekti na mortalitet ili KV događaje su bili neutralni u studijama sa DPP-4 inhibitorima i meta-analizama.<sup>658,659</sup> Ovi lekovi se stoga ne preporučuju za redukovanje KV događaja u dijabetičara sa SI.

Agonisti receptora peptid-1 sličnih glukagonu (GLP-1), redukuju rizik od IM, moždanog udara i KV smrti u pacijenata sa dijabetesom, iako verovatno ne redukuju incidencu SI.<sup>6,660</sup> Liraglutid nije imao efekta na EFLK, povećan puls i povećan broj ozbiljnih kardioloških događaja u randomizovanoj placebo-kontrolisanoj studiji sa 241 pacijentom sa HFrEF sa ili bez dijabetesa.<sup>661</sup> Neutralni rezultati u primarnim krajnjim ishodima studije su nađeni u drugoj studiji sa 300 pacijenata sa numeričkim povećanjem u broju smrti i SI hospitalizacijama u poređenju sa placebo.<sup>662</sup> Agonisti GLP-1 receptora se zbog toga ne preporučuju za prevenciju SI događaja.

Insulin je potreban kod pacijenata sa dijabetesom tip 1 i za kontrolu glikemije kod nekih pacijenata sa dijabetesom tip 2, pogotovo kada je funkcija beta-ćelija iscrpljena. To je hormon koji zadržava natrijum i povećana je zabrinutost da može da uveća retenciju tečnosti kod pacijenata sa SI. Ipak, u randomizovanim kontrolisanim studijama koje uključuju pacijente sa dijabetesom tip 2, smanjenom tolerancijom glukoze ili glukoze našte, insulin nije povećao rizik od pojave SI.<sup>663</sup> Korišćenje insulina bilo je povezano sa lošijim ishodom u retrospektivnim analizama randomizovanih studija i bazama podataka.<sup>664,665</sup> Ukoliko je kod pacijenta sa SI potreban insulin, pacijenta treba nadzirati radi uočavanja dokaza za pogoršavanje SI nakon započinjanja terapije.

### Preporuke za lečenje dijabetesa u srčanoj insuficijenciji

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
SGLT2 inhibitori (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) se preporučuju kod pacijenata sa T2DM i rizikom od KV događaja radi smanjivanja hospitalizacija zbog SI, velikih KV događaja, terminalnih gradusa renalne disfunkcije i KV smrti. <sup>293-297</sup>	I	A
SGLT2 inhibitori (dapagliflozin, empagliflozin, and sotagliflozin) se preporučuju kod pacijenata sa T2DM i HFrEF radi smanjenja hospitalizacija zbog SI i KV smrti. <sup>108,109,136</sup>	I	A

KV = kardiovaskularno; SI = srčana insuficijencija HFrEF = srčana insuficijencija sa redukovanom ejakcionom frakcijom; SGLT2 = natrijum-glukozni ko-tran-

sporter 2; T2DM = tip 2 dijabetes melitus. <sup>a</sup>Klasa preporuka. <sup>b</sup>Nivo dokaza. Preparati sulfonilureje bili su u nekim analizama povezani sa povećanim rizikom od SI događaja.<sup>666,667</sup> Zbog toga nisu terapija izbora kod pacijenata sa SI i, ukoliko treba, pacijente treba nadzirati radi uočavanja dokaza za pogoršavanje SI nakon započinjanja terapije.<sup>6,646</sup> Tiazolidinedioni (glitazoni) uzrokuju retenciju natrijuma i vode i povećavaju rizik od pogoršavanja SI i hospitalizacije.<sup>668</sup> Oni su kontraindikovani kod pacijenata sa SI.

### 13.2 Poremećaji tireoidee

Procena tiroidne funkcije se preporučuje kod svih pacijenata sa SI s obzirom da i hipo- i hipertireoza može uzrokovati ili precipitirati SI.<sup>699</sup> Subklinički hipotireoidizam i izolovano nizak nivo trijodtironina su udruženi sa lošijim ishodom u observacionim studijama kod pacijenata sa SI.<sup>670,671</sup> Lečenje tireoidnih poremećaja treba da bude vođeno generalnim endokrinološkim vodičima. Nema randomizovanih studija koje procenjuju efikasnost supstitucione tireoidne terapije u subkliničkom hipotireoidizmu, ali postoji generalni dogovor da se koriguje ukoliko je TSH >10 mIU/L, pogotovo kod pacijenata <70 godina. Korigovanje može takođe biti razmotreno kod nižih nivoa TSH (7-10 mIU/L).<sup>672-674</sup>

### 13.3 Gojaznost

Gojaznost je faktor fizika za hipertenziju i Hb1c i takođe je udružena sa povećanim rizikom od SI. Moguće je i da je jače povezana sa HFrEF.<sup>258,675-677</sup> Jednom kada gojazni pacijenti imaju SI, paradoks gojaznosti je opisan tako da pacijenti prekomerene težine ili lako/umereno gojazni pacijenti imaju bolju prognozu nego mršaviji pacijenti, pogotovo u poređenju sa onima koji su pothranjeni.<sup>678,679</sup> Ipak druge varijable mogu uticati na ovaj odnos i paradoks gojaznosti se ne uočava kod pacijenata sa dijabetesom.<sup>680,681</sup> Drugo, BMI ne uzima u obzir sastav tela, npr. odnos između mase skeletnih mišića i mase masnog tkiva. Gojazni pacijenti koji su u formi i imaju očuvanu masu skeletnih mišića, imaju bolju prognozu nego gojazni pacijenti sa atrofijskom mišićima.<sup>682</sup> Obim struka ili odnos struka i kukova, mereći visceralnu gojaznost, je pod manjim uticajem mišićne mase i može imati jaču vezu sa ishodom nego BMI, pogotovo kod pacijentkinja.<sup>683,684</sup> Telesna masnoća ima veliki uticaj na dijagnostičku i prognostičku procenu mnogih parametara. Gojazni pacijenti sa SI imaju nižu NP koncentraciju usled povećane ekspresije klirensnih receptora i uvećanja degradacije peptida od strane adipoznog tkiva.<sup>74</sup> Maksimum korišćenja kiseonika prilagođen za telesnu težinu potcenjuje kapacitet vežbanja kod gojaznih pacijenata i prilagođavanje za čistu mišićnu masu treba da se koristi za procenu rizika.<sup>96</sup> Gojaznost može biti veliki uzrok HFpEF i kod gojaznih pacijenata sa HFpEF pokazuje se nekoliko patofizioloških mehanizama koji se razlikuju od onih kod negojaznih ljudi sa HFpEF.<sup>258,675-677,685</sup> Restrikcija kalorija i vežbanje imaju dodatne dobre efekte na kapacitet vežbanja i kvalitet života pacijenata sa gojaznošću i HFpEF u randomizovanoj studiji.<sup>337</sup>

### 13.4 Krhkost, kaheksija i sarkopenija

Krhkost je multidimenzionalno dinamičko stanje, nezavisno od godina koje pojedince čini više ranjivim na efekte stresora.<sup>686</sup> SI i krhkost su dva različita ali često udružena stanja. Procena krhkosti u pacijenata sa SI je krucijalna s obzirom da je udružena i sa neželjenim ishodima kao i redukovanim pristupom i redukovanom tolerancijom lečenja. Nekoliko alata je predloženo za skrining i procenu krhkosti u različitim hroničnim stanjima, uključujući i SI. Asocijacija srčane insuficijencije Evropskog udruženja kardiologa razvila je alate specifične za SI bazirane na četiri velika domena, klinički, psiho-kognitivni, funkcionalni i socijalni.<sup>686</sup> Krhkost više preovlađuje kod pacijenata sa SI nego u generalnoj populaciji i može da se javi u do 45% pacijenata prema skorašnoj meta-analizi.<sup>687,688</sup> Pacijenti sa SI su i do 6 puta u većoj mogućnosti da budu krhki i krhki ljudi imaju značajno povećan rizik od razvijanja SI.<sup>689,690</sup> Krhkost je udružena sa povećanim rizikom od smrti, hospitalizacija i funkcionalnog pada kao i sa produženim trajanjem boravka u bolnici.<sup>691-693</sup> Lečenje krhkosti u SI treba da bude multifaktorijalno i usmereno na njene glavne komponente i može da uključuje fizičku rehabilitaciju sa vežbama i treninzima, nutritivnim suplementima kao i individualni pristup lečenju komorbiditeta.<sup>686</sup> Kaheksija se definiše kao 'kompleksan metabolički sindrom udružen sa osnovnom bolešću koji se karakteriše gubitkom mišića sa ili bez gubitka masnog tkiva'.<sup>694</sup> Njena glavna klinička karakteristika je gubitak >5% telesne težine tela koje nema edeme tokom prethodnih 12 meseci ili manje.<sup>694,695</sup> Kaheksija je generalizovani proces trošenja koji može da koegzistira sa krhkošću i može da se pojavi u 5-15% pacijenata sa SI, posebno kod onih sa HFrEF i statusom više uznapredovale bolesti. Udružena je sa redukovanim funkcionalnim kapacitetom i smanjenim preživljavanjem.<sup>695-698</sup> S obzirom da je udružena sa drugim hroničnim bolestima, kao što je rak, alternativno treba uvek ispitati nekardiološke uzroke kaheksije.<sup>699</sup> Sarkopenija se definiše kao postojanje smanjene mišićne mase zajedno sa smanjenom mišićnom funkcijom, snagom i izvođenjem.<sup>698</sup> Najčešće se identifikuje mišićnom masom apendikularnog kostura, definisana kao zbir mišićne mase sva četiri uda, 2 standardne devijacije ispod srednje vrednosti zdrave referentne grupe starosti 18-40 godina sa graničnom vrednošću od 7.26 kg/m<sup>2</sup> za muškarce.<sup>688,700,701</sup> Fiziološki se pojavljuje sa starenjem. Ipak, ubrzava se sa hroničnim bolestima, kao što su rak i SI. Sarkopenija može da se nađe u 20-50% pacijenata sa HFrEF i često je udružena sa krhkošću i povećanim morbiditetom i mortalitetom. To je glavna odrednica krajnjih ishoda koja nadmašuje efekat telesne težine i BMI.<sup>684,698,701,702</sup> Do sada je najefikasnija strategija za lečenje sarkopenije trening vežbi otpora, po mogućnosti kombinovan sa unošenjem proteina od 1-1.5 g/kg/dnevno.<sup>698,703</sup> Lečenje lekovima, uključujući anaboličke kao što su testosteron, hormon rasta, agonisti receptora grelina, testirani su u malim studijama pokazujući povoljne rezultate uglavnom u pogledu kapaciteta za vežbanje i u pogledu mišićne snage.<sup>697,703-705</sup> Nema podataka koji pokazuju povoljan uticaj na ishode studija

korišćenjem tretmana za sarkopeniju. Ipak, vežbanje ima povoljan efekat na pacijente sa SI (videti odeljak 9.4).<sup>95,323-329</sup>

### 13.5 Deficit gvožđa i anemija

Deficit gvožđa i anemija su česti kod pacijenata sa SI i nezavisno su udruženi sa redukovanim kapacitetom za vežbanje, ponavljanim SI hospitalizacijama i visokom KV smrtnošću i smrtnošću uzrokovanom svim uzrocima.<sup>706,707</sup> Prema kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije anemija se definiše kao koncentracija hemoglobina <12 g/dL kod žena i <13 g/dL kod muškaraca. U pacijenata sa SI, deficit gvožđa se definiše ili kao koncentracija feritina u serumu <100 ng/mL ili 100-299 ng/mL sa saturacijom transferina (TSAT) <20%.<sup>708-710</sup> Taloženje feritina u tkivima i njegova koncentracija u perifernoj krvi povećani su zbog inflamacije i nekoliko poremećaja kao što su infekcija, rak, bolest jetre i sama SI. Stoga su primenjene strožije granične vrednosti za definiciju deficita gvožđa kod pacijenata sa SI.<sup>709-711</sup> Drugi marker koji ukazuje na iscrpljen nivo intracelularnog gvožđa može biti visok nivo receptora transferina rastvorljivih u serumu koji potiču od proteolize receptora transferina na membrani. Njegova sinteza je povećana u slučaju deficita gvožđa i na njega ne utiče inflamacija. Visok nivo receptora transferina rastvorljivih u serumu identifikuju pacijente u povećanom riziku od smrti izvan standardnih prognostičkih varijabli.<sup>711,712</sup> Ipak, njegova primenljivost kao terapija za suplementaciju gvožđa još uvek nije demonstrirana.

Deficit gvožđa, koji može zasebno da se prezentuje kao anemija, pojavljuje se u do 55% pacijenata sa hroničnom SI i u do 80% onih sa akutnom SI.<sup>713-716</sup> Može biti uzrokovan povećanim gubitkom, smanjenim unosom ili apsorpcijom (npr. malnutricija, kongestija creva) i/ili oslabljenim metabolizmom gvožđa uzrokovano hroničnom inflamatornom aktivacijom u SI, iako tačan uzrok deficita gvožđa u SI ostaje nepoznat. Deficit gvožđa može oslabiti funkcionalni kapacitet, može da precipira cirkulatornu dekompenzaciju, unapredi disfunkciju skeletne muskulature i udružen je sa krhkošću bez obzira na anemiju.<sup>716-718</sup>

Preporučuje se da svi pacijenti sa SI redovno pregledaju za otkrivanje anemije ili deficita gvožđa određivanjem kompletne krvne slike, koncentracije serumskog feritina i TSAT. Otkrivanje anemije i/ili deficita gvožđa treba da pokrene odgovarajuću istragu radi definicije uzroka. Darbepoetin-alfa nije uspeo da redukuje smrt uzrokovanu svim uzrocima ili SI hospitalizacije i povećao je rizik od tromboembolijskih događaja u jedinom randomizovanom ispitivanju velikih razmera u pacijenata sa HFrEF i blagom do umerenom anemijom.<sup>719</sup> Kao rezultat, agensi koji stimulišu eritropoetin nisu indikovani u lečenju anemije u SI.

RKS su pokazale da je suplementacija gvožđa sa i.v. gvožđe karboksimaltozom sigurna i da popravlja simptome, kapacitet vežbanja i kvalitet života pacijenata sa HFrEF i deficitom gvožđa.<sup>720-723</sup> Meta-analize RKS takođe su pokazale redukciju u riziku kombinovanih krajnjih ishoda smrti svih uzroka ili KV hospitalizacija, KV smrti ili SI

hospitalizacija, KV smrti ili ponavljanih KV ili SI hospitalizacija.<sup>724,725</sup> Povoljni efekti suplementacije gvožđa bili su nezavisni od koegzistirajuće anemije.<sup>726</sup> U AFFIRM-AHF studiji, pacijenti hospitalizovani zbog SI sa LKEF <50% i istovremenim deficitom gvožđa bili su randomizovani za primanje i.v. gvožđe karboksimaltoze ili placebo, što je ponovljeno za 6 nedelja, a onda i 12 nedelja ukoliko je bilo potrebno po prethodnim vrednostima gvožđa.<sup>512</sup>

Preporuke za lečenje anemije i deficita gvožđa kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Preporučuje se da svi pacijenti sa SI budu periodično pregledani za anemiju i deficit gvožđa rađenjem kompletne krvne slike, koncentracije feritina u serumu i TSAT.	I	C
Intravensku suplementaciju gvožđa sa gvožđe karboksimaltozom treba razmotriti kod simptomatskih pacijenata sa LKEF <45% i deficitom gvožđa, definisano kao nivo serumskog feritina <100 ng/mL ili serumskog feritina 100-299 ng/mL sa TSAT <20%, radi ublažavanja simptoma SI, poboljšanja kapaciteta vežbanja i QOL. <sup>720,722,724</sup>	Ila	A
Intravensku suplementaciju gvožđa sa gvožđe karboksimaltozom treba razmotriti kod simptomatskih pacijenata skoro hospitalizovanih zbog SI i sa LKEF <50% i deficitom gvožđa, definisano kao nivo serumskog feritina <100 ng/mL ili serumskog feritina 100-299 ng/mL sa TSAT <20%, da bi se smanjio rizik od SI hospitalizacije. <sup>512</sup>	Ila	

SI = srčana insuficijencija; LKEF = frakcija leve komore; QOL = kvalitet života; TSAT = saturacija transferina. <sup>a</sup>Klasa preporuka. <sup>b</sup>Nivo dokaza.

Davanje gvožđe karboksimaltoze nije značajno redukovalo primarni kompozitni ishod ukupnih SI hospitalizacija i KV smrti za 52 nedelje (odnos stopa 0.79, 95% CI 0.62-1.01; P = 0.059). Ipak, redukovao je kompozitni krajnji ishod prvih SI hospitalizacija ili KV smrti (HR 0.80, 95% CI 0.66-0.98, P = 0.030) i ukupne SI hospitalizacije (odnos stopa 0.74, 95% CI 0.58-0.94, P = 0.013).<sup>512</sup> Stoga suplementaciju gvožđa sa i.v. gvožđe karboksimaltozom treba razmotriti za poboljšanje simptoma, kapaciteta vežbanja i kvaliteta života pacijenata sa SI i LKEF ≤45%. Takođe ga treba razmotriti za smanjenje SI rehospitalizacija kod pacijenata sa i LKEF <50% skoro hospitalizovanih zbog pogoršanja SI. Studije koje još traju treba da obezbede još dokaza o efektima gvožđe karboksimaltoze kod pacijenata sa HFpEF. Dodatno, studije velikih ishoda sa drugim oblicima gvožđa su u toku na pacijentima sa HFrEF, HFpEF i ASI.<sup>727</sup> Oralna terapija gvožđem nije efikasna za popunjavanje gvožđa u organizmu i nije pokazala da povećava kapacitet vežbanja u pacijenata sa HFrEF i deficitom gvožđa.<sup>728</sup> Zbog toga se ne preporučuje u lečenju deficita gvožđa kod pacijenata sa SI.

## 13.6 Disfunkcija bubrega

HBI i SI često koegzistiraju.<sup>471,707,729</sup> Dele zajedničke faktore rizika, kao što su dijabetes ili hipertenzija. HBI može da pogorša KV funkcionisanje uzrokujući hipertenziju i vaskularnu kalcifikaciju. SI može da pogorša bubrežnu funkciju kroz efekte neurohormonalne i inflamatorne aktivacije, povećavajući venski pritisak i hipoperfuziju. Oksidativni stres i fibroza najverovatnije igraju veliku ulogu kao patogeni mehanizmi u SI sa HBI.<sup>730,731</sup>

Dok se HBI i pogoršana bubrežna funkcija obe češće pojavljuju u HFpEF nego u HFmrEF i HFrEF, možda zbog zajedničkih patofizioloških mehanizama izgleda da su manje udružene sa lošijim ishodima u HFpEF nego u HFmrEF i HFrEF.<sup>732,733</sup>

HBI je veliki nezavisni presudni činilac povećanog mortaliteta i morbiditeta u SI.<sup>471,734-736</sup> Ipak, postoje oklonosti u kojima promene u serumskom kreatininu nisu udružene sa lošim ishodima. Kada se započnu RAAS inhibitori, ARNI i SGLT2 inhibitori, inicijalno smanjenje u pritisku glomerulske filtracije može smanjiti GFR i povećati serumski kreatinin. Ipak ove promene su generalno prolazne i pojavljuju se uprkos popravljaju ishoda kod pacijenata i usporavanju pogoršavanja bubrežne funkcije tokom dužeg vremena. Na primer, u EMPEROR-Reduced studiji, placebo-korigovana akutna reverzibilna redukcija eGFR uzrokovana empagliflozinom u 4. nedelji bila je 2.4 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> za pacijente za HBI i 2.7 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> za one bez HBI što je bilo odgovarajuće snižavanjem od bazalne linije 5.2% i 3.8%. Ovo je bilo praćeno manje strmim padom eGFR i sa smanjenom stopom uporednih ishoda vezanih za bubrege kod pacijenata sa empagliflozinom vs. placebo, bez razlike između pacijenata sa i bez HBI na bazalnoj liniji.<sup>109,737</sup>

Stoga, što se tiče započinjanja RAAS inhibitora, ARNI i SGLT2 inhibitora, prolazni pad u bubrežnoj funkciji ne bi trebao da ubrza njihovo isključenje. Povećanje serumskog kreatinina <50% iznad bazalne linije, dokle god je <266 μmol/L (3 mg/dL) ili smanjenje eGFR <10% od bazalne linije, dokle god je eGFR >25 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, može se smatrati prihvatljivim (videti odeljak 5.3 i Dodatak Tabela 8.). Takođe što se tiče diuretske terapije, malo ili prolazno povećanje u serumskom kreatininu tokom lečenja akutne SI nije udruženo sa lošijim ishodima kada kod pacijenata nema kongestije.<sup>108,109,460-462,471,729,737-740</sup>

Randomizovane studije su pokazale da su pacijenti sa SI i istovremenom HBI u većem riziku od od pojave događaja ali dobri efekti MT su slični, ako ne i bolji, nego kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom.<sup>206,471,741,742</sup>

Beta-blokatori smanjuju mortalitet u pacijenata sa HFrEF sa umerenom (eGFR 45-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) i umereno ozbiljnom (eGFR 30-44 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) bubrežnom disfunkcijom, dok su ograničeni dokazi dostupni vezano za pacijente sa ozbiljnim oštećenjem bubrega (eGFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).<sup>743</sup> Sakubitri/valsartan, u poređenju sa enalaprilom, doveo je do sporijeg pada u bubrežnoj funkciji uprkos malom povećanju u odnosu albumin/kreatinin u urinu, kao i popravljaju KV ishoda u sličnom obimu kod pacijenta sa HBI vs. drugi u PARADIGM-HF studiji.<sup>127</sup> SGLT2 inhibitori doveli su do manjeg pada u renalnoj funkciji u poređenju sa placebom kod obe grupe pacijenata, i sa

HFrEF i sa HBI.<sup>108,109,737,738,744</sup> Popravljanje minutnog volumena srca posle CRT i LVAD implantacije može biti udruženo sa barem prolaznim popravljajem bubrežne funkcije.<sup>471,745,746</sup> Koristi od ugradnje ICD može biti smanjena kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem bubrega zbog konkurentskog rizika od nearitmijskih uzroka smrti.<sup>747-749</sup>

Do danas ima malo direktnih dokaza da podupru bilo kakve preporuke za lečenje SI pacijenata sa ozbiljnom HBI, randomizovane kontrolisane studije isključuju pacijente sa uznapredovalim stadijumom HBI, npr. eGFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (Dodatak Tabela 23). Granične vrednosti za uključivanje bile su niže u skorašnjim studijama: 25 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> u DAPA-CKD, 20 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> u EMPEROR-Reduced i GALACTIC-HF i 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> u VICTORIA studiji.<sup>109,141,737,738,750</sup> Uprkos razlikama u početnim karakteristikama između pacijenata sa ozbiljnom oštećenom bubrežnom funkcijom i drugih, nije primećena interakcija između efekata lekova i bubrežne funkcije u analizama podgrupa u ovim studijama.<sup>109,141,738,750</sup>

## 13.7 Elektrolitni disbalans: hipokalemija, hiperkalemija, hiponatremija, hipohloremija

Elektrolitni poremećaji su česti kod pacijenata sa SI i mogu često biti jatrogeni.<sup>751</sup> Nivo serumskog kalijuma ima U-oblikovanu povezanost mortaliteta i najmanjeg rizika od smrti u relativno malom opsegu 4 do 5 mmol/L.<sup>752-758</sup>

Hipokalemija se definiše kao serumski kalijum <3.5 mmol/L i može da se javi u do 50% pacijenata sa SI.<sup>759</sup>

Hipokalemija je često izazvana upotrebom diuretika Henleove petlje i tiazidnih diuretika. Može da uzrokuje smrtonosne ventrikularne aritmije i povećava KV mortalitet. Njeno lečenje uključuje upotrebu RAAS inhibitora, diuretika koji štede kalijum i propisivanje oralne suplementacije kalijuma (npr. tablete kalijum hlorida). Kada nije moguća oralna upotreba, može biti potrebna infuziona nadoknada kalijuma (20 do 40 mmol kalijuma u 250-1000 mL fiziološkog rastvora). Rastvori bogati kalijumom treba da budu primenjivani polako kroz veliku venu uz korišćenje venskog katetera.

Hiperkalemija se definiše kao serumski kalijum >5 mmol/L i može biti klasifikovana kao blaga (>5.0 do >5.5 mmol/L), umerena (5.5 do 6.0 mmol/L) ili ozbiljna (>6.0 mmol/L).<sup>760</sup> Udružena je sa povećanim rizikom od hospitalizacije i smrti.<sup>752,753,755,756,761,762</sup> Hiperkalemija može biti udružena sa primenom RAAS inhibitora, HBI i povećanom apsorpcijom.<sup>760</sup> Među pacijentima sa SI, izgleda da je prevalencija hiperkalemije u bilo kom trenutku <5%,<sup>757</sup> ali incidenca je mnogo viša i to do 40% u hroničnoj SI i do 73% u HBI utvrđeno je tokom približno jednogodišnjeg praćenja pacijenata.<sup>753,756,757,763-765</sup>

U PARADIGM-HF studiji, lečenje sa sacubitril/valsartanom bilo je udruženo sa manjim rizikom od ozbiljne hiperkalemije u poređenju sa enalaprilom.<sup>128</sup> Hiperkalemija opasna po život zahteva momentalno lečenje sa kombinacijom kalcijum karbonata i/ili natrijum bikarbonata, insulina, sa ili bez glukoze i agonistima beta adrenoreceptora (npr. salbutamol, nekonvencionalna primena ovog leka u nekim zemljama Evropske unije). Ovi lekovi favorizuju ulazak kalijuma u ćelije i ne povećavaju izlučivanje kalijuma.

Stoga oni obezbeđuju samo privremeni benefit i ponovna hiperkalemija može da se javi nakon nekoliko sati. Diuretici Henleove petlje mogu da se daju da olakšaju gubitak kalijuma.

Supstance koje vezuju kalijum, vezuju ga u gastrointestinalnom traktu tako što smanjuju njegovu absorpciju. Mogu da se koriste za akutno i hronično snižavanje nivoa kalijuma. To su natrijum polistiren sulfonat, kalcijum polistiren sulfonat i onaj koji se mnogo bolje podnosi patiromer sorbiteks kalcijum i natrijum cirkonijum ciklosilikat (NCC). Natrijum polistiren sulfonate je i dalje indikovana kod anuričnih ili ozbiljno oliguričnih pacijenata, ali ne bi trebao da se koristi srednje dugo ili dugo vremena jer može da uzrokuje ozbiljne gastrointestinalne posledice uključujući i nekrozu creva.<sup>760</sup> Patiromer ili NCC povećavaju fekalnu ekskreciju kalijuma i deluju uglavnom u debelom crevu. Oba jedinjenja su efikasna u normalizaciji povišenog nivoa kalijuma, održavaju normokalemiju tokom vremena i preveniraju ponavljanje hiperkalemije i mogu biti razmotreni za lečenje hiperkalemije.<sup>766-768</sup> (videti Dodatak Tabela 24).

Bubrežna disfunkcija i hiperkalemija su glavni uzroci subdoziranosti RAAS inhibitora, pogotovo MRA, u kliničkoj praksi.<sup>342,753,758,769-771</sup> Regulisanje supstanci za snižavanje kalijuma, patiromera ili NCC, može dozvoliti njihovo započinjanje ili povećavanje doze kod većeg dela pacijenata. Ova hipoteza je testirana u duplo slepoj, placebo-kontrolisanoj, randomizovanoj studiji sa davanjem patiromera ili placebo pacijentima sa HBI i hiperkalemijom, ili obustavljanje RAAS inhibitora u hiperkalemiji i sa indikacijom za spirinolakton za SI i/ili rezistentnu hipertenziju. Patiromer je bio izgledniji da će smanjiti serumski kalijum i epizode hiperkalemije nego započinjanje spirinolaktona i njegova titracija.<sup>772-775</sup> Tekuća studija RCT DIAMOND (NCT03888066) testira uticaj na kliničke ishode strategije bazirane na primeni patiromera u poređenju sa placebo kod pacijenata sa HFrEF koji imaju hipokalemiju dok dobijaju RAAS inhibitore ili sa istorijom hiperkalemije sa sledstvenom redukcijom ili obustavom RAAS inhibitora<sup>776,777</sup> (videte Dodatak tekst 13.1).

Hiponatremija se definiše kao koncentracija serumskog natrijuma ispod 136 mmol/L. Česta je u SI i može biti prisutna u do 30% pacijenata primljenih u bolnicu sa SI. Ona odražava neurohormonsku aktivaciju i snažan je nezavistan pokazatelj lošeg ishoda u pacijenata sa akutnom ili hroničnom SI.<sup>778,779</sup>

Ozbiljna hiponatremija može uzrokovati neurološku simptomatologiju (napade, obtundaciju, delirijum) usled moždanog edema i može zahtevati hitan tretman sa hipertoničnim rastvorima sa povećavanjem serumskog natrijuma za 1-2 mmol/L na sat ali ipak manje od 8 mmol/L tokom 24h jer korekcija većom brzinom povećava rizik od mijelololize. Intravensko lečenje nije potrebno kada je hiponatremija manje ozbiljna, npr. >124 mmol/L, i ako nema simptoma. Kakao je patogeneza hiponatremije u SI dilucionalna, npr. uzrokovana zadržavanjem vode zbog povećane sekrecije vazopresina, lečenje se bazira na restrikciji vode ili antagonistima vazopresina. Restrikcija unosa tečnosti na manje od 800-1000 mL/dnevno može biti indikovana radi dostizanja negativnog balansa vode i lečenja hiponatremije.

Restrikcija vode je udružena sa poboljšanjem uslova života pacijenata u maloj, randomizovanoj studiji ali sa samo malo povećanim nivoom serumskog natrijuma u observacionom registru.<sup>780,781</sup> Tolvaptan, oralni antagonist aktivnog selektivnog arginin vazopresin V2 receptora, može biti razmatran da poveća serumski natrijum i diurezu kod pacijenata sa perzistentnom hiponatremijom i kongestijom. Ipak, nije pokazao nikakve efekte na ishode u RCT<sup>782-785</sup> (videti Dodatak tekst 13.1). Infuzija hipertoničnog rastvora kombinovana sa diureticima petlje udružena je sa povećanjem serumskog natrijuma i boljim diuretskim efektom u malim ispitivanjima i opservacionim studijama.<sup>786-788</sup>

Hipohloremija (<96 mmol/L) je moćan nezavisni prediktor mortaliteta kod pacijenata sa akutnom i hroničnom SI.<sup>439,789-792</sup>

Serumski hlorid može imati direktnu ulogu u kontroli sekrecije renina u odgovoru na diuretike petlje i tiazidne diuretike.<sup>439,793</sup> Inhibitor karboanhidraze acetazolamide povećava reapsorpciju hlorida uzrokujući veći ekstrahiranje bikarbonata i natrijuma u proksimalnom tubule nefrona. Može povećati nivo serumskog hlorida i diurezu u pacijenata sa ozbiljnom SI koji su u riziku od rezistencije na diuretike.<sup>145,794</sup> Trenutno se ispituje u multicentričnoj randomizovanoj studiji u dekompenzovanoj SI.<sup>469</sup>

### 13.8 Bolesti pluća, poremećaji disanja u snu

Sveukupno, HOBP pogađa oko 20% pacijenata sa SI i ima veliki uticaj na simptome i ishode.<sup>795-797</sup> S obzirom da se simptomi i znaci preklapaju, razlikovanje između SI i HOBP može biti otežano. Testiranje plućne funkcije sa spirometrijom se preporučuje kao prvi dijagnostički alat i treba da bude razmatrano kod pacijenata koji su suspekti na HOBP. Za adekvatnu interpretaciju, treba da se izvodi kod stabilnih i euvolemijskih pacijenata da bi se izbegla kongestija koja je povezana sa šemama obstruktivnog plućnog funkcionisanja. Ukoliko postoji nesigurnost oko reverzibilnosti obstrukcije disajnog puta, pulmolog izdaje nalog za mnogo sofisticiranije testove (bronhodilatatorni test, bronhijalni provokacioni test, difuzioni kapacitet).<sup>798,799</sup>

Lečenje SI se generalno dobro toleriše kod HOBP-a.<sup>800</sup> Beta-blokatori mogu pogoršati plućnu funkciju kod pojedinih pacijenata ali nisu kontraindikovani ni kod HOBP ni kod astme kao što stoji u preporukama Globalna inicijativa za hroničnu obstruktivnu bolest pluća (GOLD) i Globalna inicijativa za astmu (GINA).<sup>801,802</sup> GINA navodi da astma ne treba da bude apsolutna kontraindikacija za korišćenje kardioselektivnih beta-blokatora (bisoprolol, metoprolol sukcinat ili nebivolol) uz razmatranje relativnih rizika i benefita. U kliničkoj praksi, treba podstaći započinjanje malih doza kardioselektivnih beta-blokatora uz pomno praćenje pojave znakova opstrukcije disajnih puteva (zvižduci, kratak dah sa produžavanjem ekspirijuma). Iako nisu testirani kod SI pacijenata, čini se da inhalatorni kortikosteroidi i beta-adenergički agonisti nepovećavaju KV događaje, uključujući SI u pacijenata sa visokim rizikom.<sup>803,804</sup> Štaviše, optimalno lečenje HOBP može popraviti srčanu funkciju.<sup>805</sup>

Poremećaji disanja u snu javljaju se u više od jedne trećine pacijenata sa SI i čak i češće u pacijenata sa akutnom SI. Najčešći tipovi poremećaja su: centralna sleep-apnea (CSA, slično Čejn-Stoksovom disanju), opstruktivna sleep-apnea (OSA) i kombinovan oblik ova dva. Pokazalo se da su CSA i OSA udružene sa lošijom prognozom u SI. OSA je udružena sa povećanim rizikom od incidence SI kod muškaraca. CSA je najčešća forma poremećaja disanja u snu kod HFrEF, a HFmrEF je najčešći uzrok CSA.<sup>806,807</sup>

Pacijenti sa SI mogu biti pregledani za postojanje poremećaja disanja u snu. Uzimanje anamneze treba da bude u prisustvu partnera. Upitnici su instrumenti za otkrivanje pacijenata koji su u riziku. Kućni monitoring najčešće može da identifikuje i napravi razliku između tipova sleep-apnea. Ipak, noćna polisomnografija ostaje definitivan način ispitivanja.<sup>807</sup> Upotreba adaptivnih servo-ventilacija kod pacijenata sa HFrEF i predominantno CSA nije preporučljiva, bazirano na rezultatima SERVE-HF studije, koja nije pokazala razliku u smislu primarnih kompozitnih ciljeva u smrti uzrokovnoj svim uzrocima ili izvođenjem životno spašavajuće KV intervencije, ali jeste pokazala povećanje u oba mortaliteta, i mortalitet od svih uzroka i KV mortalitet kod onih sa adaptivnom servo-ventilacijom.<sup>808</sup> Transvenska stimulacija freničnog nerva testirana je u prospektivnoj, multicentričnoj, randomizovanoj studiji koja je uključivala 151 pacijenta sa CSA.<sup>809</sup> Primarni krajnji cilj efikasnosti bio je da se redukuje indeks apnea-hipopnea od bazalne linije tokom 6 meseci i to je dostignuto kod većeg procenta pacijenata aktivnih tretmanom. Druga merjenja kvaliteta sna i kvaliteta života pacijenata bila su poboljšana, a nije bilo razlike u ni jednoj krajnjem cilju sigurnosti između aktivnog i kontrolnog tretmana u studiji.<sup>809</sup> Slični rezultati su zabeleženi kod 96 pacijenata sa SI.<sup>810</sup>

Pacijenti sa HFrEF koji su razmatrani za lečenje poremećaja disanja u snu sa maskom sa pozitivnim pritiskom vazduha moraju proći formalnu studiju spavanja da bi se dokumentovao dominantni tip apneje (centralna vs. obstruktivna). Kada je poremećaj disanja u snu uzrokovan sa OSA, noćna hipoksemija može da se leči sa noćnom kiseoničnom nadoknadom, kontinuiranim pozitivnim pritiskom u disajnim putevima, dvostepenim pozitivnim pritiskom u disajnim putevima i adaptivnom servo-ventilacijom. Ipak, ni jedan od ovih tretmana nije pokazao blagotvorna dejstva na ishode u SI.<sup>807</sup> Kada su poremećaji disajni u snu uzrokovani sa CSA, maska sa pozitivnim pritiskom u disajnim putevima su kontraindikovane u HFrEF pacijenata.<sup>808</sup> U ovih pacijenata, implantabilna stimulacija freničnog nerva može biti razmatrana za simptomatsko olakšanje.

### 13.9 Hiperlipidemija i terapija koja modifikuje lipide

Dve velike RCT, uključujući uglavnom pacijente sa HFrEF, kao i meta-analiza 24 RCT, pokazala je da nema benefita statinske terapije na KV mortalitet ili šlog u pacijenata sa HFrEF.<sup>811,812</sup> Redukcija u HF hospitalizacijama kao i mala redukcija u IM uočena je u meta-analizi CORONA i GISSI-HF studijama.<sup>813-815</sup> Bazirano na trenutnim dokazima, rutinska primena statina u pacijenata sa HF bez

drugih indikacija za njihovu uporebu (npr. KVB) se ne preporučuje. Zato što nema dokaza za štetnost statinske terapije kod pacijenata kod koji dođe do pojave SI, nema potrebe za obustavom statina kod pacijenata koji ih već dobijaju.

### 13.10 Giht i artritis

Hiperurikemija se često nalazi kod pacijenata sa hronično SI sa prevalencom i do 50%.<sup>816,817</sup> Hiperurikemija može biti uzrokovana ili pogoršana diuretskim lečenjem i povezana je sa simptomima, kapacitetom za vežbanje, ozbiljnošću dijastolne disfunkcije i dugoročnom prognozom.<sup>817,818</sup> Za svako povećanje od 1 mg/mL serumske mokraćne kiseline, rizik od mortaliteta svih uzroka i SI hospitalizacije povećava se za 4% i 28%.<sup>819</sup> Oba preparata feboksostat i alopurinol redukuju nivo mokraćne kiseline. Ipak, alopurinol je bio udružen sa nižom stopom smrti svih uzroka i KV smrti u poređenju sa feboksostatom, u prospektivnoj, multicentričnoj, duplo-slepoj, neinferiornoj studiji u koju je bilo uključeno 6190 pacijenata sa gihtom i KV bolešću, 20% sa SI sa srednjim praćenjem pacijenata od 32 meseca.<sup>820</sup> Alopurinol se stoga preporučuje lek prvog izbora za snižavanje mokraćne kiseline u pacijenata sa SI koji nemaju kontraindikacije. Nema dokaza da smanjivanje nivoa mokraćne kiseline ima blagotvorna dejstva na funkciju LK, simptome ili ishode kod pacijenata sa SI.<sup>821-823</sup>

Poštujući način lečenja akutnog napada gihta, nestroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIDs) mogu pogoršati bubrežnu funkciju i prouzrokovati akutnu SI dekompenzaciju. S obzirom da je udružen sa manje neželjenih efekata, kolhicin je poželjniji za upotrebu.<sup>824</sup> Ipak i on treba da bude korišćen sa oprezom u pacijenata sa ozbiljnom bubrežnom disfunkcijom, a kontraindikovano je kod pacijenata na hemodijalizi. Povećanje u oštećenju komora pokazano je na eksperimentalnim modelima.<sup>825</sup>

Artritis je čest komorbiditet i često je uzrok za uzimanje i propisanih NSAIDs i onih koje pacijenti uzimaju sami. Ovi lekovi su relativno kontraindikovani jer mogu da uzrokuju akutnu dekompenzaciju u pacijenata sa SI.<sup>826</sup> Reumatoidni artritis je udružen sa dvostrukim do trostrukim uvećanjem rizika od SI i ovaj povećan rizik je nezavistan od ishemijske bolesti srca, sugerišući da ima direktnu ulogu u SI patofiziologiji.<sup>827,828</sup> Sigurnost lekova napravljenih specifično za lečenje reumatoidnog artritisa nije još ustanovljena u SI. Visoke doze agensa anti-tumor nekroze faktora alfa bile su udružene sa pogoršanjem SI u početnim studijama i treba da se primenjuju sa oprezom. Nikakvi neželjeni događaji nisu primećeni sa manjim dozama.<sup>829-831</sup>

### 13.11 Eretilna disfunkcija

Eretilna disfunkcija je ozbiljan problem u SI pacijenata s obzirom da se povezuje sa KV faktorima rizika, komorbiditetima (npr. dijabetes), načinom života (npr. neaktivnost) i lečenjem (npr. lekovima).<sup>832</sup> U opštoj populaciji, prevalenca eretilne disfunkcije procenjuje se da je 50% u muškaraca starih  $\geq 60$  godina, ali eretilna disfunkcija može da se pojavljuje u do 81% srčanih bolesnika u



različitim kulturama i etničkim grupama.<sup>833</sup> Optimalna procena treba da uključuje i procenu upitnicima o prisustvu erektilne disfunkcije i faktore koji mogu biti povezani sa erektilnom disfunkcijom. Mnoge vrste KV lekova, pogotovo diuretici i beta-blokatori, umešani su u izazivanje erektilne disfunkcije. Ipak, veza između mnogih savremenih KV lekova i erektilne disfunkcije nije jasna.<sup>834</sup> Za lečenje erektilne disfunkcije, inhibitori fosfodiesteraze tip 5 su generalno sigurni i efikasni u pacijenata sa kompenzovanom SI.<sup>834,835</sup> Ni jedna studija nije pokazala da je jedan lek efikasniji ili sigurniji od drugoga. Ipak, inhibitori fosfodiesteraze tip 5 ne treba da budu korišćeni kod pacijenata koji dobijaju nitrate i nitrate ne treba davati pacijentima unutar 24h od primene sildenafilu ili vardenafilu ili unutar 48h od primene tadalafila.<sup>834</sup>

### 13.12 Depresija

Depresija pogađa 20% pacijenata sa SI i ozbiljnog je stepena u polovine ovih pacijenata. Njena pojava je veća u žena i udružena je sa gorim kliničkim statusom i lošijom prognozom.<sup>836-838</sup> Skrining koji se koristi verifikovanim upitnicima preporučuje se kada postoji klinička sumnja na depresiju. 'The Beck Depression Inventory' i 'Cardiac Depression Scale' su formalno verifikovani alati za

procenu depresije u pacijenata sa SI. Drugi upitnici (npr. 'Geriatric Depression Scale', 'Hamilton Depression Scale', 'Hospital Anxiety and Depression Scale') takođe mogu da se koriste.<sup>837,838</sup>

Još nema konsenzusa o najboljoj terapiji za SI pacijente sa depresijom. Psihosocijalna intervencija može poboljšati simptome depresije, ali nema efekta na prognozu kod depresivnih pacijenata sa SI.<sup>839</sup> Simptomi depresije mogu da se poboljšaju sa inhibitorima selektivnog serotonininskog ponovnog preuzimanja ali studije specifično dizajnirane da procene efekat ovih lekova na pacijente sa SI i depresijom nisu uspele da pokažu nikakav značajan benefit u poređenju sa placebom vezano i za simptome i za krajnje ishode.<sup>840,841</sup> Zanimljivo, pacijenti koji su bili u placebo grupi su se takođe popravili što pokazuje značaj bolje brige kod ovih pacijenata. Obe studije pokazale su sigurnost i sertalina i eskitaloprama.<sup>840,841</sup> Triciklične antidepresive treba izbegavati z lečenje depresije u SI s obzirom da mogu da uzrokuju hipotenziju, pogoršavanje SI i aritmije.<sup>837,838</sup>

### 13.13 Kancer

SI se pojavljuje u pacijenata sa kancerom kao rezultat interakcije između terapije za kancer, samog kancera i

**Tabela 23. Lekovi za kancer koji uzrokuju srčanu insuficijenciju**

Terapija za kancer	Indikacije
<b>Antraciklinska hemoterapija</b> (doxorubicin, epirubicin, daunorubicin, idarubicin)	Rak dojke, limfom, akutna leukemija, sarkom
<b>HER2-targetirana terapija</b> (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine T-DM1, lapatinib, neratinib, tucatinib)	HER2 + rak dojke HER2 + rak želuca
<b>VEGF inhibitori</b> TKIs (sunitinib, pazopanib, sorafenib, axitinib, tivozanib, cabozantinib, regorafenib, Lenvatinib, vandetinib) i antitela (bevacizumab, ramucirumab)	VEGF TKIs: rak bubrega, hepatocelularni kancer, kancer tireoidee, kancer kolona, sarkom, GIST Antitela: rak dojke, rak jajnika, rak želuca, gastroezofagealni kancer, kancer kolona
<b>Multi-targetirani kinaza inhibitori</b> druga i treća generacija BCR-ABL TKIs (ponatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib)	Hronična mijeloidna leukemija
<b>Proteazom inhibitori</b> (carfilzomib, bortezomib, ixazomib) <b>Imunomodulatorni lekovi</b> (lenalidomide, pomalidomide)	Multipli mijelom
<b>Kombinacija RAF i MEK inhibitora</b> (dabrafenib+trametinib, vemurafenib+cobimetinib, encorafenib+binimetinib)	RAF mutirani melanom
<b>Androgen deprivaciona terapija</b> GnRH agonisti (goserelin, leuprorelin) Antiandrogeni (abiraterone)	Kancer prostate, rak dojke
<b>Inhibitori proteinskih kontrolnih tačaka imuniteta</b> Inhibitori receptora programirane ćelijske smrti (nivolumab, pembrolizumab) Inhibitori citotoksičnih T-limfocita-udruženih sa proteinom 4 (ipilimumab) Inhibitor za ligand receptora programirane ćelijske smrti 1 (avelumab, atezolizumab, durvalumab)	Melanom (metastatki i adjuvantni) Metastatski rak bubrega, ne-sitno ćelijski karcinom pluća, sitnoćelijski karcinom pluća, istrajan Hodgkinov limfom, metastratski trostruko negativni rak dojke, metastatski urotelijalni kancer, rak jetre, MMR-deficijentni kancer

GIST = gastrointestinalni stromalni tumor; GnRH = gonadotropin-oslobađajući hormone; HER2 = receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2; MEK = mitogen-aktivirana protein kinaza; MMR = popravljanje neuskaldenosti; TKI = tirozin kinaza inhibitor; VEGF = vaskularni endotelijalni factor rasta.

istorija KV stanja kod pacijenata (faktori rizika i koegzistirajuće KV bolesti).<sup>842-846</sup> Nekoliko terapija za kancer mogu izazvati SI direktno kroz svoje kardiotoksične efekte (Tabela 23) ili indirektno kroz druge mehanizme kao što su miokarditis, ishemijska, sistemska ili plućna hipertenzija, aritmije ili valvularne bolesti.<sup>844,845,847-852</sup> SI, zauzvrat, može uticati na ishode kancera tako što sprečava pacijente da dobiju efikasnu terapiju za kancer.<sup>699</sup> Neki epidemiološki i eksperimentalni dokazi sugerišu dalje recipročne interakcije između raka i SI gde neke, mada ne sve, studije pokazuju višu stopu incidence kancera u pacijenata sa SI.<sup>853-858</sup>

Prevenција SI u pacijenata sa kancerom koji treba da dobiju potencijalno kardiotoksičnu terapiju zahteva pažljivu procenu pacijenata i zbrinjavanje pre, tokom i posle terapije za kancer, po mogućnosti u kontekstu integrisanog Kardio-Onkološkog servisa (Figura 18).<sup>845,859,860</sup> Saviću se KV procene rizika na početnom nivou za sve pacijente koji po rasporedu treba da dobiju potencijalno kardiotoksičnu terapiju za kancer koristeći HFA-ICOS procenu rizika.<sup>846</sup> Forme KV procena rizika na početnom nivou razvijene su za različite potencijalno kardiotoksične terapije za kancer. Istorija postojanja SI ili kardiomiopatije kod pacijenta, karakteriše te pacijente da su u vrlo visokom riziku za sve terapije za kancer, osim kod anti-androgenih tretmana za kancer prostate. LKEF <50% je dodatni faktor za visokorizične pacijente i povećan nivo NP ili troponina na početku jeste dodatni kriterijum za umereni rizik za većinu terapija za kancer.<sup>846</sup>

Tokom lečenja kancera sa potencijalno kardiotoksičnom terapijom, sistolna funkcija LK može biti nadgledana ehokardiografijom. Hemoterapija treba da se ponovo razmotri i započne lečenje sa ACE-I i beta-blokatorima (najbolje karvedilol) u pacijenata koji razviju sistolnu disfunkciju LK, definisanu kao 10% ili više apsolutne redukcije u LKEF za vrednost ispod 50%.<sup>844,861-864</sup> Globalni longitudinalni strein može otkriti srčanu disfunkciju u najranijoj fazi.<sup>865,866</sup> Relativna redukcija u globalnom longitudinalnom streinu od  $\geq 12\%$  upoređivana je sa padom LKEF u prospektivnoj randomizovanoj studiji u visoko rizičnih pacijenata koji potencijalno treba da dobiju kardiotoksičnu hemoterapiju. U poređenju sa tretmanom baziranom na LKEF, tretman baziran na promenama u globalnom longitudinalnom streinu doveo je do istog snižavanja LKEF (primarni krajnji cilj) ali sa manje pacijenata koji su razvili srčanu disfunkciju na kraju studije, što sugeriše korist od globalnog longitudinalnog streina za rano otkrivanje kardiotoksičnosti.<sup>867</sup> Obećavajući rezultati za ranu detekciju srčane disfunkcije takođe su dobijeni kroz nadgledanje biomarkera, kao što su NP i troponin.<sup>868,869</sup> Pacijenti na imunoterapiji sa inhibitorima proteinskih kontrolnih tačaka imuniteta su u povećanom riziku od miokarditisa i treba da budu nadgledani za povezane simptome i znake i procenjivani jednom nedeljno uz pomoć srčanog troponina tokom najmanje prvih 6 nedelja terapije i shodno tim rezultatima na dalje zbrinjavanje.<sup>870</sup>

Vreme procene uz pomoć imidžing procedura i biomarkera zavisi od tretmana za kancer i profila rizika kod

samog pacijenta (Figura 18).<sup>865</sup> Generalno, svi pacijenti koji po rasporedu treba da dobiju potencijalno kardiotoksičnu terapiju moraju da prođu evaluaciju početnog stanja koja bi definisala rizik od kardiotoksičnosti (nizak, srednji ili visok) i intenzitet nadgledanja i praćenja tokom i posle tretmana kancera.<sup>865</sup> Preživeli od kancera koji su bili izloženi potencijalnoj kardiotoksičnoj terapiji treba da budu periodično nadgledani tokom dužeg perioda s obzirom da se SI može razviti i nekoliko godina posle terapije kancera.<sup>865,871</sup>

### Preporuke za lečenje pacijenata sa kancerom i srčanom insuficijencijom

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Preporučuje se da pacijenti oboleli od kancera koji su u povećanom riziku za kardiotoksičnost, što je definisano istorijom ili rizikofaktorima za KV bolesti, prethodnu kardiotoksičnost ili izloženost kardiotoksičnim lekovima, treba da prođu KV evaluaciju pre predviđene antikancer terapije, po mogućstvu od strane kardiologa sa iskustvom/interesovanjem za kardio-onkologiju.	I	C
Lečenje sa ACE-I i beta-blokatorom (najbolje karvedilol) treba da se razmotri kod pacijenata sa kancerom koji razvijaju disfunkciju LK, definisanu kao 10% ili veće sniženje u LKEF i to na vrednost manju od 50%, tokom antraciklinske hemoterapije. <sup>861,862</sup>	IIa	B
Osnovna procena KV rizika treba da bude razmotrena u svih pacijenata sa kancerom koji su predviđeni da prime tretman za kancer koji potencijalno može da uzrokuje srčanu insuficijenciju. <sup>846,865</sup>	IIa	C

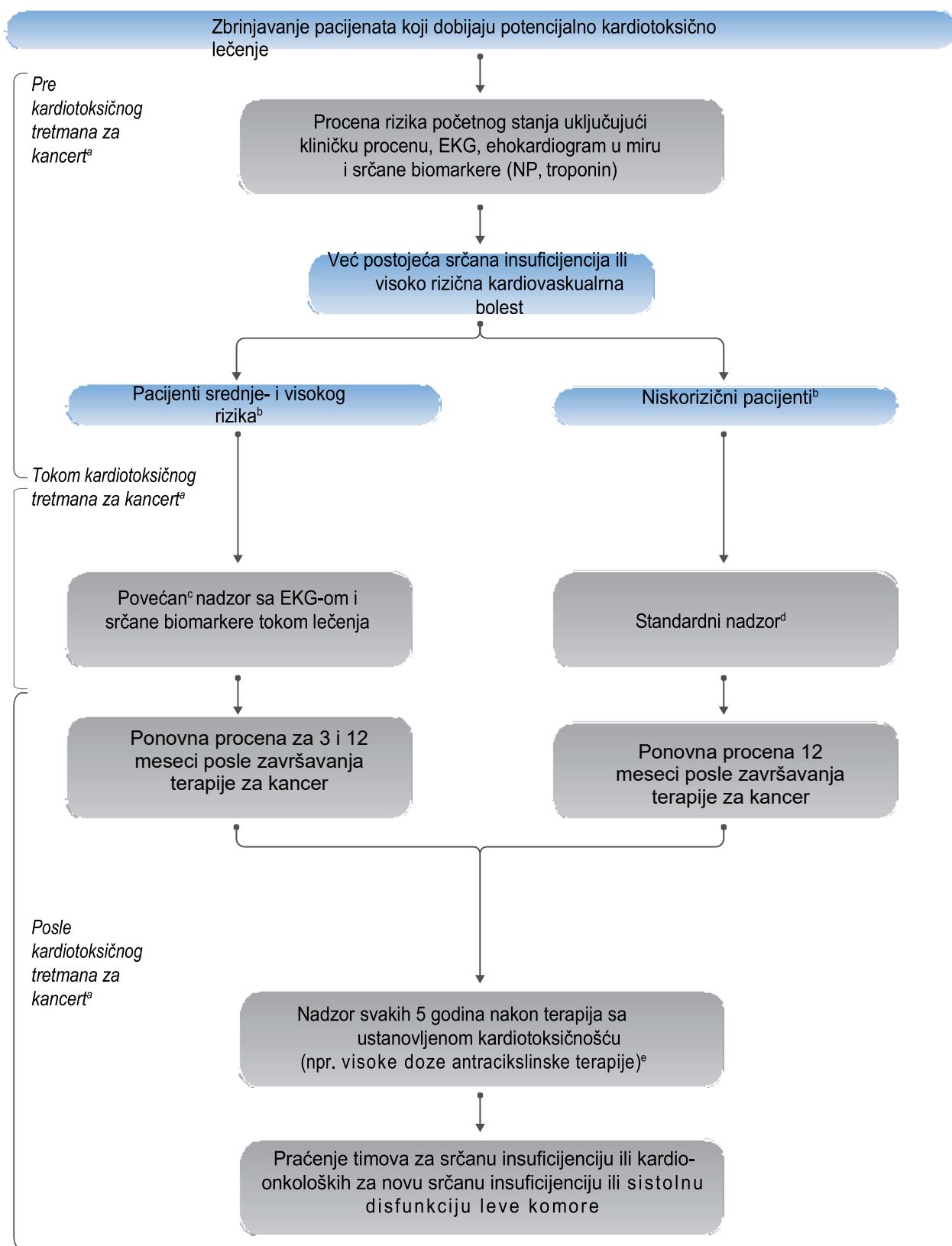
ACE-I = inhibitor angiotensin-konvertujućeg enzima; KV = kardiovaskularno; LK = levakomora; LKEF = ejectionna frakcija leve komore. <sup>a</sup>Klasa preporuka. <sup>b</sup>Nivo dokaza.

