

Wytyczne ESC 2021 dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca

Opracowane przez Grupę Roboczą Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) do spraw diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca ze specjalnym udziałem Asocjacji Niewydolności Serca (HFA, *Heart Failure Association*) Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Theresa A. McDonagh* (Przewodnicząca; Wielka Brytania), Marco Metra* (Przewodniczący; Włochy), Marianna Adamo (Koordynator Grupy Roboczej; Włochy), Roy S. Gardner (Koordynator Grupy Roboczej; Wielka Brytania), Andreas Baumbach (Wielka Brytania), Michael Böhm (Niemcy), Haran Burri (Szwajcaria), Javed Butler (Stany Zjednoczone), Jelena Čelutkienė (Litwa), Ovidiu Chioncel (Rumunia), John G.F. Cleland (Wielka Brytania), Andrew J.S. Coats (Wielka Brytania), Maria G. Crespo-Leiro (Hiszpania), Dimitrios Farmakis (Grecja), Martine Gilard (Francja), Stephane Heymans (Holandia), Arno W. Hoes (Holandia), Tiny Jaarsma (Szwecja), Ewa A. Jankowska (Polska), Mitja Lainscak (Słowenia), Carolyn S.P. Lam (Singapur), Alexander R. Lyon (Wielka Brytania), John J.V. McMurray (Wielka Brytania), Alex Mebazaa (Francja), Richard Mindham (Wielka Brytania), Claudio Muneretto (Włochy), Massimo Francesco Piepoli (Włochy), Susanna Price (Wielka Brytania), Giuseppe M.C. Rosano (Wielka Brytania), Frank Ruschitzka (Szwajcaria), Anne Kathrine Skibelund (Dania), Grupa ds. dokumentów naukowych ESC (*ESC Scientific Document Group*)

Recenzenci dokumentu: Rudolf A. de Boer (Koordynator Recenzji z ramienia CPG; Holandia), P. Christian Schulze (Koordynator Recenzji z ramienia CPG; Niemcy), Magdy Abdelhamid (Egipt), Victor Aboyans (Francja), Stamatis Adamopoulos (Grecja), Stefan D. Anker (Niemcy), Elena Arbelo (Hiszpania), Riccardo Asteggiano (Włochy), Johann Bauersachs (Niemcy), Antoni Bayes-Genis (Hiszpania), Michael A. Borger (Niemcy), Werner Budts (Belgia), Maja Cikes (Chorwacja), Kevin Damman (Holandia), Victoria Delgado (Holandia), Paul Dendale (Belgia), Polychronis Dilaveris (Grecja), Heinz Drexel (Austria), Justin Ezekowitz (Kanada), Volkmar Falk (Niemcy), Laurent Fauchier (Francja), Gerasimos Filippatos (Grecja), Alan Fraser (Wielka Brytania), Norbert Frey (Niemcy), Chris P. Gale (Wielka Brytania), Finn Gustafsson (Dania), Julie Harris (Wielka Brytania), Bernard Jung (Francja), Stefan Janssens (Belgia), Mariell Jessup (Stany Zjednoczone), Aleksandra Konradi (Rosja), Dipak Kotecha (Wielka Brytania), Ekaterini Lambrinou (Cypr), Patrizio Lancellotti (Belgia), Ulf Landmesser (Niemcy), Christophe Leclercq (Francja), Basil S. Lewis (Izrael), Francisco Leyva (Wielka Brytania), Aleš Linhart (Republika Czeska), Maja-Lisa Løchen (Norwegia), Lars H. Lund (Szwecja), Donna Mancini (Stany Zjednoczone), Josep Masip (Hiszpania), Davor Milicic (Chorwacja), Christian Mueller (Szwajcaria), Holger Nef (Niemcy), Jens-Cosedis Nielsen (Dania), Lis Neubeck (Wielka Brytania), Michel Noutsias (Niemcy), Steffen E. Petersen (Wielka Brytania), Anna Sonia Petronio (Włochy), Piotr Ponikowski (Polska), Eva Prescott (Dania), Amina Rakisheva (Kazachstan), Dimitrios J. Richter (Grecja), Evgeny Schlyakhto (Rosja), Petar Seferovic (Serbia), Michele Senni (Włochy), Marta Sitges (Hiszpania), Miguel Sousa-Uva (Portugalia), Carlo G. Tocchetti (Włochy), Rhian M. Touyz (Wielka Brytania), Carsten Tschoepe (Niemcy), Johannes Waltenberger (Niemcy)

Wszyscy eksperci uczestniczący w opracowaniu niniejszych wytycznych złożyli deklaracje dotyczące konfliktów interesów. Zostały one zebrane w jednym raporcie i opublikowane jako uzupełniający dokument jednocześnie z wytycznymi. Raport ten jest również dostępny na stronie internetowej ESC pod adresem www.escardio.org/guidelines.

Dane uzupełniające dane (Supplementary Data), zawierające wprowadzające informacje oraz szczegółowe omówienie danych, które są podstawą niniejszych wytycznych, są dostępne na stronie internetowej czasopisma „European Heart Journal”.

***Autorzy korespondujący:** Oboje przewodniczących przyczyniło się w równym stopniu do powstania tego dokumentu.

Theresa McDonagh, Cardiology Department, King's College Hospital, Denmark Hill, London, SE5 9RS, United Kingdom, tel: +44 203 299 325, e-mail: theresa.mcdonagh@kcl.ac.uk

Marco Metra, Institute of Cardiology, ASST Spedali Civili di Brescia and Department of Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences and Public Health, University of Brescia, Brescia, Italy, tel: +39 303 07221, e-mail: metramarco@libero.it

Afiliacje autorów/członków Grupy Roboczej przedstawiono w Informacji o autorach.

Członków Komisji ESC ds. Wytycznych Postępowania Klinicznego (CPG, *ESC Clinical Practice Guidelines Committee*) wymieniono w Dodatku.

Agendy ESC zaangażowane w przygotowanie tego dokumentu:

Stowarzyszenia: *Association for Acute CardioVascular Care (ACVC)*, *Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP)*, *European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)*, *European Association of Preventive Cardiology (EAPC)*, *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*, *European Heart Rhythm Association (EHRA)*, *Heart Failure Association (HFA)*.

Rady: ds. kardiologii (Council of Cardio-Oncology), ds. kardiologicznych nauk podstawowych (Council on Cardiovascular Basic Science), ds. wad zastawkowych serca (Council on Valvular Heart Disease).

Grupy Robocze: ds. wad wrodzonych serca u dorosłych (*Adult Congenital Heart Disease*), ds. farmakoterapii kardiologicznej (*Cardiovascular Pharmacotherapy*), ds. medycyny regeneracyjnej i naprawczej w kardiologii (*Cardiovascular Regenerative and Reparative Medicine*), ds. chirurgii serca i naczyń (*Cardiovascular Surgery*), ds. e-kardiologii (*e-Cardiology*), ds. chorób mięśnia sercowego i osierdza (*Myocardial and Pericardial Diseases*), ds. czynności mięśnia sercowego (*Myocardial Function*).

Forum Pacjentów (Patient Forum)

Treść tych wytycznych ESC została opublikowana tylko do użytku osobistego i edukacyjnego. Nie zezwala się na wykorzystywanie w celach komercyjnych. Żadna część niniejszych wytycznych ESC nie może być tłumaczona ani reprodukowana w dowolnej postaci bez wcześniejszej pisemnej zgody ESC. Zgodę można uzyskać, zwracając się z pisemną prośbą do wydawnictwa Oxford University Press, wydawcy czasopisma „European Heart Journal” i strony upoważnionej do wydawania takich zezwoleń w imieniu ESC (journal.permissions@oup.com).

Zastrzeżenie: Wytyczne ESC wyrażają stanowisko tego towarzystwa i opracowano je po uważnym rozważeniu wiedzy naukowej i medycznej oraz dowodów dostępnych w momencie publikacji tego dokumentu. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne nie ponosi odpowiedzialności w przypadku jakichkolwiek sprzeczności, rozbieżności i/lub niejednoznaczności między wytycznymi ESC a jakimikolwiek innymi oficjalnymi zaleceniami lub wytycznymi wydanymi przez odpowiednie instytucje zdrowia publicznego, zwłaszcza w odniesieniu do właściwego wykorzystywania strategii opieki zdrowotnej lub leczenia. Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni uwzględniali te wytyczne ESC, kiedy dokonują oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne ESC nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej za podejmowanie właściwych i dokładnych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem oraz, jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne, z opiekunem pacjenta. Wytyczne ESC nie zwalniają też pracowników opieki zdrowotnej z konieczności pełnego i dokładnego rozważenia odpowiednich oficjalnych uaktualnionych zaleceń lub wytycznych wydanych przez kompetentne instytucje zdrowia publicznego w celu odpowiedniego postępowania z każdym pacjentem w świetle naukowo akceptowanych danych odnoszących się do ich zobowiązań etycznych i zawodowych. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów dotyczących leków i urządzeń w momencie ich przepisywania/stosowania.

Niniejszy artykuł został jednocześnie opublikowany w czasopismach „European Heart Journal” oraz „European Journal of Heart Failure”. © European Society of Cardiology 2021. Wszystkie prawa zastrzeżone. Artykuły są identyczne, z wyjątkiem drobnych różnic stylistycznych i różnic pisowni zgodnie ze stylami każdego z czasopism. Cytując niniejszy artykuł, można posłużyć się dowolną z tych publikacji. Prośby o zezwolenia należy kierować na adres e-mail: journals.permissions@oup.com.

Przetłumaczono z artykułu: 2021 *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure* (European Heart Journal; 2021 — doi: 10.1093/eurheartj/ehab368).

Wydanie polskie na zlecenie Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. ESC nie ponosi odpowiedzialności za tłumaczenie na język polski.

Tłumaczenie: dr hab. n. med. Piotr Jędrusik

Konsultacja merytoryczna wersji polskiej: prof. dr hab. n. med. Ewa A. Jankowska, prof. dr hab. n. med. Piotr Ponikowski, dr hab. n. med. Paweł Piotr Rubiś, prof. UJ, prof. dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek, prof. dr hab. n. med. Ewa Straburzyńska-Migaj

SPIS TREŚCI

1. Preambuła	12	3.2.2. Dysfunkcja prawej komory	17
2. Wprowadzenie	13	3.2.3. Inne terminy używane często do opisywania niewydolności serca	18
2.1. Co nowego w wytycznych?	14	3.2.4. Terminologia dotycząca oceny nasilenia objawów niewydolności serca	18
3. Definicja, epidemiologia i rokowanie	15	3.3. Epidemiologia i historia naturalna niewydolności serca	18
3.1. Definicja niewydolności serca	15	3.3.1. Zapadalność i częstość występowania	18
3.2. Terminologia	15		
3.2.1. Niewydolność serca z zachowaną, łagodnie obniżoną lub obniżoną frakcją wyrzutową	15		

3.3.2. Etiologia niewydolności serca	18	6.1.1. Wtórna prewencja nagłego zgonu sercowego	31
3.3.3. Historia naturalna i rokowanie	18	6.1.2. Pierwotna prewencja nagłego zgonu sercowego	31
4. Przewlekła niewydolność serca	21	6.1.3. Kwalifikacja pacjentów do implantacji kardiowertera-defibrylatora	31
4.1. Główne kroki w rozpoznawaniu przewlekłej niewydolności serca	21	6.1.4. Programowanie wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora	32
4.2. Peptydy natriuretyczne	22	6.1.5. Podskórne i zewnętrzne kardiowertery-defibrylatory	32
4.2.1. Zastosowanie w stanach innych niż nagłe	22	6.2. Terapia resynchronizująca	32
4.3. Badania dodatkowe w celu określenia etiologii przewlekłej niewydolności serca	22	6.3. Urządzenia w trakcie oceny przydatności	34
5. Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową	23	7. Niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową	34
5.1. Rozpoznanie niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową	23	7.1. Rozpoznanie niewydolności serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową	34
5.2. Farmakoterapia u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową	24	7.2. Charakterystyka kliniczna pacjentów z niewydolnością serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową	35
5.2.1. Cele farmakoterapii u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową	24	7.3. Leczenie pacjentów z niewydolnością serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową	35
5.2.2. Ogólne zasady farmakoterapii niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową	24	7.3.1. Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę	35
5.3. Leki zalecane u wszystkich pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową	25	7.3.2. Antagoniści receptora angiotensyny II typu 1	35
5.3.1. Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę	25	7.3.3. Beta-adrenolityki	35
5.3.2. Beta-adrenolityki	26	7.3.4. Antagoniści receptora mineralokortykoidowego	36
5.3.3. Antagoniści receptora mineralokortykoidowego	26	7.3.5. Antagonista receptora angiotensyny-inhibitor neprylizyny	36
5.3.4. Antagonista receptora angiotensynowego-inhibitor neprylizyny	26	7.3.6. Inne leki	36
5.3.5. Inhibitory kotransportera sodowo-glu-kozowego typu 2	26	7.3.7. Wszczepialne urządzenia	36
5.4. Inne leki, których stosowanie zaleca się lub należy rozważyć u wybranych pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową	27	8. Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową	36
5.4.1. Diuretyki	28	8.1. Wprowadzenie	36
5.4.2. Antagoniści receptora angiotensyny II typu 1	28	8.2. Charakterystyka kliniczna pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową	37
5.4.3. Inhibitor kanału I _f	28	8.3. Rozpoznanie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową	37
5.4.4. Połączenie hydralazyny i diazotanu izosorbidu	28	8.4. Leczenie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową	38
5.4.5. Digoksyna	28	9. Wielospecjalistyczne, zespołowe podejście do prewencji i leczenia przewlekłej niewydolności serca	39
5.4.6. Nowe leki ocenione ostatnio w próbach klinicznych w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową	30	9.1. Zapobieganie niewydolności serca	39
5.5. Strategiczno-fenotypowy przegląd postępowania w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową	30	9.2. Wielospecjalistyczne leczenie przewlekłej niewydolności serca	40
6. Kontrola rytmu serca w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową	30	9.2.1. Modele opieki	40
6.1. Wszczepialne kardiowertery-defibrylatory	30	9.2.2. Charakterystyka i elementy składowe programu leczenia niewydolności serca	40
		9.3. Edukacja pacjentów, samoopieka i zalecenia dotyczące stylu życia	41
		9.4. Rehabilitacja wysiłkowa	41

9.5. Obserwacja pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca	43	12.3.3. Niedomykalność mitralna	74
9.5.1. Ogólna obserwacja	43	12.3.4. Niedomykalność trójdzielna	75
9.5.2. Monitorowanie z użyciem biomarkerów	44	12.4. Nadciśnienie tętnicze	76
9.6. Telemonitorowanie	44	12.5. Udar mózgu	77
10. Zaawansowana niewydolność serca	45	13. Choroby współistniejące niekardiologiczne	77
10.1. Epidemiologia, rozpoznanie i rokowanie	45	13.1. Cukrzyca	77
10.2. Postępowanie	45	13.2. Choroby tarczycy	79
10.2.1. Farmakoterapia i leczenie nerkozastępcze	45	13.3. Otyłość	79
10.2.2. Mechaniczne wspomaganie krążenia	45	13.4. Kruchość, kacheksja i sarkopenia	79
10.2.3. Przeszczepienie serca	50	13.5. Niedobór żelaza i niedokrwistość	80
10.2.4. Kontrola objawów i opieka w końcowym okresie życia	51	13.6. Dysfunkcja nerek	81
11. Ostra niewydolność serca	52	13.7. Zaburzenia elektrolitowe: hipokalemia, hiperkalemia, hiponatremia, hipochloremia	82
11.1. Epidemiologia, rozpoznanie i rokowanie	52	13.8. Choroby płuc i zaburzenia oddychania podczas snu	83
11.2. Postacie kliniczne	54	13.9. Hiperlipidemia i leczenie modyfikujące parametry lipidowe	84
11.2.1. Ostra dekompenacja niewydolności serca	54	13.10. Dna moczanowa i choroba zwyrodnieniowa/ /zapalenie stawów	84
11.2.2. Ostry obrzęk płuc	54	13.11. Zaburzenia erekcji	85
11.2.3. Izolowana niewydolność prawokomorowa	55	13.12. Depresja	85
11.2.4. Wstrząs kardiogeny	55	13.13. Nowotwory złośliwe	85
11.3. Postępowanie	55	13.14. Infekcje	86
11.3.1. Aspekty ogólne	55	14. Szczególne sytuacje	88
11.3.2. Tlenoterapia i/lub wspomaganie wentylacji	58	14.1. Cięża	88
11.3.3. Diuretyki	60	14.1.1. Cięża u pacjentek z uprzednio występującą niewydolnością serca	88
11.3.4. Leki rozszerzające naczynia	62	14.1.2. Niewydolność serca <i>de novo</i> podczas ciąży	88
11.3.5. Leki inotropowe	63	14.2. Kardiomiopatie	90
11.3.6. Leki naczynioskurczowe	63	14.2.1. Epidemiologia i rozpoznanie	90
11.3.7. Opioidy	64	14.2.2. Leczenie	92
11.3.8. Digoksyna	64	14.3. Niescalenie mięśnia lewej komory	94
11.3.9. Profilaktyka przeciwzakrzepowa	64	14.4. Choroba przedsionków	94
11.3.10. Krótkoterminowe mechaniczne wspomaganie krążenia	64	14.4.1. Definicja	94
11.3.11. Ocena przed wypisem ze szpitala i planowanie leczenia po wypisie	65	14.4.2. Rozpoznanie	95
12. Współistniejące choroby układu sercowo-naczyniowego	66	14.4.3. Postępowanie	95
12.1. Zaburzenia rytmu i przewodzenia	66	14.5. Zapalenie mięśnia sercowego	95
12.1.1. Migotanie przedsionków	66	14.5.1. Epidemiologia i rozpoznanie	95
12.1.2. Komorowe zaburzenia rytmu	69	14.5.2. Leczenie	95
12.1.3. Objawowa bradykardia, pauzy i blok przedsionkowo-komorowy	70	14.6. Amyloidoza	95
12.2. Przewlekłe zespoły wieńcowe	70	14.6.1. Epidemiologia i rozpoznanie	95
12.2.1. Leczenie farmakologiczne	70	14.6.2. Leczenie amyloidozy i niewydolności serca	97
12.2.2. Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	70	14.7. Kardiomiopatia z przeładowania żelazem	97
12.3. Wady zastawkowe	72	14.8. Wrodzone wady serca u dorosłych	99
12.3.1. Stenoza aortalna	72	15. Główne przesłania	101
12.3.2. Niedomykalność aortalna	72	16. Luki w danych naukowych	102
		17. „Co robić” oraz „czego nie robić” — podsumowanie najważniejszych zaleceń	103
		18. Wskaźniki jakości	106
		19. Suplement	107
		20. Informacja o autorach	107
		21. Dodatek	107
		22. Piśmiennictwo	108

TABELE Z ZALECENIAMI

Badania zalecane u wszystkich pacjentów z podejrzeniem przewlekłej niewydolności serca	21
Zalecenia dotyczące specjalistycznych badań u wybranych pacjentów z niewydolnością serca w celu wykrycia odwracalnych/poddających się leczeniu przyczyn niewydolności serca	23
Farmakoterapia zalecana u pacjentów z niewydolnością serca (w II–IV klasie według NYHA) z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF \leq 40%)	25
Inne leki wskazane u wybranych pacjentów z niewydolnością serca (w II–IV klasie według NYHA) z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF \leq 40%)	27
Zalecenia dotyczące wszczepialnych kardiowerterów-defibrylatorów u pacjentów z niewydolnością serca	30
Zalecenia dotyczące terapii resynchronizującej u pacjentów z niewydolnością serca	32
Farmakoterapia do rozważenia u pacjentów z niewydolnością serca (w II–IV klasie według NYHA) z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową	35
Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową	39
Zalecenia dotyczące pierwotnej prewencji niewydolności serca u pacjentów z czynnikami ryzyka jej rozwoju	39
Interwencje wielospecjalistyczne zalecane w leczeniu przewlekłej niewydolności serca	40
Zalecenia dotyczące rehabilitacji wysiłkowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca	41
Zalecenia dotyczące telemonitorowania	45
Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca	51
Zalecenia dotyczące początkowego leczenia ostrej niewydolności serca	64
Zalecenia dotyczące krótkoterminowego stosowania mechanicznego wspomaganie krążenia u pacjentów we wstrząsie kardiogenym	65
Zalecenia dotyczące postępowania przed wypisem oraz we wczesnym okresie po wypisie u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej niewydolności serca	66
Zalecenia dotyczące leczenia migotania przedsionków u pacjentów z niewydolnością serca	69
Zalecenia dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową	72
Zalecenia dotyczące leczenia wad zastawkowych u pacjentów z niewydolnością serca	76
Zalecenia dotyczące leczenia cukrzycy u pacjentów z niewydolnością serca	78
Zalecenia dotyczące leczenia niedokrwistości i niedoboru żelaza u pacjentów z niewydolnością serca	81
Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z nowotworem i niewydolnością serca	88

Zalecenia dotyczące leczenia transtyretynowej amyloidozy serca	99
--	----

SPIS TABEL

Tabela 1. Klasy zaleceń	12
Tabela 2. Poziom wiarygodności danych naukowych	13
Tabela 3. Definicja niewydolności serca z obniżoną, łagodnie obniżoną i zachowaną frakcją wyrzutową	17
Tabela 4. Klasyfikacja czynnościowa Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, <i>New York Heart Association</i>) uwzględniająca nasilenie objawów oraz aktywność fizyczną	18
Tabela 5. Przyczyny niewydolności serca, częste postaci kliniczne i ukierunkowane badania dodatkowe	20
Tabela 6. Objawy podmiotowe i przedmiotowe typowe dla niewydolności serca	22
Tabela 7. Przyczyny zwiększonego stężenia peptydów natriuretycznych	22
Tabela 8. Dawkowanie leków modyfikujących chorobę w głównych randomizowanych próbach klinicznych u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową	25
Tabela 9. Obiektywne cechy nieprawidłowości strukturalnych i/lub czynnościowych w sercu bądź odchylenia w badaniach laboratoryjnych krwi odpowiadające obecności dysfunkcji rozkurczowej lewej komory/zwiększonemu ciśnieniu napełniania lewej komory	38
Tabela 10. Czynniki ryzyka rozwoju niewydolności serca oraz potencjalne działania korygujące	39
Tabela 11. Ważna charakterystyka i elementy składowe programu opieki nad pacjentami z niewydolnością serca	41
Tabela 12. Edukacja pacjentów i ich aktywny udział w leczeniu (samoopieka)	42
Tabela 13. Kryteria definiujące zaawansowaną niewydolność serca	46
Tabela 14. Opisy profili pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca według <i>Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support</i> (INTERMACS)	46
Tabela 15. Określenia opisujące różne wskazania do mechanicznego wspomaganie krążenia	49
Tabela 16. Potencjalni kandydaci do wszczepienia urządzenia wspomagającego pracę lewej komory	49
Tabela 17. Przeszczepianie serca: wskazania i przeciwwskazania	51
Tabela 18. Pacjenci z niewydolnością serca, u których należy rozważyć postępowanie charakterystyczne dla końcowego okresu życia	52
Tabela 19. Główne elementy składowe opieki paliatywnej u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca	52
Tabela 20. Badania dodatkowe u pacjentów z ostrą niewydolnością serca	54
Tabela 21. Postacie kliniczne ostrej niewydolności serca	55

Tabela 22. Leki inotropowe i/lub naczynioskurczowe stosowane w leczeniu ostrej niewydolności serca	63	Rycina 9. Leczenie niewydolności prawokomorowej	58
Tabela 23. Leki przeciwnowotworowe wywołujące niewydolność serca	86	Rycina 10. Leczenie wstrząsu kardiogenego	59
Tabela 24. Zakażenia u pacjentów z niewydolnością serca	88	Rycina 11. Fazy leczenia pacjentów z ostrą niewydolnością serca	60
Tabela 25. Najczęstsze kardiomiopatie — możliwe przyczyny i czynniki modyfikujące chorobę	91	Rycina 12. Początkowe leczenie ostrej niewydolności serca	61
Tabela 26. Początkowa diagnostyka u pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii	91	Rycina 13. Leczenie diuretyczne (furosemid) w ostrej niewydolności serca	62
Tabela 27. Kardiomiopatia rozstrzeniowa lub kardiomiopatia z hipokinezą bez rozstrzeni: specyficzne aspekty diagnostyki i leczenia	92	Rycina 14. Leczenie migotania przedsionków u pacjentów z niewydolnością serca	67
Tabela 28. Kardiomiopatia przerostowa: specyficzne aspekty diagnostyki i leczenia	93	Rycina 15. Algorytm leczenia zachowawczego przewlekłego zespołu wieńcowego u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową	71
Tabela 29. Kardiomiopatia arytmogenna: specyficzne aspekty diagnostyki i leczenia	94	Rycina 16. Postępowanie u pacjentów z ciężką niskoprzepływową niskogradentową stenozą aortalną i niewydolnością serca	73
Tabela 30. Potencjalne czynniki etiologiczne wywołujące ostre zapalenie mięśnia sercowego	95	Rycina 17. Postępowanie we wtórnej niedomykalności mitralnej u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową	75
Tabela 31. Diagnostyka w przypadku podejrzenia ostrego zapalenia mięśnia sercowego	96	Rycina 18. Postępowanie u pacjentów z nowotworem i niewydolnością serca	87
Tabela 32. Biopsja endomiokardialna u pacjentów z podejrzeniem zapalenia mięśnia sercowego	98	Rycina 19. Postępowanie u pacjentek z niewydolnością serca przed i podczas ciąży	89
Tabela 33. Rezonans magnetyczny serca u pacjentów z podejrzeniem zapalenia mięśnia sercowego	98	Rycina 20. Postępowanie u pacjentów z niewydolnością serca i ostrym zapaleniem mięśnia sercowego	97
Tabela 34. Leczenie i dalsza obserwacja pacjentów z ostrym zapaleniem mięśnia sercowego	98	Rycina 21. Rozpoznanie i leczenie amyloidozy u pacjentów z niewydolnością serca	100
Tabela 35. Cechy i objawy sugerujące najczęstsze postaci amyloidozy serca	99		
Tabela 36. Leczenie wrodzonych wad serca u dorosłych z niewydolnością serca w wyspecjalizowanych ośrodkach	101		
Tabela 37. Główne wskaźniki jakości zaproponowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne do oceny jakości opieki i wyników leczenia u pacjentów z niewydolnością serca	106		

SPIS RYCIŃ

Rycina 1. Algorytm rozpoznawania niewydolności serca	19
Rycina 2. Algorytm terapeutyczny obejmujący leczenie klasy I u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową	24
Rycina 3. Centralna ilustracja. Strategiczno-fenotypowy przegląd leczenia niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową	29
Rycina 4. Algorytm leczenia pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca	47
Rycina 5. Wstępna ocena pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca oraz właściwy moment kierowania do ośrodka leczenia niewydolności serca	48
Rycina 6. Algorytm diagnostyczny nowo pojawiającej się ostrej niewydolności serca	53
Rycina 7. Leczenie ostrej dekompensacji niewydolności serca	56
Rycina 8. Leczenie obrzęku płuc	57

SKRÓTY I AKRONIMY

5-HIAA	(5-hydroxyindoleacetic acid), kwas 5-hydroksyindoloocetowy
AATAC	Ablation vs. Amiodarone for Treatment of Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted ICD/CRTD
AC	(arrhythmogenic cardiomyopathy), kardiomiopatia arytmogenna
ACEI	(angiotensin-converting enzyme inhibitor), inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę
ACHD	(adult congenital heart disease), wrodzona wada serca u osoby dorosłej
ACS	(acute coronary syndrome), ostry zespół wieńcowy
ADHF	(acutely decompensated heart failure), ostra dekompensacja niewydolności serca
AF	(atrial fibrillation), migotanie przedsionków
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management
AHF	(acute heart failure), ostra niewydolność serca
AL-CA	(light chain immunoglobulin cardiac amyloidosis), amyloidoza (serca) łańcuchów lekkich immunoglobulin

AMICA	<i>Atrial Fibrillation Management in Congestive Heart Failure With Ablation</i>	CCS	(<i>chronic coronary syndrome</i>), przewlekły zespół wieńcowy
ANA	(<i>antinuclear antibodies</i>), przeciwciała przeciwjądrowe	CHA ₂ DS ₂ -VASc (skala)	(<i>congestive heart failure or left ventricular dysfunction, Hypertension, Age ≥75 [doubled], Diabetes, Stroke [doubled] -Vascular disease, Age 65–74, Sex category [female] [score]</i>), zastoinowa niewydolność serca lub dysfunkcja lewej komory (<i>Congestive heart failure</i>), nadciśnienie tętnicze (<i>Hypertension</i>), wiek ≥75 lat (<i>Age</i> — 2 punkty), cukrzyca (<i>Diabetes</i>), udar mózgu (<i>Stroke</i> — 2 punkty), choroba naczyń (<i>Vascular disease</i>), wiek 65–74 lata (<i>Age</i>), płeć żeńska (<i>Sex category</i>)
ANCA	(<i>antineutrophil cytoplasmic antibody</i>), przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów	CHAMPIT	(skrót mnemotechniczny) (<i>acute Coronary syndrome/Hypertension emergency/Arrhythmia/acute Mechanical cause/Pulmonary embolism/Infections/Tamponade</i>), ostry zespół wieńcowy (<i>acute Coronary syndrome</i>), nadciśnieniowy stan nagły (<i>Hypertension emergency</i>), zaburzenia rytmu serca (<i>Arrhythmia</i>), ostra przyczyna mechaniczna (<i>acute Mechanical cause</i>), zatorowość płucna (<i>Pulmonary embolism</i>), zakażenia (<i>Infections</i>), tamponada serca (<i>Tamponade</i>)
ARB	(<i>angiotensin-receptor blocker</i>), antagonist receptoru angiotensynowego	CHARM	<i>Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity</i>
ARNI	(<i>angiotensin receptor neprilysin inhibitor</i>), antagonist receptoru angiotensynowego i inhibitor neprylizyny	CHF	(<i>chronic heart failure</i>), przewlekła niewydolność serca
ARVC	(<i>arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy</i>), arytmogenna kardiomiopatia prawej komory	CI	(<i>confidence interval</i>), przedział ufności
AS	(<i>aortic stenosis</i>), stenoz aortalna	CK	(<i>creatin kinase</i>), kinaza kreatynowa
AV	(<i>atrio-ventricular</i>), przedsionkowo-komorowy	CKD	(<i>chronic kidney disease</i>), przewlekła choroba nerek
AVN	(<i>atrioventricular node</i>), węzeł przedsionkowo-komorowy	CMR	(<i>cardiac magnetic resonance</i>), rezonans magnetyczny serca
BAG3	(<i>Bcl2-associated athanogene 3</i>), atanogen typu 3 związany z białkami Bcl2 (<i>Bcl2-associated athanogene 3</i>)	CMV	(<i>cytomegalovirus</i>), wirus cytomegalii
BiVAD	(<i>biventricular assist device</i>), urządzenie wspomagające pracę obu komór	COAPT	<i>Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for HF patients with functional mitral regurgitation</i>
BMI	(<i>body mass index</i>), wskaźnik masy ciała	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	
BNP	(<i>B-type natriuretic peptide</i>), peptyd natriuretyczny typu B	COMPASS	<i>Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease</i>
BP	(<i>blood pressure</i>), ciśnienie tętnicze krwi	CORONA	<i>COntrolled ROsuvastatin multiNAtional</i>
BTB	(<i>bridge to bridge</i>), leczenie pomostowe do czasu zastosowania innego leczenia pomostowego	COVID-19	(<i>coronavirus disease 2019</i>), choroba koronawirusowa z roku 2019
BTC	(<i>bridge to candidacy</i>), leczenie pomostowe do czasu kandydowania	CPG	(<i>ESC Clinical Practice Guidelines Committee</i>), Komisja ESC ds. Wytycznych dotyczących Praktyki Klinicznej
BTD	(<i>bridge to decision</i>), leczenie pomostowe do czasu decyzji		
BTR	(<i>bridge to recovery</i>), leczenie pomostowe do czasu poprawy		
BTT	(<i>bridge to transplantation</i>), leczenie pomostowe do czasu transplantacji		
CABANA	<i>Catheter Ablation vs. ANti-arrhythmic drug therapy for Atrial fibrillation</i>		
CABG	(<i>coronary artery bypass graft</i>), pomostowanie tętnic wieńcowych		
CAD	(<i>coronary artery disease</i>), choroba wieńcowa		
CANVAS	<i>CANagliflozin cardioVascular Assessment Study</i>		
CARE-HF1	<i>CArdiac RESynchronization in Heart Failure</i>		
CASTLE-AF	<i>Catheter Ablation versus Standard conventional Treatment in patients with LEft ventricular and Atrial Fibrillation</i>		
CCM	(<i>cardiac contractility modulation</i>), modulacja kurczliwości serca		

CREDESCENCE	<i>Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation</i>		prędkości e' (wczesnej relaksacji) mięśnia sercowego w tkankowej echokardiografii dopplerowskiej
CR	(<i>controlled release</i>), kontrolowane uwalnianie	EE-MVR	(<i>edge-to-edge mitral valve repair</i>), naprawa zastawki mitralnej sposobem „brzeg do brzegu”
CRP	(<i>C-reactive protein</i>), białko C-reaktywne		
CRT	(<i>cardiac resynchronization therapy</i>), terapia resynchronizująca	EF	(<i>ejection fraction</i>), frakcja wyrzutowa
CRT-D	(<i>cardiac resynchronization therapy with defibrillator</i>), terapia resynchronizująca z funkcją defibrylacji	(e)GFR	(<i>estimated glomerular filtration rate</i>), (oszacowany) współczynnik przesączania kłębuszkowego
CRT-P	(<i>cardiac resynchronization therapy pacemaker</i>), terapia resynchronizująca z funkcją stymulacji	EHRA	<i>European Heart Rhythm Association</i>
CSA	(<i>central sleep apnoea</i>), centralny bezdech w czasie snu	EKG	elektrokardiogram
CT	(<i>computed tomography</i>), tomografia komputerowa	EMB	(<i>endomyocardial biopsy</i>), biopsja endomiokardialna
CTCA	(<i>computed tomography coronary angiography</i>), angiotomografia komputerowa tętnic wieńcowych	EMG	elektromiografia
CVD	(<i>cardiovascular disease</i>), choroba układu krążenia	EMPA-REG OUTCOME	<i>Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients</i>
DAPA-HF	<i>Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure</i>	EMPEROR-Reduced	<i>EMPagliflozin outcomE tRIal in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction</i>
DCM	(<i>dilated cardiomyopathy</i>), kardiomiopatia rozstrzeniowa	EROA	(<i>effective regurgitant orifice area</i>), efektywna powierzchnia ujścia niedomykalności
DECLARE-TIMI 58	<i>Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (Thrombolysis in Myocardial Infarction)</i>	ESC	(<i>European Society of Cardiology</i>), Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
DIAMOND	<i>Patiromer for the Management of Hyperkalemia in Subjects Receiving RAASi Medications for the Treatment of Heart Failure</i>	EuroSCORE	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
DIG	<i>Digitalis Investigation Group</i>	FDG	fluorodeoksyglukoza
DNA	(<i>deoxyribonucleic acid</i>), kwas deoksyrybonukleinowy	FLN	(<i>filamin</i>), filamina
DPP-4	(<i>dipeptidyl peptidase-4</i>), dipeptydylopeptydaza typu 4	FLNC	(<i>filamin C</i>), filamina C
DSC2	(<i>desmocollin 2</i>), desmokolina-2	GGTP	gamma glutamylotranspeptydaza
DSG2	(<i>desmoglein 2</i>), desmogleina-2	GISSI-HF	<i>Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico — Heart Failure</i>
DSP	(<i>desmoplakin</i>), desmoplakina	GIST	(<i>gastrointestinal stromal tumour</i>), nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego
DT	(<i>destination therapy</i>), leczenie docelowe	GLP-1	(<i>glucagon-like peptide-1</i>), peptyd glukagonopodobny typu 1
EACVI	<i>European Association of Cardiovascular Imaging</i>	GnRH	(<i>gonadotropin-releasing hormone</i>), gonadoliberyna
ECMO	(<i>extracorporeal membrane oxygenation</i>), pozaustrojowa oksygenacja błonowa	GPZ	gałąź przednia zstępująca
EAST-AFNET 4	<i>Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial 4</i>	GUIDE-HF	<i>Hemodynamic-GUIDEd Management of Heart Failure</i>
E/e'	(<i>early filling velocity on transmitral Doppler/early relaxation velocity on tissue Doppler</i>), stosunek prędkości fali E (wczesnego napełniania) napływu mitralnego w echokardiografii dopplerowskiej do	H2FPEF	(<i>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 mm Hg], Elderly [age >60 years], Filling pressure [Doppler Echocardiographic E/e0 >9] [score]</i>) (skala) — otyłość (<i>Heavy</i> ; BMI >30 kg/m ²), nadciśnienie tętnicze

	(<i>Hypertensive</i> ; stosowanie ≥ 2 leków hipotensyjnych), migotanie przedsionków (<i>atrial Fibrillation</i> ; napadowe lub przetrwałe), nadciśnienie płucne (<i>Pulmonary hypertension</i> ; ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej oszacowane w echokardiografii dopplerowskiej >35 mm Hg), podeszły wiek (<i>Elderly</i> ; wiek >60 lat), ciśnienie napełniania (<i>Filling pressure</i> ; wskaźnik E/e' >9 w echokardiografii dopplerowskiej)	HTM	(<i>home telemonitoring</i>), domowe telemonitorowanie
HbA1c	(<i>glycated haemoglobin</i>), hemoglobina A1c	IABP	(<i>intra-aortic balloon pump</i>), kontrapulsacja wewnątrzaoortalna
HCM	(<i>hypertrophic cardiomyopathy</i>), kardiomiopatia przerostowa	ICD	(<i>implantable cardioverter-defibrillator</i>), wszczepialny kardiowerter-defibrylator
HER2	(<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>), receptor ludzkiego czynnika wzrostu naskórka typu 2	ICOS	<i>International Cardio-Oncology Society</i>
HF	(<i>heart failure</i>), niewydolność serca	IgG	immunoglobulina G
HFA	<i>Heart Failure Association</i>	IHD	(<i>ischaemic heart disease</i>), choroba niedokrwienne serca
HFA-PEFF	(<i>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]</i>), algorytm diagnostyczny Heart Failure Association, P — początkowa ocena (kliniczna; krok 1), E podstawowa diagnostyka (echokardiografia i oznaczenie peptydów natriuretycznych; krok 2), F1 — zaawansowana diagnostyka (badania czynnościowe w przypadku niepewności; krok 3), F2 — diagnostyka etiologiczna (ustalenie przyczyny; krok 4)	IL-2	interleukina 2
HFmrEF	(<i>heart failure with mildly reduced ejection fraction</i>), niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową	INTERMACS	<i>Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support</i>
HFpEF	(<i>heart failure with preserved ejection fraction</i>), niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową	INTRIPID	<i>Investigation of Nontransplant-Eligible Patients Who Are Inotrope Dependent</i>
HFrEF	(<i>heart failure with reduced ejection fraction</i>), niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową	IOCM	(<i>iron overload cardiomyopathy</i>), kardiomiopatia z przeładowania żelazem
HHV	(<i>human herpes virus</i>), ludzki wirus opryszczki	I-PRESERVE	<i>Irbesartan in Patients with Heart Failure and PRESERVED Ejection Fraction</i>
HIV	(<i>human immunodeficiency virus</i>), ludzki wirus niedoboru odporności	ISDN	(<i>isosorbide dinitrate</i>), diazotan izosorbidu i.v. (intrażylne)
HLA-DR	(<i>human leukocyte antigen-DR isotype</i>), izotyp DR układu ludzkich antygenów leukocytarnych	JUP	(<i>junction plakoglobin</i>), plakoglobina
HNDC	(<i>hypokinetic non-dilated cardiomyopathy</i>), kardiomiopatia z hipokinezą bez rozstrzeni	KCNH2	(<i>potassium voltage-gated channel subfamily H member 2</i>), białko typu 2 podrodziny H kanału potasowego bramkowanego potencjałem
HR	(<i>hazard ratio</i>), hazard względny	KCNQ1	(<i>potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1</i>), białko typu 1 podrodziny Q kanału potasowego bramkowanego potencjałem
hsCRP	(<i>high-sensitivity C-reactive protein</i>), białko C-reaktywne oznaczane metodą o dużej czułości	LA	(<i>left atrium/atrial</i>), lewy przedsionek
		LBBB	(<i>left bundle branch block</i>), blok lewej odnogi pęczka Hisa
		LDB3	(<i>LIM domain binding 3</i>), białko typu 3 wiążące domenę LIM
		LGE	(<i>late gadolinium enhancement</i>), późne wzmocnienie po podaniu gadolinu
		LMNA	(<i>lamin A/C</i>), lamina A/C
		LMWH	(<i>low-molecular-weight heparin</i>), heparyna drobnocząsteczkowa
		LT-MCS	(<i>long-term mechanical circulatory support</i>), długoterminowe mechaniczne wspomaganie krążenia
		LTW	lewa tętnica wieńcowa
		LV	(<i>left ventricular/ventricle</i>), lewa komora
		LVAD	(<i>left ventricular assist device</i>), urządzenie wspomagające pracę lewej komory
		LVEDP	(<i>left ventricular end-diastolic pressure</i>), ciśnienie końcoworozkurczowe w lewej komorze
		LVEF	(<i>left ventricular ejection fraction</i>), frakcja wyrzutowa lewej komory

LVESD	(<i>left ventricular end-systolic diameter</i>), wymiar końcowoskurczowy lewej komory	NSVT	(<i>non-sustained ventricular tachycardia</i>), nieutrwalony częstoskurcz komorowy
LVH	(<i>left ventricular hypertrophy</i>), przerost lewej komory	NT-proBNP	(<i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i>), N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B
LVOT	(<i>left ventricular outflow tract</i>), droga odpływu lewej komory	NYHA	(<i>New York Heart Association</i>), Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
LVOTO	(<i>left ventricular outflow tract obstruction</i>), zawężanie drogi odpływu lewej komory	OIOK	oddział intensywnej opieki kardiologicznej
MADIT-CRT	<i>Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy</i>	OIT	oddział intensywnej terapii
MADIT-II	<i>Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II</i>	OSA	(<i>obstructive sleep apnoea</i>), obturacyjny bezdech w czasie snu
MCS	(<i>mechanical circulatory support</i>), mechaniczne wspomaganie krążenia	PARADIGM-HF	<i>Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure</i>
MAGGIC	<i>Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure</i>	PA	(<i>pulmonary artery</i>), tętnica płucna
MHC	(<i>myosin heavy chain</i>), łańcuch ciężki miozyny	PCI	(<i>percutaneous coronary intervention</i>), przezskórna interwencja wieńcowa
MI	(<i>myocardial infarction</i>), zawał serca	pCO ₂	(<i>partial pressure of carbon dioxide</i>), ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla
MITRA-FR	<i>Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary Mitral Regurgitation</i>	PCR	(<i>polymerase chain reaction</i>), reakcja łańcuchowa polimerazy
MMR	(<i>mismatch repair</i>), naprawa niesparowanych zasad	PCWP	(<i>pulmonary capillary wedge pressure</i>), ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych
MR	(<i>mitral regurgitation</i>), niedomykalność mitralna	PEP-CHF	<i>Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure</i>
MRA	(<i>mineralocorticoid receptor antagonist</i>), antagonist receptoru mineralokortykoidowego	PET	(<i>positron emission tomography</i>), pozytrono-wa tomografia emisyjna
MRI	(<i>magnetic resonance imaging</i>), obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego	PKP2	(<i>plakophilin 2</i>), plakofilina-2
mRNA	(<i>messenger ribonucleic acid</i>), przekaźnikowy kwas rybonukleinowy	PLN	(<i>phospholamban</i>), fosfolamban
MR-proANP	(<i>mid-regional pro-atrial natriuretic peptide</i>), środkowy fragment propeptydu natriuretycznego typu A	pO ₂	(<i>partial pressure of oxygen</i>), ciśnienie parcjalne tlenu
MYH7	(<i>myosin heavy chain 7</i>), łańcuch ciężki miozyny typu 7	POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
MYPC	(<i>myosin-binding protein C</i>), białko wiążące miozynę typu C	PPCM	(<i>peripartum cardiomyopathy</i>), kardiomiopatia okołoporodowa
mWHO	(<i>modified World Health Organization</i>), zmodyfikowana klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia	PV	(<i>pulmonary vein</i>), żyła płucna
NICM	(<i>non-ischaemic cardiomyopathy</i>), kardiomiopatia o etiologii innej niż niedokrwien-na	PVI	(<i>pulmonary vein isolation</i>), izolacja żył płucnych
NKX2-5	(<i>NK2 transcription factor related, locus 5</i>), białko z rodziny czynników transkrypcyjnych NK2 kodowane przez <i>locus 5 (NK2 transcription factor related, locus 5)</i> ;	pVO ₂	(<i>peak exercise oxygen consumption</i>), szczytowe zużycie tlenu
NLPZ	niesteroidowy lek przeciwzapalny	QOL	(<i>quality of life</i>), jakość życia
NOAC	(<i>non-vitamin K antagonist oral anticoagulant</i>), doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K	RAAS	(<i>renin-angiotensin-aldosterone system</i>), układ renina-angiotensyna-aldosteron
		RACE II	<i>Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation: a Comparison between Lenient versus Strict Rate Control II</i>
		RAFT	<i>Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial</i>
		RAS	(<i>renin-angiotensin system</i>), układ renina-angiotensyna
		RATE-AF	<i>Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation</i>

RBM20	(<i>ribonucleic acid binding motif 20</i>), motyw 20 wiążący kwasy rybonukleinowe	SpO ₂	(<i>transcutaneous oxygen saturation</i>), wysycenie krwi obwodowej tlenem
RCT	(<i>randomized controlled trial</i>), próba kliniczna z randomizacją i grupą kontrolną	STICH	<i>Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure</i>
RV	(<i>right ventricular/ventricle</i>), prawa komora	STS-PROM	(<i>Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality</i>), skala przewidywanego ryzyka zgonu według <i>Society of Thoracic Surgeons</i>
REMATCH	<i>Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure</i>	TAH	(<i>total artificial heart</i>), całkowicie sztuczne serce
REVERSE	<i>REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction</i>	TAVI	(<i>transcatheter aortic valve implantation</i>), przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej
RNA	(<i>ribonucleic acid</i>), kwas rybonukleinowy	TMEM43	(<i>transmembrane protein 43</i>), przezbłonowe białko 43
RRT	(<i>renal replacement therapy</i>), leczenie nerkozastępcze	TNNT	(<i>troponin-T</i>), troponina T
rtPCR	(<i>reverse transcriptase polymerase chain reaction</i>), reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją	TR	(<i>tricuspid regurgitation</i>), niedomykalność trójdzielna
RVAD	(<i>right ventricular assist device</i>), urządzenie wspomagające pracę prawej komory	TRPM4	(<i>transient receptor potential cation channel subfamily M member 4</i>), białko typu 4 podrodziny M kanału jonowego TRP
RVEDP	(<i>right ventricular end-diastolic pressure</i>), ciśnienie końcoworozkurczowe w prawej komorze	TSH	(<i>thyroid-stimulating hormone</i>), hormon tyreotropowy
SARS-CoV-2	(<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>), drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego	TTN	(<i>titin</i>), tityna
SAVR	(<i>surgical aortic valve replacement</i>), chirurgiczna wymiana zastawki aortalnej	TTR-CA	(<i>transthyretin cardiac amyloidosis</i>), amyloidoza (serca) transtyretynowa
SBP	(<i>systolic blood pressure</i>), skurczowe ciśnienie tętnicze	VAD	(<i>ventricular assist device</i>), urządzenie wspomagające czynność komory
SCN5a	(<i>sodium channel alpha subunit 5</i>), podjednostka α5 kanału sodowego	VA-ECMO	(<i>veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation</i>), żylna-tętnicza pozaustrojowa oksygenacja błonowa
SCORED	<i>Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk</i>	Val-HeFT	<i>Valsartan Heart Failure Trial</i>
SENIORS	<i>Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalizations in Seniors with Heart Failure</i>	VEGF	(<i>vascular endothelial growth factor</i>), czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
SERVE-HF	<i>Treatment of Sleep-Disordered Breathing with Predominant Central Sleep Apnea by Adaptive Servo Ventilation in Patients with Heart Failure</i>	VERTIS-CV	<i>Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease</i>
SGLT2	(<i>sodium-glucose co-transporter 2</i>), kotransporter sodowo-glukozowy typu 2	VEST	<i>Vest Prevention of Early Sudden Death Trial</i>
S-ICD	(<i>subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator</i>), podskórny wszczepialny kardioverter-defibrylator	VKA	(<i>vitamin K antagonist</i>), antagonist witaminy K
SLE	(<i>systemic lupus erythematosus</i>), toczeń rumieniowaty układowy	VPB	(<i>ventricular premature beat</i>), przedwczesne pobudzenie komorowe
SMR	(<i>secondary mitral regurgitation</i>), wtórna niedomykalność mitralna	wtTTR-CA	(<i>wild-type transthyretin cardiac amyloidosis</i>), transtyretynowa amyloidoza serca typu dzikiego
SPECT	(<i>single-photon emission computed tomography</i>), tomografia komputerowa emisji pojedynczych fotonów	XL	(<i>extended release</i>), przedłużone uwalnianie

Słowa kluczowe: antagoniści neurohormonalni, choroby współistniejące, farmakoterapia, frakcja wyrzutowa, hospitalizacja, mechaniczne wspomaganie krążenia, niewydolność serca, ostra niewydolność serca, peptydy natriuretyczne, postępowanie wielospecjalistyczne, rozpoznanie, terapia resynchronizująca, transplantacja, wytyczne, zaawansowana niewydolność serca, zaburzenia rytmu

1. PREAMBUŁA

Wytyczne są dokumentami podsumowującymi i oceniającymi dostępne dowody, a ich celem jest ułatwienie lekarzom wyboru najlepszych strategii postępowania u poszczególnych pacjentów z danym stanem. Wytyczne i zawarte w nich zalecenia powinny pomagać lekarzom w podejmowaniu decyzji w codziennej praktyce, ale ostateczne decyzje dotyczące indywidualnych pacjentów muszą być podejmowane przez lekarza lub lekarzy odpowiedzialnych za leczenie po konsultacji z pacjentem lub w razie potrzeby jego opiekunem.