### 13.14 Infekcija

Infektivni poremećaji mogu pogoršati simptome SI i biti precipitirajući factor za akutnu SI.<sup>872,873</sup> Ozbiljna sepsa i pneumonija mogu uzrokovati oštećenje miokarda i sniziti srčanu funkciju što vodi do srčane disfunkcije i SI, a rizik je veći kod pacijenata sa istorijom SI.<sup>873-875</sup>

U skorije vreme korona (COVID-19) pandemija se pojavila kao veliki uzrok morbiditeta i mortaliteta kao i SI dekompenzacija.<sup>873,876-878</sup> Specifični vodiči su dostupni.<sup>879</sup> Generalne preporuke u vezi sa infekcijama su prikazane u Tabeli 24.

Vakcinacija protiv gripa je udružena sa smanjenim rizikom od smrti uzrokovanih svim uzrocima u pacijenata sa SI u observacionim studijama i retrospektivnim analizama.<sup>880-882</sup> Vakcine protiv gripa i pneumokoka, kao i vakcinu protiv Covid-19, kada su dostupne, treba razmotriti kod pacijenata sa SI.<sup>879,883</sup>



**Slika 18.** Zbrinjavanje pacijenata sa kancerom i srčanom insuficijencijom.

EKG = elektrokardiogram; HER2 = receptor 2 humanog epidermalnog faktora rasta; SI = srčana insuficijencija; HFA = Heart Failure Asocijacija; ICOS = Internacionalno Kardio-Onkološko Udruženje; MEK = mitogen-aktivirana protein kinaza; NP = natriuretski peptidi; VEGF = vaskularni endotelijalni faktor rasta.

<sup>a</sup>Antraciklinska hemoterapija, trastuzumab and HER2 targetovana terapija, VEGF inhibitori, proteazomski inhibitori, kombinacija RAF i MEK inhibitora. <sup>b</sup>Mali, srednji i visok rizik može biti izračunat koristeći HFA-ICOS bazalne kardiovaskularne proforme rizika.<sup>846</sup> <sup>c</sup>Pojačan nadzor je namenjen između 1 i 4 nedelje. <sup>d</sup>Standardni nadzor je namenjen svaka 3 meseca. <sup>e</sup>5-godišnji nadzor i praćenje = klinički pregled svakih 5 godina sa istorijom, pregledom, određivanjem nivoa NP i troponina i ehokardiogramom.<sup>865</sup>

## 14. Specijalna stanja

### 14.1 Trudnoća

#### 14.1.1 Trudnoća sa već postojećom srčanom insuficijencijom

Žene sa već postojećom SI imaju veći rizik od KV komplikacija povezanih sa trudnoćom uključujući i SI dekompenzaciju. Umereno rizični i visokorizični pacijenti prema modifikovanoj klasi II-IV Svetske Zdravstvene Organizacije (mSZO) treba da budu upućeni u specijalistički centar sa multidisciplinarnim Srčanim Timom za Trudnice.<sup>884</sup>

**Tabela 24. Infekcije pacijenata sa srčanom insuficijencijom**

Pacijenti sa SI su u povećanom riziku od infekcija i imaju lošiji ishod jednom kad se inficiraju.
Telemonitoring pomaže u izbegavanju rizika od infekcija uzrokovanih bliskim kontaktom. To je korisno tokom uslova pandemije.
Telemonitoring može biti implementiran za praćenje pacijenata u uslovima pandemije.
Tokom pandemije, SI pacijenti treba da budu pregledani za infekciju tokom hospitalizacije u slučaju hitnih prijema ili pre elektivnih hospitalizacija.
Pažljiva procena fluidnog statusa, uz kliničke znake SI, je obavezna tokom hospitalizacije u pacijenata sa istovremenom sepsom. Ponaaljana ehokardiografska merenja dijametra i kolapsibilnosti vene cave inferior mogu da se koriste za procenu fluidnog statusa.
OMT (uključujući beta-blokatore, ACE-I, ARB or ARNI, MRA i SGLT2 inhibitore), treba da se nastave u hroničnih SI pacijenata kad god KP i hemodinamsko stanje dozvoljavaju uzimajući u obzir interakcije lekova sa terapijom za infekcije i profil neželjenih efekata.

ACE-I = inhibitor angiotenzin-konvertujućeg enzima; ARB = angiotenzin-receptor blokatori; ARNI = angiotenzin receptor-neprilizin inhibitori; KP = krvni pritisak; SI = srčana insuficijencija; MRA = mineralokortikoidni receptor antagonisti; OMT = Optimalna medikamentna terapija; SGLT2 = natrijum-glukozni co-transporter 2

Algoritam za zbrinjavanje SI pacijenata pre i za vreme trudnoće je objavljen u *Figuri 19*.

Zbrinjavanje pre trudnoće uključuje modifikaciju postojećih SI lekova da bi se izbeglo oštećenje fetusa. ACE-I, ARB, ARNI, MRA, ivabradin i SGLT2 inhibitori su kontraindikovani i treba da budu obustavljeni po začeću uz blisko kliničko i ehokardiografsko praćenje. Beta-blokatori treba da budu nastavljani i prevedeni u beta-1-selektivne blokatore (bisoprolol, metoprolol sukcinat). Hidralazin, oralni nitrati i metildopa mogu da se započnu ukoliko je potrebno. Terapeutska antikoagulacija sa niskomolekularnim heparinom (LMWH) u prvom i zadržanom trimestru, i OAK sa uobičajeno propisanim INR ili LMWH u drugom trimestru, preporučuju se za pacijentkinje sa SI i AF. DOAC-i treba da se izbegavaju.<sup>884</sup>

Procena pacijentkinja sa SI pre trudnoće i koja se prezentuje sa novom trudnoćom treba da uključuje kliničku

procenu (simptomi, klinički pregled, KP, SaO<sub>2</sub>), EKG i ehokardiografija u mirovanju. Modeli porođaja treba da budu planirani od strane kardiologa, ginekologa i anesteziologa oko 35 nedelje trudnoće u multidisciplinarnom Srčanom Timu za Trudnice i prodiskutovani sa pacijentkinjom.<sup>884</sup>

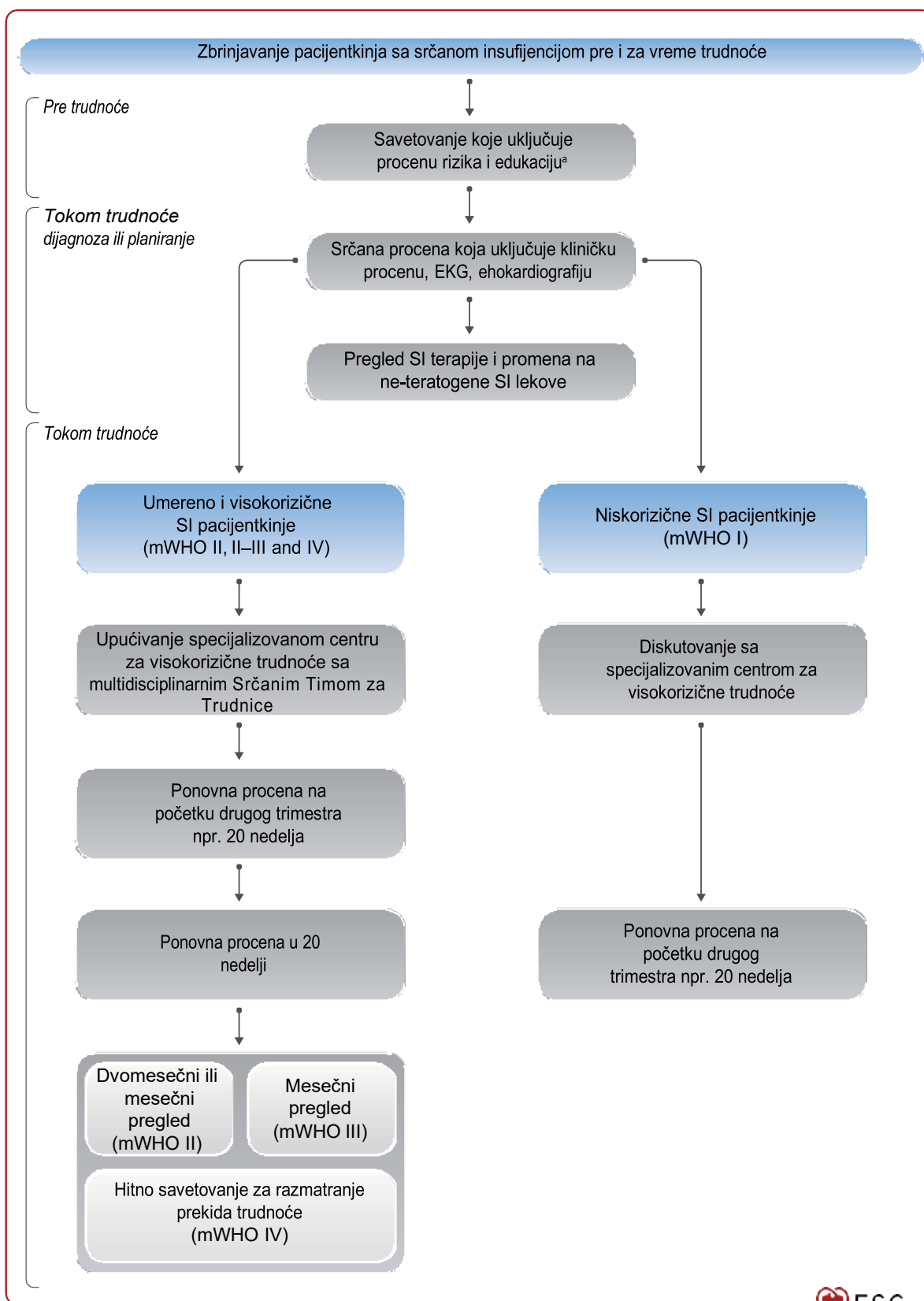
14.1.2 Nova srčana insuficijencija tokom trudnoće Povećani zahtevi za ventrikularnom funkcijom zbog povećanja cirkulišućeg volumena i minutnog volumena srca u trudnoći mogu demaskirati postojeće, ali prethodno nedijagnostifikovane, uzroke SI kao što su KMP i valvularne bolesti.<sup>885</sup> Simptomi se najčešće javljaju u drugom trimestru kada je zahtev za povećanim minutnim volumenom srca najveći. Ozbiljne epizode stresa tokom trudnoće i porođaja mogu takođe da uzrokuju Takotsubo sindrom.<sup>884,885</sup>

Peripartalna kardiomiopatija (PPK) prezentuje se kao sekundarna SI zbog sistolne disfunkcije LK, obično se pokazuje kao LKEF <45%, pojavljujući se pri kraju trudnoće (treći trimestar) ili u mesecima nakon porođaja bez nekog jasno identifikovanog uzroka. Većina PPK slučajeva dijagnostifikuje se postpartalno. Prevalenca se kreće od 1:100 u Nigeriji do 1:1000 u Južnoj Africi i 1:1500 u Nemačkoj.<sup>643</sup> Velika prospektivna kohortna studija prijavljuje 6-mesečni mortalitet koji se kreće od 2.0% u Nemačkoj do 12.6% u kohortnoj studiji sa 206 PPK pacijentkinja u Južnoj Africi.<sup>643</sup>

PPK se često prezentuje kao akutna SI, ali takođe može da se prezentuje i u vidu srčanih aritmija i aresta. LKEF <30%, značajan dilatacija LK, end-dijastolni dijametar LK >6.0 cm i uključenost DK povezani su sa nepovoljnim ishodima.<sup>643</sup> Srčani oporavak može da se desi u prvih 3-6 meseci mada može da bude odložen i do 2 godine. Stopa oporavka varira između regija, od 75% do manje od 50%.<sup>886-888</sup>

Procena i zbrinjavanje trudnih pacijentkinja kod kojih se pojavi SI zavisi od kliničkih okolnosti i ozbiljnosti prezentacije SI. Preporučuje se detaljna kardiološka procena sa ehokardiografijom, nivoima NP, ultrazvukom fetusa i monitoringom fetusa. U slučajevima nove SI ili ukoliko postoji dijagnostička nesugurnost, MR srca može biti razmotrena.

Blaži slučajevi mogu da se leče oralnim diureticima, beta-blokatorima, hidralizinom i oralnim nitratima. Trudne žene kod kojih se prezentuju znaci akutne SI zahtevaju hitan prijem u bolnicu. U slučaju PPK koja se prezentuje sa ozbiljnom SI i kardiogenim šokom koji zahteva inotropnu i vazopresornu podršku, preporučuje se premeštaj u specijalizovani SI centar gde EKMO, LVAD i/ili transplantacija srca mogu biti izvedeni. Hitan carski rez (bez obzira na nedelju gestacije) treba da se razmotri uz odmah dostupnu mehaničku cirkulatornu potporu (MCP). Adrenergički lekovi (dobutamin, adrenalin) mogu imati štetne efekte.<sup>889</sup> Kada je PPK pacijentkinja hemodinamski nestabilna, treba da se razmotri levosimendan ili MCP. LVAD implantacija kao put ka transplantaciji ili put ka oporavku treba da se razmotri u upornim slučajevima kardiogenog šoka.<sup>643</sup> Bromokriptin se predlaže za pacijentkinje sa akutnom PPK da bi se redukovala produkcija 16 kDa prolaktin fragmenta koji može da doprinese patofiziologiji PPK. Bromokriptin je testiran u



**Slika 19.** Zbrinjavanje pacijentkinja sa srčanom insuficijencijom pre i tokom trudnoće.

EKG = elektrokardiogram; SI = srčana insuficijencija; mSZO = modifikovano Svetska Zdravstvena Organizacija. <sup>a</sup>Saveti u vezi začeća, SI lekova, da se kontaktira SI specijalista kada se planira trudnoća.

**Tabela 25.** Mogući uzroci i modifikatori bolesti za najčešće kardiomiopatije

	Uzrok	Modifikator bolesti	Fenotip
<b>Genetske mutacije</b>			
LMNA	x		DKMP
TTN	x	x	DKMP, (HKMP)
RBM20	x		DKMP
MYH7	x		DKMP, HKMP
<b>MYPC</b>	x		DKMP, HKMP
<b>TNNT</b>	x		DKMP, HKMP
PLN	x		DKMP, HKMP, AKMP
DSP	x	x	AKMP,DKMP,miokarditis
SCN5a	x	x	AKMP, (DKMP)
Tropomiozin-1	x		DKMP
Hemohromatoza (HFE gen, C282Y)	x		HKMP, DKMP
Galaktosidaza-A (Fabrijeva bolest)	x		HKMP
<b>Neuromuskularni poremećaji</b>			
Duchenne mišićna distrofija, Becker muskularna distrofija, miotonička distrofija	x		DKMP
<b>Sindromski poremećaji</b>			
Mitohondrijalne X-vezane mutacije	x		DKMP
<b>Stečene bolesti</b>			
Infekcije (virusi)	x	x	Miokarditis,DKMP
Imuno-posredovane bolesti (reumatoidni artritis, sistemski lupus eritematosus, dermatomiozitis)	x	x	Miokarditis,DKMP
Toksini (alcohol, amfetamini, kokain)	x	x	DKMP, miokarditis
Lekovi (antraciklini, trastuzumab, inhibitori proteinskih kontrolnih tačaka imuniteta)	x	x	DKMP, miokarditis
Prepunjenost (hemohromatoza)	x	x	HKMP, DKMP
Peripartum (trudnoća)	x	x	DKMP
<b>Komorbiditeti sa mogućom interakcijom sa genskim mutacijama i efektom na fenotip i ishod</b>			
Tahiaritmije	x	x	DKMP
Dijabetes melitus	x	x	DKMP, HKMP
Hipertenzija	x	x	DKMP, HKMP
Hipo- i hipertireoza	x	x	DKMP, HKMP, miokarditis

AKMP = aritmogena kardiomiopatija, DKMP = dilatativna kardiomiopatija, DSP = desmoplakin, HKMP = hipertrofična kardiomiopatija, LMNA = lamin A/C, MYH/ (gen) = miozinski teški lanac 7, MYPC = miozin-vezujući protein C, PLN = fosfolamban, SCN5a = natrijum kanal alfa jedinica 5, TTN = titin, TNNT = troponin-T

randomizovanoj studiji sa 63 pacijentkinje koje su poređene u dugoročnim, 8 nedelja, sa kratkoročnim, jedno-nedeljnim, tretmanom. Lečenje je bilo udruženo sa oporavkom funkcije LK, bez razlike između dva režima i u saglasnosti sa rezultatima prethodnog internacionalnog PPK registra.<sup>890,891</sup> Bromokriptin može da se razmotri za lečenje PPK. Nepovoljni efekti ovog lečenja, uključujući duboke venske tromboze i prekid laktacije, moraju da se razmotre ukoliko treba da se započne lečenje. Zbog toga treba da bude udruženo sa profilaktičkom (ili terapeutskom) antikoagulacijom.

## 14.2 Kardiomiopatije

### 14.2.1 Epidemiologija i dijagnostika

Kardiomiopatije (KMP) mogu biti ili nasledne (genetičke/familijarne) i/ili stečene. Takođe mogu biti ubrzane modifikatorima bolesti.<sup>892-894</sup> One su heterogena grupa oboljenja i veliki su uzrok SI.<sup>895</sup> Dilatativna KMP (DKMP)

ima procenjenju prevalencu od 1 u 250 do 1 u 500 osoba u generalnoj populaciji, hipertrofična KMP (HKMP) raspon od 1 u 500 do 1 u 5000 osoba i aritmogena KMP (AKMP) se procenjuje da se pojavljuje u 1 u 1000 do 1 u 5000 osoba.<sup>896,896</sup>

Direktni uzroci kardiomiopatija uključuju patološke varijante gena (mutacije), toksine, auto-imunitet, bolesti skladištenja, infekcije i tahiaritmije. Modifikatori bolesti, uslovi koji mogu da pogoršaju ili budu okidač za KMP, uključuju epigenetske faktore i stečene modifikatore, kao što su trudnoćai većina KV bolesti. Bitno je da se razmotri ova ključna interakcija između genetičkih i stečenih uzroka tokom dijagnostifikovanja.<sup>897</sup> Identifikacija stečenih uzroka KMP ne isključuje i skrivene patogene genetičke varijante, iako ove druge mogu zahtevati dodatne stečene uzroke i/ili modifikatore bolesti da bi se klinički manifestovali. Najčešći uzroci i modifikatori bolesti prikazani su u *Tabeli 25*.

Ključni elementi za dijagnostiku za sve pacijente sa SI i KMP su prikazani u *Tabeli 26*.<sup>892,894,895,898,899</sup> Specifični

aspekti dijagnoze i lečenja sumirani su u *Tabelama 27-29*. Klinička istorija, laboratorijski testovi i imidžing metode su prva linija ispitivanja. Ehokardiografija je centralna za dijagnozu i nadziranje HKMP, DKMP i AKMP. MR srca obezbeđuje mnogo detaljnije morfološke i prognostičke informacije i treba da se obavi na samom početku. Prevalenca genskih mutacija može da varira prema morfološkom fenotipu ili skrivenom stečenom uzroku. Genske mutacije pojavljuju se u do 40% u DKMP, 60% u HKMP i u 15% izazvanih hemoterapijom, alkoholnih ili peripartalnih kardiomiopatija.<sup>895,898,900-905</sup> Prevalenca genetskih mutacija je preko 10% u ne-familijarnim DKMP.<sup>898,906</sup> Prolanaženje patogenetke genetičke varijante u pacijenata sa KMP omogućuje bolju predikciju ishoda bolesti i progresiju, može doprineti indikacijama za ugradnje uređaja i dati informacije za genetičko savetovanje za porodice. Endomiokardna biopsija (EMB) sa imunohistohemijskom kvantifikacijom inflamiranih ćelija ostaje zlatni standard za identifikaciju srčane inflamacije. Može da potvrdi dijagnozu autoimune bolesti u pacijenata sa DKMP i suspektnim miokarditisom džinovskih ćelija, eozinofilnim miokarditisom, vaskulitisom i sarkoidozom.<sup>893,907</sup> Takođe može da pomogne za dijagnozu bolesti taloženja uključujući amloidozu ili Fabrijevu bolest, ako snimanja ili genetički testovi ne obezbede definitivnu dijagnoszu (videti takođe odeljak 14.6). EMB može takođe da se razmatra u HKMP ako genetički ili stečeni uzroci ne mogu da budu identifikovani. Rizike i benefite od EMB treba proceniti i ova procedura treba da bude rezervisana za specifične situacije gde rezultati biopsije mogu da utiču na lečenje.

#### 14.2.2 Lečenje

Trenutni farmakološki tretmani SI u pacijenata sa DKMP, HKMP ili AKMP ne razlikuju se od generalnog zbrinjavanja SI, osim za jedinstvene aspekte prikazane u *Tabelama 27-29*. Pilot, randomizovana studija TRED-HF, istraživala je mogućnost ukidanja medicinskog lečenja za pacijente sa neishemijskom DKMP koji su imali delimičan do potpuni oporavak LK EF (>40%). Ipak, relaps DKMP unutar 6 meseci viđen je kod 44% pacijenata i nađeno je i brzo remodelovanje LK sa ranim promenama tkiva i funkcionalnosti, čak i među pacijentima kod kojih nije bilo relapsa.<sup>271,908</sup>

U fazi 3 randomizovane, duplo slepe, placebo-kontrolišane studije (EXPLORER-HCM), lečenje sa mavakamtenom popravilo je kapacitet vežbanja, obstrukciju LVOT, NYHA funkcionalnu klasu i zdravstveni status u pacijenata sa HKMP. Ovo nudi mogućnost za terapiju specifičnu za bolest u naslednim kardiomiopatijama.<sup>909</sup> Implantacija ICD treba da se razmotri kod pacijenata sa DKMP, HKMP ili AKMP (videti odeljak 6).<sup>895,910-912</sup> Jačina indikacije varira prema kliničkim faktorima rizika za idne nadnu srčanu smrt sa višim prioritetom datim onim pacijentima sa značajnim kasnim povećanje gadolinijuma (LGE) na MR srca, kod mlađih ili sa specifičnim familijarnim/genetičkim fenotipom (*Tabele 27-29*). Modeli rizika za predviđanje benefita od ICD bili su primenjeni na pacijente uključene u DANISH studiju i mogu da pomognu za indikacije za implantaciju ICD u DKMP.<sup>166,913</sup> Lečenje HKMP i AKMP, uključujući indikacije za ICD, detaljno su objašnjeni u prethodnim dokumentima.<sup>895,896,899,912,914,915</sup>

### 14.3 Nekompaktna leva komora

NLK je veoma retka urođena kardiomiopatija koja se karakteriše sa endomiokardnim trabekulama koje se povećavaju brojčano i u prominiranju. U većini slučajeva, uključujući i kada je stanje uzrokovano mutacijom MYH7 ili MYBPC3 gena, NLK se nasleđuje autozomno-dominantnim putem.<sup>644,937,938</sup> Jasno preklapanje postoji u porodicama sa DKMP i HKMP fenotipovima. Često se osobe koje imaju NLK pronalaze u porodicama gde su drugi srodnici pogođeni sa tipičnom HKMP ili DKMP. Zbog toga, NLK se ne tretira kao zasebna bolest, već kao odvojena retka prezentacija genetičke podložnosti bilo za HKMP ili za DKMP.<sup>93</sup>

### 14.4 Atrijalna bolest

#### 14.4.1 Definicija

Atrijalna bolest, koja se takođe naziva i atrijalna insuficijencija ili miopatija, može da se definiše kao kompleks subkliničke strukture, elektrofizioloških i funkcionalnih promena koje utiču na pretkomoru sa potencijalnom da proizvedu kliničke posledice.<sup>606,940,941</sup> Smatra se da atrijalna bolest povezuje patofiziologiju SI, pogotovo HFpEF, sa AF, s obzirom da često koegzistiraju, blisko su povezane i dele iste faktore rizika.<sup>606,685,942,943</sup>

**Tabela 26.** Inicijalna dijagnostička procena kod pacijenata sa suspektnom kardiomiopatijom

<b>Istorija</b> uključujući detaljna pitanja o bilo kojoj sistemske bolesti, toksičnim agensima (hemoterapija, alkohol, lekovi) i porodična istorija kardioloških i neuromuskularnih bolesti ili iznenadne smrti kod mlađih članova porodice (<50 godina).
<b>Laboratorijski nalazi</b> uključujući srčane i mišićne enzyme, funkciju jetre i bubrega, hemoglobin, broj leukocita (uključujući leukocitarnu formulu radi otkrivanja eozinofilije), natriuretski peptide, testovi funkcije tireoidee, nivo gvožđa i marker sistemske autoimune bolesti (hsCRP, antinuklearna antitela, rastvorljivi IL-2 receptor)
<b>Standardni 12-kanalni EKG i ehokardiografija</b> za otkrivanje aritmija i procenu srčane strukture i funkcionisanja i istovremenih anomalija.
<b>Invazivna koronarna angiografija ili CTCA</b> da se isključi značajna KAB u pacijenata sa srčanom disfunkcijom.
<b>MR srca</b> sa T1 i T2 sekvencioniranjem i LGE za vizualizovanje strukturalnih promena, deponovanja, infiltracija, inflamacija, fibroze i ožiljaka
<b>Genetičko savetovanje i genetičko testiranje</b> treba uraditi zavisno od godina, porodične istorije, srčanog fenotipa.
<b>24 ili 48-časovni ambulatorni EKG monitoring</b> za otkrivanje atrijalnih i ventrikularnih aritmija.

KAB = koronarna arterijska bolest, MR = magnetna rezonanca, CTCA = kompjuterizovana tomografija koronarna angiografija, EKG = elektrokardiogram, hsCRP = visoko senzitivni C-reaktivni protein, IL-2 = interleukin-2

**Tabela 27.** Dilatativna kardiomiopatija ili hipokinetska ne-dilatativna kardiomiopatija: specifični aspekti dijagnostike i tretmana**Dijagnostički kriterijumi i definicije** <sup>894,895</sup>

DKMP: dilatacija LK i sistolna disfunkcija u odsustvu poznatog abnormalnog punjenja komore i KAB.

HNKMP: globalna sistolna disfunkcija LK ili biventrikularno (LKEF <45%) bez dilatacije u odsustvu poznatog abnormalnog punjenja komore i KAB.

DKMP i HNKMP mogu se smatrati "familijarnim" ako dva ili više rođaka prvo i drugo koleno imaju DKMP ili HNKMP ili ako je rođaku u prvom kolenu autopsijom dokazana DKMP i iznenadna smrt sa <50 godina starosti.

**Genetičko savetovanje i testiranje** <sup>892,894,898,916</sup>

**Indikacija:** Radi se kod svih pacijenata sa dijagnozama DKMP ili HNKMP i svim odraslim članovima njihove najbliže porodice sa DKMP ili HNKMP i sa definitivnom mutacijom koja uzrokuje bolest, bez obzira na njihov fenotip, u nameri da se identifikuju genetski pogođene osobe u prekliničkoj fazi.

**Cilj:** Najbliži srodnici pacijenata treba da imaju ponavljajuću evaluaciju na svakih 5 godina ili kraće kada su mlađi <50 godina ili su nađene ne-dijagnostičke abnormalnosti.

**Ciljevi:** Može da identifikuje pacijente sa DKMP ili HNKMP u najvišem riziku od aritmija i/ili one koji zaslužuju druge specifične tretmane.

Rana identifikacija asimptomatskih srodnika može dovesti do rano započetog lečenja i prevencije progresije u SI i odgovarajućeg genetičkog savetovanja.

**Minimalni set gena\*:** TTN, LMNA, MHC, TNNT, troponin-C, MYPC, RBM20, PLN, alfa jedinice natrijumovih kanala, BAG3, aktin alfa srčani mišić, neksilin, tropomiozin-1, vinculin.

Upotreba dodatnog sekvenciranja za analize veoma velikog panela gena može da se razmotri kada postoji jasna familijarna istorija ili strukturalni fenotip, po mogućnosti kombinovan sa razdvajanjem porodice.

**Endomiokardna biopsija** <sup>97,907,917-919</sup>

**Indikacija:** Kod suspektnih fenotipova koji zahtevaju specijalni tretman (npr. miokarditis džinovskih ćelija, eozinofilni miokarditis, sarkoidoza, vasculitis, SLE, druga sistemska autoimuna infalamatorna stanja ili bolesti skladištenja).

**Broj uzoraka:** Minimum 5, a po mogućnosti 7 uzoraka: 3 za patologiju, 2 za infekciju (DNK, PCR) i 2 za RNK viruse/virusne replikacije.

**Etiologija:** Potraga za zajedničkim kardiotropnim virusima (parvovirus B19, HHV4, HHV6, enterovirusi, adenovirus i koksaki) uz pomoć kvantitativnog rtPCR.

Virusna mRNK za aktivne virusne replikacije, ako je potrebno, mora biti procenjena.

Dalje procenjivanje ako je indikovano: CMV, HIV, Borrelia burgdorferi (Lajmska bolest), Coxiella burneti (Q-groznica), Trypanosoma cruzi (Šagasova bolest) i SARS-CoV-2.

**Imunohistohemija:** Kvantifikacija CD3-, CD4-, CD8- ili CD45- bojeni limfociti i CD68 makrofagi po mm<sup>2</sup>; anti-HLA-DR.

**Histologija:** Hematoksilin i eozinsko bojenje, procena fibroze sa Masson's Trichrome i Picrosirius Red, otkrivanje fibrila amiloida sa Congo Red.

**Terapijske opcije** <sup>895,917</sup>

SI tretman za HFrEF (videti odeljak 5 i 6)

**LMNA, RBM20, PLN i FLN mutacije.** Veći je rizik od naprasne srčane smrti; treba razmotriti rane indikacije za primarnu prevenciju ICD implantacijom (vođeno faktorima rizika kao što je već detaljisano).<sup>920</sup>

**TTN mutacija.** Viši rizik od reverznog remodelovanja LK (u do 70%), ali postoji veći rizik od atrijalnih i ventrikularnih tahiaritmija.

**Lajmska bolest (Borrelia).** Lečenje sa doksiciklinom.

**Šagasova bolest (Trypanosoma cruzi).** Specifično lečenje po trenutnim preporukama.<sup>921,922</sup>

**Autoimuno/inflamacije.** Razmotriti imunosupresivnu terapiju u miokarditisu džinovskih ćelija, eozinofilnom miokarditisu, sarkoidozi ili vaskulitisu i u visoko selektovanim pacijentima sa povećanom srčanom inflamacijom nepoznatog porekla baziranu na multidisciplinarnom savetovanju (kardiologija i imunologija).

BAG3 = Bcl2-udruženi atanogeni 3; KAB = koronarna arterijska bolest; MR = magnetna rezonanca; CMV = citomegalovirus; DKMP = dilatativna kardiomiopatija; DNK = deoksiribonukleinska kiselina; EKG = elektrokardiogram; FLN = filamin; SI = srčana insuficijencija; HFrEF = srčana insuficijencija redukovane ejeckione frakcije; HHV = humani herpes virus; HIV = virus humane imunodeficijencije; HLA-DR = humani leukocit antigen-DR izotipe; HNKMP = hipokinetska nedilatativna kardiomiopatija; ICD = implantabilni kardioverter-defibrilator; LMNA = lamin A/C; LK = leva komora; LKEF = ejeckiona frakcija leve komore; MHC = miozinski teški lanac; MYPC = miozin-vezujući protein C; mRNA = mesindžer ribonukleinska kiselina; NSVT = non-sustained ventrikularna tahikardija; PCR = polimeraza lančana reakcija; PLN = fosfolamban; RBM20 = ribonukleinska kiselina vezujući motif 20; RNA = ribonukleinska kiselina; rtPCR = reverzna transkriptaza polimeraza lančana reakcija; SARS-CoV-2 = ozbiljan akutni respiratorni sindrom koronavirus 2; SLE = sitemski lupus eritematozus; TNNT = troponin-T; TTN = titin. \*Ova lista gena nije konačna i menjaće se tokom vremena, uz porast znanja o patogenosti. Kontaktirajte genetički odsek da bi saznali koje jezgro gena oni koriste. <sup>9</sup>Faktori rizika u pacijenata sa potvrđenom LMNA mutacijom: NSVT tokom ambulatornog EKG monitoringa, LKEF <45% pri prvoj evaluaciji, muški pol i ne-misens mutacije (inercije, delecije, skraćivanja ili mutacije koje utiču na spajanje).



**Tabela 28.** Hipertrofična kardiomiopatija: specifični aspekti dijagnostike i tretmana

<b>Definicija</b> <sup>895,896,923</sup>
Debljina zida >14 mm u jednom ili više segmenata miokarda LK koji ne mogu dovoljno da se objasne samo sa abnormalnim punjenjem komore. LVOTO ≥30 mmHg u mirovanju ili naporu, asimetrična hipertrofija ili povećana LGE u nejednakim središnjim delovima zida u većini hipertrofičnih segmenata dalje sugeriraju prisustvo HKMP. Može da se smatra familijarnom kada se pronađu dva ili više rođaka prvog i drugog stepena srodstva sa HKMP ili prvog stepena srodstva kod kojih je na autopsiji dokazana HKMP uz nasprasnu srčanu smrt i koji su imali <50 godina života.
<b>Diferencijalna dijagnoza</b>
Može biti teško da se postavi sa pojavom fiziološke hipertrofije indukovane intenzivnim sportskim treningom, ozbiljnom hipertenzijom ili aortnom stenozom i sa izolovanom septalnom hipertrofijom. Razmotriti da li se radi o genetičkoj HKMP ako je stepen hipertrofije LK u disproporciji sa stečenim uzročnicima. Razmotriti amiloidozu kao uzrok kada se registruje povećano zadebljanje interatrijalnog septuma, AV valvula i/ili slobodnog zida desne komore (videte odeljak 14.6).
<b>Genetičko savetovanje i testiranje</b>
<b>Indikacija:</b> Mora se ponuditi svim pacijentima sa dijagnozom HKMP da se dijagnostifikuje mogući skriveni genetički uzrok kao i svim odraslim rođacima prvog stepena srodstva sa HKMP i sa definisanom mutacijom koja izaziva bolest, bez obzira na njihov fenotip, u cilju identifikacije genetički pogođenih pojedinaca u predkliničkoj fazi. Klinička evaluacija, EKG i ehokardiografija, moraju biti urađeni kod rođaka prvog stepena srodstva koji imaju iste definisane mutacije koje uzrokuju bolest ka oi kod indeksnog pacijenta. Kada kod indeksnog pacijenta nisu definisane genetske mutacije ili genetički testovi nisu obavljani, treba razmotriti kliničku evaluaciju sa EKG-om i ehokardiografijom kod odraslih rođaka prvog stepena srodstva i to ponavljati na svakih 2-5 godina ili manje ako su prisutne nedefinisane abnormalnosti. <b>Minimalni set gena<sup>a</sup></b> (sarkomerna mutacija gena u do 60% slučajeva): TTN, LMNA, MHC, TNNT, Troponin-C, MYPC, RBM20, PLN, alfa jedinice natrijumovih kanala, BAG3, aktin alfa srčani mišić, neksilin, tropomiozin-1, vinculin. <sup>898, 924-926</sup> Upotreba dodatnog sekvenciranja za analize veoma velikog panela gena može da se razmotri kada postoji jasna familijarna istorija ili strukturalni fenotip, po mogućnosti kombinovan sa razdvajanjem porodice. <b>Specijalni uslovi.</b> Muskularna slabost: razmotriti mitohondrijalne X-povezane mutacije, poremećaje skladištenja glikogena, FHLL mutacije, Fridrajhova ataksija - Sindromska stanja (kognitivna, stanja pogoršanja vida, spušten kapak): razmotriti mitohondrijalne X-povezane mutacije, Nunan sindrom, Danonovu bolest. Fleke u vidu mrlja od bele kafe (lentigo): razmotriti Leopard/Nunan sindrom
<b>Endomiokardna biopsija</b>
<b>Indikacije:</b> Može da se razmotri kada su početne kliničke procene sugerisale srčanu inflamaciju ili bolest skladištenja a što ne može da se dijagnostifikuje na drugi način <sup>896</sup> (videti takođe odeljak 14.6).
<b>Terapijske opcije</b> <sup>895,896,923</sup>
Sa LVOTO Izbegavati hipovolemiju (dehidrataciju), arterijske i venske dilatatore (nitrati i inhibitori fosfodiesteraze tip 5) i digoksin. Korišćenje nevazodilatativnog beta-blokatora ili korišćenje verapamila ako se beta-blokatori ne tolerišu ili su bez efekta. Mala doza diuretika petlje ili tiazidnih diuretika mora da se koristi sa oprezom za poboljšanje dispneje udružene sa LVOTO, ali izbegavajući hipovolemiju. Invazivni tretmani (redukcija septuma alkoholom ablacijom ili miomektomijom) u iskusnim centrima, može da se razmotri u onih pacijenata sa LVOT ≥50 mmHg u odmoru ili pri maksimalnoj provokaciji i/ili kod onih koji ostaju simptomatski (NYHA klasa III ili IV, sinkope) uprkos OMT. Novi lekovi ili uređaji mogu da se razmotre kada postanu dostupni. <sup>909,927</sup>
<b>Simptomatski bez LVOTO</b>
Oprezna upotreba malih doza diuretika petlje ili tiazidnih diuretika izbegavajući hipovolemiju. Verapamil/diltiazem ukoliko postoji LKEF >50% ako se beta-blokatori ne tolerišu ili su bez efekta
<b>Indikacije za ICD</b>
Bazirane su od modela rizika za iznenadnu srčanu smrt. <sup>928-930</sup> Razmotriti implantaciju ICD ako postoji: - Porodična istorija naprasne srčane smrti u jednog ili više najbližih srodnika ispod 40 godina starosti ili iznenadna srčana smrt u najbližih srodnika sa HKMP u bilo kojim godinama; - NSVT; - Neobjašnjiva sinkopa. <sup>931</sup>
<b>Fabrijeva bolest</b>
Terpija zamene enzima (deficijencija alfa-galaktozidaze A). <sup>895</sup>
<b>Amiloidoza.</b> Videti odeljak 14.6 i <i>Figuru 21.</i>

AV= atrio-ventrikularni; BAG3 = Bcl2-udruženi atanogen 3; EKG = elektrokardiogram; HKMP = hipertrofična kardiomiopatija; ICD = implantabilni kardioverter-defibrilator; LGE = kasno uvećanje gandolinijuma; LMNA = lamin A/C; LK = leva komora; LKEF= ejekciona frakcija leve komore; LVOT= izlazni trakt leve komore; LVOTO = obstrukcija izlaznog trakta leve komore; MHC = miozinski teški lanac; MYPC = miozin-vezujući protein C; NSVT = non-sustained ventrikularna tahikardija; NYHA = New York Heart Asocijacija; OMT = optimalna medikamentna terapija; PLN= fosfolamban; RBM20 = ribonukleinska kiselina vezujuća motif 20; DK = desna komora; TNNT = troponin-T; TTN = titin. <sup>a</sup>Ova lista gena nije konačna i menjaće se tokom vremena, uz porast znanja o patogenosti. Kontaktirajte genetički odeljak da bi saznali koje jezgro gena oni koriste.

**Tabela 29.** Aritmogena kardiomiopatija: specifični aspekti dijagnostike i tretmana<sup>912,915,932</sup>

<b>Definicija</b>
Nasledna bolest srčanog mišića koja se karakteriše fibro-masnom zamenom miokarda DK što može da se ponaša kao supstrat za ventrikularne aritmije, neobjašnjive sinkope i/ili iznenadne srčane smrti. Umešanost LK i sistolna disfunkcija javljaju se u > 30% pacijenata sa AKMP, te se stoga njen fenotip može preklapati sa onim za DKMP.
<b>Dijagnoza</b> <sup>933</sup>
Bazira se na evaluaciji kombinacije genetskih faktora (pretežno autodominantne dezmozomalske mutacije), dokumentovanja ventrikularnih aritmija i imidžing kriterijumima (ehokardiografija i MRI) displazije DK sa fibrolipidnom zamenom koja jeste ili nije potvrđena EMB. Specifične EKG abnormalnosti mogu biti prisutne ili odsutne.
<b>Genetičko savetovanje/testiranje</b> <sup>898,912</sup>
<b>Indikacija:</b> Mora se ponuditi svim pacijentima sa suspektom dijagnozom AKMP kao i svim prvostepenim odraslim rođacima sa AKMP i mutacijom koja izaziva bolest, uprkos njihovom fenotipu, bez obzira na njihov fenotip, u cilju identifikacije genetički pogođenih pojedinaca u predkliničkoj fazi. Porodični genetički skrining takođe može biti indikovani u svrhe procene rizika od aritmija. Klinička evaluacija, EKG, ehokardiografija i mogući MR srca, moraju biti urađeni kod rođaka prvog stepena srodstva koji imaju iste definisane mutacije koje uzrokuju bolest kao i kod indeksnog pacijenta. Kada kod indeksnog pacijenta nisu definisane genetske mutacije ili genetički testovi nisu obavljani, treba razmotriti kliničku evaluaciju sa EKG-om i ehokardiografijom kod odraslih rođaka prvog stepena srodstva i to ponavljati na svakih 2-5 godina ili manje ako su prisutne nedefinisane abnormalnosti.
<b>Minimalni set gena:</b> Dezmozomalni, uglavnom sa izolovanom uključenošću DK: plakoglobin, DSP, PKP2, DSG2 i DSC2 <sup>a</sup> Sa <b>čestom</b> uključenošću LK/DKMP: DSP, FLNC, SCN5A, TMEM43, FLN, LDB3, desmin, $\alpha$ -aktinin, BAG3, NKX2-5, RBM20, SCN5A, KCNQ1, KCNH2, TRPM4 ili pogotovo PLN varijante. U blagoj LK hipertrofiji: razmotriti TNNT varijante. Kožne abnormalnosti, hiperkeratoze dlanova i stopala: razmotriti retke recesivne mutacije koje vode do Carvajal sindroma i Naxos bolesti. Plakoglobin JUP. Sa MR prezentacijom miokarditisa uz AKMP: razmotriti varijante DSP gena. <sup>934,935</sup>
<b>Endomiokardna biopsija</b>
Treba da bude rezervisana za visoko selektovane slučajeve kada su sporvedene sve neinvazivne studije. Fibrolipidna zamena saili bez zamene tipa fibroze karakteristični su nalazi kod septalne biopsije DK. EMB ima nisku senzitivnost za dijagnozu AKMP u slučajevima fokalne distribucije.
<b>Terapijske opcije</b>
Si lečenje za HFrEF (videte odeljak 5 i 6). Takmičarske sportove treba izbegavati i ograničiti aktivnosti na rekreativne aktivnosti. U pacijenata sa ventrikularnim aritmijama: beta-blokatori moraju da se titriraju do maksimalno tolerisane doze kao prva linija terapije. Amiodaron može da se razmotri kao dodatak beta-blokatoru ili ako je beta-blokator kontraindikovani ili se ne toleriše; ICD implantacija je indikovana ukoliko postoji istorija prekinute naprasne srčane smrti ili pojave dugotrajne i/ili hemodinamski loše tolerisane ventrikularne tahikardije. <sup>910-912</sup> U pacijenata bez ventrikularnih aritmija: ICD može da se razmotri (videte odeljak 6.1) čak i u pacijenata sa LMNA ili FLNC genskim mutacijama i LKEF <45%. <sup>912</sup>

AC = aritmogena kardiomiopatija; BAG3 = Bcl2-udružen atanogen 3; MR = magnetna rezonanca; DKMP = dilatativna kardiomiopatija; DSC2 = desmokolli 2; DSG2 = desmoglein 2; DSP = desmoplakin; EKG = elektrokardiogram; EMB = endomiokardna biopsija; FLN = filamin; FLNC = filamin C; SI = srčana insuficijencija; HFrEF = srčana insuficijencija redukovane ejekcione frakcije; ICD = implantabilni kardioverter-defibrilator; JUP = spojnički plakoglobin; KCNH2 = kalijumovi voltažni kanali subfamilije H član 2; KCNQ1 = kalijumovi voltažni kanali subfamilije Q član 1; LDB3 = LIM domen vezivanja 3; LMNA = lamin A/C; LK = leva komora; LKEF = ejekciona frakcija leve komore; MRI = magnetna rezonanca; NKX2-5 = NK2 vezujući transkriptivni faktor, locus 5; PLN = fosfolamban; PKP2 = plakophilin 2; RBM20 = ribonukleinska kiselina vezujući motif 20; DK = desna komora; SCN5A = natrijum kanal alfa podjedinica 5; TMEM43 = transmembranski protein 43; TNNT = troponin-T; TRPM4 = prolazni receptorski potencijalski katjonski kanal subfamilija M član 4.

#### 14.4.2 Dijagnoza

Pretkomorska veličina i funkcija mogu da budu evaluirane sa multimodalnim imidžingom uključujući dvodimenzionalnu i trodimenzionalnu ehokardiografiju, miokardnu deformaciju, kompjuterizovanu tomografiju (CT) i MR srca.<sup>944</sup>

Srčani biomarkeri, uključujući visoko-senzitivne tropone i natriuretske peptide (NP), mogu da procene patofiziološke aspekte atrijalne bolesti.<sup>945-947</sup> Povišen nivo

NP u AF može takođe biti indikator skrivene atrijalne bolesti.<sup>942,948</sup> Obimna karakterizacija atrijalne bolesti koja bi kombinovala klinička, imidžing, biohemijska i molekularna svojstva ipak još uvek nedostaje.

#### 14.4.3 Zbrinjavanje

Atrijalna bolest je novonastali cilj za terapiju u prevenciji AD, sistemskog tromboembolizma i možda HFpEF.<sup>949</sup>

**Tabela 30.** Etiologija za razmatranje okidača akutnog miokarditisa<sup>917</sup>

Infekcije	
Virusne	Parvovirus B19, humani herpes virus-6, Epstein- Barr virus, enterovirusi, (coxsackievirus, adenovirus), CMV, HIV, SARS-CoV-2
Druge	<i>Borrelia</i> , <i>Coxiella burnetii</i> (Q-groznica)
Sistemske bolesti	
Auto-imune i druge	Sarkoidoza, miokarditis džinovskih ćelija, eozinofilni miokarditis, SLE, ANCA-pozitivni vaskulitis, reumatoidni artritis, bilo koja druga autoimuna bolest
Toksini	
Lekovi	Inhibitori proteinskih kontrolnih tačaka imuniteta, antraciklini, klozapin, adrenergički lekovi, 5-fluorouracil
Drugi agensi	Alkohol, amfetamini, kokain

ANCA = antineutrofilna citoplazmatska At; CMV = citomegalovirus; SARS-CoV-2 = ozbiljni akutni respiratorni sindrom koronavirus 2; SLE=sistemska lupus eritematosus

**Tabela 31.** Dijagnostički postupci kod suspektnog akutnog miokarditisa

Definicija suspektnog akutnog miokarditisa			
Klinička prezentacija + ≥1 pozitivan obavezni dijagnostički test (po mogućnosti MR srca) u odsustvu značajne koronarne bolesti, valvularne bolesti ili urođene srčane mane ili drugog uzroka.			
Klinička prezentacija		Senzitivnost	Specifičnost
Akutni/novonastali bol u grudima, dispneja, znaci leve i/ili desne SI, i/ili neobjašnjive aritmije ili prekinute iznenadne srčane smrti.		Niska	Niska
Obavezni dijagnostički testovi			
EKG	Nove i dinamične ST-T abnormalnosti, uključujući pseudoinfarktne ST elevaciju, atrijalnu ili ventrikularnu aritmiju, AV blokove, abnormalnosti QRS segmenta.	Visoka	Niska
Laboratorijski testovi	Povišeni troponin isa dinamičkim promenama konzistentni sa miokardnom nekrozom. Standardni testovi uključujući brojanje belih krvnih zrnaca da bi se isključila eozinofilija. <sup>919,954</sup>	Umerena	Niska
Ehokardiografija	Nove strukturne ili funkcionalne abnormalnosti, abnormalnosti u segmentnoj kinetici zidova ili globalna ventrikularna disfunkcija bez ventrikularne dilatacije ili sa, generalno, blagom dilatacijom, povećanje debljine zida usled miokardnog edema, perikardna efuzija, trombovi unutar srca neobjašnjivi drugim stanjima (npr. KAB, AKS ili valvularne bolesti srca).	Visoka	Niska
MR srca	Edem, detektovana inflamacija i fibroza, kvantifikacija i lokalizacija preko T1 i T2 mapiranja, procena ekstracelularnog volumena i LGE (videte <i>Tabelu 33</i> ) <sup>955,956</sup>	Visoka	Umerena
Dodatni dijagnostički testovi			
Koronarna angiografija ili CT koronarna angiografija	Isključuje značajnu KAB ili AKS u klinički suspektnom miokarditisu.	Visoka	Visoka
Endomiokardna biopsija	Za dijagnoszu i indikaciju za specifične tretmane (videte <i>Tabelu 32</i> ).	Intermedijarna	Visoka
PET srca	Može biti koristan kod pacijenata koji ne mogu na CT srca il isa suspektnim sistemskim autoimunim bolestima ili sarkoidozom srca. <sup>919,957</sup>	Niska	Niska
Dodatni laboratorijski testovi	Skeletno mišićni enzimi, funkcija jetre i bubrega, natriuretski peptidi, testovi funkcije tireoidee, status gvožđa, marker sistemskih autoimunih bolesti. CRP je povećan u 80-90% pacijenata. <sup>919,954</sup>	Niska	Niska
	PCR testiranje na uobičajene kardiotropne viruse. Može da otkrije sistemsku infekciju, ali ne dokazuje infekciju srca i ne može da zameni analizu genoma virusa na EMB uzrocima. <sup>917</sup> Cirkulišuća IgG antitela kardiotropnih virusa su uobičajena u odsustvu virusnog miokarditisa. Vrlo limitirana dijagnostička korist. <sup>917,918</sup> Specifični testovi za SARS-CoV-2, <i>Borrelia</i> , HIV ili CMV ukoliko postoji klinička sumnja.	Intermedijarna	Niska
		Niska	Niska

AKS = akutni koronarni sindrom; AV = atrio-ventrikularno; KAB = koronarna arterijska bolest; MR = magnetna rezonanca; CMV = citomegalovirus; CRP = C-reaktivni protein; CT = computerizovana tomografija; EKG = elektrokardiogram; EMB = endomiokardna biopsija; SI = srčana insuficijencija; HIV = humani virus imunodeficijencije; IgG = imunoglobulin G; LGE = kasno povećanje gadolinijuma; PCR = polimeraza lančana reakcija; PET = pozitronska emisiona tomografija; QRS = Q, R i S talasi; SARS-CoV-2 = ozbiljan akutni respiratorni sindrom koronavirus 2; ST = ST segment elektrokardiograma; ST-T = ST segment i T talas elektrokardiograma.

Kako izgleda da je atrijalna bolest rezultat ukrštanja zajedničkih faktora rizika i komorbiditetampredisponirajućih i za AF i za HF, dijabetes melitus, hipertenzija, gojaznost, pušenje i fizička neaktivnost mogu biti od najvišeg značaja za njen razvoj.<sup>7,950</sup> Efikasno zbrinjavanje SI i AF (videti odeljak 12.1.1) kao i lečenje mitralne regurgitacije (videti odeljak 12.3.3), takođe mogu biti za suprotstavljanje progresiji atrijalne bolesti

## 14.5 Miokarditis

### 14.5.1 Epidemiologija i dijagnoza

Procenjuje se da je incidenca akutnog miokarditisa 1.5 mliona slučajeva godišnje na globalnom nivou.<sup>951</sup> Doprinos miokarditisa kao uzroka SI varira od godina života i regija od približno 0.5% do 4.0%.<sup>918,952</sup>

Hronična inflamacija, dokazana sa EMB, može da se nađe u 9% do 30% odraslih pacijenata sa DKMP.<sup>918,953</sup> Najčešći potencijalni etiološki okidači akutnog miokarditisa u Evropi su prikazani u *Tabeli 30*.

Klinička prezentacija akutnog miokarditisa može da varira od blagih simptoma do kardiogenog šoka. Rad na dijagnozi akutnog miokarditisa u pacijenata sa SI je prikazan u *Tabeli 31* i *Figuri 20*. Specifični kriterijumi u vezi biopsija i MR srca su prikazani u *Tabelama 32* i *33*.

### 14.5.2 Lečenje

Hospitalizacija tokom barem 48 sati može biti korisna za pacijente sa akutnim miokarditisom i SI, posebno kada

su povišeni troponini i kada se na početku pojavlju srčana disfunkcija i/ili aritmije.

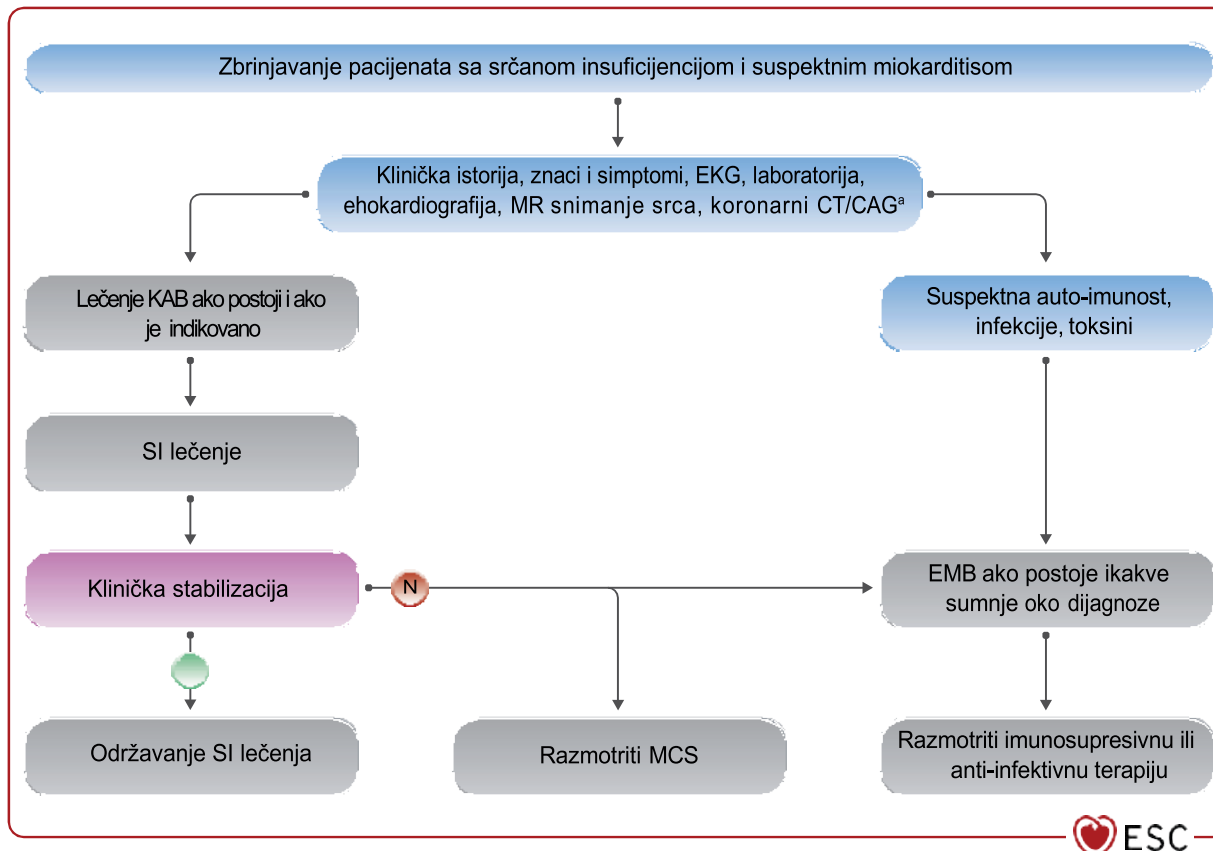
Uprkos nedostatku dokaza u specifičnostima kutnog miokarditisa, lečenje HFrEF se preporučuje ukoliko postoji sistolna disfunkcija LK. Imunosupresija je jedino indikovana u određenim slučajevima akutnog miokarditisa (*Tabela 34*). Jednom kada dođe do smanjivanja srčanih enzima, odsustva aritmija i stabilizovanja srčane sistolne disfunkcije, standardna terapija za SI treba da se nastavi još najmanje 6 meseci (videti takođe *Figuru 20*).

Imunosupresija je bila razmatrana za lečenje kod pacijenata sa hroničnom srčanom inflamacijom na EMB i bez dokaza o aktivnoj virusnoj infekciji.<sup>918,919</sup> Ovo je bilo udruženo sa poboljšanjem srčane funkcije u malim studijama sa boljim ishodima u retrospektivnoj opservacionoj studiji.<sup>953,963,964</sup> Potrebne su prospektivne studije sa starim i novijim imunosupresivnim/ imunomodulatornim lekovima. Trenutno traje placebo-kontrolisana studija koja testira efekte imunoapsorpcije sa i.v. imunoglobulinima na funkciju LK, a druge opcije za lečenje se takođe testiraju.<sup>919</sup>

## 14.6 Amiloidoza

### 14.6.1 Epidemiologija i dijagnoza

AK ili amiloidna kardiomiopatija je još uvek slabo dijagnostifikovani uzrok za SI.<sup>895,965,966</sup> Dve najviše prevalentne forme AK su lakih imunoglobulinskih lanaca (AL) i transtiretinska (ATTR) amiloidoza. ATTR uključuje



**Slika 20.** Zbrinjavanje pacijenata sa srčanom insuficijencijom i akutnim miokarditisom.

AKS = akutni koronarni sindrom; KAB = koronarna arterijska bolest; CAG = koronarni arterijski angiogram; MR = magnetna rezonanca; CT = kompjuterizovana tomografija; EKG = elektrokardiogram; EMB = endomiokardna biopsija; SI = srčana insuficijencija; MCS = mehaničkakirkuatorna potpora. <sup>a</sup>Za isključivanje KAB/AKS.

**Tabela 32.** Endomiokardna biopsija u pacijenata sa suspektnim miokarditisom

<p><b>Indikacije</b> (videti takođe odeljak 43).          Progresivna ili perzistentna ozbiljna srčana disfunkcija i/ili životno ugrožavajuća ventrikularna aritmija i/ili Mobitz tip 2 AV blok II stepena ili viši sa odsustvom kratkoročnog (&lt;1-2 nedelje) očekivanog odgovora na uobičajen medicinski tretman. Cilj je identifikovati etiologiju i indikovati specifični tretman (npr. miokarditis džinovskih ćelija, eozinofilni miokarditis, sarkoidoza srca, sistemska inflamatorna bolest.)<sup>97,98,917,918,958</sup></p>
<p><b>Broj i mesto uzoraka</b>          Minimum 5, a po mogućnosti 7 uzoraka, 3 za patologiju, 2 za infekciju (DNK, PCR) i 2 za RNK virusa/virusnih replikacija. Leva i /ili desna komora. Može se razmotriti uzrokovanje vođeno sa MR srca ili PET snimanjem.<sup>919</sup></p>
<p><b>Etiologija</b>          Genomska analiza virusa kvantitativnim PCR-om za obične kardiotropne viruse (parvovirus B19, HHV4, HHV6, enterovirusi, adenovirus i koksakivirus) sa rtPCR.          Virusna mRNK za aktivne virusne replikacije može biti procenjivana mada ima nisku senzitivnost.          Na indicacija, potraga za CMV, HIV, Borrelia, Coxiella burnetii (Q-groznic) i SARS-CoV-2.</p>
<p><b>Dijagnoza inflamacije</b>          Imunohistohemijska sa bojenjem za anti-CD3-, CD4-, CD8- ili CD45 antitela za limfocite i anti-CD68 antitela za makrofage i anti.HLA.DR antitela.<sup>907,917,918,959</sup></p>
<p><b>Terapijske indikacije</b>  <b>Imunosupresivna terapija</b> može biti indikovana bazirano na rezultatima EMB kao što je to u miokarditisu džinovskih ćelija i eozinofilnom miokarditisu i, moguće, takođe u sarkoidozi, vaskulitisu ili kod odabranih pacijenata sa povećanom srčanom inflamacijom nepoznatog porekla bazirano na multidisciplinarnom savetovanju.<sup>98,917-919,954</sup>  <b>Antibiotici:</b> Borrelia (Lajamska bolest).  <b>Antivirusna terapija:</b> HIV, CMV, HHV6 čeka na opterećenje i virusnu replikaciju (mRNK).</p>

MR = magnetna rezonanca; CMV = citomegalovirus; DNK = deoksiribonukleinska kiselina; EMB = endomiokardna biopsija; HHV = humani herpes virus; HIV = humani virus imuno-deficijencije; HLA-DR = humani leukocit antigen-DR izotip; mRNK = mesindžer ribonukleinska kiselina PCR = polimeraza lančana reakcija; PET = pozitron emisiona tomografija; RNK = ribonukleinska kiselina; rtPCR = reverzna transkriptaza polimeraza lančana reakcija; SARS-CoV-2 = ozbiljan akutni respiratorni sindrom koronavirus 2

**Tabela 33.** Endomiokardna biopsija u pacijenata sa suspektnim miokarditisom

<p><b>Indikacije</b>          Indikuje se na početku, u svih pacijenata sa kliničkom istorijom + EKG, povišen troponin ili ehokardiografske abnormalnosti i isključena ili malo verovatna KAB.          Ako je savetovana u okviru praćenja pacijenata sa perzistentnom disfunkcijom na ehokardiografiji, aritmijama ili EKG abnormalnostima.<sup>a</sup></p>
<p><b>Glavni rezultati</b>          Na početku: T1-ponderisane (inflamacija, povreda) i T2-ponderisane (edem) sekvence, extracelularni volume i LGE u okviru 2 nedelje od početka simptoma.<sup>956,960</sup>          Tokom praćenja: LGE da se proceni stepen ožiljavanja, T1 i T2 da se identifikuju perzistentne inflamacije.<sup>a</sup></p>
<p><b>Značaj dijagnostike</b>          Barem jedan kriterijum baziran na T2 (globalno ili regionalno povećanje miokardnog T2 relaksacionog vremena ili povećan intenzitet signal ana T-2 ponderisanim slikama), sa barem jednim T-1 baziranim kriterijumom (povećan miokardni T1, ekstracelularni volume ili LGE) u akutnoj fazi.          Čak i samo jedan (npr., T2-bazirani ili T1-bazirani) marker može podržati dijagnozu akutne inflamacije miokarda u odgovarajućem kliničkom scenariju, iako sa manje specifičnosti u akutnoj fazi.          Negativan T1/T2 sken ne isključuje tekući inflamatorni process u hroničnoj fazi.<sup>a</sup></p>

KAB = koronarna arterijska bolest; MR = magnetna rezonanca; EKG = elektrokardiogram; LGE = kasno povećanje gadolinijuma. <sup>a</sup>Potrebno je najmanje 3 meseca pre nego znakovi ili edem na MR srca (sekundarno do inflamacije u akutnoj fazi/na početku) nestanu. U 6.mesecu, T1 ili T2 znaci edema treba da nestanu ukoliko je inflamacija kompletno odsutna. Ipak, odsustvo T1 ili T2 edema ne isključuje hroničnu manju inflamaciju.

nenasledni tip (>90% slučajeva) i nasledni ili varijantni tip (<10% slučajeva). Procenjeno je da 6% do 16% svih pacijenata sa neobjašnjenom LK hipertrofijom ili HfPEF u hospitalizaciji ili ozbiljnom aortnom stenozom koji idu na zamenu valvule, starijih od 65 Godina, mogu imati wtTTR-CA.<sup>967-972</sup>

Dijagnoza i lečenje AK su u skorije vreme ponovo pregledane.<sup>973</sup> Starost >65 godina i SI zajedno sa debljinom zida LK >12 mm na ehokardiografiji su veliki kriterijumi

za sumnju na AK.<sup>973</sup> Kriterijumi za sumnju na AK kao i za potvrđivanje dijagnoze prikazani su u *Tabeli 35, Tabeli 25 Dodatka* i *Figuri 21*.<sup>973,974</sup> Metode snimanja srca i EMB ili ekstra srčana biopsija potrebni su za dijagnozu AL-CA u pacijenata sa abnormalnim hematološkim testovima (*Figura 21*). Tehnecijum-označena <sup>99m</sup>Tc-PYP ili DPD ili HMDP scintigrafija sa planarnim i SPECT snimanjem ima specifičnost i pozitivnu prediktivnu vrednost za TTR-CA do 100%.<sup>975</sup> Sa druge strane, MR srca ima senzitivnost i

specifičnost od 85% i 92%.<sup>966,976</sup> Nasledna forma treba da se isključi genetičkim testovima. EMB je zlatni standard za dijagnozu TTR-CA sa skoro 100% senzitivnosti i specifičnosti ukoliko je uzorak uzet sa >4 višestrukih lokacija i testiran za depozite amiloidnih depozita sa Congo crvenim bojenjem.<sup>966</sup>

Ipak, biopsija nije potrebna sa stepenom 2-3 pozitivnosti na scintigrafiji sa SPECT-om- (Figura 21).<sup>973</sup>

**14.6.2 Terapija amiloidoze i srčane insuficijencije**  
Održavanje euvolemije je centralno za lečenje ali i izazovno s obzirom na izrazito redukovani ventrikularni kapacitet.<sup>977</sup> Ako su prisutni simptomi SI, mogu da se daju diuretici petlje, po mogućnosti uz MRA, ali ortostatska hipotenzija može uzrokovati netoleranciju. Beta-blokatori, digitalis, ACEI, ARB ili ARNI mogu biti loše tolerisani zbog hipotenzije i njihovo mesto u lečenju AK je nejasno. Njihovo povlačenje iz lečenja često mora da se razmotri zbog hipotenzije i/ili bradikardije.<sup>973,974</sup> CCB terba izbegavati jer mogu da uzrokuju ozbiljnu hipotenziju i zamor ili da formiraju komplekse sa amiloidom.<sup>966</sup> Amiloidna infiltracija u zidove pretkomora vodi do atrijalne miopatije i elektromehaničke disocijacije sa visokim embolijskim rizikom. Pacijenti sa AK i istorijom AF treba da dobiju antikoagulatnu terapiju. Još uvek nema dokaza da podrže antikoagulaciju u pacijenata sa SR.<sup>7,978</sup> Amiodaron je prioritetan antiaritmijski lek.<sup>973</sup>

**Tabela 34.** Lečenje i praćenje u akutnom miokarditisu

SI terapija treba da se započne ukoliko je prisutna disfunkcija LK pri pojavljivanju bolesti i treba da se nastavi najmanje 6 meseci do kompletnog funkcionalnog oporavka (EF >50%).<sup>918,919</sup>

Imunosupresija tokom najmanje 6-12 meseci je potrebna u akutnom miokarditisu sa kliničkim ili EMB dokazima auto-imune bolesti, uključujući miokarditis džinovskih ćelija, vasculitis ili sarkoidozu.<sup>98,917-919,953,954,961</sup>

Rutinska imunosupresija se ne savetuje u akutnom miokarditisu bez klinički ili EMB okazima auto-imune bolesti.<sup>917</sup> Inicijalna empirijsko davanje i.v. kortikosteroida može se uzeti u razmatranje u slučajevima miokarditisa visoko suspektno posredovanog imunom bolešću pogotovo ako je komplikovan sa akutnom SI, malignim aritmijama i/ili visokim stepenom AV bloka.<sup>954,962</sup>

Intenzivne sportske aktivnosti treba da se izbegavaju dokle god postoje simptomi, dokle god su povećani srčani enzimi ili prisutne EKG/imidžing abnormalnosti i traju barem 6 meseci od potpunog oporavka.<sup>936</sup>

Potrebno je godišnje praćenje tokom barem 4 godine, sa EKG i ehokardiografijom s obzirom da akutni miokarditis može dovesti do DKMP u do 20% slučajeva.

AV = atrio-ventrikularni; DKMP = dilatativna kardiomiopatija; EKG = elektrokardiogram; EF = ejectiona frakcija; EMB = endomiokardna biopsija; SI = srčana insuficijencija; i.v. = intravenski; LK = leva komora.

Terapija AL-CA je bazirana na lečenju osnovnog hematološkog problema sa hemoterapijom ili autolognom transplantacijom matičnih ćelija.

**Tabela 35.** Upozorenja za većinu formi srčanih amiloidoza

Tip	Upozorenje	TTR	AL
<b>Srčani</b>	Polineuropatija	X	X
	Disautomija	X	X
	Modrice po koži		X
	Makroglosija		X
	Gluvoća	X	
	Sindrom bilateralnog karpalnog tunela	X	
	Ruptura tetive bicepsa	X	
	Lumbalna spinalna stenoza	X	
	Depoziti staklastog tela	X <sup>a</sup>	
	Porodična istorija	X <sup>a</sup>	
	Bubrežna insuficijencija		X
	Proteinurija		X
<b>Ekstrasrčani</b>	<b>Klinički</b>		
	Hipotenzija ili normotenzija ako je prethodno hipertenzija	X	X
	<b>EKG</b>		
	Slika EKG pseudo-infarkta	X	X
	Niska/snižena QRS voltaža do stepena LK debljine	X	X
	Bolest AV sprovođenja	X	X
	<b>Laboratorija</b>		
	Disproporcionalno povećan NT-proBNP do stepena SI	X	X
	Perzistirajući povišeni nivoi troponina	X	X
	<b>Ehokardiografija</b>		
	Granulomatozno zrnast miokard	X	X
	Povećana debljina zida desne komore	X	X
	Povećana devljina AV valvula	X	X
	Perikardna efuzija		
	Redukovan longitudinalni strein sa oskudnim apikalnim uzorkom		
	<b>MR srca</b>		
	Subendokardni LGE	X	X
Povišene native T1 vrednosti	X	X	
Povećan ekstracelularni volume	X	X	
Abnormalna gandolinijumska kinetika			

AL = imunoglobulin lakih lanaca; AV = atrio-ventrikularni; CA = srčana amiloidoza; MR = Magnetna rezonanca; EKG = elektrokardiogram; SI = srčana insuficijencija; LGE = kasno povećanje gadolinijuma; LK = leva komora; NT-proBNP = N-terminalni pro-B-tip natriuretski peptid; QRS = Q, R i S talasi; TTR = transtiretin. Modifikovana forma<sup>973</sup> Nasledna TTR-CA

TTR stabilizacija i redukcija njenih proizvoda jesu osnova za TTR-CA lečenje. Transplantacija jetre i/ili srca može da se razmatra samo u završnoj fazi bolesti familijarne TTR-CA. Tafamidis redukuje moratlitet od svih uzroka i KV hospitalizaciju u srčanjoj i nesrčanjoj biopsijom dokazanoj

naslednom i wtTTR-CA, uglavnom kod onih pacijenata sa NYHA klasom I i II na početku. Funkcionalno poboljšanje pojavljuje se unutar 6 meseci, dok je za pojavu opadanja mortaliteta potrebno skoro 2 godine.<sup>979,980</sup>

Intravenski patisiran, mali RNK posredujući molekul, ili subkutani inotersen, antisenski oligonukleotid protiv TTR, može da se razmotri u onih pacijenata sa kombinovanim hTTR-polineuropatijom i CA (Fugura 21).<sup>981,982</sup> Upotreba diflunizana van preporuka može da se razmotri u wtTTR-CA u kombinaciji sa inhibitorima protonske pumpe.<sup>983</sup>

## 14.7 Kardiomiopatije usled preopterećenja gvožđem

Preopterećenje gvožđem se javlja ili zbog genetički preodređenog povećanog intetisnalne apsorpcije gvožđa u kontekstu nasledne hemohromatoze (primarno preopterećenje gvožđem) ili zbog multiplih transfuzija krvi koje su potrebne za zbrinjavanje hematoloških stanja kao što je beta-talasemija (sekundarno preopterećenje gvožđem).<sup>984</sup> U preopterećivanju gvožđem, zasićen je kapacitet transferina za vezivanje gvožđa i gvožđe nevezano za transferin ulazi u kardiomiocite kroz L-tip kalcijumskih kanala, uzrokujući oksidativno miokardno oštećenje.<sup>985</sup> Dodatne komplikacije uzrokovane gvožđem, kao što su bolesti jetre i endokrine abnormalnosti, doprinose daljem srčanom pogoršanju.<sup>986,987</sup> Krajnji rezultat je razvijanje kardiomiopatije.

## Preporuke za lečenje transtiretinske amiloidoze-srčane amiloidoze

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Tafamidis se preporučuje u pacijenata sa genetski dokazanom hTTR-CA i NYHA klasom I ili II simptomima, za redukciju simptoma, KV hospitalizaciju i mortalitet. <sup>979</sup>	I	B
Tafamidis se preporučuje u pacijenata sa wtTTR-CA i NYHA klasom I ili II simptomima, za redukciju simptoma, KV hospitalizaciju i mortalitet. <sup>979</sup>	I	B

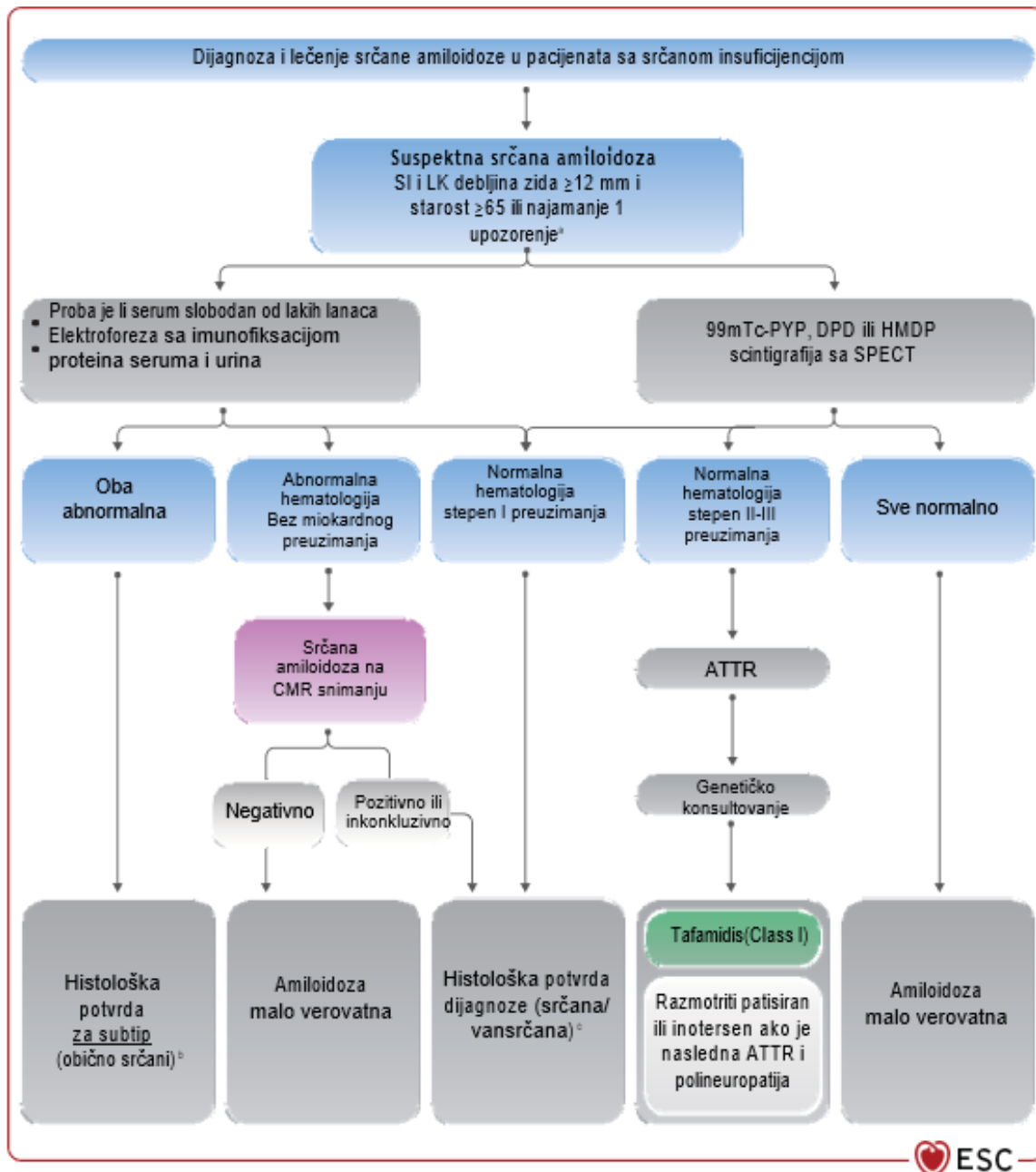
CA = srčana amiloidoza; CV = kardiovaskularno; hTTR = nasledni transtiretin; NYHA = Njujorško kardiološko Udruženje; wtTTR = nenasledni transtiretin. <sup>a</sup>Klasa preporuka. <sup>b</sup>Nivo dokaza.

usled preopterećenja gvožđem (IOCM), koja može da ima ili restriktivni ili dilatativni fenotip, prvobitni potencijalno evoluira u drugi oblik kako bolest napreduje. Depoziti gvožđa u miokardu mogu biti tačno procenjeni sa CMRT2\* tehnikom; T2\* vrednosti korelišu sa levostranom i desnostranom sistolnom funkcijom i predviđaju razvoj gvožđem uzrokovane SI ili aritmija.<sup>984</sup> Prevencija IOCM se uspešno dostiže sa helatorima gvožđa, uključujući deferoxamin, deferipron i deferasiroks, dok ustanovljena IOCM može biti kompletno reverzibilna primenom intenzivne i kombinovane terapije helatorima gvožđa.<sup>985</sup>

**Tabela 36.** Lečenje urođenih srčanih mana kod odraslih i srčane insuficijencije u specijalizovanim centrima

USMO pacijenti sa hroničnom SI treba da budu upućeni u specijalizovane centre.
Specifični vodiči za medicinsko lečenje hronične SI u USMO nedostaju i lekari treba da prate trenutne preporuke za lečenje SI. Ostaje nepoznato da li dugotrajna upotreba neurohumoralnih modulatora utiče na kliničke ishode i prognoze kod USMO.
Sakubitril/valsartan može sniziti morbiditet, <sup>991–993</sup> ipak, nikakve preporuke ne mogu biti napravljene u ovom momentu bazirano na retrospektivnim ili anegdotalnim prirodom ovih observacija.
Komorbidity u SI skao što su dijabetes, AF, CSA, deficit gvožđa i kaheksija treba da se tretiraju prema specifičnim preporukama predstavljenim u ovom dokumentu.
U biventrikularnoj cirkulaciji, pacijenti sa oslabljenim sistemom LK treba da budu tretirani sa konvencionalnom SI terapijom; ovo takođe može biti razmotreno kod simptomatskih pacijenata sa desnom komorom koja otkazuje
Diuretici se preporučuju da kontrolišu simptome zadržavanja tečnosti.
Lečenje simptomatskih pacijenata sa otkazivanjem jedne komore u Fontan cirkulaciji, ili u slučaju prezistentnog desno-levog šanta, treba uvek da bude započeto pažljivo, uračunavajući labilnu ravnotežu komorskog preloada i sistemskog afterloada.
CRT mogu biti terapeutska opcija u USMO pacijenata sa SI, ali dokazi u ovim specifičnim okolnostima i dalje nedostaju. Efikasnost CRT će zavisti od osnovnog strukturnog i funkcionalnog substrata, kao što je anatomija sistemskih komora (leva, desna, ili funkcionalno jedna), prisustvo i stepen strukturne sistemske AV valvularne regurgitacije, primarne bolesti miokarda ili ožiljaka, i tipa odlaganja električnog sprovođenja. <sup>988</sup>
Lečenje akutne SI u USMO pacijenata treba sporovoditi u ekspertskom centru sa odgovarajućim znanjem o inotropima, sa dostupnošću ekstrakorporalne membranske oksigenacije, i naprednih tehnika za premoščavanje. <sup>988,994</sup>
Preporučuje se pravovremena evaluacija za transplantaciju od strane stručnjaka za USMO SI pacijente u transplantacionom centru sa USMO ekspertizom.
Komorski pomažuci uređaji mogu prevesti pacijenta do transplantacije, ili u podgrupi pacijenata, mogu biti opcija krajnje terapije.

USMO = urođene srčane mane odraslih; AF = atrijalna fibrilacija; AV = atrio-ventrikularno; CRT = srčana resinhronizaciona terapija; CSA = centrana sleep apnea; SI = srčana insuficijencija; LK = leva komora.



**Slika 21.** Dijagnoza i lečenje srčane amiloidoze u pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Bazirano na.<sup>973</sup>

ATTR = transtiretin amiloidoza; CMR = magnetna rezonanca srca; DPD = 3,3-difosfono1,2-propanodikarboksilna kiselina; HF = srčana insuficijencija; HMDP = hidroskimethilen difosfonat; LV = leva komora; SPECT = jednofotonska emisijna kompjuterska tomografija; 99mTc-PYP = tehnećijum-obeležena <sup>99m</sup>Tc-pirofosfat. <sup>a</sup>Upozorenja su navedna u *Tabeli 35*. <sup>b</sup>Generalno zahteva endomiokardnu biopsiju za dijagnozu srčanog podtipa. <sup>c</sup>Zahteva biopsiju koja može biti srčana ili abdominalna.

## 14.8 Urođene srčane mane kod odraslih

Zbrinjavanje urođenih srčanih mana kod odraslih (USMO) detaljno je bilo recenzirano u skorašnjem ESC vodiču.<sup>988</sup> SI je čest problem koji pogađa 20-50% USMO populacije i važan uzrok smrtnosti.<sup>989</sup> Patofiziologija srčane disfunkcije u USMO često je drugačija od neurodegenitivnih (stečenih) srčanih bolesti, pogotovo u onih sa: sistemskom desnom komorom (DK), defektnom subpulmonarnom komorom, sa jednom komorom,<sup>988</sup> povrede vezane za hirurgiju, hronično preopterećenje pritiska/volumena u sistemskim i subpulmonarnim

komorama i oni sa hipertrofijom ili nekompaktnošću indukovane genskim mutacijama. Zbog toga generalizovanje trenutnih preporuka za lečenje SI nije uvek prikladno za USMO pacijente. Dodatno, taj mali broj dostupnih podataka o lečenju SI kod USMO pacijenata su često i nekonkluzivni i izvedeni su iz kohorti malo pacijenata. Kao posledica, specifične USMO preporuke su većinom bazirani na kliničkom iskustvu ili izjavljenim stavovima.<sup>990</sup>

Važno je da USMO pacijenti sa SI budu upućeni u ekspertske centre. Generalni principi zbrinjavanja, dok čekaju prelaz u specijalistički centar, sumiran je u *Tabeli 36*.



## 15. Ključne poruke

- (1) Pacijenti sa SI se klasifikuju na osnovu njihove LKEF. Oni sa LKEF između 41% i 49% su definisani kao 'blago redukovana LKEF' (HFmrEF).
- (2) Merenje NP i ehokardiografija imaju ključne uloge u dijagnozi SI.
- (3) ACEI ili ARNI, beta-blokatori, MRA i SGLT2 inhibitori se preporučuju kao temelj terapije za pacijente sa HFrEF.
- (4) ICD se preporučuju kod određenih pacijenata sa HFrEF ishemijske etiologije i treba da budu razmotreni kod onih sa neishemijskom etiologijom.
- (5) CRT-P/D se preporučuju kod onih pacijenata sa HFrEF, u sinusnom ritmu, sa LBBB  $\geq 150$ ms i treba da budu razmotreni kod onih sa LBBB  $\geq 130$ -149ms ili bez LBBB  $\geq 150$ ms
- (6) Napredne SI strategije (transplantacija srca/MCS) mogu biti prikladne kod određenih pacijenata.
- (7) ACEI/ARNI, beta-blokatori i MRA mogu da budu razmotreni u pacijenata sa HFmrEF.
- (8) Dijagnoza HFpEF zahteva objektivne dokaze o srčanim strukturnim ili funkcionalnim abnormalnostima kao i povišene koncentracije NP u plazmi konzistentno sa prisutnošću dijasolne disfunkcije LK i povišenim pritiskom punjenja LK. Dijastolni stres test se preporučuje kada su ovi markeri dvosmisleni.
- (9) Do danas, ni jedan način lečenja nije pokazao redukciju mortaliteta i morbiditeta u pacijenata sa HFpEF.
- (10) Preporučuje se da svi pacijenti sa SI budu uključeni u multidisciplinarni HF-MP.
- (11) Vežbanje se preporučuje za sve pacijente koji su u mogućnosti da poboljšaju kapacitet vežbanja i kvalitet života i redukuju SI hospitalizacije.
- (12) Pacijenti sa uznapredovalom SI otporom na medikamentnu terapiju/terapiju uređajima i koji nema apsolutne kontraindikacije treba da budu prosleđeni za razmatranje za transplantaciju srca. MCS treba takođe da bude razmatrana kao BTT ili DT kod odabranih pacijenata.
- (13) Četiri velike kliničke prezentacije akutne SI mogu da se jave: ADHF, akutni plućni edem, otkazivanje DK i kardiogeni šok.
- (14) Lečenje akutne SI se bazira na diureticima za kongestiju, inotropima i kratkoročnoj MCS za perifernu hipoperfuziju.
- (15) Pacijente hospitalizovane zbog SI treba pažljivo procenjivati da bi se isključili perzistentni znaci kongestije. Oralna terapija treba da bude optimizovana pre otpusta.
- (16) Dodatno uz oralnu antikoagulaciju, strategija za kontrolu ritma uključujući kateter ablaciju treba da se razmotri kod pacijenata čiji su simptomi i/ili srčana disfunkcija udruženi sa AF.
- (17) SAVR ili TAVI savetovani od strane Tima za srce, preporučuju se kod pacijenata sa simptomatskom ozbiljnom aortnom stenozom.
- (18) Pacijenti sa izolovanom značajnom SMR i COAPT kriterijumima treba da se razmotre za perkutano

popravljanje od ivice-do ivice, gde oni sa SMR i CAD kojima treba i revaskularizacija, treba da budu razmotreni za hirurgiju.

- (19) Preporučeno je da pacijenti sa dijabetesom tip II budu lečeni sa SGLT2 inhibitorima.
- (20) Pacijente treba periodično pregledati da li imaju anemiju ili deficit gvožđa i i.v. nadoknada sa gvožđe-karboksimaltozom treba da se razmotri kod simptomatskih pacijenata sa LKEF  $< 45\%$  i deficitom gvožđa i kod pacijenata skorije hospitalizovanih zbog SI i sa LKEF  $\leq 50\%$  i deficitom gvožđa.

## 16. Nedostaci u dokazima

Poslednjih godina došlo je do velikih pomaka u dijagnostici i zbrinjavanju pacijenata sa SI. Jaki dokazi za nove opcije lečenja date su u skorašnjim RTC i zbrinjavanje SI može proći kroz velike promene tokom narednih godina. Nova otkrića, ipak, postavljaju nove izazove i jš uvek ostaju mnoge oblasti sa nedostatkom dokaza. Sledeće je kratka lista odabranih, čistih pitanja koja zaslužuju da budu postavljena u budućim kliničkim ispitivanjima.

- (1) **Definicija i epidemiologija**
  - I. Dalja ispitivanja osnovnih karakteristika, patofiziologije i dijagnoze HFmrEF i HFpEF
  - II. Konsenzus o normalnim vrednostima/rasponima EF
  - III. Više informacija o incidenci i prevalenci 'oporavljene' sistolne funkcije LK
- (2) **Dijagnoza**
  - I. Definitivne studije o ulogama biomarkera, koji se fokusiraju na njihovu dodatnu ulogu u dijagnozi SI
  - II. Više randomizovanih studija za skrining za SI u asimptomatskih osoba što se može pretvoriti u poboljšane ishode
  - III. Studije o biomarkerima pokazujući uticaj na ishod njihovim merenjima za identifikaciju osoba u riziku od razvijanja SI kao i za vođenje tretmana u pacijenata sa SI
  - IV. Potvrđeni dijagnostički protokoli za dijagnoze HFmrEF i HFpEF
- (3) **Farmakoterapija u hroničnoj SI**
  - I. Pragmatične studije u cilju dodavanja lekova za modifikovanje bolesti za HFrEF
  - II. Specifične terapije za HFmrEF i HFpEF i, verovatno, njihovi različiti fenotipovi
  - III. Više podataka i prospektivnih kliničkih studija o HFrEF terapijama u pacijenata sa eGFR  $< 30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>
  - IV. Dalji dokazi iz prospektivnih RCT za lečenje specifičnih SI fenotipova: miokarditis, kardiotoksičnost, nasledne CMP, PPCM, amiloidoza
  - V. Strategije lečenja i terapija za 'oporavljenu' sistolnu funkciju LK
  - VI. Više dokaza o efektima restrikcije tečnosti, dijetе bez soli i ishrane

**(4) Uređaji i intervencije**

- I. Indikacije za ICD u specifičnim podgrupama HFmrEF/HFpEF i optimalni izbor za ICD kandidate u HFrEFm uključujući pacijente sa ishemijskom i neishemijskom kardiomiopatijom
- II. Više istraživanja o CRT efikasnosti u AF
- III. Dalje prospektivne randomizovane studije koje pokazuju uticaj strategije AF ablacije na ishod u poređenju sa OMT u SI pacijenata
- IV. Dalje istraživanje o perkutanom tretmanu valvularnih srčanih oboljenja i njegov uticaj na ishod kod pacijenta i QOL
- V. Veće RCT o CCM i stimulaciji baroreceptora u HFrEF

**(5) Zbrinjavanje bolesti**

- I. Uloga strategija udaljenog monitoringa u SI u post COVID-19 eri
- II. Studije o optimalnim modelima za praćenje stabilnih SI pacijenata
- III. Studije da se odrede specifične opcije za palijativnu negu

**(6) Uznapredovala SI**

- I. Bolja definicija rizičnih profila prema INTERMACS i drugim klasifikacijama
- II. RCT da se ustanove efekti na ishode dugotrajnih MCS kod hospitalizovanih pacijenata kao i kod ambulansnih pacijenata (na primer INTERMACS profili 4-6)
- III. Napredovanje u dugotrajnoj MCS, uključujući strategije za redukciju rizika od krvarenja, tromboembolijskih događaja i infekcije
- IV. Napredovanje u medicinskom tretmanu za mnoge pacijente kod kojih ne može da se primeni MCS ili transplantacija srca uključujući razvijanje strategija tretmana, novih inotropa ili miotropa za pacijente sa uznapredovalom SI

**(7) AHF**

- I. Bolja definicija i klasifikacija fenotipova pacijenata da bi se olakšao bolji tretman
- II. Korišćenje snimanja i biomarkera na osnovu dokaza koji imaju uticaj na pacijentov klinički tok

- III. Razvoj boljih strategija za olakšavanje kongestije, uključujući monitoring davanja diuretika i/ili za popravljavanje perfuzije organa
- IV. Identifikacija tretmana sa uticajem na ishode posle otpusta
- V. Novi uređaji za kratkoročne MCS
- VI. Definicija opcija tretmana baziranih na dokazima i terapeutskih algoritama za pacijente sa kardiogenim šokom

**(8) KV kormorbiditeti**

- I. RCT koje pokazuju najbolje strategije za lečenje ventrikularnih aritmija
- II. RCT da se ustanovi uloga koronarne revaskularizacije u različitim podskupovima pacijenata
- III. RCT da se ustanovi uticaj na ishod kod pacijenata i/ili QOL perkutanog tretmana bolesti mitralne ili trikuspidne valvule u pacijenata sa SI

**(9) Nekardiovaskularni komorbiditeti**

- I. RCT o rešavanju kaheksije i/ili sarkopenije i/ili krhkosti i pokazivanje uticaja tretmana na QOL i/ili ishod
- II. RCT medicinskih terapija ili uređaja u pacijenata sa ozbiljnom HBI i SI
- III. RCT koje pokazuju efekat na ishode medicinskog tretmana u elektrolitnim abnormalnostima
- IV. RCT koje pokazuju efekte na ishod lečenja CSA
- V. Prospektivne studije koje pokazuju uticaj na ishode i/ili QOL rane dijagnostike, bolje prevencije i tretmana za kardiotoksičnost kancer terapije
- VI. Bolji tretman infekcija i prevencija srčanih povreda uzrokovanih infekcijom

**(10) Specijalna stanja**

- I. RCT o tretmanima PPCM
- II. Bolje određivanje fenotipova za KMP kroz genetičko testiranje, biomarkere i imidžing modalitete i kreiranje terapije
- III. RCT o tretmanima za različite tipove miokarditisa, uključujući imunosupresivne terapije
- IV. RCT o novim terapijama različitih formi kardijalnih amiloidoza
- V. Bolja definicija i lečenje miopatije leve pretkomore

**17. 'Šta raditi' i 'šta ne raditi' poruke iz vodiča**

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
<b>Preporuke za dijagnozu hronične SI</b>		
BNP/NT-proBNP. <sup>c</sup>	I	B
12-kanalni EKG.	I	C
Transtoraksna ehokardiografija.	I	C
Radioterapija grudnog koša (X-zraci).	I	C
Rotinski testovi krvi za komorbiditete (uključujući kompletnu krvnu sliku, ureu i elektrolite, funkcija tireoidee, glukoza našte i	I	C
HbA1c, lipidi. Testovi gvožđa (TSAT i feritin).	I	C
MR srca se preporučuje za procenu miokardne strukture i funkcije kod onih koji imaju loš ehokardiografski prozor.	I	C
MR srca se preporučuje za karakterisanje miokardnog tkiva u suspektnoj infiltrativnoj bolesti, Fabrijevoj bolesti, inflamatornoj bolesti (miokarditis), nekompaktnoj LK, amiloidozi, sarkoidozi, preopterećenost gvožđem/hemohromatozi.	I	C

Invazivna koronarna angiografija se preporučuje kod pacijenata sa prisutnom anginom uprkos farmakološkoj terapiji ili simptomatskim ventrikularnim aritmijama.	I	B
Ergospirometrijski test se preporučuje kao deo evaluacije za transplantaciju srca i/ili MCP.	I	C
Kateterizacija desnog srca se preporučuje u pacijenata sa ozbiljnom SI koji se evaluiraju za transplantaciju srca ili MCP.	I	C
<b>Preporuke za lečenje HFrEF</b>		
ACEI se preporučuje kod pacijenata sa HFrEF za smanjenje rizika od SI hospitalizacije i smrti.	I	A
Beta-blokator se preporučuje za pacijente sa stabilnom HFrEF za smanjenje rizika od SI hospitalizacije i smrti.	I	A
MRA se preporučuje kod pacijenata sa HFrEF za smanjenje rizika od SI hospitalizacije i smrti.	I	A
Dapagliflozin ili empagliflozin se preporučuju kod pacijenata sa HFrEF za smanjenje rizika od SI hospitalizacije i smrti.	I	A
Sakubitril/valsartan se preporučuje kao zamena za ACEI u pacijenata sa HFrEF za smanjenje rizika od SI hospitalizacije i smrti.	I	B
Diuretici se preporučuju kod pacijenata sa HFrEF sa znacima i/ili simptomima kongestije da ublaže SI simptome, poprave kapacitet vežbanja i smanje SI hospitalizacije.	I	C
ARB <sup>c</sup> se preporučuje za redukciju rizika od SI hospitalizacija i KV smrti u simptomatskih pacijenata koji nisu u mogućnosti da tolerišu ACEI ili ARNI (pacijenti takođe treba da dobijaju beta-blokator i MRA).	I	B
Dodavanje ARB (ili renin inhibitora) kombinaciji ACEI i MRA ne preporučuje se u pacijenata sa SI, zbog povećanog rizika od renalne disfunkcije i hiperkalemije.	III	C
ICD se preporučuje za redukciju rizika od iznenadne smrti i mortaliteta svih uzroka u pacijenata koji su se oporavili od ventrikularne aritmije koja je uzrokovala hemodinamsku nestabilnost i za koje je očekivano vreme preživljavanja >1 godine sa dobrim funkcionalnim statusom u odsustvu reverzibilnih uzroka osim ukoliko ventrikularna aritmija nije nastala <48h posle IM.	I	A
ICD se preporučuje za redukciju rizika od iznenadne smrti i mortaliteta svih uzroka u pacijenata sa simptomatskom SI (NYHA klasa II—III) ishemijske etiologije (osim ako nisu imali IM u prethodnih 40 dana-videti ispod), i LVEF <_35% uprkos >_3 meseca primene OMT, pod uslovom da se očekuje preživljavanje značajno duže od 1 godine sa dobrim funkcionalnim statusom.	I	A
ICD implantacija se ne preporučuje unutar 40 dana od IM s obzirom da implantacija u ovom vremenu ne poboljšava prognozu.	III	A
ICD terapija se ne preporučuje u pacijenata sa NYHA klasom IV sa ozbiljnim simptomima otpornim na farmakološku terapiju osim ako su kandidati za CRT, VAD ili transplantaciju srca.	III	C
CRT se preporučuje za simptomatične pacijente sa SI u sinusnom ritmu i dužinom QRS >_150 ms i LBBB QRS morfologijom i sa LKEF <_35% uprkos OMT, u nameri da se poprave simptomi i smanji morbiditet i mortalitet.	I	A
CRT se preporučuje pre nego DK pejsing za pacijente sa HFrEF bez obzira na NYHA klasu ili QRS širinu koji imaju indikaciju za ventrikularni pejsing za visok stepen AV bloka da bi se smanjio morbiditet. Ovo uključuje pacijente sa AF.	I	A
CRT se ne preporučuje kod pacijenata sa dužinom QRS <130 ms koji nemaju indikaciju za pejsing zbog visokostepenog AV bloka.	III	A
<b>Preporuke za lečenje HFmrEF i HFpEF</b>		
Diuretici se preporučuju kod pacijenata sa kongestijom i HFmrEF u cilju ublažavanja simptoma i znakova.	I	C
U pacijenata sa HFpEF preporučuje se skrining za etiologiju i lečenje KV i ne-KV komorbiditeta (videti relevantne odeljke u ovom dokumentu).	I	C
Diuretici se preporučuju u pacijenata sa kongestijom sa HFpEF u cilju ublažavanja simptoma i znakova.	I	C
<b>Preporuke za prevenciju hronične SI</b>		
Lečenje hipertenzije se preporučuje za prevenciju ili odlaganje početka SI i za prevenciju SI hospitalizacija.	I	A
Lečenje sa statinima se preporučuje u pacijenata sa visokim rizikom od KV bolesti ili sa KV bolestima u cilju prevencije ili odlaganja početka SI i za prevenciju SI hospitalizacija.	I	A