W ostatnich latach Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) oraz inne towarzystwa i organizacje wydały wiele wytycznych. Ze względu na wpływ wytycznych na praktykę kliniczną opracowano kryteria jakości odnoszące się do opracowywania takich dokumentów, aby wszystkie decyzje stały się przejrzyste dla ich użytkowników. Zalecenia dotyczące formułowania i wydawania wytycznych ESC można znaleźć na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines>). Wytyczne ESC wyrażają oficjalne stanowisko ESC na dany temat i są systematycznie uaktualniane.

Oprócz publikowania wytycznych dotyczących praktyki klinicznej ESC prowadzi program europejskich badań obserwacyjnych (*EURObservational Research Programme*), obejmujący międzynarodowe rejestry dotyczące chorób układu krążenia i interwencji, które są niezbędne w celu oceny procesów diagnostycznych i terapeutycznych, wykorzystania zasobów oraz przestrzegania wytycznych. Celem tych rejestrów jest lepsze poznanie praktyki medycznej w Europie i na świecie na podstawie wysokiej jakości danych zebranych w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Co więcej, ESC opracowało i zawarło w tym dokumencie zestaw wskaźników jakości, które są narzędziami do oceny stopnia wdrażania wytycznych i mogą być wykorzystywane przez ESC, szpitale, świadczeniodaw-

ców w opiece zdrowotnej oraz personel medyczny do oceny praktyki klinicznej, a także znajdować zastosowanie w programach edukacyjnych, wraz z głównymi wnioskami z wytycznych, w celu poprawy jakości opieki i klinicznych wyników leczenia.

Członkowie Grupy Roboczej, która przygotowała niniejsze wytyczne, zostali wybrani przez ESC, włącznie z przedstawicielami odpowiednich subspecjalistycznych grup ESC, jako reprezentanci fachowego personelu zaangażowanego w leczenie pacjentów z omawianą chorobą. Wybrani eksperci w tej dziedzinie dokonali wszechstronnego przeglądu opublikowanych dowodów dotyczących postępowania w omawianych stanach zgodnie z zasadami przyjętymi przez Komisję ESC ds. Wytycznych dotyczących Praktyki Klinicznej (CPG, *ESC Committee for Practice Guidelines*). Dokonano krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, w tym oceny stosunku korzyści do ryzyka. Poziom wiarygodności danych i siłę zaleceń odnoszących się do poszczególnych sposobów postępowania wyważono i skategoryzowano, posługując się uprzednio zdefiniowanymi klasyfikacjami, które przedstawiono niżej.

Ekspertki wchodzący w skład zespołów piszących i recenzujących wytyczne wypełnili formularze deklaracji interesów dla wszystkich powiązań, które mogłyby być postrzegane jako rzeczywiste lub potencjalne źródła konfliktów interesów. Te deklaracje konfliktów interesów zostały przeanalizowane zgodnie z regułami przyjętymi przez ESC w odniesieniu do deklarowania konfliktów interesów i są dostępne na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Zostały one zebrane w jednym raporcie i opublikowane jako uzupełniający dokument jednocześnie z wytycznymi.

Ten proces zapewnia przejrzystość i zapobiega potencjalnej nierzetelności podczas opracowywania i recenzowania wytycznych. Wszelkie zmiany deklaracji interesów, które nastąpiły w okresie przygotowywania wytycznych, zostały zgłoszone do ESC, a formularze odpowiednio uak-

Tabela 1. Klasy zaleceń

Klasa zaleceń	Definicja	Proponowany sposób formułowania zalecenia
Klasa I	Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne	Zaleca się lub jest wskazane
Klasa II	Dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne	
Klasa IIa	Dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu	Należy rozważyć
Klasa IIb	Użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie	Można rozważyć
Klasa III	Dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się

Tabela 2. Poziom wiarygodności danych naukowych

Poziom A	Dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów

tualnione. Grupa Robocza otrzymała wsparcie finansowe wyłącznie od ESC, bez żadnego zaangażowania przemysłu medycznego.

Komisja ds. Wytycznych dotyczących Praktyki Klinicznej nadzoruje i koordynuje przygotowywanie nowych wytycznych. Jest również odpowiedzialna za proces uzyskiwania poparcia dla wytycznych. Wytyczne ESC są dokładnie analizowane i recenzowane przez CPG oraz zewnętrznych ekspertów. Po wprowadzeniu odpowiednich zmian wytyczne są zatwierdzane przez wszystkich ekspertów będących członkami Grupy Roboczej. Ostateczna wersja dokumentu została zaakceptowana przez CPG do publikacji w czasopiśmie *European Heart Journal*. Wytyczne opracowano po uważnym rozważeniu wiedzy naukowej i medycznej oraz dowodów dostępnych w momencie opracowywania tego dokumentu.

Zadanie opracowywania wytycznych ESC obejmuje również tworzenie narzędzi edukacyjnych oraz programów wdrażania zaleceń, w tym skróconych wersji kieszonek, podsumowujących zestawów przeźroczy, kart podsumowujących dla niespecjalistów, a także wersji elektronicznych do użytku w urządzeniach cyfrowych (smartfonach itd.). Te wersje są skrócone i w związku z tym w razie potrzeby należy zawsze odnosić się do pełnego tekstu wytycznych, które są dostępne bezpłatnie i bez ograniczeń na stronie internetowej ESC oraz udostępnione na stronie internetowej czasopisma *European Heart Journal*. Krajowe towarzystwa naukowe należące do ESC zachęca się do propagowania, przyjmowania, tłumaczenia oraz wdrażania wszystkich wytycznych ESC. Programy wdrażania wytycznych są potrzebne, ponieważ wykazano, że dokładne wykorzystywanie zaleceń może wywierać korzystny wpływ na kliniczne wyniki leczenia.

Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni uwzględniali te wytyczne ESC, kiedy dokonują oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Niniejsze wytyczne ESC nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej za podejmowanie właściwych i dokładnych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem lub, jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne, z opiekunem pacjenta. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również

odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich przepisywania/stosowania.

2. WPROWADZENIE

Celem tych wytycznych ESC jest ułatwienie personelowi medycznemu leczenia osób z niewydolnością serca (HF, *heart failure*) zgodnie z najlepszymi dostępnymi dowodami z badań naukowych. Na szczęście mamy obecnie do dyspozycji wiele badań klinicznych, które ułatwiają wybór najlepszego leczenia w celu poprawy rokowania u osób z HF. W wielu przypadkach stanowi temu można obecnie zarówno zapobiegać, jak i go leczyć. W niniejszych wytycznych przedstawiono praktyczne zalecenia oparte na dowodach z badań naukowych

Zmodyfikowaliśmy format wcześniejszych wytycznych ESC z 2016 roku dotyczących HF [1] w taki sposób, aby każdy fenotyp HF był odrębną jednostką pod względem rozpoznania i leczenia. Zalecenia dotyczące leczenia przedstawione w tabelach uwzględniają efekt leczenia oraz klasę zalecenia i poziom wiarygodności danych. W przypadku HF z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*) zalecenia przedstawione w tabelach dotyczą wpływu na umieralność i chorobowość. Jeżeli dane leczenie przynosi korzyści objawowe, zostały one podkreślone w tekście i/lub w danych uzupełniających dostępnych jako dodatek internetowy. Szczegółowe podsumowania prób klinicznych leżących u podłoża poszczególnych zaleceń są dostępne w uzupełniających danych dostępnych jako dodatek internetowy. Przedstawiając wskazania diagnostyczne, ESC zaproponowało badania, które powinny być wykonywane u wszystkich pacjentów z HF, a także badania, które mogą być wykonywane w szczególnych okolicznościach. Ponieważ testy diagnostyczne rzadko były oceniane w próbach klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną (RCT, *randomized controlled trials*), większość dowodów ma poziom wiarygodności C. Nie oznacza to jednak, że nie dokonano odpowiednio rygorystycznej oceny testów diagnostycznych.

W niniejszych wytycznych postanowiono skoncentrować się na diagnostyce i leczeniu HF, a nie na jej zapobieganiu. Ryzyko wystąpienia HF można zmniejszyć poprzez redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego oraz leczenie wielu chorób układu krążenia (CVD, *cardiovascu-*

lar disease), w tym zwłaszcza nadciśnienia tętniczego, cukrzyca, choroby wieńcowej, zawału serca (MI, *myocardial infarction*), migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) oraz bezobjawowej dysfunkcji skurczowej lewej komory (LV, *left ventricular*), co zostało omówione w wielu innych wytycznych ESC oraz w rozdziale 9.1 obecnych wytycznych [2–7].

Niniejsze wytyczne są efektem współpracy Grupy Roboczej (obejmującej dwóch przedstawicieli pacjentów), recenzentów oraz CPG. W związku z tym odzwierciedlają one opinię ogółu/większości ekspertów, z którymi konsultowano się w toku prac nad wytycznymi.

2.1. Co nowego w wytycznych?

Oprócz zaleceń wymienionych niżej, w poniższej tabeli przedstawiono niektóre nowe koncepcje w porównaniu z wersją z 2016 roku.

Nowe koncepcje

Zmiana nazwy „niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową” na „niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową” (HFmrEF)
Nowy, uproszczony algorytm leczenia HFrEF
Wprowadzenie algorytmu leczenia HFrEF w zależności od fenotypu
Zmodyfikowana klasyfikacja ostrej HF
Uaktualnione leczenie większości niesercowo-naczyniowych chorób współistniejących, w tym cukrzyca, hiperkalemia, niedoboru żelaza i nowotworów
Nowe informacje na temat kardiomiopatii, w tym rola badań genetycznych i nowe metody leczenia
Wprowadzenie głównych wskaźników jakości opieki

Skróty: HF, niewydolność serca; HFmrEF, niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową

Nowe zalecenia

Zalecenia	Klasa
Zalecenia dotyczące diagnostyki HF	
Cewnikowanie prawego serca należy rozważyć u pacjentów, u których HF uważa się za wynikającą z zaciśniętego zapalenia osierdzia, kardiomiopatii restrykcyjnej, wrodzonych wad serca, a także w stanach związanych z dużą pojemnością minutową serca	IIa
Cewnikowanie prawego serca można rozważyć u wybranych pacjentów z HFpEF w celu potwierdzenia rozpoznania	IIb
Zalecenia dotyczące leczenia przewlekłej HF	
HFrEF	
Dapagliflozyna lub empagliflozyna są zalecane u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu	I
Weriguat można rozważyć u pacjentów w II–IV klasie według NYHA, u których nastąpiło pogorszenie HF pomimo leczenia za pomocą ACEI (lub ARNI), beta-adrenolityku i MRA, w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu HF	IIb
HFmrEF	
ACEI można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu	IIb
ARB można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu	IIb
Beta-adrenolityk można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu	IIb
MRA można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu	IIb

Połączenie sakubitrylu i walsartanu można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu	IIb
HFpEF	
U pacjentów z HFpEF zaleca się przesiewową diagnostykę i leczenie przyczyn HF, zarówno sercowo-naczyniowych, jak i innych chorób współistniejących (zob. odpowiednie rozdziały niniejszego dokumentu)	I
Prewencja i monitorowanie	
Zaleca się strategie samoleczenia (aktywnego udziału pacjentów w leczeniu) w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu	I
Programy domowe i/lub ambulatoryjne poprawiają wyniki leczenia i są zalecane w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu	I
Należy rozważyć szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom w celu zapobiegania hospitalizacjom z powodu HF	IIa
Program nadzorowanej rehabilitacji kardiologicznej opartej na wysiłku fizycznym należy rozważać u pacjentów z bardziej nasiloną chorobą, zespołem kruchości lub chorobami współistniejącymi	IIa
Nieinwazyjne domowe telemonitorowanie można rozważyć u pacjentów z HF w celu zmniejszenia ryzyka ponownych hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i z powodu HF oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych	IIb
Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca	
Pacjenci, u których rozważa się długoterminowe MCS, muszą charakteryzować się dobrym poziomem współpracy, umiejętnościami obsługiwanego urządzenia oraz wsparciem psychospołecznym	I
Przeszczepienie serca jest zalecane u pacjentów z zaawansowaną HF oporną na farmakoterapię/leczenie za pomocą wszczepialnych urządzeń, u których nie ma bezwzględnych przeciwwskazań	I
Ciągle podawanie leków inotropowych i/lub naczynioskurczowych można rozważyć u pacjentów z małą pojemnością minutową i cechami hipoperfuzji narządów jako leczenie pomostowe do czasu zastosowania MCS lub przeszczepienia serca	IIb
Zalecenia dotyczące postępowania po hospitalizacji z powodu HF	
Zaleca się, aby u pacjentów hospitalizowanych z powodu HF dokonywać uważnej oceny w celu wykluczenia utrzymywania się objawów zastoiny przed wypisem, a także optymalizacji doustnego leczenia	I
Zaleca się, aby przed wypisem zastosować doustne leczenie o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie	I
Zaleca się wczesną wizytę kontrolną po 1–2 tygodniach od wypisu w celu oceny objawów zastoiny, tolerancji leków oraz rozpoczęcia podawania i/lub zwiększenia dawek leków o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie	I
Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z HF i migotaniem przedsionków	
Długoterminowe stosowanie doustnego leku przeciwkrzepliwego należy rozważyć w celu zapobiegania udarom mózgu u pacjentów z AF i 1 pkt. w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc u mężczyzn lub 2 pkt. w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc u kobiet	IIa
Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z HF i przewlekłym zespołem wieńcowym	
CABG należy rozważyć jako strategię rewaskularyzacji pierwszego wyboru u pacjentów kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego, zwłaszcza jeżeli występuje u nich cukrzyca lub choroba wielonaczyniowa	IIa
U kandydatów do LVAD wymagających rewaskularyzacji wieńcowej należy unikać CABG, jeżeli jest to możliwe	IIa
Rewaskularyzację wieńcową można rozważyć w celu poprawy rokowania u pacjentów z HFrEF, CCS i anatomii zmian w tętnicach wieńcowych nadającą się do rewaskularyzacji po dokładnym rozważeniu indywidualnego stosunku ryzyka do korzyści, w tym anatomii zmian w tętnicach wieńcowych (tj. proksymalne >90% zwężenie dużego naczynia, zwężenie pnia LTW lub proksymalne zwężenie GPZ), chorób współistniejących, oczekiwanej długości życia oraz oczekiwań pacjenta	IIb
PCI można rozważyć jako leczenie alternatywne w stosunku do CABG na podstawie oceny dokonanej przez Kardiologię z uwzględnieniem anatomii zmian w tętnicach wieńcowych, chorób współistniejących i ryzyka chirurgicznego	IIb

→

Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z HF i wadami zastawkowymi serca	
Interwencja na zastawce aortalnej, TAVI lub SAVR jest zalecana u pacjentów z HF i ciężką wysokogradentową stenozą aortalną w celu zmniejszenia umieralności i objawów	I
Zaleca się, aby wyboru między TAVI a SAVR dokonywała Kardio-grupa w zależności od preferencji danego pacjenta oraz jego charakterystyki, w tym wieku, ryzyka chirurgicznego oraz aspektów klinicznych, anatomicznych i proceduralnych, rozważając ryzyko i korzyści związane z każdym ze sposobów leczenia	I
Przeszkorną naprawę zastawki mitralnej sposobem „brzeg do brzegu” należy rozważyć u starannie dobranych pacjentów z wtórną niedomykalnością mitralną, niekwalifikujących się do operacji i niewymagających rewaskularyzacji wieńcowej, którzy są objawowi pomimo optymalnego leczenia zachowawczego i spełniają kryteria pozwalające oczekiwać zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu HF	IIa
Przeszkorną naprawę zastawki mitralnej sposobem „brzeg do brzegu” można rozważyć w celu zmniejszenia objawów u starannie dobranych pacjentów z wtórną niedomykalnością mitralną, niekwalifikujących się do operacji i niewymagających rewaskularyzacji wieńcowej, którzy są wysoce objawowi pomimo optymalnego leczenia zachowawczego i nie spełniają kryteriów pozwalających oczekiwać zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu HF	IIb
Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z HF i cukrzycą	
Inhibitory SGLT2 (kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna, ertugliflozyna, sotagliflozyna) są zalecane u pacjentów z cukrzycą typu 2 z grupy ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych w celu zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu HF, poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, schyłkowej dysfunkcji nerek i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych	I
Inhibitory SGLT2 (dapagliflozyna, empagliflozyna i sotagliflozyna) są zalecane u pacjentów z cukrzycą typu 2 i HFrEF w celu zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu HF i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych	I
Saksagliptyna, lek z grupy inhibitorów DPP-4, nie jest zalecany u pacjentów z HF	III
Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z HF i niedoborem żelaza	
Zaleca się, aby u wszystkich pacjentów z HF dokonywać okresowo przesiewowej oceny w kierunku niedokrwistości i niedoboru żelaza, obejmującej analizę morfologii krwi obwodowej, stężenia ferrytyny w surowicy oraz wysycenia transferyny	I
Dożylną suplementację żelaza za pomocą kompleksu żelaza i karboksymaltozy należy rozważyć u objawowych pacjentów z HF, którzy byli niedawno hospitalizowani z powodu zaostrzenia HF, z LVEF <50% i niedoborem żelaza, zdefiniowanym jako stężenie ferrytyny w surowicy <100 ng/ml lub stężenie ferrytyny w surowicy 100–299 ng/ml przy wysyceniu transferyny <20%, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF	IIa
Leczenie niedokrwistości w HF za pomocą leków stymulujących erytropoezę nie jest zalecane, jeżeli nie ma innych wskazań do tego leczenia	III
Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z HF i nowotworem	
Zaleca się, aby u pacjentów z nowotworami z grupy zwiększonego ryzyka kardiotoxyczności, zdefiniowanej jako uprzednio występująca choroba układu krążenia lub jej czynniki ryzyka, bądź wcześniejsza kardiotoxyczność lub uprzednia ekspozycja na leki kardiotoxyczne, dokonywana była ocena układu krążenia przed planowanym leczeniem przeciwnowotworowym, najlepiej przez kardiologa z doświadczeniem/zainteresowaniem w dziedzinie kardiologii	I
Leczenie za pomocą ACEI i beta-adrenolityku (najlepiej karwedilolu) należy rozważyć u pacjentów z nowotworem, u których podczas chemioterapii antracyklinami rozwija się dysfunkcja skurczowa LV, zdefiniowana jako zmniejszenie LVEF o $\geq 10\%$ lub do <50%	IIa
Ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego przed leczeniem należy rozważyć u wszystkich pacjentów z nowotworami, u których planuje się terapię przeciwnowotworową związaną z potencjalnym wywołaniem HF	IIa
Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z HF i amyloidozą	
Tafamidis jest zalecany u pacjentów z kardiomiopatią spowodowaną dziedziczną amyloidozą transtyretynową potwierdzoną w badaniach genetycznych oraz objawami w I lub II klasie według NYHA w celu zmniejszenia objawów, częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz umieralności	I

Tafamidis jest zalecany u pacjentów z wtTTR-CA i objawami w I lub II klasie według NYHA w celu zmniejszenia objawów, częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz umieralności

Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; AF, migotanie przedsionków; ARB, antagonist receptoru angiotensynowego; ARNI, antagonist receptoru angiotensynowego i inhibitor neprylizyny; CABG, pomostowanie tętnic wieńcowych; CCS, przewlekły zespół wieńcowy; CHA₂DS₂-VASc, skala obejmująca zastoinową niewydolność serca lub dysfunkcję lewej komory, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (2 pkt.), cukrzycę, udar mózgu (2 pkt.), chorobę naczyń, wiek 65–74 lata oraz płeć żeńską; DPP-4, dipeptydylopeptydaza typu 4; GPZ, gałąź przednia zstępująca; HF, niewydolność serca; HFmrEF, niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; LTW, lewa tętnica wieńcowa; LV, lewa komora; LVAD, urządzenie wspomagające pracę lewej komory; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MCS, mechaniczne wspomaganie krążenia; MRA, antagonist receptoru mineralokortykoidowego; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; PCI, przeszłona interwencja wieńcowa; SAVR, chirurgiczna wymiana zastawki aortalnej; SGLT2, kotransporter sodowo-glukozowy typu 2; TAVI, przeczewnikowa implantacja zastawki aortalnej; wtTTR-CA, transtyretynowa amyloidoza serca typu dzikiego

3. DEFINICJA, EPIDEMIOLOGIA I ROKOWANIE

3.1. Definicja niewydolności serca

Niewydolność serca nie jest pojedynczym rozpoznaniem patologicznym, ale zespołem klinicznym manifestującym się kilkoma głównymi objawami podmiotowymi (np. duszność, obrzęki kostek i męczliwość), którym mogą towarzyszyć objawy przedmiotowe (np. objawy podwyższonego ciśnienia w żyłach szyjnych, trzeszczenia nad płucami i obrzęki obwodowe). Zespół ten jest spowodowany zaburzeniami budowy i/lub czynności serca, które są przyczyną zwiększonego ciśnienia wewnątrzsercowego i/lub niewystarczającego rzutu serca w spoczynku i/lub podczas wysiłku.

Określenie etiologii dysfunkcji serca leżącej u podłoża HF ma zasadnicze znaczenie w diagnostyce, ponieważ określone patologie mogą determinować późniejsze leczenie. Niewydolność serca wynika najczęściej z dysfunkcji mięśnia sercowego, która może być skurczowa i/lub rozkurczowa. Przyczyną HF lub czynnikiem mającym udział w HF mogą być również nieprawidłowości w obrębie zastawek, osierdza i wsierdza, a także zaburzenia rytmu i przewodzenia.

3.2. Terminologia

3.2.1. Niewydolność serca z zachowaną, łagodnie obniżoną lub obniżoną frakcją wyrzutową

Niewydolność serca dzieli się tradycyjnie na odrębne fenotypy w zależności od zmierzonej frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) (tab. 3). Uzasadnieniem dla tego są pierwsze RCT, w których wykazano znaczną poprawę rokowania u pacjentów z HF i LVEF $\leq 40\%$. Niewydolność serca obejmuje jednak cały zakres LVEF, która jest zmienną o rozkładzie normalnym, a echokardiograficzna ocena LVEF charakteryzuje się znaczną zmiennością. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne postanowiło wprowadzić następującą klasyfikację HF (tab. 3):

- Obniżoną LVEF definiuje się jako wartości $\leq 40\%$, tj. istotne pogorszenie czynności skurczowej LV. Stan ten określa się jako HFrEF;

Zmiany zaleceń

2021	Klasa	2016	Klasa
Zalecenia dotyczące diagnostyki HF			
Inwazyjną koronarografię można rozważyć u pacjentów z HFrEF i pośrednim lub dużym prawdopodobieństwem CAD przed testem oraz cechami niedokrwienia w nieinwazyjnych badaniach obciążeniowych	IIb	Inwazyjna koronarografia powinna być rozważona u pacjentów z HF i pośrednim lub wysokim prawdopodobieństwem CAD oraz obecnością niedokrwienia w nieinwazyjnych badaniach obciążeniowych (rozważanych jako potencjalni kandydaci do rewaskularyzacji) w celu ustalenia diagnozy CAD i stopnia jej nasilenia	IIa
CTCA należy rozważyć u pacjentów z małym lub pośrednim prawdopodobieństwem CAD przed testem lub w przypadku niejednoznacznych wyników nieinwazyjnych badań obciążeniowych w celu wykluczenia zwiężeń w tętnicach wieńcowych	IIa	CT naczyń wieńcowych może być rozważona u pacjentów z HF i niskim lub pośrednim prawdopodobieństwem CAD oraz w przypadku niejednoznacznych wyników nieinwazyjnych badań obciążeniowych w celu wykluczenia obecności zwiężeń w tętnicach wieńcowych	IIb
Cewnikowanie prawego serca można rozważyć u pacjentów z prawdopodobnym nadciśnieniem płucnym na podstawie badania echokardiograficznego w celu potwierdzenia rozpoznania i oceny odwracalności nadciśnienia płucnego przed korekcją wady zastawkowej/strukturalnej choroby serca	IIb	Cewnikowanie prawego serca i tętnicy płucnej należy rozważyć u pacjentów z podejrzeniem nadciśnienia płucnego na podstawie badania echokardiograficznego w celu jego ewentualnego potwierdzenia i określenia jego odwracalności przed korekcją wady zastawkowej lub nieprawidłowości strukturalnych	IIa
Zalecenia dotyczące leczenia za pomocą wszczepialnych urządzeń w HFrEF			
ICD należy rozważyć w celu zmniejszenia ryzyka nagłego zgonu i umieralności ogólnej u pacjentów z objawową HF (II–III klasa wg NYHA) o etiologii innej niż niedokrwienne oraz LVEF \leq 35% pomimo \geq 3 miesięcy optymalnego leczenia zachowawczego, jeżeli można oczekiwać przeżycia dłuższego niż jeden rok w dobrym stanie czynnościowym	IIa	ICD są zalecane w celu zmniejszenia ryzyka nagłego zgonu i śmiertelności całkowitej u pacjentów z objawową HF (II–III klasa wg NYHA) oraz LVEF \leq 35% mimo przynajmniej 3-miesięcznej optymalnej farmakoterapii, u których przewiduje się ponad roczny okres przeżycia w dobrym stanie oraz występuje kardiomiopatia rozstrzeniowa	I
CRT należy rozważyć u objawowych pacjentów z HF, rytmem zatokowym, zespołami QRS o czasie trwania 130–149 ms i morfologii LBBB oraz LVEF \leq 35% pomimo optymalnego leczenia zachowawczego w celu uzyskania poprawy objawów oraz zmniejszenia chorobowości i umieralności	IIa	CRT jest zalecana u objawowych pacjentów z HF, rytmem zatokowym, szerokością QRS 130–149 ms i morfologią LBBB oraz z LVEF \leq 35% mimo optymalnego leczenia zachowawczego w celu poprawy w zakresie objawów oraz zmniejszenia chorobowości i śmiertelności	I
U pacjentów z LVEF \leq 35%, u których po implantacji konwencjonalnego stymulatora lub ICD, doszło później do pogorszenia HF pomimo optymalnego leczenia zachowawczego, oraz u których stwierdza się istotny odsetek stymulacji RV, należy rozważyć rozbudowę układu do CRT	IIa	U pacjentów z HFrEF, u których wszczepiono klasyczny stymulator lub ICD i doszło do pogorszenia objawów HF mimo optymalnego leczenia zachowawczego z wysokim odsetkiem stymulacji prawokomorowej, można rozważyć rozbudowę układu do CRT; nie dotyczy to chorych ze stabilną postacią HF	IIb
Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z ostrą HF			
Połączenie diuretyku pętlowego z tiazydowym należy rozważyć u pacjentów z opornymi przewodnieniem, którzy nie odpowiadają na zwiększanie dawki diuretyku pętlowego	IIa	Można rozważyć połączenie pętlowych leków moczopędnych albo z lekami tiazydowymi, albo ze spironolaktonem u pacjentów z opornymi obrzękami lub z brakiem odpowiedniego zmniejszenia objawów	IIb
U pacjentów z AHF i SBP $>$ 110 mm Hg można rozważyć leki rozszerzające naczynia podawane dożylnie jako początkowe leczenie w celu zmniejszenia objawów i zastoju	IIb	Należy rozważyć dożylnie podawane leki rozszerzające naczynia jako terapię pierwszego rzutu u pacjentów z AHF i towarzyszącym wysokim ciśnieniem tętniczym w celu poprawy w zakresie objawów i zmniejszenia zastoju	IIa
Nie zaleca się rutynowego stosowania opioidów, z wyjątkiem wybranych pacjentów z ciężkim/niepoddającym się leczeniu bólem lub łękiem	III	Można rozważyć ostrożne zastosowanie leków opioidowych w celu zmniejszenia duszności i lęku u pacjentów z ciężką dusznością; mogą jednak wystąpić nudności i zmniejszenie czynności oddechowej	IIb
Krótkoterminowe MCS należy rozważyć u pacjentów we wstrząsie kardiogennym jako BTR, BTD lub BTB. Dalsze wskazania obejmują leczenie przyczyny wstrząsu kardiogennego lub do czasu długoterminowego MCS lub przeszczepienia serca	IIa	Można rozważyć krótkoterminowe mechaniczne wspomaganie krążenia we wstrząsie kardiogennym opornym na terapię w zależności od wieku pacjenta, chorób współistniejących i stanu neurologicznego	IIb
Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z HF i migotaniem przedsionków			
NOAC są zalecane jako preferowane w stosunku do VKA u pacjentów z HF, z wyjątkiem pacjentów z umiarkowaną lub ciężką stenozą mitralną lub mechaniczną protezą zastawkową	I	U pacjentów z HF i niezastawkowym AF ze wskazaniami do leczenia przeciwzakrzepowego na podstawie skali CHA ₂ DS ₂ -VASc należy rozważyć zastosowanie raczej NOAC niż warfaryny, ponieważ terapia NOAC wiąże się z mniejszym ryzykiem udaru, krwawienia wewnątrzczaszkowego i zgonu, co bilansuje zwiększone ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego	IIa
Beta-adrenolityki należy rozważyć w celu krótko- i długoterminowej kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z HF i AF	IIa	U pacjentów w I–III klasie według NYHA terapia beta-adrenolitykiem, zazwyczaj podawanym doustnie, jest bezpieczna i dlatego jest zalecana jako leczenie pierwszego rzutu w celu kontroli częstości rytmu komór, przy założeniu, że pacjent pozostaje w normowolemii	I
Ablację przezcewnikową należy rozważyć w celu prewencji lub leczenia AF, jeżeli istnieje wyraźny związek między napadowym lub przetrwałym AF a nasileniem objawów HF, które utrzymują się pomimo leczenia zachowawczego	IIa	Można rozważyć ablację łącząca przedsionkowo-komorowego w celu kontroli częstości serca i zmniejszenia objawów u pacjentów nieodpowiadających lub nietolerujących intensywnej farmakologicznej kontroli rytmu bądź częstości rytmu, biorąc pod uwagę to, że pacjenci pozostaną zależni od stymulatora	IIb

→

Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z HF i przewlekłym zespołem wieńcowym		
Rewaskularyzację wieńcową należy rozważyć w celu zmniejszenia objawów dławicy (lub ekwiwalentu dławicy) utrzymujących się pomimo optymalnego leczenia zachowawczego, w tym stosowania leków przeciwdławicowych, u pacjentów z HFrEF, CCS i anatomią zmian w tętnicach wieńcowych nadającą się do rewaskularyzacji	Ila	Rewaskularyzacja jest zalecana, jeśli objawy dławicowe nie ustępują mimo farmakoterapii
Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z HF i cukrzycą		
Inhibitory SGLT2 (kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna, ertugliflozyna, sotagliflozyna) są zalecane u pacjentów z cukrzycą typu 2 z grupy ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych w celu zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu HF, poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, schyłkowej dysfunkcji nerek i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych	I	Należy rozważyć leczenie empagliflozyną pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu zapobiegania lub opóźniania wystąpienia HF i przedłużania życia

Skróty: AF, migotanie przedsionków; AHF, ostra niewydolność serca; BTB, leczenie pomostowe do czasu zastosowania innego leczenia pomostowego; BTD, leczenie pomostowe do czasu decyzji; BTR, leczenie pomostowe do czasu poprawy; CAD, choroba wieńcowa; CCS, przewlekły zespół wieńcowy; CHA₂DS₂-VASc, skala obejmująca zastoinową niewydolność serca lub dysfunkcję lewej komory, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (2 pkt.), cukrzycę, udar mózgu (2 pkt.), chorobę naczyń, wiek 65–74 lata oraz płeć żeńską; CRT, terapia resynchronizująca; CT, tomografia komputerowa; CTCA, angiotomografia komputerowa tętnic wieńcowych; HF, niewydolność serca; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; ICD, wszczepialny kardiowerter-defibrylator; LBBB, blok lewej odnogi pęczka Hisa; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MCS, mechaniczne wspomaganie krążenia; NOAC, doustny lek przeciwkrzepliwym niebędący antagonistą witaminy K; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; RV, prawa komora; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze; SGLT2, kotransporter sodowo-glukozowy typu 2; VKA, antagonisty witaminy K

- U pacjentów z LVEF od 41% do 49% czynność skurczowa LV jest łagodnie obniżona. Retrospektywne analizy danych z RCT dotyczących HFrEF lub HF z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*), które obejmowały również pacjentów z frakcją wyrzutową w przedziale 40%–50%, wskazują, że tacy pacjenci mogą odnosić korzyść z podobnego leczenia jak pacjenci z LVEF $\leq 40\%$ [8–13]. Przemawia to za przemianowaniem tego stanu z „niewydolności serca z pośrednią frakcją wyrzutową” na „niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową” (HFmrEF, *heart failure with mildly reduced ejection fraction*) [14];
- U pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi HF, u których stwierdza się nieprawidłowości strukturalne i/lub czynnościowe w sercu oraz/lub zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych, ale LVEF wynosi $\geq 50\%$, występuje HFpEF.

Rozpoznawanie HFrEF, HFmrEF i HFpEF omówiono bardziej szczegółowo w odpowiednich częściach niniejszych wytycznych (odpowiednio rozdz. 5, 7 i 8). Te definicje są zgodne z niedawnym opracowaniem, w którym zaproponowano uniwersalną definicję HF (*Universal Definition of Heart Failure*) [15].

U pacjentów z patologią poza układem krążenia, np. niedokrwistością, chorobą płuc, nerek, tarczycy lub

wątroby, mogą występować objawy podmiotowe i przedmiotowe bardzo podobne jak w HF, ale ze względu na niewystępowanie dysfunkcji serca stany te nie spełniają kryteriów HF. Te patologie mogą jednak towarzyszyć HF i nasilać zespół kliniczny HF.

3.2.2. Dysfunkcja prawej komory

Niewydolność serca może być również wynikiem dysfunkcji prawej komory (RV, *right ventricular*). Mechanika i czynność RV ulegają zmianom w warunkach przeciążenia ciśnieniowego lub objętościowego [16]. Mimo iż główną przyczyną przewlekłej niewydolności RV jest nadciśnienie płucne wywołane dysfunkcją LV, możliwe są również inne przyczyny dysfunkcji RV (np. MI, arytmogenna kardiomiopatia RV [ARVC, *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*] lub wada zastawkowa) [17]. Rozpoznanie stawia się na podstawie ilościowej oceny globalnej czynności RV, najczęściej za pomocą echokardiografii, wykorzystując co najmniej jeden z następujących parametrów: procentową zmianę pola powierzchni prawej komory (FAC, *fractional area change*), amplitudę skurczowego ruchu pierścienia trójdzielnego (TAPSE, *tricuspid annular plane systolic excursion*) lub prędkość skurczową (S') ruchu pierścienia trójdzielnego w tkankowej echokardiografii dopplerowskiej. Rozpoznanie i leczenie dysfunkcji RV omówiono szczegó-

Tabela 3. Definicja niewydolności serca z obniżoną, łagodnie obniżoną i zachowaną frakcją wyrzutową

Typ HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Kryteria	1	2	3
	Objawy podmiotowe \pm przedmiotowe ^a	Objawy podmiotowe \pm przedmiotowe ^a	Objawy podmiotowe \pm przedmiotowe ^a
	2	LVEF $\leq 40\%$	LVEF 41%–49% ^b
	3	—	—
			Objektywne cechy nieprawidłowości strukturalnych i/lub czynnościowych w sercu odpowiadające obecności dysfunkcji rozkurczowej LV/zwiększonemu ciśnieniu napełniania LV, w tym zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych ^c

^aObjawy przedmiotowe mogą nie występować we wczesnych stadiach HF (zwłaszcza w HFpEF) oraz u optymalnie leczonych pacjentów; ^brozpoznanie HFmrEF jest bardziej prawdopodobne, jeżeli stwierdza się inne cechy strukturalnej choroby serca (np. powiększenie lewego przedsionka, przerost LV lub echokardiograficzne wskaźniki upośledzonego napełniania LV); ^cim większa liczba nieprawidłowości, tym większe prawdopodobieństwo HFpEF

Skróty: HF, niewydolność serca; HFmrEF, niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; LV, lewa komora; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory

Tabela 4. Klasyfikacja czynnościowa Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego na podstawie nasilenia objawów oraz aktywności fizycznej

Klasa I	Bez ograniczenia aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje nadmiernej duszności, zmęczenia ani kołatania serca.
Klasa II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w spoczynku, natomiast zwykła aktywność fizyczna powoduje nadmierną duszność, zmęczenie lub kołatanie serca.
Klasa III	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w spoczynku, natomiast mniejsza niż przeciętna aktywność fizyczna powoduje nadmierną duszność, zmęczenie lub kołatanie serca.
Klasa IV	Niemożliwość wykonywania jakiegokolwiek aktywności fizycznej bez wystąpienia dyskomfortu. Objawy podmiotowe serca mogą występować w spoczynku. Po podjęciu jakiegokolwiek aktywności fizycznej uczucie dyskomfortu ulega zwiększeniu.

łowo w niedawnym stanowisku Asocjacji Niewydolności Serca (HFA, *Heart Failure Association*) [18].

3.2.3. Inne terminy używane często do opisywania niewydolności serca

Wyróżnia się zwykle dwie postacie kliniczne HF: przewlekłą niewydolność serca (CHF, *chronic heart failure*) oraz ostrą niewydolność serca (AHF, *acute heart failure*). Pojęcie CHF opisuje pacjentów, u których niewydolność serca rozpoznano już wcześniej lub objawy rozwijały się stopniowo. Jeżeli dojdzie do nasilenia CHF, nagle lub powoli, taki incydent można opisać jako „zdekompensowaną” HF. Może ona wymagać hospitalizacji lub dożylnego leczenia diuretycznego w warunkach ambulatoryjnych. Niewydolność serca może również mieć bardziej ostry charakter. Oba te stany omówiono w rozdziale dotyczącym AHF (rozdz. 11).

U niektórych osób z HF możliwe jest całkowite ustąpienie tego stanu (np. w przypadku kardiomiopatii indukowanej przez alkohol, wirusowego zapalenia mięśnia sercowego, kardiomiopatii takotsubo, kardiomiopatii okołoporodowej [PPCM, *peripartum cardiomyopathy*] lub kardiomiopatii tachyarytmicznej. U innych pacjentów z dysfunkcją skurczową LV po zastosowaniu farmakoterapii i leczenia za pomocą wszczepialnych urządzeń może nastąpić znaczna poprawa lub nawet całkowita normalizacja czynności skurczowej LV.

3.2.4. Terminologia dotycząca oceny nasilenia objawów niewydolności serca

Najprostsza terminologia wykorzystywana do opisywania ciężkości HF to klasyfikacja czynnościowa Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*) (tab. 4). Uwzględnia ona jednak wyłącznie objawy, a dostępnych jest wiele innych, lepszych wskaźników rokowania w HF [19]. Co szczególnie ważne, nawet u pacjentów z mało nasilonymi objawami ryzyko hospitalizacji i zgonu może być wciąż duże [20]. Przewidywanie rokowania jest szczególnie ważne w zaawansowanej HF, ponieważ ułatwia dobór pacjentów do transplantacji serca

i leczenia za pomocą wszczepialnych urządzeń. Kwestie te zostały szczegółowo omówione w rozdziale dotyczącym zaawansowanej HF (rozdz. 10).

3.3. Epidemiologia i historia naturalna niewydolności serca

3.3.1. Zapadalność i częstość występowania

W krajach rozwiniętych skorygowana względem wieku zapadalność na HF może się zmniejszać, co zapewne odzwierciedla lepsze leczenie CVD, ale z powodu starzenia się populacji łączna zapadalność ulega zwiększeniu [21–24]. Obecnie zapadalność na HF w Europie wynosi mniej więcej 3/1000 osobolat (uwzględniając wszystkie grupy wiekowe) lub mniej więcej 5/1000 osobolat u osób dorosłych [25, 26]. Wydaje się, że częstość występowania HF u osób dorosłych wynosi 1%–2% [21, 27–31]. Ponieważ w badaniach uwzględnia się zwykle tylko rozpoznane przypadki, rzeczywista częstość występowania jest prawdopodobnie większa [32]. Częstość występowania HF zwiększa się z wiekiem, od około 1% wśród osób w wieku <55 lat do >10% wśród osób w wieku 70 lub więcej lat [33–36]. Zasadniczo uważa się, głównie na podstawie badań obejmujących hospitalizowanych pacjentów, że wśród osób z HF u mniej więcej 50% występuje HFrEF, a u pozostałych 50% HFpEF/HFmrEF [32, 35, 37, 38]. W rejestrze ESC (*ESC Long-Term Registry*) w warunkach ambulatoryjnych stwierdzono, że u 60% pacjentów występowała HFrEF, u 24% HFmrEF, a u 16% HFpEF [39]. Kobiety stanowią nieco ponad połowę pacjentów z HF [21, 40, 41].