SGLT2 inhibitori (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) preporučuju se kod pacijenata sa dijabetesom u visokom riziku od KV bolesti ili sa KV bolestima u cilju prevencije SI hospitalizacija.	I	A
Savetovanje protiv sedentarnih navika, gojaznosti, pušenja i zloupotrebe alkohola preporučuju se za prevenciju ili odlaganje početka SI.	I	C
<b>Druge preporuke za lečenje hronične SI</b>		
Preporučuje se uključivanje SI pacijenata u multidisciplinarnе programe za zbrinjavanje SI da bi se smanjio rizik od SI hospitalizacija i mortaliteta.	I	A
Strategije za samozbrinjavanje se preporučuju za redukciju rizika od SI hospitalizacije i mortaliteta.	I	A
Kućni i/ili klinički programi popravljaju ishode i preporučuju se za smanjenje rizika od SI hospitalizacije i mortaliteta.	I	A
Vežbanje se preporučuje za sve pacijente koji su sposobni za to u cilju popravljavanja kapaciteta vežbanja i QOL i smanjenja SI hospitalizacije <sup>d</sup>	I	A
<b>Preporuke za lečenje pacijenata sa uznapredovalom SI</b>		
Pacijenti koji se razmatraju za dugoročnu MCP moraju da imaju dobru komplijansu, odgovarajući kapacitet za rukovanje uređajem i psihosocijalnu podršku.	I	C
Transplantacija srca se preporučuje kod pacijenata sa uznapredovalom SI, otpornom na terapiju uređajima/lekovima i koji nemaju apsolutne kontraindikacije.	I	C
<b>Preporuke za lečenje pacijenata sa akutnom SI</b>		
Kiseonik se preporučuje kod pacijenata sa SpO <sub>2</sub> <90% ili PaO <sub>2</sub> <60 mmHg za ispravljanje hipoksemije.	I	C
Intubacija se preporučuje za progresivnu respiratornu insuficijenciju koja se održava uprkos primeni kiseonika ili neinvazivne ventilacije.	I	C
Intravenski diuretici petlje preporučuju se za sve pacijente sa akutnom SI koji su primljeni sa znacima/simptomima opterećenja tečnošću za poboljšanje simptoma.	I	C
Profilaksa tromboembolizma (npr. sa NMH) preporučuje se u pacijenata koji nisu već antikoagulisani i bez kontraindikacija za antikoagulaciju, za redukciju rizika od duboke venske tromboze i plućnog embolizma.	I	A
Inotropi se ne preporučuju rutinski, zbog bezbednosti, osim ako pacijenti imaju simptomatsku hipotenziju i dokaze hipoperfuzije.	III	C
Rutinska upotreba opijata se ne preporučuje, osim kod odabranih pacijenata sa ozbiljnim/teškim bolom ili anksioznošću.	III	C
IABP se ne preporučuje rutinski u post-IM kardiogenom šoku.	III	B
<b>Preporuke za lečenje pacijenata posle SI hospitalizacije</b>		
Preporučuje se da se pacijenti hospitalizovani zbog SI pažljivo evaluiraju radi isključivanja perzistentnih znakova kongestije pre otpusta i radi optimizacije oralne terapije.	I	C
Preporučuje se da se pre otpusta primeni oralna medicinska terapija zasnovana na dokazima.	I	C
Rano praćenje pacijenata preporučuje se tokom 1-2 nedelje posle otpusta zbog procene znakova kongestije, intolerancije lekova i započinjanje i/ili titracije lekova zasnovanih na dokazima.	I	C
<b>Preporuke za lečenje pacijenata sa SI i AF</b>		
Dugoročno lečenje sa oralnim antikoagulansom preporučuje se kod svih pacijenata sa AF, SI i CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skorom >2 kod muškaraca ili >3 kod žena.	I	A
DOACi se radije preporučuju u odnosu na VKA u pacijenata sa SI, osim u onih sa umerenom ili ozbiljnom mitralnom stenozom ili mehaničkom prostetičkom valvulom.	I	A
Hitna EKV se preporučuje u smirivanju akutnog pogoršanja SI u pacijenata koji imaju brzu frekvencu komora i hemodinamsku nestabilnost.	I	C
Lečenje sa antiaritmijskim lekovima flekainid, enkainid, dizopiramid, dronedaron i D-sotalol se ne preporučuje zbog bezbednosti.	III	A
Diltiazem ili verapamil se ne preporučuju u pacijenata sa HF rEF, s obzirom da oni povećavaju rizik od SI pogoršavanja i SI hospitalizacije.	III	C
<b>Preporuke za lečenje pacijenata sa SI i aortnom stenozom</b>		
Intervencije na aortnoj valvuli, TAVI ili SAVR, preporučuju se kod pacijenata sa SI i ozbiljnom aortnom stenozom visokog gradijenta za smanjenje mortaliteta i popravljavanje simptoma.	I	B
Preporučuje se da izbor između TAVI i SAVR bude odlučен od strane Tima za srce, prema individualnim preferencama pacijenta i karakteristikama uključujući godine, hirurški rizik, kliničke, anatomske i proceduralne aspekte, procenjujući rizike i benefite od svakog pristupa.	I	C

<b>Preporuke za lečenje pacijenata sa SI i dijabetesom</b>		
SGLT2 inhibitori (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) preporučuju se u pacijenata sa T2DM i rizikom od KV događaja za redukciju hospitalizacija za SI, velike KV događaje, terminalnu renalnu disfunkciju i KV smrt.	I	A
SGLT2 inhibitori (dapagliflozin, empagliflozin, and sotagliflozin) preporučuju se kod pacijenata sa T2DM i HFrEF za smanjenje hospitalizacija za SI i KV smrt.	I	A
Tiazolidindioni (glitazones) se ne preporučuju u pacijenata sa SI, s obzirom da povećavaju rizik od pogoršavanja SI i SI hospitalizacija.	III	A
DPP-4 inhibitor saksagliptin se ne preporučuje kod pacijenta sa SI.	III	B
<b>Preporuke za lečenje pacijenata sa SI i deficitom gvožđa</b>		
Preporučuje se da svi pacijenti sa SI budu periodično pregledani zbog moguće anemije i deficita gvožđa sa urađenom kompletnom kliničkom slikom, koncentracijom serumskog feritina i TSAT.	I	C
Lečenje anemije u SI sa stimulatorima eritropoetina ne preporučuju se u odsustvu drugih indikacija za ovu terapiju.	III	B
<b>Preporuke za lečenje pacijenata sa SI i sleep apnejom</b>		
Adaptivna servo-ventilacija se ne preporučuje u pacijenata sa HFrEF i sa predominantnom CSA zbog povećanog mortaliteta od svih uzroka i KV mortaliteta.	III	A
<b>Preporuke za lečenje pacijenata sa SI i artritisom</b>		
NSAID ili COX-2 inhibitori se ne preporučuju u pacijenata sa SI, s obzirom da povećavaju rizik od pogoršanja SI i SI hospitalizacije.	III	B
<b>Preporuke za lečenje pacijenata sa SI i kancerom</b>		
Preporučuje se da pacijenti oboleli od kancera koji su u povećanom riziku od kardiotoksičnosti, definisano istorijom ili faktorima rizika za KV bolesti, ranijom kardiotoksičnošću ili izloženošću kardiotoksičnim agensima, prođu KV evaluaciju pre planirane terapije za kancer, po mogućnosti od strane kardiologa sa iskustvom/interesovanjem za Kardio-onkologiju.	I	C
<b>Preporuke za lečenje pacijenata sa SI i amiloidozom</b>		
Tafamidis se preporučuje kod pacijenata hTTR-CA dokazana genetičkim testiranjem i simptomima NYHA I ili II klase za smanjenje simptoma, KV hospitalizacije i mortaliteta.	I	B
Tafamidis se preporučuje u pacijenata sa wtTTR-CA i simptomima NYHA I ili II klase za smanjenje simptoma KV hospitalizacije i mortaliteta.	I	B

ACEI = inhibitor angiotenzin-konvertujućeg enzima; AF = atrijalna fibrilacija; SI = srčana insuficijencija; ARB = blokatori angiotenzin-receptora; ARNI = inhibitor angiotenzin receptor-nepirilizina; AV = atrio-ventrikularno; BNP = B-tip natriuretski peptid; CHA2DS2-VASc = kongestivna srčana insuficijencija ili disfunkcija leve komore, hipertenzija, godine >\_75 (duplo), dijabetes, šlog (duplo)-vaskularna bolest, godine 65-74, kategorija pola (ženski) skor; KMP = kardiomiopatija; MR = magnetna rezonanca; CRT = srčana resinhronizaciona terapija; CSA = centralna sleep apnea; KV = kardiovaskularni; DOAC = direktno-delujući oralni antikoagulansi; DPP-4 = dipeptidil peptidaza-4; EKG = elektrokardiogram; EKV = električna kardioverzija; HbA1c = glikolizirani hemoglobin; HFmrEF = srčana insuficijencija sa umereno redukovanom ejakcionom frakcijom; HFpEF = srčana insuficijencija sa očuvanom ejakcionom frakcijom; HFrEF = srčana insuficijencija sa redukovanom ejakcionom frakcijom; hTTR = nasledni transtiretin; IABP = intra-aortna balon pumpa; ICD = implantabilni kardioverter defibrilator; LBBB = blok leve grane; NMH = nisko-molekularni heparin; LK = leva komora; LKEF = ejakciona frakcija leve komore; MCP = mehanička cirkulatorna potpora; IM = infarkt miokarda; MRA = antagonisti mineralokortikoidnih receptora; NSAID = nesteroidni antiinflamatorni lekovi; NT-proBNP = N-terminalni pro-B- tip natriuretski peptid; NYHA = New York Heart Asocijacija; OMT = optimal medikamentna terapija; PaO<sub>2</sub> = parcijalni pritisak kiseonika; QOL = kvalitet života; QRS = Q, R i S talasi (na EKG-u); DK = desna komora; SAVR = hirurška zamena aortne valvule; SGLT2 = natrijum-glukoza ko-transporter 2; SpO<sub>2</sub> = transkutana saturacija kiseonika; SR = sinusni ritam; T2DM = tip 2 diabetes melitus; TAVI = transkateterska implantacija aortne valvule; TSAT = saturacija transferina; VAD = ventrikularni pomoćni uređaj; VKA = vitamin K antagonist; wtTTR-CA = wt transtiretinska srčana amiloidoza. <sup>a</sup>Klasa preporuka. <sup>b</sup>Nivo dokaza. <sup>c</sup>Reference su prikazane u odeljku 4.2 za ovu temu. <sup>d</sup>Kod onih koji su u stanju da primene program vežbanja

## 18 Indikatori kvaliteta

Indikatori kvaliteta (IK) su oruđe koje može da se koristi za evaluaciju kvaliteta nege, uključujući procese nege i kliničke ishode.<sup>995</sup> Mogu takođe da služe kao mehanizam za poboljšavanje prihvatanja preporuka vodiča, kroz napore u obezbeđivanju kvaliteta i upoređivanju kvaliteta i organizacije pružilaca nege.<sup>996</sup> Kao takva, uloga IK u sprovođenju poboljšanja kvaliteta je sve više priznata i privlači interesovanja od zdravstvenih autoriteta, profesionalnih organizacija, korisnika usluga i javnosti.<sup>997</sup> Evropsko udruženje kardiologa priznaje potrebu za merenjem i objavljivanjem kvaliteta i ishoda KV nege. Objavljena je metodologija kojom su ESC IK razvijene<sup>997</sup>

i, do sada je napravljen komplet indikatora kvaliteta za inicijalni deo KV stanja.<sup>998,999</sup> Da bi se olakšale inicijative za popravku kvaliteta, ESC IK specifični za bolest su uključeni u odgovarajuće ESC Preporuke Kliničke prakse.<sup>7,1000</sup> Ovo je dalje unapređeno načinom njihovih integracija u ESC registre, kao što su EURObservational Research Programme (EORP) i European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials (EuroHeart) projekat.<sup>1001</sup> Za pacijente sa SI, indikatori kvaliteta mogu pomoći pružiocima medicinske nege da simultano stave u upotrebu odvojene preporuke iz vodiča i budu u mogućnosti da razlikuju propuštene prilike i odgovarajuću brigu.

**Table 37. Glavni indikatori kvaliteta Evropskog Udruženja Kardiologa za evaluaciju nege i ishoda u pacijenata sa srčanom insuficijencijom (celokupna lista je objavljena u zasebnom članku)**

<b>Oblast 1. Strukturni QIs<sup>a</sup></b>
<b>Glavno (1): Centar treba da ima posvećeni multidisciplinarni tim za zbrinjavanje pacijenata sa SI</b>
<b>Brojilac:</b> Dostupnost posvećenog multidisciplinarnog tima za zbrinjavanje pacijenata sa SI.
<b>Oblast 2. Procena pacijenata<sup>b</sup></b>
<b>Glavno (1): Proporcija pacijenata sa SI koji imaju dokumenta o njihovom kliničkom tipu SI (HFrEF, HFmrEF, HFpEF)</b>
<b>Brojilac:</b> Broj pacijenata sa SI koji imaju dokumenta o njihovom kliničkom tipu SI (HFrEF, HFmrEF, HFpEF).
<b>Imenilac:</b> Broj pacijenata sa SI.
<b>Glavno (2): Proporcija pacijenata sa SI koji imaju dokumentovane njihove EKG nalaze</b>
<b>Brojilac:</b> Broj pacijenata sa SI koji imaju dokumentovane njihove EKG nalaze.
<b>Imenilac:</b> Broj pacijenata sa SI.
<b>Glavno (3): Proporcija pacijenata sa SI koji imaju izmeren nivo NP</b>
<b>Brojilac:</b> Broj pacijenata sa SI koji imaju dokumentaciju o njihovim NP nivoima.
<b>Imenilac:</b> Broja pacijenata sa SI
<b>Oblast 3. Inicijalni tretman</b>
<b>Glavno (1). Proporcija pacijenata sa HFrEF kojima su propisani beta-blokatori bisoprolol, karvedilol, dugo-otpuštajući metoprolol sukcinat ili nebivolol u odsustvu svih kontraindikacija</b>
<b>Brojilac:</b> Broj pacijenata sa HFrEF kojima su propisani beta-blokatori bisoprolol, karvedilol, dugo-otpuštajući metoprolol sukcinat ili nebivolol
<b>Imenilac:</b> Broj pacijenata sa HFrEF bez ijedne kontraindikacije za beta-blokatore bisoprolol, karvedilol, dugo-otpuštajući metoprolol sukcinat ili nebivolol.
<b>Glavno (2). Proporcija pacijenata sa HFrEF kojima su propisani ACE inhibitor, ARB ili ARNI u odsustvu svih kontraindikacija</b>
<b>Brojilac:</b> Broj pacijenata sa HFrEF kojima su propisani ACE inhibitor, ARB ili ARNI.
<b>Imenilac:</b> Broj pacijenata sa HFrEF bez ijedne kontraindikacije za ACE inhibitore, ARBs i ARNI.
<b>Glavno (3). Proporcija pacijenata sa SI kojima je propisana diuretska terapija ako imaju dokaz o zadržavanju tečnosti</b>
<b>Brojilac:</b> Broj pacijenata sa SI, sa dokazom o zadržavanju tečnosti kojima je propisana diuretska terapija.
<b>Imenilac:</b> Broj pacijenata sa SI koji imaju dokaz o zadržavanju tečnosti i bez kontraindikacija su za diuretsku terapiju.
<b>Glavno (4): Proporcija pacijenata sa HFrEF kojima su propisani MRA u odsustvu svih kontraindikacija</b>
<b>Brojilac:</b> Broj pacijenata sa HFrEF kojima je propisan MRA.
<b>Imenilac:</b> Broj pacijenata sa HFrEF bez ikakvih kontraindikacija za MRA.
<b>Glavno (5): Proporcija pacijenata sa HFrEF kojima je propisan SGLT2 inhibitor u odsustvu svih kontraindikacija</b>
<b>Brojilac:</b> Broj pacijenata sa HFrEF kojima je propisan SGLT2 inhibitor.
<b>Imenilac:</b> Broj pacijenata sa HFrEF bez ikakvih kontraindikacija za SGLT2 inhibitor.

ACE = angiotenzin-konvertujućeg enzima; ARB = blokatori angiotenzin-receptora; ARNI = inhibitor angiotenzin receptor-nepirilizina; SI = srčana insuficijencija; HFmrEF = srčana insuficijencija sa umereno redukovanom ejakcionom frakcijom; HFpEF = srčana insuficijencija sa očuvanom ejakcionom frakcijom; HFrEF = srčana insuficijencija sa redukovanom ejakcionom frakcijom; ICD = implantabilni kardioverter defibrilator; IHD = ishemijska bolest srca; LBBB = blok leve grane; LKEF = ejakciona frakcija leve komore; MRA = antagonisti mineralokortikoidnih receptora; NP = natriuretski peptid; NYHA = New York Heart Asocijacija; OMT = optimalna medikamentna terapija; QI = Indikator kvaliteta; SGLT2 = natrijum-glukoza ko-transporter 2.<sup>a</sup>Strukturalni QIs su binarna merenja (Da/Ne), i stoga, imaju jedino numeričke definicije. <sup>b</sup>Testovi krvi uključuju ureu, kreatinin, elektrolite, kompletnu krvnu sliku, glukozu, glikolizirani hemoglobinn, tiroo-stimulišući hormoni, testovi jetrine funkcije, lipidi, i profil govođa.

Dalje IK omogućavanju beleženje iskustva pacijenata. Kao takvi i u praleli sa pisanjem ovih preporuka, komplet indiktora kvaliteta za veluaciju nege i ishoda razvijen je za pacijente sa SI. Ovi indikatori su, pored njihove specifikacije i razvijanja procesa, takođe i odvojeno objavljeni u kratkom sažetku pokazanom u *Tabeli 37*.

## 19. Dopunski podaci

Dopunski podaci sa dodatim Dopunskim Figurama, Tabelama, i tekstom koji dopunjuje celokupni tekst su dostupni vebajtu *European Heart Journal* i preko vebajta Evropskog Udruženja kardiologa (ESC) na [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines).

## 20 Informacije o autorima

**Autor/Član radne grupe pripadnosti:** Marianna Adamo, Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences and Public, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italy; Andreas Baumbach, Barts Heart Centre, Queen Mary University of London, London, United Kingdom; Michael Böhm, Klinik für Innere Medizin III, Saarland University, Homburg/Saar, Saarland, Germany; Haran Burri, Cardiology, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland; Jelena Čelutkienė, Clinic of Cardiac and Vascular Diseases, Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania; Ovidiu Chioncel, Emergency Institute for Cardiovascular Diseases 'Prof. Dr.C.C.Ilieșcu', University of Medicine Carol Davila, Bucuresti, Romania; John G.F. Cleland, Robertson Centre for Biostatistics and Clinical Trials, Institute of Health & Wellbeing, Glasgow, Lanarkshire, United Kingdom; Andrew J.S. Coats, University of Warwick, Coventry, United Kingdom; Maria G. Crespo-Leiro, Cardiology, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), CIBERCV, Universidade da Coruña

(UDC), Instituto de Investigación Biomedica de A Coruña (INIBIC), La Coruña, Spain; **Dimitrios Farmakis**, University of Cyprus Medical School, Nicosia, Cyprus; **Roy S. Gardner**, Scottish National Advanced Heart Failure Service, Golden Jubilee National Hospital, Clydebank, Glasgow, Scotland, United Kingdom; **Martine Gilard**, Cardiology, Brest University, Brest, France; **Stephane Heymans**, Department of Cardiology, Maastricht University, CARIM School for Cardiovascular Diseases, Maastricht, Netherlands; **Arno W. Hoes**, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands; **Tiny Jaarsma**, Department of Health, Medicine and Caring Science, Linköping University, Linköping, Sweden; **Ewa A. Jankowska**, Department of Heart Diseases, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland; **Mitja Lainscak**, Division of Cardiology, General Hospital Murska Sobota, Murska Sobota, Slovenia; **Carolyn S.P. Lam**, National Heart Centre Singapore and Duke-National University of Singapore, Singapore; **Alexander R. Lyon**, Department of Cardiology, Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom; **John J.V. McMurray**, British Heart Foundation Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow, Glasgow, Scotland, United Kingdom; **Alexandre Mebazaa**, Anesthesiology and Critical Care, Université de Paris - Hôpital Lariboisière, Paris, France; **Richard Mindham**, United Kingdom, ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, France; **Claudio Muneretto**, Cardiothoracic Surgery, Asst Spedali Civili University of Brescia, Brescia, Italy; **Massimo Francesco Piepoli**, Cardiology, Guglielmo da Saliceto Hospital, AUSL Piacenza, Piacenza, Italy; **Susanna Price**, Cardiology & Adult Intensive Care Unit, Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom; **Giuseppe M.C. Rosano**, IRCCS San Raffaele, Roma, Italy; **Frank Ruschitzka**, Department of Cardiology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; **Anne Kathrine Skibelund**, Denmark, ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, France.

## 21. Dodatak

### ESC Grupa za naučni dokument

Uključuje Recenzente Dokumenta i ESC Nacionalna Kardiološka Udruženja.

**Recenzenti dokumenta:** Rudolf A. de Boer (CPG Review Coordinator) (Netherlands), P. Christian Schulze (CPG Review Coordinator) (Germany), Magdy Abdelhamid (Egypt), Victor Aboyans (France), Stamatios Adamopoulos (Greece), Stefan D. Anker (Germany), Elena Arbelo (Spain), Riccardo Asteggiano (Italy), Johann Bauersachs (Germany), Antoni Bayes-Genis (Spain), Michael A. Borger (Germany), Werner Budts (Belgium), Maja Cikes (Croatia), Kevin Damman (Netherlands), Victoria Delgado (Netherlands), Paul Dendale (Belgium), Polychronis Dilaveris (Greece), Heinz Drexel (Austria), Justin Ezekowitz (Canada), Volkmar Falk (Germany), Laurent Fauchier (France), Gerasimos Filippatos (Greece), Alan Fraser (United Kingdom), Norbert Frey (Germany), Chris P. Gale (United Kingdom), Finn Gustafsson (Denmark), Julie Harris (United Kingdom), Bernard Lung (France), Stefan Janssens (Belgium), Mariell Jessup (United States of America), Aleksandra Konradi (Russia), Dipak Kotecha (United Kingdom), Ekaterini Lambriou (Cyprus), Patrizio Lancellotti (Belgium), Ulf Landmesser (Germany), Christophe Leclercq (France), Basil S. Lewis (Israel), Francisco Leyva (United Kingdom), Aleš Linhart (Czech Republic), Maja-Lisa Løchen (Norway), Lars H. Lund (Sweden), Donna Mancini (United States of America), Josep Masip (Spain), Davor Milicic (Croatia), Christian Mueller (Switzerland), Holger Nef (Germany), Jens-Cosedis Nielsen (Denmark), Lis Neubeck (United Kingdom), Michel Noutsias (Germany), Steffen E. Petersen (United Kingdom), Anna Sonia Petronio (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Eva Prescott (Denmark), Amina Rakisheva (Kazakhstan), Dimitrios Richter (Greece), Evgeny Schlyakhto (Russia), Petar Seferovic (Serbia), Michele Senni (Italy), Marta Sitges (Spain), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Carlo Gabriele Tocchetti (Italy), Rhian Touyz (United Kingdom), Carsten Tschoepe (Germany), Johannes Waltenberger (Germany).

**ESC nacionalna kardiološka Udruženja aktivno uključena u recenzentski process ESC Preporuka iz 2021 za dijagnozu i lečenje akutne i hronične srčane insuficijencije:**

**Algeria:** Algerian Society of Cardiology, Messaad Krim; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Hamlet Hayrapetyan; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Deddo Moertl; **Azerbaijan:** Azerbaijan

Society of Cardiology, Isakh Mustafayev; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Alena Kurlianskaya; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Michel Depauw; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Zumreta Kušljugić; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Plamen Gatzov; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Davor Milicic; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Petros Agathangelou; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Vojtěch Melenovský; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Brian Bridal Løgstrup; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Ahmed Magdy Mostafa; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Tiina Uetoo; **Finland:** Finnish

Cardiac Society, Johan Lassus; **France:** French Society of Cardiology, Damien Logeart; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Zviad Kipiani; **Germany:** German Cardiac Society, Johann Bauersachs; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, Christina Chrysohoou; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Róbert Sepp; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Inga Jóna Ingimarsdóttir; **Ireland:** Irish Cardiac Society, Jim O'Neill; **Israel:** Israel Heart Society, Israel Gotzman; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Massimo Iacoviello; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Amina Rakisheva; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Gani Bajraktari; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Olga Lunegova; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Ginta Kamzola; **Lebanon:** Lebanese Society of Cardiology, Tony Abdel Massih; **Libya:** Libyan Cardiac Society, Hisham Benlamin; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Diana Žaliaduonytė; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Stephanie Noppe; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Alice Moore; **Moldova (Republic of):** Moldavian Society of Cardiology, Eleonora Vatanam; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Ahmed Bennis; **Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Olivier C. Manintveld; **North Macedonia:** North Macedonian Society of Cardiology, Elizabeta Srbinovska Kostovska; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Geeta Gulati; **Poland:** Polish Cardiac Society, Ewa Straburzyńska-Migaj; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, José Silva-Cardoso; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Roxana Cristina Rimbaș; **Russian Federation:** Russian Society of Cardiology, Yury Lopatin; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marina Foscoli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Sinisa Stojkovic; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Eva Goncalvesova; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Javier Segovia; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Krister Lindmark; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Micha T. Maeder; **Syrian Arab Republic:** Syrian Cardiovascular Association, Walid Bsata; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Leila Abid; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Hakan Altay; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Leonid Voronkov; **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland:** British Cardiovascular Society, Ceri Davies; **Uzbekistan:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Timur Abdullaev.

**ESC Clinical Practice Guidelines Committee (CPG):** Colin N. Baigent (Chairperson) (United Kingdom), Magdy Abdelhamid (Egypt), Victor Aboyans (France), Sotiris Antoniou (United Kingdom), Elena Arbelo (Spain), Riccardo Asteggiano (Italy), Andreas Baumbach (United Kingdom), Michael A. Borger (Germany), Jelena Čelutkienė (Lithuania), Maja Cikes (Croatia), Jean-Philippe Collet (France), Volkmar Falk (Germany), Laurent Fauchier (France), Chris P. Gale (United Kingdom), Sigrun Halvorsen (Norway), Bernard Lung (France), Tiny Jaarsma (Sweden), Aleksandra Konradi (Russia), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), Dipak Kotecha (United Kingdom), Ulf Landmesser (Germany), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (Czech Republic), Maja-Lisa Løchen (Norway), Jens-Cosedis Nielsen (Denmark), Steffen E. Petersen (United Kingdom), Eva Prescott (Denmark), Lis Neubeck (United Kingdom), Amina Rakisheva (Kazakhstan), Marta Sitges (Spain), Rhian M. Touyz (United Kingdom).

## 22. Reference

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-2200.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S, ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-2381.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-177.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilopem L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104.
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svtil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-477.
6. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Juni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Ostgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferovic PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
7. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373-498.
8. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Pfeffer MA, McMurray JJV, Solomon SD. Heart failure with midrange ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail* 2018;20: 1230-1239.
9. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, O'Meara E, Shah SJ, McKinlay S, Fleg JL, Sopko G, Pitt B, Pfeffer MA, TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2016;37:455\_462.
10. Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, Jhund PS, Lees KR, McMurray JJV, VICCTA Heart Failure Collaborators. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1139\_1145.
11. Cleland JG, Tendera M, Adams J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEPCHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338\_2345.
12. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, Manzano L, McMurray JJV, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, von Lueder TG, Bohm M, Andersson B, Kjekshus J, Packer M, Rigby AS, Rosano G, Wedel H, Hjalmarsen A, Wikstrand J, Kotecha D, Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 2018;39:26\_35.
13. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Dungen HD, Goncalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP, PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609\_1620.
14. Lam CSP, Voors AA, Piotr P, McMurray JJV, Solomon SD. Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 2020;41:2353\_2355.
15. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, Anker SD, Atherton J, Bohm M, Butler J, Drazner MH, Michael Felker G, Filippatos G, Fiuzat M, Fonarow GC, Gomez-Mesa JE, Heidenreich P, Imamura T, Jankowska EA, Januzzi J, Khazanie P, Kinugawa K, Lam CSP, Matsue Y, Metra M, Ohtani T, Francesco Piepoli M, Ponikowski P, Rosano GMC, Sakata Y, Seferovic P, Starling RC, Teerlink JR, Vardeny O, Yamamoto K, Yancy C, Zhang J, Zieroth S. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021;23:352\_380.
16. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, Donal E, Sade LE, Ernande L, Garbi M, Grapsa J, Hagedorff A, Kamp O, Magne J, Santoro C, Stefanidis A, Lancellotti P, Popescu B, Habib G, EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18: 1301\_1310.
17. Arrigo M, Huber LC, Winnik S, Mikulicic F, Guidetti F, Frank M, Flammer AJ, Ruschitzka F. Right ventricular failure: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Card Fail Rev* 2019;5:140\_146.
18. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Guazzi M, Harjola VP, Heymans S, Hill L, Lainscak M, Lam CSP, Lund LH, Lyon AR, Mebazaa A, Mueller C, Paulus WJ, Pieske B, Piepoli MF, Ruschitzka F, Rutten FH, Seferovic PM, Solomon SD, Shah SJ, Triposkiadis F, Wachter R, Tschope C, de Boer RA. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:16\_37.
19. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, Felker GM, Pina IL, O'Connor CM, Lindenfeld J, Januzzi JL, Cohen LS, Ahmad T. Clinical implications of the New York Heart Association classification. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e014240.



20. Solomon SD, Claggett B, Packer M, Desai A, Zile MR, Swedberg K, Rouleau J, Shi V, Lefkowitz M, McMurray JVV. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation: the PARADIGM-HF trial. *JACC Heart Fail* 2016;4:816\_822.
21. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, Allison M, Hemingway H, Cleland JG, McMurray JVV, Rahimi K. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018;391:572\_580.
22. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep* 2014;11:404\_415.
23. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015;372:1333\_1341.
24. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev* 2017;3:7\_11.
25. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, van der Harst P, Rienstra M, van Gelder IC, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH, van der Meer P. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol* 2015;104:342\_350.
26. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVENT. *Eur Heart J* 2013;34:1424\_1431.
27. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789\_1858.
28. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013;113:646\_659.
29. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137\_1146.
30. Smeets M, Vaes B, Mamouris P, Van Den Akker M, Van Pottelbergh G, Goderis G, Janssens S, Aertgeerts B, Henrard S. Burden of heart failure in Flemish general practices: a registry-based study in the Intego database. *BMJ Open* 2019;9:e022972.
31. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, VanWagner LB, Tsao CW, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e139\_e596.
32. van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MA, van der Hoeven 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.
33. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, 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;18:242\_252.
34. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve S, Cushman M, Delling FN, Deo R, de Ferranti SD, Ferguson JF, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jimenez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Lutsey PL, Mackey JS, Matchar DB, Matsushita K, Mussolino ME, Nasir K, O'Flaherty M, Palaniappan LP, Pandey A, Pandey DK, Reeves MJ, Ritchey MD, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sampson UKA, Satou GM, Shah SH, Spartano NL, Tirschwell DL, Tsao CW, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e67\_e492.
35. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, Oliveira A, EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:531\_539.
36. Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F, Vittinghoff E, Gardin JM, Arynchyn A, Lewis CE, Williams OD, Hulley SB. Racial differences in incident heart failure among young adults. *N Engl J Med* 2009;360:1179\_1190.
37. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JC, Stricker BH. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004;25:1614\_1619.
38. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, Savarese G, Lam CSP, Lund LH. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1624\_1634.
39. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, midrange and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1574\_1585.
40. Shah RU, Klein L, Lloyd-Jones DM. Heart failure in women: epidemiology, biology and treatment. *Womens Health (Lond)* 2009;5:517\_527.
41. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen SJ. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292:344\_350.
42. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, Braun OO, Savarese G, Dahlstrom U, Lund LH. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, mid-range, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003875.
43. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, Butler J, Yancy CW, Fonarow GC. Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016;4:464\_472.
44. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med* 2002;162:1682\_1688.
45. 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.
46. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, Gottdiener JS, Psaty BM, Vasani RS. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2018;6:678\_685.
47. Motiejunaite J, Akiyama E, Cohen-Solal A, Maggioni AP, Mueller C, Choi DJ, Kavaliuniene A, Celutkienė J, Parenica J, Lassus J, Kajimoto K, Sato N, Miro O, Peacock WF, Matsue Y, Voors AA, Lam CSP, Ezekowitz JA, Ahmed A, Fonarow GC, Gayat E, Regitz-Zagrosek V, Mebazaa A. The association of long-term outcome and biological sex in patients with acute heart failure from different geographic regions. *Eur Heart J* 2020;41:1357\_1364.
48. Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, Jiang R, Redfield MM. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2012;5:720\_726.
49. Clarke CL, Grunwald GK, Allen LA, Baron AE, Peterson PN, Brand DW, Magid DJ, Masoudi FA. Natural history of left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:680\_686.
50. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H, CHART-2 Investigators. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1258\_1269.

51. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1597\_1605.
52. Lupon J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, de Antonio M, Perera-Lluna A, Lopez-Ayerbe J, Domingo M, Nunez J, Zamora E, Moliner P, Diaz-Ruata P, Santesmas J, Bayes-Genis A. Dynamic trajectories of left ventricular ejection fraction in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:591\_601.
53. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Kober L, Squire IB, Swedberg K, Dobson J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN, Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013;34:1404\_1413.
54. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J* 2014;35:25\_32.
55. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009;119:515\_523.
56. 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.
57. Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Roalfe AK, Lay-Flurrie S, Jones NR, Marshall T, Hobbs FDR. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study. *BMJ* 2019;364:l223.
58. Lorenzoni G, Azzolina D, Lanera C, Brianti G, Gregori D, Vanuzzo D, Baldi I. Time trends in first hospitalization for heart failure in a community-based population. *Int J Cardiol* 2018;271:195\_199.
59. Mosterd A, Reitsma JB, Grobbee DE. Angiotensin converting enzyme inhibition and hospitalisation rates for heart failure in the Netherlands, 1980 to 1999: the end of an epidemic? *Heart* 2002;87:75\_76.
60. Chen J, Hsieh AF, Dharmarajan K, Masoudi FA, Krumholz HM. National trends in heart failure hospitalization after acute myocardial infarction for Medicare beneficiaries: 1998-2010. *Circulation* 2013;128:2577\_2584.
61. Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, Ling S, Davies MJ, Lam CSP, Mamas MA, Khunti K, Kadam UT. 20-year trends in cause-specific heart failure outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study. *Lancet Public Health* 2019;4:e406\_e420.
62. Al-Mohammad A, Mant J, Laramee P, Swain S, Chronic Heart Failure Guideline Development Group. Diagnosis and management of adults with chronic heart failure: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2010;341:c4130.
63. 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 FD. 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.
64. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 1997;90:335\_339.
65. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP, Zuihthoff 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.
66. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, 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.
67. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD, Patel PC, Mammen PP, Markham DW, Levine BD, Drazner MH. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail* 2014;2:24\_31.
68. Gohar A, Rutten FH, den Ruijter H, Kelder JC, von Haehling S, Anker SD, Mockel M, Hoes AW. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide for the early detection of non-acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1219\_1227.
69. Hildebrandt P, Collinson PO. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing to assist the diagnostic evaluation of heart failure in symptomatic primary care patients. *Am J Cardiol* 2008;101:25\_28.
70. Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr., Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma 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.
71. Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T, Donal E, Goliasch G, Cardim N, Magne J, Laginha S, Hagendorff A, Haland TF, Aaberge L, Martinez C, Rapacciuolo A, Santoro C, Iardi F, Postolache A, Dulgheru R, Mateescu AD, Beladan CC, Deleanu D, Marchetta S, Auffret V, Schwammenthal E, Habib G, Popescu BA. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:961\_968.
72. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2003;24:1735\_1743.
73. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, Mant J, NICE Guideline Development Group for Acute Heart Failure. 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.
74. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, Coats AJS, Metra M, Mebazaa A, Ruschitzka F, Lainscak M, Filippatos G, Seferovic PM, Meijers WC, Bayes-Genis A, Mueller T, Richards M, Januzzi JL Jr, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;21:715\_731.
75. 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.
76. 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.
77. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, Hardman SM, Dargie HJ, Cowie MR. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NT-proBNP 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.
78. 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.
79. Verdu JM, Comin-Colet J, Domingo M, Lupon J, Gomez M, Molina L, Casacuberta JM, Munoz MA, Mena A, Bruguera-Cortada J. Rapid point-of-care NT-proBNP optimal cut-off point for heart failure diagnosis in primary care. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65:613\_619.
80. Taylor CJ, Roalfe AK, Iles R, Hobbs FR, investigators R, Barton P, Deeks J, McCahon D, Cowie MR, Sutton G, Davis RC, Mant J, McDonagh T, Tait L. Primary care REFerral for Echocardiogram (REFER) in heart failure: a comparative accuracy study. *Br J Gen Pract* 2017;67:e94\_e102.
81. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL, European Association of Echocardiography. 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.
82. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, Edvardsen T, Garbi M, Ha JW, Kane GC, Kreeger J, Mertens L, Pibarot P, Picano E, Ryan T, Tsutsui JM, Varga A. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaeamic heart disease: rec-

- ommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1191\_1229.
83. 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.
  84. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, Mascherbauer J, Nezafat R, Salerno M, Schelbert EB, Taylor AJ, Thompson R, Ugander M, van Heeswijk RB, Friedrich MG. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2 and extracellular volume: a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19:75.
  85. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, Gospodinova M, Obici L, Rapezzi C, Garcia-Pavia P. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. *JACC Heart Fail* 2019;7:709\_716.
  86. Gupta DK, Wang TJ. Natriuretic peptides and cardiometabolic health. *Circ J* 2015;79:1647\_1655.
  87. 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.
  88. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol* 2011;57:131\_140.
  89. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yui M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL, STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607\_1616.
  90. 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.
  91. 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.
  92. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, Drozd J, Farsky PS, Feldman AM, Doenst T, Michler RE, Berman DS, Nicolau JC, Pellikka PA, Wrobel K, Alotti N, Asch FM, Favaloro LE, She L, Velazquez EJ, Jones RH, Panza JA, STICH Trial Investigators. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1617\_1625.
  93. Panza JA, Ellis AM, Al-Khalidi HR, Holly TA, Berman DS, Oh JK, Pohost GM, Sopko G, Chrzanowski L, Mark DB, Kukulski T, Favaloro LE, Maurer G, Farsky PS, Tan RS, Asch FM, Velazquez EJ, Rouleau JL, Lee KL, Bonow RO. Myocardial viability and long-term outcomes in ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2019;381:739\_748.
  94. Corra U, Piepoli MF, Adamopoulos S, Agostoni P, Coats AJ, Conraads V, Lambrinou E, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid JP, 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.
  95. Piepoli MF, Conraads V, Corra U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, McMurray J, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid JP, 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.
  96. Corra U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJ, Crespo Leiro MG, de Boer RA, Hairola VP, Hill L, Lainscak M, Lund LH, Metra M, Ponikowski P, Riley J, Seferovic PM, Piepoli MF. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:3\_15. 97. 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.
  98. Cooper LT Jr, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis—natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1997;336:1860\_1866.
  99. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afalalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. 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.
  100. Gheorghide M, Shah AN, Vaduganathan M, Butler J, Bonow RO, Rosano GM, 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.
  101. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, Nodari S, Lam CSP, Sato N, Shah AN, Gheorghide M. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1123\_1133.
  102. Anker SD, Schroeder S, Atar D, Bax JJ, Ceconi C, Cowie MR, Crisp A, Dominjon F, Ford I, Ghofrani HA, Gropper S, Hindricks M, Hlatky MA, Holcomb R, Honarpour N, Jukema JW, Kim AM, Kunz M, Lefkowitz M, Le Floch C, Landmesser U, McDonagh TA, McMurray JJ, Merkely B, Packer M, Prasad K, Revkin J, Rosano GM, Somaratne R, Stough WG, Voors AA, Ruschitzka F. Traditional and new composite endpoints in heart failure clinical trials: facilitating comprehensive efficacy assessments and improving trial efficiency. *Eur J Heart Fail* 2016;18:482\_489.
  103. Gayat E, Arrigo M, Littnerova S, Sato N, Parenica J, Ishihara S, Spinar J, Muller C, Harjola VP, Lassus J, Miro O, Maggioni AP, AlHabib KF, Choi DJ, Park JJ, Zhang Y, Zhang J, Januzzi JL, Jr., Kajimoto K, Cohen-Solal A, Mebazaa A, Network G. Heart failure oral therapies at discharge are associated with better outcome in acute heart failure: a propensity-score matched study. *Eur J Heart Fail* 2018;20:345\_354.
  104. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, Ferrari R, Piepoli MF, Delgado Jimenez JF, Metra M, Fonseca C, Hradec J, Amir O, Logeart D, Dahlstrom U, Merckely B, Drozd J, Goncalvesova E, Hassanein M, Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Tousoulis D, Kavoloniene A, Fruhwald F, Fazlibegovic E, Temizhan A, Gatzov P, Erglis A, Laroche C, Mebazaa A, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HFLT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail* 2016;18:613\_625.
  105. 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.
  106. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, Rocha R, Braunwald E, PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2019;380:539\_548.
  107. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, Fonseca C, Goncalvesova E, Cavusoglu Y, Fernandez A, Chaaban S, Bohmer E, Pouleur AC, Mueller C, Tribouilloy C, Lonn E, Buraiki ALJ, Gniot J, Mozheiko M, Lelonek M, Noè A, Schwende H, Bao W, Butylin D, Pascual-Figal D, TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital

- or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:998\_1007.
108. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, B\_elo\_hl\_avek J, Böhm M, Chiang C-E, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Duk\_at A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjö strand M, Langkilde AM, DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995\_2008.
  109. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F, EMPEROR Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413\_1424.
  110. The CONSENSUS Trial Study Group. Enalapril for congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;317:1349\_1351.
  111. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450\_1456.
  112. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312\_2318.
  113. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. 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.
  114. MERIT-HF Study Group. 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.
  115. 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. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349\_1355.
  116. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651\_1658.
  117. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295\_1302.
  118. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. 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.
  119. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko 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.
  120. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9\_13.
  121. 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. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709\_717.
  122. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B, EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11\_21.
  123. Fowler MB. Effects of beta blockers on symptoms and functional capacity in heart failure. *Am J Cardiol* 1997;80:55L\_58L.
  124. 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.
  125. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235\_2243.
  126. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, Rouleau JL, Swedberg K, Lefkowitz M, Shi VC, Desai AS, McMurray JJV, Solomon SD. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:333\_340.
  127. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, Prescott MF, Shi VC, Rouleau JL, Swedberg K, Zile MR, Packer M, Desai AS, Solomon SD, McMurray JJV. Renal effects and associated outcomes during angiotensin neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail* 2018;6:489\_498.
  128. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Zile MR, Lefkowitz M, Shi V, Solomon SD. Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: a secondary analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:79\_85.
  129. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Desai AS, Packer M, Rouleau J, Zile MR, Swedberg K, Lefkowitz M, Shi V, McMurray JJV, Solomon SD. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2019;21:337\_341.
  130. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Pearson SM, Desai AS, Packer M, Rouleau J, Zile MR, Swedberg K, Lefkowitz M, Shi V, McMurray JJV, Solomon SD. Incidence, predictors, and outcomes associated with hypotensive episodes among heart failure patients receiving sacubitril/valsartan or enalapril: the PARADIGM-HF trial (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor With Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circ Heart Fail* 2018;11:e004745.
  131. Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, Desai AS, Duffy CI, Ambrosy AP, Gurmu Y, McCague K, Rocha R, Braunwald E. Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure randomly assigned to sacubitril/valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. *Circulation* 2019;139:2285\_2288.
  132. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, Nicolau JC, Merkely B, Kitakaze M, DeMets DL, Inzucchi SE, Kober L, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Solomon SD, Bengtsson O, Lindholm D, Niklasson A, Sjostrand M, Langkilde AM, McMurray JJV. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation* 2020;141:90\_99.
  133. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, Giannetti N, Januzzi JL, Pina IL, Lam CSP, Ponikowski P, Sattar

- N, Verma S, Brueckmann M, Jamal W, Vedin O, Peil B, Zeller C, Zannad F, Packer M, EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021;42:1203\_1212.
134. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020;396:819\_829.
135. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, Belohlavek J, Bengtsson O, de Boer RA, Bohm M, Boulton DW, Chopra VK, DeMets DL, Docherty KF, Dukat A, Greasley PJ, Howlett JG, Inzucchi SE, Katova T, Kober L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Lindholm D, Ljungman CEA, Martinez FA, O'Meara E, Sabatine MS, Sjostrand M, Solomon SD, Tereshchenko S, Verma S, Jhund PS, McMurray JJV. Dapagliflozin and diuretic use in patients with heart failure and reduced ejection fraction in DAPA-HF. *Circulation* 2020;142:1040\_1054.
136. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle MC, Voors AA, Metra M, Lund LH, Komajda M, Testani JM, Wilcox CS, Ponikowski P, Lopes RD, Verma S, Lapuerta P, Pitt B, SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 2021;384:117\_128.
137. 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.
138. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772\_776.
139. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875\_885.
140. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, Ford I, SHIFT Investigators. 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.
141. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O'Connor CM, VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883\_1893.
142. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Jr., Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN, African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049\_2057.
143. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Francis JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314:1547\_1552.
144. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525\_533.
145. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Orso F, Rossignol P, Metra M, Filippatos G, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJ. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:137\_155.
146. Rohde LE, Rover MM, Figueiredo Neto JA, Danzmann LC, Bertoldi EG, Simoes MV, Silvestre OM, Ribeiro ALP, Moura LZ, Beckda-Silva L, Prado D, Sant'Anna RT, Bridi LH, Zimmerman A, Raupp da Rosa P, Biolo A. Short-term diuretic withdrawal in stable outpatients with mild heart failure and no fluid retention receiving optimal therapy: a double-blind, multicentre, randomized trial. *Eur Heart J* 2019;40:3605\_3612.
147. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667\_1675.
148. Bohm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, Reil JC, 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.
149. Ouyang AJ, Lv YN, Zhong HL, Wen JH, Wei XH, Peng HW, Zhou J, Liu LL. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115:901\_906.
150. 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.
151. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, Steeds RP, Townend J, Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451.
152. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkier 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.
153. 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.
154. Freeman JV, Reynolds K, Fang M, Udaltsova N, Steimle A, Pomernacki NK, Borowsky LH, Harrison TN, Singer DE, Go AS. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:49\_58.
155. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE, Mahaffey KW, Hankey GJ, Berkowitz SD, Nessel CC, Fox KA, Califf RM, Piccini JP, Patel MR, ROCKET Steering Committee and Investigators. Digoxin use in patients with atrial fibrillation AF and adverse cardiovascular outcomes: retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin a K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet* 2015;385:2363\_2370.
156. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289:871\_878.
157. Adams KF, Jr., Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR, Schwartz TA, Gheorghiu M. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the Digitalis Investigation Group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:497\_504.
158. Bavendiek U, Berliner D, Davila LA, Schwab J, Maier L, Philipp SA, Rieth A, Westenfeld R, Piorowski C, Weber K, Hanselmann A, Oldhafer M, Schallhorn S, von der Leyen H, Schroder C, Veltmann C, Stork S, Bohm M, Koch A, Bauersachs J, DIGIT-HF Investigators and Committees. Rationale and design of the DIGIT-HF trial (DIGitoxin to Improve ouTcomes in patients with advanced chronic Heart Failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:676\_684.
159. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, Adams KF, Anand I, Arias-Mendoza A, Biering-Sorensen T, Bohm M, Bonderman D, Cleland JGF, Corbalan R, Crespo-Leiro MG, Dahlstrom U, Echeverria LE, Fang JC, Filippatos G, Fonseca C, Goncalvesova E, Goudev AR, Howlett JG, Lanfear DE, Li J, Lund M, Macdonald P, Mareev V, Momomura SI, O'Meara E, Parkhomenko A, Ponikowski P, Ramirez FJA, Serpytis P, Sliwa K, Spinar J, Suter TM, Tomcsanyi J, Vandekerckhove H, Vinereanu D, Voors AA, Yilmaz MB, Zannad F, Sharpsten L, Legg JC, Varin C, Honarpour N, Abbasi SA, Malik FI, Kurtz CE, GALACTIC-HF Investigators. Cardiac myosin activation with omeamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2021;384:105\_116.
160. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF, Dargie HJ, Granger CB, Kjekshus J, Kùber L, Latini R, Maggioni AP, Packer M, Pitt B, Solomon SD, Swedberg K, Tavazzi L, Wik-

- strand J, Zannad F, Zile MR, McMurray JJV. Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med* 2017;377:41\_51.
161. 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, Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225\_237.
162. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS, investigators of the AVID, CASH and CIDS studies. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 2000;21:2071\_2078.
163. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576\_1583.
164. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel 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.
165. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877\_883.
166. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarlo J, Videbaek L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjaer H, Brandes A, Thogersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbaek R, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S, DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221\_1230.
167. Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, McMurray JJV, Gardner RS. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. *Heart* 2018;104:144\_150.
168. 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.
169. Yap SC, 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.
170. Kini V, Soufi MK, Deo R, Epstein AE, Bala R, Riley M, Groeneveld PW, Shalaby A, Dixit S. Appropriateness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators at the time of generator replacement: are indications still met? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2388\_2394.
171. Erkapic D, Sperzel J, Stiller S, Meltendorf U, Mermi J, Wegscheider K, Hugel B, Investigators I. 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.
172. Alsheikh-Ali AA, Homer M, Maddukuri PV, Kalsmith B, Estes NA, 3rd, Link MS. Time-dependence of appropriate implantable defibrillator therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:784\_789.
173. 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.
174. 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.
175. Kutyla V, Moss AJ, Klein H, Biton Y, McNitt S, MacKecknie B, Zareba W, Goldenberg I. Use of the wearable cardioverter defibrillator in high-risk cardiac patients: data from the Prospective Registry of Patients Using the Wearable Cardioverter Defibrillator (WEARIT-II Registry). *Circulation* 2015;132:1613\_1619.
176. Kutyla V, Moss AJ, Klein HU, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I. One-year follow-up of the Prospective Registry of Patients Using the Wearable Defibrillator (WEARIT-II Registry). *Pacing Clin Electrophysiol* 2018;41:1307\_1313.
177. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatlala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ, DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481\_2488.
178. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, Kornacewicz-Jach Z, Sredniawa B, Lupkovic G, Hofgartner F, Lubinski A, Rosenqvist M, Habets A, Wegscheider K, Senges J, IRIS Investigators. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:1427\_1436.
179. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2005;353:1471\_1480.
180. 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.
181. Raphael CE, Finegold JA, Barron AJ, Whinnett ZI, Mayet J, Linde C, Cleland JG, 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.
182. Miller RJ, Howlett JG, Exner DV, Campbell PM, Grant AD, 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.
183. 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.
184. 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.
185. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J, Dronedarone Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678\_2687.
186. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781\_788.
187. Theuns DA, Smith T, Hunink MG, 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.
188. Elming MB, Nielsen JC, Haarlo J, Videbaek L, Korup E, Signorovitch J, Olesen LL, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjaer H, Brandes A, Thogersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbaek R, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S, Kober L, Thune JJ. Age and outcomes of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in patients with nonischemic systolic heart failure. *Circulation* 2017;136:1772\_1780.
189. Selvanayagam JB, Hartshorne T, Billot L, Grover S, Hillis GS, Jung W, Krum H, Prasad S, McGavigan AD. Cardiovascular magnetic

- resonance-GUIDEd management of mild to moderate left ventricular systolic dysfunction (CMR GUIDE): Study protocol for a randomized controlled trial. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2017;22:e12420.
190. Leyva F, Zegard A, Acquaye E, Gubran C, Taylor R, Foley PWX, Umar F, Patel K, Panting J, Marshall H, Qiu T. Outcomes of cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation in patients with nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1216\_1227.
191. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, Klem I, Neilan TG, White JA, Sramko M, Masci PG, Barison A, McKenna P, Mordi I, Haugaa KH, Leyva F, Rodriguez Capitan J, Satoh H, Nabeta T, Dallaglio PD, Campbell NG, Sabate X, Cequier A. Late gadolinium enhancement and the risk for ventricular arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2017;5:28\_38.
192. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, Morarji K, Brown TD, Ismail AN, Dweck MR, Di Pietro E, Roughton M, Wage R, Daryani Y, O'Hanlon R, Sheppard MN, Alpendurada F, Lyon AR, Cook SA, Cowie MR, Assomull RG, Pennell DJ, Prasad SK. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA* 2013;309:896\_908.
193. Stewart GC, Weintraub JR, Pratihbu 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.
194. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes NA, 3rd, Greenberg H, Hall WJ, Huang DT, Kautzner J, Klein H, McNitt S, Olshansky B, Shoda M, Wilber D, Zareba W, MADIT-RIT Trial Investigators. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* 2012;367:2275\_2283.
195. Healey JS, Hohnloser SH, Glikson M, Neuzner J, Mabo P, Vinolas X, Kautzner J, O'Hara G, VanErven L, Gadler F, Pogue J, Appl U, Gilkerson J, Pochet T, Stein KM, Merkely B, Chrolavicius S, Meeks B, Foldesi C, Thibault B, Connolly SJ, Shockless IMPLant Evaluation Investigators. Cardioverter defibrillator implantation without induction of ventricular fibrillation: a single-blind, non-inferiority, randomised controlled trial (SIMPLE). *Lancet* 2015;385:785\_791.
196. Gasparini M, Proclemer A, Klersy C, Kloppe A, Lunati M, Ferrer JB, Hersi A, Gulaj M, Wijfels MC, 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.
197. Cleland JG, Buga L. Device therapy: defibrillators—a shocking therapy for cardiomyopathy? *Nat Rev Cardiol* 2010;7:69\_70.
198. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A, Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002;288:3115\_3123.
199. Boersma L, Barr C, Knops R, Theuns D, Eckardt L, Neuzil P, Scholten M, Hood M, Kuschyk J, Jones P, Duffy E, Husby M, Stein K, Lambiase PD, Group EI. Implant and midterm outcomes of the subcutaneous implantable cardioverterdefibrillator registry: the EFFORTLESS study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:830\_841.
200. Burke MC, Gold MR, Knight BP, Barr CS, Theuns D, 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.
201. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ, ESC Scientific Document Group. 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 European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2793\_2867.
202. Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy PHM, Boersma LVA, Kuschyk J, El-Chami MF, Bonnemeier H, Behr ER, Brouwer TF, Kaab S, Mittal S, Quast ABE, Smeding L, van der Stuijt W, de Weger A, de Wilde KC, Bijsterveld NR, Richter S, Brouwer MA, de Groot JR, Kooiman KM, Lambiase PD, Neuzil P, Vernooy K, Alings M, Betts TR, Bracke F, Burke MC, de Jong J, Wright DJ, Tijssen JGP, Wilde AAM, PRAETORIAN Investigators. Subcutaneous or transvenous defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2020;383:526\_536.
203. Duncker D, Konig T, Hohmann S, Bauersachs J, Veltmann C. Avoiding untimely implantable cardioverter/defibrillator implantation by intensified heart failure therapy optimization supported by the wearable cardioverter/defibrillator—the PROLONG Study. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004512.
204. Olgin JE, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Wranicz J, Malik R, Morin DP, Zweibel S, Buxton AE, Elayi CS, Chung EH, Rashba E, Borggrefe M, Hue TF, Maguire C, Lin F, Simon JA, Hulley S, Lee BK, VEST Investigators. Wearable cardioverterdefibrillator after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018;379:1205\_1215.
205. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC, Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873\_880.
206. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539\_1549.
207. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Torok 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 (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1837\_1846.
208. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27:1928\_1932.
209. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Daubert JC. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail* 2012;14:628\_634.
210. 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, Comparison of Medical Therapy Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140\_2150.
211. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA, Tang AS. 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.
212. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL, Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385\_2395.
213. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA, 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeiffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, MADIT-CRT Trial Investigators.

- Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329\_1338.
214. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes NA, 3rd, 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.
215. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. 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.
216. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, Shinn T, Sutton MS, Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK AF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013;368:1585\_1593.
217. Brignole M, Botto 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.
218. 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.
219. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780\_1787.
220. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, Klein H, Sculpher M, Plummer CJ, Cowie MR. Individual patient data network metaanalysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart* 2015;101:1800\_1806.
221. 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.
222. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Górcsan J, 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J, EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013;369:1395\_1405.
223. Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, Dickstein K, Ford I, Górcsan J, 3rd, 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.
224. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Canos DA, O'Callaghan KM, Carpenter JL, Pina 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.
225. Sohaib SM, 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.
226. Greenberg H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER, Andrews ML, MADIT-II Investigators. Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1459\_1465.
227. Linde C, Gold MR, Abraham WT, St John Sutton M, Ghio S, Cerkenvenik J, Daubert C, REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction Study Group. 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.
228. Cleland JG, Mareev Y, Linde C. Reflections on EchoCRT: sound guidance on QRS duration and morphology for CRT? *Eur Heart J* 2015;36:1948\_1951.
229. 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.
230. Cunnington C, Kwok CS, Satchithananda DK, Patwala A, Khan MA, Zaidi A, Ahmed FZ, Mamas MA. Cardiac resynchronisation therapy is not associated with a reduction in mortality or heart failure hospitalisation in patients with non-left bundle branch block QRS morphology: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2015;101:1456\_1462.
231. 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.
232. Koplán BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol* 2009;53:355\_360.
233. Hawkins NM, Petrie MC, Burgess MI, McMurray JJ. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: the fallacy of echocardiographic dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1944\_1959.
234. Beela AS, Unlu S, Duchenne J, Ciarka A, Daraban AM, Kotrc M, Aarones M, Szulik M, Winter S, Penicka M, Neskovic AN, Kukulski T, Aakhus S, Willems R, Fehske W, Faber L, Stankovic I, Voigt JU. Assessment of mechanical dyssynchrony can improve the prognostic value of guideline-based patient selection for cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:66\_74.
235. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elsik M, Read PA, Begley D, Fynn 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.
236. Saba S, Marek J, Schwartzman D, Jain S, Adelstein E, White P, Oyenuga OA, Onishi T, Soman P, Górcsan J, 3rd. 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.
237. 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.
238. Whinnett ZI, Francis DP, Denis A, Willson K, Pascale P, van Geldorp I, De Guillebon M, Ploux S, Ellenbogen K, Haissaguerre 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.
239. Daubert C, Behar N, Martins RP, Mabo P, Leclercq C. Avoiding nonresponders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J* 2017;38:1463\_1472.
240. Mullens W, Auricchio A, Martens P, Witte K, Cowie MR, Delgado V, Dickstein K, Linde C, Vernooy K, Leyva F, Bauersachs J, Israel CW, Lund LH, Donal E, Boriani G, Jaarsma T, Berruzo A, Traykov V, Yousef Z, Kalarus Z, Cosedis Nielsen J, Steffel J, Vardas P, Coats A, Seferovic P, Edvardsson T, Heidbuchel H, Ruschitzka F, Leclercq C. Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: a call for action for referral and optimization of care: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2349\_2369.
- 240a. Glikson M, Nielsen JC, Michowitz Y, Kronborg MB, Auricchio A, Barbash IM, Barrabé JA, Boriani G, Braunschweig F, Brignole



- M, Burri H, Coats AJ, Deharo JC, Delgado V, Diller GP, Israel CW, Keren A, Knops RE, Kotecha D, Leclercq C, Merkely B, Starck C, Thyle'n I, Tolosana JM; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021; doi: 10.1093/eurheartj/ehab364 [Epub ahead of print].
241. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, Lindenfeld J, Reddy VY, Carson PE, Mann DL, Saville B, Parise H, Chan R, Wiegner P, Hastings JL, Kaplan AJ, Edelman F, Luthje L, Kahwash R, Tomassoni GF, Gutterman DD, Stagg A, Burkhoff D, Hasenfuss G. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation. *JACC Heart Fail* 2018;6:874-883.
  242. NICE: National Institute for Health and Care Excellence. Interventional procedures guidance. Cardiac contractility modulation device implantation for heart failure. [www.nice.org.uk/guidance/ipg655](http://www.nice.org.uk/guidance/ipg655) (28 May 2021).
  243. 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.
  244. Zile MR, Lindenfeld J, Weaver FA, Zannad F, Galle E, Rogers T, Abraham WT. Baroreflex activation therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1-13.
  245. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003;362:777-781.
  246. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Hartly B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM, TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383-1392.
  247. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, Packer M, Zile M, Swedberg K, Rouleau J, Pfeffer MA, Desai A, Lund LH, Kober L, Anand I, Sweitzer N, Linssen G, Merkely B, Luis Arango J, Vineanu D, Chen CH, Senni M, Sibulo A, Boytsov S, Shi V, Rizkala A, Lefkowitz M, McMurray JJV. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation* 2020;141:352-361.
  248. Rogers JK, Pocock SJ, McMurray JJ, Granger CB, Michelson EL, Ostergren J, Pfeffer MA, Solomon SD, Swedberg K, Yusuf S. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. *Eur J Heart Fail* 2014;16:33-40.
  249. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJ, Poole-Wilson PA, Flather MD, SENIORS Investigators. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2150-2158.
  250. Hai OY, Mentz RJ, Zannad F, Gasparini M, De Ferrari GM, Daubert JC, Holzmeister J, Lam CS, Pochet T, Vincent A, Linde C. Cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with less severe left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2015;17:135-143.
  251. Shah SJ, Feldman T, Ricciardi MJ, Kahwash R, Lilly S, Litwin S, Nielsen CD, van der Harst P, Hoendermis E, Penicka M, Bartunek J, Fail PS, Kaye DM, Walton A, Petrie MC, Walker N, Basuray A, Yakubov S, Hummel SL, Chetcuti S, Forde-McLean R, Herrmann HC, Burkhoff D, Massaro JM, Cleland JGF, Mauri L. One-year safety and clinical outcomes of a transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction in the Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure (REDUCE LAP-HF I) Trial: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2018;3:968-977.
  252. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-766.
  253. Dewan P, Jackson A, Lam CSP, Pfeffer MA, Zannad F, Pitt B, Solomon SD, McMurray JJV. Interactions between left ventricular ejection fraction, sex and effect of neurohumoral modulators in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:898-901.
  254. Campbell RT, Petrie MC, McMurray JJV. Redefining heart failure phenotypes based on ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1634-1635.
  255. Echocardiographic Normal Ranges Meta-Analysis of the Left Heart Collaboration. Ethnic-specific normative reference values for echocardiographic LA and LV size, LV mass, and systolic function: the EchoNormal Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:656-665.
  256. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, Suever JD, Leader JB, Hartzel DN, Kirchner HL, Manus JNA, James N, Ayar Z, Gladding P, Good CW, Cleland JGF, Fornwalt BK. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J* 2020;41:1249-1257.
  257. Stewart S, Playford D, Scalia GM, Currie P, Celermajer DS, Prior D, Codde J, Strange G, NEDA Investigators. Ejection fraction and mortality: a nationwide register-based cohort study of 499 153 women and men. *Eur J Heart Fail* 2021;23:406-416.
  258. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:559-573.
  259. Pieske B, Tschope C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, Edelman F, Fu M, Guazzi M, Lam CSP, Lancellotti P, Melenovsky V, Morris DA, Nagel E, Pieske-Kraigher E, Ponikowski P, Solomon SD, Vasan RS, Rutten FH, Voors AA, Ruschitzka F, Paulus WJ, Seferovic P, Filippatos G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019;40:3297-3317.
  260. Ho JE, Zern EK, Wooster L, Bailey CS, Cunningham T, Eisman AS, Hardin KM, Zampierollo GA, Jarolim P, Pappagianopoulos PP, Malhotra R, Naylor M, Lewis GD. Differential clinical profiles, exercise responses, and outcomes associated with existing HFpEF definitions. *Circulation* 2019;140:353-365.
  261. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2018;138:861-870.
  262. Segar MW, Patel KV, Berry JD, Grodin JL, Pandey A. Generalizability and implications of the H2FPEF score in a cohort of patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2019;139:1851-1853.
  263. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Lam CSP, Desai AS, Anand IS, Sweitzer NK, Fang JC, O'Meara E, Shah SJ, Shah AM, Lewis EF, Rouleau J, Pitt B, Solomon SD. Application of the H2FPEF score to a global clinical trial of patients with heart failure with preserved ejection fraction: the TOPCAT trial. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1288-1291.
  264. Sepelvand N, Alemayehu W, Dyck GJB, Dyck JRB, Anderson T, Howlett J, Paterson I, McAlister FA, Ezekowitz JA. External validation of the H2F-PEF model in diagnosing patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation* 2019;139:2377-2379.
  265. Sueta D, Yamamoto E, Nishihara T, Tokitsu T, Fujisue K, Oike F, Takae M, Usuku H, Takashio S, Arima Y, Suzuki S, Nakamura T, Ito M, Kanazawa H, Sakamoto K, Kaikita K, Tsujita K. H2FPEF score as a prognostic value in HFpEF patients. *Am J Hypertens* 2019;32:1082-1090.
  266. Barandiaran Aizpurua A, Sanders-van Wijk S, Brunner-La Rocca HP, Henkens M, Heymans S, Beussink-Nelson L, Shah SJ, van Empel VPM. Validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020;22:413-421.
  267. Sanders-van Wijk S, Barandiaran Aizpurua A, Brunner-La Rocca HP, Henkens M, Weerts J, Knackstedt C, Uszko-Lencer N, Heymans S, van Empel V. The HFA-PEFF and H2FPEF scores largely disagree in classifying patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2021;23:838-840.

268. Selvaraj S, Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Matsushita K, Kitzman DW, Borlaug BA, Shah AM, Solomon SD. Application of diagnostic algorithms for heart failure with preserved ejection fraction to the community. *JACC Heart Fail* 2020;8:640\_653.
269. Ouwerkerk W, Tromp J, Jin X, Jaufferally F, Yeo PSD, Leong KTG, Ong HY, Ling LH, Loh SY, Sim D, Lee S, Soon D, Chin C, Richards AM, Lam CSP. Heart failure with preserved ejection fraction diagnostic scores in an Asian population. *Eur J Heart Fail* 2020; 22:1737\_1739.
270. Playford D, Strange G, Celermajer DS, Evans G, Scalia GM, Stewart S, Prior D, NEDA Investigators. Diastolic dysfunction and mortality in 436 360 men and women: the National Echo Database Australia (NEDA). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021; 22:505\_515.
271. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khaliq Z, Gregson J, Newsome S, Jackson R, Rahneva T, Wage R, Smith G, Venneri L, Tayal U, Auger D, Midwinter W, Whiffin N, Rajani R, Dzungu JN, Pantazis A, Cook SA, Ware JS, Baksi AJ, Pennell DJ, Rosen SD, Cowie MR, Cleland JGF, Prasad SK. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019;393:61\_73.
272. Lupon J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, de Antonio M, Perera-Lluna A, Lopez-Ayerbe J, Domingo M, Nunez J, Zamora E, Moliner P, Santiago-Vacas E, Santesmases J, Bayes-Genis A. Heart failure with preserved ejection fraction infrequently evolves toward a reduced phenotype in long-term survivors. *Circ Heart Fail* 2019;12:e005652.
273. Savarese G, Vedin O, D'Amaro D, Uijl A, Dahlstrom U, Rosano G, Lam CSP, Lund LH. Prevalence and prognostic implications of longitudinal ejection fraction change in heart failure. *JACC Heart Fail* 2019;7:306\_317.
274. Nauta JF, Hummel YM, van der Meer P, Lam CSP, Voors AA, van Melle JP. Correlation with invasive left ventricular filling pressures and prognostic relevance of the echocardiographic diastolic parameters used in the 2016 ESC heart failure guidelines and in the 2016 ASE/EACVI recommendations: a systematic review in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1303\_1311.
275. Sharifov OF, Schiros CG, Aban I, Denney TS, Gupta H. Diagnostic accuracy of tissue Doppler index E/e' for evaluating left ventricular filling pressure and diastolic dysfunction/heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002078.
276. Eisman AS, Shah RV, Dhakal BP, Pappagianopoulos PP, Wooster L, Bailey C, Cunningham TF, Hardin KM, Baggish AL, Ho JE, Malhotra R, Lewis GD. Pulmonary capillary wedge pressure patterns during exercise predict exercise capacity and incident heart failure. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004750.
277. Cleland JG, Tendra M, Adamus J, Freemantle N, Gray CS, Lye M, O'Mahony D, Polonski L, Taylor J. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. The PEP Investigators. *Eur J Heart Fail* 1999;1:211\_217.
278. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A, I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456\_2467.
279. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF Jr, Gheorghide M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the Ancillary Digitalis Investigation Group trial. *Circulation* 2006;114:397\_403.
280. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, Koepp GA, Borlaug BA, Chen HH, LeWinter MM, Joseph SM, Shah SJ, Semigran MJ, Felker GM, Cole RT, Reeves GR, Tedford RJ, Tang WH, McNulty SE, Velazquez EJ, Shah MR, Braunwald E, NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2015;373:2314\_2324.
281. Borlaug BA, Anstrom KJ, Lewis GD, Shah SJ, Levine JA, Koepp GA, Givertz MM, Felker GM, LeWinter MM, Mann DL, Margulies KB, Smith AL, Tang WHW, Whellan DJ, Chen HH, Davila Roman VG, McNulty S, Desvigne-Nickens P, Hernandez AF, Braunwald E, Redfield MM, National Heart, Lung, and Blood Institute Heart Failure Clinical Research Network. Effect of inorganic nitrite vs placebo on exercise capacity among patients with heart failure with preserved ejection fraction: the INDIE-HFpEF randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:1764\_1773.
282. Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, O'Connor CM, Pieske B, Ponikowski P, Shah SJ, Solomon SD, Voors AA, She L, Vlajnic V, Carvalho F, Bamber L, Blaustein RO, Roessig L, Butler J, VITALITY-HFpEF Study Group. Effect of vericiguat vs placebo on quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the VITALITY-HFpEF randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1512\_1521.
283. Udelson JE, Lewis GD, Shah SJ, Zile MR, Redfield MM, Burnett J, Jr., Parker J, Seferovic JP, Wilson P, Mittleman RS, Profy AT, Konstam MA. Effect of praliciguat on peak rate of oxygen consumption in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the CAPACITY HFpEF randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1522\_1531.
284. Omar W, Pandey A, Haykowsky MJ, Berry JD, Lavie CJ. The evolving role of cardiorespiratory fitness and exercise in prevention and management of heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2018; 15:75\_80.
285. Kitzman DW, Upadhyay B, Reeves G. Hospitalizations and prognosis in elderly patients with heart failure and preserved ejection fraction: time to treat the whole patient. *JACC Heart Fail* 2015;3:442\_444.
286. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, Paige E, Paul DS, Sweeting M, Burgess S, Bell S, Astle W, Stevens D, Koulman A, Selmer RM, Verschuren WMM, Sato S, Njolstad I, Woodward M, Salomaa V, Nordestgaard BG, Yeap BB, Fletcher A, Melander O, Kuller LH, Balkau B, Marmot M, Koenig W, Casiglia E, Cooper C, Arndt V, Franco OH, Wennberg P, Gallacher J, de la Camara AG, Volzke H, Dahm CC, Dale CE, Bergmann MM, Crespo CJ, van der Schouw YT, Kaaks R, Simons LA, Lagiou P, Schoufour JD, Boer JMA, Key TJ, Rodriguez B, Moreno-Iribas C, Davidson KW, Taylor JO, Sacerdote C, Wallace RB, Quiros JR, Tumino R, Blazer DG, 2nd, Linneberg A, Daimon M, Panico S, Howard B, Skeie G, Strandberg T, Weiderpass E, Nietert PJ, Psaty BM, Kromhout D, Salamanca-Fernandez E, Kiechl S, Krumholz HM, Griani S, Palli D, Huerta JM, Price J, Sundstrom J, Arriola L, Arima H, Travis RC, Panagiotakos DB, Karakatsani A, Trichopoulos A, Kuhn T, Grobbee DE, Barrett-Connor E, van Schoor N, Boeing H, Overvad K, Kauhanen J, Wareham N, Langenberg C, Forouhi N, Wennberg M, Despres JP, Cushman M, Cooper JA, Rodriguez CJ, Sakurai M, Shaw JE, Knuiaman M, Voortman T, Meisinger C, Tjonneland A, Brenner H, Palmieri L, Dallongeville J, Brunner EJ, Assmann G, Trevisan M, Gillum RF, Ford I, Sattar N, Lazo M, Thompson SG, Ferrari P, Leon DA, Smith GD, Peto R, Jackson R, Banks E, Di Angelantonio E, Danesh J, Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;391:1513\_1523.
287. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH, Jr., Berge KG, Cohen JD, Lacy CR, Perry HM, Jr., Blaufox MD, Wassertheil-Smoller S, Black HR, Schron E, Berkson DM, Curb JD, Smith WM, McDonald R, Applegate WB. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1997;278: 212\_216.
288. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103\_2116.
289. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network metaanalysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 2011;171:384\_394.
290. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C,

- Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ, HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887\_1898.
291. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E, PROVE IT-TIMI Investigators. 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.
292. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyorala K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;3:249\_254.
293. 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.
294. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR, CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644\_657.
295. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347\_357.
296. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle MC, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Cherney DZI, Dwyer JP, Scirica BM, Bailey CJ, Diaz R, Ray KK, Udell JA, Lopes RD, Lapuerta P, Steg PG, SCORED Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;384:129\_139.
297. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, Charbonnel B, Frederich R, Gallo S, Cosentino F, Shih WJ, Gantz I, Terra SG, Cherney DZI, McGuire DK, VERTIS CV Investigators. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425\_1435.
298. 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.
299. Dorans KS, Mostofsky E, Levitan EB, Hakansson N, Wolk A, Mittleman MA. Alcohol and incident heart failure among middle-aged and elderly men: cohort of Swedish men. *Circ Heart Fail* 2015;8:422\_427.
300. 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.
301. 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.
302. Padwal R, McAlister FA, McMurray JJ, 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, Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. *Int J Obes (Lond)* 2014;38:1110\_1114.
303. McDonagh TA, Blue L, Clark AL, Dahlstrom U, Ekman I, Lainscak M, McDonald K, Ryder M, Stromberg A, Jaarsma T, European Society of Cardiology Heart Failure Association Committee on Patient Care. European Society of Cardiology Heart Failure Association Standards for delivering heart failure care. *Eur J Heart Fail* 2011;13:235\_241.
304. Lainscak M, Blue L, Clark AL, Dahlstrom U, Dickstein K, Ekman I, McDonagh T, McMurray JJ, Ryder M, Stewart S, Stromberg 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.
305. 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 VP, Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray JJ, 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 Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine—short version. *Eur Heart J* 2015;36:1958\_1966.
306. 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.
307. Riley JP, Astin F, Crespo-Leiro MG, Deaton CM, Kienhorst J, Lambrinou E, McDonagh TA, Rushton CA, Stromberg A, Filippatos G, Anker SD. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology heart failure nurse curriculum. *Eur J Heart Fail* 2016;18:736\_743.
308. Van Spall HGC, Rahman T, Mytton O, Ramasundarahettige C, Ibrahim Q, Kabali C, Coppens M, Brian Haynes R, Connolly S. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1427\_1443.
309. Jonkman NH, Westland H, Groenwold RH, Agren S, Anguita M, Blue L, Bruggink-Andre de la Porte PW, DeWalt DA, Hebert PL, Heisler M, Jaarsma T, Kempen GI, Leventhal ME, Lok DJ, Martensson J, Muniz J, Otsu H, Peters-Klimm F, Rich MW, Riegel B, Stromberg A, Tsuyuki RT, Trappenburg JC, Schuurmans MJ, Hoes AW. What are effective program characteristics of selfmanagement interventions in patients with heart failure? An individual patient data meta-analysis. *J Card Fail* 2016;22:861\_871.
310. Takeda A, Martin N, Taylor RS, Taylor SJ. Disease management interventions for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:CD002752.
311. Kalogirou F, Forsyth F, Kyriakou M, Mantle R, Deaton C. Heart failure disease management: a systematic review of effectiveness in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2020;7:194\_212.
312. Hill L, Prager Geller T, Baruah R, Beattie JM, Boyne J, de Stoutz N, Di Stolfo G, Lambrinou E, Skibelund AK, Uchmanowicz I, Rutten FH, Celutkienė J, Piepoli MF, Jankowska EA, Chioncel O, Ben Gal T, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJS, Stromberg A, Jaarsma T. Integration of a palliative approach into heart failure care: a European Society of Cardiology Heart Failure Association position paper. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2327\_2339.
313. Kyriakou M, Middleton N, Ktisti S, Philippou K, Lambrinou E. Supportive care interventions to promote health-related quality of life in patients living with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2020;29:1633\_1647.
314. Feltner C, Jones CD, Cene CW, Zheng ZJ, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJ, 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.
315. Blue L, Lang E, McMurray JJ, Davie AP, McDonagh TA, Murdoch DR, Petrie MC, Connolly E, Norrie J, Round CE, Ford I, Morrison CE. Randomised controlled trial of specialist nurse intervention in heart failure. *BMJ* 2001;323:715\_718.
316. Lambrinou E, Kalogirou F, Lamnisos D, Sourtzi P. Effectiveness of heart failure management programmes with nurse-led discharge planning in reducing readmissions: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2012;49:610\_624.
317. 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.
318. Ekman I, Wolf A, Olsson LE, Taft C, Dudas K, Schaufelberger M, Swedberg K. Effects of person-centred care in patients with chronic heart failure: the PCCHF study. *Eur Heart J* 2012;33:1112\_1119.

319. Riegel B, Bennett JA, Davis A, Carlson B, Montague J, Robin H, Glaser D. Cognitive impairment in heart failure: issues of measurement and etiology. *Am J Crit Care* 2002;11:520\_528.
320. Laufs U, Rettig-Ewen V, Bohm M. Strategies to improve drug adherence. *Eur Heart J* 2011;32:264\_268.
321. Abraityte A, Aukrust P, Kou L, Anand IS, Young J, McMurray JJV, van Veldhuisen DJ, Gullestad L, Ueland T. T cell and monocyte/macrophage activation markers associate with adverse outcome, but give limited prognostic value in anemic patients with heart failure: results from RED-HF. *Clin Res Cardiol* 2019;108:133\_141.
322. Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, Fine LJ, Howlett JG, Keteyian SJ, Kitzman DW, Kraus WE, Miller NH, Schulman KA, Spertus JA, O'Connor CM, Weinfurt KP, HF-ACTION Investigators. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1451\_1459.
323. 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, Pina IL, HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HFACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439\_1450.
324. Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli MF, Warren FC, Ciani O, Whellan D, O'Connor C, Keteyian SJ, Coats A, Davos CH, Dalal HM, Dracup K, Evangelista LS, Jolly K, Myers J, Nilsson BB, Passino C, Witham MD, Yeh GY, ExTraMATCH II Collaboration. Impact of exercise rehabilitation on exercise capacity and quality-of-life in heart failure: individual participant meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1430\_1443.
325. Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli MF, Warren FC, Ciani O, O'Connor C, Whellan D, Keteyian SJ, Coats A, Davos CH, Dalal HM, Dracup K, Evangelista L, Jolly K, Myers J, McKelvie RS, Nilsson BB, Passino C, Witham MD, Yeh GY, Zwisler AO, ExTraMATCH II Collaboration. Impact of exercise-based cardiac rehabilitation in patients with heart failure (ExTraMATCH II) on mortality and hospitalisation: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1735\_1743.
326. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, Levine B, Drazner M, Berry J. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail* 2015;8:33\_40.
327. Taylor RS, Long L, Mordi IR, Madsen MT, Davies EJ, Dalal H, Rees K, Singh SJ, Gluud C, Zwisler AD. Exercise-based rehabilitation for heart failure: Cochrane Systematic Review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *JACC Heart Fail* 2019;7:691\_705.
328. Taylor RS, Walker S, Ciani O, Warren F, Smart NA, Piepoli M, Davos CH. Exercise-based cardiac rehabilitation for chronic heart failure: the EXTRAMATCH II individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess* 2019;23:1\_98.
329. Cooper LB, Mentz RJ, Sun JL, Schulte PJ, Fleg JL, Cooper LS, Pina IL, Leifer ES, adherence, and outcomes in heart failure patients: insights from Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HFACTION). *Circ Heart Fail* 2015;8:1044\_1051.
330. Gomes Neto M, Duraes AR, Conceicao LSR, Saquetto MB, Ellingsen O, Carvalho VO. High intensity interval training versus moderate intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018;261:134\_141.
331. Ellingsen O, Halle M, Conraads V, Stoylen A, Dalen H, Delagardelle C, Larsen AI, Hole T, Mezzani A, Van Craenenbroeck EM, Videm V, Beckers P, Christle JW, Winzer E, Mangner N, Woitek F, Holtriegel R, Pressler A, Monk-Hansen T, Snoer M, Feiereisen P, Valborgland T, Kjekshus J, Hambrecht R, Gielen S, Karlsen T, Prescott E, Linke A, SMARTEX Heart Failure Study Group. High intensity interval training in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation* 2017;135:839\_849.
332. Edelmann F, Gelbrich G, Dungen HD, Frohling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Topper A, Lashki DJ, Schwarz S, Herrmann-Lingen C, Loffler M, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1780\_1791.
333. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, Gelbrich G, Dungen HD, 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.
334. Ismail H, McFarlane JR, Nojournian 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.
335. Kitzman DW, Brubaker PH, Hargett 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.
336. Ismail H, McFarlane J, Smart NA. Is exercise training beneficial for heart failure patients taking beta-adrenergic blockers? A systematic review and meta-analysis. *Congest Heart Fail* 2013;19:61\_69.
337. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus WE, Eggebeen J, Nicklas BJ. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:36\_46.
338. 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;CD003331.
339. Schou M, Gustafsson F, Videbaek L, Tuxen C, Keller N, Handberg J, Sejr Knudsen A, Espersen G, Markensvard J, Egstrup K, Ulriksen H, Hildebrandt PR, the NorthStar Investigators, all members of The Danish Heart Failure Clinics Network. Extended heart failure clinic follow-up in low-risk patients: a randomized clinical trial (NorthStar). *Eur Heart J* 2013;34:432\_442.
340. Thorvaldsen T, Benson L, Dahlstrom U, Edner M, Lund LH. Use of evidencebased therapy and survival in heart failure in Sweden 2003-2012. *Eur J Heart Fail* 2016;18:503\_511.
341. Lund LH, Braunschweig F, Benson L, Stahlberg M, Dahlstrom U, Linde C. Association between demographic, organizational, clinical, and socio-economic characteristics and underutilization of cardiac resynchronization therapy: results from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1270\_1279.
342. Savarese G, Carrero JJ, Pitt B, Anker SD, Rosano GMC, Dahlstrom U, Lund LH. Factors associated with underuse of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of 11 215 patients from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1326\_1334.
343. Lund LH, Carrero JJ, Farahmand B, Henriksson KM, Jonsson A, Jernberg T, Dahlstrom U. Association between enrolment in a heart failure quality registry and subsequent mortality—a nationwide cohort study. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1107\_1116.
344. Clark AL, Goode K, Cleland JG. The prevalence and incidence of left bundle branch block in ambulant patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008;10:696\_702.
345. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126\_1130.
346. Berger R, Moertl D, Peter S, Ahmadi R, Huelsmann M, Yamuti S, Wagner B, Pacher R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3- arm, prospective, randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:645\_653.
347. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloc A, Donal E, Aupetit JF, Aumont MC, Galinier M, Eicher JC, Cohen-Solal A, Juilliere Y. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1733\_1739.
348. Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, Frampton CM, Pilbrow A, Yandle TG, Hamid AK, Nicholls MG, Richards AM. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for

- chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;55:53\_60.
349. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, Vuillomenet A, Jeker U, Dubach P, Beer H, Yoon SI, Suter T, Osterhues HH, Schieber MM, Hilti P, Schindler R, Brunner-La Rocca HP, TIME-CHF Investigators. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA* 2009;301:383\_392.
350. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, Januzzi JL, Jr., Mark DB, Pina IL, Passmore G, Whellan DJ, Yang H, Cooper LS, Leifer ES, Desvigne-Nickens P, O'Connor CM. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:713\_720.
351. Porapakham P, Porapakham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2010;170:507\_514.
352. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, Pfisterer M, Eurlings LW, 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.
353. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, Glazer RD, Tognoni G, Cohn JN, Val-HeFT Investigators. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003;107:1278\_1283.
354. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJ, Packer M, Rouleau JL, Swedberg K, Desai AS, Gong J, Shi VC, Solomon SD. Prognostic implications of changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2425\_2436.
355. Brahmabhatt DH, Cowie MR. Remote management of heart failure: an overview of telemonitoring technologies. *Card Fail Rev* 2019;5:86\_92.
356. Cleland JG, Clark RA, Pellicori P, Inglis SC. Caring for people with heart failure and many other medical problems through and beyond the COVID-19 pandemic: the advantages of universal access to home telemonitoring. *Eur J Heart Fail* 2020;22:995\_998.
357. Inglis SC, Clark RA, Dierckx R, Prieto-Merino D, Cleland JG. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. *Heart* 2017;103:255\_257.
358. Frederix I, Caiani EG, Dendale P, Anker S, Bax J, Bohm A, Cowie M, Crawford J, de Groot N, Dilaveris P, Hansen T, Koehler F, Krstacic G, Lambrinou E, Lancellotti P, Meier P, Neubeck L, Parati G, Piotrowicz E, Tubaro M, van der Velde E. ESC e-Cardiology Working Group Position Paper: Overcoming challenges in digital health implementation in cardiovascular medicine. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:1166\_1177.
359. Lin MH, Yuan WL, Huang TC, Zhang HF, Mai JT, Wang JF. Clinical effectiveness of telemedicine for chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Investig Med* 2017;65:899\_911.
360. Adamson PB, Ginn G, Anker SD, Bourge RC, Abraham WT. Remote haemodynamic-guided care for patients with chronic heart failure: a metaanalysis of completed trials. *Eur J Heart Fail* 2017;19:426\_433.
361. Chaudhry SI, Matterna 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.
362. Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Bohm M, Boll H, Baumann G, Honold M, Koehler K, Gelbrich G, Kirwan BA, Anker SD, Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure Investigators. Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: the telemedical interventional monitoring in heart failure study. *Circulation* 2011;123:1873\_1880.
363. Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Winkler S, Vettorazzi E, Polze A, Stangl K, Hartmann O, Marx A, Neuhaus P, Scherf M, Kirwan BA, Anker SD. Telemedical Interventional Management in Heart Failure II (TIM-HF2), a randomised, controlled trial investigating the impact of telemedicine on unplanned cardiovascular hospitalisations and mortality in heart failure patients: study design and description of the intervention. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1485\_1493.
364. Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Kirwan BA, Winkler S, Vettorazzi E, Bruch L, Oeff M, Zugck C, Doerr G, Naegele H, Stork S, Butter C, Sechtem U, Angermann C, Gola G, Prondzinsky R, Edelmann F, Spethmann S, Schellong SM, Schulze PC, Bauersachs J, Wellge B, Schoebel C, Tajsic M, Dreger H, Anker SD, Stangl K. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet* 2018;392:1047\_1057.
365. Kalter-Leibovici O, Freimark D, Freedman LS, Kaufman G, Ziv A, Murad H, Benderly M, Silverman BG, Friedman N, Cukierman-Yaffe T, Asher E, Grupper A, Goldman D, Amitai M, Matetzky S, Shani M, Silber H, Israel Heart Failure Disease Management Study investigators. Disease management in the treatment of patients with chronic heart failure who have universal access to health care: a randomized controlled trial. *BMC Med* 2017;15:90.
366. Jayaram NM, Khariton Y, Krumholz HM, Chaudhry SI, Matterna J, Tang F, Herrin J, Hodshon B, Spertus JA. Impact of telemonitoring on health status. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e004148.
367. Shochat MK, Shotan A, Blondheim DS, Kazatsker M, Dahan I, Asif A, Rozenman Y, Kleiner I, Weinstein JM, Frimerman A, Vasilenko L, Meisel SR. Non-invasive lung IMPEDANCE-guided pre-emptive treatment in chronic heart failure patients: a randomized controlled trial (IMPEDANCE-HF Trial). *J Card Fail* 2016;22:713\_722.
368. van Veldhuisen DJ, Braunschweig F, Conraads V, Ford I, Cowie MR, Jondeau G, Kautzner J, Aguilera RM, Lunati M, Yu CM, Gerritse B, Borggrefe M, DOT-HF Investigators. Intrathoracic impedance monitoring, audible patient alerts, and outcome in patients with heart failure. *Circulation* 2011;124:1719\_1726.
369. 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, Sogaard P, IN-TIME Study Group. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:583\_590.
370. Morgan JM, Kitt S, Gill J, McComb JM, Ng GA, Raftery J, Roderick P, Seed A, Williams SG, Witte KK, Wright DJ, Harris S, Cowie MR. Remote management of heart failure using implantable electronic devices. *Eur Heart J* 2017;38:2352\_2360.
371. Bohm M, Drexler H, Oswald H, Rybak K, Bosch R, Butter C, Klein G, Gerritse B, Monteiro J, Israel C, Bimmel D, Kaab S, Huegl B, Brachmann J, OptiLink HF Study Investigators. Fluid status telemedicine alerts for heart failure: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2016;37:3154\_3163.
372. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB, CHAMPION Trial Study Group. 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.
373. Lindenfeld J, Abraham WT, Maisel A, Zile M, Smart F, Costanzo MR, Mehra MR, Ducharme A, Sears SF, Desai AS, Paul S, Sood P, Johnson N, Ginn G, Adamson PB. Hemodynamic-GUIDED management of Heart Failure (GUIDEHF). *Am Heart J* 2019;214:18\_27.
374. Dierckx R, Inglis SC, Clark RA, Prieto-Merino D, Cleland JG. Telemedicine in heart failure: new insights from the Cochrane meta-analyses. *Eur J Heart Fail* 2017;19:304\_306.
375. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Westlake Canary CA, Colvin-Adams M, Dickinson MG, Levy P, Stough WG, Sweitzer NK, Teerlink JR, Whellan DJ, Albert NM, Krishnamani R, Rich MW, Walsh MN, Bonnell MR, Carson PE, Chan MC, Dries DL, Hernandez AF, Hershberger RE, Katz SD, Moore S, Rodgers JE, Rogers JG, Vest AR, Givertz MM, Heart Failure Society of Amer-

- ica Guidelines Committee. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail* 2015;21:519\_534.
376. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, Gustafsson F, Tsui S, Barge-Caballero E, De Jonge N, Frigerio M, Hamdan R, Hasin T, Hulsmann M, Nalbantgil S, Potena L, Bauersachs J, Kouziouta A, Ruhparwar A, Ristic AD, Straburzynska-Migaj E, McDonagh T, Seferovic P, Ruschitzka F. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1505\_1535.
377. Truby LK, Rogers JG. Advanced heart failure: epidemiology, diagnosis, and therapeutic approaches. *JACC Heart Fail* 2020;8:523\_536.
378. 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, Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435\_1443.
379. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, Jr., Rodeheffer RJ. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation* 2007;115:1563\_1570.
380. Xanthakis V, Enserro DM, Larson MG, Wollert KC, Januzzi JL, Levy D, Aragam J, Benjamin EJ, Cheng S, Wang TJ, Mitchell GF, Vasan RS. Prevalence, neurohormonal correlates, and prognosis of heart failure stages in the community. *JACC Heart Fail* 2016;4:808\_815.
381. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, Naftel DC, Ullisney K, Desvigne-Nickens P, Kirklin JK. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:535\_541.
382. Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, Villa-Arranz A, Delgado-Jimenez J, Lage-Galle E, Perez-Villa F, Lambert-Rodriguez JL, Manito-Lorite N, Arizon-Del Prado JM, Brossa-Loidi V, Pascual-Figal D, Fuente-Galan Lde L, Sanz-Julve M, Muniz-Garcia J, Crespo-Leiro M. Preoperative INTERMACS profiles determine postoperative outcomes in critically ill patients undergoing emergency heart transplantation: analysis of the Spanish National Heart Transplant Registry. *Circ Heart Fail* 2013;6:763\_772.
383. Goldstein DJ, Meyns B, Xie R, Cowger J, Pettit S, Nakatani T, Netuka I, Shaw S, Yanase M, Kirklin JK. Third annual report from the ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry: a comparison of centrifugal and axial continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:352\_363.
384. Kittleson DM, Shah P, Lala A, McLean RC, Pamboukian S, Horstmannshof AA, Thibodeau J, Shah K, Teuteberg J, Gilotra NA, Taddei-Peters WC, Cascino TM, Richards B, Khalatbari S, Jeffries N, Stevenson LW, Mann D, Aaronson KD, Stewart GC, REVIVAL Investigators. INTERMACS profiles and outcomes of ambulatory advanced heart failure patients: a report from the REVIVAL Registry. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:16\_26.
385. 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, Verschuuren EAM, Zuckermann A, International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases, Pediatric and Heart Failure and Transplantation Councils. 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.
386. Baumwol J. "I need help"—a mnemonic to aid timely referral in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:593\_594.
387. Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, Heinzel FR, Lyon AR, Manstein DJ, Metzger J, Papp Z, Tocchetti CG, Yilmaz MB, Anker SD, Balligand JL, Bauersachs J, Brutsaert D, Carrier L, Chlopicki S, Cleland JG, de Boer RA, Dietl A, Fischmeister R, Harjola VP, Heymans S, Hilfiker-Kleiner D, Holzmeister J, de Keulenaer G, Limongelli G, Linke WA, Lund LH, Masip J, Metra M, Mueller C, Pieske B, Ponikowski P, Ristic A, Ruschitzka F, Seferovic PM, Skouri H, Zimmermann WH, Mebazaa A. Treatments targeting inotropy. *Eur Heart J* 2019;40:3626\_3644.
388. Ahmad T, Miller PE, McCullough M, Desai NR, Riello R, Psotka M, Bohm M, Allen LA, Teerlink JR, Rosano GMC, Lindenfeld J. Why has positive inotropy failed in chronic heart failure? Lessons from prior inotrope trials. *Eur J Heart Fail* 2019;21: 1064\_1078.
389. Comin-Colet J, Manito N, Segovia-Cubero J, Delgado J, Garcia Pinilla JM, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Sionis A, Blasco T, Pascual-Figal D, Gonzalez-Vilchez F, Lambert-Rodriguez JL, Grau M, Bruguera J, LION-HEART Study Investigators. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1128\_1136.
390. Nizamic T, Murad MH, Allen LA, McIlvennan CK, Wordingham SE, Matlock DD, Dunlay SM. Ambulatory inotrope infusions in advanced heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2018;6:757\_767.
391. 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, Mascette AM, Braunwald E, Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2296\_2304.
392. 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, UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675\_683.
393. Gustafsson F, Rogers JG. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes. *Eur J Heart Fail* 2017;19:595\_602.
394. Barge-Caballero E, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, Lambert-Rodriguez JL, Gonzalez-Costello J, Segovia-Cubero J, Castel-Lavilla MA, Delgado-Jimenez J, Garrido-Bravo IP, Rangel-Sousa D, Martinez-Selles M, De la Fuente-Galan L, Rabago-Aracil Juan G, Sanz-Julve M, Hervas-Sotomayor D, Mirabet-Perez S, Muniz J, Crespo-Leiro MG. Clinical outcomes of temporary mechanical circulatory support as a direct bridge to heart transplantation: a nationwide Spanish registry. *Eur J Heart Fail* 2018;20:178\_186.
395. Potapov EV, Antonides C, Crespo-Leiro MG, Combes A, Farber G, Hannan MM, Kukucka M, de Jonge N, Loforte A, Lund LH, Mohacs P, Morshuis M, Netuka I, Ozbaran M, Pappalardo F, Scandroglio AM, Schweiger M, Tsui S, Zimpfer D, Gustafsson F. 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;56:230\_270.
396. Rogers JG, Butler J, Lansman SL, Gass A, Portner PM, Pasque MK, Pierson RN, 3rd, INTrEPID Investigators. Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the IN-TrEPID Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:741\_747.
397. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatooles AJ, Delgado RM, 3rd, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH, HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;361:2241\_2251.
398. Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, Gonzalez-Stawinski G, John R, Jorde U, Russell SD, Conte JV, Aaronson KD, McGee EC, Jr., Cotts WG, DeNofrio D, Pham DT, Farrar DJ, Pagani FD. Results of the post-U.S. Food and Drug Administration-approval study with a continuous flow left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation: a prospective study using the INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1890\_1898.
399. Rogers JG, Pagani FD, Tatooles AJ, Bhat G, Slaughter MS, Birks EJ, Boyce SW, Najjar SS, Jeevanandam V, Anderson AS, Gregoric ID, Mallidi H, Leadley K, Aaronson KD, Frazier OH, Milano CA. Intrapericardial left ventricular assist device for advanced heart failure. *N Engl J Med* 2017;376:451\_460.

400. Truby LK, Farr MA, Garan AR, Givens R, Restaino SW, Latif F, Takayama H, Naka Y, Takeda K, Topkara VK. Impact of bridge to transplantation with continuous-flow left ventricular assist devices on posttransplantation mortality. *Circulation* 2019;140:459\_469.
401. Goldstein DJ, Naka Y, Horstmanshof D, Ravichandran AK, Schroder J, Ransom J, Itoh A, Uriel N, Cleveland JC, Jr., Raval NY, Cogswell R, Suarez EE, Lowes BD, Kim G, Bonde P, Sheikh FH, Sood P, Farrar DJ, Mehra MR. Association of clinical outcomes with left ventricular assist device use by bridge to transplant or destination therapy intent: the Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy With HeartMate 3 (MOMENTUM 3) Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2020;5:411\_419.
402. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC, Jr., Yuzefpolskaya M, Salerno CT, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Hutchins SW, Ransom J, Ewald GA, Itoh A, Raval NY, Silvestry SC, Cogswell R, John R, Bhimaraj A, Bruckner BA, Lowes BD, Um JY, Jeevanandam V, Sayer G, Mangi AA, Molina EJ, Sheikh F, Aaronson K, Pagani FD, Cotts WG, Tatrooles AJ, Babu A, Chomsky D, Katz JN, Tessmann PB, Dean D, Krishnamoorthy A, Chuang J, Topuria I, Sood P, Goldstein DJ, MOMENTUM 3 Investigators. A fully magnetically levitated left ventricular assist device – final report. *N Engl J Med* 2019;380:1618\_1627.
403. Kirklín 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.
404. Theochari CA, Michalopoulos G, Oikonomou EK, Giannopoulos S, Doulamis IP, Villela MA, Kokkinidis DG. Heart transplantation versus left ventricular assist devices as destination therapy or bridge to transplantation for 1-year mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2018;7:3\_11.
405. Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, Cleveland JC, Jr., Yuzefpolskaya M, Salerno C, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Ewald GA, Itoh A, Dean D, Krishnamoorthy A, Cotts WG, Tatrooles AJ, Jorde UP, Bruckner BA, Estep JD, Jeevanandam V, Sayer G, Horstmanshof D, Long JW, Gulati S, Skipper ER, O'Connell JB, Heatley G, Sood P, Naka Y, MOMENTUM 3 Investigators. Two-year outcomes with a magnetically levitated cardiac pump in heart failure. *N Engl J Med* 2018;378:1386\_1395.
406. Zimpfer D, Gustafsson F, Potapov E, Pya Y, Schmitto J, Berchtold-Herz M, Morshuis M, Shaw SM, Saeed D, Lavee J, Heatley G, Gazzola C, Garbade J. Two-year outcome after implantation of a full magnetically levitated left ventricular assist device: results from the ELEVATE Registry. *Eur Heart J* 2020;41:3801\_3809.
407. Estep JD, Starling RC, Horstmanshof DA, Milano CA, Selzman CH, Shah KB, Loebe M, Moazami N, Long JW, Stehlik J, Kasirajan V, Haas DC, O'Connell JB, Boyle AJ, Farrar DJ, Rogers JG, ROADMAP Study Investigators. 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.
408. Starling RC, Estep JD, Horstmanshof DA, Milano CA, Stehlik J, Shah KB, Bruckner BA, Lee S, Long JW, Selzman CH, Kasirajan V, Haas DC, Boyle AJ, Chuang J, Farrar DJ, Rogers JG, ROADMAP Study Investigators. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: the ROADMAP study 2-year results. *JACC Heart Fail* 2017;5:518\_527.
409. Slaughter MS, Pagani FD, McGee EC, Birks EJ, Cotts WG, Gregoric I, Howard Frazier O, Icenogle T, Najjar SS, Boyce SW, Acker MA, John R, Hathaway DR, Najarian KB, Aaronson KD, HeartWare Bridge to Transplant ADVANCE Trial Investigators. HeartWare ventricular assist system for bridge to transplant: combined results of the bridge to transplant and continued access protocol trial. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:675\_683.
410. Karason K, Lund LH, Dalen M, Björklund E, Grinnemo K, Braun O, Nilsson J, van der Wal H, Holm J, Hubbert L, Lindmark K, Szabo B, Holmberg E, Dellgren G, SweVAD Investigators. Randomized trial of a left ventricular assist device as destination therapy versus guideline-directed medical therapy in patients with advanced heart failure. Rationale and design of the SWedish evaluation of left Ventricular Assist Device (SweVAD) trial. *Eur J Heart Fail* 2020;22:739\_750.
411. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Jr., Hsieh E, Meiser B, Potena L, Robinson A, Rossano JW, Sadavarte A, Singh TP, Zuckermann A, Stehlik J, International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report—2019; focus theme: donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:1056\_1066.
412. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Yusef RD, Stehlik J, International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth official adult heart transplant report—2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:951\_964.
413. Guglin M, Zucker MJ, Borlaug BA, Breen E, Cleveland J, Johnson MR, Panjrat GS, Patel JK, Starling RC, Bozkurt B, ACC Heart Failure and Transplant Member Section and Leadership Council. Evaluation for heart transplantation and LVAD implantation: JACC Council perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1471\_1487.
414. Bernhardt AM, Schloghofer T, Lauenroth V, Mueller F, Mueller M, Schoede A, Klopsch C, Driveline Expert STaGing and carE DESTINE study group, a Ventricular Assist Device Driveline Infection Study Group. Prevention and early treatment of driveline infections in ventricular assist device patients – the DESTINE staging proposal and the first standard of care protocol. *J Crit Care* 2020;56:106\_112.
415. DeFilippis EM, Breathett K, Donald EM, Nakagawa S, Takeda K, Takayama H, Truby LK, Sayer G, Colombo PC, Yuzefpolskaya M, Uriel N, Farr MA, Topkara VK. Psychosocial risk and its association with outcomes in continuous-flow left ventricular assist device patients. *Circ Heart Fail* 2020;13:e006910.
416. Jaarsma T, Hill L, Bayes-Genis A, La Rocca HB, Castiello T, Celutkienė J, Marques-Sule E, Plymen CM, Piper SE, Riegel B, Rutten FH, Ben Gal T, Bauersachs J, Coats AJS, Chioncel O, Lopatin Y, Lund LH, Lainscak M, Moura B, Mullens W, Piepoli MF, Rosano G, Seferovic P, Stromberg A. Self-care of heart failure patients: practical management recommendations from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2021;23:157\_174.
417. Jorde UP, Kushwaha SS, Tatrooles AJ, Naka Y, Bhat G, Long JW, Horstmanshof DA, Kormos RL, Teuteberg JJ, Slaughter MS, Birks EJ, Farrar DJ, Park SJ, HeartMate II Clinical Investigators. 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.
418. Sahlhollbey N, Lee CKS, Shirin A, Joseph P. The impact of palliative care on clinical and patient-centred outcomes in patients with advanced heart failure: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2340\_2346.
419. Fendler TJ, Swetz KM, Allen LA. Team-based palliative and end-of-life care for heart failure. *Heart Fail Clin* 2015;11:479\_498.
420. Brannstrom 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.
421. O'Donnell AE, Schaefer KG, Stevenson LW, DeVoe K, Walsh K, Mehra MR, Desai AS. Social worker-aided palliative care intervention in high-risk patients with Heart Failure (SWAP-HF): a pilot randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2018;3:516\_519.
422. 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.
423. Oxberry SG, Bland JM, Clark AL, Cleland JG, Johnson MJ. Repeat dose opioids may be effective for breathlessness in chronic heart failure if given for long enough. *J Palliat Med* 2013;16:250\_255.
424. Blinderman CD, Billings JA. Comfort care for patients dying in the hospital. *N Engl J Med* 2015;373:2549\_2561.

425. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L, EuroHeart Survey Investigators, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006;27:2725\_2736.
426. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Seferovic PM, Anker SD, Ferrari R, Ruschitzka F, Lopez-Fernandez S, Miani D, Filippatos G, Maggioni AP, ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1242\_1254.
427. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola VP, Rosano G, Laroche C, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Lainscak M, Ponikowski P, Filippatos G, Ruschitzka F, Seferovic P, Coats AJS, Lund LH, ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes: insights from the ESC-EORP-HFA heart failure long-term registry. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1338\_1352.
428. Miro O, Garcia Sarasola A, Fuenzalida C, Calderon S, Jacob J, Aguirre A, Wu DM, Rizzi MA, Malchair P, Haro A, Herrera S, Gil V, Martin-Sanchez FJ, Llorens P, Herrero Puente P, Bueno H, Dominguez Rodriguez A, Muller CE, Mebazaa A, Chioncel O, Alquezar-Arbe A, ICA-SEMES Research Group. Departments involved during the first episode of acute heart failure and subsequent emergency department revisits and rehospitalisations: an outlook through the NOVICA cohort. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1231\_1244.
429. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB, Yusuf S, Swedberg K, Young JB, Michelson EL, Pfeffer MA, Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of non-fatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2007;116:1482\_1487.
430. Tomasoni D, Lombardi CM, Sbolli M, Cotter G, Metra M. Acute heart failure: more questions than answers. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63:599\_606.
431. Butt JH, Fosbol EL, Gerds TA, Andersson C, McMurray JJV, Petrie MC, Gustafsson F, Madelaire C, Kristensen SL, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Kober L, Schou M. Readmission and death in patients admitted with new-onset versus worsening of chronic heart failure: insights from a nationwide cohort. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1777\_1785.
432. Javaloyes P, Miro O, Gil V, Martin-Sanchez FJ, Jacob J, Herrero P, Takagi K, Alquezar-Arbe A, Lopez Diez MP, Martin E, Bibiano C, Escoda R, Gil C, Fuentes M, Llopis Garcia G, Alvarez Perez JM, Jerez A, Tost J, Llauger L, Romero R, Garrido JM, Rodriguez-Adrada E, Sanchez C, Rossello X, Parissis J, Mebazaa A, Chioncel O, Llorens P, ICA-SEMES Research Group. Clinical phenotypes of acute heart failure based on signs and symptoms of perfusion and congestion at emergency department presentation and their relationship with patient management and outcomes. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1353\_1365.
433. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, Pinto YM, Richards M. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006;27:330\_337.
434. Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, Doros G, Hollander JE, Levy PD, Nagurney JT, Nowak RM, Pang PS, Patel D, Peacock WF, Rivers EJ, Walters EL, Gaggin HK, ICON-RELOADED Investigators. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the emergency department: the ICON-RELOADED study. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1191\_1200.
435. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath SX, 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: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2062\_2076.
436. Harjola VP, Parissis J, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Bueno H, Celutkiene J, Chioncel O, Coats AJS, Collins SP, de Boer RA, Filippatos G, Gayat E, Hill L, Laine M, Lassus J, Lommi J, Masip J, Mebazaa A, Metra M, Miro O, Mortara A, Mueller C, Mullens W, Peacock WF, Pentikainen M, Piepoli MF, Polyzogopoulou E, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sionis A, Teerlink JR, Thum T, Varpula M, Weinstein JM, Yilmaz MB. Acute coronary syndromes and acute heart failure: a diagnostic dilemma and high-risk combination. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1298\_1314.
437. Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Chioncel O, Collins SP, Doehner W, Filippatos GS, Flammer AJ, Fuhrmann V, Lainscak M, Lassus J, Legrand M, Masip J, Mueller C, Papp Z, Parissis J, Platz E, Rudiger A, Ruschitzka F, Schafer A, Seferovic PM, Skouri H, Yilmaz MB, Mebazaa A. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2017;19:821\_836.
438. Harjola VP, Parissis J, Brunner-La Rocca HP, Celutkiene J, Chioncel O, Collins SP, De Backer D, Filippatos GS, Gayat E, Hill L, Lainscak M, Lassus J, Masip J, Mebazaa A, Miro O, Mortara A, Mueller C, Mullens W, Nieminen MS, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic PM, Sionis A, Vieillard-Baron A, Weinstein JM, de Boer RA, Crespo-Leiro MG, Piepoli M, Riley JP. Comprehensive in-hospital monitoring in acute heart failure: applications for clinical practice and future directions for research. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2018;20:1081\_1099.
439. Ter Maaten JM, Damman K, Hanberg JS, Givertz MM, Metra M, O'Connor CM, Teerlink JR, Ponikowski P, Cotter G, Davison B, Cleland JG, Bloomfield DM, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Testani JM. Hypochloremia, diuretic resistance, and outcome in patients with acute heart failure. *Circ Heart Fail* 2016;9.
440. Nunez J, Llacer P, Garcia-Blas S, Bonanad C, Ventura S, Nunez JM, Sanchez R, Facila L, de la Espriella R, Vaquer JM, Cordero A, Roque M, Chamorro C, Bodi V, Valero E, Santas E, Moreno MDC, Minana G, Carratala A, Rodriguez E, Mollar A, Palau P, Bosch MJ, Bertomeu-Gonzalez V, Lupon J, Navarro J, Chorro FJ, Gorri JL, Sanchis J, Voors AA, Bayes-Genis A. CA125-guided diuretic treatment versus usual care in patients with acute heart failure and renal dysfunction. *Am J Med* 2020;133:370\_380 e374.
441. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, Seronde MF, Kivikko M, Laribi S, Paugam-Burtz C, Cai D, Pohjanjousi P, Laterre PF, 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.
442. Mockel M, de Boer RA, Slagman AC, von Haehling S, Schou M, Voller JO, Wiemer JC, Ebmeyer S, Mart\_in-S\_anchez FJ, Maisel AS, Giannitsis E. Improve Management of acute heart failure with ProACITonin in Europe: results of the randomized clinical trial IMPACT EU Biomarkers in Cardiology (BIC) 18. *Eur J Heart Fail* 2020;22:267\_275.
443. Masip J, De Mendoza D, Planas K, Paez J, Sanchez B, Cancio B. Peripheral venous blood gases and pulse-oximetry in acute cardiogenic pulmonary oedema. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012;1:275\_280.
444. Masip J, Gaya M, Paez J, Betbese A, Vecilla F, Manresa R, Ruiz P. Pulse oximetry in the diagnosis of acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65:879\_884.
445. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazaa A, Metra M, Rhodes A, Swedberg K, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie MR, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Garcia MA, Dickstein K, Albuquerque A, Conthe P, Crespo-Leiro M, Ferrari R, Follath



- F, Gavazzi A, Janssens U, Komajda M, Morais J, Moreno R, Singer M, Singh S, Tendera M, Thygesen K, ESC Committee for Practice Guideline (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:384\_416.
446. 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.
447. Gheorghiu M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, Dickstein K, Drazner MH, Fonarow GC, Jaarsma T, Jondeau G, Sendon JL, Mebazaa A, Metra M, Nieminen M, Pang PS, Seferovic P, Stevenson LW, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Anker SD, Rhodes A, McMurray JJ, Filippatos G, European Society of Cardiology, European Society of Intensive Care Medicine. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail* 2010;12:423\_433.
448. Masip J, Peacock WF, Price S, Cullen L, Martin-Sanchez FJ, Seferovic P, Maisel AS, Miro O, Filippatos G, Vrints C, Christ M, Cowie M, Platz E, McMurray J, DiSomma S, Zeymer U, Bueno H, Gale CP, Lettino M, Tavares M, Ruschitzka F, Mebazaa A, Harjola VP, Mueller C, Acute Heart Failure Study Group of the Acute Cardiovascular Care Association and the Committee on Acute Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. *Eur Heart J* 2018;39:17\_25.
449. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, Crespo-Leiro MG, Falk V, Filippatos G, Gibbs S, Leite-Moreira A, Lassus J, Masip J, Mueller C, Mullens W, Naeije R, Nordegraaf AV, Parissis J, Riley JP, Ristic A, Rosano G, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sztrymf B, Vieillard-Baron A, Yilmaz MB, Konstantinides S. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:226\_241.
450. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J, Harjola VP, Antohi EL, Arrigo M, Gal TB, Celutkienė J, Collins SP, DeBacker D, Iliescu VA, Jankowska E, Jaarsma T, Keramida K, Lainscak M, Lund LH, Lyon AR, Masip J, Metra M, Miro O, Mortara A, Mueller C, Mullens W, Nikolaou M, Piepoli M, Price S, Rosano G, Vieillard-Baron A, Weinstein JM, Anker SD, Filippatos G, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic P. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1315\_1341.
451. Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, Zeymer U, Desch S. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *Eur Heart J* 2019;40:2671\_2683.
452. Mebazaa A, Combes A, van Diepen S, Hollinger A, Katz JN, Landoni G, Hajjar LA, Lassus J, Lebreton G, Montalescot G, Park JJ, Price S, Sionis A, Yannopoulos D, Harjola VP, Levy B, Thiele H. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Intensive Care Med* 2018;44:760\_773.
453. Zymlinski R, Biegus J, Sokolski M, Siwolowski P, Nawrocka-Millard S, Todd J, Jankowska EA, Banasiak W, Cotter G, Cleland JG, Ponikowski P. Increased blood lactate is prevalent and identifies poor prognosis in patients with acute heart failure without overt peripheral hypoperfusion. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1011\_1018.
454. Menon V, Slater JN, White HD, Sleeper LA, Cocke T, Hochman JS. Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. *Am J Med* 2000;108:374\_380.
455. Harjola P, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Escalada X, Freund Y, Penaloza A, Christ M, Cone DC, Laribi S, Kuusimäki M, Tarvasmäki T, Harjola VP, EMS-AHF Study Group. Pre-hospital management protocols and perceived difficulty in diagnosing acute heart failure. *ESC Heart Fail* 2020;7:289\_296.
456. Takahashi M, Kohsaka S, Miyata H, Yoshikawa T, Takagi A, Harada K, Miyamoto T, Sakai T, Nagao K, Sato N, Takayama M, Tokyo CCU Network Council. Association between prehospital time interval and short-term outcome in acute heart failure patients. *J Card Fail* 2011;17:742\_747.
457. Park JH, Balmain S, Berry C, Morton JJ, McMurray JJ. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2010;96:533\_538.
458. 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.
459. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, Chen YW, He QY. Metaanalysis: noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med* 2010;152:590\_600.
460. 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, Network NHFCR. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797\_805.
461. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1178\_1195.
462. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, Wilson FP, Parikh CR, Coca SG, Tang WH, Testani JM. Relevance of changes in serum creatinine during a heart failure trial of decongestive strategies: insights from the DOSE trial. *J Card Fail* 2016;22:753\_760.
463. Damman K, Kjekshus J, Wikstrand J, Cleland JG, Komajda M, Wedel H, Waagstein F, McMurray JJ. Loop diuretics, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2016;18:328\_336.
464. Ter Maaten JM, Martens P, Damman K, Dickstein K, Ponikowski P, Lang CC, Ng LL, Anker SD, Samani NJ, Filippatos G, Cleland JG, Zannad F, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, Metra M, Voors AA, Mullens W. Higher doses of loop diuretics limit up-titration of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2020;109:1048\_1059.
465. Cubbon RM, Woolston A, Adams B, Gale CP, Gilthorpe MS, Baxter PD, Kearney LC, Mercer B, Rajwani A, Batin PD, Kahn M, Sapsford RJ, Witte KK, Kearney MT. Prospective development and validation of a model to predict heart failure hospitalisation. *Heart* 2014;100:923\_929.
466. Kapelios CJ, Laroche C, Crespo-Leiro MG, Anker SD, Coats AJS, Diaz-Molina B, Filippatos G, Lainscak M, Maggioni AP, McDonagh T, Mebazaa A, Metra M, Moura B, Mullens W, Piepoli MF, Rosano GMC, Ruschitzka F, Seferovic PM, Lund LH, Heart Failure Long-Term Registry Investigators Group. Association between loop diuretic dose changes and outcomes in chronic heart failure: observations from the ESC-EORP heart failure long-term registry. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1424\_1437.
467. 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 VP, 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 & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail* 2015;17:544\_558.
468. Damman K, Ter Maaten JM, Coster JE, Krikken JA, van Deursen VM, Krijnen HK, Hofman M, Nieuwland W, van Veldhuisen DJ, Voors AA, van der Meer P. Clinical importance of urinary sodium excretion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1438\_1447.
469. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Martens P, Tartaglia K, Theunissen E, Bruckers L, Droogne W, Troisfontaines P, Damman K, Lassus J, Mebazaa A, Filippatos G, Ruschitzka F, Dupont M. Rationale and design of the ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) trial. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1591\_1600.

470. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Testani JM. Diuretic strategies for loop diuretic resistance in acute heart failure: the 3T trial. *JACC Heart Fail* 2020;8:157\_168.
471. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J* 2015;36:1437\_1444.
472. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, Traver B, Maggioni AP, Cook T, Swedberg K, Burnett JC, Jr., Grinfeld L, Udelson JE, Zannad F, Gheorghiuade M, EVEREST Trial Investigators. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J* 2013;34:835\_843.
473. Faselis C, Arundel C, Patel S, Lam PH, Gottlieb SS, Zile MR, Deedwania P, Filippatos G, Sheriff HM, Zeng Q, Morgan CJ, Wopwoperer S, Nguyen T, Allman RM, Fonarow GC, Ahmed A. Loop diuretic prescription and 30-day outcomes in older patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:669\_679.
474. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, Moshkovitz Y, Milovanov O, Polak R, Blatt A, Simovitz A, Shaham O, Faigenberg Z, Metzger M, Stav D, Yogev 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.
475. 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.
476. Cotter G, Metzkor 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.
477. 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.
478. Mebazaa A, Motiejunaite J, Gayat E, Crespo-Leiro MG, Lund LH, Maggioni AP, Chioncel O, Akiyama E, Harjola VP, Seferovic P, Laroche C, Julve MS, Roig E, Ruschitzka F, Filippatos G, ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Long-term safety of intravenous cardiovascular agents in acute heart failure: results from the European Society of Cardiology heart failure long-term registry. *Eur J Heart Fail* 2018;20:332\_341.
479. Kozhuharov N, Goudev A, Flores D, Maeder MT, Walter J, Shrestha S, Gualandro DM, de Oliveira Junior MT, Sabti Z, Muller B, Noveanu M, Socrates T, Ziller R, Bayes-Genis A, Sionis A, Simon P, Michou E, Gujer S, Gori T, Wenzel P, Pfister O, Conen D, Kapos I, Kobza R, Rickli H, Breidhardt T, Munzel T, Erne P, Mueller C, Investigators G, Mueller C, Erne P, Muller B, Rickli H, Maeder M, Tavares de Oliveira M Jr, Munzel T, Bayes-Genis A, Sionis A, Goudev A, Dimov B, Hartwiger S, Arenja N, Glatz B, Herr N, Isenrich R, Mosimann T, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Puelacher C, Freese M, Voegel J, Meissner K, Martin J, Strebel I, Wussler D, Schumacher C, Osswald S, Vogt F, Hilti J, Barata S, Schneider D, Schwarz J, Fitze B, Hartwiger S, Arenja N, Glatz B, Herr N, Isenrich R, Mosimann T, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Puelacher C, Freese M, Voegel J, Meissner K, Martin J, Strebel I, Wussler D, Schumacher C, Osswald S, Vogt F, Hilti J, Barata S, Schneider D, Schwarz J, Fitze B, Arenja N, Rentsch K, Bossa A, Jallad S, Soeiro A, Georgiev D, Jansen T, Gebel G, Bossard M, Christ M. Effect of a strategy of comprehensive vasodilation vs usual care on mortality and heart failure rehospitalization among patients with acute heart failure: the GALACTIC randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:2292\_2302.
480. Freund Y, Cachanado M, Delannoy Q, Laribi S, Yordanov Y, Gorlicki J, Chouihed T, Feral-Pierssens AL, Truchot J, Desmettre T, Occelli C, Bobbia X, Khellaf M, Ganansia O, Bokobza J, Balen F, Beaune S, Bloom B, Simon T, Mebazaa A. Effect of an emergency department care bundle on 30-day hospital discharge and survival among elderly patients with acute heart failure: the ELISABETH randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1948\_1956.
481. Khot UN, Novaro GM, Popovic ZB, Mills RM, Thomas JD, Tuzcu EM, Hammer D, Nissen SE, Francis GS. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003;348:1756\_1763.
482. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, Salon JE, Thakkar R, Padley RJ, Huang B, Cohen-Solal A. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail* 2009;11:304\_311.
483. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, Muneretto C, Robertson AD, Bristow MR, Dei Cas L. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1248\_1258.
484. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J, Padley RJ, Thakkar R, Delgado-Herrera L, Salon J, Garratt C, Huang B, Sarapohja T, REVIVE Heart Failure Study Group. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:103\_111.
485. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL, SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362:779\_789.
486. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, Morichau-Beauchant T, Leone M, Frederique G, Quenot JP, Kimmoun A, Cariou A, Lassus J, Harjola VP, Meziani F, Louis G, Rossignol P, Duarte K, Girerd N, Mebazaa A, Vignon P, Collaborators. Epinephrine versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:173\_182.
487. Leopold V, Gayat E, Pirracchio R, Spinar J, Parenica J, Tarvasmaki T, Lassus J, Harjola VP, Champion S, Zannad F, Valente S, Urban P, Chua HR, Bellomo R, Popovic B, Ouweneel DM, Henriques JPS, Simonis G, Levy B, Kimmoun A, Gaudard P, Basir MB, Markota A, Adler C, Reuter H, Mebazaa A, Chouihed T. Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients. *Intensive Care Med* 2018;44:847\_856.
488. 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.
489. Gil V, Dominguez-Rodriguez A, Masip J, Peacock WF, Miro O. Morphine use in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema and its effects on patient outcome: a systematic review. *Curr Heart Fail Rep* 2019;16:81\_88.
490. Miro O, Gil V, Martin-Sanchez FJ, Herrero-Puente P, Jacob J, Mebazaa A, Harjola VP, Rios J, Hollander JE, Peacock WF, Llorens P, ICA-SEMES Research Group. Morphine use in the ED and outcomes of patients with acute heart failure: a propensity score-matching analysis based on the EAHFE registry. *Chest* 2017;152:821\_832.
491. Caspi O, Naami R, Halfin E, Aronson D. Adverse dose-dependent effects of morphine therapy in acute heart failure. *Int J Cardiol* 2019;293:131\_136.
492. Sethi NJ, Nielsen EE, Safi S, Feinberg J, Gluud C, Jakobsen JC. Digoxin for atrial fibrillation and atrial flutter: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *PLoS One* 2018;13:e0193924.
493. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. 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.
494. Tebbe U, Schellong SM, Haas S, Gerlach HE, Abletshauer C, Sieder C, Bramlage P, Riess H. Certoparin versus unfractionated heparin to prevent venous thromboembolic events in patients hospitalized because of heart failure: a subgroup analysis of the randomized, controlled CERTIFY study. *Am Heart J* 2011;161:322\_328.
495. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007;146:278\_288.

496. Seferovic PM, Piepoli MF, Lopatin Y, Jankowska E, Polovina M, Anguita-Sanchez M, Stork S, Lainscak M, Milicic D, Milinkovic I, Filippatos G, Coats AJS, Heart Failure Association Board of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology quality of care centres programme: design and accreditation document. *Eur J Heart Fail* 2020;22:763\_774.
497. Tehrani BN, Truesdell AG, Sherwood MW, Desai S, Tran HA, Epps KC, Singh R, Psotka M, Shah P, Cooper LB, Rosner C, Raja A, Barnett SD, Saulino P, deFilippi CR, Gurbel PA, Murphy CE, O'Connor CM. Standardized team-based care for cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol* 2019;73: 1659\_1669.
498. Basir MB, Kapur NK, Patel K, Salam MA, Schreiber T, Kaki A, Hanson I, Almany S, Timmis S, Dixon S, Kolski B, Todd J, Senter S, Marso S, Lasorda D, Wilkins C, Lalonde T, Attallah A, Larkin T, Dupont A, Marshall J, Patel N, Overly T, Green M, Tehrani B, Truesdell AG, Sharma R, Akhtar Y, McRae T, 3rd, O'Neill B, Finley J, Rahman A, Foster M, Askari R, Goldsweig A, Martin S, Bharadwaj A, Khuddus M, Caputo C, Korpas D, Cawich I, McAllister D, Blank N, Alraies MC, Fisher R, Khandelwal A, Alaswad K, Lemor A, Johnson T, Hacala M, O'Neill WW, National Cardiogenic Shock Initiative Investigators. Improved outcomes associated with the use of shock protocols: updates from the National Cardiogenic Shock Initiative. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;93:1173\_1183.
499. Tehrani BN, Truesdell AG, Psotka MA, Rosner C, Singh R, Sinha SS, Damluji AA, Batchelor WB. A standardized and comprehensive approach to the management of cardiogenic shock. *JACC Heart Fail* 2020;8:879\_891.
500. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Schuler G, Werdan K, IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;367:1287\_1296.
501. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Werdan K, Schuler G, Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators. 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.
502. Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, Neumann FJ, Hausleiter J, Abdel-Wahab M, Meyer-Saraei R, Fuernau G, Eitel I, Hambrecht R, Bohm M, Werdan K, Felix SB, Hennersdorf M, Schneider S, Ouarrak T, Desch S, de Waha-Thiele S, IABPSHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon pump in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: long-term 6-year outcome of the randomized IABP-SHOCK II Trial. *Circulation* 2019;139: 395\_403.
503. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, Frohlich G, Bott-Flugel L, Byrne R, Dirschinger J, Kastrati A, Schomig A. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1584\_1588.
504. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjaauw KD, van Dongen IM, Hirsch A, Packer EJ, Vis MM, Wykrzykowska JJ, Koch KT, Baan J, de Winter RJ, Piek JJ, Lagrand WK, de Mol BA, Tijssen JG, Henriques JP. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:278\_287.
505. Schrage B, Ibrahim K, Loehn T, Werner N, Sinning JM, Pappalardo F, Pieri M, Skurk C, Lauten A, Landmesser U, Westenfeld R, Horn P, Pauschinger M, Eckner D, Twerenbold R, Nordbeck P, Salinger T, Abel P, Empen K, Busch MC, Felix SB, Sieweke JT, Moller JE, Pareek N, Hill J, MacCarthy P, Bergmann MW, Henriques JPS, Mobius-Winkler S, Schulze PC, Ouarrak T, Zeymer U, Schneider S, Blankenberg S, Thiele H, Schafer A, Westermann D. Impella support for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation* 2019;139:1249\_1258.
506. Dhruva SS, Ross JS, Mortazavi BJ, Hurley NC, Krumholz HM, Curtis JP, Berkowitz A, Masoudi FA, Messenger JC, Parzynski CS, Nguora C, Girotra S, Amin AP, Shah ND, Desai NR. Association of use of an intravascular microaxial left ventricular assist device vs intra-aortic balloon pump with in-hospital mortality and major bleeding among patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA* 2020;323: 734\_745.
507. Kar B, Gregoric ID, Basra SS, Idelchik GM, Loyalka P. The percutaneous ventricular assist device in severe refractory cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:688\_696.
508. Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, Sjaauw KD, Engstrom AE, Lagrand WK, Cherpanath TGV, Driessen AHG, de Mol B, Henriques JPS. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016;42:1922\_1934.
509. Combes A, Price S, Slutsky AS, Brodie D. Temporary circulatory support for cardiogenic shock. *Lancet* 2020;396:199\_212.
510. Pappalardo F, Schulte C, Pieri M, Schrage B, Contri R, Soeffker G, Greco T, Lembo R, Mullerleile K, Colombo A, Sydow K, De Bonis M, Wagner F, Reichenspurner H, Blankenberg S, Zangrillo A, Westermann D. Concomitant implantation of Impella® on top of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation may improve survival of patients with cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2017;19:404\_412.
511. Anderson MB, Goldstein J, Milano C, Morris LD, Kormos RL, Bhamra J, Kapur NK, Bansal A, Garcia J, Baker JN, Silvestry S, Holman WL, Douglas PS, O'Neill W. Benefits of a novel percutaneous ventricular assist device for right heart failure: the prospective RECOVER RIGHT study of the Impella RP device. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1549\_1560.
512. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, Fabien V, Filippatos G, Gohring UM, Keren A, Khintibidze I, Kragten H, Martinez FA, Metra M, Milicic D, Nicolau JC, Ohlsson M, Parkhomenko A, Pascual-Figal DA, Ruschitzka F, Sim D, Skouri H, van der Meer P, Lewis BS, Comin-Colet J, von Haehling S, Cohen-Solal A, Danchin N, Doehner W, Dargie HJ, Motro M, Butler J, Friede T, Jensen KH, Pockock S, Jankowska EA, AFFIRM-MAHF Investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2020; 396:1895\_1904.
513. Bhagat AA, Greene SJ, Vaduganathan M, Fonarow GC, Butler J. Initiation, continuation, switching, and withdrawal of heart failure medical therapies during hospitalization. *JACC Heart Fail* 2019;7:1\_12.
514. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, Eckman PM, Duval S. Effects of beta-blocker withdrawal in acute decompensated heart failure: a systematic review and metaanalysis. *JACC Heart Fail* 2015; 3:647\_653.
515. Metra M, Gheorghide M, Bonow RO, Dei Cas L. Postdischarge assessment after a heart failure hospitalization: the next step forward. *Circulation* 2010;122:1782\_1785.
516. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J, Gheorghide M. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:220\_229.
517. Lee KK, Yang J, Hernandez AF, Steimle AE, Go AS. Post-discharge Follow-up characteristics associated with 30-day readmission after heart failure hospitalization. *Med Care* 2016;54:365\_372.
518. Edmonston DL, Wu J, Matsouaka RA, Yancy C, Heidenreich P, Pina IL, Hernandez A, Fonarow GC, DeVore AD. Association of post-discharge specialty outpatient visits with readmissions and mortality in high-risk heart failure patients. *Am Heart J* 2019;212:101\_112.
519. Ling LH, Kistler PM, Kalman JM, Schilling RJ, Hunter RJ. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:131\_147.
520. Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP. Heart failure and atrial fibrillation, like fire and fury. *JACC Heart Fail* 2019;7: 447\_456.
521. Gorenek B, Halvorsen S, Kudaiberdieva G, Bueno H, Van Gelder IC, Lettino M, Marin F, Masip J, Mueller C, Okutucu S, Poess J, Potpara TS, Price S, Lip GYH. Atrial fibrillation in acute heart failure: a position statement from the Acute Cardiovascular Care Association and European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9:348\_357.

522. Slawik J, Adrian L, Hohl M, Lothschutz S, Laufs U, Bohm M. Irregular pacing of ventricular cardiomyocytes induces pro-fibrotic signalling involving paracrine effects of transforming growth factor beta and connective tissue growth factor. *Eur J Heart Fail* 2019;21:482\_491.
523. Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation: vicious twins. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2217\_2228.
524. 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.
525. 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 beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J* 2005;26:1303\_1308.
526. Mogensen UM, Jhund PS, Abraham WT, Desai AS, Dickstein K, Packer M, Rouleau JL, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, Køber L, McMurray JJV, PARADIGM-HF and ATMOSPHERE Investigators and Committees. Type of atrial fibrillation and outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2490\_2500.
527. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, Hagemann A, Cleland JG, 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.
528. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JJ, 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.
529. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D, PROTECT AF Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-year follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) trial. *Circulation* 2013;127:720\_729.
530. Holmes DR, Jr., Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1\_12.
531. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, Crijns HJ, 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.
532. Hess PL, Sheng S, Matsouaka R, DeVore AD, Heidenreich PA, Yancy CW, Bhatt DL, Allen LA, Peterson PN, Ho PM, Lewis WR, Hernandez AF, Fonarow GC, Piccini JP. Strict versus lenient versus poor rate control among patients with atrial fibrillation and heart failure (from the Get With The Guidelines – Heart Failure Program). *Am J Cardiol* 2020;125:894\_900.
533. Sartipy U, Savarese G, Dahlstrom U, Fu M, Lund LH. Association of heart rate with mortality in sinus rhythm and atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2019;21:471\_479.
534. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet* 2016;388:818\_828.
535. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J, Packer M, Coats AJS, Manzano L, Bohm M, van Veldhuisen DJ, Andersson B, Wedel H, von Lueder TG, Rigby AS, Hjalmarson A, Kjekshus J, Cleland JGF, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Heart rate and rhythm and the benefit of beta-blockers in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2885\_2896.
536. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, Haynes S, Calvert MJ, Deeks JJ, Steeds RP, Strauss VY, Rahimi K, Camm AJ, Griffith M, Lip GYH, Townend JN, Kirchhof P, Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF) Team. Effect of digoxin vs bisoprolol for heart rate control in atrial fibrillation on patient-reported quality of life: the RATE-AF randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:2497\_2508.
537. 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.
538. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000;101:1138\_1144.
539. Lim KT, Davis MJ, Powell A, Arnolda L, Moulden K, Bulsara M, Weerasooriya R. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace* 2007;9:498\_505.
540. Gasparini M, Kloppe A, Lunati M, Anselme F, Landolina M, Martinez-Ferrer JB, Proclemer A, Morani G, Biffi M, Ricci R, Rordorf R, Mangoni L, Manotta L, Grammatico A, Leyva F, Boriani G. Atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation treated with cardiac resynchronization therapy: positive impact on ventricular arrhythmias, implantable cardioverter-defibrillator therapies and hospitalizations. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1472\_1481.
541. 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.
542. Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (A.D.E.G.). A multicentre, randomized trial on the benefit/risk profile of amiodarone, flecainide and propafenone in patients with cardiac disease and complex ventricular arrhythmias. *Eur Heart J* 1992;13:1251-1258.
543. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum A, Blomstrom P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacretaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbuchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanan F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsanyi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH, PALLAS Investigators. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268\_2276.
544. 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.
545. Shelton RJ, Clark AL, Goode K, Rigby AS, Houghton T, Kaye GC, Cleland JG. 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.
546. 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.
547. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ, Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834\_1840.
548. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD, Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825\_1833.
549. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U, STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation:

- the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690\_1696.
550. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL, Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667\_2677.
551. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Fetsch T, van Gelder IC, Haase D, Haegeli LM, Hamann F, Heidbuchel H, Hindricks G, Kautzner J, Kuck KH, Mont L, Ng GA, Rekosz J, Schoen N, Schotten U, Suling A, Taggeselle J, Themistoclakis S, Vettorazzi E, Vardas P, Wegscheider K, Willems S, Crijns H, Breithardt G, EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1305\_1316.
552. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bansch D, CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018;378:417\_427.
553. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, Noseworthy PA, Rosenber YD, Jeffries N, Mitchell LB, Flaker GC, Pokushalov E, Romanov A, Bunch TJ, Noelker G, Ardashev A, Revishvili A, Wilber DJ, Cappato R, Kuck KH, Hindricks G, Davies DW, Kowey PR, Naccarelli GV, Reiffel JA, Piccini JP, Silverstein AP, Al-Khalidi HR, Lee KL, CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1261\_1274.
554. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, Al-Khalidi HR, Silverstein AP, Noseworthy PA, Poole JE, Bahnson TD, Lee KL, Mark DB, CABANA Investigators. Ablation versus drug therapy for atrial fibrillation in heart failure: results from the CABANA trial. *Circulation* 2021;143:1377\_1390.
555. Kuck KH, Merkely B, Zahn R, Arentz T, Seidl K, Schluter M, Tilz RR, Piorkowski C, Geller L, Kleemann T, Hindricks G. Catheter ablation versus best medical therapy in patients with persistent atrial fibrillation and congestive heart failure: the randomized AMICA trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e007731.
556. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, Reddy M, Jais P, Themistoclakis S, Dello Russo A, Casella M, Pelargonio G, Narducci ML, Schweikert R, Neuzil P, Sanchez J, Horton R, Beheiry S, Hongo R, Hao S, Rossillo A, Forleo G, Tondo C, Burkhardt JD, Haissaguerre M, Natale A. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation* 2016;133:1637\_1644.
557. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, Daniels MR, Bahnson TD, Poole JE, Rosenberg Y, Lee KL, Packer DL, CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1275\_1285.
558. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, Lane DA, Hong K, Lip GY. 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.
559. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, Overvad TF, Lip GY. Stroke and thromboembolic event rates in atrial fibrillation according to different guideline treatment thresholds: a nationwide cohort study. *Sci Rep* 2016;6:27410.
560. Latchamsetty R, Bogun F. Premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:537\_550.
561. Mondesert B, Khairy P, Schram G, Shohoudi A, Talajic M, Andrade JG, Dubuc M, Guerra PG, Macle L, Roy D, Dyrda K, Thibault B, Barrero M, Diaz A, Kouz S, McNicoll S, Nowakowska D, Rivard L. Impact of revascularization in patients with sustained ventricular arrhythmias, prior myocardial infarction, and preserved left ventricular ejection fraction. *Heart Rhythm* 2016;13:1221\_1227.
562. Yarlagadda RK, Iwai S, Stein KM, Markowitz SM, Shah BK, Cheung JW, Tan V, Lerman BB, Mittal S. Reversal of cardiomyopathy in patients with repetitive monomorphic ventricular ectopy originating from the right ventricular outflow tract. *Circulation* 2005;112:1092\_1097.
563. Berrueto A, Penela D, Jauregui B, Soto-Iglesias D, Aguinaga L, Ordonez A, Fernandez-Armenta J, Martinez M, Tercedor L, Bisbal F, Acosta J, Marti-Almor J, Acena M, Anguera I, Rossi L, Linhart M, Borrás R, Doltra A, Sanchez P, Ortiz-Perez JT, Perea RJ, Prat-Gonzalez S, Teres C, Bosch X. Mortality and morbidity reduction after frequent premature ventricular complexes ablation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Europace* 2019;21:1079\_1087.
564. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Namboodiri N, Aguinaga L, Leite LR, Al-Khatib SM, Anter E, Berrueto A, Calhans DJ, Chung MK, Cuculich P, d'Avila A, Deal BJ, Della Bella P, Deneke T, Dickfeld TM, Hadid C, Haqqani HM, Kay GN, Latchamsetty R, Marchlinski F, Miller JM, Nogami A, Patel AR, Pathak RK, Saenz Morales LC, Santangeli P, Sapp JL, Sarkozy A, Soejima K, Stevenson WG, Tedrow UB, Tzou WS, Varma N, Zeppenfeld K, ESC Scientific Document Group. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRs expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Europace* 2019;21:1143\_1144.
565. Cho SW, Gwag HB, Hwang JK, Chun KJ, Park KM, On YK, Kim JS, Park SJ. Clinical features, predictors, and long-term prognosis of pacing-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2019;21:643\_651.
566. Vijayaraman P, Herweg B, Ellenbogen KA, Gajek J. His-optimized cardiac resynchronization therapy to maximize electrical resynchronization: a feasibility study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e006934.
567. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, Durr B, Naperkowski A, Sun H, Oren JW, Dandamudi G, Vijayaraman P. Clinical outcomes of His bundle pacing compared to right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2319\_2330.
568. Ziff OJ, Samra M, Howard JP, Bromage DI, Ruschitzka F, Francis DP, Kotecha D. Beta-blocker efficacy across different cardiovascular indications: an umbrella review and meta-analytic assessment. *BMC Med* 2020;18:103.
569. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, BEAUTIFUL Investigators. 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.
570. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberger GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1107\_1114.
571. 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.
572. 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.
573. Kanamasa K, Hayashi T, Kimura A, Ikeda A, Ishikawa K. Long-term, continuous treatment with both oral and transdermal nitrates increases cardiac events in healed myocardial infarction patients. *Angiology* 2002;53:399\_408.
574. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczyk E, Buros JL, Chaitman BR, Morrow DA. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1510\_1516.

575. 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.
576. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, Gebara O, Rossini P, Fini M, Volterrani M, Rosano GM. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004;25:1814\_1821.
577. Zhang L, Lu Y, Jiang H, Zhang L, Sun A, Zou Y, Ge J. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:913\_922.
578. Goldstein RE, Boccuzzi 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.
579. Zannad F, Anker SD, Byra WM, Cleland JGF, Fu M, Gheorghiade M, Lam CSP, Mehra MR, Neaton JD, Nessel CC, Spiro TE, van Veldhuisen DJ, Greenberg B, COMMANDER HF Investigators. Rivaroxaban in patients with heart failure, sinus rhythm, and coronary disease. *N Engl J Med* 2018;379: 1332\_1342.
580. Branch KR, Probstfield JL, Eikelboom JW, Bosch J, Maggioni AP, Cheng RK, Bhatt DL, Avezum A, Fox KAA, Connolly SJ, Shestakovska O, Yusuf S. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with heart failure and chronic coronary or peripheral artery disease. *Circulation* 2019;140:529\_537.
581. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, Michler RE, Bonow RO, Doenst T, Petrie MC, Oh JK, She L, Moore VL, Desvigne-Nickens P, Sopko G, Rouleau JL, STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016;374:1511\_1520.
582. 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.
583. Cleland JG, 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.
584. Perera D, Clayton T, Petrie MC, Greenwood JP, O'Kane PD, Evans R, Sculpher M, McDonagh T, Gershlick A, de Belder M, Redwood S, Carr-White G, Marber M, REVIVED Investigators. Percutaneous revascularization for ischemic ventricular dysfunction: rationale and design of the REVIVED-BCIS2 trial: percutaneous coronary intervention for ischemic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2018;6:517\_526.
585. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Hannan EL. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction: everolimus-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2016;133:2132\_2140.
586. Nagendran J, Bozso SJ, Norris CM, McAlister FA, Appoo JJ, Moon MC, Freed DH, Nagendran J. Coronary artery bypass surgery improves outcomes in patients with diabetes and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:819\_827.
587. Park S, Ahn JM, Kim TO, Park H, Kang DY, Lee PH, Jeong YJ, Hyun J, Lee J, Kim JH, Yang Y, Choe K, Park SJ, Park DW, IRIS-MAIN Registry Investigators. Revascularization in patients with left main coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1395\_1406.
588. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, Mitsudo K, Komiya T, Hanyu M, Shiomi H, Tanaka S, Sakata R, CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Comparison of five-year outcomes of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in patients with left ventricular ejection fractions  $\leq$  50% versus  $>$ 50% (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). *Am J Cardiol* 2014;114:988\_996.
589. Wolff G, Dimitroulis D, Andreotti F, Kolodziejczak M, Jung C, Scicchitano P, Devito F, Zito A, Occhipinti M, Castiglioni B, Calverli G, Maisano F, Ciccone MM, De Servi S, Navarese EP. Survival benefits of invasive versus conservative strategies in heart failure in patients with reduced ejection fraction and coronary artery disease: a meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2017;10: e003255.
590. Gaudino M, Hameed I, Khan FM, Tam DY, Rahouma M, Yongle R, Naik A, Di Franco A, Demetres M, Petrie MC, Jolicoeur EM, Girardi LN, Fremes SE. Treatment strategies in ischaemic left ventricular dysfunction: a network metaanalysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021;59:293\_301.
591. Genereux P, Pibarot P, Redfors B, Mack MJ, Makkar RR, Jaber WA, Svensson LG, Kapadia S, Tuzcu EM, Thourani VH, Babaliaros V, Herrmann HC, Szeto WY, Cohen DJ, Lindman BR, McAndrew T, Alu MC, Douglas PS, Hahn RT, Kodali SK, Smith CR, Miller DC, Webb JG, Leon MB. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J* 2017;38:3351\_3358.
592. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Johann B, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Ju'ni P, Pierard L, Prendergast PD, Rafael S, adaba J, Tribouilloy C, Wojakowski W; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2021; doi:10.1093/eurheartj/ehab395.
593. 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, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S, PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597\_1607.
594. 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, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ, PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187\_2198.
595. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J Jr, 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, Chenoweth S, Oh JK, US CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370:1790\_1798.
596. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, Hermiller J, Jr., Hughes GC, Harrison JK, Coselli J, Diez J, Kafi A, Schreiber T, Gleason TG, Conte J, Buchbinder M, Deeb GM, Carabello B, Serruys PW, Chenoweth S, Oh JK, CoreValve United States Clinical Investigators. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1972\_1981.
597. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG, PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609\_1620.
598. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PW, Kappetein AP, SURTAVI Investigators. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376:1321\_1331.
599. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL, 3rd, Forrest JK, Tchetché D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ, Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380: 1706\_1715.

600. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR, PARTNER 3 Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1695\_1705.
601. Elder DH, Wei L, Szejewski BR, Libianto R, Nadir A, Pauriah M, Rekhraj S, Lim TK, George J, Doney A, Pringle SD, Choy AM, Struthers AD, Lang CC. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on heart failure outcomes and mortality in patients identified to have aortic regurgitation: a large population cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2084\_2091.
602. Chaliki HP, Mohnty D, Avierinos JF, Scott CG, Schaff HV, 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.
603. Tornos P, Sambola A, Permyer-Miralda G, Evangelista A, Gomez Z, Soler-Soler J. Long-term outcome of surgically treated aortic regurgitation: influence of guideline adherence toward early surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1012\_1017.
604. Yoon SH, Schmidt T, Bleiziffer S, Schofer N, Fiorina C, Munoz-Garcia AJ, Yzeiraj E, Amat-Santos IJ, Tchetché D, Jung C, Fujita B, Mangieri A, Deutsch MA, Ubben T, Deuschl F, Kuwata S, De Biase C, Williams T, Dhoble A, Kim WK, Ferrari E, Barbanti M, Vollema EM, Miceli A, Giannini C, Attizzani GF, Kong WKF, Gutierrez-Ibanez E, Jimenez Diaz VA, Wijeyesundera HC, Kaneko H, Chakravarty T, Makar M, Sievert H, Hengstenberg C, Prendergast BD, Vincent F, Abdel-Wahab M, Nombela-Franco L, Silaschi M, Tarantini G, Butter C, Ensminger SM, Hildick-Smith D, Petronio AS, Yin WH, De Marco F, Testa L, Van Mieghem NM, Whisenant BK, Kuck KH, Colombo A, Kar S, Moris C, Delgado V, Maisano F, Nietlisbach F, Mack MJ, Schofer J, Schaefer U, Bax JJ, Frerker C, Latib A, Makkar RR. Transcatheter aortic valve replacement in pure native aortic valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2752\_2763.
605. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Lohin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L, EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011;364:1395\_1406.
606. Tamargo M, Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Lin G, Egbe AC, Nishimura RA, Borlaug BA. Functional mitral regurgitation and left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020;22:489\_498.
607. Dziadzko V, Clavel MA, Dziadzko M, Medina-Inojosa JR, Michelena H, Maalouf J, Nkomo V, Thapa P, Enriquez-Sarano M. Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study. *Lancet* 2018;391:960\_969.
608. Goliash G, Bartko PE, Pavo N, Neuhold S, Wurm R, Mascherbauer J, Lang IM, Strunk G, Hulsmann M. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2018;39:39\_46.
609. Bertrand PB, Schwammenthal E, Levine RA, Vandervoort PM. Exercise dynamics in secondary mitral regurgitation: pathophysiology and therapeutic implications. *Circulation* 2017;135:297\_314.
610. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Lung B, Bonnet G, Piriou N, Lefevre T, Piot C, Rouleau F, Carrie D, Nejari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N, MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2018;379:2297\_2306.
611. Lung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu JN, Lefevre T, Messika-Zeitoun D, Guerin P, Cormier B, Brochet S, Thibault H, Humbert D, Thivolet S, Leurent G, Bonnet G, Donal E, Piriou N, Piot C, Habib G, Rouleau F, Carrie D, Nejari M, Ohlmann P, Saint Etienne C, Leroux L, Gilard M, Samson G, Rioufol G, Maucort-Boulch D, Obadia JF, MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1619\_1627.
612. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembok IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ, COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2018;379:2307\_2318.
613. Senni M, Adamo M, Metra M, Alfieri O, Vahanian A. Treatment of functional mitral regurgitation in chronic heart failure: can we get a 'proof of concept' from the MITRA-FR and COAPT trials? *Eur J Heart Fail* 2019;21:852\_861.
614. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation: a new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT trials. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:353\_362.
615. Coats AJS, Anker SD, Baumbach A, Alfieri O, von Bardeleben RS, Bauersachs J, Bax JJ, Boveda S, Celutkienė J, Cleland JG, Dagres N, Deneke T, Farmakis D, Filippatos G, Hausleiter J, Hindricks G, Jankowska EA, Lainscak M, Leclercq C, Lund LH, McDonagh T, Mehra MR, Metra M, Mewton N, Mueller C, Mullens W, Muneretto C, Obadia JF, Ponikowski P, Praz F, Rudolph V, Ruschitzka F, Vahanian A, Windecker S, Zamorano JL, Edvardsen T, Heidbuchel H, Seferovic PM, Prendergast B. The management of secondary mitral regurgitation in patients with heart failure: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:1254\_1269.
616. Adamo M, Fiorelli F, Melica B, D'Ortona R, Lupi L, Giannini C, Silva G, Fiorina C, Branca L, Chiari E, Chizzola G, Spontoni P, Espada Guerreiro C, Curello S, Petronio AS, Metra M. COAPT-like profile predicts long-term outcomes in patients with secondary mitral regurgitation undergoing MitraClip implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:15\_25.
617. Arzamendi D, Fernandez Peregrina E, Taramasso M, Fam NP, Ho EC, Asgar A, Vitrella G, Raineri C, Adamo M, Fiorina C, Montalto C, Fraccaro C, Giannini C, Fiorelli F, Popolo Rubbio A, Ooms JF, Compagnone M, Maffeo D, Bettari L, Furholz M, Tamburino C, Petronio AS, Grasso C, Agricola E, Van Mieghem NM, Tarantini G, Curello S, Praz F, Pascual I, Potenza L, Colombo A, Maisano F, Metra M, Margonato A, Crimi G, Saia F. MitraClip in secondary mitral regurgitation as a bridge to heart transplantation: 1-year outcomes from the International MitraBridge Registry. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:1353\_1362.
618. Witte KK, Lipiecki J, Siminiak T, Meredith IT, Malkin CJ, Goldberg SL, Stark MA, von Bardeleben RS, Cremer PC, Jaber WA, Cellermaier DS, Kaye DM, Sievert H. The REDUCE FMR trial: a randomized sham-controlled study of percutaneous mitral annuloplasty in functional mitral regurgitation. *JACC Heart Fail* 2019;7:945\_955.
619. Geyer M, Keller K, Sotiriou E, Tamm AR, Ruf TF, Kreidel F, Beiras-Fernandez A, Gori T, Schulz E, Munzel T, von Bardeleben RS. Association of transcatheter direct mitral annuloplasty with acute anatomic, haemodynamic, and clinical outcomes in severe mitral valve regurgitation. *ESC Heart Fail* 2020;7: 3336\_3344.
620. Giallauria F, Di Lorenzo A, Parlato A, Testa C, Bobbio E, Vigorito C, Coats AJS. Individual patient data meta-analysis of the effects of the CARILLONVR mitral contour system. *ESC Heart Fail* 2020;7:3383\_3391.
621. Lipiecki J, Fahrat H, Monzy S, Caillot N, Siminiak T, Johnson T, Vogt S, Stark MA, Goldberg SL. Long-term prognosis of patients treated by coronary sinus-based percutaneous annuloplasty: single centre experience. *ESC Heart Fail* 2020;7:3329\_3335.
622. Ruf TF, Kreidel F, Tamm AR, Geyer M, Hahad O, Zirbs JC, Schwidtal BL, Beiras-Fernandez A, Witte KK, Munzel T, von Bardeleben RS. Transcatheter indirect mitral annuloplasty induces annular and left atrial remodelling in secondary mitral regurgitation. *ESC Heart Fail* 2020;7:1400\_1408.
623. Sorajja P, Moat N, Badhwar V, Walters D, Paone G, Bethea B, Bae R, Dahle G, Mumtaz M, Grayburn P, Kapadia S, Babaliaros V, Guerrero M, Satler L, Thourani V, Bedogni F, Rizik D, Denti P, Dumonteil N, Modine T, Sinhal A, Chuang ML, Popma JJ, Blanke P, Leipsic J, Muller D. Initial feasibility study of a new transcatheter mitral prosthesis: the first 100 patients. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1250\_1260.

624. Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P, Reddy YNV, Bennett CE, Stulak JM, Miller VM, Nishimura RA. National trends and outcomes in isolated tricuspid valve surgery. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2953\_2960.
625. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, Alessandrini H, Attinger-Toller A, Biasco L, Lurz P, Braun D, Brochet E, Connelly KA, de Bruijn S, Denti P, Deuschl F, Estevez-Loureiro R, Fam N, Frerker C, Gavazzoni M, Hausleiter J, Ho E, Juliard JM, Kaple R, Besler C, Kodali S, Kreidel F, Kuck KH, Latib A, Lauten A, Monivas V, Mehr M, Muntane-Carol G, Nazif T, Nickening G, Pedrazzini G, Philippon F, Pozzoli A, Praz F, Puri R, Rodes-Cabau J, Schafer U, Schofer J, Sievert H, Tang GHL, Thiele H, Topilsky Y, Rommel KP, Delgado V, Vahanian A, Von Bardeleben RS, Webb JG, Weber M, Windecker S, Winkel M, Zuber M, Leon MB, Hahn RT, Bax JJ, Enriquez-Sarano M, Maisano F. Transcatheter versus medical treatment of patients with symptomatic severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2998\_3008.
626. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, White IR, Caulfield MJ, Deanfield JE, Smeeth L, Williams B, Hingorani A, Hemingway H. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014;383:1899\_1911.
627. 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.
628. Kato S, Onishi K, Yamanaka T, Takamura T, Dohi K, Yamada N, Wada H, Nobori T, Ito M. Exaggerated hypertensive response to exercise in patients with diastolic heart failure. *Hypertens Res* 2008;31:679\_684.
629. Uijl A, Savarese G, Vaartjes I, Dahlstrom U, Brugs JJ, Linssen GCM, van Empel V, Brunner-La Rocca HP, Asselbergs FW, Lund LH, Hoes AW, Koudstaal S. Identification of distinct phenotypic clusters in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2021;23:973\_982.
630. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 14 - effects of different classes of antihypertensive drugs in older and younger patients: overview and meta-analysis. *J Hypertens* 2018;36:1637\_1647.
631. Vaduganathan M, Pareek M, Kristensen AMD, Biering-Sorensen T, Byrne C, Almarzooq Z, Olesen TB, Olsen MH, Bhatt DL. Prevention of heart failure events with intensive versus standard blood pressure lowering across the spectrum of kidney function and albuminuria: a SPRINT substudy. *Eur J Heart Fail* 2021;23:384\_392.
632. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009;54:1084\_1091.
633. Cautela J, Tartiere JM, Cohen-Solal A, Bellemain-Appaix A, Theron A, Tibi T, Januzzi JL, Jr., Roubille F, Girerd N. Management of low blood pressure in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction patients. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1357\_1365.
634. Kang SH, Kim J, Park JJ, Oh IY, Yoon CH, Kim HJ, Kim K, Choi DJ. Risk of stroke in congestive heart failure with and without atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2017;248:182\_187.
635. Abdul-Rahim AH, Perez AC, Fulton RL, Jhund PS, Latini R, Tognoni G, Wikstrand J, Kjekshus J, Lip GY, Maggioni AP, Tavazzi L, Lees KR, McMurray JJ, Investigators of the Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure (CORONA), GISSI-Heart Failure (GISSI-HF) Committees and Investigators. Risk of stroke in chronic heart failure patients without atrial fibrillation: analysis of the Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial Heart Failure (CORONA) and the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca-Heart Failure (GISSI-HF) trials. *Circulation* 2015;131:1486\_1494; discussion 1494.
636. Abdul-Rahim AH, Perez AC, MacIsaac RL, Jhund PS, Claggett BL, Carson PE, Komajda M, McKelvie RS, Zile MR, Swedberg K, Yusuf S, Pfeffer MA, Solomon SD, Lip GYH, Lees KR, McMurray JJV, Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Preserved (CHARM-Preserved) and the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function (I-Preserve) Steering Committees. Risk of stroke in chronic heart failure patients with preserved ejection fraction, but without atrial fibrillation: analysis of the CHARM-Preserved and I-Preserve trials. *Eur Heart J* 2017;38:742\_750.
637. Mehra MR, Vaduganathan M, Fu M, Ferreira JP, Anker SD, Cleland JGF, Lam CSP, van Veldhuisen DJ, Byra WM, Spiro TE, Deng H, Zannad F, Greenberg B. A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial. *Eur Heart J* 2019;40:3593\_3602.
638. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GY. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol* 2016;203:660\_666.
639. Adelborg K, Szepligeti S, Sundboll J, Horvath-Puho E, Henderson VW, Ording A, Pedersen L, Sorensen HT. Risk of stroke in patients with heart failure: a population-based 30-year cohort study. *Stroke* 2017;48:1161\_1168.
640. Witt BJ, Brown RD Jr, Jacobsen SJ, Weston SA, Ballman KV, Mevarden RA, Roger VL. Ischemic stroke after heart failure: a community-based study. *Am Heart J* 2006;152:102\_109.
641. Homma S, Thompson JL, 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 GY, Di Tullio MR, Sanford AR, Mejia V, Gabriel AP, del Valle ML, Buchsbaum R, WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012;366:1859\_1869.
642. Hopper I, Skiba M, Krum H. Updated meta-analysis on antithrombotic therapy in patients with heart failure and sinus rhythm. *Eur J Heart Fail* 2013;15:69\_78.
643. Bauersachs J, Konig T, van der Meer P, Petrie MC, Hilfiker-Kleiner D, Mbakwem A, Hamdan R, Jackson AM, Forsyth P, de Boer RA, Mueller C, Lyon AR, Lund LH, Piepoli MF, Heymans S, Chioncel O, Anker SD, Ponikowski P, Seferovic PM, Johnson MR, Mebazaa A, Sliwa K. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2019;21:827\_843.
644. Singh DP, Patel H. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021; PMID 30725710.
645. Subahi A, Hassan AAI, Abubakar H, Ibrahim W. Isolated left ventricular noncompaction (LVNC) and recurrent strokes: to anticoagulate or not to anticoagulate, that is the question. *BMJ Case Rep* 2017;2017:bcr2017220954.
646. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, Paulus WJ, Komajda M, Cosentino F, de Boer RA, Farmakis D, Doehner W, Lambrinou E, Lopatin Y, Piepoli MF, Theodorakis MJ, Wiggers H, Lekakis J, Mebazaa A, Mamas MA, Tschope C, Hoes AW, Seferovic JP, Logue J, McDonagh T, Riley JP, Milinkovic I, Polovina M, van Veldhuisen DJ, Lainscak M, Maggioni AP, Ruschitzka F, McMurray JJV. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:853\_872.
647. Seferovic PM, Coats AJS, Ponikowski P, Filippatos G, Huelsmann M, Jhund PS, Polovina MM, Komajda M, Seferovic J, Sari I, Cosentino F, Ambrosio G, Metra M, Piepoli M, Chioncel O, Lund LH, Thum T, De Boer RA, Mullens W, Lopatin Y, Volterrani M, Hill L, Bauersachs J, Lyon A, Petrie MC, Anker S, Rosano GMC. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:196\_213.
648. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, Masiukiewicz U, Pratley R, Dagogo-Jack S, Frederich R, Charbonnel B, Mancuso J, Shih WJ, Terra SG, Cater NB, Gantz I, McGuire DK, VERTIS CV Investigators. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events



- in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: results of the VERTIS CV trial. *Circulation* 2020;142:2205\_2215.
649. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, Pratley R, Greenberg M, Wang S, Huyck S, Gantz I, Terra SG, Masiukiewicz U, Cannon CP. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021;6:148\_158.
650. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, de Boer RA, Drexel H, Ben Gal T, Hill L, Jaarsma T, Jankowska EA, Anker MS, Lainscak M, Lewis BS, McDonagh T, Metra M, Milicic D, Mullens W, Piepoli MF, Rosano G, Ruschitzka F, Volterrani M, Voors AA, Filippatos G, Coats AJS. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1169\_1186.
651. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, Vanderloo SE, McAlister FA. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 2013;6:395\_402.
652. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, Weeke P, Norgaard ML, Jorgensen CH, Lange T, Abildstrom SZ, Schramm TK, Vaag A, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia* 2010;53:2546\_2553.
653. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I, SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317\_1326.
654. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Lam H, White WB, EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385:2067\_2076.
655. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR, TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232\_242.
656. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK, CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:69\_79.
657. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, Lukashevich V, Kozlovski P, Kothny W, Lewsey JD, Krum H, VIVID Trial Committees and Investigators. Effects of vildagliptin on ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: a randomized placebo-controlled trial. *JACC Heart Fail* 2018;6:8\_17.
658. Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;150:8\_16.
659. Savarese G, D'Amore C, Federici M, De Martino F, DelleGrottaglie S, Marciano C, Ferrazzano F, Losco T, Lund LH, Trimarco B, Rosano GM, Perrone-Filardi P. Effects of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and sodium-glucose linked cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016;220:595\_601.
660. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Kober L, Petrie MC, McMurray JJV. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:776\_785.
661. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hanselmann A, Nilsson B, Moller JE, Hjort J, Rasmussen J, Boesgaard TW, Schou M, Videbaek L, Gustafsson I, Flyvbjerg A, Wiggers H, Tarnow L. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017;19:69\_77.
662. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, Mann DL, Whellan DJ, Kiernan MS, Felker GM, McNulty SE, Anstrom KJ, Shah MR, Braunwald E, Cappola TP, NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:500\_508.
663. Gerstein HC, Jung H, Ryden L, Diaz R, Gilbert RE, Yusuf S, ORIGIN Investigators. Effect of basal insulin glargine on first and recurrent episodes of heart failure hospitalization: the ORIGIN trial (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention). *Circulation* 2018;137:88\_90.
664. Cosmi F, Shen L, Magnoli M, Abraham WT, Anand IS, Cleland JG, Cohn JN, Cosmi D, De Berardis G, Dickstein K, Franzosi MG, Gullestad L, Jhund PS, Kjekshus J, Kober L, Lepore V, Lucisano G, Maggioni AP, Masson S, McMurray JJV, Nicolucci A, Petrarolo V, Robusto F, Staszewsky L, Tavazzi L, Teli R, Tognoni G, Wikstrand J, Latini R. Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes. *Eur J Heart Fail* 2018;20:888\_895.
665. Shen L, Rorth R, Cosmi D, Kristensen SL, Petrie MC, Cosmi F, Latini R, Kober L, Anand IS, Carson PE, Granger CB, Komajda M, McKelvie RS, Solomon SD, Staszewsky L, Swedberg K, Huynh T, Zile MR, Jhund PS, McMurray JJV. Insulin treatment and clinical outcomes in patients with diabetes and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2019;21:974\_984.
666. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, Hughes RI, Khunti K, Wilkins MR, Majeed A, Elliott P. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009;339:b4731.
667. Roumie CL, Min JY, D'Agostino McGowan L, Presley C, Grijalva CG, Hackstadt AJ, Hung AM, Greevy RA, Elasy T, Griffin MR. Comparative safety of sulfonylurea and metformin monotherapy on the risk of heart failure: a cohort study. *J Am Heart Assoc* 2017;6.
668. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007;370:1129\_1136.
669. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A. Thyroid dysfunction and heart failure: mechanisms and associations. *Curr Heart Fail Rep* 2017;14:48\_58.
670. Kannan L, Shaw PA, Morley MP, Brandimarto J, Fang JC, Sweitzer NK, Cappola TP, Cappola AR. Thyroid dysfunction in heart failure and cardiovascular outcomes. *Circ Heart Fail* 2018;11:e005266.
671. Sato Y, Yoshihisa A, Kimishima Y, Kiko T, Kanno Y, Yokokawa T, Abe S, Misaka T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Takeishi Y. Low T3 syndrome is associated with high mortality in hospitalized patients with heart failure. *J Card Fail* 2019;25:195\_203.
672. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, Sattar N, Aubert CE, Aujesky D, Bauer DC, Baumgartner C, Blum MR, Browne JP, Byrne S, Collet TH, Dekkers OM, den Elzen WJ, Du Puy RS, Ellis G, Feller M, Floriani C, Hendry K, Hurley C, Jukema JW, Kean S, Kelly M, Krebs D, Langhorne P, McCarthy G, McCarthy V, McConnachie A, McDade M, Messow M, O'Flynn A, O'Riordan D, Poortvliet RKE, Quinn TJ, Russell A, Sinnott C, Smit JWA, Van Dorland HA, Walsh KA, Walsh EK, Watt T, Wilson R, Gussekloo J, TRUST Study Group. Thyroid hormone

- therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017;376:2534\_2544.
673. Feller M, Snel M, Moutzouri E, Bauer DC, de Montmollin M, Aujesky D, Ford I, Gussekloo J, Kearney PM, Mooijaart S, Quinn T, Stott D, Westendorp R, Rodondi N, Dekkers OM. Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;320:1349\_1359.
674. Peeters RP. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017; 376:2556\_2565.
675. Packer M, Lam CSP, Lund LH, Maurer MS, Borlaug BA. Characterization of the inflammatory-metabolic phenotype of heart failure and a preserved ejection fraction: a hypothesis to explain influence of sex on the evolution and potential treatment of the disease. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1551\_1567.
676. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2017;136:6\_19.
677. Rao VN, Fudim M, Mentz RJ, Michos ED, Felker GM. Regional adiposity and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1540\_1550.
678. Carbone S, Lavie CJ, Arena R. Obesity and heart failure: focus on the obesity paradox. *Mayo Clin Proc* 2017;92:266\_279.
679. Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2018;61:151\_156.
680. Adamopoulos C, Meyer P, Desai RV, Karatzidou K, Ovalle F, White M, Aban I, Love TE, Deedwania P, Anker SD, Ahmed A. Absence of obesity paradox in patients with chronic heart failure and diabetes mellitus: a propensity-matched study. *Eur J Heart Fail* 2011;13:200\_206.
681. Zamora E, Lupon J, Enjuanes C, Pascual-Figal D, de Antonio M, Domingo M, Comin-Colet J, Vila J, Penafiel J, Farre N, Alonso N, Santesmases J, Troya M, Bayes-Genis A. No benefit from the obesity paradox for diabetic patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:851\_858.
682. Piepoli MF, Corra U, Veglia F, Bonomi A, Salvioni E, Cattadori G, Metra M, Lombardi C, Sinagra G, Limongelli G, Raimondo R, Re F, Magri D, Belardinelli R, Parati G, Mina C, Scardovi AB, Guazzi M, Ciccoira M, Scrutinio D, Di Lenarda A, Bussotti M, Frigerio M, Corrales M, Villani GQ, Paolillo S, Passino C, Agostoni P, MECKI Score Research Group. Exercise tolerance can explain the obesity paradox in patients with systolic heart failure: data from the MECKI Score Research Group. *Eur J Heart Fail* 2016;18: 545\_553.
683. Streng KW, Voors AA, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, Metra M, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, van Veldhuisen DJ, Zwinderman AH, Zannad F, Damman K, van der Meer P, Lang CC. Waist-to-hip ratio and mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1269\_1277.
684. Carbone S, Elagizi A, Lavie CJ. Obesity and mortality risk in heart failure: when adipose tissue distribution matters. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1278\_1280.
685. Packer M. Do most patients with obesity or type 2 diabetes, and atrial fibrillation, also have undiagnosed heart failure? A critical conceptual framework for understanding mechanisms and improving diagnosis and treatment. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 214\_227.
686. Vitale C, Jankowska E, Hill L, Piepoli M, Doehner W, Anker SD, Lainscak M, Jaarsma T, Ponikowski P, Rosano GMC, Seferovic P, Coats AJ. Heart Failure Association/European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1299\_1305.
687. Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, Gelow JM, Kurdi S, Lee CS. The prevalence of frailty in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;236:283\_289.
688. Bielecka-Dabrowa A, Ebner N, Dos Santos MR, Ishida J, Hasenfuss G, von Haehling S. Cachexia, muscle wasting, and frailty in cardiovascular disease. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2314\_2326.
689. Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, Newman AB, Harris TB, Rodondi N, Bauer DC, Kritchevsky SB, Butler J. Frailty and risk for heart failure in older adults: the health, aging, and body composition study. *Am Heart J* 2013;166:887\_894.
690. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, Masaki K, Murray A, Newman AB, Women's Health Initiative. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1321\_1330.
691. Vidan MT, Blaya-Novakova V, Sanchez E, Ortiz J, Serra-Rexach JA, Bueno H. Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in nondependent elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:869\_875.
692. Dewan P, Jackson A, Jhund PS, Shen L, Ferreira JP, Petrie MC, Abraham WT, Desai AS, Dickstein K, Kober L, Packer M, Rouleau JL, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, McMurray JJV. The prevalence and importance of frailty in heart failure with reduced ejection fraction – an analysis of PARADIGM-HF and ATMOSPHERE. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2123\_2133.
693. Sanders NA, Supiano MA, Lewis EF, Liu J, Claggett B, Pfeiffer MA, Desai AS, Sweitzer NK, Solomon SD, Fang JC. The frailty syndrome and outcomes in the TOPCAT trial. *Eur J Heart Fail* 2018; 20:1570\_1577.
694. Evans WJ, Morley JE, Argiles 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 Faneli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008;27: 793\_799.
695. Loncar G, Springer J, Anker M, Doehner W, Lainscak M. Cardiac cachexia: hic et nunc. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016;7: 246\_260.
696. von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther* 2009;121: 227\_252.
697. Anker MS, Holcomb R, Muscaritoli M, von Haehling S, Haverkamp W, Jatoi A, Morley JE, Strasser F, Landmesser U, Coats AJ, Anker SD. Orphan disease status of cancer cachexia in the USA and in the European Union: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;10:22\_34.
698. Bauer J, Morley JE, Schols A, Ferrucci L, Cruz-Jentoft AJ, Dent E, Baracos VE, Crawford JA, Doehner W, Heymsfield SB, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lainscak M, Landi F, Laviano A, Mancuso M, Muscaritoli M, Prado CM, Strasser F, von Haehling S, Coats AJ, Anker SD. Sarcopenia: a time for action. An SCWD position paper. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;10:956\_961.
699. Ameri P, Canepa M, Anker MS, Belenkov Y, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, Farmakis D, Lopez-Fernandez T, Lainscak M, Pudil R, Ruschitska F, Seferovic P, Filippatos G, Coats A, Suter T, Von Haehling S, Ciardiello F, de Boer RA, Lyon AR, Tocchetti CG, Heart Failure Association Cardio-Oncology Study Group of the European Society of Cardiology. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail* 2018;20:879\_887.
700. Fonseca G, Dos Santos MR, de Souza FR, Takayama L, Rodrigues Pereira RM, Negrao CE, Alves MNN. Discriminating sarcopenia in overweight/obese male patients with heart failure: the influence of body mass index. *ESC Heart Fail* 2020;7:84\_91.
701. Emami A, Saitoh M, Valentova M, Sandek A, Evertz R, Ebner N, Loncar G, Springer J, Doehner W, Lainscak M, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Comparison of sarcopenia and cachexia in men with chronic heart failure: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *Eur J Heart Fail* 2018;20:1580\_1587.
702. Fulster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschöpe C, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating comorbidities aggravating heart failure (SICAHF). *Eur Heart J* 2013;34:512\_519.
703. Springer J, Springer JI, Anker SD. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. *ESC Heart Fail* 2017;4:492\_498.
704. von Haehling S, Ebner N, Dos Santos MR, Springer J, Anker SD. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies. *Nat Rev Cardiol* 2017;14: 323\_341.
705. Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, Marazzi G, Massaro R, Miceli M, Mammi C, Piepoli M, Fini M, Rosano GM. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart

- failure a doubleblind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:919\_927.
706. Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. *Circulation* 2018; 138:80\_98.
707. Iorio A, Senni M, Barbati G, Greene SJ, Poli S, Zambon E, Di Nora C, Cioffi G, Tarantini L, Gavazzi A, Sinagra G, Di Lenarda A. Prevalence and prognostic impact of non-cardiac co-morbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community-based study. *Eur J Heart Fail* 2018;20: 1257\_1266.
708. Okonko DO, Mandal AK, Missouris CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1241\_1251.
709. McDonagh T, Damy T, Doehner W, Lam CSP, Sindone A, van der Meer P, Cohen-Solal A, Kindermann I, Manito N, Pfister O, Pohjantahti-Maaroos H, Taylor J, Comin-Colet J. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2018;20: 1664\_1672.
710. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, Macdougall IC, Rogler G, Camaschella C, Kadir R, Kassebaum NJ, Spahn DR, Taher AT, Musallam KM, IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: international expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol* 2017;92:1068\_1078.
711. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016;387:907\_916.
712. Sierpinski R, Josiak K, Suchocki T, Wojtas-Polc K, Mazur G, Butrym A, Rozentryt P, van der Meer P, Comin-Colet J, von Haehling S, Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Banasiak W, Nowak J, Voors AA, Anker SD, Cleland JGF, Ponikowski P, Jankowska EA. High soluble transferrin receptor in patients with heart failure: a measure of iron deficiency and a strong predictor of mortality. *Eur J Heart Fail* 2020 Oct 27. doi: 10.1002/ejhf.2036 [Epub ahead of print].
713. Rocha BML, Cunha GJL, Falcao Menezes LF. The burden of iron deficiency in heart failure: therapeutic approach. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:782\_793.
714. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, Lok DJ, Rosentryt P, Torrens A, Polonski L, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Jankowska EA. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* 2013;165:575\_582.e3.
715. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, Banasiak W, Polonski L, Filippatos G, McMurray JJ, Anker SD, Ponikowski P. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010;31:1872\_1880.
716. von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:659\_669.
717. Stugiewicz M, Tkaczyszyn M, Kasztura M, Banasiak W, Ponikowski P, Jankowska EA. The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: experimental evidence and clinical implications. *Eur J Heart Fail* 2016;18:762\_773.
718. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, Macdougall IC, Weiss G, McMurray JJ, Anker SD, Gheorghide M, Ponikowski P. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:827\_834.
719. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, Maggioni AP, McMurray JJ, O'Connor C, Pfeffer MA, Solomon SD, Sun Y, Tendera M, van Veldhuisen DJ, RED-HF Committees, RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013;368:1210\_1219.
720. 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, FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436\_2448.
721. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Luscher TF, Mori C, Willenheimer R, Ponikowski P, Anker SD. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J* 2013;34:30\_38.
722. 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, CONFIRM-HF Investigators. 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.
723. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Bohm M, Doletsky A, Voors AA, Macdougall IC, Anker SD, Roubert B, Zakin L, Cohen-Solal A, EFFECT-HF Investigators. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation* 2017; 136:1374\_1383.
724. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, Banasiak W, Filippatos G, Anker SD, Ponikowski P. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2016;18:786\_795.
725. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, Luscher TF, Arutyunov GP, Motro M, Mori C, Roubert B, Pocock SJ, Ponikowski P. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2018;20:125\_133.
726. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Luscher 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.
727. von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency in heart failure: an overview. *JACC Heart Fail* 2019; 7:36\_46.
728. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, Tang WHW, LaRue SJ, Redfield MM, Semigran MJ, Givertz MM, Van Buren P, Whellan D, Anstrom KJ, Shah MR, Desvigne-Nickens P, Butler J, Braunwald E, NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1958\_1966.
729. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, Tang WHW, Skouri H, Verbrugge FH, Orso F, Hill L, Ural D, Lainscak M, Rossignol P, Metra M, Mebazaa A, Seferovic P, Ruschitzka F, Coats A. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:584\_603.
730. Ter Maaten JM, Damman K, Verhaar MC, Paulus WJ, Duncker DJ, Cheng C, van Heerebeek L, Hillege HL, Lam CS, Navis G, Voors AA. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation. *Eur J Heart Fail* 2016;18:588\_598.
731. van der Pol A, van Gilst WH, Voors AA, van der Meer P. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *Eur J Heart Fail* 2019;21:425\_435.
732. Lofman I, Szummer K, Dahlstrom U, Jernberg T, Lund LH. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1606\_1614.
733. Lofman I, Szummer K, Evans M, Carrero JJ, Lund LH, Jernberg T. Incidence of, associations with and prognostic impact of worsening renal function in heart failure with different ejection fraction categories. *Am J Cardiol* 2019;124:1575\_1583.
734. Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:610\_623.

735. Damman K, Valente MA, 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.
736. Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: the vicious circles. *Prog Cardiovasc Dis* 2019;62:298\_302.
737. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Zeller C, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Hauske SJ, Brueckmann M, Pfarr E, Schnee J, Waner C, Packer M. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: insights from EMPEROR-Reduced. *Circulation* 2021;143:310\_321.
738. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjoström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC, DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436\_1446.
739. Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, Piovanelli B, Carubelli V, Bugatti S, Lombardi C, Cotter G, Dei Cas L. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail* 2012;5:54\_62.
740. Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, Coca SG. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ Heart Fail* 2011;4:685\_691.
741. Damman K, Tang WH, Felker GM, Lassus J, Zannad F, Krum H, McMurray JJ. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:853\_871.
742. House AA. Management of heart failure in advancing CKD: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 2018;72:284\_295.
743. Kotecha D, Gill SK, Flather MD, Holmes J, Packer M, Rosano G, Bohm M, McMurray JJV, Wikstrand J, Anker SD, van Veldhuisen DJ, Manzano L, von Lueder TG, Rigby AS, Andersson B, Kjekshus J, Wedel H, Ruschitzka F, Cleland JGF, Damman K, Redon J, Coats AJS, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Impact of renal impairment on beta-blocker efficacy in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2893\_2904.
744. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Bohm M, Chopra V, de Boer RA, Desai AS, Ge J, Kitakaze M, Merkley B, O'Meara E, Shou M, Tereshchenko S, Verma S, Vinh PN, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Bengtsson O, Langkilde AM, Sjostrand M, McMurray JJV. Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results of DAPA-HF. *Circulation* 2021;143:298\_309.
745. Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Abraham WT, Sutton MG, Heublein DM, Kruger KM, Hill MR, McCullough PA, Burnett JC Jr. Cardiac resynchronization therapy improves renal function in human heart failure with reduced glomerular filtration rate. *J Card Fail* 2008;14:539\_546.
746. Roehm B, Vest AR, Weiner DE. Left ventricular assist devices kidney disease and dialysis. *Am J Kidney Dis* 2018;71:257\_266.
747. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Hall WJ, Greenberg H, Case RB, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II Investigators. Relations among renal function, risk of sudden cardiac death, and benefit of the implanted cardiac defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2006;98:485\_490.
748. Goldenberg I, Younis A, Aktas MK, McNitt S, Zareba W, Kutyla V. Competing risk analysis of ventricular arrhythmia events in heart failure patients with moderately arrhythmia compromised renal dysfunction. *Europace* 2020;22:1384\_1390.
749. Coiro S, Girerd N, Sharma A, Rossignol P, Tritto I, Pitt B, Pfeiffer MA, McMurray JJV, Ambrosio G, Dickstein K, Moss A, Zannad F. Association of diabetes and kidney function according to age and systolic function with the incidence of sudden cardiac death and non-sudden cardiac death in myocardial infarction survivors with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1248\_1258.
750. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, Adams KF, Anand I, Arias-Mendoza A, Biering-Sorensen T, Bohm M, Bonderman D, Cleland JGF, Corbalan R, Crespo-Leiro MG, Dahlstrom U, Echeverria Correa LE, Fang JC, Filippatos G, Fonseca C, Goncalvesova E, Goudev AR, Howlett JG, Lanfear DE, Lund M, Macdonald P, Mareev V, Momomura SI, O'Meara E, Parkhomenko A, Ponikowski P, Ramires FJA, Serpytis P, Sliwa K, Spinar J, Suter TM, Tomcsanyi J, Vandekerckhove H, Vinereanu D, Voors AA, Yilmaz MB, Zannad F, Sharpsten L, Legg JC, Abbasi SA, Varin C, Malik FI, Kurtz CE, GALACTIC-HF Investigators. Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: GALACTIC-HF baseline characteristics and comparison with contemporary clinical trials. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2160\_2171.
751. Urso C, Brucculeri S, Caimi G. Acid-base and electrolyte abnormalities in heart failure: pathophysiology and implications. *Heart Fail Rev* 2015;20:493\_503.
752. Butler J, Vijayakumar S, Pitt B. Need to revisit heart failure treatment guidelines for hyperkalemia management during the use of mineralocorticoid receptor antagonists. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1247\_1251.
753. Vardeny O, Claggett B, Anand I, Rossignol P, Desai AS, Zannad F, Pitt B, Solomon SD, Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) Investigators. Incidence, predictors, and outcomes related to hypo- and hyperkalemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist. *Circ Heart Fail* 2014;7:573\_579.
754. Rossignol P, Dobre D, McMurray JJ, Swedberg K, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Messig M, Vincent J, Girerd N, Bakris G, Pitt B, Zannad F. Incidence, determinants, and prognostic significance of hyperkalemia and worsening renal function in patients with heart failure receiving the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone or placebo in addition to optimal medical therapy: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Circ Heart Fail* 2014;7:51\_58.
755. Nunez J, Bayes-Genis A, Zannad F, Rossignol P, Nunez E, Bodi V, Minana G, Santas E, Chorro FJ, Mollar A, Carratala A, Navarro J, Gorritz JL, Lupon J, Husser O, Metra M, Sanchis J. Long-term potassium monitoring and dynamics in heart failure and risk of mortality. *Circulation* 2018;137:1320\_1330.
756. Linde C, Qin L, Bakhai A, Furuland H, Evans M, Ayoubkhani D, Palaka E, Bennett H, McEwan P. Serum potassium and clinical outcomes in heart failure patients: results of risk calculations in 21 334 patients in the UK. *ESC Heart Fail* 2019;6:280\_290.
757. Cooper LB, Benson L, Mentz RJ, Savarese G, DeVore AD, Carrero JJ, Dahlstrom U, Anker SD, Lainscak M, Hernandez AF, Pitt B, Lund LH. Association between potassium level and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: a cohort study from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1390\_1398.
758. Rossignol P, Lainscak M, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Piepoli MF, Filippatos G, Rosano GMC, Savarese G, Anker SD, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJS, Mebazaa A, McDonagh T, Sahuquillo A, Penco M, Maggioni AP, Lund LH, Heart Failure Long-Term Registry Investigators Group. Unravelling the interplay between hyperkalemia, renin-angiotensin-aldosterone inhibitor use and clinical outcomes. Data from 9222 chronic heart failure patients of the ESC-HFA-EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1378\_1389.
759. Ahmed A, Zannad F, Love TE, Tallaj J, Gheorghiade M, Ekundayo OJ, Pitt B. A propensity-matched study of the association of low serum potassium levels and mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2007;28:1334\_1343.
760. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, Lainscak M, Agewall S, Anker SD, Ceconi C, Coats AJS, Drexel H, Filippatos G, Kaski JC, Lund L, Niessner A, Ponikowski P, Savarese G, Schmidt TA, Seferovic P, Wassmann S, Walther T, Lewis BS. Expert consensus document on the management of hyperkalemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018;4:180\_188.
761. Ferreira JP, Mogensen UM, Jhund PS, Desai AS, Rouleau JL, Zile MR, Rossignol P, Zannad F, Packer M, Solomon SD, McMurray JJV. Serum potassium in the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2056\_2064.

762. Rossignol P, Duarte K, Girerd N, Karoui M, McMurray JVV, Swedberg K, van Veldhuisen DJ, Pocock S, Dickstein K, Zannad F, Pitt B. Cardiovascular risk associated with serum potassium in the context of mineralocorticoid receptor antagonist use in patients with heart failure and left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1402\_1411.
763. Desai AS, Liu J, Pfeffer MA, Claggett B, Fleg J, Lewis EF, McKinlay S, O'Meara E, Shah SJ, Sweitzer NK, Solomon S, Pitt B. Incident hyperkalemia, hypokalemia, and clinical outcomes during spironolactone treatment of heart failure with preserved ejection fraction: analysis of the TOPCAT trial. *J Card Fail* 2018;24: 313\_320.
764. Desai AS. Hyperkalemia in patients with heart failure: incidence, prevalence, and management. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6:272\_280.
765. Savarese G, Xu H, Trevisan M, Dahlstrom U, Rossignol P, Pitt B, Lund LH, Carrero JJ. Incidence, predictors, and outcome associations of dyskalemia in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2019;7: 65\_76.
766. Rosano GMC, Spoletini I, Agewall S. Pharmacology of new treatments for hyperkalaemia: patiromer and sodium zirconium cyclosilicate. *Eur Heart J Suppl* 2019;21:A28\_A33.
767. Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, Pina 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, doubleblind, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1050\_1056.
768. 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 on RAAS inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1057\_1065.
769. Trevisan M, de Deco P, Xu H, Evans M, Lindholm B, Bellocco R, Barany P, Jernberg T, Lund LH, Carrero JJ. Incidence, predictors and clinical management of hyperkalaemia in new users of mineralocorticoid receptor antagonists. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1217\_1226.
770. Ferreira JP, Rossello X, Pocock SJ, Rossignol P, Claggett BL, Rouleau JL, Solomon SD, Pitt B, Pfeffer MA, Zannad F. Spironolactone dose in heart failure with preserved ejection fraction: findings from TOPCAT. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1615\_1624.
771. Volterrani M, Perrone V, Sangiorgi D, Giacomini E, Iellamo F, Degli Esposti L, LHUs Study Group. Effects of hyperkalaemia and non-adherence to reninangiotensin-aldosterone system inhibitor therapy in patients with heart failure in Italy: a propensity-matched study. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2049\_2055.
772. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang LZ, Investigators PEARL-HF. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J* 2011;32:820\_828.
773. Pitt B, Bakris GL, Weir MR, Freeman MW, Lainscak M, Mayo MR, Garza D, Zawadzki R, Berman L, Bushinsky DA. Long-term effects of patiromer for hyperkalaemia treatment in patients with mild heart failure and diabetic nephropathy on angiotensin-converting enzymes/angiotensin receptor blockers: results from AMETHYST-DN. *ESC Heart Fail* 2018;5:592\_602.
774. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, Ma J, White WB, Williams B. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:1540\_1550.
775. Rossignol P, Williams B, Mayo MR, Warren S, Arthur S, Ackourey G, White WB, Agarwal R. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): results in the pre-specified subgroup with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1462\_1471.
776. Pitt B, Bushinsky DA, Kitzman DW, Ruschitzka F, Metra M, Filippatos G, Rossignol P, Du Mond C, Garza D, Berman L, Lainscak M, Patiromer Investigators. Evaluation of an individualized dose titration regimen of patiromer to prevent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease. *ESC Heart Fail* 2018;5:257\_266.
777. Ali W, Bakris G. Evolution of patiromer use: a review. *Curr Cardiol Rep* 2020;22:94.
778. Farmakis D, Filippatos G, Parissis J, Kremastinos DT, Gheorghiadu M. Hyponatremia in heart failure. *Heart Fail Rev* 2009;14:59\_63.
779. Rodriguez M, Hernandez M, Cheungpasitporn W, Kashani KB, Riaz I, Rangaswami J, Herzog E, Guglin M, Krittanawong C. Hyponatremia in heart failure: pathogenesis and management. *Curr Cardiol Rev* 2019;15:252\_261.
780. Albert NM, Nutter B, Forney J, Slifcak E, Tang WH. A randomized controlled pilot study of outcomes of strict allowance of fluid therapy in hyponatremic heart failure (SALT-HF). *J Card Fail* 2013;19:1\_9.
781. Dunlap ME, Hauptman PJ, Amin AN, Chase SL, Chiodo JA, 3rd, Chiong JR, Dasta JF. Current management of hyponatremia in acute heart failure: a report from the Hyponatremia Registry for Patients With Euvolemic and Hypervolemic Hyponatremia (HN Registry). *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005261.
782. Konstam MA, Gheorghiadu M, Burnett JC Jr, 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. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319\_1331.
783. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, Adams KF, Egnaczyk GF, Fiuzat M, Patel CB, Echols M, Khouri MG, Tauras JM, Gupta D, Monds P, Roberts R, O'Connor CM. Efficacy and safety of tolvaptan in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1399\_1406.
784. Matsue Y, Ter Maaten JM, Suzuki M, Torii S, Yamaguchi S, Fukamizu S, Ono Y, Fujii H, Kitai T, Nishioka T, Sugi K, Onishi Y, Noda M, Kagiya N, Satoh Y, Yoshida K, van der Meer P, Damman K, Voors AA, Goldsmith SR. Early treatment with tolvaptan improves diuretic response in acute heart failure with renal dysfunction. *Clin Res Cardiol* 2017;106:802\_812.
785. Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, Dhingra R, Mody FV, Eisen H, Haught WH, Wagoner L, Gupta D, Patten R, Gordon P, Korr K, Fileccia R, Pressler SJ, Gregory D, Wedge P, Dowling D, Romeling M, Konstam JM, Massaro JM, Udelson JE, SECRET of CHF Investigators, Coordinators, and Committee Members. Short-term effects of tolvaptan in patients with acute heart failure and volume overload. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1409\_1419.
786. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, Cardinale A, Scandurra A, Follone G, Argano C, Tuttolomondo A, Paterna S. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. *Am Heart J* 2003;145:459\_466.
787. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Amato P, Cardinale A, Follone G, Giubilato A, Licata G. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2000;2:305\_313.
788. Griffin M, Soufer A, Goljo E, Colna M, Rao VS, Jeon S, Raghavendra P, D'Ambrosi J, Riello R, Coca SG, Mahoney D, Jacoby D, Ahmad T, Chen M, Tang WHW, Turner J, Mullens W, Wilson FP, Testani JM. Real world use of hypertonic saline in refractory acute decompensated heart failure: a U.S. center's experience. *JACC Heart Fail* 2020;8:199\_208.
789. Cuthbert JJ, Pellicori P, Rigby A, Pan D, Kazmi S, Shah P, Clark AL. Low serum chloride in patients with chronic heart failure: clinical associations and prognostic significance. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1426\_1435.
790. Testani JM, Hanberg JS, Arroyo JP, Brisco MA, Ter Maaten JM, Wilson FP, Bellumkonda L, Jacoby D, Tang WH, Parikh CR. Hypochloreaemia is strongly and independently associated with mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:660\_668.
791. Marchenko R, Sigal A, Wasser TE, Reyer J, Green J, Mercogliano C, Khan MS, Donato AA. Hypochloreaemia and 30 day readmission rate in patients with acute decompensated heart failure. *ESC Heart Fail* 2020;7:903\_907.
792. Grodin JL, Simon J, Hachamovitch R, Wu Y, Jackson G, Halkar M, Starling RC, Testani JM, Tang WH. Prognostic role of serum

- chloride levels in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:659\_666.
793. Hanberg JS, Rao V, Ter Maaten JM, Laur O, Brisco MA, Perry Wilson F, Grodin JL, Assefa M, Samuel Broughton J, Planavsky NJ, Ahmad T, Bellumkonda L, Tang WH, Parikh CR, Testani JM. Hypochloremia and diuretic resistance in heart failure: mechanistic insights. *Circ Heart Fail* 2016;9.
794. Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, Haemels V, Penders J, Dupont M, Tang WHW, Droogne W, Mullens W. Acetazolamide to increase natriuresis in congestive heart failure at high risk for diuretic resistance. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1415\_1422.
795. Axson EL, Ragutheswaran K, Sundaram V, Bloom CI, Bottle A, Cowie MR, Quint JK. Hospitalisation and mortality in patients with comorbid COPD and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2020;21:54.
796. Canepa M, Straburzynska-Migaj E, Drozd J, Fernandez-Vivancos C, Pinilla JMG, Nyolczas N, Temporelli PL, Mebazaa A, Lainscak M, Laroche C, Maggioni AP, Piepoli MF, Coats AJS, Ferrari R, Tavazzi L, ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Characteristics, treatments and 1-year prognosis of hospitalized and ambulatory heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2018;20:100\_110.
797. Uijl A, Koudstaal S, Direk K, Denaxas S, Groenwold RHH, Banerjee A, Hoes AW, Hemingway H, Asselbergs FW. Risk factors for incident heart failure in age- and sex-specific strata: a population-based cohort using linked electronic health records. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1197\_1206.
798. Caravita S, Vachieri JL. Obstructive ventilatory disorder in heart failure—caused by the heart or the lung? *Curr Heart Fail Rep* 2016;13:310\_318.
799. Magnussen H, Canepa M, Zambito PE, Brusasco V, Meinertz T, Rosenkranz S. What can we learn from pulmonary function testing in heart failure? *Eur J Heart Fail* 2017;19:1222\_1229.
800. Canepa M, Franssen FME, Olschewski H, Lainscak M, Bohm M, Tavazzi L, Rosenkranz S. Diagnostic and therapeutic gaps in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *JACC Heart Fail* 2019;7:823\_833.
801. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020 report. [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf) (31 May 2020).
802. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) (28 May 2021).
803. Brook RD, Anderson JA, Calverley PM, Celli BR, Crim C, Denvir MA, Magder S, Martinez FJ, Rajagopalan S, Vestbo J, Yates J, Newby DE, SUMMIT Investigators. Cardiovascular outcomes with an inhaled beta2-agonist/corticosteroid in patients with COPD at high cardiovascular risk. *Heart* 2017;103:1536\_1542.
804. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, Martinez F, Yates J, Newby DE, SUMMIT Investigators. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1817\_1826.
805. Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J, Biller H, Berliner D, Berschneider K, Tillmann HC, Hiltl S, Bauersachs J, Welte T. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:368\_378.
806. Pearse SG, Cowie MR. Sleep-disordered breathing in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:353\_361.
807. Cowie MR, Gallagher AM. Sleep disordered breathing and heart failure: what does the future hold? *JACC Heart Fail* 2017;5:715\_723.
808. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive servoventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2015;373:1095\_1105.
809. Costanzo MR, Ponikowski P, Javaheri S, Augostini R, Goldberg L, Holcomb R, Kao A, Khayat RN, Oldenburg O, Stellbrink C, Abraham WT, remede' System Pivotal Trial Study Group. Transvenous neurostimulation for central sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:974\_982.
810. Costanzo MR, Ponikowski P, Coats A, Javaheri S, Augostini R, Goldberg LR, Holcomb R, Kao A, Khayat RN, Oldenburg O, Stellbrink C, McKane S, Abraham WT, remede' System Pivotal Trial Study Group. Phrenic nerve stimulation to treat patients with central sleep apnoea and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1746\_1754.
811. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, J\_ansi A, Kamensk\_y G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J, CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248\_2261.
812. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G, GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231\_1239.
813. Al-Gobari M, Le HH, Fall M, Gueyffier F, Burnand B. No benefits of statins for sudden cardiac death prevention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017;12:e0171168.
814. Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, Bohm M, Cleland JG, Gullestad L, Kjekshus J, van Veldhuisen DJ, Wikstrand J, Wedel H, McMurray JJ, Pocock SJ. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail* 2014;2:289\_297.
815. Feinstein MJ, Jhund P, Kang J, Ning H, Maggioni A, Wikstrand J, Kjekshus J, Tavazzi L, McMurray J, Lloyd-Jones DM. Do statins reduce the risk of myocardial infarction in patients with heart failure? A pooled individual-level reanalysis of CORONA and GISSI-HF. *Eur J Heart Fail* 2015;17:434\_441.
816. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, Pilote L. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch Intern Med* 2010;170:1358\_1364.
817. Borghi C, Palazzuoli A, Landolfo M, Cosentino E. Hyperuricemia: a novel old disorder-relationship and potential mechanisms in heart failure. *Heart Fail Rev* 2020;25:43\_51.
818. Doehner W, Springer J, Landmesser U, Struthers AD, Anker SD. Uric acid in chronic heart failure—current pathophysiological concepts. *Eur J Heart Fail* 2008;10:1269\_1270.
819. Huang H, Huang B, Li Y, Huang Y, Li J, Yao H, Jing X, Chen J, Wang J. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2014;16:15\_24.
820. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, Hunt B, Castillo M, Gunawardhana L, CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018;378:1200\_1210.
821. Hare JM, Mangal B, Brown J, Fisher C, Jr., Freudenberg R, Colucci WS, Mann DL, Liu P, Givertz MM, Schwarz RP, OPT-CHF Investigators. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2301\_2309.
822. Ogino K, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, Ishida K, Osaki S, Kinugawa T, Igawa O, Hisatome I, Shigemasa C, Anker SD, Doehner W. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail* 2010;3:73\_81.
823. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, Deswal A, Haddad H, Butler J, Tang WH, Dunlap ME, LeWinter MM, Mann DL, Felker GM, O'Connor CM, Goldsmith SR, Ofili EO, Saltzberg MT, Margulies KB, Cappola TP, Konstam MA, Semigran MJ, McNulty SE, Lee KL, Shah MR, Hernandez AF, NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: the Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) study. *Circulation* 2015;131:1763\_1771.
824. Verma S, Eikelboom JW, Nidorf SM, Al-Omran M, Gupta N, Teoh H, Friedrich JO. Colchicine in cardiac disease: a systematic re-

- view and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2015;15:96.
825. Frommeyer G, Krawczyk J, Dechering DG, Kochhauser S, Leitz P, Fehr M, Eckardt L. Colchicine increases ventricular vulnerability in an experimental whole-heart model. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017;120:505\_508.
826. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, Schink T, Garbe E, Herings R, Straatman H, Schade R, Villa M, Lucchi S, Valkhoff V, Romio S, Thiessard F, Schuemie M, Pariente A, Sturkenboom M, Corrao G, Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Project Consortium. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016;354:i4857.
827. Khalid Y, Dasu N, Shah A, Brown K, Kaell A, Levine A, Dasu K, Raminfar A. Incidence of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a review of literature and meta-regression analysis. *ESC Heart Fail* 2020;7:3745\_3753.
828. Mantel A, Holmqvist M, Andersson DC, Lund LH, Askling J. Association between rheumatoid arthritis and risk of ischemic and nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1275\_1285.
829. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT, Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133\_3140.
830. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, Djian J, Drexler H, Feldman A, Kober L, Krum H, Liu P, Nieminen M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Waldenström A, Warren M, Westheim A, Zannad F, Fleming T. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594\_1602.
831. Kotyla PJ. Bimodal function of anti-TNF treatment: shall we be concerned about anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis and heart failure? *Int J Mol Sci* 2018;19:1739.
832. Baumhakel M, Schlimmer N, Kratz M, Hackett G, Jackson G, Böhm M. Cardiovascular risk, drugs and erectile function—a systematic analysis. *Int J Clin Pract* 2011;65:289\_298.
833. Jaarsma T. Sexual function of patients with heart failure: facts and numbers. *ESC Heart Fail* 2017;4:3\_7.
834. Levine AB, Punahaole D, Levine TB. Characterization of the role of nitric oxide and its clinical applications. *Cardiology* 2012;122:55\_68.
835. Giannetta E, Feola T, Gianfrilli D, Pofi R, 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.
836. Angermann CE, Ertl G. Depression, anxiety, and cognitive impairment: comorbid mental health disorders in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2018;15:398\_410.
837. Sbolli M, Fiuzat M, Cani D, O'Connor CM. Depression and heart failure: the lonely comorbidity. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2007\_2017.
838. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, Charney DS, Murrrough JW. Screening and management of depression in patients with cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1827\_1845.
839. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, Czajkowski SM, DeBusk R, Hosking J, Jaffe A, Kaufmann PG, Mitchell P, Norman J, Powell LH, Raczynski JM, Schneiderman N, Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients Investigators. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) randomized trial. *JAMA* 2003;289:3106\_3116.
840. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, Silva SG, Cuffe MS, Callwood DD, Zakhary B, Stough WG, Arias RM, Rivelli SK, Krishnan R, SADHART-CHF Investigators. 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.
841. Angermann CE, Gelbrich G, Stork S, Gunold H, Edelmann F, Wachter R, Schunkert H, Graf T, Kindermann I, Haass M, Blankenberg S, Pankuweit S, Prettin C, Gottwik M, Böhm M, Faller H, Deckert J, Ertl G, MOOD-HF Study Investigators and Committee Members. Effect of escitalopram on all-cause mortality and hospitalization in patients with heart failure and depression: the MOOD-HF randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2683\_2693.
842. de Boer RA, Meijers WC, van der Meer P, van Veldhuisen DJ. Cancer and heart disease: associations and relations. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1515\_1525.
843. Farmakis D, Mantzourani M, Filippatos G. Anthracycline-induced cardiomyopathy: secrets and lies. *Eur J Heart Fail* 2018;20:907\_909.
844. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GY, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM, Zamorano JL, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Carerj S, Dean V, Erol C, Fitzsimons D, Gaemperli O, Kirchhof P, Kolh P, Lancellotti P, Lip GY, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Roffi M, Torbicki A, Vaz Carneiro A, Windecker S, Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines, Document Reviewers. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2017;19:9\_42.
845. Zamorano JL, Gottfridsson C, Asteggiano R, Atar D, Badimon L, Bax JJ, Cardinale D, Cardone A, Feijen EAM, Ferdinandy P, Lopez-Fernandez T, Gale CP, Maduro JH, Moslehi J, Omland T, Plana Gomez JC, Scott J, Suter TM, Minotti G. The cancer patient and cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2290\_2309.
846. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Moslehi JJ, Groarke JD, Bergler-Klein J, Khoo V, Tan LL, Anker MS, von Haehling S, Maack C, Pudil R, Barac A, Thavendiranathan P, Ky B, Neilan TG, Belenkov Y, Rosen SD, Iakobishvili Z, Sverdlov AL, Hajjar LA, Macedo AVS, Manistry C, Ciardiello F, Farmakis D, de Boer RA, Skouri H, Suter TM, Cardinale D, Witteles RM, Fradley MG, Herrmann J, Cornell RF, Wechelaker A, Mauro MJ, Milojkovic D, de Lavallade H, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic PM, Chioncel O, Thum T, Bauersachs J, Andres MS, Wright DJ, Lopez-Fernandez T, Plummer C, Lenihan D. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1945\_1960.
847. Ganatra S, Carver JR, Hayek SS, Ky B, Leja MJ, Lenihan DJ, Lenneman C, Mousavi N, Park JH, Perales MA, Ryan TD, Scherrer-Crosbie M, Steingart RM, Yang EH, Zaha V, Barac A, Liu JE. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for cancer and heart: JACC council perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:3153\_3163.
848. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-oncology: an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res* 2016;118:1008\_1020.
849. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol* 2018;19:e447\_e458.
850. Boekel NB, Duane FK, Jacobse JN, Hauptmann M, Schaapveld M, Sonke GS, Gietema JA, Hoening MJ, Seynaeve CM, Maas A, Darby SC, Aleman BMP, Taylor CW, van Leeuwen FE. Heart failure after treatment for breast cancer. *Eur J Heart Fail* 2020;22:366\_374.
851. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:945\_953.
852. Tromp J, Boerman LM, Sama IE, Maass S, Maduro JH, Hummel YM, Berger MY, de Bock GH, Gietema JA, Berendsen AJ, van der

- Meer P. Long-term survivors of early breast cancer treated with chemotherapy are characterized by a proinflammatory biomarker profile compared to matched controls. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1239\_1246.
853. Hasin T, Gerber Y, Weston SA, Jiang R, Killian JM, Manemann SM, Cerhan JR, Roger VL. Heart failure after myocardial infarction is associated with increased risk of cancer. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:265\_271.
854. Banke A, Schou M, Videbaek L, Moller JE, Torp-Pedersen C, Gustafsson F, Dahl JS, Kober L, Hildebrandt PR, Gislason GH. Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: a long-term follow-up study. *Eur J Heart Fail* 2016;18:260\_266.
855. Meijers WC, de Boer RA. Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovasc Res* 2019;115:844\_853.
856. de Boer RA, Hulot JS, Tocchetti CG, Aboumsallem JP, Ameri P, Anker SD, Bauersachs J, Bertero E, Coats AJS, Celutkiene J, Chioncel O, Dodion P, Eschenhagen T, Farmakis D, Bayes-Genis A, Jager D, Jankowska EA, Kitsis RN, Konety SH, Larkin J, Lehmann L, Lenihan DJ, Maack C, Moslehi JJ, Muller OJ, Nowak-Sliwinska P, Piepoli MF, Ponikowski P, Pudil R, Rainer PP, Ruschitzka F, Sawyer D, Seferovic PM, Suter T, Thum T, van der Meer P, Van Laake LW, von Haehling S, Heymans S, Lyon AR, Backs J. Common mechanistic pathways in cancer and heart failure. A scientific roadmap on behalf of the Translational Research Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020;22:2272\_2289.
857. Selvaraj S, Bhatt DL, Claggett B, Djousse L, Shah SJ, Chen J, Imran TF, Qazi S, Sesso HD, Gaziano JM, Schrag D. Lack of association between heart failure and incident cancer. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1501\_1510.
858. Meijers WC, Maglione M, Bakker SJL, Oberhuber R, Kieneker LM, de Jong S, Haubner BJ, Nagengast WB, Lyon AR, van der Vegt B, van Veldhuisen DJ, Westenbrink BD, van der Meer P, Sillje HHW, de Boer RA. Heart failure stimulates tumor growth by circulating factors. *Circulation* 2018;138:678\_691.
859. Lancellotti P, Suter TM, Lopez-Fernandez T, Galderisi M, Lyon AR, Van der Meer P, Cohen Solal A, Zamorano JL, Jerusalem G, Moonen M, Aboyans V, Bax JJ, Asteggiano R. Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J* 2019;40:1756\_1763.
860. Farmakis D, Keramida K, Filippatos G. How to build a cardio-oncology service? *Eur J Heart Fail* 2018;20:1732\_1734.
861. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, Rubino M, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213\_220.
862. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla CM. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:1981\_1988.
863. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, Gravdehaug B, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bratland A, Storås TH, Hagve TA, Rosjo H, Steine K, Geisler J, Omland T. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016;37:1671\_1680.
864. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, Pagano JJ, Chow K, Thompson RB, Vos LJ, Ghosh S, Oudit GY, Ezekowitz JA, Paterson DI. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 2017;35:870\_877.
865. Celutkiene J, Pudil R, Lopez-Fernandez T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, Farmakis D, Tocchetti CG, von Haehling S, Barberis V, Flachskampf FA, Ceponiene I, Haegler-Laube E, Suter T, Lapinskas T, Prasad S, de Boer RA, Wechalekar K, Anker MS, Iakobishvili Z, Bucciarelli-Ducci C, Schulz-Menger J, Cosyns B, Gaemperli O, Belenkov Y, Hulot JS, Galderisi M, Lancellotti P, Bax J, Marwick TH, Chioncel O, Jaarsma T, Mullens W, Piepoli M, Thum T, Heymans S, Mueller C, Moura B, Ruschitzka F, Zamorano JL, Rosano G, Coats AJS, Asteggiano R, Seferovic P, Edvardsen T, Lyon AR. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020;22:1504\_1524.
866. Keramida K, Farmakis D, Bingcang J, Sulemane S, Sutherland S, Bingcang RA, Ramachandran K, Tzavara C, Charalampopoulos G, Filippiadis D, Kouris N, Nihoyannopoulos P. Longitudinal changes of right ventricular deformation mechanics during trastuzumab therapy in breast cancer patients. *Eur J Heart Fail* 2019;21:529\_535.
867. Thavandiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, Aakhus S, Miyazaki S, Shirazi M, Galderisi M, Marwick TH, SUCCOUR Investigators. Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:392\_401.
868. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settelmeier S, Al-Rashid F, Rassaf T, Totzeck M. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2020;22:350\_361.
869. Pudil R, Mueller C, Celutkiene J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, Barac A, Stanway S, Moslehi J, Suter TM, Ky B, Sterba M, Cardinale D, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Farmakis D, Bergler-Klein J, Anker MS, Von Haehling S, Belenkov Y, Iakobishvili Z, Maack C, Ciardiello F, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic P, Laincak M, Piepoli MF, Chioncel O, Bax J, Hulot JS, Skouri H, Hagler-Laube ES, Asteggiano R, Fernandez TL, de Boer RA, Lyon AR. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1966\_1983.
870. Hu JR, Florido R, Lipson EJ, Naidoo J, Ardehali R, Tocchetti CG, Lyon AR, Padera RF, Johnson DB, Moslehi J. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res* 2019;115:854\_868.
871. Banke A, Fosbol EL, Moller JE, Gislason GH, Andersen M, Bernsdorf M, Jensen MB, Schou M, Ejlersen B. Long-term effect of epirubicin on incidence of heart failure in women with breast cancer: insight from a randomized clinical trial. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1447\_1453.
872. Platz E, Jhund PS, Claggett BL, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Yusuf S, Solomon SD, McMurray JJ. Prevalence and prognostic importance of precipitating factors leading to heart failure hospitalization: recurrent hospitalizations and mortality. *Eur J Heart Fail* 2018;20:295\_303.
873. Tomasoni D, Italia L, Adamo M, Inciardi RM, Lombardi CM, Solomon SD, Metra M. COVID 19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. *Eur J Heart Fail* 2020;22:957\_966;23:512\_526.
874. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang CC, Newman A, Loehr L, Folsom AR, Elkind MS, Lyles MF, Kronmal RA, Yende S. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA* 2015;313:264\_274.
875. Violi F, Cangemi R, Falcone M, Taliani G, Pieralli F, Vannucchi V, Nozzoli C, Venditti M, Chirinos JA, Corrales-Medina VF, SIXTUS Study Group. Cardiovascular complications and short-term mortality risk in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2017;64:1486\_1493.
876. Rey JR, Caro-Codon J, Rosillo SO, Iniesta AM, Castrejon-Castrejon S, Marco-Clement I, Martin-Polo L, Merino-Argos C, Rodriguez-Sotelo L, Garcia-Veas JM, Martinez-Marin LA, Martinez-Cossiani M, Buno A, Gonzalez-Valle L, Herrero A, Lopez-Sendon JL, Merino JL, CARD-COVID Investigators. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2205\_2215.
877. Cannata A, Bromage DI, Rind IA, Gregorio C, Bannister C, Albarjas M, Piper S, Shah AM, McDonagh TA. Temporal trends in decompensated heart failure and outcomes during COVID-19: a multisite report from heart failure referral centres in London. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2219\_2224.