3.3.2. Etiologia niewydolności serca

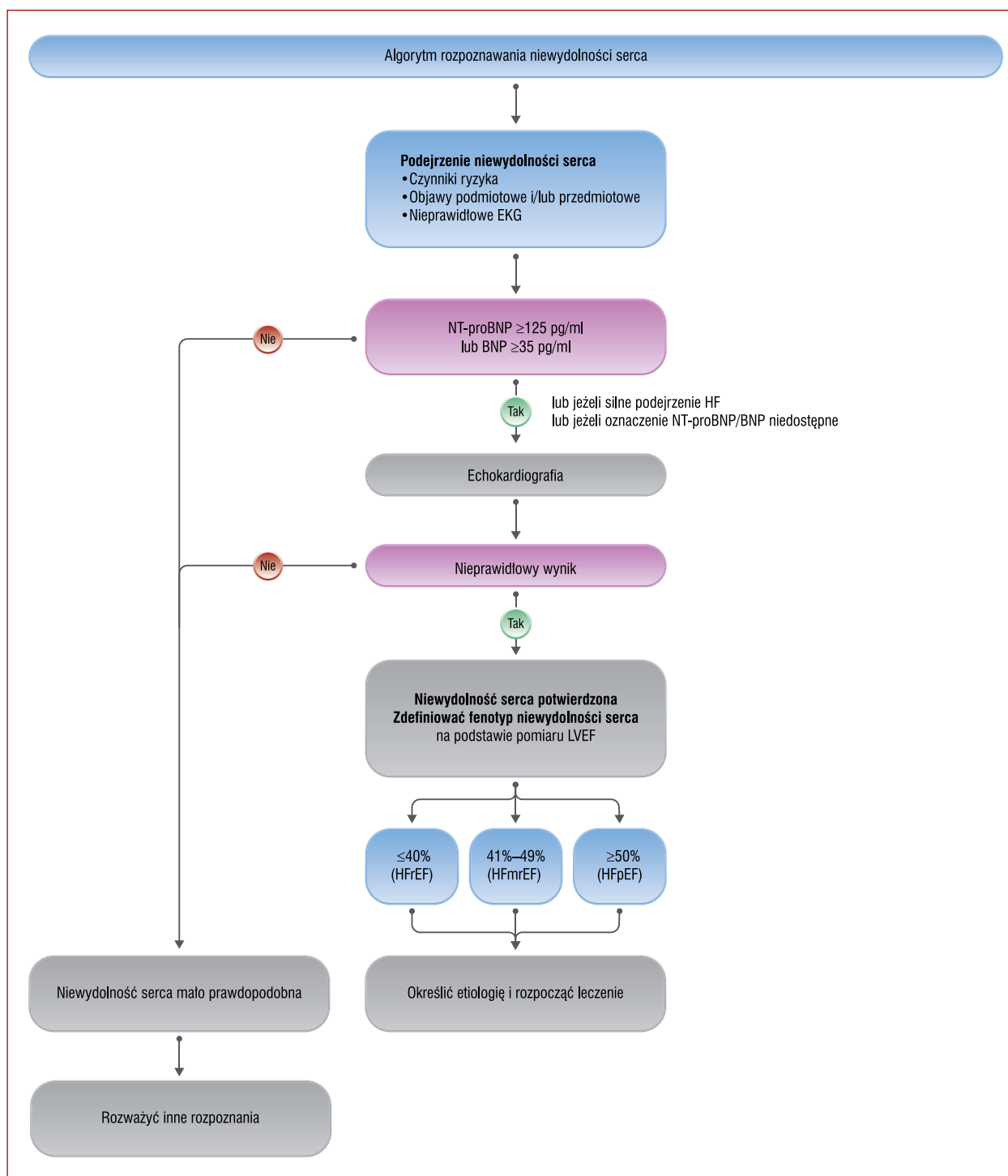
Najczęstsze przyczyny HF (oraz niektóre kluczowe badania dodatkowe) przedstawiono w tabeli 5. Etiologia HF jest zróżnicowana w zależności od czynników geograficznych. W krajach zachodnich i innych krajach rozwiniętych głównymi przyczynami są choroba wieńcowa (CAD) i nadciśnienie tętnicze [27].

Niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową przypomina HFrEF pod względem przeważającej etiologii niedokrwiennej, ponieważ CAD leży u podłoża HFmrEF z większą częstością w porównaniu z pacjentami z HFpEF [38, 42, 43].

3.3.3. Historia naturalna i rokowanie

Rokowanie u pacjentów z HF uległo znacznej poprawie od czasu opublikowania przed kilkoma dekadami wyników pierwszych prób klinicznych dotyczących leczenia HF. Jednakże rokowanie w HF w dalszym ciągu jest złe, a jakość życia (QOL, *quality of life*) pacjentów także jest niska. Poprawa rokowania jest ograniczona do pacjentów z HFrEF.

Umieralność w badaniach obserwacyjnych jest większa niż w próbach klinicznych [44]. W kohorcie rejestru Olmsted w Stanach Zjednoczonych (USA, *United States of America*) umieralność w rocznej i 5-letniej obserwacji po rozpoznaniu u pacjentów z wszystkimi typami HF wynosiła w latach



Rycina 1. Algorytm rozpoznawania niewydolności serca

Nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym omówiono dokładniej w poszczególnych rozdziałach dotyczących HFrEF (rozdz. 5), HFmrEF (rozdz. 7) oraz HFpEF (rozdz. 8)

Skróty: BNP, peptyd natriuretyczny typu B; EKG, elektrokardiogram; HFmrEF, niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

2000–2010 odpowiednio 20% i 53% [45]. W badaniu, w którym dokonano łącznej analizy kohort z badań *Framingham Heart Study* i *Cardiovascular Health Study*, stwierdzono, że umieralność w ciągu 5 lat od rozpoznania wynosiła 67% [46]. Przeżywalność wśród kobiet jest lepsza niż wśród

mężczyzn, mimo iż u kobiet rzadziej stosuje się leczenie oparte na dowodach z badań naukowych [47].

Ogólne rokowanie w HFmrEF jest lepsze niż w HFrEF [39]. Należy zauważyć, że pacjenci z czasem często przechodzą z pierwszej do drugiej grupy ze względu na zmniejszenie

Tabela 5. Przyczyny niewydolności serca, częste postacie kliniczne i ukierunkowane badania dodatkowe

Przyczyny	Przykładowe postacie kliniczne	Ukierunkowane badania dodatkowe
Choroba wieńcowa	Zawał serca Dławica lub ekwiwalent dławicy Zaburzenia rytmu serca	Inwazyjna koronarografia Angio-CT tętnic wieńcowych Obrazowanie obciążeniowe (echokardiografia, medycyna nuklearna, CMR)
Nadciśnienie tętnicze	Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową Nadciśnienie złośliwe/ostry obrzęk płuc	24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie BP Metoksykatecholaminy w osoczu, obrazowanie tętnic nerkowych Renina i aldosteron
Wady zastawkowe	Pierwotne, na przykład stenoz aortalna Wtórne, na przykład czynnościowa niedomykalność Wrodzone	Echokardiografia — przezprzelykowa/obciążeniowa
Zaburzenia rytmu serca	Tachyarytmie przedsionkowe Tachyarytmie komorowe	Ambulatoryjne monitorowanie EKG Badanie elektrofizjologiczne, jeżeli wskazane
Kardiomiopatie	Wszystkie Rozstrzeniowa Przerostowa Restrykcyjna ARVC Okołoporodowa Takotsubo Toksyny: alkohol, kokaina, żelazo, miedź	CMR, badania genetyczne Cewnikowanie prawej i lewej połowy serca CMR, angiografia Oznaczenia pierwiastków śladowych, badania toksykologiczne, badania czynności wątroby, GGTP
Wady wrodzone serca	Skorygowane/naprawione przełożenie wielkich pni tętniczych Wady przeciekowe Tetralogia Fallota po operacji naprawczej Anomalia Ebsteina	CMR
Zakażenia	Wirusowe zapalenie mięśnia sercowego Choroba Chagasa HIV Borelioza	CMR, EMB Badania serologiczne
Uszkodzenie polekowe	Antracykliny Trastuzumab Inhibitory VEGF Inhibitory punktów kontrolnych Inhibitory proteasomu Inhibitory szlaku REF + MEK	
Choroby naciekowe	Amyloidoza Sarkoidoza Nowotwory złośliwe	Elektroforeza białek surowicy, oznaczenie wolnych łańcuchów lekkich (immunoglobulin) w surowicy, białko Bence-Jonesa, scyntygrafia kości, CMR, CT-PET, EMB ACE w surowicy, CMR, PET z FDG, CT klatki piersiowej, EMB CMR, EMB
Choroby spichrzeniowe	Hemochromatoza Choroba Fabry'ego Glikogenozy	Badania gospodarki żelazowej, badania genetyczne, CMR (obrazowanie T2*-zależne), EMB α-galaktozydaza A, badania genetyczne, CMR (mapowanie T1)
Choroby wsierdzia i mięśnia sercowego	Radioterapia Włóknienie endomiokardialne/eozynofilowe zapalenie wsierdzia (zapalenie wsierdzia Loefflera) Rakowiak	CMR EMB Dobowe wydalanie 5-HIAA z moczem
Choroby osierdzia	Zwapnienia Choroby naciekowe	CT klatki piersiowej, CMR, prawo- i/lub lewostronne cewnikowanie
Choroby metaboliczne	Choroby gruczołów wydzielania wewnętrznego Zaburzenia odżywiania (niedobory tiaminy, witaminy B1 i seleny) Choroby autoimmunologiczne	Badania czynności tarczycy, metoksykatecholaminy w osoczu, renina i aldosteron, kortyzol Poszczególne składniki odżywcze w osoczu ANA, ANCA, diagnostyka reumatologiczna
Choroby nerwowo-mięśniowe	Ataksja Friedreicha Dystrofia mięśniowa	Badania przewodnictwa nerwów, EMG, badania genetyczne CK, EMG, badania genetyczne

Skróty: 5-HIAA, kwas 5-hydroksyindoloocetowy; ACE, enzym konwertujący angiotensynę; ANA, przeciwciała przeciwjądrowe; ANCA, przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów; ARVC, arytmogenna kardiomiopatia prawej komory; BP, ciśnienie tętnicze; CK, kinaza kreatynowa; CMR, rezonans magnetyczny serca; CT, tomografia komputerowa; EKG, elektrokardiogram; EMB, biopsja endomiokardialna; EMG, elektromiografia; FDG, fluorodeoksyglukoza; GGTP, gamma glutamylotranspeptydaza; HIV, ludzki wirus niedoboru odporności; PET, pozytonowa tomografia emisyjna; VEGF, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

szanie frakcji wyrzutowej, a u pacjentów, u których nastąpi progresja od HFmrEF do HFrEF, rokowanie jest gorsze niż u pacjentów, u których frakcja wyrzutowa jest stabilna lub przechodzi do wyższej kategorii [48–52].

Zasadniczo uważa się, że przeżywalność w HFpEF jest większa niż HFrEF, ale większość badań obserwacyjnych wskazuje, że ta różnica jest niewielka [45, 46]. Natomiast w dużej metaanalizie MAGGIC stwierdzono, że skorygo-

wane ryzyko zgonu u pacjentów z HFpEF było znacznie mniejsze niż u pacjentów z HFrEF [53].

Badania przeprowadzone w kilku krajach wykazały, że w latach 1980–2000 nastąpiła znaczna poprawa przeżywalności pacjentów z HF [41, 54–57]. Od tamtego czasu ten korzystny trend mógł jednak ulec zahamowaniu [45].

Po rozpoznaniu HF pacjenci są hospitalizowani przeciętnie raz w roku [54]. W latach 2000–2010 średnia częstość hospitalizacji w kohorcie Olmsted wynosiła 1,3 na osobę na rok. Co ciekawe, większość (63%) hospitalizacji następowała z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe [45]. Badania przeprowadzone w kilku krajach europejskich i Stanach Zjednoczonych wykazały, że częstość hospitalizacji z powodu HF osiągnęła szczyt w latach dziewięćdziesiątych XX wieku, a potem się zmniejszyła [54, 55, 58–60]. Natomiast w niedawnym badaniu przeprowadzonym w latach 1998–2017 w Wielkiej Brytanii, w którym oceniano nowe przypadki HF, częstość pierwszych hospitalizacji skorygowana względem wieku zwiększyła się o 28% zarówno dla hospitalizacji z wszystkich przyczyn, jak i hospitalizacji z powodu HF, oraz o 42% dla hospitalizacji z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe [61]. Wzrost częstości hospitalizacji był większy wśród kobiet, co być może było związane z większą częstością występowania chorób współistniejących. Ryzyko hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z cukrzycą jest zwiększone 1,5-krotnie w porównaniu z grupą kontrolną. Silnymi wskaźnikami predykcyjnymi hospitalizacji z powodu HF są AF, większy wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), większe stężenie hemoglobiny A1c (HbA1c, *glycated haemoglobin*) oraz mały oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) [29].

Ze względu na wzrost populacji, jej starzenie się oraz zwiększającą się częstość występowania chorób współistniejących można oczekiwać, że w przyszłości bezwzględna liczba hospitalizacji z powodu HF znacznie się zwiększy, być może nawet o 50% w ciągu najbliższych 25 lat [24, 62].

4. PRZEWLEKŁA NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

4.1. Główne kroki w rozpoznawaniu przewlekłej niewydolności serca

Rozpoznanie CHF wymaga stwierdzenia obecności objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych HF oraz obiektywnych cech dysfunkcji serca (ryc. 1). Do typowych objawów należą duszność, męczliwość i obrzęki kostek (tab. 6). Objawy podmiotowe i przedmiotowe są niewystarczająco dokładne, aby można było rozpoznawać HF tylko na ich podstawie [63–66].

Rozpoznanie CHF jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z wywiadami MI, nadciśnienia tętniczego, CAD, cukrzycy, nadużywania alkoholu, przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*) lub kardiotoxycznej chemioterapii, a także u osób z kardiomiopatią lub nagłym zgonem w wywiadach rodzinnych.

W ramach oceny pacjentów z podejrzeniem CHF zaleca się następujące badania dodatkowe:

- Elektrokardiogram (EKG). Prawidłowy zapis EKG sprawa, że rozpoznanie HF jest mało prawdopodobne [63]. Badanie EKG może ujawnić takie nieprawidłowości, jak AF, załamki Q, przerost LV (LVH, *left ventricular hypertrophy*) oraz poszerzone zespoły QRS (tab. 7), które zwiększają prawdopodobieństwo rozpoznania HF, a także mogą dostarczać wskazówek terapeutycznych.
- Zaleca się oznaczenia peptydów natriuretycznych, jeżeli są one dostępne. Osoczone stężenie peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) <35 pg/ml, N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) <125 pg/ml lub środkowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu A (MR-proANP, *mid-regional pro-atrial natriuretic peptide*) <40 pmol/l [68] czyni rozpoznanie HF mało prawdopodobnym. Kwestie te zostały omówione bardziej szczegółowo w rozdziale 4.2 [69, 70].
- Zaleca się podstawowe badania laboratoryjne krwi, takie jak stężenie mocznika i elektrolitów w surowicy, morfologia krwi obwodowej oraz badania czynności wątroby i tarczycy, w celu różnicowania między HF a innymi stanami, a także uzyskania informacji prognostycznych oraz wskazówek mogących ukierunkować leczenie.
- Echokardiografia jest zalecana jako podstawowe badanie w celu oceny czynności serca. Oprócz określenia LVEF echokardiografia dostarcza również informacji na temat innych parametrów, takich jak wielkość jam serca, ekscentryczny lub koncentryczny LVH, regionalne zaburzenia czynności skurczowej (które mogą wskazywać na CAD, kardiomiopatię takotsubo lub zapalenie mięśnia sercowego), czynność RV, nadciśnienie płucne, czynność zastawek oraz wskaźniki czynności rozkurczowej [16, 71].
- Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej zaleca się w celu oceny innych potencjalnych przyczyn duszności (np. choroby płuc). Może ono również dostarczyć danych przemawiających za rozpoznaniem HF (np. zastój w krążeniu płucnym lub powiększenie serca).

Badania zalecane u wszystkich pacjentów z podejrzeniem przewlekłej niewydolności serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
BNP/NT-proBNP ^c	I	B
12-odprowadzeniowe EKG	I	C
Echokardiografia przezklatkowa	I	C
Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej	I	C
Rutynowe badania laboratoryjne krwi w celu oceny chorób współistniejących, w tym morfologia krwi obwodowej z rozmazem, mocznik i elektrolity, badania czynności tarczycy, glukoza na czczo i HbA1c, lipidogram, badania gospodarki żelazowej (wysycenie transferyny i ferrytyna)	I	C

^aKlasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych; ^cpiśmiennictwo dla tego punktu wymieniono w rozdziale 4.2

Skróty: BNP, peptyd natriuretyczny typu B; EKG, elektrokardiogram; HbA1c, hemoglobina glikowana; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

4.2. Peptydy natriuretyczne

Oznaczanie stężenia peptydów natriuretycznych w osoczu zaleca się jako początkowy test diagnostyczny u pacjentów z objawami sugerującymi HF w celu wykluczenia tego rozpoznania. Zwiększone stężenie przemawia za rozpoznaniem HF, jest przydatne w ocenie rokowania [72] oraz może ukierunkować dalszą diagnostykę kardiologiczną [73]. Należy jednak zauważyć, że istnieje wiele możliwych przyczyn zwiększonego stężenia peptydów natriuretycznych, zarówno sercowo-naczyniowych, jak i innych niż sercowo-naczyniowe, które mogą zmniejszać dokładność diagnostyczną tych oznaczeń (tab. 7). Należą do nich AF, starszy wiek oraz ostra lub przewlekła choroba nerek [74]. Odwrotnie, stężenie peptydów natriuretycznych może być nieproporcjonalnie małe u otyłych pacjentów [75].

Tabela 6. Objawy podmiotowe i przedmiotowe typowe dla niewydolności serca

Objawy podmiotowe	Objawy przedmiotowe
Typowe	Bardziej swoiste
Duszność Orthopnoe Napadowa duszność nocna Zmniejszona tolerancja wysiłku Męczliwość, znużenie, wydłużony czas odpoczynku po wysiłku Obrzęki w okolicy kostek	Zwiększone ciśnienie w żyłach szyjnych Objaw wątrobowo-szyjny Trzeci ton serca (rytm cwałowy) Przesunięcie uderzenia koniuszkowego w bok
Mniej typowe	Mniej swoiste
Kaszel nocny Świsły Uczucie pełności w jamie brzusznej Utrata apetytu Spłątanie (zwłaszcza u osób w podeszłym wieku) Depresja Kołatanie serca Zawroty głowy Omdlenie Bendopnea*	Przyrost masy ciała (>2 kg/tydzień) Utrata masy ciała (w zaawansowanej HF) Wyniszczenie Szmer nad sercem Obrzęki obwodowe (kostek, okolicy krzyżowej, moszny) Trzeszczenia nad płucami Płyn w jamie opłucnej Tachykardia Niemierny tętno Tachypnoe Oddech Cheyne'a–Stokesa Powiększenie wątroby Wodobrzusze Zimne dystalne części kończyn Skąpomocz Małe ciśnienie tętna

*Objaw zaawansowanej HF — duszność podczas pochylania się [67]
Skróty: HF, niewydolność serca

4.2.1. Zastosowanie w stanach innych niż nagłe

Wartość diagnostyczna oznaczeń peptydów natriuretycznych w połączeniu z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi oraz innymi badaniami dodatkowymi, takimi jak EKG, była oceniana w kilku badaniach w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej [68, 76–80]. Celem tych badań było wykluczenie lub potwierdzenie rozpoznania HF. Grupa Robocza wzięła pod uwagę badania odpowiedniej jakości, które w algorytmach diagnostycznych uwzględniały wartości odcięcia stężenia peptydów natriuretycznych, poniżej których prawdopodobieństwo HF było niezwykle małe. Górne granice wartości prawidłowych w stanach innych niż nagłe to 35 pg/ml dla BNP oraz 125 pg/ml dla NT-proBNP. W tych badaniach ujemna wartość predykcyjna stężenia pepty-

Tabela 7. Przyczyny zwiększonego stężenia peptydów natriuretycznych [86–88]

Sercowe	Niewydolność serca Ostry zespół wieńcowy Zatorowość płucna Zapalenie mięśnia sercowego Przerost lewej komory Kardiomiopatia przerostowa lub restrykcyjna Wady zastawkowe Wady wrodzone serca Tachyarytmie przedsionkowe i komorowe Stłuczenie serca Kardiowersja, wyładowanie ICD Zabiegi chirurgiczne na sercu Nadciśnienie płucne
Pozasercowe	Zaawansowany wiek Udar niedokrwienny Krwawienie podpajęczynówkowe Dysfunkcja nerek Dysfunkcja wątroby (głównie marskość z wodobrzuszem) Zespół paranowotworowy POChP Ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc i posocznica) Ciężkie oparzenia Niedokrwistość Ciężkie zaburzenia metaboliczne i hormonalne (np. nadczynność tarczycy, kwasica ketonowa)

Skróty: ICD, wszczepialny kardiowerter-defibrylator; POChP, przewlekła obturacyjna choroba płuc

dów natriuretycznych poniżej tych wartości progowych wynosiła od 0,94 do 0,98 [76–78]. W porównaniu z AHF w CHF dostępnych jest mniej danych dla MR-proANP. Wartość stężenia <40 pmol/l można wykorzystywać do wykluczenia HF [68].

4.3. Badania dodatkowe w celu określenia etiologii przewlekłej niewydolności serca

Badania dodatkowe zalecane w celu określenia etiologii CHF podsumowano w tabeli 5.

Echokardiografia wysiłkowa lub z obciążeniem farmakologicznym może być wykorzystywana do oceny indukowanego niedokrwienia u pacjentów, których uważa się za nadających się do rewaskularyzacji wieńcowej [81]. U pacjentów z HFpEF, wadami zastawkowymi lub niewyjaśnioną dusznością echokardiografia obciążeniowa może pomóc w ustaleniu rozpoznania [82].

Rezonans magnetyczny serca (CMR, *cardiac magnetic resonance*) z oceną późnego wzmocnienia po podaniu gadolinu (LGE, *late gadolinium enhancement*), mapowaniem T1-zależnym oraz oceną objętości pozakomórkowej pozwala na identyfikację włóknienia/blizny w mięśniu sercowym, która jest typowo umiejscowiona podwiersiowo u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (IHD, *ischemic heart disease*), w odróżnieniu od blizny w środkowej części ściany (*mid-myocardium*) typowej dla kardiomiopatii rozstrzeniowej (DCM, *dilated cardiomyopathy*). Rezonans magnetyczny serca umożliwia ponadto scharakteryzowanie mięśnia sercowego, na przykład w zapaleniu mięśnia sercowego, amyloidozie, sarkoidozie, chorobie Chagasa, chorobie Fabry'ego, niescaleniu mięśnia LV, hemochromatozie i kardiomiopatii arytmogennej [83, 84].

Zalecenia dotyczące specjalistycznych badań u wybranych pacjentów z niewydolnością serca w celu wykrycia odwracalnych/poddających się leczeniu przyczyn niewydolności serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Rezonans magnetyczny serca (CMR, cardiac magnetic resonance)		
CMR jest zalecany w celu oceny budowy i czynności mięśnia sercowego pacjentów ze słabą wizualizacją w echokardiografii	I	C
CMR jest zalecany w celu scharakteryzowania tkanki mięśnia sercowego w przypadkach podejrzenia choroby naciekowej, choroby Fabry'ego, chorób zapalnych (zapalenie mięśnia sercowego), niescalenia LV, amyloidozy, sarkoidozy lub przeładowania żelazem/hemochromatozy	I	C
CMR z oceną LGE należy rozważyć w DCM w celu różnicowania między niedokrwiennym a nie-niedokrwiennym uszkodzeniem mięśnia sercowego	IIa	C
Inwazyjna koronarografia (u pacjentów uważanych za potencjalnych kandydatów do rewaskularyzacji wieńcowej)		
Inwazyjna koronarografia jest zalecana u pacjentów z dławicą piersiową pomimo stosowania farmakoterapii lub z objawowymi komorowymi zaburzeniami rytmu serca [5]	I	B
Inwazyjną koronarografię można rozważyć u pacjentów z HFrEF i pośrednim lub dużym prawdopodobieństwem CAD przed testem oraz cechami niedokrwienia w nieinwazyjnych badaniach obciążeniowych [89]	IIb	B
Badania nieinwazyjne		
CTCA należy rozważyć u pacjentów z małym lub pośrednim prawdopodobieństwem CAD przed testem lub w przypadku niejednoznacznych wyników nieinwazyjnych badań obciążeniowych w celu wykluczenia zwężeń w tętnicach wieńcowych	IIa	C
Nieinwazyjne badanie obciążeniowe (CMR, echokardiografia obciążeniowa, SPECT, PET) można rozważyć w celu oceny niedokrwienia i żywotności mięśnia sercowego u pacjentów z CAD, których uważa się za odpowiednich kandydatów do rewaskularyzacji wieńcowej [90–93]	IIb	B
Próbę wysiłkową można rozważyć w celu wykrycia odwracalnego niedokrwienia mięśnia sercowego i oceny przyczyny duszności [94–96]	IIb	C
Spiroergometryczna próba wysiłkowa		
Spiroergometryczna próba wysiłkowa jest zalecana w ramach oceny przed przeszczepieniem serca i/lub zastosowaniem mechanicznego wspomaganie krążenia [94–96]	I	C
Spiroergometryczną próbę wysiłkową należy rozważyć w celu optymalizacji zaleceń dotyczących treningu wysiłkowego [94–96]	IIa	C
Spiroergometryczną próbę wysiłkową należy rozważyć w celu wykrycia przyczyny niewyjaśnionej duszności i/lub pogorszenia tolerancji wysiłków fizycznych [94–96]	IIa	C
Cewnikowanie prawego serca		
Cewnikowanie prawego serca jest zalecane u pacjentów z ciężką HF kwalifikowanych do przeszczepienia serca lub zastosowania mechanicznego wspomaganie krążenia	I	C
Cewnikowanie prawego serca należy rozważyć u pacjentów, u których HF uważa się za wynikającą z zaciśniętego zapalenia osierdzia, kardiomiopatii restrykcyjnej, wrodzonych wad serca, a także w stanach związanych z dużą pojemnością minutową serca	IIa	C
Cewnikowanie prawego serca należy rozważyć u pacjentów z prawdopodobnym nadciśnieniem płucnym na podstawie badania echokardiograficznego w celu potwierdzenia rozpoznania i oceny odwracalności nadciśnienia płucnego przed korekcją wady zastawkowej/strukturalnej choroby serca	IIa	C
Cewnikowanie prawego serca można rozważyć u wybranych pacjentów z HFpEF w celu potwierdzenia rozpoznania	IIb	C
Biopsja endomiokardialna (EMB, endomyocardial biopsy)		
EMB należy rozważyć u pacjentów z szybko pogarszającą się HF pomimo standardowego leczenia, jeżeli istnieje prawdopodobieństwo swoistego rozpoznania, które można potwierdzić jedynie na podstawie oceny próbek mięśnia sercowego [97, 98]	IIa	C

^aKlasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych

Skróty: CAD, choroba wieńcowa; CTCA, angiotomografia komputerowa tętnic wieńcowych; DCM, kardiomiopatia rozstrzeniowa; HF, niewydolność serca; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; LGE, późne wzmocnienie po podaniu gadolinu; LV, lewa komora; PET, pozytronowa tomografia emisyjna; SPECT, tomografia komputerowa emisji pojedynczego fotonu

Angiotomografię komputerową tętnic wieńcowych (CTCA, *computed tomography coronary angiography*) można rozważyć u pacjentów z małym lub pośrednim prawdopodobieństwem CAD przed testem, a także u pacjentów z niejednoznaczными wynikami nieinwazyjnych badań obciążeniowych w celu wykluczenia CAD [5].

Tomografię komputerową emisji pojedynczych fotonów (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) również można wykorzystywać do oceny niedokrwienia, żywotności, zapalenia lub nacieczenia mięśnia sercowego. Wykazano dużą czułość i swoistość scyntygrafii z bisfosfonianem znakowanym technetem w obrazowaniu amyloidozy transtyretynowej serca [85].

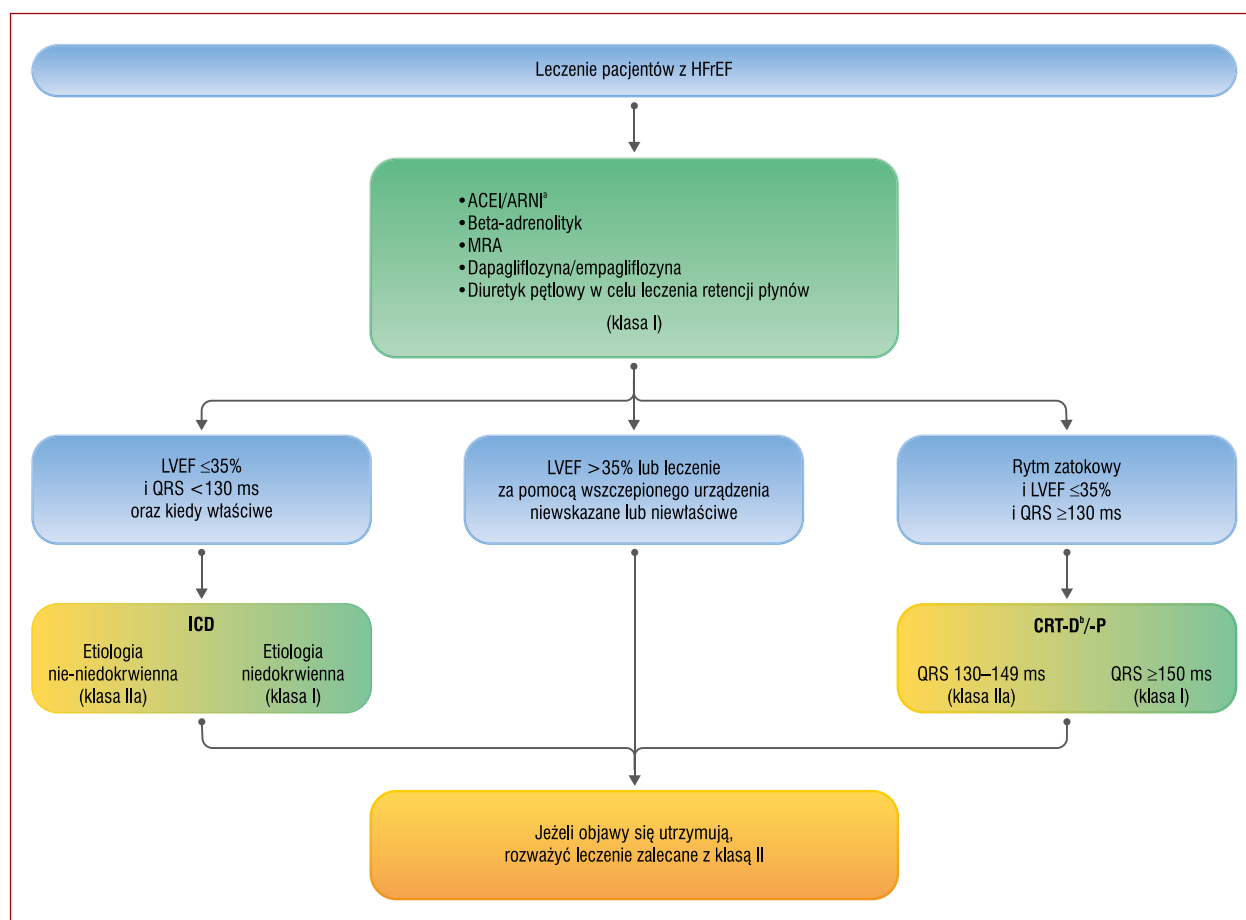
Koronarografię zaleca się u tych pacjentów z HF, u których pomimo farmakoterapii występuje dławica piersiowa lub jej ekwiwalent, w celu rozpoznania CAD i oceny jej ciężkości. Koronarografię można również rozważyć u pa-

cjentów z HFrEF i pośrednim lub dużym prawdopodobieństwem CAD, których uważa się za potencjalnie nadających się do rewaskularyzacji wieńcowej [5].

5. NIWYDOLNOŚĆ SERCA Z OBNIŻONĄ FRAKcją WYRZUTOWĄ

5.1. Rozpoznanie niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową

Rozpoznanie HFrEF wymaga stwierdzenia objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych HF oraz obniżonej frakcji wyrzutowej (LVEF $\leq 40\%$). Frakcję wyrzutową ocenia się najczęściej za pomocą echokardiografii. Szczegółowe informacje na temat standardów jakości, które powinny zostać spełnione, kiedy stwierdza się upośledzoną czynność skurczową LV w badaniu echokardiograficznym, można znaleźć w stanowisku *European Association of Car-*



Rycina 2. Algorytm terapeutyczny obejmujący leczenie klasy I u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową

*Zamiast ACEI; *jeżeli jest to właściwe

Klasa I — kolor zielony; Klasa IIa — kolor żółty

Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARNI, antagonist receptoru angiotensynowego i inhibitor neprylizyny; CRT-D, terapia resynchronizująca z funkcją defibrylacji; CRT-P, terapia resynchronizująca z funkcją stymulacji; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; ICD, wszczepialny kardiowerter-defibrylator; MRA, antagonist receptoru mineralokortykoidowego

diovascular Imaging (EACVI) [99]. Jeżeli nie ma możliwości oceny frakcji wyrzutowej za pomocą echokardiografii, można wykorzystać do tego celu CMR lub rzadko metody medycyny nuklearnej.

Algorytm rozpoznawania HFrEF przedstawiono na **rycynie 1**. Diagnostykę przyczyn HF podsumowano w **tabeli 5**.

5.2. Farmakoterapia u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową

5.2.1. Cele farmakoterapii u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową

Farmakoterapia jest podstawą leczenia HFrEF i powinna zostać zastosowana razem z metodami nefarmakologicznymi, zanim będzie się rozważać leczenie za pomocą wszczepialnych urządzeń.

Mozna wyróżnić trzy główne cele leczenia pacjentów z HFrEF: 1) zmniejszenie umieralności; 2) zapobieganie

ponownym hospitalizacjom z powodu nasilenia HF oraz 3) poprawę stanu klinicznego, wydolności fizycznej i QOL [100–102].

Główne dowody będące podstawą zaleceń sformułowanych w tym rozdziale dla pacjentów z objawową HFrEF przedstawiono w tabeli uzupełniającej 1.

Na **rycynie 2** przedstawiono algorytm strategii leczenia obejmujący leki i urządzenia, które u pacjentów z HFrEF są wskazane z klasą I w celu zmniejszenia umieralności (ogólnej bądź z przyczyn sercowo-naczyniowych). Zalecenia dla każdej z tych metod leczenia podsumowano niżej.

5.2.2. Ogólne zasady farmakoterapii niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową

Wykazano, że modulacja układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS, *renin-angiotensin-aldosterone*) oraz współczulnego układu nerwowego za pomocą inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) lub antagonisty receptoru angiotensynowego (ARB) z inhibitorem neprylizyny (ARNI,

angiotensin receptor-neprilysin inhibitor), beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA, *mineralocorticoid receptor antagonists*) zwiększa przeżywalność, zmniejsza częstość hospitalizacji z powodu HF oraz zmniejsza objawy u pacjentów z HFrEF. Leki te są podstawą farmakoterapii u pacjentów z HFrEF. Połączenie ACEI lub ARNI, beta-adrenolityku oraz MRA jest zalecane jako podstawowe leczenie u tych pacjentów, chyba że leki te są przeciwwskazane lub nie są tolerowane [103–105]. Ich dawki należy sukcesywnie zwiększać do dawek stosowanych w próbach klinicznych (lub, jeżeli nie jest to możliwe, do maksymalnych tolerowanych dawek). W wytycznych wciąż zaleca się stosowanie ARNI jako zamiennika ACEI u odpowiednich pacjentów, którzy pozostają objawowi w trakcie leczenia za pomocą ACEI, beta-adrenolityku i MRA, ale ARNI można również rozważać jako leczenie pierwszego rzutu zamiast ACEI [106, 107]. Zalecane dawki tych leków podano w tabeli 8. Antagoniści receptora angiotensynowego wciąż odgrywają rolę u pacjentów, którzy nie tolerują ACEI lub ARNI.

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2, *sodium-glucose co-transporter 2*), dapagliflozyna i empagliflozyna, dołączone do leczenia za pomocą ACEI/ARNI, beta-adrenolityku i MRA zmniejszały ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i nasilenia HF u pacjentów z HFrEF [108,109]. O ile leki te nie są przeciwwskazane lub nietolerowane, zaleca się stosowanie dapagliflozyny lub empagliflozyny u wszystkich pacjentów z HFrEF leczonych już za pomocą ACEI/ARNI, beta-adrenolityku i MRA, niezależnie od tego, czy występuje u nich cukrzyca, czy nie.

Inne leki mogą być stosowane u wybranych pacjentów z HFrEF. Omówiono je w rozdziale 5.4.

5.3. Leki zalecane u wszystkich pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową

Farmakoterapia zalecana u pacjentów z niewydolnością serca (w II–IV klasie wg NYHA) z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF ≤40%)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
ACEI jest zalecany u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [110–113]	I	A
Beta-adrenolityk jest zalecany u stabilnych pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [114–120]	I	A
MRA jest zalecany u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [121, 122]	I	A
Dapagliflozyna lub empagliflozyna są zalecane u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [108, 109]	I	A
Połączenie sakubitrylu i walsartanu jest zalecane zamiast ACEI u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [105]	I	B

^aKlasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych

Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; HF, niewydolność serca; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MRA, antagonist receptoru mineralokortykoidowego; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

Tabela 8. Dawkowanie leków modyfikujących chorobę w głównych próbach klinicznych z randomizacją u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową

	Dawka początkowa	Dawka docelowa
ACEI		
Kaptopril ^a	6,25 mg 3 × dziennie	50 mg 3 × dziennie
Enalapril	2,5 mg 2 × dziennie	10–20 mg 2 × dziennie
Lisinopril ^b	2,5–5,0 mg 1 × dziennie	20–35 mg 1 × dziennie
Ramipril	2,5 mg 2 × dziennie	5 mg 2 × dziennie
Trandolapril ^c	0,5 mg 1 × dziennie	4 mg 1 × dziennie
ARNI		
Sakubitryl/walsartan	49/51 mg 2 × dziennie ^c	97/103 mg 2 × dziennie
Beta-adrenolityki		
Bisoprolol	1,25 mg 1 × dziennie	10 mg 1 × dziennie
Karwedilol	3,125 mg 2 × dziennie	25 mg 2 × dziennie ^e
Bursztynian metoprololu (CR/XL)	12,5–25 mg 1 × dziennie	200 mg 1 × dziennie
Nebiwolol ^d	1,25 mg 1 × dziennie	10 mg 1 × dziennie
MRA		
Eplerenon	25 mg 1 × dziennie	50 mg 1 × dziennie
Spirololakton	25 mg 1 × dziennie ^f	50 mg 1 × dziennie
Inhibitor SGLT2		
Dapagliflozyna	10 mg 1 × dziennie	10 mg 1 × dziennie
Empagliflozyna	10 mg 1 × dziennie	10 mg 1 × dziennie
Inne leki		
Kandesartan	4 mg 1 × dziennie	32 mg 1 × dziennie
Losartan	50 mg 1 × dziennie	150 mg 1 × dziennie
Walsartan	40 mg 2 × dziennie	160 mg 2 × dziennie
Iwabradyna	5 mg 2 × dziennie	7,5 mg 2 × dziennie
Vericiguat	2,5 mg 1 × dziennie	10 mg 1 × dziennie
Digoksyna	62,5 µg 1 × dziennie	250 µg 1 × dziennie
Hydralazylna/diazotan izosorbidu	37,5 mg 3 × dziennie/ /20 mg 3 × dziennie	75 mg 3 × dziennie/ /40 mg 3 × dziennie

^aWskazuje ACEI, którego dawka docelowa pochodzi z prób klinicznych u pacjentów po przebyciu zawale serca; ^bwskazuje lek, którego większa dawka spowodowała zmniejszenie chorobowości/umieralności w porównaniu z mniejszą dawką tego samego leku, ale nie przeprowadzono dużej próby klinicznej z randomizacją kontrolowanej placebo i optymalna dawka jest niepewna; ^calternatywna mniejsza dawka początkowa 24/26 mg 2 × dziennie u pacjentów z objawową hipotensją w wywiadach; ^dwskazuje lek, dla którego nie wykazano zmniejszenia umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych lub umieralności ogólnej u pacjentów z niewydolnością serca (lub braku niższości w stosunku do leczenia, dla którego to wykazano); ^emaksymalna dawka 50 mg 2 × dziennie może być stosowana u pacjentów o masie ciała powyżej 85 kg; ^falternatywna dawka początkowa 12,5 mg u pacjentów, u których wskazana jest ostrożność ze względu na upośledzenie czynności nerek lub hiperkalemie

Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARNI, antagonist receptoru angiotensynowego i inhibitor neprylizyny; CR, kontrolowane uwalnianie; MRA, antagonist receptoru mineralokortykoidowego; SGLT2, kotransporter sodowo-glukozowy typu 2; XL, przedłużone uwalnianie

5.3.1. Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę były pierwszą klasą leków, dla których wykazano korzystny wpływ na umieralność i chorobowość wśród pacjentów z HFrEF [110–113]. Stwierdzono również, że ACEI zmniejszają objawy u tych pacjentów [111]. Są one zalecane u wszystkich pacjentów, chyba że są przeciwwskazane lub nie są tolerowane. Ich dawki należy sukcesywnie zwiększać do maksymalnych tolerowanych/zalecanych dawek.

Praktyczne wskazówki dotyczące stosowania ACEI przedstawiono w tabeli uzupełniającej 2.

5.3.2. Beta-adrenolityki

Wykazano, że beta-adrenolityki zmniejszają umieralność i chorobowość u pacjentów z HFrEF, kiedy stosowano je w połączeniu z ACEI i diuretykiem [114–120]. Leki te zmniejszają również objawy [123]. Uważa się zgodnie, że podawanie ACEI i beta-adrenolityków można rozpocząć jednocześnie, kiedy tylko rozpoznana zostanie objawowa HFrEF. Nie ma danych przemawiających za rozpoczęciem podawania beta-adrenolityku wcześniej niż ACEI lub odwrotnie [124]. Podawanie beta-adrenolityku należy rozpoczynać w małej dawce u klinicznie stabilnych pacjentów z prawidłową objętością wewnątrznaczyniową (wolemią), a następnie stopniowo zwiększać dawkę do maksymalnej tolerowanej. U pacjentów hospitalizowanych z powodu AHF podawanie beta-adrenolityku należy ostrożnie rozpoczynać w szpitalu po uzyskaniu stabilizacji stanu hemodynamicznego pacjenta.

W metaanalizie danych uzyskanych u poszczególnych pacjentów obejmującej wszystkie główne próby kliniczne oceniające beta-adrenolityki w HFrEF nie stwierdzono korzystnego wpływu tych leków na częstość hospitalizacji i umieralność w podgrupie pacjentów z HFrEF i AF [125]. Ponieważ jednak była to retrospektywna analiza podgrupy, a stosowanie beta-adrenolityków nie wiązało się ze wzrostem częstości ryzyka, komitet opracowujący wytyczne postanowił nie formułować oddzielnych zaleceń w zależności od rodzaju rytmu serca.

Praktyczne wskazówki dotyczące stosowania beta-adrenolityków przedstawiono w tabeli uzupełniającej 3.

5.3.3. Antagoniści receptora mineralokortykoidowego

Zaleca się stosowanie MRA (spironolaktonu lub eplerenu) w połączeniu z ACEI i beta-adrenolitykiem u wszystkich pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia umieralności oraz ryzyka hospitalizacji z powodu HF [121, 122]. Leki te zmniejszają również objawy [121]. Antagoniści receptora mineralokortykoidowego blokują receptory wiążące aldosteron oraz z różnym powinowactwem również receptory innych hormonów steroidowych (np. kortykosteroidów i androgenów). Eplerenon bardziej swoiście blokuje działanie aldosteronu i w związku z tym wywołuje mniej ginekomastii.

Należy zachować ostrożność, stosując MRA u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek, a także pacjentów ze stężeniem potasu w surowicy $>5,0$ mmol/l.

Praktyczne wskazówki dotyczące stosowania MRA przedstawiono w tabeli uzupełniającej 4.

5.3.4. Antagonista receptora angiotensyny-inhibitor neprylizyny

W badaniu PARADIGM-HF wykazano, że połączenie sakubitrylu z walsartanem, ARNI, miało przewagę nad enalaprilem pod względem zmniejszania częstości hospitalizacji z po-

wodu nasilenia HF, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów z dowolnej przyczyny u ambulatoryjnych pacjentów z HFrEF i LVEF $\leq 40\%$ (kryterium zmienione na $\leq 35\%$ w trakcie badania). Pacjenci uczestniczący w badaniu mieli zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych, eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² i tolerowali enalapril, a następnie sakubitryl z walsartanem we wstępnej fazie badania [105]. Do dodatkowych korzyści ze stosowania sakubitrylu z walsartanem należały: zmniejszenie objawów i poprawa QOL [105], zmniejszenie częstości występowania nowych przypadków cukrzycy wymagającej leczenia insuliną [126], zmniejszenie tempa spadku eGFR [127], a także mniejsza częstość występowania hiperkalemii [128]. Dodatkowo stosowanie sakubitrylu z walsartanem może pozwolić na zmniejszenie zapotrzebowania na diuretyk pętłowy [129]. W porównaniu ze stosowaniem enalaprilu, wśród pacjentów leczonych sakubitrylem z walsartanem stwierdzono większą częstość występowania objawowej hipotensji, ale pomimo wystąpienia hipotensji chorzy ci również odnieśli korzyści kliniczne z leczenia sakubitrylem z walsartanem [128, 130].

Zaleca się więc, aby zastępować ACEI lub ARB połączeniem sakubitrylu z walsartanem u ambulatoryjnych pacjentów z HFrEF, którzy pozostają objawowi pomimo optymalnego leczenia przedstawionego wyżej. W dwóch badaniach oceniano stosowanie ARNI u hospitalizowanych pacjentów, z których część nie otrzymywała uprzednio ACEI. Rozpoczynanie leczenia w takich warunkach wydaje się bezpieczne i powodowało zmniejszenie częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF o 42% w porównaniu z enalaprilem [106, 107, 131]. W związku z tym można rozważać rozpoczynanie leczenia sakubitrylem z walsartanem u pacjentów nieotrzymujących uprzednio ACEI (tj. leczenie *de novo*) (klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności danych B). Pacjenci, u których rozpoczyna się leczenie sakubitrylem z walsartanem, powinni mieć odpowiednie ciśnienie tętnicze krwi (BP, *blood pressure*) oraz eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m². W celu minimalizacji ryzyka obrzęku naczynioruchowego konieczna jest co najmniej 36-godzinna przerwa od podania ostatniej dawki ACEI.

Praktyczne wskazówki dotyczące stosowania ARNI przedstawiono w tabeli uzupełniającej 5.

5.3.5. Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2

W badaniu DAPA-HF oceniano długoterminowe efekty stosowania dapagliflozyny (inhibitor SGLT2) w porównaniu z placebo, w obu grupach w połączeniu z optymalnym leczeniem zachowawczym, analizując wpływ tego leku na chorobowość i umieralność u ambulatoryjnych pacjentów z HFrEF [108]. W próbie klinicznej uczestniczyli pacjenci w II–IV klasie NYHA z LVEF $\leq 40\%$ pomimo optymalnego leczenia zachowawczego. Pacjenci musieli również mieć zwiększone stężenie NT-proBNP w osoczu oraz eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² [108].

Leczenie dapagliflozyną spowodowało zmniejszenie częstości występowania głównego złożonego punktu końcowego, obejmującego pogorszenie HF (hospitalizacja lub wizyta w trybie pilnym prowadząca do dożylnego leczenia HF) oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, o 26%. Częstość występowania obu tych składowych głównego punktu końcowego również uległa istotnemu zmniejszeniu. Ponadto leczenie dapagliflozyną wiązało się ze zmniejszeniem umieralności ogólnej [108] i objawów HF, a także z poprawą tolerancji wysiłku fizycznego i QOL u pacjentów z objawową HFrEF [132]. Korzyści obserwowano wcześniej po rozpoczęciu podawania dapagliflozyny, a bezwzględne zmniejszenie ryzyka było duże. Obserwowano taki sam korzystny wpływ na przeżywalność u pacjentów z HFrEF z cukrzycą lub bez cukrzycy, a także w całym spektrum stężenia HbA1c [108].

W nieco późniejszym badaniu EMPEROR-Reduced stwierdzono, że leczenie empagliflozyną spowodowało zmniejszenie częstości występowania głównego złożonego punktu końcowego, obejmującego zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacje z powodu HF, o 25% u pacjentów z objawami w II–IV klasie według NYHA oraz LVEF $\leq 40\%$ pomimo optymalnego leczenia zachowawczego [109]. W tej próbie klinicznej uczestniczyli pacjenci z eGFR >20 ml/min/1,73 m², a u osób otrzymujących empagliflozynę zaobserwowano również spadek tempa zmniejszania się eGFR. Leczenie wiązało się również z poprawą QOL [133]. Mimo iż w badaniu EMPEROR-Reduced nie wykazano istotnego zmniejszenia umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych, w niedawnej metaanalizie badań DAPA-HF i EMPEROR-Reduced nie stwierdzono niejednorodności wpływu na umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych [134].

W związku z tym zaleca się dapagliflozynę lub empagliflozynę w połączeniu z optymalnym leczeniem zachowawczym obejmującym ACEI/ARNI, beta-adrenolityk i MRA u pacjentów z HFrEF niezależnie od występowania u nich cukrzycy. Diuretyczne i natriuretyczne działanie inhibitorów SGLT2 może przynosić dodatkową korzyść, zmniejszając zastój, co może pozwolić na zmniejszenie zapotrzebowania na diuretyk pętlowy [135].

U pacjentów z cukrzycą hospitalizowanych z powodu HF badano również skojarzony inhibitor SGLT1 i SGLT2, sotagliflozynę. Stosowanie tego leku prowadziło do zmniejszenia częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF [136]. Sotagliflozynę omówiono dokładniej w rozdziałach dotyczących AHF i chorób współistniejących.

Leczenie inhibitorami SGLT2 może zwiększać ryzyko nawracających zakażeń grzybiczych narządów płciowych. Niewielkie zmniejszenie eGFR po rozpoczęciu leczenia jest oczekiwane, odwracalne i nie powinno prowadzić do przedwczesnego przerywania stosowania tych leków.

Praktyczne wskazówki dotyczące stosowania inhibitorów SGLT2 dapagliflozyny i empagliflozyny przedstawiono w tabeli uzupełniającej 6.

5.4. Inne leki, których stosowanie zaleca się lub należy rozważyć u wybranych pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową

Inne leki wskazane u wybranych pacjentów z niewydolnością serca (w II–IV klasie według NYHA) z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF $\leq 40\%$)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Diuretyki pętlowe		
Diuretyki są zalecane u pacjentów z HFrEF i objawami przedmiotowymi i/lub podmiotowymi zastoi w celu zmniejszenia objawów HF, poprawy wydolności fizycznej oraz zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF [137]	I	C
ARB		
ARB ^c jest zalecany w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u objawowych pacjentów, którzy nie tolerują ACEI ani ARNI (pacjenci powinni również otrzymywać beta-adrenolityk i MRA) [138]	I	B
Inhibitor kanału I₁		
Iwabradynę należy rozważyć u objawowych pacjentów z LVEF $\leq 35\%$, rytmem zatokowym i spoczynkową czynnością serca ≥ 70 uderzeń/min pomimo stosowania beta-adrenolityku w dawce o skuteczności udokumentowanej w badaniach klinicznych (lub mniejszej dawce, która jest maksymalną tolerowaną), ACEI (lub ARNI) i MRA, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [139]	IIa	B
Iwabradynę należy rozważyć u objawowych pacjentów z LVEF $\leq 35\%$, rytmem zatokowym i spoczynkową czynnością serca ≥ 70 uderzeń/min, którzy nie tolerują beta-adrenolityku lub mają do niego przeciwwskazania, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Pacjenci powinni otrzymywać również ACEI (lub ARNI) i MRA [140]	IIa	C
Stymulator rozpuszczalnej cykloazy guanylowej		
Wericiguat można rozważyć u pacjentów w II–IV klasie według NYHA, u których nastąpiło pogorszenie HF pomimo leczenia za pomocą ACEI (lub ARNI), beta-adrenolityku i MRA, w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu HF [141]	IIb	B
Połączenie hydralazyny i dwuazotanu izosorbidu		
Połączenie hydralazyny i dwuazotanu izosorbidu należy rozważyć u pacjentów, którzy identyfikują się jako osoby rasy czarnej, z LVEF $\leq 35\%$ lub LVEF $<45\%$ w połączeniu z powiększoną lewą komorą, w III–IV klasie według NYHA pomimo leczenia za pomocą ACEI (lub ARNI), beta-adrenolityku i MRA, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [142]	IIa	B
Połączenie hydralazyny i dwuazotanu izosorbidu można rozważyć u objawowych pacjentów z HFrEF, którzy nie tolerują ACEI, ARB ani ARNI (lub leki te są u nich przeciwwskazane), w celu zmniejszenia ryzyka zgonu [143]	IIb	B
Digoksyna		
Digoksynę można rozważyć u objawowych pacjentów z HFrEF i rytmem zatokowym pomimo leczenia za pomocą ACEI (lub ARNI), beta-adrenolityku i MRA w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji (zarówno z wszystkich przyczyn, jak i z powodu HF) [144]	IIb	B

^aKlasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych; ^cARB, dla których uzyskano dowody w HFrEF, to kandesartan, losartan i walsartan. Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB, antagonist receptoru angiotensynowego; ARNI, antagonist receptoru angiotensynowego i inhibitor neprylizyny; HF, niewydolność serca; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MRA, antagonist receptoru mineralokortykoidowego; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

5.4.1. Diuretyki

Diuretyki pętłowe zaleca się w celu zmniejszenia objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych zastoju u pacjentów z HFrEF. Jakość dowodów uzyskanych dla diuretyków jest słaba, a ich wpływ na chorobowość i umieralność nie był oceniany w RCT. Należy jednak pamiętać o tym, że główne próby kliniczne leczenia modyfikującego chorobę w HFrEF przeprowadzono w grupach pacjentów, którzy w dużym odsetku byli leczeni diuretykami pętłowymi. W metaanalizie stwierdzono, że u pacjentów z HFrEF diuretyki pętłowe i tiazydowe wydawały się zmniejszać ryzyko zgonu lub pogorszenia HF w porównaniu z placebo, a w porównaniu z aktywnie leczoną grupą kontrolną diuretyki poprawiają wydolność fizyczną [137].

Diuretyki pętłowe wywołują bardziej intensywną i krócej trwającą diurezę w porównaniu z tiazydami, ale obie grupy działają synergistycznie (sekwencyjna blokada nefronu) i można je łączyć w leczeniu oporności na diuretyki. Zwiększa się jednak ryzyko działań niepożądanych i w związku z tym takie połączenia należy stosować ostrożnie. Należy zauważyć, że ARNI, MRA i SGLT2 także mogą wywierać działanie diuretyczne [129, 145].

Celem leczenia diuretycznego jest uzyskanie i utrzymanie stanu normowolemii z użyciem jak najmniejszych dawek diuretyków. U niektórych pacjentów w stanie normowolemii można zmniejszyć dawkę diuretyku lub przerwać podawanie tego leku [146]. Pacjenci powinni być szkoleni, aby samodzielnie modyfikować dawki diuretyków w zależności od nasilenia objawów podmiotowych i przedmiotowych zastoju oraz wyników codziennych pomiarów masy ciała.

Praktyczne wskazówki dotyczące stosowania diuretyków przedstawiono w tabeli uzupełniającej 7.

5.4.2. Antagoniści receptora angiotensyny II typu 1

Miejsce ARB w leczeniu HFrEF zmieniło się w ciągu ostatnich kilku lat. Leki te zaleca się obecnie u pacjentów, którzy nie tolerują ACEI lub ARNI z powodu poważnych działań niepożądanych. Kandesartan w badaniu CHARM-Alternative zmniejszał częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF u pacjentów, którzy nie otrzymywali ACEI z powodu wcześniejszej nietolerancji [138]. Walsartan stosowany w połączeniu ze zwykłym leczeniem, w tym ACEI, zmniejszał częstość hospitalizacji z powodu HF w badaniu Val-HeFT [147]. W żadnej z prób klinicznych nie stwierdzono jednak, aby ARB spowodował zmniejszenie umieralności ogólnej.

5.4.3. Inhibitor kanału I_f

Iwabradyna zwalnia czynność serca poprzez hamowanie kanałów I_f w węzle zatokowym i w związku z tym jest skuteczna jedynie u pacjentów z rytmem zatokowym. Iwabradyna spowodowała zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego obejmującego umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizację z powodu HF u pacjentów z objawową HFrEF oraz

LVEF ≤35%, z rytmem zatokowym i częstością rytmu serca ≥70 uderzeń na minutę, którzy otrzymywali leczenie oparte na dowodach z badań naukowych, w tym ACEI (lub ARB), beta-adrenolityk oraz MRA, i byli hospitalizowani z powodu HF w ciągu poprzedzających 12 miesięcy [139, 140]. Podstawą zalecenia ESC jest kryterium częstości rytmu serca ≥70 uderzeń na minutę przyjęte w badaniu SHIFT, natomiast Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) zarejestrowała iwabradynę do stosowania w Europie u pacjentów z HFrEF, LVEF ≤35%, rytmem zatokowym i spoczynkową częstością rytmu serca ≥75 uderzeń na minutę, ponieważ w retrospektywnej analizie podgrup stwierdzono, że w tej podgrupie iwabradyna wywierała korzystny wpływ na przeżywalność [148]. Zanim rozważy się zastosowanie iwabradyny, należy dokładać wszelkich starań, aby rozpocząć leczenie beta-adrenolitykiem i zwiększyć jego dawkę do dawki zalecanej w wytycznych lub maksymalnej tolerowanej.

Praktyczne wskazówki dotyczące stosowania iwabradyny przedstawiono w tabeli uzupełniającej 8.

5.4.4. Połączenie hydralazyny i diazotanu izosorbidu

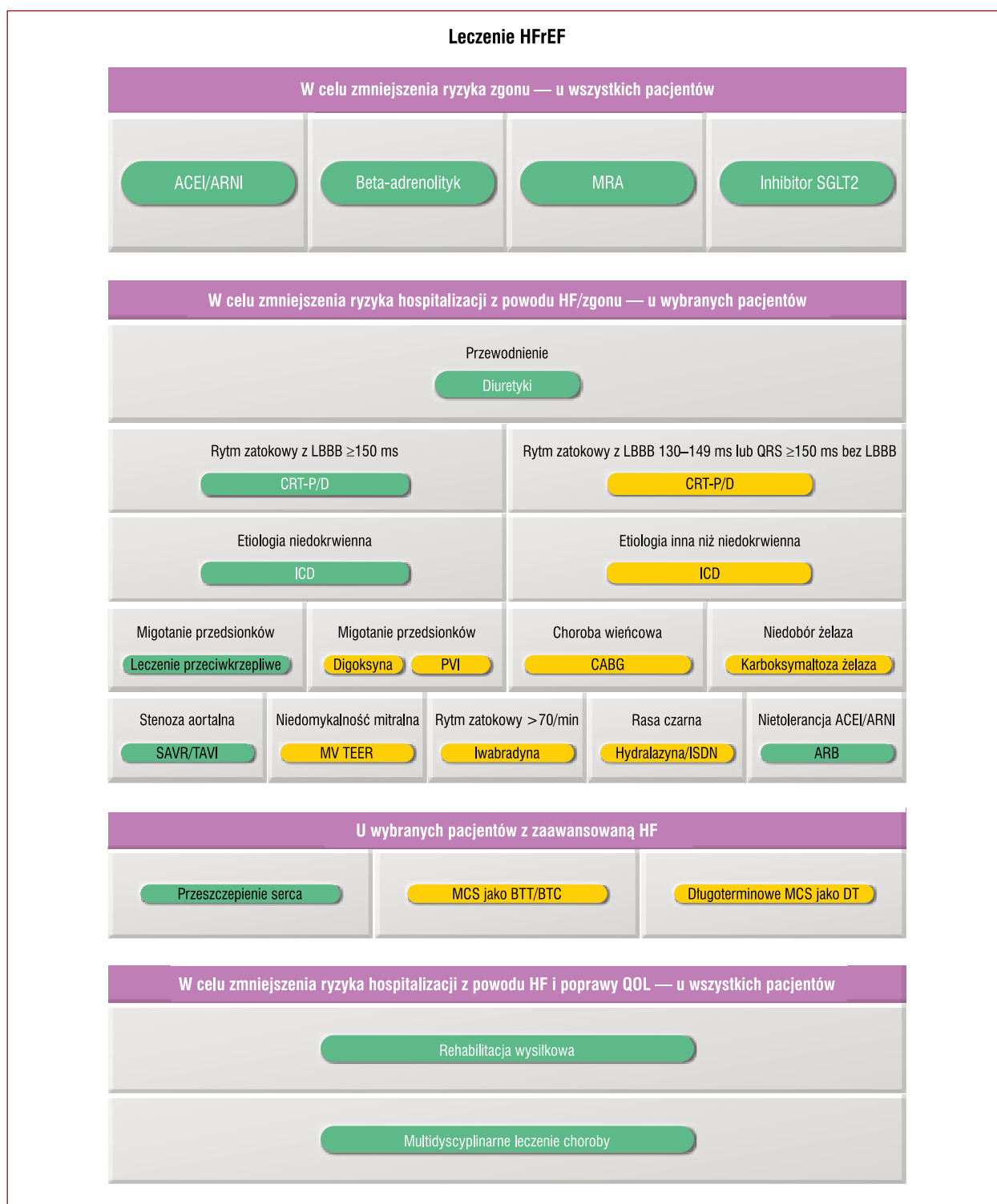
Nie ma jednoznacznych dowodów przemawiających za stosowaniem tego preparatu złożonego u wszystkich pacjentów z HFrEF. W małej RCT przeprowadzonej u pacjentów samoidentyfikujących się jako osoby rasy czarnej wykazano, że dołączenie połączenia hydralazyny i diazotanu izosorbidu do konwencjonalnego leczenia (ACEI, beta-adrenolityk i MRA) zmniejszało umieralność i liczbę hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z HFrEF w III–IV klasie według NYHA [142]. Trudno odnosić wyniki tego badania do pacjentów o innym pochodzeniu rasowym lub etnicznym.

Ponadto połączenie hydralazyny i diazotanu izosorbidu można rozważać w celu zmniejszenia umieralności u objawowych pacjentów z HFrEF, którzy nie tolerują ACEI, ARNI oraz ARB (lub u których wszystkie te leki są przeciwwskazane). To zalecenie opiera się na wynikach stosunkowo małego badania *Veterans Administration Cooperative Study*, do którego włączano jedynie objawowych pacjentów płci męskiej z HFrEF, leczonych tylko digoksyną i diuretykami [143].

5.4.5. Digoksyna

Digoksynę można rozważać u pacjentów z HFrEF i rytmem zatokowym w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji [144], chociaż nie badano efektów stosowania tego leku u pacjentów rutynowo leczonych beta-adrenolitykami. W badaniu DIG łączny wpływ digoksyny na umieralność był neutralny.

Efekty stosowania digoksyny u pacjentów z HFrEF i AF nie były oceniane w RCT. Niektóre badania wskazywały na potencjalnie większe ryzyko incydentów u pacjentów z AF otrzymujących digoksynę [149, 150], ale w innej metaanalizie wywnioskowano, na podstawie innych badań niż RCT, że digoksyna nie zwiększa umieralności u pacjentów z AF



Rycina 3. Centralna ilustracja. Strategiczno-fenotypowy przegląd leczenia niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową. Kolory oznaczają klasy zaleceń: zielony — zalecenie klasy I; żółty — zalecenie klasy IIa (definicje klas zaleceń — zob. tab. 1). Na rycinie przedstawiono metody leczenia zalecane z klasą I lub IIa. Metody leczenia zalecane z klasą IIb — zob. poszczególne tabele z zaleceniami. Skróty: ACEI, enzym konwertujący angiotensynę; ARB, antagonist receptoru angiotensynowego; ARNI, antagonist receptoru angiotensynowego i inhibitor neprylizyny; BTC, leczenie pomostowe do czasu ustania przeciwwskazań do przeszczepienia serca; BTT, leczenie pomostowe do czasu przeszczepienia serca; CABG, pomostowanie tętnic wieńcowych; CRT-D, terapia resynchronizująca z funkcją defibrylacji; CRT-P, terapia resynchronizująca z funkcją stymulacji; DT, leczenie docelowe; HF, niewydolność serca; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; ICD, wszczepialny kardiowerter-defibrylator; ISDN, diazotan izosorbidu; LBBB, blok lewej odnogi pęczka Hisa; MRA, antagonist receptoru mineralokortykoidowego; MV, zastawka mitralna; PVI, izolacja żył płucnych; QOL, jakość życia; SAVR, chirurgiczna wymiana zastawki aortalnej; SGLT2i, inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego typu 2; TAVI, przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej; TEER, przezcewnikowa naprawa zastawki sposobem „brzeg do brzegu”

i HF, wśród których w większości występowała HFrEF [151]. Wśród pacjentów z objawową HF i AF digoksyna może więc być przydatna w leczeniu pacjentów z HFrEF i AF z szybką czynnością komór, jeżeli nie można zastosować innych metod leczenia [150, 152–155].

Digoksyna charakteryzuje się wąskim oknem terapeutycznym, a więc należy oznaczać jej stężenie w surowicy, dążąc do wartości <1,2 ng/ml [156, 157]. Należy również zachowywać ostrożność podczas stosowania tego leku u kobiet, osób w podeszłym wieku lub z zespołem kruchości, hipokalemią bądź niedożywieniem. U pacjentów z upośledzoną czynnością nerek można rozważyć digitoksynę. Stosowanie digitoksyny u pacjentów z HF i rytmem zatokowym jest obecnie przedmiotem badań [158].

5.4.6. Nowe leki ocenione ostatnio w próbach klinicznych w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową

Stymulator receptora rozpuszczalnej cykazy guanylowej

W badaniu VICTORIA oceniono skuteczność i bezpieczeństwo doustnego stymulatora rozpuszczalnego receptora cykazy guanylowej, wericiguatu, u pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową i niedawną dekompenzacją CHF. Częstość występowania głównego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizację z powodu HF, była mniejsza u pacjentów otrzymujących wericiguat niż u pacjentów otrzymujących placebo [141]. Nie stwierdzono zmniejszenia umieralności ogólnej ani umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Można zatem rozważać wericiguat w połączeniu ze standardowym leczeniem HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji z powodu HF.

Aktywator miozyny sercowej

W badaniu GALACTIC-HF oceniono skuteczność i bezpieczeństwo aktywatora miozyny sercowej, omekamtiwu mekarbilu, u pacjentów z HFrEF, włączając do badania zarówno pacjentów hospitalizowanych, jak i ambulatoryjnych. Częstość występowania głównego punktu końcowego, zdefiniowanego jako pierwszy incydent HF lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, uległa zmniejszeniu o 8%. Nie stwierdzono istotnego zmniejszenia umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Lek ten nie jest obecnie zarejestrowany do stosowania w HF. Być może jednak w przyszłości będzie można rozważać jego stosowanie w połączeniu ze standardowym leczeniem HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji z powodu HF [159].

5.5. Strategiczno-fenotypowy przegląd postępowania w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową

Oprócz podstawowych leków omówionych w rozdziale 5, u wybranych pacjentów właściwe jest rozważenie innych metod leczenia. Omówiono je szczegółowo w później-

szych rozdziałach. Niektóre z głównych metod leczenia (tj. te ze wskazaniami klasy I i IIa w celu zmniejszenia umieralności/ryzyka hospitalizacji) przedstawiono na rycinie 3. Wpływ niektórych interwencji na objawy i QOL przedstawiono w tabeli uzupełniającej 9.

6. KONTROLA RYTMU SERCA W NIEWYDOLNOŚCI SERCA Z OBNIŻONĄ FRAKCJĄ WYRZUTOWĄ

W tym rozdziale przedstawiono zalecenia dotyczące stosowania wszczepialnych kardiowerterów-defibrylatorów (ICD, *implantable cardioverter-defibrillators*) i terapii resynchronizującej (CRT, *cardiac resynchronization therapy*). Inne wszczepialne urządzenia omówiono na końcu rozdziału.

6.1. Wszczepialne kardiowertery-defibrylatory

Do dużego odsetka zgonów wśród pacjentów z HF, zwłaszcza u osób z mniej nasilonymi objawami, dochodzi w sposób nagły i nieprzewidywalny. Wiele z nich może być wywołanych zaburzeniami elektrycznymi, w tym komorowymi zaburzeniami rytmu, bradykardią i asystolią, chociaż niektóre wynikają z ostrych incydentów naczyniowych. Wykazano, że metody leczenia zmniejszające lub opóźniające progresję chorób układu krążenia zmniejszają roczną częstość występowania nagłego zgonu [105, 160], ale nie leczą one pojawiających się groźnych incydentów arytmii. Wszczepialne kardiowertery-defibrylatory są skuteczne jako metoda korygowania potencjalnie śmiertelnych komorowych zaburzeń rytmu serca, a w przypadku systemów przetrwałych także zapobiegania bradykardii. Niektóre leki antyarytmiczne mogą zmniejszać częstość występowania tachyarytmii i nagłego zgonu, ale nie zmniejszają umieralności ogólnej [161], a nawet mogą ją zwiększać.

Zalecenia dotyczące wszczepialnych kardiowerterów-defibrylatorów u pacjentów z niewydolnością serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Prewencja wtórna		
ICD jest zalecany w celu zmniejszenia ryzyka nagłego zgonu i umieralności ogólnej u pacjentów po przebyciu epizodzie arytmii komorowej będącej przyczyną niestabilności hemodynamicznej, u których można oczekiwać przeżycia >1 roku w dobrym stanie czynnościowym, o ile nie było odwracalnych przyczyn arytmii lub arytmia komorowa nie wystąpiła w ciągu <48 godzin od MI [162–164]	I	A
Prewencja pierwotna		
ICD jest zalecany w celu zmniejszenia ryzyka nagłego zgonu i umieralności ogólnej u pacjentów z objawową HF (II–III klasa wg NYHA) o etiologii niedokrwienną (chyba że w ciągu poprzedzających 40 dni wystąpił MI — zob. niżej) oraz LVEF ≤35% pomimo ≥3 miesięcy optymalnego leczenia zachowawczego, jeżeli można oczekiwać przeżycia dłuższego niż jeden rok w dobrym stanie czynnościowym [161, 165]	I	A
ICD należy rozważyć w celu zmniejszenia ryzyka nagłego zgonu i umieralności ogólnej u pacjentów z objawową HF (II–III klasa wg NYHA) o etiologii innej niż niedokrwienna oraz LVEF ≤35% pomimo ≥3 miesięcy optymalnego leczenia zachowawczego, jeżeli można oczekiwać przeżycia dłuższego niż jeden rok w dobrym stanie czynnościowym [161, 166, 167]	IIa	A

→

Pacjenci powinni być dokładnie oceniani przez doświadczonego kardiologa przed wymianą urządzenia, ponieważ cele leczenia, potrzeby pacjenta oraz jego stan kliniczny mogą ulec zmianie [168–172]	Ila	B
Kamizelkę defibrylującą można rozważyć u pacjentów z HF, u których istnieje duże ryzyko nagłego zgonu sercowego, jako leczenie stosowane przez ograniczony czas lub jako leczenie pomostowe do czasu implantacji urządzenia [173–176]	Ilb	B
Implantacja ICD nie jest zalecana w ciągu 40 dni po MI, ponieważ wszczepienie urządzenia w tym okresie nie poprawia rokowania [177, 178]	III	A
ICD nie jest zalecany u pacjentów w klasie IV według NYHA z ciężkimi objawami opornymi na farmakoterapię, chyba że pacjent jest jednocześnie kandydatem do CRT, zastosowania urządzenia wspomagającego czynność komory lub przeszczepienia serca [179–183]	III	C

*Klasa zaleceń; ^apoziom wiarygodności danych
Skróty: CRT, terapia resynchronizująca; HF, niewydolność serca; ICD, wszczepialny kardiowerter-defibrylator; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MI, zawał serca; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

6.1.1. Wtórna prewencja nagłego zgonu sercowego

W porównaniu z leczeniem amiodaronem ICD zmniejszają śmiertelność po przebytych nagłym zatrzymaniu krążenia, a także u pacjentów z objawowymi utrwalonymi komorowymi zaburzeniami rytmu serca. Wszczepienie ICD jest zalecane u takich pacjentów w celu poprawy przeżywalności. Podejmując decyzję o implantacji, należy uwzględnić zdanie pacjenta, jego QOL, LVEF (poprawa przeżywalności jest niepewna, jeżeli LVEF wynosi >35%) oraz nieobecność innych chorób mogących z dużym prawdopodobieństwem doprowadzić do śmierci pacjenta w ciągu roku [162–164, 184].

6.1.2. Pierwotna prewencja nagłego zgonu sercowego

W analizie obejmującej ponad 40 tys. pacjentów z 12 kluczowych prób klinicznych leczenia HF częstość występowania nagłych zgonów sercowych zmniejszyła się o 44% w ciągu 20 lat (od połowy lat dziewięćdziesiątych XX wieku do 2015 roku) [160]. Wynika to niemal na pewno z postępów w leczeniu HF, ponieważ wiele głównych sposobów leczenia zalecanych w wytycznych, w tym beta-adrenolityki, MRA, sakubitryl z walsartanem oraz CRT z funkcją stymulacji (CRT-P, CRT pacemakers), zmniejsza ryzyko nagłego zgonu. Podczas gdy wykazano, że wyżej wspomniane metody leczenia HF zmniejszają umieralność wśród pacjentów z HFrEF, analogicznej korzyści nie wykazano dla amiodaronu [161]. Jeżeli jednak lek ten ma zostać użyty, musi być stosowany ostrożnie ze względu na istotne działania uboczne. Z kolei dronedaron [185] oraz leki antyarytmiczne klasy I, dizopiramid, enkainid i flekainid [186] nie powinny być stosowane w celu zapobiegania zaburzeniom rytmu ze względu na wzrost ryzyka zgonu zaobserwowany w badaniach klinicznych.

Mimo iż ICD zmniejsza częstość występowania nagłych zgonów arytmicznych u pacjentów z HFrEF [187], można oczekiwać, że u właściwie leczonych pacjentów dodatkowa korzyść z zastosowania ICD będzie mniejsza.

W badaniu DANISH częstość występowania nagłych zgonów wśród pacjentów z kardiomiopatią o etiologii innej niż niedokrwienna (NICM, *non-ischaemic cardiomyopathy*) była mała: nagły zgon stwierdzono tylko u 70 pacjentów spośród 1116 obserwowanych przez 5 lat [166]. Mimo iż zastosowanie ICD spowodowało niewielkie bezwzględne zmniejszenie ryzyka nagłego zgonu, nie prowadziło to do istotnego zmniejszenia łącznego ryzyka zgonu. Analiza podgrup wskazała jednak na korzyść u osób w wieku ≤70 lat [188]. W niedawnej metaanalizie badań, w których oceniano efekty stosowania ICD w NICM, wciąż stwierdzono poprawę przeżywalności, chociaż efekt ten był istotnie mniejszy po uwzględnieniu badania DANISH [167].

U pacjentów z IHD istnieje przeciętnie większe ryzyko nagłego zgonu niż u pacjentów z NICM, a więc pomimo podobnej korzyści względnej korzyść bezwzględna jest większa u pacjentów z IHD [187]. W dwóch RCT nie wykazano korzyści u pacjentów, którym ICD wszczepiono w ciągu 40 dni po MI [177, 178]. Mimo iż częstość występowania nagłych zgonów arytmicznych uległa zmniejszeniu, zostało to zrównoważone wzrostem częstości występowania zgonów innych niż arytmiczne. W związku z tym wszczepianie ICD w ramach prewencji pierwotnej jest przeciwwskazane w tym przedziale czasowym. Co więcej, wszczepienie ICD zaleca się tylko wtedy, kiedy optymalne leczenie zachowawcze prowadzone przez co najmniej 3 miesiące nie spowodowało wzrostu LVEF powyżej 35%. Optymalne leczenie zachowawcze powinno obejmować leki zalecane w leczeniu HFrEF z klasą zaleceń I, ale cytowane tutaj badania dotyczące ICD przeprowadzono przed wprowadzeniem do leczenia ARNI i inhibitorów SGLT2. Nie wiadomo, czy ICD zmniejsza umieralność u pacjentów z LVEF >35%. Obecnie prowadzone jest badanie dotyczące stosowania ICD u takich pacjentów, u których w CMR stwierdzono obecność blizny [189].

6.1.3. Kwalifikacja pacjentów do implantacji kardiowertera-defibrylatora

U pacjentów z HFrEF i czasem trwania zespołu QRS ≥130 ms można rozważać raczej CRT z funkcją defibrylacji (CRT-D, CRT with a defibrillator) niż sam ICD. Więcej informacji na ten temat można znaleźć w rozdziale poświęconym CRT (rozd. 6.2).

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką HF zmniejszenie częstości nagłych zgonów może zostać częściowo lub całkowicie zrównoważone przez wzrost częstości zgonów z powodu nasilenia HF [161]. W związku z tym leczenie za pomocą ICD nie jest zalecane u pacjentów w IV klasie według NYHA, z ciężkimi objawami opornymi na farmakoterapię, którzy nie są kandydatami do zastosowania urządzenia wspomagającego czynność komory (VAD, *ventricular assist device*) lub przeszczepienia serca. Tacy pacjenci charakteryzują się bardzo krótkim przewidywanym czasem dalszego przeżycia i prawdopodobnie nastąpi u nich zgon w mechanizmie niewydolności serca

jako pompy. Nie należy również spodziewać się istotnych korzyści z zastosowania ICD u pacjentów z poważnymi chorobami współistniejącymi, u których oczekiwana dalsza długość trwania życia z dobrą QOL nie przekracza istotnie jednego roku [179–183].

Mimo iż w badaniu DANISH nie wykazano istotnej korzyści z leczenia za pomocą ICD u pacjentów z NICM, należy pamiętać o tym, że NICM jest niejednorodnym stanem i w pewnych podgrupach (np. laminopatie, sarkoidoza) istnieje większe ryzyko nagłego zgonu, a więc uzasadnione jest dokładne rozważenie implantacji ICD. Pomocne pod tym względem mogą być narzędzia ułatwiające stratyfikację ryzyka (np. ocena rozległości blizny w CMR) [190–192].

Pacjentów należy informować o celu implantacji ICD oraz angażować ich w proces podejmowania decyzji. Pacjenci powinni również zdawać sobie sprawę z możliwych powikłań związanych z implantacją, ewentualnych implikacji dla prowadzenia pojazdów, a także ryzyka nieadekwatnych wyładowań. Należy również informować pacjentów o okolicznościach, w których defibrylator (lub komponent defibrylujący CRT-D) mógłby zostać inaktywowany (np. w terminalnej fazie choroby) lub usunięty (np. zakażenie lub poprawa czynności LV) [193]. W odpowiednim momencie należy też później przedyskutować inaktywację defibrylatora z pacjentem i jego opiekunami.

W przypadku wyczerpania baterii lub konieczności usunięcia ICD nie należy automatycznie wymieniać urządzenia, a raczej przeprowadzić proces wspólnego podejmowania decyzji [168–172]. Pacjent powinien zostać dokładnie oceniony przez doświadczonego kardiologa, ponieważ od czasu implantacji cele leczenia mogły się zmienić (ryzyko wystąpienia śmiertelnej arytmii może być mniejsze lub też ryzyko zgonu z przyczyn innych niż arytmia może być większe). Trochę kontrowersyjna pozostaje kwestia, czy u pacjentów, u których nastąpiła istotna poprawa LVEF i u których nie doszło do interwencji urządzenia przed wyczerpaniem baterii, należy ponownie wszczepiać ICD [168–172].

6.1.4. Programowanie wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora

Po wszczępieniu ICD lub CRT-D nie wykonuje się już rutynowych badań prognozy defibrylacji, ponieważ nie zwiększa to skuteczności wyładowań ani nie zmniejsza częstości występowania zgonów arytmicznych [194]. Programowanie długiego opóźnienia [195] między wykryciem arytmii a interwencją ICD w niezwykle dużym stopniu zmniejsza ryzyko zarówno nieadekwatnych wyładowań, jak i wyładowań adekwatnych, ale niepotrzebnych [194, 196, 197]. Ogólnie rzecz biorąc, w prewencji pierwotnej defibrylatory programuje się w celu minimalizacji stymulacji (np. stymulacja komorowa na żądanie w trybie VVI przy częstości rytmu serca poniżej 40 uderzeń na minutę) oraz ze strefą leczenia tachyarytmii przy częstości >200 uderzeń na minutę [194, 198]. Ostatecznie — a zwłaszcza w prewencji

wtórnej — programowanie powinno być dostosowywane do potrzeb danego pacjenta.

6.1.5. Podskórne i zewnętrzne kardiowertery-defibrylatory

Podskórne ICD (S-ICD, *subcutaneous ICD*) wydają się równie skuteczne jak konwencjonalne przezżylny ICD, a częstość występowania powikłań jest podobna. Mimo iż ryzyko nieadekwatnych wyładowań wydawało się początkowo większe, lepszy dobór pacjentów pozwolił na wykazanie, że S-ICD są pod tym względem nie gorsze niż przezżylny ICD [199–202]. Urządzenia te mogą być preferowanym wyborem u pacjentów z trudnym dostępem przezżylnym lub wymagających usunięcia ICD z powodu zakażenia. Pacjentów należy jednak dobierać ostrożnie, ponieważ S-ICD nie pozwalają na leczenie bradyarytmii (z wyjątkiem stymulacji po wyładowaniu) ani prowadzenie stymulacji przeciwczęstoskurczowej lub CRT. Oczekiwane są większe RCT dotyczące stosowania tych urządzeń oraz więcej danych na temat ich bezpieczeństwa i skuteczności w długoterminowej obserwacji.

U wybranych pacjentów z HF z grupy bardzo dużego ryzyka nagłego zgonu, którzy z jakiegoś powodu nie kwalifikują się do wszczępienia ICD, można rozważyć zastosowanie przez pewien czas zewnętrznego kardiowertera-defibrylatora (kamizelki defibrylującej), który może rozpoznawać i leczyć komorowe zaburzenia rytmu [162, 175, 176, 203]. W dużym badaniu VEST nie wykazano jednak, aby zewnętrzny kardiowerter-defibrylator zmniejszał częstość występowania zgonów arytmicznych u pacjentów z LVEF ≤35% po niedawnym MI [204].

Bardziej szczegółowe zalecenia dotyczące stosowania/wskazań do ICD można znaleźć w wytycznych ESC i *European Heart Rhythm Association* (EHRA) dotyczących leczenia tachyarytmii komorowych i nagłego zgonu sercowego [201].

6.2. Terapia resynchronizująca

Zalecenia dotyczące terapii resynchronizującej u pacjentów z niewydolnością serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
CRT jest zalecana u objawowych pacjentów z HF, rytmem zatokowym, zespolami QRS o czasie trwania ≥150 ms i morfologii LBbB oraz LVEF ≤35% pomimo optymalnego leczenia zachowawczego w celu uzyskania poprawy objawowej oraz zmniejszenia chorobowości i umieralności [205–215]	I	A
CRT raczej niż stymulacja RV jest zalecana u pacjentów z HFrEF niezależnie od klasy NYHA i szerokości zespolu QRS, u których istnieją wskazania do stymulacji komorowej z powodu wysokiego stopnia bloku AV, w celu zmniejszenia chorobowości. To zalecenie obejmuje również pacjentów z AF [216–219]	I	A
CRT należy rozważyć u objawowych pacjentów z HF, rytmem zatokowym, zespolami QRS o czasie trwania ≥150 ms i morfologii innej niż LBbB oraz LVEF ≤35% pomimo optymalnego leczenia zachowawczego w celu uzyskania poprawy objawowej oraz zmniejszenia chorobowości i umieralności [205–215]	IIa	B

→

CRT należy rozważyć u objawowych pacjentów z HF, rytmem zatokowym, zespołami QRS o czasie trwania 130–149 ms i morfologii LBBB oraz LVEF $\leq 35\%$ pomimo optymalnego leczenia zachowawczego w celu uzyskania poprawy objawowej oraz zmniejszenia chorobowości i umieralności [211, 220]

U pacjentów z LVEF $\leq 35\%$, u których wszczepiono konwencjonalny stymulator lub ICD, a później doszło do pogorszenia HF pomimo optymalnego leczenia zachowawczego, oraz u których stwierdza się istotny odsetek stymulacji RV, należy rozważyć rozbudowę układu do CRT [221]

CRT można rozważyć u objawowych pacjentów z HF, rytmem zatokowym, zespołami QRS o czasie trwania 130–149 ms i morfologii innej niż LBBB oraz LVEF $\leq 35\%$ pomimo optymalnego leczenia zachowawczego w celu uzyskania poprawy objawowej oraz zmniejszenia chorobowości i umieralności [208, 213]

CRT nie jest zalecana u pacjentów z zespołami QRS o czasie trwania < 130 ms, u których nie ma wskazań do stymulacji komorowej z powodu wysokiego stopnia bloku AV [222–224]

Ila	B
Ila	B
Ilb	B
III	A

*Klasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych

Skróty: AF, migotanie przedsionków; AV, przedsionkowo-komorowy; CRT, terapia resynchronizująca; HF, niewydolność serca; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; ICD, wszczepialny kardiowerter-defibrylator; LBBB, blok lewej odnogi pęczka Hisa; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; RV, prawa komora

U odpowiednio dobranych pacjentów CRT zmniejsza chorobowość i umieralność [211], a także poprawia czynność serca i QOL [209, 225].

Podczas gdy w badaniach CARE-HF [206, 208] i COMPANION [210] efekty CRT porównano z leczeniem zachowawczym, w większości badań dotyczących CRT porównywano CRT-D z ICD, a w kilku badaniach CRT-P z konwencjonalną stymulacją. Zapobieganie śmiertelnej bradyarytmii może być ważnym mechanizmem korzyści z wszystkich urządzeń stymulujących. W badaniu CARE-HF 25% pacjentów miało na początku obserwacji spoczynkową częstość rytmu serca ≤ 60 uderzeń na minutę [206, 208, 209]. Jeżeli zapobieganie bradykardii jest ważne, to efekty CRT powinny być większe w tych badaniach, w których nie stosowano stymulatorów w grupie kontrolnej. Z drugiej strony, w badaniu MADIT-II u 35% pacjentów, którzy zmarli, mając wszczepiony ICD, zgon nastąpił nagle, mimo iż byli oni zabezpieczeni przed zarówno brady-, jak i tachyarytmiami [226].

Do większości badań dotyczących CRT włączano pacjentów z LVEF $\leq 35\%$, chociaż w badaniach RAFT [212] i MADIT-CRT [213, 214] kryterium włączenia była LVEF $\leq 30\%$, w badaniu REVERSE [207, 215, 227] LVEF $\leq 40\%$, a w badaniu BLOCK-HF [216] LVEF $\leq 50\%$. W sumie randomizacją objęto stosunkowo niewielu pacjentów z LVEF 35%–40%, ale metaanaliza danych uzyskanych u poszczególnych pacjentów nie wskazuje na zmniejszenie efektu CRT w tej grupie [211].

Ocena odpowiedzi na CRT jest trudna. U wielu pacjentów, którzy z pozoru nie „odpowiedzieli” korzystnie pod względem objawów lub czynności LV, może w rzeczywistości dojść do zmniejszenia ryzyka zgonu. Opisano kilka parametrów pozwalających przewidywać zmniejszenie chorobowości i umieralności. Jednym z najważniejszych mechanizmów działania CRT jest odwracanie niekorzystnej przebudowy. U pacjentów z HFrEF o etiologii niedokrwiennej poprawa czynności LV jest mniejsza ze

względem na obecność blizny, która w mniejszym stopniu ulega korzystnej odwrotnej przebudowie [228]. Z kolei u kobiet prawdopodobieństwo odpowiedzi może być większe niż u mężczyzn, być może z powodu mniejszych rozmiarów ciała i serca [220, 224, 229]. Szerokość zespołu QRS pozwala przewidywać odpowiedź na CRT i stanowiła kryterium włączenia we wszystkich RCT [211], ale morfologia zespołu QRS również wiąże się z korzystną odpowiedzią na CRT. W kilku badaniach wykazano, że pacjenci z zespołami QRS o morfologii bloku lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB, *left bundle branch block*) częściej odpowiadają korzystnie na CRT, natomiast mniejsza pewność pod tym względem dotyczy pacjentów z morfologią zespołów QRS inną niż LBBB [230]. Ta ostatnia grupa była również niedostatecznie reprezentowana w dużych próbach klinicznych dotyczących CRT [206, 210, 213]. U pacjentów z zespołami QRS o morfologii LBBB szerokość QRS jest jednak często większa i obecnie trwają dyskusje, czy to czas trwania zespołu QRS, czy jego morfologia jest głównym wskaźnikiem predykcyjnym korzystnej odpowiedzi na CRT. Wyniki dwóch metaanaliz danych uzyskanych u poszczególnych pacjentów wskazują, że po uwzględnieniu czasu trwania zespołu QRS pozostaje niewiele dowodów wskazujących na to, że morfologia zespołu QRS lub etiologia choroby wpływa na skuteczność CRT pod względem zmniejszania chorobowości lub umieralności [211, 220]. Co więcej, do żadnej z przełomowych prób klinicznych nie włączano pacjentów w zależności od morfologii zespołów QRS, płci lub etiologii niedokrwiennej. Badania te nie miały również odpowiedniej mocy statystycznej dla analiz podgrup.

Badanie Echo-CRT [222, 223] oraz metaanaliza danych uzyskanych u poszczególnych pacjentów [213] wskazują na możliwą szkodliwość CRT u pacjentów z czasem trwania zespołu QRS < 130 ms i w związku z tym nie zaleca się CRT w tej grupie pacjentów.

Jeśli pacjent zakwalifikowany do wszczepienia ICD ma rytm zatokowy i LBBB, należy rozważyć CRT-D, jeżeli czas trwania zespołu QRS wynosi 130–149 ms, natomiast wszczepienie CRT-D jest zalecane, jeżeli czas trwania zespołu QRS wynosi ≥ 150 ms. Praktyka kliniczna pod tym względem różni się jednak między poszczególnymi krajami i jeżeli głównym powodem zastosowania CRT jest chęć uzyskania poprawy objawowej, lekarz może zdecydować się na CRT-P lub CRT-D w zależności od tego, co uzna za stosowne. W jedynej RCT porównującej CRT-P z CRT-D [210] nie wykazano różnicy chorobowości ani umieralności między tymi urządzeniami (ale ta próba kliniczna nie miała odpowiedniej mocy statystycznej dla wykazania takiej różnicy). Co więcej, w badaniu DANISH w grupie z NICM, w którym u 58% pacjentów zastosowano CRT, analiza podgrup nie wskazała na gorsze wyniki CRT-P w porównaniu z CRT-D [166, 167].

Jeżeli LVEF jest zmniejszona, stymulacja RV może nasilać dyssynchronię serca. Można temu zapobiegać za pomocą CRT, co może poprawić wyniki leczenia [216–218, 231]. Nie stwierdzono jednak różnicy wyników leczenia między

CRT a stymulacją RV w analizie podgrup w badaniu RAFT [212]. Ogólnie rzecz biorąc, u pacjentów z HFrEF, którzy mają wskazania do stymulacji komorowej, niezależnie od klasy NYHA, w celu zmniejszenia chorobowości zaleca się raczej CRT niż stymulację RV, chociaż nie wykazano jednoznacznie wpływu takiego postępowania na umieralność. U pacjentów z HFrEF, u których po wszczępieniu konwencjonalnego stymulatora lub ICD pomimo optymalnego leczenia zachowawczego doszło do nasilenia HF z dużym odsetkiem stymulacji RV, należy rozważyć rozbudowę układu do CRT.

Tylko w dwóch małych próbach klinicznych porównano samą farmakoterapię z CRT u pacjentów z AF, uzyskując sprzeczne wyniki. Z kilku badań wynika, że CRT ma przewagę nad konwencjonalną stymulacją RV u pacjentów poddawanych ablacji łącza przedsionkowo-komorowego (AV, *atrioventricular*) [217, 218, 231]. Migotanie przedsionków nie jest jednak wskazaniem do przeprowadzenia ablacji łącza AV u pacjentów z CRT, poza rzadkimi przypadkami, w których pomimo prób kontroli farmakologicznej utrzymuje się duża częstość rytmu komór. Analiza podgrupy pacjentów z AF z badania RAFT nie wykazała przewagi CRT-D nad ICD, ale ponad 90-procentowy odsetek stymulacji dwukomorowej osiągnęła mniej niż połowa z tych pacjentów [219]. Biorąc pod uwagę niewiele dostępnych dowodów skuteczności CRT u pacjentów z AF, można rozważyć takie leczenie u wybranych pacjentów — zwłaszcza tych z czasem trwania zespołu QRS ≥ 150 ms — ale należy wtedy zapewnić jak największy odsetek stymulacji dwukomorowej.

Badania obserwacyjne wskazują, że gdy odsetek stymulacji dwukomorowej zmniejsza się poniżej 98%, rokowanie chorych z CRT ulega pogorszeniu [218, 232]. Nie jest jasne, czy ta obserwacja odzwierciedla utratę resynchronizacji (czemu można by zapobiegać poprzez przeprogramowanie urządzenia), niewłaściwe położenie elektrody lewokomorowej czy też większą trudność stymulacji bardzo uszkodzonego mięśnia sercowego. Tej obserwacji nie potwierdzono jednak w żadnym badaniu klinicznym z randomizacją.