878. König S, Hohenstein S, Meier-Hellmann A, Kuhlen R, Hindricks G, Bollmann A, Helios Hospitals G. In-hospital care in acute heart failure during the COVID-19 pandemic: insights from the German-wide Helios hospital network. *Eur J Heart Fail* 2020; 22:2190\_2201.
879. Zhang Y, Coats AJS, Zheng Z, Adamo M, Ambrosio G, Anker SD, Butler J, Xu D, Mao J, Khan MS, Bai L, Mebazaa A, Ponikowski P, Tang Q, Ruschitzka F, Seferovic P, Tschope C, Zhang S, Gao C, Zhou S, Senni M, Zhang J, Metra M. Management of heart failure patients with COVID-19: a joint position paper of the Chinese Heart Failure Association & National Heart Failure Committee and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:941\_956.
880. Modin D, Jorgensen ME, Gislason G, Jensen JS, Kober L, Claggett B, Hegde SM, Solomon SD, Torp-Pedersen C, Biering-Sorensen T. Influenza vaccine in heart failure. *Circulation* 2019;139: 575\_586.
881. Vardeny O, Claggett B, Udell JA, Packer M, Zile M, Rouleau J, Swedberg K, Desai AS, Lefkowitz M, Shi V, McMurray JJV, Solomon SD, PARADIGM-HF Investigators. Influenza vaccination in patients with chronic heart failure: the PARADIGM-HF trial. *JACC Heart Fail* 2016;4:152\_158.
882. Gotsman I, Shuvy M, Tahiroglu I, Zwas DR, Keren A. Influenza vaccination and outcome in heart failure. *Am J Cardiol* 2020;128:134\_139.
883. Bhatt AS, Jering KS, Vaduganathan M, Claggett BL, Cunningham JW, Rosenthal N, Signorovitch J, Thune JJ, Vardeny O, Solomon SD. Clinical outcomes in patients with heart failure hospitalized with COVID-19. *JACC Heart Fail* 2021;9:65\_73.
884. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, Lung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165\_3241.
885. Sliwa K, van der Meer P, Petrie MC, Frogoudaki A, Johnson MR, Hilfiker-Kleiner D, Hamdan R, Jackson AM, Ibrahim B, Mbakwem A, Tschope C, Regitz-Zagrosek V, Omerovic E, Roos-Hesselink J, Gatzoulis M, Tutarel O, Price S, Heymans S, Coats AJS, Muller C, Chioncel O, Thum T, de Boer RA, Jankowska E, Ponikowski P, Lyon AR, Rosano G, Seferovic PM, Bauersachs J. Risk stratification and management of women with cardiomyopathy/heart failure planning pregnancy or presenting during/after pregnancy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2021;23: 527\_540.
886. Sliwa K, Petrie MC, van der Meer P, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, Jackson AM, Maggioni AP, Laroche C, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Tavazzi L, Roos-Hesselink JW, Seferovic P, van Spaendonck-Zwarts K, Mbakwem A, Bohm M, Mouquet F, Pieske B, Johnson MR, Hamdan R, Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, McMurray JJV, Bauersachs J. Clinical presentation, management, and 6-month outcomes in women with peripartum cardiomyopathy: an ESC EORP registry. *Eur Heart J* 2020;41: 3787\_3797.
887. Davis MB, Arany Z, McNamara DM, Goland S, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:207\_221.
888. Moulig V, Pfeffer TJ, Ricke-Hoch M, Schlothauer S, Koenig T, Schwab J, Berliner D, Pfister R, Michels G, Haghikia A, Falk CS, Duncker D, Veltmann C, Hilfiker-Kleiner D, Bauersachs J. Long-term follow-up in peripartum cardiomyopathy patients with contemporary treatment: low mortality, high cardiac recovery, but significant cardiovascular co-morbidities. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1534\_1542.
889. Stapel B, Kohlhaas M, Ricke-Hoch M, Haghikia A, Erschow S, Knutti J, Silvola JM, Roivainen A, Saraste A, Nickel AG, Saar JA, Sieve I, Pietzsch S, Muller M, Bogeski I, Kappl R, Jauhainen M, Thackeray JT, Scherr M, Bengel FM, Hagl C, Tudorache I, Bauersachs J, Maack C, Hilfiker-Kleiner D. Low STAT3 expression sensitizes to toxic effects of beta-adrenergic receptor stimulation in peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2017;38:349\_361.
890. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, Vogel-Claussen J, Schwab J, Franke A, Schwarzkopf M, Ehlermann P, Pfister R, Michels G, Westenfeld R, Stangl V, Kindermann I, Kuhl U, Angermann CE, Schlitt A, Fischer D, Podewski E, Bohm M, Sliwa K, Bauersachs J. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J* 2017;38:2671\_2679.
891. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, McMurray J, Yamac H, Labidi S, Struman I, Hilfiker-Kleiner D. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation* 2010;121:1465\_1473.
892. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, Marwick T, Pinney S, Bellazzi R, Favalli V, Kramer C, Roberts R, Zoghbi WA, Bonow R, Tavazzi L, Fuster V, Narula J. The MOGE(S) classification for a phenotype/genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2046\_2072.
893. Hazebroek MR, Kemna MJ, Schalla S, Sanders-van Wijk S, Gerretsen SC, Dennert R, Merken J, Kuznetsova T, Staessen JA, Brunner-La Rocca HP, van Paassen P, Cohen Tervaert JW, Heymans S. Prevalence and prognostic relevance of cardiac involvement in ANCA-associated vasculitis: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *Int J Cardiol* 2015;199:170\_179.
894. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Bohm M, Duboc D, Gimeno J, de Groote P, Imazio M, Heymans S, Klingel K, Komajda M, Limongelli G, Linhart A, Mogensen J, Moon J, Pieper PG, Seferovic PM, Schueler S, Zamorano JL, Caforio AL, Charron P. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2016;37:1850\_1858.
895. Seferovic PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Gal TB, Lund LH, Felix SB, Arbustini E, Caforio AL, Farmakis D, Filippatos GS, Gialafos E, Kanjuh V, Krljanac G, Limongelli G, Linhart A, Lyon AR, Maksimovic R, Milicic D, Milinkovic I, Noutsias M, Oto A, Oto O, Pavlovic SU, Piepoli MF, Ristic AD, Rosano GMC, Seggewiss H, Asanin M, Seferovic JP, Ruschitzka F, Celutkienė J, Jaarsma T, Mueller C, Moura B, Hill L, Volterrani M, Lopatin Y, Metra M, Backs J, Mullens W, Chioncel O, de Boer RA, Anker S, Rapezzi C, Coats AJS, Tschope C. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:553\_576.
896. members Authors/Task Force, Elliott PM, Anastasakis A, Borgers MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyanopoulos 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.
897. Bondue A, Arbustini E, Bianco A, Ciccarelli M, Dawson D, De Rosa M, Hamdani N, Hilfiker-Kleiner D, Meder B, Leite-Moreira AF, Thum T, Tocchetti CG, Varricchi G, Van der Velden J, Walsh R, Heymans S. Complex roads from genotype to phenotype in dilated cardiomyopathy: scientific update from the Working Group of Myocardial Function of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2018;114:1287\_1303.
898. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, Morales A, Taylor MRG, Vatta M, Ware SM. Genetic evaluation of cardiomyopathy—a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail* 2018;24:281\_302.
899. Merlo M, Cannata A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2018;20:228\_239.
900. Linschoten M, Teske AJ, Baas AF, Vink A, Dooijes D, Baars HF, Asselbergs FW. Truncating titin (TTN) variants in chemotherapy-induced cardiomyopathy. *J Card Fail* 2017;23:476\_479. 901. Wasielewski M, van Spaendonck-Zwarts KY, Westerink ND, Jongbloed JD, Postma A, Gietema JA, van Tintelen JP, van den

- Berg MP. Potential genetic predisposition for anthracycline-associated cardiomyopathy in families with dilated cardiomyopathy. *Open Heart* 2014;1:e000116.
902. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, Govind R, Serrano I, Salazar-Mendiguchia J, Garcia-Pinilla JM, Pascual-Figal DA, Nunez J, Guzzo-Merello G, Gonzalez-Vioque E, Bardaji A, Manito N, Lopez-Garrido MA, Padron-Barthe L, Edwards E, Whiffin N, Walsh R, Buchan RJ, Midwinter W, Wilk A, Prasad S, Pantazis A, Baski J, O'Regan DP, Alonso-Pulpon L, Cook SA, Lara-Pezzi E, Barton PJ, Garcia-Pavia P. Genetic etiology for alcohol-induced cardiac toxicity. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2293\_2302.
903. Ware JS, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, Tsai EJ, Hilfiker-Kleiner D, Kamiya CA, Mazzarotto F, Cook SA, Halder I, Prasad SK, Pisarcik J, Hanley-Yanez K, Alharethi R, Damp J, Hsich E, Elkayam U, Sheppard R, Kealey A, Alexis J, Ramani G, Safirstein J, Boehmer J, Pauly DF, Wittstein IS, Thohan V, Zucker MJ, Liu P, Gorcsan J, 3rd, McNamara DM, Seidman CE, Seidman JG, Arany Z, IPAC Investigators, Imac. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2016;374:233\_241.
904. van Spaendonck-Zwarts KY, Posafalvi A, van den Berg MP, Hilfiker-Kleiner D, Bollen IA, Sliwa K, Alders M, Almomani R, van Langen IM, van der Meer P, Sinke RJ, van der Velden J, Van Veldhuisen DJ, van Tintelen JP, Jongbloed JD. Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014;35:2165\_2173.
905. Choi SH, Weng LC, Roselli C, Lin H, Haggerty CM, Shoemaker MB, Barnard J, Arking DE, Chasman DI, Albert CM, Chaffin M, Tucker NR, Smith JD, Gupta N, Gabriel S, Margolin L, Shea MA, Shaffer CM, Yoned ZT, Boerwinkle E, Smith NL, Silverman EK, Redline S, Vasan RS, Burchard EG, Gogarten SM, Laurie C, Blackwell TW, Abecasis G, Carey DJ, Fornwalt BK, Smelser DT, Baras A, Dewey FE, Jaquish CE, Papanicolaou GJ, Sotoodehnia N, Van Wagoner DR, Psaty BM, Kathiresan S, Darbar D, Alonso A, Heckerbert SR, Chung MK, Roden DM, Benjamin EJ, Murray MF, Lunetta KL, Lubitz SA, Ellinor PT, DiscovEHR study and the NHLBI Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed) Consortium. Association between titin loss-of-function variants and early-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2018;320:2354\_2364.
906. Hazebroek MR, Krapels J, Verdonschot J, van den Wijngaard A, Vanhoutte E, Hoos M, Snijders L, van Montfort L, Witjens M, Dennert R, Crijns H, Brunner-La Rocca HP, Brunner HG, Heymans S. Prevalence of pathogenic gene mutations and prognosis do not differ in isolated left ventricular dysfunction compared with dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004682.
907. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, Bruneval P, Burke M, Butany J, Calabrese F, d'Amati G, Edwards WD, Fallon JT, Fishbein MC, Gallagher PJ, Halushka MK, McManus B, Pucci A, Rodriguez ER, Saffitz JE, Sheppard MN, Steenbergen C, Stone JR, Tan C, Thiene G, van der Wal AC, Winters GL. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 2012;21:245\_274.
908. Halliday BP, Owen R, Gregson J, Vassiliou VS, Chen X, Wage R, Lota AS, Khalique Z, Tayal U, Hammersley DJ, Jones RE, Baksi AJ, Cowie MR, Cleland JGF, Pennell DJ, Prasad SK. Myocardial remodelling after withdrawing therapy for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy: insights from TRED-HF. *Eur J Heart Fail* 2021;23:293\_301.
909. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, Saberi S, Lakdawala NK, Wheeler MT, Owens A, Kubanek M, Wojakowski W, Jensen MK, Gimeno-Blanes J, Afshar K, Myers J, Hegde SM, Solomon SD, Sehnert AJ, Zhang D, Li W, Bhattacharya M, Edelberg JM, Waldman CB, Lester SJ, Wang A, Ho CY, Jacoby D, EXPLORER-HCM Study Investigators. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396:759\_769.
910. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, Fortier A, Lie OH, Saguner AM, Svensson A, Andorin A, Tichnell C, Murray B, Zeppenfeld K, van den Berg MP, Asselbergs FW, Wilde AAM, Krahn AD, Talajic M, Rivard L, Chelko S, Zimmerman SL, Kamel IR, Crosson JE, Judge DP, Yap SC, van der Heijden JF, Tandri H, Jongbloed JDH, Guertin MC, van Tintelen JP, Platonov PG, Duru F, Haugaa KH, Khairy P, Hauer RNW, Calkins H, Te Riele A, James CA. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2019;40:1850\_1858.
911. Leren IS, Saberniak J, Haland TF, Edvardsen T, Haugaa KH. Combination of ECG and echocardiography for identification of arrhythmic events in early ARVC. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:503\_513.
912. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrioux FCC, Daubert JP, de Chillou C, DePasquale EC, Desai MY, Estes NAM, 3rd, Hua W, Indik JH, Ingles J, James CA, John RM, Judge DP, Keegan R, Krahn AD, Link MS, Marcus FI, McLeod CJ, Mestroni L, Priori SG, Saffitz JE, Sanatani S, Shimizu W, van Tintelen JP, Wilde AAM, Zareba W. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2019;16:e301\_e372.
913. Kristensen SL, Levy WC, Shadman R, Nielsen JC, Haarbo J, Videbaek L, Bruun NE, Eiskjaer H, Wiggers H, Brandes A, Thogersen AM, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S, Signorovitch J, Kober L, Thune J. Risk models for prediction of implantable cardioverter-defibrillator benefit: insights from the DANISH trial. *JACC Heart Fail* 2019;7:717\_724.
914. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastakis A, Baucé B, Basso C, Bruckhorst C, Tsatsopoulou A, Tandri H, Paul M, Schmied C, Pelliccia A, Duru F, Protonotarios N, Estes NA, 3rd, McKenna WJ, Thiene G, Marcus FI, Calkins H. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J* 2015;36:3227\_3237.
915. Elliott PM, Anastakis A, Asimaki A, Basso C, Baucé B, Brooke MA, Calkins H, Corrado D, Duru F, Green KJ, Judge DP, Kelsell D, Lambiase PD, McKenna WJ, Pilichou K, Protonotarios A, Saffitz JE, Syrris P, Tandri H, Te Riele A, Thiene G, Tsatsopoulou A, Tintelen JP. Definition and treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy: an updated expert panel report. *Eur J Heart Fail* 2019;21:955\_964.
916. Mazzarotto F, Tayal U, Buchan RJ, Midwinter W, Wilk A, Whiffin N, Govind R, Mazaika E, de Marvao A, Dawes TJW, Felkin LE, Ahmad M, Theotokis PI, Edwards E, Ing AY, Thomson KL, Chan LH, Sim D, Baksi AJ, Pantazis A, Roberts AM, Watkins H, Funke B, O'Regan DP, Olivetto I, Barton PJ, Prasad SK, Cook SA, Ware JS, Walsh R. Reevaluating the genetic contribution of monogenic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2020;141:387\_398.
917. Caforio AL, 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 HP, Seegewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM, European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. 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, 2648a-2648d.
918. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT, Jr. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2348\_2364.
919. Tschope C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, Hare JM, Heidecker B, Heymans S, Hubner N, Kelle S, Klingel K, Maatz H, Parwani AS, Spillmann F, Starling RC, Tsutsui H, Seferovic P, Van Linthout S. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:169\_193.
920. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, Anselme F, Gossios T, Lakdawala NK, Stalens C, Sacher F, Babuty D, Trochu JN, Moubarek G, Savvatis K, Porcher R, Laforte P, Faysoil A, Marjion E, Stojkovic T, Behin A, Leonard-Louis S, Sole G, Labombarda F, Richard P, Metay C, Quijano-Roy S, Dabaj I, Klug D, Vantuyghem MC, Chevalier P, Ambrosi P, Salort E, Sadoul N, Waintraub X, Chikhaoui K, Mabo P, Combes N, Maury P, Sellal JM, Tedrow

- UB, Kalman JM, Vohra J, Androulakis AFA, Zeppenfeld K, Thompson T, Barnerias C, Becane HM, Bieth E, Boccara F, Bonnet D, Bouhour F, Boule S, Brehin AC, Chapon F, Cintas P, Cuisset JM, Davy JM, De Sandre-Giovannoli A, Demurger F, Desguerre I, Dieterich K, Durigneux J, Echaniz-Laguna A, Eschaliere R, Ferreira A, Ferrer X, Francannet C, Fradin M, Gaborit B, Gay A, Hagege A, Isapof A, Jeru I, Juntas Morales R, Lagrue E, Lamblin N, Lascols O, Laugel V, Lazarus A, Leturcq F, Levy N, Magot A, Manel V, Martins R, Mayer M, Mercier S, Meune C, Michaud M, Minot-Myhie MC, Muchir A, Nadaj-Pakleza A, Pereon Y, Petit P, Petit F, Praline J, Rollin A, Sabouraud P, Sarret C, Schaeffer S, Taithe F, Tard C, Tiffreau V, Toutain A, Vatieer C, Walther-Louvier U, Eymard B, Charron P, Vigouroux C, Bonne G, Kumar S, Elliott P, Duboc D. Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. *Circulation* 2019;140:293\_302.
921. Echeverria LE, Marcus R, Novick G, Sosa-Estani S, Ralston K, Zaidel EJ, Forsyth C, ALP RI, Mendoza I, Falconi ML, Mitelman J, Morillo CA, Pereiro AC, Pinazo MJ, Salvatella R, Martinez F, Perel P, Liprandi AS, Pineiro DJ, Molina GR. WHF IASC roadmap on Chagas disease. *Glob Heart* 2020;15:26.
922. Martinez F, Perna E, Perrone SV, Liprandi AS. Chagas disease and heart failure: an expanding issue worldwide. *Eur Cardiol* 2019;14:82\_88.
923. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, Evanovich LL, Hung J, Joglar JA, Kantor P, Kimmelstiel C, Kittleson M, Link MS, Maron MS, Martinez MW, Miyake CY, Schaff HV, Semsarian C, Sorajja P. 2020 AHA/ACC Guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2020;142:e533\_e557.
924. Walsh R, Mazarrotto F, Whiffin N, Buchan R, Midwinter W, Wilk A, Li N, Felkin L, Ingold N, Govind R, Ahmad M, Mazaika E, Al-louba M, Zhang X, de Marva A, Day SM, Ashley E, Colan SD, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, Ho CY, Thomson KL, Watkins H, Barton PJR, Olivotto I, Cook SA, Ware JS. Quantitative approaches to variant classification increase the yield and precision of genetic testing in Mendelian diseases: the case of hypertrophic cardiomyopathy. *Genome Med* 2019;11:5.
925. Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, Caleshu C, Corty EW, Crowley SB, Dougherty K, Harrison SM, McGlaughon J, Milko LV, Morales A, Seifert BA, Strande N, Thomson K, Peter van Tintelen J, Wallace K, Walsh R, Wells Q, Whiffin N, Witkowski L, Semsarian C, Ware JS, Hershberger RE, Funke B. Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. *Circ Genom Precis Med* 2019;12:e002460\_9
26. Thomson KL, Ormondroyd E, Harper AR, Dent T, McGuire K, Baksi J, Blair E, Brennan P, Buchan R, Bueser T, Campbell C, Carr-White G, Cook S, Daniels M, Deevi SVV, Goodship J, Hayesmoore JBG, Henderson A, Lamb T, Prasad S, Rayner-Matthews P, Robert L, Sneddon L, Stark H, Walsh R, Ware JS, Farrall M, Watkins HC, NIHR BioResource - Rare Diseases Consortium. Analysis of 51 proposed hypertrophic cardiomyopathy genes from genome sequencing data in sarcomere negative cases has negligible diagnostic yield. *Genet Med* 2019;21:1576\_1584.
927. Tuohy CV, Kaul S, Song HK, Nazer B, Heitner SB. Hypertrophic cardiomyopathy: the future of treatment. *Eur J Heart Fail* 2020;22:228\_240.
928. O'Mahony C, Akhtar MM, Anastasiou Z, Guttman OP, Vriesendorp PA, Michels M, Magri D, Autore C, Fernandez A, Ochoa JP, Leong KMW, Varnava AM, Monserrat L, Anastasakis A, Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, Omar RZ, Elliott PM. Effectiveness of the 2014 European Society of Cardiology guideline on sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2019;105:623\_631.
929. O'Mahony C, Jichi F, Ommen SR, Christiaans I, Arbustini E, Garcia-Pavia P, Cecchi F, Olivotto I, Kitaoka H, Gotsman I, Carr-White G, Mogensen J, Antoniadou L, Mohiddin SA, Maurer MS, Tang HC, Geske JB, Siontis KC, Mahmoud KD, Vermeer A, Wilde A, Favalli V, Guttman OP, Gallego-Delgado M, Dominguez F, Tanini I, Kubo T, Keren A, Bueser T, Waters S, Issa IF, Malcolmson J, Burns T, Sekhri N, Hoeger CW, Omar RZ, Elliott PM. International external validation study of the 2014 European Society of Cardiology Guidelines on Sudden Cardiac Death Prevention in Hypertrophic Cardiomyopathy (EVIDENCE-HCM). *Circulation* 2018;137:1015\_1023.
930. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, McKenna WJ, Omar RZ, Elliott PM, Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;35:2010\_2020.
931. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martin A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, van Dijk JG, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018;39:1883\_1948.
932. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MG, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Sanborn DM, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T, Zareba W. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010;121: 1533\_1541.
933. Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastasakis A, Asimaki A, Basso C, Bauce B, Bruckhorst C, Bucciarelli-Ducci C, Duru F, Elliott P, Hamilton RM, Haugaa KH, James CA, Judge D, Link MS, Marchlinski FE, Mazzanti A, Mestroni L, Pantazis A, Pelliccia A, Marra MP, Pilichou K, Platonov PGA, Protonotarios A, Rampazzo A, Saffitz JE, Saguner AM, Schmied C, Sharma S, Tandri H, Te Riele A, Thiene G, Tsatsopoulou A, Zareba W, Zorzi A, Wichter T, Marcus FI, Calkins H, International Experts. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J* 2020;41:1414\_1429.
934. Reichl K, Kreykes SE, Martin CM, Shenoy C. Desmoplakin variant-associated arrhythmogenic cardiomyopathy presenting as acute myocarditis. *Circ Genom Precis Med* 2018;11:e002373.
935. Lopez-Ayala JM, Pastor-Quirante F, Gonzalez-Carrillo J, Lopez-Cuenca D, Sanchez-Munoz JJ, Oliva-Sandoval MJ, Gimeno JR. Genetics of myocarditis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Heart Rhythm* 2015;12:766\_773.
936. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, Adami PE, Biffi A, Caselli S, La Gerche A, Niebauer J, Pressler A, Schmied CM, Serratos L, Halle M, Van Buuren F, Borjesson M, Carre F, Panhuyzen-Goedkoop NM, Heidebuchel H, Olivotto I, Corrado D, Sinagra G, Sharma S. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2019;40:19\_33.
937. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, Geier C, Kayvanpour E, Liss M, Lai A, Frese K, Pribe-Wolferts R, Amr A, Li DT, Samani OS, Carstensen A, Bordalo DM, Muller M, Fischer C, Shao J, Wang J, Nie M, Yuan L, Hassfeld S, Schwartz C, Zhou M, Zhou Z, Shu Y, Wang M, Huang K, Zeng Q, Cheng L, Fehlmann T, Ehlermann P, Keller A, Dieterich C, Streckfuss-Bomeke K, Liao Y, Gotthardt M, Katus HA, Meder B. Clinical genetics and outcome of left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2017;38:3449\_3460.
938. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet* 2015;386:813\_825.
939. Towbin JA, Jefferies JL. Cardiomyopathies due to left ventricular noncompaction, mitochondrial and storage diseases, and inborn errors of metabolism. *Circ Res* 2017;121:838\_854.
940. Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial myopathy. *JACC Basic Transl Sci* 2019;4:640\_654.
941. Reddy YNV, Borlaug BA. Left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020;22:486\_488.
942. Reddy YNV, Obokata M, Gersh BJ, Borlaug BA. High prevalence of occult heart failure with preserved ejection fraction among patients with atrial fibrillation and dyspnea. *Circulation* 2018;137:534\_535.
943. Packer M, Lam CSP, Lund LH, Redfield MM. Interdependence of atrial fibrillation and heart failure with a preserved ejection

- fraction reflects a common underlying atrial and ventricular myopathy. *Circulation* 2020;141:4\_6.
944. To AC, Flamm SD, Marwick TH, Klein AL. Clinical utility of multimodality LA imaging: assessment of size, function, and structure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:788\_798.
945. Farmakis D, Mueller C, Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population. *Eur Heart J* 2020;41:4050\_4056.
946. Westermann D, Neumann JT, Sorensen NA, Blankenberg S. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:472\_483.
947. Santema BT, Kloosterman M, Van Gelder IC, Mordi I, Lang CC, Lam CSP, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, Van der Harst P, Hillege HL, Ter Maaten JM, Metra M, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, Van Veldhuisen DJ, Zwinderman AH, Zannad F, Damman K, Van der Meer P, Rienstra M, Voors AA. Comparing biomarker profiles of patients with heart failure: atrial fibrillation vs. sinus rhythm and reduced vs. preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2018;39:3867\_3875.
948. Richards M, Di Somma S, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Clopton P, Filippatos GS, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath SX, Shah K, Christenson R, Hartmann O, Anker SD, Maisel A. Atrial fibrillation impairs the diagnostic performance of cardiac natriuretic peptides in dyspneic patients: results from the BACH Study (Biomarkers in ACute Heart Failure). *JACC Heart Fail* 2013;1:192\_199.
949. Kamel H, Longstreth WT, Jr., Tirschwell DL, Kronmal RA, Broderick JP, Palesch YY, Meinzer C, Dillon C, Ewing I, Spilker JA, Di Tullio MR, Hod EA, Soliman EZ, Chaturvedi S, Moy CS, Janis S, Elkind MS. The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: rationale and methods. *Int J Stroke* 2019;14:207\_214.
950. Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, Mosenzon O, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Budaj A, Kiss RG, Padilla F, Gause-Nilsson I, Langkilde AM, Raz I, Sabatine MS, Wiviott SD. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Circulation* 2020;141:1227\_1234.
951. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386:743\_800.
952. Cooper LT Jr, Keren A, Sliwa K, Matsumori A, Mensah GA. The global burden of myocarditis: part 1: a systematic literature review for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 study. *Glob Heart* 2014;9:121\_129.
953. Merken J, Hazebroek M, Van Paassen P, Verdonschot J, Van Empel V, Knackstedt C, Abdul Hamid M, Seiler M, Kolb J, Hoermann P, Ensinger C, Brunner-La Rocca HP, Poelzl G, Heymans S. Immunosuppressive therapy improves both short- and long-term prognosis in patients with virus-negative nonfulminant inflammatory cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004228.
954. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, Friedrich MG, Klingel K, Lehtonen J, Moslehi JJ, Pedrotti P, Rimoldi OE, Schultheiss HP, Tschope C, Cooper LT, Jr., Camici PG. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document. *Circ Heart Fail* 2020;13:e007405.
955. Grigoratos C, Di Bella G, Aquaro GD. Diagnostic and prognostic role of cardiac magnetic resonance in acute myocarditis. *Heart Fail Rev* 2019;24:81\_90.
956. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper LT, Liu P, Friedrich MG. Cardiovascular magnetic resonance in non-ischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3158\_3176.
957. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RS. Cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:411\_421.
958. Bang V, Ganatra S, Shah SP, Dani SS, Neilan TG, Thavendiranathan P, Resnic FS, Piemonte TC, Barac A, Patel R, Sharma A, Parikh R, Chaudhry GM, Vesely M, Hayek SS, Leja M, Venesy D, Patten R, Lenihan D, Nohria A, Cooper LT. Management of patients with giant cell myocarditis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1122\_1134.
959. Sinagra G, Porcari A, Gentile P, Artico J, Fabris E, Bussani R, Merlo M. Viral presence-guided immunomodulation in lymphocytic myocarditis: an update. *Eur J Heart Fail* 2021;23:211\_216.
960. Gannon MP, Schaub E, Grines CL, Saba SG. State of the art: evaluation and prognostication of myocarditis using cardiac MRI. *J Magn Reson Imaging* 2019;49:e122\_e131.
961. Maisch B, Hufnagel G, Kolsch S, Funck R, Richter A, Rupp H, Herzum M, Pankuweit S. Treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy and (peri)myocarditis with immunosuppression and i.v. immunoglobulins. *Herz* 2004;29:624\_636.
962. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, Moslehi JJ, Pang PS, Sabe MA, Shah RV, Sims DB, Thiene G, Vardeny O, American Heart Association Heart Failure Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e69\_e92.
963. Felix SB, Staudt A, Dorffel WV, Stangl V, Merkel K, Pohl M, Docke WD, Morgera S, Neumayer HH, Wernecke KD, Wallukat G, Stangl K, Baumann G. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1590\_1598.
964. Bajaj NS, Gupta K, Gharpure N, Pate M, Chopra L, Kalra R, Prabhu SD. Effect of immunomodulation on cardiac remodelling and outcomes in heart failure: a quantitative synthesis of the literature. *ESC Heart Fail* 2020;7:1319\_1330.
965. Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clin Med (Lond)* 2018;18:s30\_s35. 966. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2872\_2891.
967. Gonzalez-Lopez 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.
968. Helder MR, Schaff HV, Nishimura RA, Gersh BJ, Dearani JA, Ommen SR, Mereuta OM, Theis JD, Dogan A, Edwards WD. Impact of incidental amyloidosis on the prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing septal myectomy for left ventricular outflow tract obstruction. *Am J Cardiol* 2014;114:1396\_1399.
969. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, Castelletti S, White SK, Scully PR, Roberts N, Hutt DF, Rowczenio DM, Whelan CJ, Ashworth MA, Gillmore JD, Hawkins PN, Moon JC. Occult transthyretin cardiac amyloid in severe calcific aortic stenosis: prevalence and prognosis in patients undergoing surgical aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9.
970. Cavalcante JL, Rijal S, Abdelkarim I, Althouse AD, Sharbaugh MS, Fridman Y, Soman P, Forman DE, Schindler JT, Gleason TG, Lee JS, Schelbert EB. Cardiac amyloidosis is prevalent in older patients with aortic stenosis and carries worse prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19:98.
971. Castano A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, Rubin J, Chiuhan C, Nazif T, Vahl T, George I, Kodali S, Leon MB, Hahn R, Bokhari S, Maurer MS. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;38:2879\_2887.
972. Nitsche C, Aschauer S, Kammerlander AA, Schneider M, Poschner T, Duca F, Binder C, Koschutnik M, Stiftinger J, Goliash G, Siller-Matula J, Winter MP, Anvari-Pirsch A, Andreas M, Geppert A, Beitzke D, Loewe C, Hacker M, Agis H, Kain R, Lang I, Bonderman D, Hengstenberg C, Mascherbauer J. Light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis in severe aortic stenosis: prevalence, screening possibilities, and outcome. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1852\_1862.
973. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, Caforio ALP, Damy T, Eriksson U, Fontana M, Gillmore JD, Gonzalez-Lopez E, Grogan M, Heymans S, Imazio M, Kindermann I, Kristen AV, Maurer MS, Merlini G, Pantazis A, Panku-

- weit S, Rigopoulos AG, Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail* 2021;23:512\_526.
974. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, Restrepo-Cordoba MA, Lopez-Sainz A, Giannoni A, Aimò A, Baggiano A, Martínez-Naharro A, Whelan C, Quarta C, Passino C, Castiglione V, Chubuchnyi V, Spini V, Taddei C, Vergaro G, Petrie A, Ruiz-Guerrero L, Monivas V, Mingo-Santos S, Mirelis JG, Dominguez F, Gonzalez-Lopez E, Perlini S, Pontone G, Gillmore J, Hawkins PN, Garcia-Pavia P, Emdin M, Fontana M. Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:909\_920.
975. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, Wechalekar AD, Berk JL, Quarta CC, Grogan M, Lachmann HJ, Bokhari S, Castano A, Dorbala S, Johnson GB, Glaudemans AW, Rezk T, Fontana M, Palladini G, Milani P, Guidalotti PL, Flatman K, Lane T, Vonberg FW, Whelan CJ, Moon JC, Ruberg FL, Miller EJ, Hutt DF, Hazenber BP, Rapezzi C, Hawkins PN. Non-biopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404\_2412.
976. Zhao L, Tian Z, Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16:129.
977. Bhuiyan T, Helmke S, Patel AR, Ruberg FL, Packman J, Cheung K, Grogan D, Maurer MS. Pressure-volume relationships in patients with transthyretin (ATTR) cardiac amyloidosis secondary to V122I mutations and wild-type transthyretin: Transthyretin Cardiac Amyloid Study (TRACS). *Circ Heart Fail* 2011;4:121\_128.
978. Cheung CC, Roston TM, Andrade JG, Bennett MT, Davis MK. Arrhythmias in cardiac amyloidosis: challenges in risk stratification and treatment. *Can J Cardiol* 2020;36:416\_423.
979. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM, Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Barsdorf AI, Huber P, Patterson TA, Riley S, Schumacher J, Stewart M, Sultan MB, Rapezzi C, ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007\_1016.
980. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, Patterson TA, Riley S, Schwartz JH, Sultan MB, Witteles R. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail* 2021;23:277\_285.
981. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, Gonzalez-Duarte A, Maurer MS, Merlini G, Damy T, Slama MS, Brannagan TH, 3rd, Dispenzieri A, Berk JL, Shah AM, Garg P, Vaishnav A, Karsten V, Chen J, Gollob J, Vest J, Suhr O. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation* 2019;139:431\_443.
982. Suhr OB, Coelho T, Buades J, Pouget J, Conceicao I, Berk J, Schmidt H, Waddington-Cruz M, Campistol JM, Bettencourt BR, Vaishnav A, Gollob J, Adams D. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:109.
983. Rosenblum H, Castano A, Alvarez J, Goldsmith J, Helmke S, Maurer MS. TTR (transthyretin) stabilizers are associated with improved survival in patients with TTR cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004769.
984. Kremastinos DT, Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice. *Circulation* 2011;124:2253\_2263.
985. Farmakis D, Triposkiadis F, Lekakis J, Parissis J. Heart failure in haemoglobinopathies: pathophysiology, clinical phenotypes, and management. *Eur J Heart Fail* 2017;19:479\_489.
986. Aessopos A, Farmakis D, Devereux S, Tsironi M, Tassiopoulos S, Moyssakis I, Karagiorga M. Thalassaemia heart disease: a comparative evaluation of thalassaemia major and thalassaemia intermedia. *Chest* 2005;127:1523\_1530.
987. Farmakis D, Aessopos A. Pulmonary hypertension associated with hemoglobinopathies: prevalent but overlooked. *Circulation* 2011;123:1227\_1232.
988. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, Lung B, Kluijn J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJM, Oechslin E, Roos-Hesselink JW, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021;42:563\_645.
989. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, Li W, Babu-Narayan S, Wort SJ, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Survival prospects and circumstances of death in contemporary adult congenital heart disease patients under follow-up at a large tertiary centre. *Circulation* 2015;132:2118\_2125.
990. Budts W, Roos-Hesselink J, Radle-Hurst T, Eicken A, McDonagh TA, Lambrinou E, Crespo-Leiro MG, Walker F, Frogoudaki AA. Treatment of heart failure in adult congenital heart disease: a position paper of the Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016;37:1419\_1427.
991. Lluri G, Lin J, Reardon L, Miner P, Whalen K, Aboulhosn J. Early experience with sacubitril/valsartan in adult patients with congenital heart disease. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2019;10:292\_295.
992. Appadurai V, Thoreau J, Malpas T, Nicolae M. Sacubitril/valsartan in adult congenital heart disease patients with chronic heart failure – a single centre case series and call for an international registry. *Heart Lung Circ* 2020;29:137\_141.
993. Maurer SJ, Pujol Salvador C, Schiele S, Hager A, Ewert P, Tutarel O. Sacubitril/valsartan for heart failure in adults with complex congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2020;300:137\_140.
994. Van De Bruaene A, Meier L, Droogne W, De Meester P, Troost E, Gewillig M, Budts W. Management of acute heart failure in adult patients with congenital heart disease. *Heart Fail Rev* 2018;23:1\_14.
995. Minchin M, Roland M, Richardson J, Rowark S, Guthrie B. Quality of care in the United Kingdom after removal of financial incentives. *N Engl J Med* 2018;379:948\_957.
996. Song Z, Ji Y, Safran DG, Cherner ME. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. *N Engl J Med* 2019;381:252\_263.
997. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, Baigent C, Erlinge D, James S, Ludman P, Maggioni AP, Price S, Weston C, Casadei B, Gale CP. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa069.
998. Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, D'Avila A, Drossart I, Dwight J, Hills MT, Hindricks G, Kusumoto FM, Lane DA, Lau DH, Lettino M, Lip GYH, Lobban T, Pak HN, Potpara T, Saenz LC, Van Gelder IC, Varosy P, Gale CP, Dagues N, Reviewers, Boveda S, Deneke T, Defaye P, Conte G, Lenarczyk R, Providencia R, Guerra JM, Takahashi Y, Pisani C, Nava S, Sarkozy A, Glotzer TV, Martins Oliveira M. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. *Europace* 2021;23:494\_495.
999. Schiele F, Aktaa S, Rossello X, Ahrens I, Claeys MJ, Collet JP, Fox KAA, Gale CP, Huber K, Iakobishvili Z, Keys A, Lambrinou E, Leonardi S, Lettino M, Masoudi FA, Price S, Quinn T, Swahn E, Thiele H, Timmis A, Tubaro M, Vrints CJM, Walker D, Bueno H, Scientific Document Group ESC, Halvorsen S, Jernberg T, Jortveit J, Blondal M, Ibanez B, Hassager C. 2020 Update of the quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Association for Acute Cardiovascular Care: the study group for quality indicators from the ACVC and the NSTEMI-ACS guideline group. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;10:224\_233.
1000. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Juni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289\_1367. 1001. Wallentin L, Gale CP, Maggioni A, Bardinet I, Casadei B. EuroHeart: European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials. *Eur Heart J* 2019;40:2745\_2749.

# 8. ZASINK 2022.

Generalni sponzor



Zlatni sponzori



Partneri kongresa



Sponzori kongresa

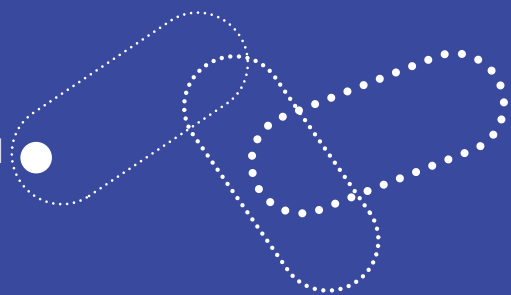


Medijski partneri kongresa





Značajna otkrića koja menjaju  
živote pacijenata.



Pfizer SRB d.o.o., Trešnjiog cveta 1/VI, 11070 Novi Beograd  
tel. 011 363 0000, email: office\_serbia@pfizer.com

PP-PFE-EEP-0335  
Datum pripreme: januar 2021

# **Diupot**<sup>®</sup> eplerenon

## SMANJIMO SMRTNI ISHOD



## SIGURNOSNI POJAS za srce Vašeg pacijenta

Samo za stručnu javnost

Lek se može izdavati samo uz lekarski recept.

Detaljnije informacije o leku možete naći u Sažetku karakteristika leka. Datum revizije teksta: Mart 2019.

Nosilac dozvole za stavljanje leka u promet: PharmaSwiss d.o.o., Batajnički drum 5A, Beograd

Broj i datum izdavanja dozvole za stavljanje leka u promet:

Diupot, 25mg film tablete: 515-01-05108-16-001 od 15.03.2019.

Diupot, 50mg film tablete: 515-01-05106-16-001 od 15.03.2019.

ALIMS broj rešenja: 515-08-00365-19-001

 PHARMASWISS



# Medtronic



Evolut™ PRO  
TAVI System

 **Xerdoxo**<sup>®</sup>

*Rivaroksaban*



 **KRKA**

*Naše inovacije i naša znanja  
za efikasne proizvode  
visokog kvaliteta.*



90  
mg

60  
mg

# Ticagrex<sup>®</sup>

tikagrelor 90 mg, 60 mg

**NA  
DUGE  
STAZE**

Lek se može izdati  
samo uz lekarski  
recept.

Samo za stručnu  
javnost.



# Trombocen<sup>®</sup>

rivaroxaban



**ČISTI SVOJ PUT!**



# ***BERLIN-CHEMIE*** **MENARINI**



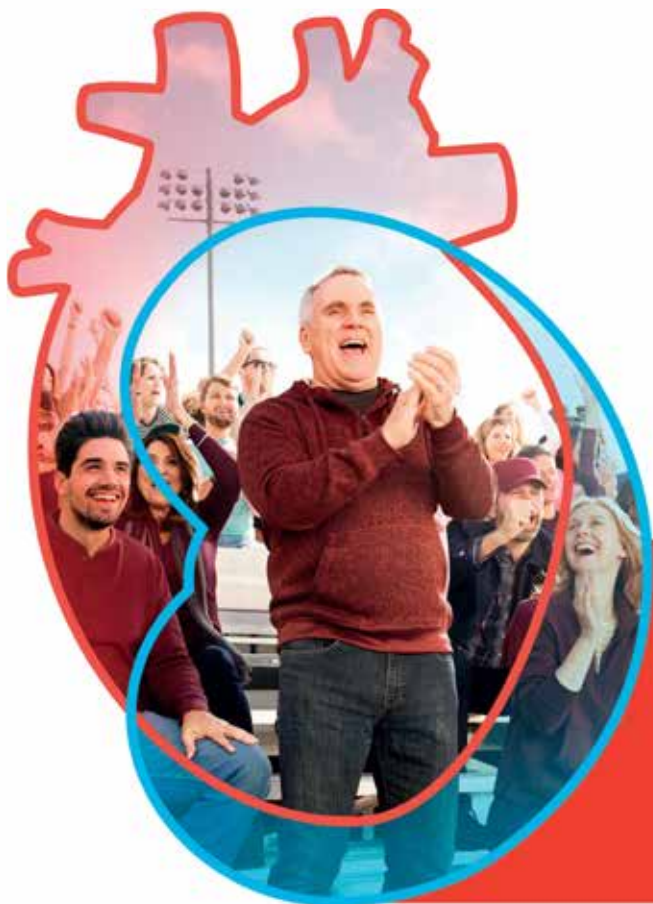
# Obezbedite Vašem srcu DVOSTRUKU prevenciju



## Cardiovitamin® FD3 doprinosi:

- ♥ Normalnoj funkciji srca
- ♥ Normalnom metabolizmu homocisteina
- ♥ Normalnom stvaranju kolagena za funkciju krvnih sudova
- ♥ Zaštiti ćelija od oksidativnog stresa
- ♥ Smanjenju umora i iscrpljenosti
- ♥ Normalnoj apsorpciji i iskorišćenju kalcijuma i fosfora

**Dajte Vašem srcu šansu!**



# forxiga<sup>®</sup>

(dapagliflozin)

**FORXIGA<sup>®</sup> je PRVI SGLT2i  
odobren za lečenje  
simptomatskih pacijenata  
sa HFrEF u SRBIJI**

- ✓ **FORXIGA<sup>®</sup> redukuje rizik za KV smrt i pogoršanje HF uz olakšanje simptoma<sup>2,4</sup>**
- ✓ **SGLT2i sa dokazanom redukcijom KV i ukupnog mortaliteta nezavisno od prisustva T2D<sup>2,3</sup>**
- ✓ **Jednostavno doziranje 10 mg jednom dnevno, bez titracije<sup>1</sup>**

KV - kardiovaskularni T2D - dijabetes tipa 2 HFrEF - srčana insuficijencija sa redukovanom ejakcionom frakcijom SGLT2i - inhibitor natrijum glukoznog kotransportera 2

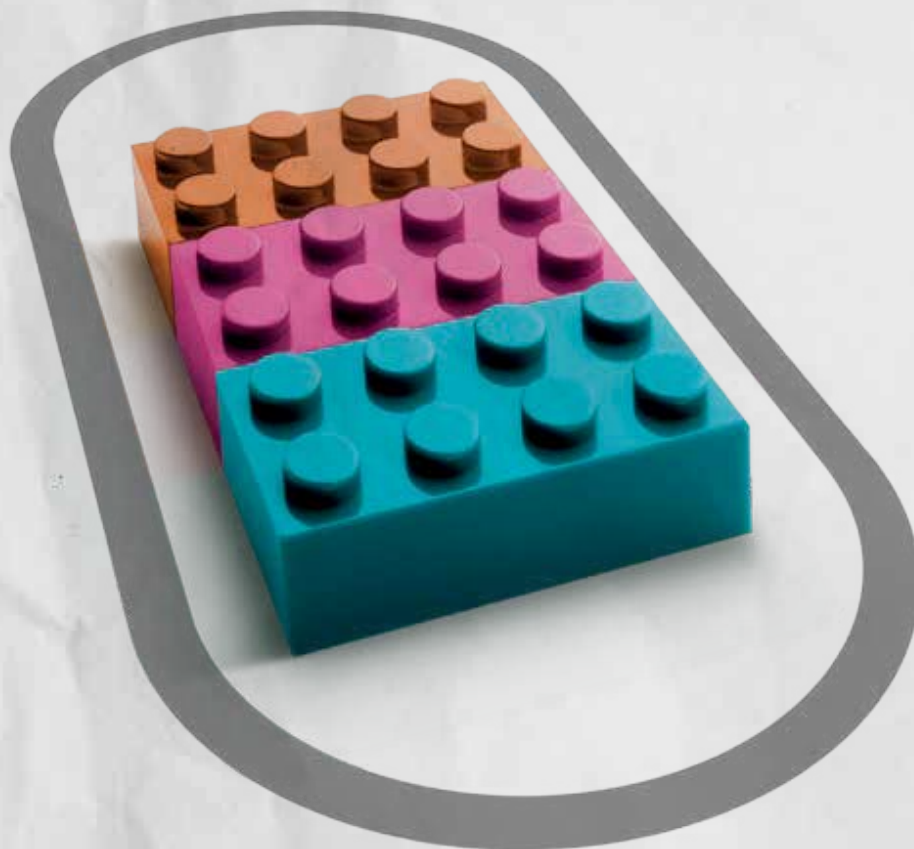
**Reference:** 1. Sažetak karakteristika leka Forxiga<sup>®</sup>, poslednja revizija teksta dečembar 2021. 2. McMurray JJV, et al. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008 3. M. Packer et al. *NEJM* 383;15, October 2020. 4. Docherty kf et al. *eur heart j.* 2020; 41, 2379-2392

Broj dozvole: 515-01-01758-19-001 od 30.01.2020.



# trinomia

atorvastatin • acetylsalicylic acid • ramipril



**AMICUS**   
a Swixx BioPharma company



Jardiance®  
(empagliflozin)

**NOVA  
SNAGA  
ZA SRCE**

Ukoliko Vam je potrebna medicinska informacija o leku kompanije Boehringer Ingelheim molimo Vas pozovite kontakt telefon 011 / 311 59 60 ili pošaljite e-mail na adresu [medinfo@boehringer-ingelheim.com](mailto:medinfo@boehringer-ingelheim.com).  
Kompletan sažetak karakteristika leka dostupan na zahtev.  
Datum rešenja: 13.05.2020.

Nosilac dozvole: Boehringer Ingelheim Serbia d.o.o. Beograd,  
Milentija Popovića 5a, Beograd

Datum pripreme materijala: Mart 2022. | PC-RS-100347



**Boehringer  
Ingelheim**

Boehringer Ingelheim Serbia d.o.o. Beograd  
Milentija Popovića 5a, 11070 Beograd  
[info.bel@boehringer-ingelheim.com](mailto:info.bel@boehringer-ingelheim.com)

SAMO ZA STRUČNU JAVNOST