Wczesne badania wskazywały, że ocena dyssynchronii w badaniach obrazowych nie przyczyniała się do lepszego doboru pacjentów do CRT [233]. Z niedawnego badania wynika jednak, że dwa nowe wskaźniki dyssynchronii (*apical rocking* — kołysanie się koniuszka, czyli jego ruch prostopadły do osi długiej LV; oraz *septal flash* — „mignięcie przegrody”, czyli jej szybki ruch w lewo we wczesnej fazie skurczu) wiążą się z odpowiedzią na CRT, ale nie były one wykorzystywane jako kryteria doboru pacjentów ani oceniane w prospektywnie zaplanowanych podgrupach pacjentów w RCT [234]. U pacjentów z bardziej rozległą blizną CRT powoduje mniejszą poprawę czynności LV, ale dotyczy to każdej metody leczenia HFrEF i nie pozwala wiarygodnie przewidywać mniejszej korzyści klinicznej. Progi stymulacji są większe w obrębie blizny i o ile to możliwe, należy unikać umieszczania elektrod w takich

miejscach [235, 236]. Chociaż pacjenci z rozległą blizną z natury charakteryzują się gorszym rokowaniem, nie ma zbyt wielu dowodów wskazujących na to, że odnoszą oni mniejszą korzyść prognostyczną z CRT [211].

Rola prób optymalizacji opóźnień AV lub międzykomorowych (VV, *interventricular*) po implantacji urządzenia na podstawie kryteriów echokardiograficznych, elektrokardiograficznych lub odpowiedzi BP nie jest jasna, ale można to rozważyć u pacjentów, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na CRT [237, 238]. Inne działania, które można rozważyć w celu optymalizacji odpowiedzi na CRT, omówiono w niedawno opublikowanym artykule z praktycznymi wskazówkami [239].

Po wszczępieniu urządzenia do CRT zaleca się weryfikację leczenia diuretycznego, ponieważ konieczne może być zmniejszenie dawki diuretyku lub przerwanie jego podawania. Ponadto wszczępienie urządzenia do CRT może stworzyć możliwość dalszej optymalizacji farmakoterapii HFrEF [240].

Zalecenia dotyczące samych zabiegów wszczępienia urządzeń można znaleźć w wytycznych dotyczących stymulacji i CRT [240a].

6.3. Urządzenia w trakcie oceny przydatności

Modulację kurczliwości serca (CCM, *cardiac contractility modulation*) oceniano u pacjentów z HF w III–IV klasie według NYHA z LVEF od $\geq 25\%$ do $\leq 45\%$ i czasem trwania zespołu QRS < 130 ms, stwierdzając niewielką poprawę tolerancji wysiłków fizycznych i QOL [241, 242].

Niewielką poprawę wydolności fizycznej i QOL wykazano również w przypadku metod polegających na modyfikacji aktywności autonomicznego układu nerwowego, na przykład stymulacji odruchu z baroreceptorów [243, 244]. Obecnie nie ma jednak wystarczających dowodów, aby sformułować zalecenia dotyczące stosowania tych, a także innych wszczępialnych elektrycznych urządzeń terapeutycznych w celu zmniejszenia umieralności lub częstości hospitalizacji (zob. też rozdz. 16).

7. NIEWYDOLNOŚĆ SERCA Z ŁAGODNIE OBNIŻONĄ FRAKCJĄ WYRZUTOWĄ

7.1. Rozpoznanie niewydolności serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową

Rozpoznanie HFmrEF wymaga obecności objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych HF oraz łagodnie obniżonej EF (41%–49%). Stwierdzenie zwiększonego stężenia peptydów natriuretycznych (BNP ≥ 35 pg/ml lub NT-proBNP ≥ 125 pg/ml) oraz innych cech strukturalnej choroby serca (np. powiększenie lewego przedsionka [LA, *left atrium*], LVH lub echokardiograficzne parametry napełniania LV) powoduje, że rozpoznanie jest bardziej prawdopodobne, ale nie jest wymagane do postawienia diagnozy, jeżeli zmierzona wartość LVEF nie budzi wątpliwości.

Algorytm rozpoznawania HFmrEF przedstawiono na rycinie 1. Badania dodatkowe przydatne w diagno-

stycie przyczyn HF (niezależnie od LVEF) przedstawiono w tabeli 5.

7.2. Charakterystyka kliniczna pacjentów z niewydolnością serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową

Między różnymi kategoriami LVEF w HF obserwuje się znaczne nakładanie charakterystyki klinicznej, czynników ryzyka, charakterystyki przebudowy serca oraz rokowania. Charakterystyka pacjentów z HFmrEF jest zasadniczo bardziej zbliżona do HFrEF niż HFpEF, ponieważ są to częściej mężczyźni, osoby młodsze i częściej występuje u nich CAD (50%–60%) [38, 42, 43] natomiast rzadziej występują AF i pozasercowe choroby współistniejące (tab. uzup. 10). Natomiast umieralność wśród ambulatoryjnych pacjentów z HFmrEF jest mniejsza niż u pacjentów z HFrEF, bardziej zbliżona do grupy z HFpEF.

Kategoria HFmrEF może obejmować pacjentów, u których LVEF zwiększyła się z $\leq 40\%$ lub zmniejszyła się z $\geq 50\%$ [50].

7.3. Leczenie pacjentów z niewydolnością serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową

Podobnie jak w innych kategoriach, w celu leczenia zastoiny należy stosować diuretyki. Nie przeprowadzono większych prospektywnych RCT, które dotyczyłyby wyłącznie pacjentów HFmrEF (tab. uzup. 11). Pewne dane można uzyskać z analiz podgrup pacjentów w próbach klinicznych dotyczących HFpEF, z których w żadnej nie wykazano korzystnego wpływu badanego leczenia na główny punkt końcowy. Mimo iż obecnie nie można sformułować silnych zaleceń dotyczących poszczególnych metod leczenia, w wytycznych zamieszczono tabelę z zaleceniami w celu ułatwienia postępowania z pacjentami należącymi do tej kategorii.

Farmakoterapia do rozważenia u pacjentów z niewydolnością serca (w II–IV klasie wg NYHA) z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Diuretyki są zalecane u pacjentów z zastoiną HFmrEF w celu zmniejszenia objawów podmiotowych i przedmiotowych [137]	I	C
ACEI można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [11]	IIb	C
ARB można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [245]	IIb	C
Beta-adrenolityk można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [12, 119]	IIb	C
MRA można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [246]	IIb	C
Połączenie sakubitrylu i walsartanu można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [13, 247]	IIb	C

^aKlasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych

Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB, antagonist receptoru angiotensynowego; HF, niewydolność serca; HFmrEF, niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; MRA, antagonist receptoru mineralokortykoidowego; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

7.3.1. Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę

Nie przeprowadzono odrębnych prób klinicznych dotyczących stosowania ACEI u pacjentów z HFmrEF. Mimo iż do badania PEP-CHF przeprowadzonego u pacjentów z HFpEF włączano pacjentów z LVEF $>40\%$, nie przedstawiono wyników leczenia w zależności od LVEF [11].

U wielu pacjentów z HFmrEF występuje jednak również CAD, nadciśnienie tętnicze lub pozawałowa dysfunkcja skurczowa LV, a więc będą oni i tak otrzymywać ACEI.

Można więc rozważyć stosowanie ACEI u pacjentów z HFmrEF.

7.3.2. Antagoniści receptora angiotensyny II typu 1

Nie przeprowadzono odrębnych prób klinicznych dotyczących stosowania ARB u pacjentów z HFmrEF. W badaniu CHARM-Preserved nie wykazano istotnego zmniejszenia częstości występowania głównego punktu końcowego obejmującego zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacje z powodu HF [245]. Retrospektywna analiza wykazała jednak, że kandesartan spowodował zmniejszenie liczby pacjentów hospitalizowanych z powodu HF w podgrupie z HFmrEF (z podobnymi trendami dla umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych i umieralności ogólnej) [8]. Co więcej, w analizie dotyczącej ponownych incydentów uzyskano dane sugerujące zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu HF w całej kohorcie ocenianej w badaniu CHARM-Preserved, w tym u pacjentów z HFmrEF [248].

Podobnie jak w przypadku ACEI, wielu pacjentów z HFmrEF będzie i tak otrzymywać ARB z innych wskazań sercowo-naczyniowych. Można więc rozważyć stosowanie ARB u pacjentów z HFmrEF.

7.3.3. Beta-adrenolityki

Nie przeprowadzono odrębnych prób klinicznych dotyczących stosowania beta-adrenolityków u pacjentów z HFmrEF. W metaanalizie danych uzyskanych u poszczególnych pacjentów obejmującej główne próby kliniczne stosowania beta-adrenolityków stwierdzono podobne zmniejszenie umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych i umieralności ogólnej u pacjentów z HFrEF i HFmrEF z rytmem zatokowym [12]. W tej metaanalizie uwzględniono badanie SENIORS, w którym nebiwolol zmniejszył w całej badanej populacji częstość występowania głównego punktu końcowego obejmującego zgony z wszystkich przyczyn oraz hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych. Nie stwierdzono interakcji między LVEF (35% pacjentów miało LVEF 35%–50%) a wpływem nebiwololu na główny punkt końcowy [119, 249]. Wielu pacjentów z HFmrEF może mieć inne sercowo-naczyniowe wskazanie do stosowania beta-adrenolityku, takie jak AF lub dławica piersiowa. U pacjentów z HFmrEF można więc rozważać leczenie za pomocą beta-adrenolityków.

7.3.4. Antagoniści receptora mineralokortykoidowego

Nie przeprowadzono odrębnych prób klinicznych dotyczących stosowania MRA u pacjentów z HFmrEF. W retrospektywnej analizie danych z badania TOPCAT, przeprowadzonego u pacjentów z LVEF $\geq 45\%$ [9], stwierdzono, że spironolakton zmniejszył liczbę hospitalizacji z powodu HF wśród pacjentów z LVEF $< 55\%$. Podobny trend stwierdzono dla umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych, ale nie dla umieralności ogólnej.

U pacjentów z HFmrEF można rozważyć leczenie za pomocą MRA.

7.3.5. Antagonista receptora angiotensyny – inhibitor neprylizyny

Nie przeprowadzono odrębnych prób klinicznych dotyczących stosowania ARNI w HFmrEF. W badaniu PARAGON-HF, w którym uczestniczyli pacjenci z LVEF $\geq 45\%$, mimo iż w całej ocenianej populacji nie stwierdzono zmniejszenia częstości występowania głównego punktu końcowego, zaobserwowano istotną interakcję między LVEF a efektem leczenia. W porównaniu z walsartanem połączenie sakubitrylu i walsartanu zmniejszyło prawdopodobieństwo wystąpienia głównego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i wszystkie hospitalizacje z powodu HF, o 22% u pacjentów z LVEF $\leq 57\%$ (mediana w całej badanej populacji) [13]. Dalsze dane są dostępne z łącznej analizy badań PARADIGM-HF i PARAGON-HF, w której wykazano, że w porównaniu z innymi formami blokady RAAS połączenie sakubitrylu i walsartanu wywarło korzystny wpływ, zwłaszcza na hospitalizacje z powodu HF u pacjentów z HFmrEF [247].

U pacjentów z HFmrEF można rozważyć leczenie za pomocą ARNI.

7.3.6. Inne leki

W badaniu DIG [10] u pacjentów z HFmrEF i rytmem zatokowym stwierdzono trend w kierunku mniejszej częstości hospitalizacji z powodu HF w grupie przypisanej do podawania digoksyny, ale nie nastąpiło zmniejszenie umieralności, a nawet zaobserwowano trend w kierunku większej liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Nie ma więc wystarczających danych, aby zalecać stosowanie digoksyny.

Nie ma również wystarczających danych na temat stosowania iwabradyny w HFmrEF, aby można było wyciągnąć jakiegokolwiek wnioski dotyczące tego leku.

7.3.7. Wszczepialne urządzenia

Mimo iż analizy *post hoc* w przełomowych próbach klinicznych dotyczących CRT wskazują, że CRT może przynosić korzyści u pacjentów z LVEF $> 35\%$, próby kliniczne w celu oceny CRT w leczeniu HFmrEF zarzucono ze względu na słabą rekrutację [250]. Nie przeprowadzono większych prób klinicznych dotyczących stosowania ICD w pierwotnej prewencji komorowych zaburzeń rytmu w HFmrEF, natomiast

badania przeprowadzone ponad 20 lat temu wskazywały na brak korzyści z wszczepiania ICD we wtórnej prewencji komorowych zaburzeń rytmu w HFmrEF.

Nie ma zatem wystarczających dowodów, aby zalecać stosowanie CRT lub ICD u pacjentów z HFmrEF.

U pacjentów z HF i LVEF $\geq 40\%$ stwierdzono bezpieczeństwo implantacji urządzenia wytwarzającego przeciek międzyprzedsionkowy [w celu zmniejszenia ciśnienia w lewym przedsionku — przyp. tłum.], ale metoda ta musi jeszcze zostać oceniona w większym badaniu, zanim będzie można sformułować jakiegokolwiek zalecenia dotyczące jej stosowania w HFpEF lub HFmrEF [251].

8. NIEWYDOLNOŚĆ SERCA Z ZACHOWANĄ FRAKCJĄ WYRZUTOWĄ

8.1. Wprowadzenie

W niniejszych wytycznych uznaje się historyczne zmiany terminologii oraz brak zgodnego stanowiska w kwestii optymalnej wartości progowej LVEF definiującej grupę pacjentów z HF bez jednoznacznie obniżonej EF. Termin „zachowana LVEF” został pierwotnie zaproponowany w programie badawczym *Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity* (CHARM) w celu określenia pacjentów z LVEF ($> 40\%$), która nie jest jednoznacznie obniżona ani całkowicie prawidłowa [252]. Mimo iż w obecnych wytycznych zaliczono pacjentów z LVEF 41%–49% do kategorii HFmrEF, ich autorzy zdają sobie sprawę z tego, że będą trwały dyskusje na temat tego, co stanowi „łagodnie obniżoną” LVEF, jakie powinny być wartości progowe LVEF definiujące ten stan i czy powinny one być różne u mężczyzn i kobiet [14, 253]. *European Association of Cardiovascular Imaging* definiuje dysfunkcję skurczową jako LVEF $< 52\%$ u mężczyzn i $< 54\%$ u kobiet [16].

Rozważano, czy HF u pacjentów z większą LVEF nie należy określić mianem HF z „prawidłową” frakcją wyrzutową [14, 254]. Biorąc jednak pod uwagę znaną zmienność echokardiograficznych pomiarów LVEF, trudności z interpretacją wartości LVEF zmierzonych za pomocą różnych metod obrazowych, a także utrzymujące się kontrowersje dotyczące dokładnych wartości progowych LVEF definiujących stan „prawidłowy”, które mogą różnić się nie tylko w zależności od płci, ale również innych czynników, takich jak wiek i pochodzenie etniczne [255], w niniejszych wytycznych zachowano termin HFpEF, przyjmując dla niego wartość progową LVEF wynoszącą 50%. Należy podkreślić, że lekarze powinni zdawać sobie sprawę z tego, że w populacji ogólnej LVEF jest zmienną ciągłą o rozkładzie normalnym, a więc wartości progowe LVEF wykorzystywane w definicjach mają charakter arbitralny. Co więcej, mimo iż wartość progowa LVEF definiująca stan „prawidłowy” jest prawdopodobnie większa niż 50%, stwierdzenie bardzo wysokiej LVEF (np. powyżej 65%–70%) także powinno skłaniać do poszukiwania patologii, takiej jak amyloidoza serca lub kardiomiopatia przerostowa (HCM, *hypertrophic cardiomyopathy*), w której „supranormalna” LVEF może wynikać ze

zmniejszenia objętości końcoworozkurczowej LV (będącej wartością w mianowniku w obliczeniach LVEF) [256, 257].

8.2. Charakterystyka kliniczna pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową

Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową różni się od HFrEF i HFmrEF pod tym względem, że pacjenci z HFpEF są często starsi, jest wśród nich więcej kobiet, a AF, CKD oraz niesercowo-naczyniowe choroby współistniejące występują częściej u pacjentów z HFpEF niż z HFrEF [258].

Istnieje wiele potencjalnych przyczyn HFpEF (tab. 5). Patofizjologia danych zespołów HFpEF różni się, a więc wymagają one odmiennego leczenia. Do sygnałów wskazujących na możliwość amyloidozy serca należą: niskie prawidłowe BP u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadach, nietolerancja beta-adrenolityków lub ACEI, wywiady obustronnego zespołu cieśni nadgarstka, niska amplituda załamek w EKG oraz cechy echokardiograficzne, takie jak pogrubienie przegrody, ściany tylnej lub ściany RV, powiększenie przedsionków, niewielka ilość płynu w osierdziu lub pogrubienie zastawek (więcej informacji — zob. rozdział dotyczący kardiomiopatii [rozdz. 14.2]). Należy również wykluczyć inne stany, które mogą imitować zespół kliniczny HFpEF (np. choroby płuc, niedokrwistość, otyłość i przewlekły brak aktywności fizycznej, skutkujący niską tolerancją wysiłku). Dokładniejsze omówienie HFpEF zamieszczono w stanowisku ESC/HFA [259].

8.3. Rozpoznanie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową

Rozpoznanie HFpEF pozostaje trudne. Różne kryteria diagnostyczne zaproponowane przez towarzystwa naukowe i w próbach klinicznych [260] różnią się bardzo pod względem czułości i swoistości rozpoznawania HFpEF. Ostatnio w celu ułatwienia rozpoznawania tego stanu zaproponowano dwa algorytmy oparte na skalach (H2FPEF i HFA-PEFF) [259, 261]. Mimo iż możliwość powszechnego wykorzystywania tych skal była oceniana w różnych próbach klinicznych i kohortach o charakterze obserwacyjnym, ich sprawność diagnostyczna była zróżnicowana [262–269].

Obie skale przypisują znaczny odsetek pacjentów z podejrzeniem HFpEF do kategorii pośredniego prawdopodobieństwa, w której proponuje się dodatkowe testy diagnostyczne. A zatem, w zależności od tego, którą skalę się stosuje, różni pacjenci będą kierowani na dodatkowe badania lub przypisywani do kategorii HFpEF. Co więcej, lekarze mogą nie mieć dostępu do wszystkich specjalistycznych testów zalecanych w ramach poszczególnych algorytmów diagnostycznych. Ogranicza to możliwości szerokiego wykorzystywania tych skal w praktyce klinicznej i wskazuje na wciąż występującą niepewność rozpoznawania HFpEF [267].

W celu ułatwienia szerszego wykorzystania w praktyce klinicznej w niniejszych wytycznych zaleca się uprosz-

czony, pragmatyczny podejście bazujące na wspólnych głównych elementach wcześniejszych kryteriów diagnostycznych i kładące nacisk na najczęściej wykorzystywane parametry dostępne klinicystom. Wykazano, że niektóre z tych parametrów, w szczególności wielkość LA (wskaźnik objętości LA >32 ml/m²), prędkość fali E napływu mitralnego <90 cm/s, prędkość e' ruchu pierścienia mitralnego od strony przegrody <9 cm/s oraz wskaźnik E/e' >9 , wiążą się z podwyższoną umieralnością sercowo-naczyniową, co podkreśla ich znaczenie diagnostyczno-prognostyczne [270]. To zalecenie jest więc zgodne ze stanowiskiem ekspertów HFA i nie oznacza nowego algorytmu ani skali diagnostycznej, ale raczej uproszczone podejście. Lekarze mający dostęp do specjalistycznych badań mogą wykorzystywać pełne podejście diagnostyczne zalecane przez HFA [259].

To uproszczone podejście diagnostyczne rozpoczyna się od oceny prawdopodobieństwa choroby przed testem (zob. charakterystyka kliniczna wyżej). Rozpoznanie powinno obejmować następujące elementy:

1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe HF;
2. LVEF $\geq 50\%$ *;
3. Obiektywne cechy nieprawidłowości strukturalnych i/lub czynnościowych w sercu odpowiadające obecności dysfunkcji rozkurczowej LV/zwiększonemu ciśnieniu napełniania LV, w tym zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych (tab. 9).

*Należy podkreślić, że pacjentów z wywiadem istotnie obniżonej LVEF ($\leq 40\%$), u których później stwierdza się LVEF $\geq 50\%$, należy zaliczać do grupy „HFrEF z poprawą” (*recovered HFrEF*) lub „HF z poprawą LVEF” (*HF with improved LVEF*), a nie HFpEF. U takich pacjentów zaleca się kontynuację leczenia HFrEF [271]. Nie wiadomo, czy rozpoczęcie leczenia HF u pacjentów, u których nastąpiła poprawa LVEF, przynosi korzyści. U pacjentów z HFpEF obserwuje się na ogół stabilną LVEF [272], ale wśród pacjentów, u których w trakcie obserwacji wystąpiło kliniczne wskazanie do ponownego badania echokardiograficznego, u mniej więcej jednej trzeciej stwierdza się zmniejszenie LVEF [273].

Jeżeli występuje AF, wartość progowa wskaźnika objętości LA wynosi >40 ml/m². Do wartości progowych podczas echokardiograficznej próby wysiłkowej należą wskaźnik E/e' w momencie szczytowego obciążenia ≥ 15 lub prędkość fali zwrotnej trójdzielnej w momencie szczytowego obciążenia $>3,4$ m/s [275]. Stwierdzenie globalnego odkształcenia podłużnego LV $<16\%$ charakteryzuje się 62-procentową czułością i 56-procentową swoistością względem rozpoznania HFpEF na podstawie diagnostyki inwazyjnej [261].

To podejście diagnostyczne powinno obejmować dodatkowe potwierdzające badania w przypadkach niepewności diagnostycznej, takie jak spiroergometryczna próba wysiłkowa (w celu potwierdzenia zmniejszenia wydolności fizycznej i ułatwienia różnicowania przyczyn duszności), echokardiografia wysiłkowa oraz inwazyjne badanie hemodynamiczne [259].

Tabela 9. Obiektywne cechy nieprawidłowości strukturalnych i/lub czynnościowych w sercu bądź odchylenia w badaniach laboratoryjnych krwi odpowiadające obecności dysfunkcji rozkurczowej lewej komory/zwiększonemu ciśnieniu napełniania lewej komory [259, 261]

Parametr ^a	Wartość progowa	Uwagi
Wskaźnik masy LV Względna grubość ściany	≥95 g/m ² (kobiety), ≥115 g/m ² (mężczyźni) >0,42	Mimo iż obecność koncentrycznej przebudowy lub przerostu przemawia za HFpEF, brak przerostu LV nie wyklucza rozpoznania HFpEF
Wskaźnik objętości LA ^a	>34 ml/m ² (rytm zatokowy)	Jeżeli nie ma AF ani wady zastawkowej, powiększenie LA odzwierciedla przewlekłe zwiększone ciśnienie napełniania LV (jeżeli występuje AF, wartość progowa wynosi >40 ml/m ²)
Wskaźnik E/e' w spoczynku ^a	>9	Czułość 78%, swoistość 59% dla rozpoznania HFpEF na podstawie inwazyjnego badania wysiłkowego, chociaż podawana dokładność diagnostyczna była różna. Większa wartość progowa wynosząca 13 miała mniejszą czułość (46%), ale większą swoistość (86%) [71, 259, 274]
NT-proBNP BNP	>125 (rytm zatokowy) lub >365 (AF) pg/ml >35 (rytm zatokowy) lub >105 (AF) pg/ml	Nawet u 20% pacjentów z rozpoznaniem HFpEF na podstawie badania inwazyjnego stężenie peptydów natriuretycznych jest mniejsze od diagnostycznej wartości progowej, zwłaszcza w przypadku występowania otyłości
Szacowane ciśnienie skurczowe w PA Prędkość fali zwrotnej trójdzielnej w spoczynku ^a	>35 mm Hg >2,8 m/s	Czułość 54%, swoistość 85% dla rozpoznania HFpEF na podstawie inwazyjnego badania wysiłkowego [259, 261]

^aW tabeli wymieniono tylko często stosowane wskaźniki; rzadziej stosowane wskaźniki można znaleźć w stanowisku ekspertów ESC/HFA [259]

Uwaga: im większa liczba nieprawidłowości, tym większe prawdopodobieństwo HFpEF

Skróty: AF, migotanie przedsionków; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; E/e', stosunek prędkości fali E (wczesnego napełniania) napływu mitralnego w echokardiografii dopplerowskiej do prędkości e' (wczesnej relaksacji) mięśnia sercowego w tkankowej echokardiografii dopplerowskiej; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; LA, lewy przedsionek; LV, lewa komora; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PA, tętnica płucna

Jeżeli ocena na podstawie spoczynkowego badania echokardiograficznego i parametrów laboratoryjnych jest niejednoznaczna, zaleca się ocenę czynności rozkurczowej podczas badania obciążeniowego [259, 274]. Testem diagnostycznym ostatecznie potwierdzającym rozpoznanie HFpEF jest inwazyjne wysiłkowe badanie hemodynamiczne. Za diagnostyczne uważa się na ogół inwazyjnie zmierzone ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych (PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*) ≥15 mm Hg (w spoczynku) bądź ≥25 mm Hg (podczas wysiłku) lub ciśnienie końcoworozkurczowe w LV ≥16 mm Hg (w spoczynku) [266]. Zamiast wartości progowej PCWP podczas wysiłku niektórzy posługują się wartością PCWP indeksowaną względem pojemności minutowej jako parametrem służącym do rozpoznawania HFpEF na podstawie badania inwazyjnego [260, 276]. Ponieważ inwazyjne wysiłkowe badanie hemodynamiczne nie jest dostępne w wielu ośrodkach na świecie, a także wiąże się z ryzykiem, jego wykorzystanie jest ograniczone głównie do celów naukowych. Biorąc pod uwagę to, że w HFpEF nie ma żadnego leczenia modyfikującego chorobę, w obecnych wytycznych nie wymaga się wykonywania referencyjnego badania diagnostycznego w celu ustalenia rozpoznania u każdego pacjenta, ale kładzie się nacisk na to, że im większa liczba obiektywnych nieinwazyjnych wskaźników zwiększonego ciśnienia napełniania LV (tab. 9), tym większe prawdopodobieństwo rozpoznania HFpEF.

8.4. Leczenie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową

Dotychczas nie wykazano, aby jakiegokolwiek leczenie jednoznacznie zmniejszało umieralność i chorobowość u pacjentów z HFpEF, chociaż obserwowano poprawę w przypadku pewnych określonych fenotypów pacjentów w obrębie łącznej kategorii HFpEF. W żadnej z dużych

RCT przeprowadzonych w HFpEF nie wykazano jednak wpływu ocenianego leczenia na główny punkt końcowy. Były to badania PEP-CHF (z perindopilem) [277], CHARM-Preserved (z kandesartanem) [245], I-PRESERVE (z irbesartanem) [278], TOPCAT (ze spironolaktonem) [246], DIG-Preserved (z digoksyną) [279] oraz PARAGON-HF (z połączeniem sakubitrylu i walsartanu) [13] (szczegółowe informacje na temat tych i innych prób klinicznych — zob. tab. uzup. 12). Kandesartan i spironolakton spowodowały zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu HF, a podobny trend zaobserwowano dla połączenia sakubitrylu i walsartanu, ale ponieważ w tych próbach klinicznych uzyskano neutralne wyniki dla ich głównych punktów końcowych, wyniki można jedynie uznać za generujące nowe hipotezy. Mimo iż w badaniu SENIORS nebiwołol spowodował istotne zmniejszenie częstości występowania głównego złożonego punktu końcowego obejmującego zgony z wszystkich przyczyn i hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych, w tej próbie klinicznej LVEF wynosiła >50% tylko u 15% pacjentów [119, 249]. W próbach klinicznych, w których oceniano leczenie wpływające na szlak tlenu azotu i cyklicznego monofosforanu guanozyny, także nie wykazano poprawy wydolności fizycznej ani QOL w HFpEF, na przykład w badaniach NEAT-HFpEF [280], INDIE-HFpEF [281], VITALITY-HFpEF [282] oraz CAPACITY-HFpEF (pralicigat) [283].

Mimo iż w HFpEF nie ma dowodów korzyści ze swojego leczenia modyfikującego chorobę, ponieważ u ogromnej większości pacjentów z HFpEF u podłoża tego stanu leży nadciśnienie tętnicze i/lub CAD, wielu takich pacjentów otrzymuje ACEI/ARB, beta-adrenolityki lub MRA. W badaniu PARAGON-HF na początku obserwacji ponad 86% pacjentów otrzymywało ACEI/ARB, 80% otrzymywało beta-adrenolityk, a ponad 24% otrzymywało MRA [13].

Grupa Robocza zdaje sobie sprawę z tego, że metody leczenia HFpEF są poddawane dalszej ocenie również w okresie publikacji niniejszych wytycznych. Należy odnotować, że amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) opowiedziała się za stosowaniem połączenia sakubitrylu i walsartanu oraz spironolaktonu u pacjentów, u których LVEF jest „mniejsza niż prawidłowa”. Te stwierdzenia dotyczą zarówno kategorii HFmrEF, jak i HFpEF. W przypadku połączenia sakubitrylu i walsartanu ta decyzja była podjęta na podstawie analizy podgrup w badaniu PARAGON-HF, która wykazała zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu HF wśród pacjentów z LVEF <57%, a także metaanalizy badań PARADIGM-HF i PARAGON-HF, w której stwierdzono zmniejszenie częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF wśród osób z LVEF poniżej zakresu wartości prawidłowych [247]. Jeżeli chodzi o spironolakton, w podgrupie pacjentów włączonych do badania TOPCAT w obu Amerykach stwierdzono istotne zmniejszenie częstości występowania głównego punktu końcowego obejmującego zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacje z powodu HF, a wyniki późniejszej analizy *post hoc* w zależności od LVEF wykazały istotną poprawę efektów leczenia u pacjentów z LVEF <55% [9, 247]. Trwają próby kliniczne z inhibitorami SGLT2. Te nowe osiągnięcia mogą w przyszłości przyspieszyć zmianę definicji HFpEF oraz mieć implikacje terapeutyczne.

Ze względu na brak zaleceń dotyczących leczenia modyfikującego chorobę leczenie powinno być ukierunkowane na zmniejszanie objawów zastoiny za pomocą diuretyków. Preferowane są diuretyki pętlowe, chociaż w leczeniu nadciśnienia tętniczego przydatne mogą być tiazydy. Zmniejszenie masy ciała u otyłych pacjentów oraz zwiększenie aktywności fizycznej może spowodować dalszą poprawę objawów i wydolności fizycznej, a więc należy je rozważyć u odpowiednich pacjentów [284, 285].

Ważne jest, aby identyfikować i leczyć czynniki ryzyka, przyczyny HFpEF oraz choroby współistniejące (np. nadciśnienie tętnicze — zob. rozdz. 12.4, CAD — zob. rozdz. 12.2, amyloidozę — zob. rozdz. 14.6, AF — zob. rozdz. 12.1.1 oraz wady zastawkowe serca — zob. rozdz. 12.3). Nie ulega wątpliwości, że leczenie niektórych z tych fenotypów leżących u podłoża zespołu HFpEF prowadzi do poprawy rokowania.

Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
U pacjentów z HFpEF zaleca się przesiewowe wykrywanie oraz leczenie przyczyn tego stanu oraz zarówno sercowo-naczyniowych, jak i niesercowo-naczyniowych chorób współistniejących (zob. odpowiednie rozdziały niniejszego dokumentu)	I	C
Diuretyki są zalecane u pacjentów z zastoiną i HFpEF w celu zmniejszenia objawów podmiotowych i przedmiotowych [137]	I	C

^aKlasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych
Skróty: HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową

Tabela 10. Czynniki ryzyka rozwoju niewydolności serca oraz potencjalne działania korygujące

Czynniki ryzyka niewydolności serca	Strategie prewencji
Siedzący tryb życia	Systematyczna aktywność fizyczna
Palenie papierosów	Zaprzestanie palenia
Otyłość	Aktywność fizyczna i zdrowa dieta
Nadmierne spożycie alkoholu [286]	Populacja ogólna: korzystna jest abstynencja lub małe spożycie alkoholu Pacjenci z kardiomiopatią wywołaną przez alkohol powinni zachowywać abstynencję
Grypa	Szczepienia przeciwko grypie
Drobnoustroje (np. Trypanosoma cruzi, paciorkowce)	Wczesne rozpoznanie, swoiste leczenie przeciwko drobnoustrojom w celu prewencji i/lub leczenia
Leki kardiotoksyczne (np. antracykliny)	Monitorowanie czynności serca i działań ubocznych, dostosowanie dawki, zmiana chemioterapii
Napromienianie klatki piersiowej	Monitorowanie czynności serca i działań ubocznych, dostosowanie dawki
Nadciśnienie tętnicze	Zmiany stylu życia, leczenie hipotensyjne
Zaburzenia lipidowe	Zdrowa dieta, statyny
Cukrzyca	Aktywność fizyczna i zdrowa dieta, inhibitory SGLT2
Choroba wieńcowa	Zmiany stylu życia, leczenie statyną

Skróty: SGLT2, kotransporter sodowo-glukozowy typu 2

Zalecenia dotyczące pierwotnej prewencji niewydolności serca u pacjentów z czynnikami ryzyka jej rozwoju

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Leczenie nadciśnienia tętniczego jest zalecane w celu zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia HF oraz zapobiegania hospitalizacjom z powodu HF [287–290]	I	A
Leczenie statynami jest zalecane u pacjentów z grupy dużego ryzyka choroby układu krążenia lub z chorobą układu krążenia w celu zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia HF oraz zapobiegania hospitalizacjom z powodu HF [291, 292]	I	A
Inhibitory SGLT2 (kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna, ertugliflozyna, sotagliflozyna) są zalecane u pacjentów z cukrzycą z grupy dużego ryzyka choroby układu krążenia lub z chorobą układu krążenia w celu zapobiegania hospitalizacjom z powodu HF [293–297]	I	A
Zaleca się poradnictwo w celu przeciwdziałania siedzącemu trybowi życia, otyłości, paleniu tytoniu oraz nadużywaniu alkoholu w celu zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia HF [298–302]	I	C

^aKlasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych
Skróty: HF, niewydolność serca; SGLT2, kotransporter sodowo-glukozowy typu 2

9. WIELOSPECJALISTYCZNE, ZESPOŁOWE PODEJŚCIE DO PREWENCJI I LECZENIA PRZEWLEKŁEJ NIEWYDOLNOŚCI SERCA

9.1. Zapobieganie niewydolności serca

Ogólne wskazówki dotyczące czynników ryzyka rozwoju HF (zob. ryc. uzup. 1) oraz strategii zapobiegania HF na wczesnym etapie rozwoju chorób układu krążenia podsumowano w tabeli 10.

Uważa się powszechnie, że oprócz farmakoterapii i leczenia za pomocą wszczepialnych urządzeń należy zwracać uwagę również na sposób sprawowania opieki nad pacjentami z HF. HFA wydało kilka stanowisk ekspertów,

w których omówiono postępowanie nefarmakologiczne, planowanie wypisu ze szpitala oraz standardy sprawowania opieki nad pacjentami z HF [303–305]. Podkreślono również potrzebę udziału kardiologów i pielęgniarek wyspecjalizowanych w opiece nad pacjentami z HF. Aby można było ułatwić wyszkolenie takiego personelu, opracowano szczegółowe programy szkolenia, które mogą być adaptowane w celu wdrożenia na poziomie krajowym [306, 307]. W niniejszym rozdziale skoncentrowano się na dziedzinach, w których można sformułować zalecenia z poziomem wiarygodności dowodów: wielospecjalistycznym leczeniu zespołowym, poradnictwie dotyczącym stylu życia, treningu wysiłkowym, dalszej obserwacji pacjentów oraz ich monitorowaniu.

9.2. Wielospecjalistyczne leczenie przewlekłej niewydolności serca

9.2.1. Modele opieki

W celu ograniczenia hospitalizacji i umieralności we wcześniejszych wytycznych [1] zalecono wielospecjalistyczne programy leczenia HF, które umożliwiają trafny dobór badań dodatkowych, dokładne rozpoznanie, właściwe leczenie oparte na dowodach z badań naukowych, edukację oraz odpowiednią dalszą obserwację pacjentów. Optymalne wdrożenie programu leczenia HF wymaga wielospecjalistycznego zespołu, który jest aktywny w ciągu całego przebiegu HF, od jej początku poprzez krytyczne incydenty oraz okresy względnej stabilności aż do stadium terminalnego [303]. Od czasu wytycznych z 2016 roku opublikowano nowe badania, których wyniki podkreślają potrzebę programów leczenia HF oraz umożliwiają lepszy wgląd w to, w jaki sposób można sprawować tę opiekę.

W metaanalizie sieciowej obejmującej 53 próby kliniczne z randomizacją, opublikowanej w 2017 roku, stwierdzono, że zarówno specjalistyczne przychodnie leczenia HF, jak i wizyty domowe realizowane przez pielęgniarki zmniejszyły umieralność ogólną w porównaniu ze zwykłą opieką, przy czym najskuteczniejsze były wizyty domowe realizowane przez pielęgniarki [308]. W metaanalizie danych uzyskanych u poszczególnych pacjentów w 20 badaniach, obejmującej łącznie 5624 pacjentów, stwierdzono, że interwencje polegające na samodzielnym udziale pacjentów z HF w leczeniu poprawiają wyniki terapii pomimo niejednorodności intensywności i treści tych interwencji oraz realizującego je personelu [309].

Programy leczenia HF różnią się elementami składowymi i mogą być realizowane w ramach różnych modeli świadczeń, takich jak modele przychodni (w ramach podstawowej opieki zdrowotnej lub opieki drugiego bądź trzeciego stopnia referencyjności), programy leczenia domowego, indywidualizacja opieki lub modele hybrydowe, łączące różne elementy powyższych modeli. Elementy składowe realizowanych świadczeń różnią się,

na przykład w niektórych programach leczenia HF stosuje się telemonitorowanie realizowane na poziomie lokalnym, regionalnym lub ogólnokrajowym. Nie wykazano, aby jakkolwiek model świadczeń był jednoznacznie lepszy niż inne [310]. Podczas gdy wizyty domowe i przychodnie dla pacjentów z HF zmniejszają częstość hospitalizacji i zgonów z wszystkich przyczyn, nie wykazano tego dla samych programów edukacyjnych [308, 309]. Programy leczenia HF powinny być ukierunkowane na pacjenta i holistyczne, a nie tylko skoncentrowane na samej HF; wykazano, że leczenie chorób współistniejących, takich jak zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dysfunkcja nerek i depresja, poprawia dobrostan pacjentów i zwiększa ich możliwości samoleczenia, co prowadzi do poprawy rokowania [309, 311]. Organizacja programu leczenia HF powinna być dostosowana do istniejącego systemu opieki zdrowotnej, dostępnych zasobów (infrastruktura, ośrodki, personel i zasoby finansowe) i zasad administrowania, a także uwzględniać potrzeby pacjentów.

Wielu pacjentów z HF może odnieść korzyści z wczesnej integracji leczenia paliatywnego i podtrzymującego w ramach opieki sprawowanej przez wszystkich członków wielospecjalistycznego zespołu leczenia HF [312, 313]. O leczeniu paliatywnym i podtrzymującym należy myśleć u wszystkich chorych z HF niezależnie od stadium zaawansowania ich choroby. U pacjentów w zaawansowanych stadiach i tych, u których rozważa się mechaniczne wspomaganie krążenia (MCS, *mechanical circulatory support*) lub przeszczepienie serca, w ramach protokołu przed takimi interwencjami wskazana jest konsultacja z zakresu opieki paliatywnej (zob. rozdz. 10.2.4).

9.2.2. Charakterystyka i elementy składowe programu leczenia niewydolności serca

W próbach klinicznych oceniano złożone, powiązane ze sobą interwencje, co utrudnia określenie wydajności i skuteczności ich poszczególnych elementów składowych. W tabeli 11 przedstawiono przegląd cech i elementów składowych, które należy rozważyć w ramach programu leczenia HF.

Interwencje wielospecjalistyczne zalecane w leczeniu przewlekłej niewydolności serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się włączanie pacjentów z HF do wielospecjalistycznego programu leczenia HF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [309, 314–316]	I	A
Zaleca się strategie samoleczenia (aktywnego udziału pacjentów w leczeniu) w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [309]	I	A
Programy domowe i/lub ambulatoryjne poprawiają wyniki leczenia i są zalecane w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [310, 317]	I	A
Należy rozważyć szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom w celu zapobiegania hospitalizacjom z powodu HF [315, 316]	Ila	B

^aKlasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych
Skróty: HF, niewydolność serca

Tabela 11. Ważna charakterystyka i elementy składowe programu opieki nad pacjentami z niewydolnością serca

Charakterystyka	
1.	Ukierunkowanie na pacjenta [318]
2.	Wielospecjalistyczny charakter
3.	Główne cele programu powinny być elastyczne i obejmować: <ul style="list-style-type: none"> • Zapobieganie progresji choroby • Kontrolę objawów • Utrzymywanie pacjentów w preferowanym przez nich miejscu sprawowania opieki w stadium schyłkowej niewydolności serca
4.	Kompetentny i profesjonalnie wyszkolony personel
5.	Zachęcanie pacjentów/opiekunów do lepszego zrozumienia tego stanu chorobowego i zaangażowania w jego leczenie
Elementy składowe	
1.	Optimalizacja postępowania: decyzje dotyczące stylu życia, farmakoterapia i wszczepiane urządzenia
2.	Edukacja pacjentów, ze szczególnym naciskiem na samoopiekę i kontrolę objawów
3.	Zapewnianie wsparcia psychospołecznego pacjentom i opiekującym się nimi członkom ich rodzin
4.	Dalsza obserwacja po wypisie ze szpitala (wizyty w przychodni, wizyty domowe, wsparcie telefoniczne lub telemonitorowanie)
5.	Łatwy dostęp do opieki zdrowotnej, zwłaszcza w celu prewencji i leczenia dekomensacji
6.	Ocena (i odpowiednia interwencja w przypadku wystąpienia) niewyjaśnionych zmian masy ciała, stanu odżywienia i stanu czynnościowego, jakości życia, problemów ze snem, problemów psychospołecznych i innych (np. wyników badań laboratoryjnych)
7.	Dostęp do zaawansowanych metod leczenia oraz leczenia objawowego i paliatywnego

9.3. Edukacja pacjentów, samoopieka i zalecenia dotyczące stylu życia

Odpowiednie zaangażowanie pacjenta w proces opieki jest niezbędne dla skutecznego leczenia HF, ponieważ pozwala pacjentom zrozumieć, co jest dla nich korzystne, a także uzgodnić plan udziału chorego w monitorowaniu i leczeniu [319]. U pacjentów z HF, którzy deklarują bardziej efektywne zaangażowanie w leczenie, stwierdza się lepszą QOL, mniejszą częstość ponownych hospitalizacji oraz mniejszą umieralność [309].

Do niewystarczającego udziału pacjentów w leczeniu przyczyniają się nieporozumienia, błędne przekonania oraz brak wiedzy, dlatego zasadnicze znaczenie ma edukacja pacjentów. Zwiększenie wiedzy pacjentów na temat ich stanu ma zasadnicze znaczenie dla rozwoju umiejętności samoopieki [304].

Edukacja w celu poprawy udziału chorego w leczeniu powinna być dostosowana do danego pacjenta i w miarę możliwości oparta na dowodach z badań naukowych lub opinii ekspertów. Nie ma zbyt wielu dowodów, że określone porady dotyczące stylu życia poprawiają QOL lub rokowanie, ale przekazywanie tych informacji stało się jednym z kluczowych komponentów edukacji dotyczącej samoopieki.

Ogólne podejście do edukacji obejmuje:

- Dostarczanie wiedzy w różnych formatach, które uwzględniają poziom wykształcenia oraz zdolność do

rozumienia informacji na tematy zdrowotne. Należy rozważyć podejścia zakładające aktywną rolę pacjentów i opiekunów, takie jak zadawanie pacjentom pytań w celu ustalenia ich wiedzy, zanim przekaże się im informacje (technika *ask-tell-ask*), ocena stopnia przyswojenia informacji przez pacjenta na podstawie jego zdolności do „zwrotnego” wyjaśnienia danego zagadnienia (technika *teach back*) lub rozmowy motywacyjnej. Edukację należy ponawiać w regularnych odstępach czasu.

- Zwracanie uwagi na przeszkody w komunikacji (język, umiejętności społeczne, czynność poznawcza, lęk/depresja, problemy ze słuchem lub wzrokiem).
- Zalecenie korzystania ze strony internetowej www.heartfailurematters.org [materiały edukacyjne w języku angielskim — przyp. tłum.]. Należy oferować pomoc i wskazówki dotyczące korzystania z tych materiałów, a także odpowiadać na wynikające z tego pytania.
- Zachęcanie pacjentów do tego, aby podczas prowadzenia edukacji towarzyszył im członek rodziny lub przyjaciel.

Główne zagadnienia, które należy omawiać, przedstawiono w tabeli 12.

9.4. Rehabilitacja wysiłkowa

Uzyskano zgodne dowody, że ćwiczenia fizyczne w postaci usystematyzowanego treningu wysiłkowego poprawiają tolerancję wysiłku fizycznego i QOL związaną ze zdrowiem u pacjentów z HF. Próby kliniczne i metaanalizy badań u osób z HF_{rEF} dowodzą, że rehabilitacja wysiłkowa poprawia wydolność fizyczną i QOL. W kilku metaanalizach wykazano również zmniejszenie hospitalizacji z innych przyczyn i częstości hospitalizacji z powodu HF, chociaż wciąż utrzymuje się niepewność w kwestii wpływu na umieralność [322–328]. Wpływ na częstość hospitalizacji obserwuje się u pacjentów, którzy ściśle przestrzegają zaleceń dotyczących programu ćwiczeń fizycznych [329]. Trening interwałowy o dużej intensywności u pacjentów, którzy są w stanie i chcą wykonywać takie ćwiczenia, może zwiększyć szczytowe zużycie tlenu (VO₂) [330, 331]. Nadzorowaną rehabilitację wysiłkową należy rozważać u pacjentów z zespołem kruchości, bardziej nasiloną HF lub chorobami współistniejącymi [95].

Zalecenia dotyczące rehabilitacji wysiłkowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Ćwiczenia fizyczne zaleca się u wszystkich pacjentów, którzy są w stanie je wykonywać, w celu poprawy wydolności fizycznej i QOL oraz zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF ^c [324–328, 335–337]	I	A
Program nadzorowanej rehabilitacji kardiologicznej opartej na wysiłku fizycznym należy rozważać u pacjentów z bardziej nasiloną chorobą, zespołem kruchości lub chorobami współistniejącymi [95, 324–327, 338]	Ila	C

^aKlasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych; ^cu pacjentów, którzy są w stanie realizować program ćwiczeń

Skróty: HF, niewydolność serca; QOL, jakość życia

Tabela 12. Edukacja pacjentów i ich aktywny udział w leczeniu (samoopieka)

Zagadnienie poruszane w ramach edukacji	Cele dla pacjenta i opiekuna	Działania personelu fachowego i narzędzia edukacyjne
Wyjaśnienie charakteru HF	Zrozumienie przyczyny HF w danym przypadku, objawów oraz decyzji dotyczących leczenia	Dostarczanie indywidualnie dostosowanych informacji
Przebieg HF	Zrozumienie rokowania oraz różnych możliwych faz przebiegu HF Podejmowanie wspólnych decyzji z uwzględnieniem stanowiska pacjenta na temat przebiegu HF	Przekazywanie z wycuciem informacji na temat rokowania w momencie rozpoznania, podczas podejmowania decyzji dotyczących możliwości leczenia, kiedy następuje zmiana stanu klinicznego oraz zawsze, kiedy zażył sobie tego pacjent
Leczenie zachowawcze		
Leki	Zdolność podejmowania wspólnych decyzji dotyczących leków Zrozumienie wskazań do stosowania leków, korzyści z ich stosowania, potrzeby długotrwałego przestrzegania zaleceń dotyczących przyjmowania pewnych leków, a także dawkowania i działań ubocznych leków. Zdolność rozpoznawania częstych działań ubocznych leków oraz wiedza, jakie działania należy wtedy podejmować	Dostarczanie pisemnych i ustnych informacji na temat wskazań, korzyści, dawkowania, działania i działań ubocznych Omówienie praktycznych kwestii, takich jak optymalny schemat dawkowania, co zrobić w przypadku pominięcia dawki itd. Omawianie możliwych przeszkód utrudniających przyjmowanie leków. Poradnictwo dotyczące pomocniczych urządzeń, takich jak pojemniki na leki, elektroniczne urządzenia przypominające itd., jeżeli jest to właściwe [320]
Wszczepialne urządzenia	Zdolność podejmowania wspólnych decyzji dotyczących wszczepiania urządzeń Zrozumienie wskazań do stosowania wszczepialnych urządzeń, ich znaczenia, oczekiwań dotyczących tych urządzeń oraz zasad ich kontroli, a także wyjątków od typowego postępowania Zdolność rozpoznawania częstych powikłań (w tym ryzyka nieodpowiednich wyładowań defibrylatora) oraz wiedza, jakie działania należy wtedy podejmować	Dostarczanie pisemnych i ustnych informacji na temat znaczenia oraz oczekiwanych korzyści z wszczepialnych urządzeń, a także możliwych sposobów ich kontroli (zdalne monitorowanie) Omówienie możliwego wpływu urządzeń na prowadzenie pojazdów oraz oczekiwań w tej kwestii Jasne określenie sytuacji, w których urządzenie może zostać inaktywowane lub usunięte Angażowanie pacjenta i jego opiekuna w podejmowanie decyzji
Aspekty samoopieki		
Aktywność i wysiłek fizyczny	Wykonywanie regularnych ćwiczeń fizycznych i bycie aktywnym fizycznie Zdolność dostosowywania aktywności fizycznej do objawów i indywidualnej sytuacji	Poradnictwo dotyczące ćwiczeń fizycznych z uwzględnieniem ograniczeń fizycznych lub czynnościowych, takich jak kruchość i choroby współistniejące Skierowanie na program ćwiczeń fizycznych lub inną formę aktywności Omówienie możliwych przeszkód, efektów ubocznych i możliwości
Sen i oddychanie	Zrozumienie znaczenia snu i odpoczynku dla zdrowia (układu krążenia) Zdolność rozpoznawania problemów ze snem oraz wiedza, jak optymalizować sen	Przeanalizowanie wywiadów dotyczących snu Poradnictwo i omówienie znaczenia dobrego snu, dostarczenie wskazówek na temat zdrowia snu (w tym momentu przyjmowania diuretyków) Rozważenie i dokładne omówienie korzyści i szkodliwych efektów związanych ze stosowaniem leków nasennych
Podaż płynów	Unikanie przyjmowania dużych ilości płynów Ograniczenie podaży płynów do 1,5–2 litrów dziennie można rozważyć u pacjentów z ciężką HF/hiponatremią w celu zmniejszenia objawów i zastojów W celu uniknięcia odwodnienia: jeżeli ogranicza się ilość przyjmowanych płynów, należy zwiększyć ich podaż w okresach dużych temperatur/wilgotności otoczenia i/lub występowania nudności/wymiotów	Dostarczanie informacji oraz omówienie zalet i wad ograniczania podaży płynów Zalecenie dostosowania podaży płynów do masy ciała, a także jej modyfikacji w okresach dużych temperatur/wilgotności otoczenia oraz w przypadku nudności/wymiotów Modyfikowanie tych zaleceń w okresach ostrej dekomensacji oraz rozważenie ich modyfikacji w końcowym okresie życia
Zdrowy sposób odżywiania	Zdolność zapobiegania niedożywieniu oraz wiedza, jak się zdrowo odżywiać, unikając nadmiernego spożycia soli (>5 g/d) i utrzymując zdrową masę ciała	Omówienie obecnego spożycia pokarmów, roli soli i mikrośladków pożywienia Omówienie potrzeby suplementacji w przypadku niedoborów składników odżywczych, ale jednocześnie zwrócenie uwagi na brak jednoznacznej roli rutynowej suplementacji mikrośladków pożywienia [321] Omówienie utrzymywania zdrowej masy ciała
Alkohol	Zdolność powstrzymywania się od spożycia alkoholu lub unikania jego nadmiernego spożycia, zwłaszcza w przypadku kardiomiopatii wywołanej przez alkohol Ograniczanie spożycia alkoholu zgodnie z wytycznymi dotyczącymi prewencji chorób układu krążenia	Dostosowanie poradnictwa dotyczącego spożycia alkoholu do etiologii HF, np. abstynencja w kardiomiopatii wywołanej przez alkohol Informowanie i omówienie kwestii dopuszczalnego spożycia alkoholu zgodnie z wytycznymi dotyczącymi prewencji chorób układu krążenia
Szczepienia	Świadomość potrzeby szczepień przeciwko grypie i pneumokokom	Omówienie korzyści i możliwych przeszkód. Poradnictwo zgodne z lokalną praktyką szczepień
Palenie tytoniu i stosowanie substancji psychoaktywnych	Świadomość zdrowotnych konsekwencji palenia tytoniu i stosowania substancji psychoaktywnych Zaprzestanie palenia (w tym papierosów elektronicznych) i stosowania substancji psychoaktywnych	Informowanie, omówienie tej kwestii oraz pomoc w podejmowaniu decyzji Skierowanie do specjalisty w celu poradnictwa dotyczącego zaprzestania palenia i stosowania substancji psychoaktywnych oraz terapii zastępczej Rozważenie skierowania na terapię poznawczo-behawioralną i wsparcie psychologiczne, jeżeli pacjent chce przestać palić lub stosować substancje psychoaktywne

→

Tabela 12. (cd.)

Zagadnienie poruszane w ramach edukacji	Cele dla pacjenta i opiekuna	Działania personelu fachowego i narzędzia edukacyjne
Podróż, aktywności w czasie wolnym, prowadzenie pojazdów	Zdolność planowania podróży i aktywności w czasie wolnym zgodnie z wydolnością fizyczną. Zdolność podejmowania świadomych decyzji dotyczących prowadzenia pojazdów	Informowanie i omówienie praktycznych kwestii związanych z dalekimi podróżami, pobytem za granicą, ekspozycją na słońce (działanie amiodaronu), dużą wilgotność lub temperaturę otoczenia (odwodnienie) oraz dużą wysokość (utlenowanie) Praktyczne poradnictwo dotyczące podróżowania z lekami/urządzeniami (pakowanie leków do bagażu podręcznego, posiadanie listy leków, informacji o nazwie urządzenia/karty urządzenia oraz informacji o ośrodku prowadzącym leczenie) Informowanie o lokalnych/krajowych/międzynarodowych regulacjach prawnych dotyczących prowadzenia pojazdów
Aktywność seksualna	Zdolność ponownego podjęcia lub dostosowania aktywności seksualnej zgodnie z wydolnością fizyczną Zdolność rozpoznawania możliwych problemów dotyczących aktywności seksualnej oraz ich związku z HF lub jej leczeniem	Informowanie i omówienie tego, że aktywność seksualna jest bezpieczna u stabilnych pacjentów z HF Poradnictwo dotyczące eliminacji czynników sprzyjających problemom dotyczącym aktywności seksualnej Omówienie i zapewnienie farmakoterapii dostępnej w przypadku problemów o charakterze seksualnym W razie potrzeby kierowanie do specjalisty w celu poradnictwa dotyczącego aktywności seksualnej
Monitorowanie i samoleczenie objawów	Zdolność monitorowania i rozpoznawania zmian objawów przedmiotowych i podmiotowych Zdolność odpowiedniego reagowania na zmiany objawów przedmiotowych i podmiotowych Wiedza, jak i kiedy kontaktować się z personelem opieki zdrowotnej	Przekazywanie zindywidualizowanych informacji w celu wsparcia samoleczenia, np.: w przypadku zwiększenia duszności lub obrzęków bądź nagłego nieoczekiwanego przyrostu masy ciała o >2 kg w ciągu 3 dni pacjenci mogą zwiększyć dawkę diuretyku i/lub powiadomić zespół prowadzący ich leczenie
Życie z HF		
Problemy psychologiczne	Zdolność dobrego funkcjonowania z HF Zdolność poszukiwania pomocy w przypadku problemów psychologicznych, takich jak objawy depresji, lęk lub obniżony nastrój, które mogą wystąpić w przebiegu HF Uświadomienie sobie, że choroba może wywierać duży wpływ na opiekunów lub członków rodziny, którzy mogą z tego powodu potrzebować pomocy	Regularne przekazywanie informacji na temat choroby, możliwości leczenia oraz samoopieki Regularne omawianie potrzeby wsparcia. W razie potrzeby leczenie lub kierowanie do specjalisty w celu wsparcia psychologicznego
Rodzina i nieformalni opiekunowie	Zdolność zwracania się z prośbą o wsparcie	Omówienie preferencji dotyczących angażowania opiekunów/ członków rodziny Angażowanie pacjentów i członków rodzin/opiekunów w sposób zapewniający ich odpowiednie poszanowanie

Skróty: HF, niewydolność serca

Trening wysiłkowy poprawia wydolność fizyczną i QOL także u pacjentów z HFpEF [332–335]. Nie ma danych dotyczących HFmrEF, ale korzyści obserwowane w innych grupach pacjentów z HF powinny odnosić się także do tej kategorii.

9.5. Obserwacja pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca

9.5.1. Ogólna obserwacja

Jest to stosunkowo mało zbadana dziedzina. Pacjenci z HF, nawet jeżeli ich objawy są dobrze kontrolowane i stabilne, wymagają obserwacji w celu zapewnienia dalszej optymalizacji leczenia, wykrywania bezobjawowej progresji HF lub chorób współistniejących, a także omawiania ewentualnych nowych możliwości leczenia. W niniejszych wytycznych zaleca się wizyty kontrolne w odstępach nie dłuższych niż 6 miesięcy w celu oceny objawów klinicznych, częstości i rodzaju rytmu serca, BP, morfologii krwi obwodowej, stężenia elektrolitów oraz czynności nerek. U pacjentów, którzy zostali niedawno wypisani ze szpitala lub u których nadal zwiększa się dawki leków, wizyty

kontrolne powinny być częstsze. Nie jest jasne, czy tacy stabilni pacjenci muszą być kontrolowani przez kardiologów. Wyniki niektórych badań wskazują, że wystarczająca może być obserwacja w ramach podstawowej opieki zdrowotnej [303, 339]. Często jednak wykorzystanie interwencji opartych na dowodach z badań naukowych jest niedostateczne [104] i wyniki kilku badań wskazują na to, że opieka i obserwacja prowadzona przez specjalistów leczenia HF, a także wykorzystywanie rejestrów do poprawy jakości opieki mogą prowadzić do częstszego stosowania optymalnego leczenia i poprawy rokowania [341–343].

Należy corocznie rejestrować EKG w celu wykrycia poszerzenia zespołów QRS [344], ponieważ tacy pacjenci mogą stać się kandydatami do CRT. Co więcej, EKG może pozwalać na wykrycie zaburzeń przewodzenia oraz AF.

Seryjna ocena echokardiograficzna zasadniczo nie jest konieczna, chociaż należy powtórzyć badanie echokardiograficzne w przypadku pogorszenia stanu klinicznego. Echokardiografię zaleca się również po 3–6 miesiącach od optymalizacji standardowego leczenia HFpEF w celu określenia potrzeby zastosowania nowszych środków farmakologicznych i wszczepialnych urządzeń.

9.5.2. Monitorowanie z użyciem biomarkerów

Próby kliniczne, w których oceniano zastosowanie biomarkerów (szczególnie stężenia BNP i/lub NT-proBNP) do monitorowania efektów i dostosowywania farmakoterapii HFrEF, przyniosły sprzeczne wyniki [345–352]. Nie ulega wątpliwości, że są to dobre wskaźniki rokownicze [72, 353, 354]. Konceptualnie nie jest jasne, jaką przewagą miałyby mieć strategia leczenia z wykorzystaniem biomarkerów nad dokładnym wdrażaniem leczenia zaleconego w wytycznych. Obecnie dostępne dowody nie przemawiają więc za rutynowym oznaczaniem BNP lub NT-proBNP w celu dostosowywania na tej podstawie dawek leków.

9.6. Telemonitorowanie

Telemonitorowanie umożliwia pacjentom zdalne przesyłanie cyfrowych informacji zdrowotnych w celu wspomagania i optymalizacji prowadzonego u nich leczenia. Takie dane, jak objawy, masa ciała, częstość rytmu serca i BP, mogą być często zbierane, przechowywane w elektronicznej dokumentacji medycznej oraz wykorzystywane jako wskaźniki dla pacjentów (bezpośrednio lub za pośrednictwem personelu medycznego), parametry służące do modyfikacji leczenia lub jako wskaźniki potrzeby dalszej pomocy medycznej. Domowe telemonitorowanie (HTM, *home telemonitoring*) może pomagać w utrzymaniu odpowiedniej jakości leczenia, ułatwiać szybki dostęp do opieki w razie potrzeby, zmniejszać koszty podróży pacjentów, a także minimalizować częstotliwość wizyt w przychodni [355]. Wymuszone zaprzestanie bezpośrednich konsultacji medycznych, które nastąpiło w wielu krajach podczas trwającej pandemii COVID-19, podkreśliło niektóre potencjalne zalety HTM [356].

Podejmuje się różne próby stosowania HTM. Pomiarów mają zwykle dokonywać sami pacjenci i podobnie jak w przypadku wielu innych aspektów leczenia HF przestrzeganie tych zaleceń może być niepełne. Domowe telemonitorowanie może być prowadzone jako usługa o charakterze lokalnym, regionalnym lub ogólnokrajowym. Systemy, które skupiają się na optymalizacji postępowania leczniczego, a nie wykrywaniu i leczeniu medycznych stanów nagłych, wymagają obsady tylko w standardowych godzinach pracy. Niektóre systemy są tak zaprojektowane, aby oferować wsparcie w dowolnym momencie na życzenie pacjenta. Względna skuteczność i efektywność kosztowa różnych strategii jest niepewna. Wydaje się, że bardziej skuteczne są systemy skupiające się na ciągłej optymalizacji opieki (podejście służące utrzymywaniu zdrowia), a nie próbach przewidywania epizodów pogorszenia i wdrażania odpowiedniego leczenia (problemem tej strategii jest duża liczba fałszywie dodatnich alarmów) [357]. Domowe telemonitorowanie jest efektywną metodą prowadzenia edukacji pacjentów, motywowania pacjentów oraz ułatwiania sprawowania opieki, ale powinno być dostosowywane w taki sposób, aby uzyskać synergii z istniejącym systemem sprawowania opieki zdrowotnej [358].

W przeprowadzonym w 2017 roku przeglądzie systematycznym danych z bazy Cochrane zidentyfikowano

39 prób klinicznych dotyczących stosowania HTM, które były na ogół oparte na ocenie objawów, masy ciała, częstości i rodzaju rytmu serca oraz BP. Stwierdzono, że HTM wiązało się ze zmniejszeniem umieralności ogólnej o 20%, a częstości hospitalizacji z powodu HF o 37% [359]. Od tamtego czasu opublikowano dane z kilku prób klinicznych, w których uzyskano neutralne wyniki, oraz z co najmniej jednej próby klinicznej, która przyniosła pozytywne wyniki [357, 360–364]. Jest mało prawdopodobne, aby te badania zmieniły łączne pozytywne wyniki przeglądu systematycznego. Co szczególnie istotne, jeżeli zachowywanie dystansu społecznego i kwestie ekologiczne są ważne, trzeba tylko wykazać, że HTM jest nie gorsze niż współczesne konwencjonalne metody sprawowania opieki, aby można było uznać, że jest to odpowiednie narzędzie wspomagające opiekę nad pacjentami [356].

Nie ma pewności, czy nowe przenośne technologie monitorowania częstości i rodzaju rytmu serca lub zastoju w płucach (bioimpedancja lub „radar płucny”, *lung radar*) przynoszą dodatkowe korzyści w stosunku do konwencjonalnego HTM opisanego wyżej [365–367].

Wiele wszczepialnych urządzeń terapeutycznych może dostarczać bezprzewodowo i zdalnie informacji na temat samego urządzenia (czynność generatora i elektrod), zaburzeń rytmu serca lub fizjologicznych parametrów pacjenta (częstość rytmu serca, aktywność, tony serca, bioimpedancja). Uzyskano silne dowody, że takie monitorowanie pozwala na wykrywanie nieprawidłowego funkcjonowania urządzenia wcześniej niż konwencjonalne monitorowanie i może być przydatne w wykrywaniu zaburzeń rytmu serca, takich jak AF. Nie ma jednak zbyt wielu dowodów, że monitorowanie za pomocą wszczepionych urządzeń zmniejsza częstość hospitalizacji z powodu HF lub umieralność [368–370, 371].

Dostępne są również urządzenia służące tylko monitorowaniu. Wszczepialne rejestratory pętlowe mogą zostać wprowadzone podskórną i wykorzystane do monitorowania częstości i rodzaju rytmu serca, aktywności pacjenta oraz bioimpedancji. Urządzenia monitorujące mogą również zostać umieszczone w tętnicy płucnej i służyć do bezprzewodowego monitorowania ciśnienia, chociaż zewnętrzny czynniki wymagany do wykrywania sygnału urządzenia jest dość duży i wymaga współpracy ze strony pacjenta. Wzrost ciśnienia rozkurczowego w tętnicy płucnej może być jednym z najwcześniejszych objawów zastoju. We wstępnej, ale dość dużej próbie klinicznej wykazano zmniejszenie częstości ponownych hospitalizacji z powodu HF [372]. Zakończono już rekrutację do o wiele większej próby klinicznej (badanie GUIDE-HF) [373].

U pacjentów z HF można więc rozważać nieinwazyjne HTM w celu zmniejszenia ryzyka ponownych hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i z powodu HF oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych; oczekiwane są też dalsze dowody dotyczące prowadzenia leczenia na podstawie informacji uzyskiwanych z wszczepialnych systemów [374].

Zalecenia dotyczące telemonitorowania

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Nieinwazyjne domowe telemonitorowanie można rozważyć u pacjentów z HF w celu zmniejszenia ryzyka ponownych hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i z powodu HF oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych [374]	IIb	B
Monitorowanie ciśnienia w tętnicy płucnej za pomocą bezprzewodowego systemu monitorowania hemodynamicznego można rozważyć u objawowych pacjentów z HFrEF (LVEF ≤35%) w celu poprawy klinicznych wyników leczenia [372]	IIb	B

^aKlasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych
Skróty: HF, niewydolność serca; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory

10. ZAAWANSOWANA NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

10.1. Epidemiologia, rozpoznanie i rokowanie

U wielu pacjentów z HF następuje progresja do stadium zaawansowanej HF, charakteryzującej się utrzymywaniem się objawów pomimo maksymalnego leczenia [375–377]. Częstość występowania zaawansowanej HF zwiększa się z powodu wzrostu liczby pacjentów z HF, starzenia się populacji oraz lepszego leczenia HF, prowadzącego do poprawy przeżywalności. Rokowanie pozostaje złe, a roczna umieralność wynosi od 25% do 75% [378–380].

Uaktualnione kryteria definiujące HF, opracowane przez HFA i ESC w 2018 roku, przedstawiono w tabeli 13 [376]. Znaczne zmniejszenie LVEF jest częste, ale niewymagane do rozpoznania zaawansowanej HF, ponieważ może ona wystąpić również u pacjentów z HFpEF. Oprócz przedstawionych kryteriów może występować dysfunkcja innych narządów poza sercem z powodu HF (np. kacheksja sercowa, dysfunkcja wątroby bądź nerek) lub nadciśnienie płucne typu II, ale nie są to warunki definiujące zaawansowaną HF [376].

Profile *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS), opracowane w celu klasyfikacji pacjentów z potencjalnym wskazaniem do zastosowania urządzenia do długotrwałego MCS, opisują parametry kliniczne i charakterystykę odpowiadającą potrzebie stosowania zaawansowanych metod leczenia (tab. 14) [381]. Wykazano, że ta klasyfikacja jest również przydatna do szacunkowej oceny rokowania u pacjentów poddawanych pilnemu przeszczepieniu serca [382] lub wszczępieniu urządzenia wspomagającego pracę LV (LVAD, *left ventricular assist device*) [383], a także do oceny ryzyka u ambulatoryjnych pacjentów z zaawansowaną HF [384].

Stratyfikacja pod względem rokowania jest ważna w celu określenia idealnego momentu skierowania pacjenta do odpowiedniego ośrodka (tj. takiego, który oferuje zaawansowane metody leczenia HF), właściwego komunikowania możliwości leczenia i oczekiwań pacjentom i ich rodzinom, a także planowania strategii leczenia i dalszej obserwacji (ryc. 4) [376]. U pacjentów z przeciwwskazaniami do MCS lub przeszczepienia serca należy rozważyć opiekę paliatywną (zob. rozdz. 10.2.4).

Pomimo wielu parametrów prognostycznych (tab. uzup. 13) przewidywanie rokowania pozostaje trudne i wielu pacjentów jest zbyt późno kierowanych do ośrodków zajmujących się leczeniem zaawansowanej HF. Identyfikacja objawów ostrzegawczych u pacjentów z mniej zaawansowanymi objawami może pozwolić na odpowiednio wczesne kierowanie takich pacjentów, dzięki czemu można im zaproponować MCS i przeszczepienie serca, zanim dojdzie do niewydolności kluczowych narządów (ryc. 5; tab. uzup. 14) [376, 386]. Kwestią decydującą o dobrej opiece nad takimi pacjentami jest odpowiednia organizacja współpracy między ośrodkami o różnym stopniu złożoności oferowanego leczenia, oparta na modelu sieci z centralnym ośrodkiem referencyjnym [376].

10.2. Postępowanie

U pacjentów z zaawansowaną HF konieczne może być zastosowanie farmakoterapii i krótkoterminowego MCS do czasu, w którym możliwe będzie wszczępienie urządzenia do długoterminowego MCS lub przeszczepienie serca.

10.2.1. Farmakoterapia i leczenie nerkozastępcze

Leki inotropowe mogą poprawiać parametry hemodynamiczne, zmniejszając zastój oraz zwiększając rzut serca i perfuzję obwodową. Mimo iż nie zostało to udowodnione, można sądzić, że może to ułatwić zapobieganie pogorszeniu czynności kluczowych narządów. Tradycyjne leki inotropowe mogą jednak sprzyjać niedokrwieniu mięśnia sercowego i/lub tachyarytmiiom i w ten sposób pogarszać przebieg kliniczny [387, 388]. Mogą one być również wykorzystywane jako leczenie paliatywne w celu zmniejszenia objawów u pacjentów, u których nie ma innych możliwości leczenia. Długoterminowe okresowe stosowanie leków inotropowych można rozważyć u pacjentów ambulatoryjnych w celu poprawy klasy czynnościowej i QOL [389, 390].

Przebieg kliniczny zaawansowanej HF charakteryzuje się często dysfunkcją nerek i opornością na diuretyk pętlowy. W takich sytuacjach proponuje się najpierw podwojenie dawki diuretyku pętlowego, a następnie jednoczesne podanie tiazydów lub metolazonu (zob. rozdz. 11.3.3) [145]. U pacjentów, którzy nie odpowiadają na te strategie leczenia diuretycznego, należy rozważyć leczenie nerkozastępcze. Jedną z najczęściej stosowanych metod jest ultrafiltracja. Można ją rozważyć u pacjentów z opornością na diuretyki, mimo iż dane dotyczące wpływu takiego postępowania na wyniki leczenia są nierozstrzygające [391, 392].

10.2.2. Mechaniczne wspomaganie krążenia

Mechaniczne wspomaganie krążenia może poprawić przeżywalność i zmniejszyć objawy u pacjentów z zaawansowaną HF [376, 393]. Stosowanie MCS należy rozważyć w różnych sytuacjach wymienionych w tabeli 15. Wskazania do krótko- i długoterminowego MACS powinny być oparte na profilach INTERMACS (tab. 14, ryc. 4).

Tabela 13. Kryteria definiujące zaawansowaną niewydolność serca**Wszystkie poniższe kryteria muszą być spełnione pomimo optymalnego leczenia zachowawczego:**

1. Nasilone i utrzymujące się objawy niewydolności serca (klasa III [zaawansowana] lub IV według NYHA).
2. Ciężka dysfunkcja serca zdefiniowana jako co najmniej jedno z poniższych:
 - LVEF \leq 30%;
 - Izolowana niewydolność RV (np. ARVC);
 - Ciężka nieoperacyjna wada zastawkowa;
 - Ciężka nieoperacyjna wada wrodzona;
 - Utrzymujące się duże (lub rosnące) stężenie BNP lub NT-proBNP i ciężka dysfunkcja rozkurczowa lub nieprawidłowości strukturalne LV (zgodnie z definicją HFpEF).
3. Epizody zastojów w krążeniu płucnym lub systemowym wymagające dożylnego podawania diuretyków w dużych dawkach (lub skojarzonego leczenia diuretycznego) lub epizody małego rzutu wymagające podawania leków inotropowych lub naczynioaktywnych, lub złośliwe komorowe zaburzenia rytmu będące przyczyną >1 nieplanowanej wizyty lub hospitalizacji w ciągu ostatnich 12 miesięcy.
4. Znaczne pogorszenie wydolności fizycznej, z niemożnością wykonywania wysiłków fizycznych lub krótkim dystansem marszu podczas 6-minutowej próby chodu (<300 m), lub pVO_2 <12 ml/kg/min, lub <50% wartości przewidywanej, uznane za będące pochodzenia sercowego.

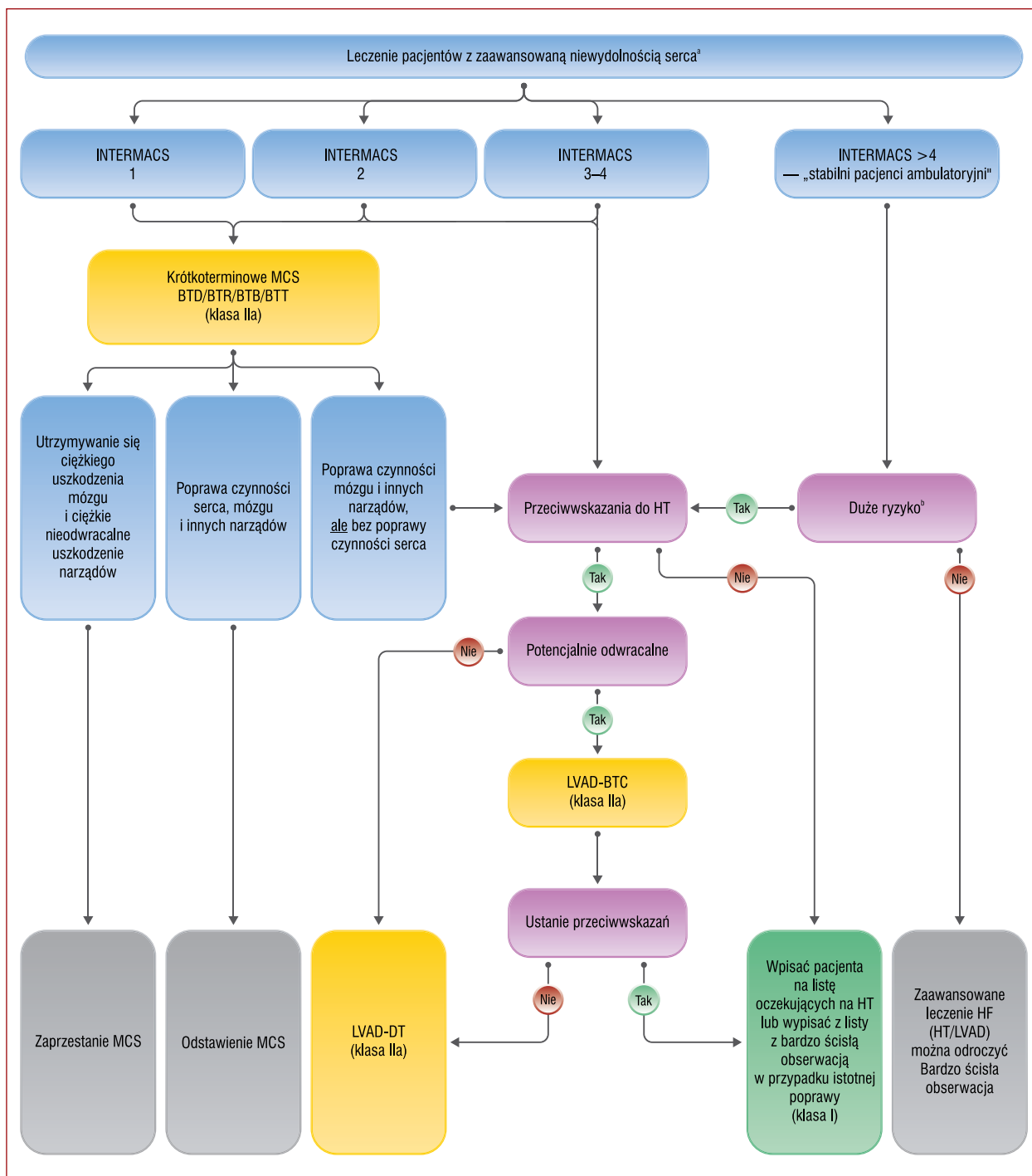
Zmodyfikowane na podstawie [376]

Skróty: ARVC, arytmogenna kardiomiopatia prawej komory; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; LV, lewa komora; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; pVO_2 , szczytowe zużycie tlenu; RV, prawa komora.**Tabela 14.** Opisy profili pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca według *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS)

Profil	Przedział czasowy interwencji
<p>Profil 1. Krytyczny wstrząs kardiogeny (crash and burn) Pacjent z zagrażającą życiu hipotensją pomimo szybkiej eskalacji leczenia inotropowego, z hipoperfuzją kluczowych narządów, często potwierdzoną narastającą kwasicią i/lub zwięższającym się stężeniem mleczanów</p>	Definitywna interwencja potrzebna w ciągu godzin
<p>Profil 2. Postępująca dekompensacja (sliding on inotropes) Pacjent z pogarszającą się czynnością pomimo dożylnych leków inotropowych, co może manifestować się pogarszaniem czynności nerek, niedoborami żywieniowymi, niemożnością przywrócenia prawidłowego bilansu płynów. Ta kategoria obejmuje również pogarszanie się stanu pacjentów, którzy nie tolerują leczenia inotropowego</p>	Definitywna interwencja potrzebna w ciągu kilku dni
<p>Profil 3. Pacjent stabilny na leczeniu inotropowym lub zależny od leków inotropowych (dependent stability) Pacjent ze stabilnym ciśnieniem tętniczym, czynnością narządów, stanem odżywienia i objawami w trakcie ciągłego dożylnego podawania leków inotropowych (i/lub czasowego stosowania urządzenia do wspomaganego krążenia), ale z wielokrotnie wykazany niepowodzeniem zaprzestania tego wspomaganego z powodu nawracającej objawowej hipotensji lub dysfunkcji nerek</p>	Definitywna interwencja w trybie planowym w ciągu tygodni do kilku miesięcy
<p>Profil 4. Objawy spoczynkowe (frequent flyer) Pacjent, który może zostać ustabilizowany w stanie bliskim prawidłowej wolemii, ale z codziennymi objawami zastojów w spoczynku lub podczas codziennych czynności. Dawkowanie diuretyków na ogół zmienne, ale na wysokim poziomie. Należy rozważyć strategię bardziej intensywnej terapii i nadzoru, które w niektórych przypadkach mogą ujawnić nieprzebranie zaleceń terapeutycznych, prowadzące do gorszych wyników każdego leczenia. Niektórzy pacjenci mogą oscylować między profilem 4. a profilem 5.</p>	Definitywna interwencja w trybie planowym w ciągu tygodni do kilku miesięcy
<p>Profil 5. Pacjent niewychodzący z domu (housebound) Pacjent bez dyskomfortu w spoczynku oraz codziennych czynności, ale niemogący podjąć żadnej innej aktywności, przebywający głównie w domu. Pacjenci mogą nie mieć objawów zastojów w spoczynku, ale może występować oporna na leczenie hiperwolemlia, często z dysfunkcją nerek. Jeżeli stan odżywienia i czynność narządów są na granicy dekompensacji, pacjenci mogą być bardziej zagrożeni niż w profilu 4. według INTERMACS i wymagają definitywnej interwencji</p>	Zmienna pilność zależnie od utrzymania odpowiedniego stanu odżywienia, czynności narządów i aktywności
<p>Profil 6. Ograniczona tolerancja wysiłku (walking wounded) Pacjent bez cech przewodnienia, bez dyskomfortu w spoczynku, codziennych aktywności oraz niewielkiej aktywności poza domem, ale ze zmęczeniem po kilku minutach jakiegokolwiek bardziej intensywnej aktywności. Przypisanie objawów ograniczeniom ze strony serca wymaga dokładnego pomiaru szczytowego zużycia tlenu, w niektórych przypadkach z monitorowaniem hemodynamicznym, w celu potwierdzenia ciężkości pogorszenia czynności serca</p>	Zmienna potrzeba zależnie od utrzymania odpowiedniego stanu odżywienia, czynności narządów i aktywności
<p>Profil 7. Zaawansowane objawy w III klasie według NYHA Pacjent bez obecnych lub niedawnych epizodów niestabilnego bilansu płynów, żyjący względnie komfortowo, ale z możliwą aktywnością ograniczoną do niewielkich wysiłków fizycznych</p>	Przeszczepienie serca lub mechaniczne wspomaganie krążenia może nie być obecnie wskazane
Czynniki modyfikujące profile INTERMACS	Profile, które mogą być modyfikowane
Czasowe mechaniczne wspomaganie krążenia może modyfikować profil tylko u hospitalizowanych pacjentów. Możliwość obejmują IABP, ECMO, urządzenie TandemHeart, LVAD oraz urządzenie Impella	1, 2, 3
Zaburzenia rytmu serca mogą modyfikować każdy profil. Do tej kategorii należą nawracające tachyarytmie komorowe, które w ostatnim czasie przyczyniły się istotnie do pogorszenia stanu klinicznego, częste wyładowania ICD lub konieczność zewnętrznej defibrylacji, zwykle częściej niż dwa razy na tydzień	1–7
Częste epizody dekompensacji HF charakteryzują pacjentów wymagających częstych wizyt w szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizacji w celu podania diuretyków, ultrafiltracji lub czasowego dożylnego podawania leków naczynioaktywnych. Za częste epizody można uznać co najmniej dwie wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizację w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub trzy w ciągu ostatnich 6 miesięcy	3, jeżeli pacjent w domu, 4, 5, 6. Rzadko w przypadku profilu 7

Zmodyfikowano na podstawie [381]

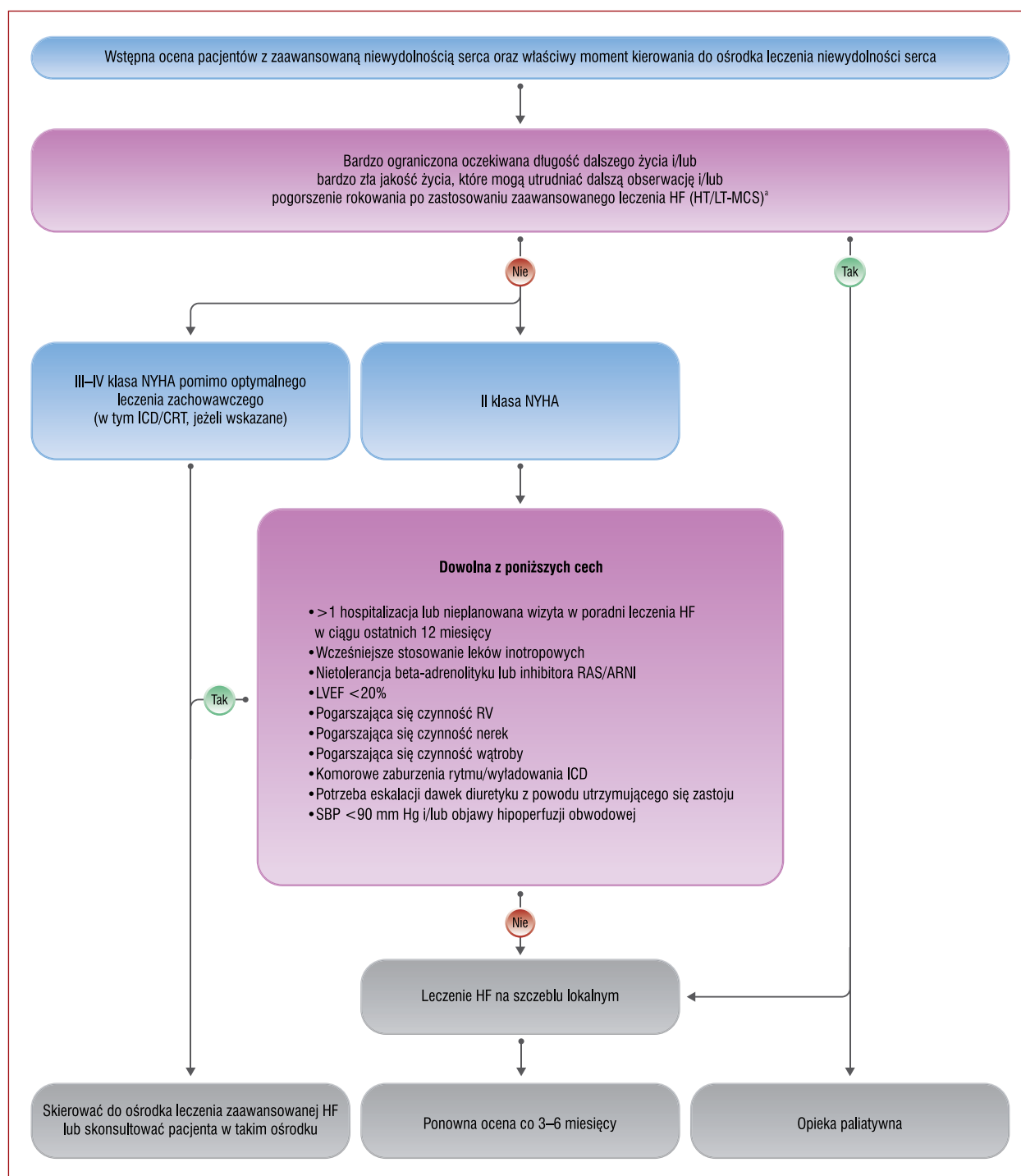
Skróty: ECMO, pozaustrojowa oksigenacja błonowa; HF, niewydolność serca; IABP, kontrapulsacja wewnątrzortalna; ICD, wszczepialny kardiowerter-defibrylator; INTERMACS, *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*; LVAD, urządzenie wspomagające pracę lewej komory; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne



Rycina 4. Algorytm leczenia pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca

^aTen algorytm można stosować u wszystkich pacjentów z zaawansowaną HF zdefiniowaną zgodnie z kryteriami ESC/HFA [376], z wyjątkiem kardiomiopatii przerostowej, amyloidozy serca, burzy elektrycznej, wrodzonych wad serca u dorosłych oraz opornej na leczenie dławicy piersiowej; ^bpowtarzające się hospitalizacje, postępująca niewydolność narządów, oporny na leczenie zastój, niemożność wykonania spirometrycznej próby wysiłkowej lub szczytowe zużycie tlenu <12 ml/min/kg lub <50% wartości oczekiwanej [385]; kolory oznaczają klasy zaleceń: zielony — zalecenie klasy I; żółty — zalecenie klasy IIa (definicje — zob. tab. 1)

Skróty: BTB, leczenie pomostowe do czasu zastosowania innego leczenia pomostowego; BTC, leczenie pomostowe do czasu kandydowania; BTD, leczenie pomostowe do czasu decyzji; BTR, leczenie pomostowe do czasu poprawy; BTT, leczenie pomostowe do czasu transplantacji; DT, leczenie docelowe; ESC, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; HF, niewydolność serca; HFA, Heart Failure Association; HT, transplantacja serca; INTERMACS, Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support; LVAD, urządzenie wspomagające pracę lewej komory; MCS, mechaniczne wspomaganie krążenia



Rycina 5. Wstępna ocena pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca oraz właściwy moment kierowania do ośrodka leczenia niewydolności serca [376]

^aOgraniczona oczekiwana długość dalszego życia może wynikać z poważnych chorób współistniejących, takich jak nowotwór, otępienie i schyłkowa niewydolność narządów; do innych stanów, które mogą utrudniać dalszą obserwację lub pogarszać rokowanie pomimo zastosowanego leczenia, należą kruchość, nieodwracalna dysfunkcja poznawcza, choroby psychiatryczne lub problemy psychospołeczne. Skróty: ARNI, antagonisty receptora angiotensynowego i inhibitor neprylizyny; CRT, terapia resynchronizująca; HF, niewydolność serca; HT, transplantacja serca; ICD, wszczepialny kardiowerter-defibrylator; LT-MCS, długoterminowe mechaniczne wspomaganie krążenia; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; RAS, układ renina-angiotensyna; RV, prawa komora; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze

Tabela 15. Określenia opisujące różne wskazania do mechanicznego wspomagania krążenia

Leczenie pomostowe do czasu decyzji (BTD, <i>bridge to decision</i>)/leczenie pomostowe do czasu innego leczenia pomostowego (BTB, <i>bridge to bridge</i>)	Krótkoterminowe stosowanie MCS (ECMO lub Impella) u pacjentów we wstrząsie kardiogenym do czasu ustabilizowania stanu hemodynamicznego i perfuzji narządów, po wykluczeniu przeciwwskazań do długoterminowego MCS (uszkodzenie mózgu po resuscytacji), co pozwoli ocenić inne możliwości leczenia, takie jak długoterminowe stosowanie VAD i przeszczepienie serca
Leczenie pomostowe do czasu kandydowania (BTC, <i>bridge to candidacy</i>)	Stosowanie MCS (zazwyczaj LVAD) w celu poprawy czynności narządów i/lub umożliwienia przeszczepienia serca u pacjenta, który wcześniej nie kwalifikował się do transplantacji
Leczenie pomostowe do czasu transplantacji (BTT, <i>bridge to transplantation</i>)	Stosowanie MCS (LVAD, BiVAD lub TAH) w celu umożliwienia przeżycia pacjenta z grupy dużego ryzyka zgonu do czasu dostępności serca dawcy
Leczenie pomostowe do czasu poprawy (BTR, <i>bridge to recovery</i>)	Stosowanie MCS (typowo LVAD) w celu przeżycia pacjenta do czasu poprawy czynności serca w takim stopniu, że możliwe będzie zaprzestanie MCS
Terapia docelowa (DT, <i>destination therapy</i>)	Długotrwałe stosowanie MCS (LVAD) jako leczenie alternatywne w stosunku do przeszczepienia serca u pacjenta ze schyłkową niewydolnością serca, który nie kwalifikuje się do przeszczepienia serca

Skróty: BiVAD, urządzenie wspomagające pracę obu komór; ECMO, pozaustrojowa oksigenacja błonowa; LVAD, urządzenie wspomagające pracę lewej komory; MCS, mechaniczne wspomaganie krążenia; TAH, całkowicie sztuczne serce; VAD, urządzenie wspomagające pracę komory

Tabela 16. Potencjalni kandydaci do wszczęcia urządzenia wspomagającego pracę lewej komory

Pacjenci z ciężkimi objawami utrzymującymi się pomimo optymalnej farmakoterapii i leczenia za pomocą wszczepialnych urządzeń, bez ciężkiej dysfunkcji prawej komory ani ciężkiej niedomykalności trójdzielnej, w stabilnym stanie psychospołecznym i bez poważnych przeciwwskazań^a, u których występuje co najmniej jedno z poniższych:

- LVEF <25% oraz niemożność wykonywania wysiłków fizycznych z powodu HF lub, jeżeli możliwe było wykonanie spirometrycznej próby wysiłkowej, szczytowe VO_2 <12 ml/kg/min lub <50% wartości przewidywanej
- ≥3 hospitalizacje z powodu HF w ciągu poprzednich 12 miesięcy bez oczywistego czynnika wywołującego
- Zależność od dożylnego leczenia inotropowego lub czasowego MCS
- Postępująca dysfunkcja narządów (pogarszanie się czynności nerek i/lub wątroby, nadciśnienie płucne typu II, kacheksja sercowa) z powodu zmniejszenia perfuzji, a nie z powodu nieodpowiednio małego ciśnienia napełniania komory (PCWP ≥20 mm Hg i SBP ≤90 mm Hg lub wskaźnik rzutu serca ≤2 l/min/m²)

^aStabilny stan psychospołeczny obejmuje wykazane zrozumienie technologii oraz zamieszkiwanie pacjenta w jednym gospodarstwie domowym z opiekunem, który będzie pomagał pacjentowi (tj. zamieszkiwanie samemu oraz nieodpowiedni stan psychospołeczny są przeciwwskazaniami do zastosowania LVAD). Do poważnych przeciwwskazań należą: przeciwwskazanie do długoterminowego doustnego leczenia przeciwkrzepliwego, zakażenie, ciężka dysfunkcja nerek oraz komorowe zaburzenia rytmu
Skróty: HF, niewydolność serca; LVAD, urządzenie wspomagające pracę lewej komory; LVEF, frakcja wyrzutowa komory; MCS, mechaniczne wspomaganie krążenia; PCWP, ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze; VO_2 , zużycie tlenu

Krótkoterminowe mechaniczne wspomaganie krążenia

Urządzenia do krótkoterminowego MCS są wskazane w celu odwrócenia krytycznej hipoperfuzji kluczowych narządów i hipoksji w sytuacji wstrząsu kardiogenego. Mogą one być stosowane przez krótki, ograniczony czas, od kilku dni do kilku tygodni. Celem jest zapewnienie odpowiedniej perfuzji ośrodkowego układu nerwowego i innych narządów oraz odwrócenie kwasicy i niewydolności wielonarządowej, z perspektywą wyjaśnienia stanu i rokowania pacjenta, co może tutaj oznaczać poprawę czynności serca, zastosowanie długotrwałego MCS bądź przeszczepienie serca lub, w niektórych przypadkach, przejście do paliatywnego leczenia. Opieka nad pacjentami, u których stosuje się krótkoterminowe MCS, jest złożona i wymaga odpowiednich kompetencji, w tym szczegółowych planów zaprzestania wspomagania, kiedy ani czynność serca, ani czynność mózgu nie ulegnie poprawie. Krótkoterminowe MCS powinno być stosowane u pacjentów z profilem 1. lub 2. według INTERMACS jako leczenie pomostowe do czasu decyzji (BTD, *bridge to decision*), leczenie pomostowe do czasu poprawy (BTR, *bridge to recovery*) lub leczenie pomostowe do czasu zastosowania innego leczenia pomostowego (BTB, *bridge to bridge*) przed albo długoterminowym MCS, albo pilnym przeszczepieniem serca (ryc. 4) [394]. Dalsze informacje na temat krótkoterminowego MCS przedstawiono w Suplemencie, rozdz. 11.4.

Długoterminowe mechaniczne wspomaganie krążenia

Długoterminowe MCS jest wskazane u wybranych pacjentów, kiedy leczenie zachowawcze jest niewystarczające lub kiedy krótkoterminowe MCS nie doprowadziło do poprawy czynności serca lub ogólnego stanu klinicznego pacjenta, w celu wydłużenia życia lub poprawy QOL, lub też w celu utrzymania pacjenta przy życiu do czasu przeszczepienia serca (leczenie pomostowe do czasu transplantacji [BTT *bridge to transplantation*]) lub do czasu ustania przeciwwskazań do przeszczepienia serca (leczenie pomostowe do czasu kandydowania [BTC, *bridge to candidacy*]), bądź też jako leczenie docelowe (DT, *destination therapy*) (tab. 15).

Długoterminowe MCS należy rozważyć u pacjentów z profilem 2.–4. według INTERMACS, a także z profilem 5.–6. w przypadku występowania cech dużego ryzyka. Pacjenci bez nieodwracalnej niewydolności innych kluczowych narządów poza sercem, wychodzący z poprawą z poziomu profilu 1. według INTERMACS w trakcie krótkoterminowego MCS, również mogą kwalifikować się do długoterminowego MCS (ryc. 4) [376, 378, 383, 395–402]. Charakterystykę pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do wszczęcia LVAD przedstawiono w tabeli 16.

Szczegółowe informacje na temat urządzeń do długoterminowego MCS oraz badań, w których je oceniano, podsumowano w tabeli uzupełniającej 15.

Obecna przeżywalność 2-letnia wśród pacjentów, u których stosuje się najnowsze LVAD generujące przepływ

ciągły, jest podobna jak wśród pacjentów po przeszczepieniu serca, chociaż zdarzenia niepożądane wywierają negatywny wpływ na QOL. Wśród pacjentów z LVAD generującym przepływ ciągły przeżywalność wyniosła 80% po roku oraz 70% po 2 latach [403, 404]. W badaniu MOMENTUM 3, w którym stosowano centryfugalne LVAD, przeżywalność 2-letnia wyniosła 84,5%, a przeżycie bez trwale upośledzającego udaru mózgu ani konieczności reoperacji z powodu nieprawidłowej pracy LVAD wyniosło 76,9% [405]. Zastosowanie w pełni lewitującego w polu magnetycznym, centryfugalnego LVAD spowodowało istotne zmniejszenie częstości występowania zakrzepicy pompy. W badaniu MOMENTUM 3 częstość potrzeby reoperacji w celu wymiany nieprawidłowo pracującego urządzenia wyniosła 2,3% w ciągu 24 miesięcy, w tym tylko 0,6% w ciągu 24 miesięcy wyniosło ryzyko wymiany pompy z powodu jej zakrzepicy. Częstość występowania trwale upośledzających udarów mózgu, poważnych krwawień oraz krwawień z przewodu pokarmowego również była mniejsza w grupie leczonej pompą generującą przepływ centryfugalny niż w grupie leczonej pompą generującą przepływ osiowy. Natomiast częstość występowania wszystkich krwawień, powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz zakażeń przewodu zasilającego (*driveline*) pozostała podobna jak w przypadku starszych urządzeń [402].

Dane na temat stosowania nowoczesnego LVAD, w którym zawieszony w polu magnetycznym wirnik pompy generuje przepływ centryfugalny w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej uzyskano w 2-letniej obserwacji w rejestrze ELEVATE, w której łączna przeżywalność wyniosła 74,5%, krwawienie z przewodu pokarmowego wystąpiło u 9,7% pacjentów, udar mózgu u 10,2% pacjentów, a zakrzepica pompy u 1,5% pacjentów [406]. W celu ułatwienia podejmowania decyzji w rejestrze IMACS zaproponowano nowy złożony punkt końcowy, oprócz przeżywalności obejmujący również QOL i zdarzenia niepożądane. Zgodnie z tą koncepcją częstość „przeżycia roku w dobrym stanie” (*living well at one year*), zdefiniowanego jako przeżycie roku bez zgonu, udaru mózgu, krwawienia wymagającego operacji, zastosowania urządzenia wspomagającego pracę RV, wymiany pompy, lub zakażenia związanego z urządzeniem, wyniosła 56,8% po zastosowaniu izolowanego LVAD generującego przepływ centryfugalny [383].

Mimo iż obecnie jest już przestarzałe, badanie REMATCH było jedyną RCT, w której porównano LVAD jako DT z optymalnym leczeniem zachowawczym u pacjentów z zaawansowaną HF w IV klasie czynnościowej według NYHA z przeciwwskazaniem do przeszczepienia serca. W badaniu REMATCH wykazano mniejszą umieralność ogólną (główny punkt końcowy) podczas leczenia za pomocą LVAD w porównaniu z leczeniem zachowawczym, ale umieralność 2-letnia była duża w obu grupach [378]. Inne badania nie były randomizowane (INTRIPID, ROADMAP) [396, 407, 408] lub porównywały różne urządzenia (ADVANCE, ENDURANCE, MOMENTUM 3) [399, 402, 409].

Te dwie strategie, tj. wczesna implantacja LVAD lub leczenie zachowawcze z implantacją LVAD tylko w przypadku poważnego pogorszenia stanu pacjenta, są obecnie porównywane w prospektywnej próbie klinicznej, badaniu Early-VAD (numer badania w rejestrze ClinicalTrials.gov: NCT02387112). Również w badaniu *Swedish Evaluation of LVAD* (SweVAD) porównuje się przeżywalność pacjentów z zaawansowaną HF niekwalifikujących się do przeszczepienia serca, których prospektywnie przypisuje się losowo do zastosowania LVAD jako DT lub do leczenia zachowawczego (numer badania w rejestrze ClinicalTrials.gov: NCT02592499) [410].

10.2.3. Przeszczepienie serca

Przeszczepienie serca pozostaje referencyjną metodą leczenia zaawansowanej HF, jeżeli nie ma przeciwwskazań. Roczna przeżywalność po przeszczepieniu wynosi około 90%, a mediana przeżycia wynosi 12,5 roku [385, 411, 412]. Przeszczepienie istotnie poprawia QOL i stan czynnościowy, chociaż z niejasnych przyczyn odsetek pacjentów powracających do pracy jest mniejszy, niż oczekiwano [412]. Oprócz pierwotnej dysfunkcji przeszczepu główne wyzwania po przeszczepieniu serca wiążą się albo ze skutecznością, albo działaniami ubocznymi immunosupresji (np. odrzucanie, zakażenia, waskulopatia allograftu serca, późna dysfunkcja przeszczepu, nowotwory złośliwe, niewydolność nerek, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca).

Głównym ograniczeniem przeszczepiania serca pozostaje niewystarczająca liczba dawców narządów. Obecnie rozszerzono więc kryteria dla dawców serca, przesuwając w górę granicę ich wieku, zwłaszcza w Europie. Konieczny jest również staranny dobór biorców, uwzględniający oczekiwaną długość życia przed przeszczepieniem i po przeszczepieniu (obie zależą od stanu pacjenta przed operacją oraz chorób współistniejących).

Główne wskazania i przeciwwskazania do przeszczepienia serca wymieniono w tabeli 17 [376, 385].

Aktywne zakażenie jest względnym przeciwwskazaniem do przeszczepienia, ale w niektórych przypadkach zakażenia LVAD może być w rzeczywistości wskazaniem. Podeszły wiek nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem. Mimo iż pacjenci w wieku <65 lat mogą być bardziej odpowiednimi kandydatami ze względu na ich łączną oczekiwaną długość życia, w większości programów transplantacji akceptuje się pacjentów w wieku do 70 lat, a ponadto trzeba brać pod uwagę zarówno wiek biologiczny, jak i kalendarzowy. Należy również uwzględnić chirurgiczną złożoność zabiegu (wcześniejsze sternotomie, napromienianie śródpiersia, wrodzone wady serca u dorosłych [ACHD, *adult congenital heart disease*]).

Szlak decyzyjny prowadzący do przeszczepienia lub zastosowania LVAD nigdy nie jest prosty i zawsze jest unikatowy u danego pacjenta. Możliwość wyboru każdej z tych metod może się zmieniać w zależności od stanu pacjenta, który z kolei może się zmieniać z czasem. Inne

Tabela 17. Przeszczepianie serca: wskazania i przeciwwskazania

Wskazania
Zaawansowana niewydolność serca [376]
Nieemożność zastosowania innego leczenia, z wyjątkiem LVAD jako leczenia pomostowego do czasu transplantacji
Przeciwwskazania
Czynne zakażenie ^a
Ciężka choroba tętnic obwodowych lub choroba naczyniowo-mózgowa
Oporne na farmakoterapię nadciśnienie płucne (należy rozważyć LVAD w celu odwrócenia zwiększonego płucnego oporu naczyniowego, a następnie ponowną ocenę możliwości kandydowania)
Nowotwór złośliwy związany ze złym rokowaniem (u każdego pacjenta konieczna jest współpraca z onkologami w celu oceny ryzyka progresji lub nawrotu nowotworu, które zwiększa się w trakcie immunosupresji)
Nieodwracalna dysfunkcja wątroby (marskość) lub nerek (np. klirens kreatyniny <30 ml/min/1,73 m ²). Można rozważyć jednoczesne przeszczepienie serca i wątroby lub serca i nerki
Choroba układuowa z zajęciem wielu narządów
Inna poważna choroba współistniejąca związana ze złym rokowaniem
BMI przed przeszczepieniem >35 kg/m ² (zaleca się redukcję masy ciała w celu osiągnięcia BMI <35 kg/m ²)
Obecne nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych
Niestabilność psychiczna, która może uniemożliwić odpowiednią obserwację i intensywne leczenie po przeszczepieniu serca
Niewystarczające wsparcie społeczne, niepozwalające uzyskać odpowiedniego poziomu współpracy podczas leczenia w warunkach ambulatoryjnych

^aAktywne zakażenie jest względnym przeciwwskazaniem do przeszczepienia, chociaż w niektórych przypadkach zakażenia LVAD może w rzeczywistości być do niego wskazaniami

Zaadaptowane z Crespo-Leiro i wsp. [376]

Skróty: BMI, wskaźnik masy ciała; LVAD, urządzenie wspomagające pracę lewej komory

czynniki niezwiązane z pacjentem, takie jak długość okresu pozostawania na liście oczekujących na przeszczepienie, doświadczenie chirurgiczne ośrodka oraz dostępne zasoby, także mogą wpływać na podejmowane decyzje [413].

Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Pacjenci, u których rozważa się długoterminowe MCS, muszą charakteryzować się dobrym poziomem współpracy, umiejętnościami obsługiwanie urządzeń oraz wsparciem psychospołecznym [414–416]	I	C
Przeszczepienie serca jest zalecane u pacjentów z zaawansowaną HF oporną na farmakoterapię/leczenie za pomocą wszczepialnych urządzeń, u których nie ma bezwzględnych przeciwwskazań	I	C
Długoterminowe MCS należy rozważyć u pacjentów z zaawansowaną HFREF pomimo optymalnej farmakoterapii i leczenia za pomocą wszczepialnych urządzeń, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia serca lub innego leczenia chirurgicznego i u których nie występuje ciężka dysfunkcja prawej komory, w celu zmniejszenia ryzyka zgonu oraz uzyskania poprawy objawowej [378, 396, 397, 401, 402, 404, 417]	IIa	A
Długoterminowe MCS należy rozważyć u pacjentów z zaawansowaną HFREF oporną na farmakoterapię/leczenie za pomocą wszczepialnych urządzeń jako leczenie pomostowe do czasu przeszczepienia serca w celu uzyskania poprawy objawowej oraz zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka przedwczesnego zgonu [398–400, 402, 404]	IIa	B
Leczenie nerkozastępcze należy rozważyć u pacjentów z oporną na leczenie hiperwolemia i schyłkową niewydolnością nerek	IIa	C
Ciągłe podawanie leków inotropowych i/lub naciśnioskurczowych można rozważyć u pacjentów z małą pojemnością minutową i cechami hipoperfuzji narządów jako leczenie pomostowe do czasu zastosowania MCS lub przeszczepienia serca [389, 390]	IIb	C
Ultrafiltrację można rozważyć w przypadku odpornej hiperwolemii niereagującej na leczenie diuretyczne [391, 392]	IIb	C

^aKlasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych

Skróty: HF, niewydolność serca; HFREF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; MCS, mechaniczne wspomaganie krążenia

10.2.4. Kontrola objawów i opieka w końcowym okresie życia

Mimo iż trajektoria rozwoju choroby u każdego pacjenta z HF jest unikatowa, daje się zauważyć ogólny wzorzec stopniowego pogarszania się stanu pacjenta, na który nakładają się epizody ostrego pogorszenia, prowadzące do nagłego zgonu lub zgonu z powodu postępującej HF. Informowanie o przebiegu choroby i odpowiednie wyprzedzające planowanie powinno rozpoczynać się już w momencie rozpoznania u pacjenta zaawansowanej HF. Wskazania do opieki paliatywnej oraz jej główne elementy składowe przedstawiono w tabelach 18 i 19 [312, 418].

Proponuje się zespołowe podejście do opieki paliatywnej i opieki w końcowym okresie życia u pacjentów z HF [419]. Opracowano również specyficzne modele opieki paliatywnej dla pacjentów z zaawansowaną HF. Zmniejszają one częstość hospitalizacji bez wyraźnego wpływu na przeżywalność, a także wywierają pewien wpływ na QOL i nasilenie objawów [420, 421].

Należy systematycznie dokonywać oceny objawów. Oprócz oceny klinicznej objawy można oceniać za pomocą odpowiednich skal (*Numeric Rating Scale*, *Edmonton Symptom Assessment Scale* [ESAS] lub ESAS-HF, lub *Integrated Palliative care Outcome Scale*).

Należy rozważyć leczenie objawowe, które może obejmować dodatkowe interwencje oprócz optymalnego leczenia zachowawczego:

- Duszność: w celu zmniejszenia duszności można rozważyć powtarzane dawki opioidów, ale ich skuteczność nie została wykazana [422, 423]. Kiedy stosuje się opioidy, należy ostrzegać wszystkich pacjentów o działaniach ubocznych tych leków, takich jak zaparcia i nudności, retencja moczu oraz zmiany stanu psychicznego. Benzodiazepiny można rozważyć jako leczenie drugiego lub trzeciego rzutu, jeżeli opioidy i metody

Tabela 18. Pacjenci z niewydolnością serca, u których należy rozważyć postępowanie charakterystyczne dla końcowego okresu życia

Postępujące pogarszanie się kondycji (fizycznej i umysłowej) oraz niesamodzielność w zakresie większości aktywności życia codziennego
Ciężkie objawy niewydolności serca z niską jakością życia pomimo optymalnej farmakoterapii i postępowania niefarmakologicznego
Częste hospitalizacje lub inne poważne epizody dekomensacji pomimo optymalnego leczenia
Wykluczono możliwości przeszczepienia serca i mechanicznego wspomaganie krążenia
Kacheksja sercowa
Bliski koniec życia w ocenie klinicznej

Tabela 19. Główne elementy składowe opieki paliatywnej u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca

Koncentracja na poprawie lub utrzymaniu jakości życia pacjenta i jego rodziny na najwyższym możliwym poziomie do czasu zgonu
Częsta ocena objawów (w tym duszności i bólu) spowodowanych zaawansowaną niewydolnością serca i innymi chorobami współistniejącymi oraz koncentracja na zmniejszaniu dolegliwości
Dostępność opieki psychologicznej i duchowej dla pacjenta i jego rodziny w zależności od potrzeb
Wyrzedzające planowanie opieki z uwzględnieniem preferencji pacjenta dotyczących miejsca zgonu i resuscytacji (mogące obejmować inaktywację urządzeń, takich jak ICD, lub zaprzestanie długoterminowego MCS, co może wymagać decyzji wielospecjalistycznego zespołu)

Skróty: ICD, wszczepialny kardiowerter-defibrylator; MCS, mechaniczne wspomaganie krążenia

niefarmakologiczne nie pozwoliły na uzyskanie odpowiedniej kontroli duszności. Zwiększenie stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej może zmniejszać duszność.

- **Ból:** pomocne mogą być metody niefarmakologiczne. Dodatkowo za bezpieczne leki uważa się zasadniczo opioidy, w tym oksykodon, hydromorfon i fentanyl, które można podawać doustnie, dożylnie i przezskórnie, zwłaszcza w szpitalu, ośrodku opieki paliatywnej lub w hospicjum [424].
- **Lęk i depresja:** należy oferować odpowiednie konwencjonalne leczenie.

Dyskusje, decyzje i zaawansowane planowanie dotyczące opieki paliatywnej i w końcowym okresie życia powinny być dokumentowane, regularnie analizowane i rutynowo komunikowane wszystkim zaangażowanym w opiekę nad pacjentem. Personel opieki zdrowotnej powinien upewnić się, że w miarę możliwości uwzględniane są preferencje pacjentów i ich opiekunów. Należy również brać pod uwagę to, że pacjenci mogą nie chcieć lub nie być w stanie sformułować swoich preferencji (np. z powodu objawów depresji lub pogorszenia czynności poznawczej).

11. OSTRA NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

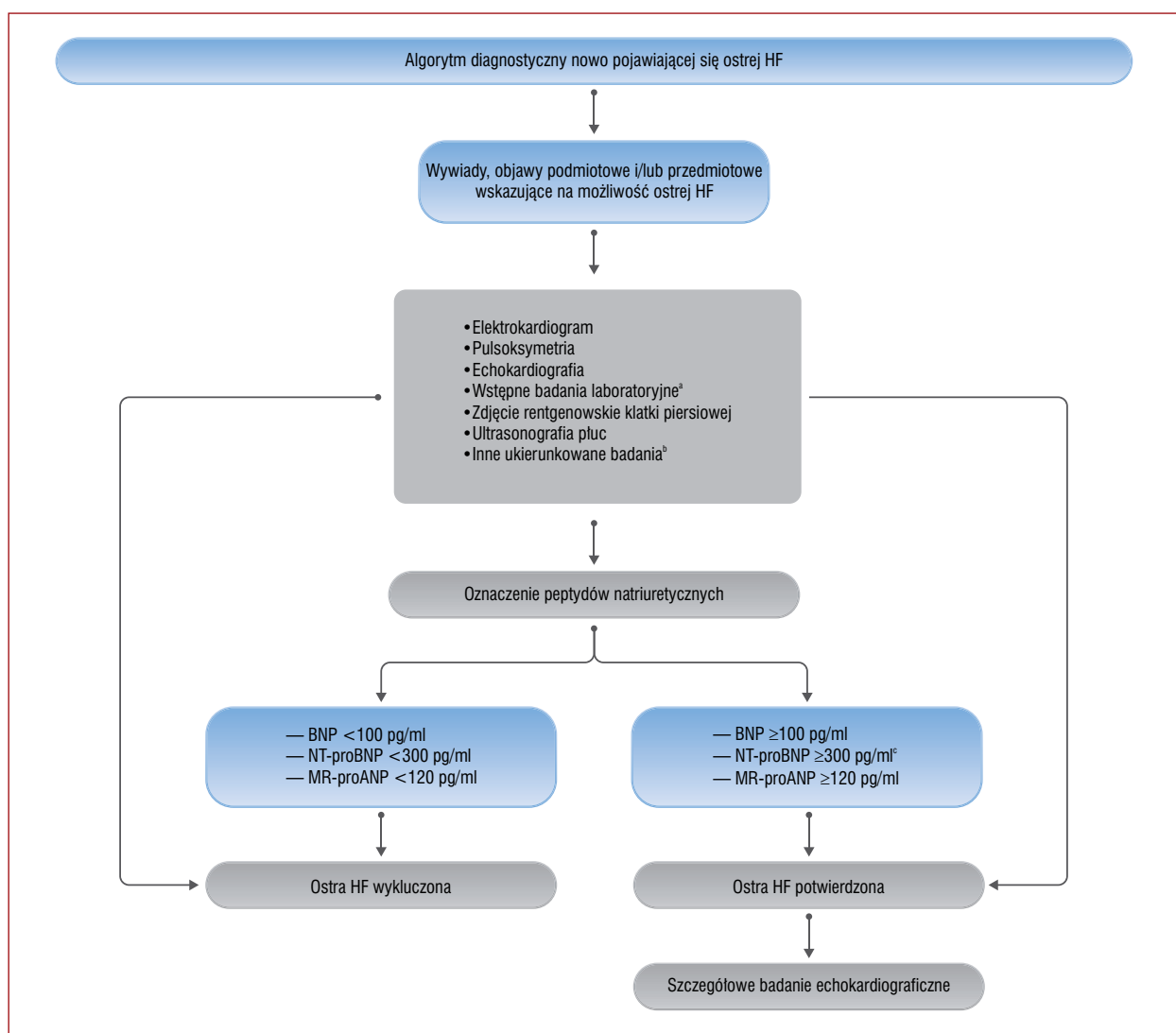
11.1. Epidemiologia, rozpoznanie i rokowanie

Pojęcie AHF odnosi się do szybkiego lub stopniowego rozwoju objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych HF, które są na tyle nasilone, że pacjent wymaga pilnej pomocy lekarskiej, co prowadzi do nieplanowanych hospitalizacji

lub wizyt na oddziale pomocy doraźnej (izbie przyjęć/szpitalnym oddziale ratunkowym). Pacjenci z AHF wymagają pilnej oceny, a następnie rozpoczęcia lub intensyfikacji leczenia, w tym leczenia dożylnego lub procedur zabiegowych. Ostra niewydolność serca jest jedną z głównych przyczyn hospitalizacji wśród osób w wieku >65 lat i wiąże się z dużą śmiertelnością oraz częstością ponownych hospitalizacji. Śmiertelność wewnątrzszpitalna wynosi od 4% do 10% [425–428]. Roczna umieralność po wypisie może wynosić 25%–30%, a częstość zgonów i ponownych hospitalizacji przekraczać 45% [104, 426, 427, 429, 430].

Ostra niewydolność serca może być pierwszym przejawem HF (HF *de novo*) lub — częściej — wynikać z ostrej dekomensacji CHF. W porównaniu z pacjentami z ostrą dekomensacją CHF u pacjentów z HF *de novo* śmiertelność wewnątrzszpitalna może być większa [425], natomiast umieralność po wypisie i częstość ponownych hospitalizacji mniejsza [425, 428, 431, 432]. Określone czynniki zewnętrzne mogą wyzwać, ale nie wywoływać AHF u pacjentów z wcześniej występującą dysfunkcją serca (tab. uzup. 16). Ciężkość stanu klinicznego oraz przebieg wewnątrzszpitalny zależą od złożonych interakcji między czynnikami wyzwalającymi, uprzednio występującą chorobą serca oraz chorobami współistniejącymi obecnymi u pacjenta.

Diagnostyka AHF rozpoczyna się w momencie pierwszego kontaktu z systemem opieki medycznej, a następnie jest kontynuowana w ramach całego szlaku początkowego postępowania u pacjenta. Jej celem jest określenie postaci klinicznej oraz niezwłoczne rozpoznanie i leczenie wszystkich potencjalnie odwracalnych przyczyn, czynników wyzwalających oraz współistniejących stanów zagrażających życiu (ryc. 6). Badania dodatkowe przedstawiono w tabeli 20. Oprócz oceny objawów podmiotowych i przedmiotowych diagnostyka obejmuje EKG i echokardiografię, o ile to możliwe. Dalsze badania dodatkowe, tj. zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i ultrasonografia płuc, mogą być wykorzystywane do potwierdzenia rozpoznania AHF, zwłaszcza jeżeli nie ma możliwości oznaczania peptydów natriuretycznych. Stężenie peptydów natriuretycznych w osoczu (BNP, NT-proBNP lub MRproANP) należy oznaczyć, jeżeli rozpoznanie jest niepewne, a oznaczenie jest dostępne w miejscu sprawowania opieki nad pacjentem. Prawidłowe stężenie peptydów natriuretycznych powoduje, że rozpoznanie AHF jest mało prawdopodobne. Wartości odcięcia dla wykluczenia ostrej AHF wynoszą: BNP <100 pg/ml, NT-proBNP <300 pg/ml oraz MR-proANP <120 pg/ml [74, 433–435]. Z kolei zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych jest związane z całym szeregiem stanów sercowych i pozasercowych (tab. 6). Małe stężenie peptydów natriuretycznych można stwierdzić u niektórych pacjentów ze zdekomensowaną zaawansowaną/schyłkową HF, otyłością, gwałtownie rozwijającym się obrzękiem płuc lub prawokomorową AHF. Większe stężenie peptydów natriuretycznych można stwierdzić



Rycina 6. Algorytm diagnostyczny nowo pojawiającej się ostrej niewydolności serca

^aWstępne badania laboratoryjne obejmują troponinę, kreatyninę w surowicy, elektrolity, azot mocznika lub mocznik we krwi, hormon tyreotropowy (TSH), badania czynności wątroby, a także D-dimer w przypadku podejrzenia zatorowości płucnej, prokalcytoninę w przypadku podejrzenia zakażenia, gazometrię krwi tętnicznej w przypadku niewydolności oddechowej oraz mleczany w przypadku hipoperfuzji; ^bukierunkowane badania obejmują koronarografię w przypadku podejrzenia ostrego zespołu wieńcowego oraz tomografię komputerową w przypadku podejrzenia zatorowości płucnej; ^cwartości potwierdzające dla rozpoznania ostrej HF: >450 pg/ml u osób <55 lat, >900 pg/ml u osób w wieku 55–75 lat oraz >1800 pg/ml u osób w wieku >75 lat [433, 434]

Skróty: BNP, peptyd natriuretyczny typu B; HF, niewydolność serca; MR-proANP, środkowy fragment propeptydu natriuretycznego typu A; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

u pacjentów ze współistniejącym AF i/lub upośledzoną czynnością nerek [74].

Spośród innych badań laboratoryjnych oznaczenie troponiny jest przydatne w celu wykrycia ostrego zespołu wieńcowego (ACS, *acute coronary syndrome*), chociaż zwiększone stężenie troponiny stwierdza się u ogromnej większości pacjentów z AHF [436–438]. Oznaczenie azotu mocznikowego we krwi lub mocznika, kreatyniny w surowicy, elektrolitów (sód, potas, chlorki) oraz antygenu węglowodanowego (CA, *carbohydrate antigen*) 125 może ułatwić prowadzenie leczenia [439, 440]. Wykrycie nieprawidłowej czynności wątroby identyfikuje

pacjentów ze złym rokowaniem [441]. Ponieważ zarówno niedoczynność, jak i nadczynność tarczycy może wyzwać AHF, u pacjentów z nowo rozpoznaną AHF należy oznaczyć hormon tyreotropowy (TSH, *thyroid-stimulating hormone*). Gazometria krwi tętnicznej jest wskazana, kiedy potrzebny jest dokładny pomiar ciśnienia parcjalnego tlenu (pO_2) i dwutlenku węgla (pCO_2) (tj. u pacjentów z zagrażającą/rozwijającą się niewydolnością oddechową). U pacjentów we wstrząsie kardiogenym należy zmierzyć stężenie mleczanów i pH krwi. Stężenie dimeru D należy sprawdzić, jeżeli podejrzewa się zatorowość płucną. Oznaczenie prokalcytoniny można wykorzystywać do

Tabela 20. Badania dodatkowe u pacjentów z ostrą niewydolnością serca

Badanie	Moment wykonania	Możliwe wyniki	Wartość diagnostyczna w AHF	Siła wskazania
EKG	Przy przyjęciu, podczas hospitalizacji ^{a, b} , przed wypisem	Zaburzenia rytmu, niedokrwienie mięśnia sercowego	Wykluczenie ACS i zaburzeń rytmu	Zalecane
Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej	Przy przyjęciu, podczas hospitalizacji ^a	Zastój w płucach, zapalenie płuc	Potwierdza rozpoznanie	Można rozważyć
Ultrasonografia płuc	Przy przyjęciu, podczas hospitalizacji ^a , przed wypisem	Zastój w płucach	Potwierdza rozpoznanie	Można rozważyć
Echokardiografia	Przy przyjęciu, podczas hospitalizacji ^a , przed wypisem	Zastój, dysfunkcja serca, przyczyny mechaniczne	Istotna	Zalecane
Peptydy natriuretyczne (BNP, NT-proBNP, MR-proANP)	Przy przyjęciu, przed wypisem	Zastój	Duża ujemna wartość predykcja	Należy rozważyć
Troponina w surowicy	Przy przyjęciu	Uszkodzenie mięśnia sercowego	Wykluczenie ACS	Zalecane
Kreatynina w surowicy	Przy przyjęciu, podczas hospitalizacji ^a , przed wypisem	Dysfunkcja nerek	Nie ma	Zalecane dla oceny rokowania
Elektrolity w surowicy (sód, potas, chlorki)	Przy przyjęciu, podczas hospitalizacji ^a , przed wypisem	Zaburzenia elektrolitowe	Nie ma	Zalecane dla oceny rokowania i leczenia
Gospodarka żelazowa (transferyna, ferrytyna)	Przed wypisem	Niedobór żelaza	Nie ma	Zalecane dla oceny rokowania i leczenia
TSH	Przy przyjęciu	Niedoczynność i nadczynność tarczycy	Nie ma	Zalecane, jeżeli podejrzewa się niedoczynność lub nadczynność tarczycy
D-dimer	Przy przyjęciu	Zatorowość płucna	Przydatne w wykluczaniu zatorowości płucnej	Zalecane, jeżeli podejrzewa się zatorowość płucną
Prokalcytonina	Przy przyjęciu	Zapalenie płuc	Przydatne w rozpoznawaniu zapalenia płuc	Można oznaczyć, jeżeli podejrzewa się zapalenie płuc
Mleczany	Przy przyjęciu, podczas hospitalizacji ^a	Kwasica mleczanowa	Przydatne do oceny perfuzji	Zalecane, jeżeli podejrzewa się hipoperfuzję obwodową
Pulsoksymetria i gazometria krwi tętniczej	Przy przyjęciu, podczas hospitalizacji ^a	Niewydolność oddechową	Przydatne do oceny czynności układu oddechowego	Zalecane, jeżeli podejrzewa się niewydolność oddechową

^aW zależności od stanu klinicznego; ^bw zależności od stanu klinicznego można rozważyć ciągłe monitorowanie EKG

Skróty: ACS, ostry zespół wieńcowy; AHF, ostra niewydolność serca; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; EKG, elektrokardiogram; MR-proANP, środkowy fragment propeptydu natriuretycznego typu A; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; TSH, hormon tyreotropowy

rozpoznawania zapalenia płuc, a antybiotykoterapia może być wskazana, jeżeli stężenie prokalcytoniny w osoczu wynosi $>0,2 \mu\text{g/l}$. W prospektywnej, kontrolowanej próbie klinicznej nie wykazano jednak, aby strategia obejmująca rutynowe oznaczanie prokalcytoniny wywarła wpływ na wyniki leczenia [442]. Pulsoksymetria powinna być rutynowo wykonywana w momencie pierwszego kontaktu z pacjentem z AHF, a następnie konieczne może być ciągłe monitorowanie wysycenia krwi obwodowej tlenem (SpO_2) w ciągu pierwszych godzin lub dni [443, 444].

11.2. Postacie kliniczne

Można wyróżnić cztery główne postacie kliniczne, które mogą częściowo nakładać się na siebie (tab. 21) [1, 425, 445]. Są one zdefiniowane głównie na podstawie obecności objawów zastój i/lub hipoperfuzji obwodowej i wymagają odmiennego leczenia (tab. 21) [1, 425–427, 432, 446, 447].

11.2.1. Ostra dekompenacja niewydolności serca

Ostra dekompenacja niewydolności serca (ADHF, *acutely decompensated heart failure*) jest najczęstszą postacią AHF, odpowiadającą za 50%–70% przypadków [426, 427, 432]. Zwykle występuje u pacjentów z wywiadami HF i uprzednio stwierdzoną dysfunkcją serca w całym zakresie LVEF, w tym także dysfunkcją RV. W odróżnieniu od fenotypu

ostrego obrzęku płuc charakteryzuje się bardziej stopniowym rozwojem, a główną nieprawidłowością jest postępująca retencja płynów odpowiedzialna za zastój w krążeniu systemowym. Czasami zastój wiąże się z hipoperfuzją [426]. Cele leczenia obejmują identyfikację czynników wywołujących, zmniejszenie zastój oraz w rzadkich przypadkach skorygowanie hipoperfuzji (ryc. 7).

11.2.2. Ostry obrzęk płuc

Ostry obrzęk płuc wiąże się z zastojem w płucach. Kryteria kliniczne ostrego obrzęku płuc obejmują duszność z *orthopnoe*, niewydolność oddechową (hipoksemia–hiperkapnia), *tachypnoe* (>25 oddechów na minutę) oraz zwiększoną pracą mięśni oddechowych [448].

W razie wskazań należy rozpocząć trójakiego rodzaju leczenie. Po pierwsze, należy podać tlen, stosując ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych, nieinwazyjną wentylację pod dodatnim ciśnieniem oraz/lub wysokoprzepływową kaniulę donosową. Po drugie, należy podać diuretyki dożylnie, a po trzecie, można podać dożylnie leki rozszerzające naczynia, jeżeli skurczowe BP (SBP, *systolic blood pressure*) jest duże, w celu zmniejszenia obciążenia następczego LV (ryc. 8). W niewielu przypadkach zaawansowanej HF ostry obrzęk płuc może wiązać się z małą pojemnością minutową i wówczas wskazane

Tabela 21. Postacie kliniczne ostrej niewydolności serca

	Ostra dekompenacja niewydolności serca	Ostry obrzęk płuc	Izolowana niewydolność prawokomorowa	Wstrząs kardiogeny
Główne mechanizmy	Dysfunkcja LV Nerkowa retencja sodu i wody	Zwiększone obciążenie następcze i/lub przeważająca dysfunkcja rozkurczowa LV Wady zastawkowe serca	Dysfunkcja RV i/lub przedwłośniczkowe nadciśnienie płucne	Ciężka dysfunkcja serca
Główna przyczyna objawów	Nagromadzenie płynu, zwiększone ciśnienie w komorze	Redystrybucja płynu do płuc i ostra niewydolność oddechu	Zwiększone ośrodkowe ciśnienie żyłne i często hipoperfuzja w krążeniu systemowym	Hipoperfuzja w krążeniu systemowym
Początek	Stopniowy (dni)	Szybki (godziny)	Stopniowy lub szybki	Stopniowy lub szybki
Główne nieprawidłowości hemodynamiczne	Zwiększone LVEDP i PCWP ^a Mały lub prawidłowy rzut serca Prawidłowe lub niskie SBP	Zwiększone LVEDP i PCWP ^a Prawidłowy rzut serca Prawidłowe lub wysokie SBP	Zwiększone RVEDP Mały rzut serca Niskie SBP	Zwiększone LVEDP i PCWP ^a Mały rzut serca Niskie SBP
Główna prezentacja kliniczna [1, 446]	Pacjent „mokry i ciepły” lub „mokry i zimny”	„Mokry i ciepły” ^b	„Mokry i zimny”	„Mokry i zimny”
Główne leczenie	Diuretyki Leki inotropowe /naczynioskurczowe (jeżeli hipoperfuzja obwodowa/hipotensja) W razie potrzeby krótkoterminowe MCS lub RRT	Diuretyki Leki rozszerzające naczynia ^b	Diuretyki w leczeniu zastój obwodowego Leki inotropowe /naczynioskurczowe (jeżeli hipoperfuzja obwodowa/hipotensja) W razie potrzeby krótkoterminowe MCS lub RRT	Leki inotropowe /naczynioskurczowe Krótkoterminowe MCS lub RRT

^aMoże być prawidłowe w przypadku małego rzutu serca; ^brzadko może występować typ „mokry i zimny”, wymagający podania leków inotropowych i/lub naczynioskurczowych

Skróty: LV, lewa komora; LVEDP, ciśnienie końcoworozkurczowe w lewej komorze; MCS, mechaniczne wspomaganie krążenia; PCWP, ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych; RV, prawa komora; RVEDP, ciśnienie końcoworozkurczowe w prawej komorze; RRT, leczenie nerkozastępcze; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze

są leki inotropowe, naczynioskurczowe i/lub MCS w celu przywrócenia odpowiedniej perfuzji narządów.

11.2.3. Izolowana niewydolność prawokomorowa

Niewydolność RV wiąże ze wzrostem ciśnienia w RV i prawym przedsionku oraz zastojem w krążeniu systemowym. Niewydolność RV może również prowadzić do upośledzenia napełniania LV, ostatecznie prowadząc do zmniejszenia systemowego rzutu serca w mechanizmie wzajemnej zależności obu komór [449].

Pierwszym sposobem leczenia zastój żylny są często diuretyki. Noradrenalina i/lub leki inotropowe są wskazane w przypadku małej pojemności minutowej i niestabilności hemodynamicznej. Preferowane mogą być leki inotropowe zmniejszające ciśnienie napełniania serca (tj. lewosimendan i inhibitory fosfodiesterazy typu III). Ponieważ leki inotropowe mogą nasilać hipotensję w krążeniu systemowym, w razie potrzeby można je łączyć z noradrenaliną (ryc. 9) [449].

11.2.4. Wstrząs kardiogeny

Wstrząs kardiogeny jest zespołem spowodowanym pierwotną dysfunkcją serca będącą przyczyną niewystarczającej pojemności minutowej, stanowiącym stan zagrożenia życia z powodu hipoperfuzji tkanek, która może być przyczyną niewydolności wielonarządowej i śmierci [450–452]. Uszkodzenie serca będące przyczyną ciężkiego upośledzenia jego czynności może być ostre, jak w następstwie ostrej utraty tkanki mięśnia sercowego (świeży MI, zapalenie mięśnia sercowego), lub postępujące, co obserwuje się u pacjentów z dekompenacją CHF, u których może dojść do zmniejszenia

stabilności choroby w następstwie naturalnej progresji zaawansowanej HF i/lub działania swoistych czynników wyzwalających [426].

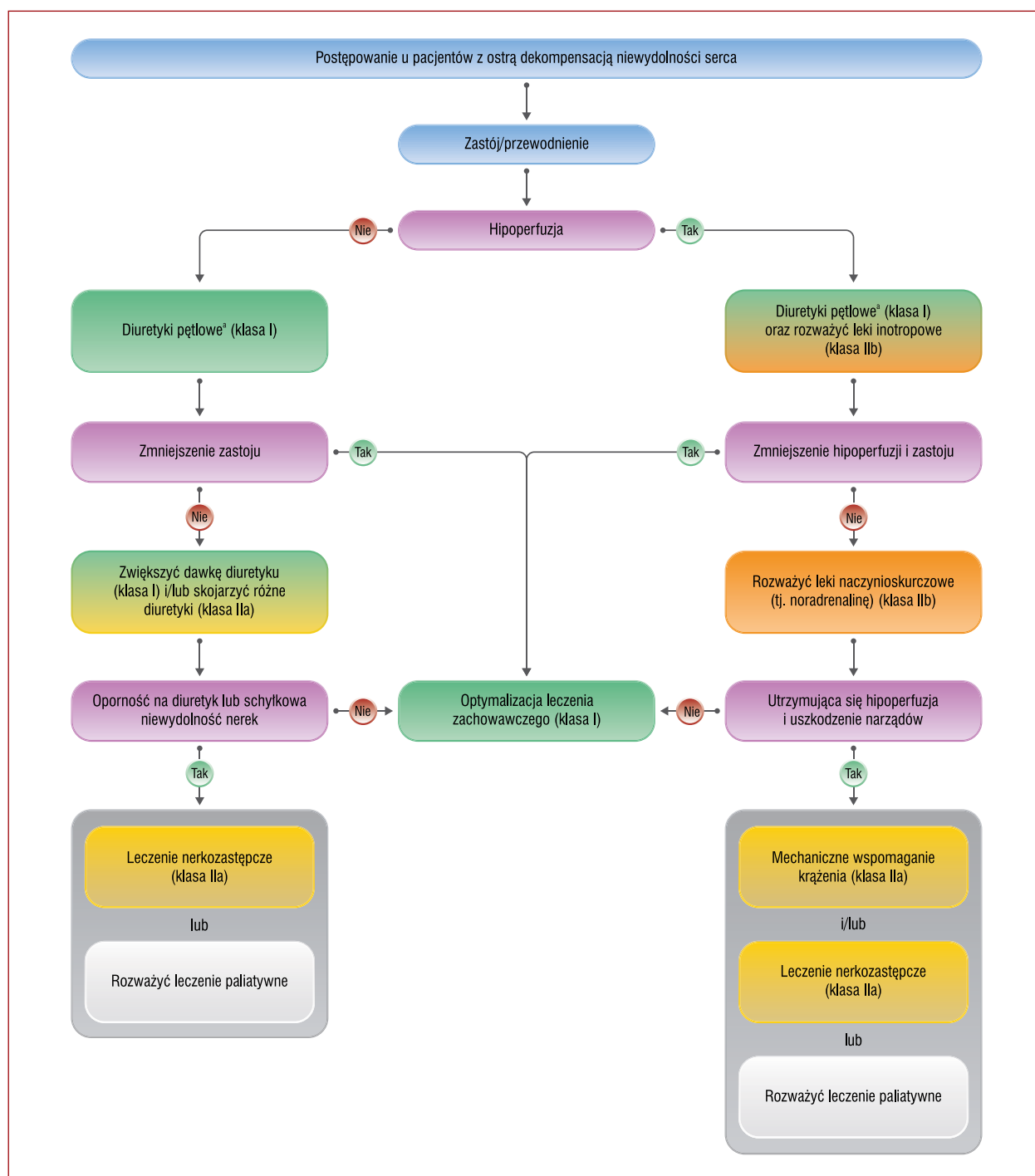
Rozpoznanie wstrząsu kardiogenego wymaga obecności objawów przedmiotowych hipoperfuzji, takich jak zimne, spoczone kończyny, oliguria, splątanie, zawroty głowy, małe ciśnienie tętna. Ponadto stwierdza się biochemiczne wyznaczniki hipoperfuzji, w tym zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy, kwasicy metabolicznej oraz zwiększone stężenie mleczanów w surowicy, które odzwierciedlają hipoksję tkankową i zmiany metabolizmu komórkowego prowadzące do dysfunkcji narządów [437, 453]. Należy zauważyć, że hipoperfuzji nie zawsze towarzyszy hipotensja, ponieważ BP może być utrzymywane przez wyrównawczy skurcz naczyń (z udziałem lub bez udziału leków naczynioskurczowych), chociaż następuje to kosztem pogorszenia perfuzji i utlenowania tkanek [426, 427, 450, 454].

Leczenie wstrząsu kardiogenego powinno być rozpoczynane jak najszybciej. Głównymi elementami składowymi postępowania są wczesna identyfikacja i leczenie przyczyny wstrząsu kardiogenego, a także stabilizacja stanu hemodynamicznego i leczenie dysfunkcji narządów (ryc. 10; rozdz. 11.1 Suplementu; ryc. uzup. 2).

11.3. Postępowanie

11.3.1. Aspekty ogólne

Postępowanie można podzielić na trzy fazy (przedszpitalną, szpitalną i przed wypisem ze szpitala), w których cele postępowania są inne i wymagają odmiennego podejścia (ryc. 11).



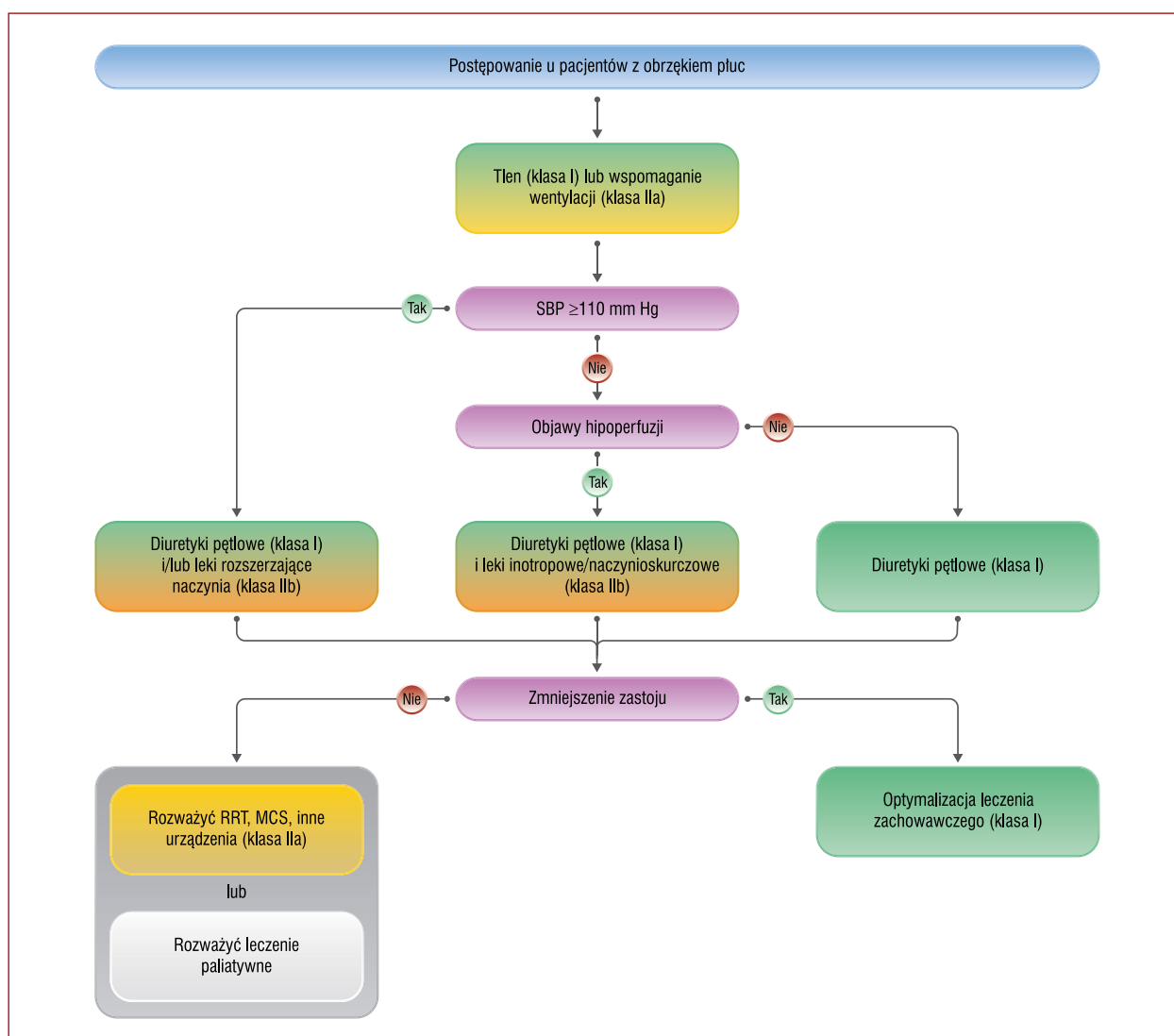
Rycina 7. Leczenie ostrej dekomensacji niewydolności serca

^aZaleca się odpowiednie dawki diuretyku w celu zmniejszenia zastoiu oraz ściśle monitorowanie diurezy (zob. ryc. 13) niezależnie od stanu perfuzji

Faza przedszpitalna

W fazie przedszpitalnej pacjenci z AHF powinni odnieść korzyści z nieinwazyjnego monitorowania, w tym pulsoksymetrii, pomiarów BP, częstości rytmu serca i częstości oddechów, a także ciągłego monitorowania EKG, rozpoczętego w ciągu kilku minut od pierwszego kontaktu z pacjentem oraz kontynuowanego, o ile to możliwe, w karetce pogotowia [305]. Tlenoterapię można

zastosować w zależności od oceny klinicznej, chyba że SpO_2 wynosi $<90\%$ — wówczas tlenoterapia powinna zostać zastosowana. U pacjentów z zagrażającą/rozwijającą się niewydolnością oddechową (*respiratory distress*; częstość oddechów >25 na minutę, $SpO_2 <90\%$) należy rozpocząć nieinwazyjną wentylację [444, 448]. Mimo iż w warunkach przedszpitalnych dostępne mogą być różne metody leczenia, kwestia, czy bardziej efektywne leczenie



Rycina 8. Leczenie obrzęku płuc

Skróty: MCS, mechaniczne wspomaganie krążenia; RRT, leczenie nerkozastępcze; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze

przedszpitalne zmieni kliniczne wyniki leczenia, wciąż wymaga udowodnienia w próbach klinicznych z randomizacją [455]. Co więcej, postępowanie przedszpitalne nie powinno opóźniać szybkiego transportu pacjentów z AHF do najwłaściwszego miejsca dalszego leczenia [455, 456].

Leczenie szpitalne

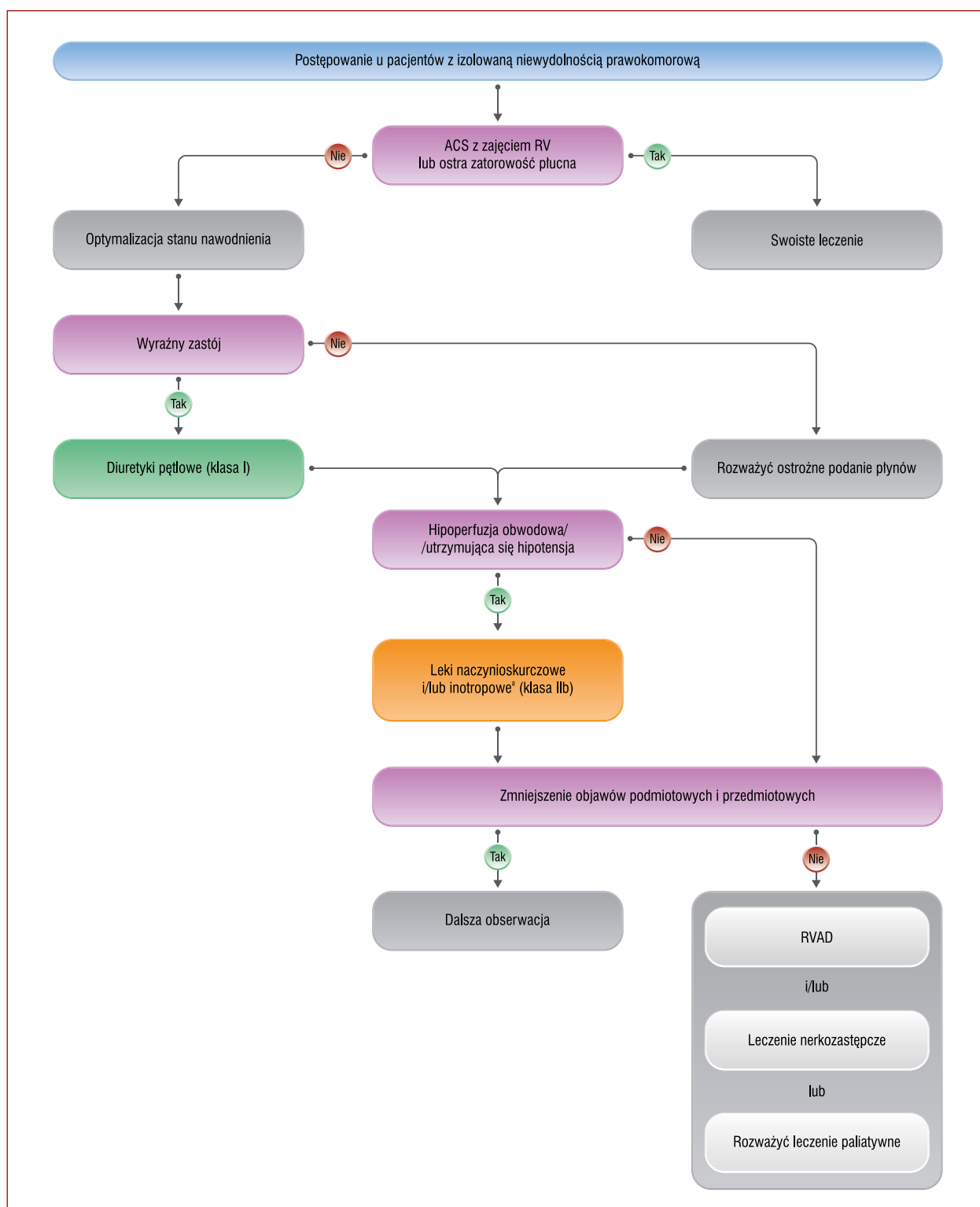
Należy niezwłocznie i równolegle rozpocząć diagnostykę oraz odpowiednie postępowanie farmakologiczne i niefarmakologiczne (ryc. 12). Pacjenci z AHF powinni być poddawani wstępnej ocenie w celu ustalenia właściwego miejsca prowadzenia dalszego leczenia w zależności od stopnia niestabilności hemodynamicznej i ciężkości ich stanu klinicznego. Decyzje dotyczące tego, gdzie skierować pacjenta, są ważnym elementem składowym początkowej fazy postępowania (zob. rozdz. 11.2 Suplementu oraz tab. uzup. 17–19).

Rodzaj i intensywność monitorowania w okresie szpitalnym zależy od ciężkości stanu pacjenta, miejsca

prowadzenia leczenia oraz wewnątrzszpitalnego przebiegu choroby (zob. rozdz. 11.3 Suplementu). Ponieważ AHF jest niejednorodnym stanem, postępowanie może różnić się w zależności od postaci klinicznej. Postępowanie rozpoczyna się od poszukiwania swoistych przyczyn AHF [1, 305, 430]. Należą do nich ACS, nadciśnieniowe stany nagłe, tachyarytmie lub ciężka bradykardia/zaburzenia przewodzenia, ostre przyczyny mechaniczne, takie jak ostra niedomykalność zastawki lub ostra zatorowość płucna, zakażenia, w tym zapalenie mięśnia sercowego, oraz tamponada serca (skrót mnemotechniczny CHAMPIT; ryc. 12). Po wykluczeniu tych stanów, które, jeżeli są obecne, muszą być pilnie leczone/skorygowane, postępowanie w AHF różni się w zależności od postaci klinicznej (ryc. 7–10).

Faza przed wypisem ze szpitala

Szczegóły dotyczące tej fazy przedstawiono w rozdziale 11.3.11.



Rycina 9. Leczenie niewydolności prawokomorowej

*Tylko leki inotropowe w przypadku hipoperfuzji bez hipotensji

Skróty: ACS, ostry zespół wieńcowy; RV, prawa komora; RVAD, urządzenie wspomagające pracę prawej komory

11.3.2. Tlenoterapia i/lub wspomaganie wentylacji

Nie należy rutynowo stosować tlenu u chorych z AHF bez hipoksemii, ponieważ powoduje on skurcz naczyń i zmniejszenie pojemności minutowej [457]. Tlenoterapia jest zalecana u pacjentów z AHF i $SpO_2 < 90\%$ lub $pO_2 < 60$ mm Hg w celu

skorygowania hipoksemii. W przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) nadmierna podaż tlenu może zwiększać niewspółmierność wentylacji i perfuzji, hamować wentylację i prowadzić do hiperkapnii. W trakcie tlenoterapii należy monitorować równowagę kwasowo-zasadową oraz SpO_2 .



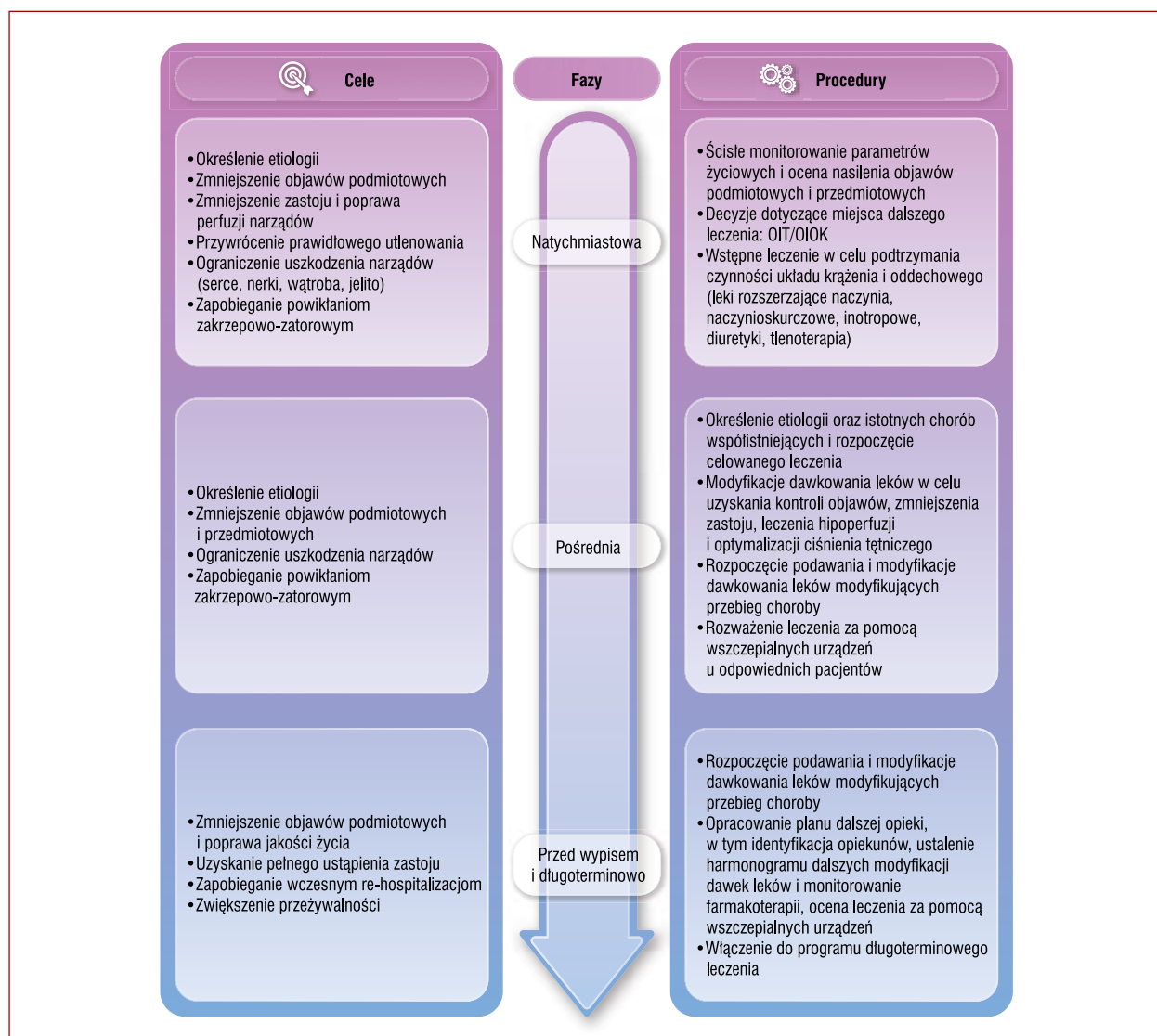
Rycina 10. Leczenie wstrząsu kardiogenego

^aPCI w ACS, nakłucie osierdzia w tamponadzie, operacja zastawki mitralnej w pęknięciu mięśnia brodawkowego. W przypadku pęknięcia przegrody międzykomorowej należy rozważyć MCS jako leczenie pomostowe do czasu przeszczepienia serca; ^bdo innych przyczyn należą: ostra niedomykalność zastawki, zatorowość płucna, zakażenie, ostre zapalenie mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca (zob. ryc. 12)
Skróty: ACS, ostry zespół wieńcowy; MCS, mechaniczne wspomaganie krążenia; PCI, przezskórna interwencja wieńcowa

Nieinwazyjna wentylacja pod dodatnim ciśnieniem, albo jako oddychanie pod ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych, albo jako wspomaganie ciśnieniowe (*pressure support*), zmniejsza niewydolność oddechową, zwiększa utlenowanie i pH, a także zmniejsza $p\text{CO}_2$ i pracę mięśni oddechowych. Mimo iż w dużej próbie klinicznej z randomizacją uzyskano neutralne wyniki, metaanalizy wskazują na zmniejszenie duszności, potrzeby intubacji oraz śmiertelności w porównaniu z tradycyjną tlenoterapią [1, 458, 459]. Nieinwazyjną wentylację pod dodatnim ciśnieniem należy rozpoczynać

niezwłocznie u pacjentów z zagrażającą/rozwijającą się niewydolnością oddechową (częstość oddechów >25 na minutę, $\text{SpO}_2 <90\%$) w celu poprawy wymiany gazowej i zmniejszenia częstości intubacji dotchawiczej [448, 459]. Zawartość tlenu w mieszaninie oddechowej (FIO_2) należy zwiększać nawet do 100%, jeżeli jest to konieczne, kierując się zmierzonymi wartościami SpO_2 .

Podczas stosowania nieinwazyjnej wentylacji pod dodatnim ciśnieniem należy regularnie monitorować BP. Wzrost ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej podczas stosowania nieinwazyjnej wentylacji pod dodatnim ciśnie-



Rycina 11. Fazy leczenia pacjentów z ostrą niewydolnością serca
Skróty: OIOK, oddział intensywnej opieki kardiologicznej; OIT, oddział intensywnej terapii

niem zmniejsza powrót żylny i obciążenie wstępne RV i LV. Może to również prowadzić do zmniejszenia pojemności minutowej serca i BP, a więc metodę tę należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zmniejszoną rezerwą obciążenia wstępnego i hipotensją. Wzrost płucnego oporu naczyniowego i obciążenia następczego RV może być również szkodliwy w przypadku dysfunkcji RV [448].

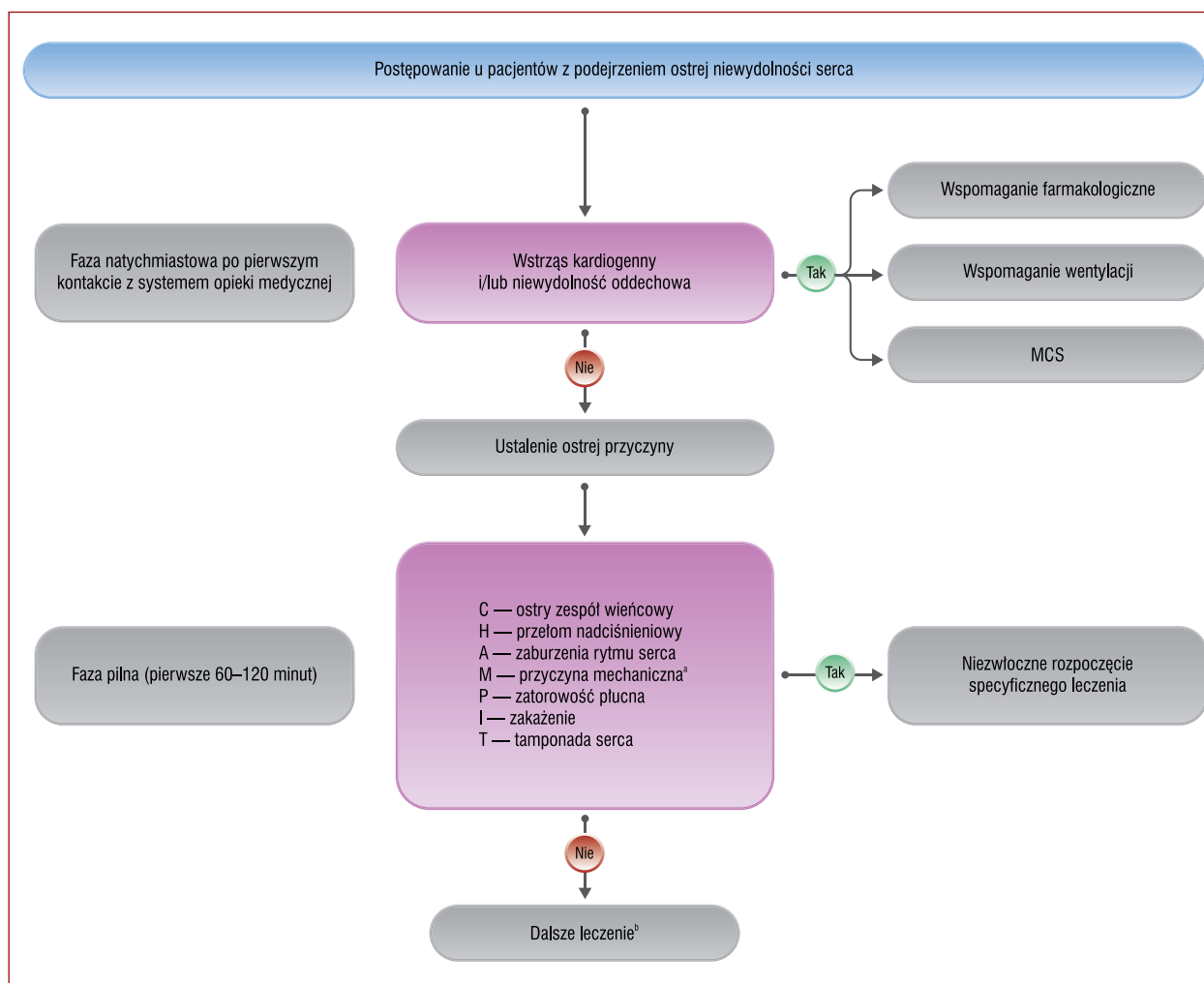
Intubacja jest zalecana w przypadku postępującej niewydolności oddechowej pomimo podawania tlenu lub stosowania nieinwazyjnej wentylacji (tab. uzup. 20) [448].

11.3.3. Diuretyki

Diuretyki podawane dożylnie stanowią podstawę leczenia AHF. Zwiększają wydalanie sodu i wody przez nerki i są wskazane w leczeniu przewodnienia oraz zastoi występującego u ogromnej większości pacjentów z AHF.

Często stosuje się diuretyki pętlowe ze względu na ich szybki początek działania i skuteczność. Dostępne

są jedynie ograniczone dane na temat ich optymalnego dawkowania oraz momentu i sposobu podawania. W badaniu DOSE nie stwierdzono różnicy między dużą a małą dawką pod względem głównego punktu końcowego w ocenie skuteczności leczenia oraz globalnej oceny objawów przez pacjentów. Stosowanie dużej dawki wiązało się jednak z większym zmniejszeniem duszności, większą zmianą masy ciała oraz większą utratą płynów netto (bez prognostycznej roli wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy) [460–462]. Duże dawki diuretyku mogą powodować większą aktywację neurohormonalną oraz zaburzenia elektrolitowe i często wiążą się z gorszymi wynikami leczenia, chociaż dostępne retrospektywne analizy nie dowodzą zależności przyczynowo-skutkowej [463–466]. Na podstawie tych obserwacji właściwym postępowaniem może być rozpoczynanie dożylnego leczenia diuretycznego od małych dawek, a następnie ocena efektu diuretycznego i zwiększenie dawki, jeżeli jest on niewystarczający.



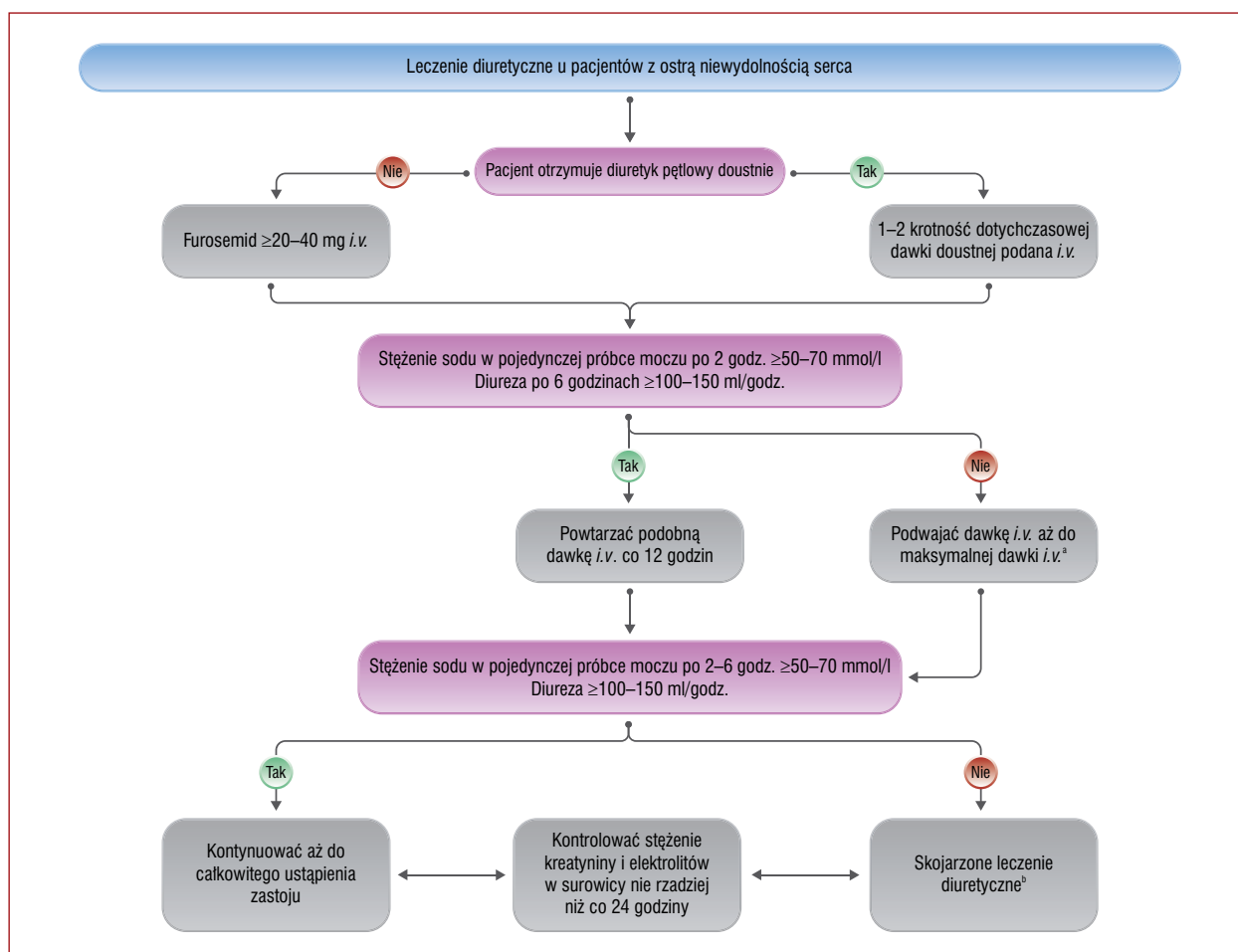
Rycina 12. Początkowe leczenie ostrej niewydolności serca

*Ostre przyczyny mechaniczne: pęknięcie mięśnia sercowego wklajające ostry zespół wieńcowy (pęknięcie wolnej ściany, pęknięcie przegrody międzykomorowej, ostra niedomykalność mitralna), uraz klatki piersiowej lub interwencja wewnątrz-sercowa, ostra niewydolność własnej zastawki lub protezy zastawkowej wtórna do zapalenia wsierdzia, rozwarstwienia aorty lub zakrzepicy; ^b zob. leczenie różnych postaci klinicznych na rycinach 7–10

Skróty: MCS, mechaniczne wspomaganie krążenia

Leczenie diuretyczne należy rozpoczynać od początkowej dożylniej dawki furosemidu, lub równoważnej dawki bumetanidu bądź torasemidu, która odpowiada 1- do 2-krotności dobowej dawki doustnej przyjmowanej przez pacjenta przed przyjęciem do szpitala. Jeżeli pacjent nie otrzymywał diuretyku doustnie, można zastosować początkową dawkę 20–40 mg furosemidu lub bolus 10–20 mg torasemidu dożylnie [145, 467]. Furosemid można podawać w postaci 2–3 bolusów w ciągu doby lub we wlewie ciągłym. Odradza się podawanie całej dawki dobowej w jednym bolusie ze względu na możliwość retencji sodu po zaprzestaniu działania dawki [145, 461]. Jeżeli stosuje się ciągły wlew, można podać dawkę nasycającą w celu wcześniejszego osiągnięcia stanu równowagi. Efekt diuretyczny należy ocenić wkrótce po rozpoczęciu leczenia diuretycznego, oznaczając stężenie sodu w pojedynczej próbce moczu po 2 lub 6 godzinach i/lub mierząc diurezę godzinową. Zadowalającą odpowiedź diuretyczną można

zdefiniować jako stężenie sodu w moczu >50–70 mmol/l po 2 godzinach i/lub diurezę wynoszącą >100–150 ml/h w ciągu pierwszych 6 godzin [145, 468]. Jeżeli efekt diuretyczny jest niewystarczający, można podwoić dawkę diuretyku pętlowego podawanego dożylnie, ponownie oceniając odpowiedź diuretyczną [145]. Jeżeli diureza pozostaje niewystarczająca, na przykład diureza godzinowa nadal wynosi <100 ml pomimo podwojenia dawki diuretyku pętlowego, można rozważyć jednoczesne podanie innych diuretyków działających w innych miejscach nefronu, a mianowicie tiazydów, metolazonu lub acetazolamidu. Takie leczenie skojarzone wymaga jednak uważnego monitorowania stężenia elektrolitów w surowicy oraz czynności nerek (ryc. 13) [145, 469, 470]. Ta strategia, oparta na wczesnej i częstej ocenie odpowiedzi diuretycznej, umożliwia rozpoczęcie leczenia od stosunkowo małych dawek diuretyków pętlowych, z częstymi modyfikacjami dawkowania, co może stwarzać mniejsze ryzyko odwodnienia



Rycina 13. Leczenie diuretyczne (furosemid) w ostrej niewydolności serca

^aZa maksymalną dawkę dobową diuretyków pętlowych *i.v.* uważa się zasadniczo 400–600 mg furosemidu, chociaż u pacjentów ze znacznie upośledzoną czynnością nerek można rozważyć dawki do 1000 mg; ^bleczenie skojarzone polega na dołączeniu do diuretyku pętlowego diuretyku o innym miejscu działania, np. tiazdydu, metolazonu lub acetazolamidu
Zmodyfikowano na podstawie [145]

Skróty: *i.v.*, dożylnie

i wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy. Po uzyskaniu istotnego ujemnego bilansu płynów dawkę diuretyku pętlowego należy stopniowo zmniejszyć. Należy jednak podkreślić, że ten algorytm jest obecnie oparty wyłącznie na opinii ekspertów [145, 461].

Zamianę leczenia dożylnego na doustne należy rozpocząć po uzyskaniu stabilnego stanu klinicznego pacjenta. Zaleca się, aby po zmniejszeniu zastoju doustne leczenie diuretykiem pętlowym kontynuować w jak najmniejszej dawce, która pozwala uniknąć zastoju [463, 471]. Należy również dokładać starań, aby unikać wypisywania pacjentów ze szpitala z utrzymującym się zastojem, ponieważ jest to ważny czynnik predykcyjny zwiększonej umieralności i częstości ponownych hospitalizacji [462, 472]. Należy więc spróbować uzyskać odpowiednie zmniejszenie zastoju i ustalić odpowiednią dawkę diuretyku do stosowania długoterminowego jeszcze przed wypisaniem pacjenta ze szpitala [427, 473].

11.3.4. Leki rozszerzające naczynia

Dożylnie podawane leki rozszerzające naczynia, a mianowicie azotany lub nitroprusydek sodu (tab. uzup. 21), rozszerzają żyły i tętnice, co prowadzi do zmniejszenia powrotu żylnego, zastoju i obciążenia następczego oraz wzrostu objętości wyrzutowej, w rezultacie zmniejszając objawy. Azotany działają głównie na żyły obwodowe, natomiast nitroprusydek sodu powoduje bardziej zrównoważone rozszerzenie tętnic i żył [474, 475]. Ze względu na mechanizm działania dożylnie podawane leki rozszerzające naczynia mogą być bardziej skuteczne niż diuretyki u tych pacjentów, u których ostry obrzęk płuc jest spowodowany zwiększonym obciążeniem następczym i redystrybucją płynu do płuc, bez retencji lub jedynie z minimalną retencją płynów [427, 476–478]. W dwóch niedawnych randomizowanych próbach klinicznych, w których porównano zwykłe leczenie z wczesnym intensywnym i długotrwałym leczeniem rozszerzającym naczynia, nie wykazano jednak

Tabela 22. Leki inotropowe i/lub naczynioskurczowe stosowane w leczeniu ostrej niewydolności serca

Lek	Prędkość wlewu
Dobutamina	2–20 µg/kg/min (beta+)
Dopamina	3–5 µg/kg/min: działanie inotropowe (receptory beta) >5 µg/kg/min: działanie inotropowe (receptory beta) i naczynioskurczowe (receptory alfa)
Milrinon	0,375–0,75 µg/kg/min
Enoksymon	5–20 µg/kg/min
Lewosimendan	0,1 µg/kg/min, dawkę można zmniejszyć do 0,05 lub zwiększyć do 0,2 µg/kg/min
Noradrenalina	0,2–1,0 µg/kg/min
Adrenalina	0,05–0,5 µg/kg/min

korzystnego efektu dożylnie podawanych leków rozszerzających naczynia w porównaniu z diuretykami w dużej dawce [479, 480]. Nie można w związku z tym obecnie sformułować zaleceń, które faworyzowałyby schemat leczenia oparty na podawaniu leku rozszerzającego naczynia względem zwykłego leczenia.

Dożylnie podawane leki rozszerzające naczynia można rozważyć w celu zmniejszenia objawów AHF, kiedy SBP wynosi >110 mm Hg. Podawanie tych leków można rozpocząć od małych dawek, które następnie stopniowo się zwiększa w celu uzyskania poprawy klinicznej i kontroli BP. Azotany podaje się na ogół w postaci początkowego bolusa, a następnie wlewu ciągłego, ale można je również podawać w powtarzanych bolusach. U pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym i ostrym obrzękiem płuc triazotan glicerolu (nitroglicerynę) można podawać w bolusach 1–2 mg [477]. Należy unikać hipotensji z powodu nadmiernego zmniejszenia obciążenia wstępnego i następczego. Z tego powodu leki te powinny być stosowane niezwykle ostrożnie u pacjentów z LVH i/lub ciężką stenozą aortalną. Opisano jednak korzystne efekty u pacjentów z dysfunkcją skurczową LV i stenozą aortalną, kiedy stosowano leki rozszerzające naczynia w warunkach dokładnego monitorowania parametrów hemodynamicznych [481].

11.3.5. Leki inotropowe

Leki inotropowe są wciąż potrzebne w leczeniu pacjentów z małą pojemnością minutową i hipotensją (tab. 22). Powinny być one zarezerwowane dla pacjentów z dysfunkcją skurczową LV, małą pojemnością minutową i niskim SBP (np. <90 mm Hg), u których perfuzja kluczowych narządów jest w rezultacie niedostateczna. Leki te trzeba jednak stosować ostrożnie, rozpoczynając ich podawanie od małych dawek, które następnie stopniowo się zwiększa w warunkach ścisłego monitorowania [387, 388].

Leki inotropowe, zwłaszcza te o adrenergicznym mechanizmie działania, mogą wywoływać tachykardię zatokową, zwiększać częstość rytmu komór u pacjentów z AF, wywoływać niedokrwienie mięśnia sercowego i zaburzenia rytmu, a także zwiększać śmiertelność [387, 388, 430, 478]. Lewosimendan lub inhibitory fosfodiesterazy typu III mogą być preferowane w stosunku do dobutaminy

u pacjentów otrzymujących beta-adrenolityki, ponieważ działają za pośrednictwem mechanizmów niezależnych od receptorów beta-adrenergicznych [482, 483]. Ważnymi ograniczeniami inhibitorów fosfodiesterazy typu III i lewosimendanu mogą być nadmierny rozkurcz naczyń obwodowych i hipotensja, zwłaszcza kiedy leki te podaje się w dużych dawkach i/lub rozpoczyna leczenie od podania bolusa [482, 484].

11.3.6. Leki naczynioskurczowe

Leki naczynioskurczowe stosowane w leczeniu AHF wymieniono w tabeli 22.

Spośród leków o wyraźnym działaniu obkurczającym tętnicę obwodowe preferowanym lekiem u pacjentów z ciężką hipotensją może być noradrenalina. Celem jest zwiększenie perfuzji kluczowych narządów. Uzyskuje się to jednak kosztem zwiększenia obciążenia następczego LV. W związku z tym można rozważyć połączenie noradrenaliny i leków inotropowych, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną HF we wstrząsie kardiogenym.

Wyniki niektórych badań, chociaż z ograniczeniami, przemawiają za stosowaniem noradrenaliny jako leku pierwszego wyboru, preferowanego względem dopaminy lub adrenaliny. Dopaminę porównano z noradrenaliną jako leczenie naczynioskurczowe pierwszego rzutu u pacjentów we wstrząsie, stwierdzając, że stosowanie dopaminy wiązało się z większą liczbą incydentów arytmii i większą śmiertelnością u pacjentów we wstrząsie kardiogenym, ale nie we wstrząsie hipowolemicznym lub septycznym. Mimo iż badanie objęło 1679 pacjentów, istotność statystyczną stwierdzono tylko w analizie podgrup u 280 pacjentów we wstrząsie kardiogenym, a MI występował u <10% pacjentów. Ponieważ nie przedstawiono danych dotyczących rewaskularyzacji, ogranicza to możliwości uogólniania tych wyników [485]. W innej prospektywnej próbie klinicznej z randomizacją porównano adrenalinę i noradrenalinę u pacjentów we wstrząsie kardiogenym z powodu świeżego MI [486]. Badanie przerwano przedwcześnie ze względu na większą częstość występowania wstrząsu opornego na leczenie w grupie adrenaliny. Stosowanie adrenaliny wiązało się również z większą częstością rytmu serca i kwasicą mleczanową. Pomimo ograniczeń związanych ze stosunkowo małą liczebnością ocenianej grupy, krótkim czasem obserwacji oraz brakiem danych na temat maksymalnych osiągniętych dawek badanych leków wyniki tego badania wskazują na większą skuteczność i bezpieczeństwo noradrenaliny. Te dane są też zgodne z wynikami metaanalizy obejmującej 2583 pacjentów we wstrząsie kardiogenym, w której stwierdzono trzykrotnie większe ryzyko wśród pacjentów otrzymujących adrenalinę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi noradrenalinę [487]. Brak informacji na temat dawek, długości okresu leczenia oraz etiologii wstrząsu powoduje jednak, że te wyniki należy uznać za nie w pełni rozstrzygające.

11.3.7. Opioidy

Opioidy zmniejszają uczucie duszności i niepokoju. Mogą być stosowane jako leki sedatywne podczas nieinwazyjnej wentylacji pod dodatnim ciśnieniem w celu ułatwienia adaptacji pacjenta do tego leczenia. Zależne od dawki działania niepożądane obejmują nudności, hipotensję, bradykardię i depresję ośrodka oddechowego. Retrospektywne analizy wskazują, że podawanie morfiny wiąże się z większą częstością stosowania wentylacji mechanicznej, dłuższym czasem hospitalizacji, większą częstością przyjęć do oddziału intensywnej terapii i większą śmiertelnością [488–491]. Nie zaleca się więc rutynowego stosowania opioidów AHF, chociaż można je rozważyć u wybranych pacjentów, zwłaszcza w przypadku nasilonego/niepodającego się leczeniu bólu lub lęków, a także w ramach leczenia paliatywnego.

Zalecenia dotyczące początkowego leczenia ostrej niewydolności serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Tlenoterapia i wspomaganie wentylacji		
Tlenoterapia jest zalecana u pacjentów z SpO ₂ <90% lub PaO ₂ <60 mm Hg w celu korekcji hipoksemii	I	C
Intubacja jest zalecana w przypadku postępującej niewydolności oddechowej utrzymującej się pomimo podawania tlenu lub nieinwazyjnej wentylacji [448]	I	C
Nieinwazyjną wentylację pod dodatnim ciśnieniem należy rozważyć u pacjentów z niewydolnością oddechową (częstość oddechów >25/min, SpO ₂ <90%), rozpoczynając ją jak najszybciej w celu zmniejszenia niewydolności oddechowej i zmniejszenia częstości wykonywania intubacji dotchawiczej [448]	IIa	B
Diuretyki		
Dożylnie podawane diuretyki pętlowe są zalecane u wszystkich pacjentów z AHF przyjętych z objawami podmiotowymi/przedmiotowymi przewodnienia w celu zmniejszenia objawów [145]	I	C
Połączenie diuretyku pętlowego z tiazdem należy rozważyć u pacjentów z opornymi obrzękami, którzy nie odpowiadają na zwiększanie dawki diuretyku pętlowego [145]	IIa	B
Leki rozszerzające naczynia		
U pacjentów z AHF i SBP >110 mm Hg można rozważyć leki rozszerzające naczynia podawane dożylnie jako początkowe leczenie w celu zmniejszenia objawów i zastojów [475–477, 479, 480]	IIb	B
Leki inotropowe		
Leki inotropowe można rozważyć u pacjentów z SBP <90 mm Hg i cechami hipoperfuzji, którzy nie odpowiadają na standardowe leczenie, w tym podanie płynów, w celu poprawy perfuzji obwodowej oraz utrzymania czynności narządów [387]	IIb	C
Ze względu na obawy dotyczące bezpieczeństwa nie zaleca się rutynowego podawania leków inotropowych, chyba że u pacjenta stwierdza się objawową hipotensję i cechy hipoperfuzji [387, 467, 478]	III	C
Leki naczynioskurczowe		
Lek naczynioskurczowy, najlepiej noradrenalinę, można rozważyć u pacjentów we wstrząsie kardiogenym w celu zwiększenia ciśnienia tętniczego i perfuzji życiowo ważnych narządów [485–487]	IIb	B

Inne leki

Profilaktyka przeciwzakrzepowa (np. za pomocą LMWH) jest zalecana u pacjentów nieotrzymujących leczenia przeciwkrzepliwego i niemających przeciwwskazań do leczenia przeciwkrzepliwego w celu zmniejszenia ryzyka zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej [494, 495]

Nie zaleca się rutynowego stosowania opioidów, z wyjątkiem wybranych pacjentów z ciężkim/niepodającym się leczeniu bólem lub lękiem [488, 489]

^aKlasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych

Skróty: AHF, ostra niewydolność serca; LMWH, heparyna drobnocząsteczkowa; PaO₂, ciśnienie parcjalne tlenu; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze; SpO₂, wysycenie krwi tlenem mierzone pulsoksymetrem

11.3.8. Digoksyna

Digoksynę należy rozważyć u pacjentów z AF z szybką czynnością komór (>110 uderzeń/min) pomimo stosowania beta-adrenolityku (zob. też rozdz. 12.1.1) [151, 492, 493]. Można ją podawać w bolusach 0,25–0,5 mg dożylnie, jeżeli nie była wcześniej stosowana. Natomiast u pacjentów z chorobami współistniejącymi (tj. CKD) lub innymi czynnikami wpływającymi na metabolizm digoksyny (w tym innymi lekami) i/lub u osób w podeszłym wieku dawka podtrzymująca może być trudna do teoretycznego ustalenia i należy oznaczać stężenie digoksyny w surowicy. Lekiem potencjalnie alternatywnym wobec digoksyny jest digitoksyna, której skuteczność stosowania ocenia się obecnie w próbie klinicznej z randomizacją kontrolowaną placebo (numer badania w rejestrze ClinicalTrials.gov: NCT03783429) [158].

11.3.9. Profilaktyka przeciwzakrzepowa

Profilaktyka przeciwzakrzepowa za pomocą heparyny (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub innego leku przeciwkrzepliwego jest zalecana, chyba że jest przeciwwskazana lub niepotrzebna (z powodu przewlekłego leczenia doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi) [494, 495].

11.3.10. Krótkoterminowe mechaniczne wspomaganie krążenia

U pacjentów we wstrząsie kardiogenym krótkoterminowe MCS może być konieczne w celu zwiększenia pojemności minutowej i utrzymania perfuzji narządów. Krótkoterminowe MCS może być stosowane jako BTR, BTD lub BTB [450–452]. Początkowe zwiększenie pojemności minutowej i BP oraz zmniejszenie stężenia mleczanów mogą zostać zrównoważone przez istotne powikłania. Wciąż nie ma zbyt wielu wysokiej jakości dowodów dotyczących klinicznych wyników leczenia. Z tego powodu nie zaleca się nieselektywnego stosowania MCS u pacjentów we wstrząsie kardiogenym, a implantacja tych urządzeń i dalsze prowadzenie takiego leczenia wymaga wielospecjalistycznych kompetencji, podobnych do tych, którymi powinny charakteryzować się ośrodki leczenia zaawansowanej HF (rozdz. 11.4 Suplementu; tab. uzup. 22; zob. też rozdz. 10.2.2) [376, 496]. Najnowsze badania wskazują, że wystandardyzowane, zespołowe podejście z wykorzystaniem

prospektywnie zdefiniowanych algorytmów wczesnego wszczepiania urządzeń do MCS w połączeniu ze ścisłym monitorowaniem (inwazyjne parametry hemodynamiczne, stężenie mleczanów, wskaźniki uszkodzenia narządów) może potencjalnie prowadzić do poprawy przeżywalności [497–499].

Zalecenia dotyczące krótkoterminowego stosowania mechanicznego wspomaganie krążenia u pacjentów we wstrząsie kardiogenym

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Krótkoterminowe MCS należy rozważyć u pacjentów we wstrząsie kardiogenym jako BTR, BTD lub BTB. Dalsze procedury obejmują leczenie przyczyny wstrząsu kardiogenego lub do czasu długoterminowego MCS lub przeszczepienia serca	IIa	C
IABP można rozważyć u pacjentów we wstrząsie kardiogenym jako BTR, BTD lub BTB, w tym do czasu definitywnego leczenia przyczyny wstrząsu kardiogenego (tj. mechanicznego powikłania świeżego MI) lub zastosowania długoterminowego MCS lub przeszczepienia serca [450]	IIb	C
IABP nie jest rutynowo zalecana we wstrząsie kardiogenym po MI [500–502]	III	B

^aKlasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych

Skróty: BTB, leczenie pomostowe do czasu zastosowania innego leczenia pomostowego; BTD, leczenie pomostowe do czasu decyzji; BTR, leczenie pomostowe do czasu poprawy; IABP, kontrapulsacja wewnątrzortalna; MCS, mechaniczne wspomaganie krążenia; MI, zawał serca

W badaniu *Intra-aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II* (IABPSHOCK-II) nie stwierdzono różnicy umieralności 30-dniowej ani umieralności w długoterminowej obserwacji między kontrapulsacją wewnątrzortálną (IABP, *intra-aortic balloon pump*) a optymalnym leczeniem zachowawczym u pacjentów we wstrząsie kardiogenym po świeżym MI, których poddawano wczesnej rewaskularyzacji [500–502]. Na podstawie tych wyników stosowanie IABP nie jest rutynowo zalecane we wstrząsie kardiogenym po MI. Takie leczenie wciąż jednak można rozważać we wstrząsie kardiogenym jako BTD, BTR lub BTB, zwłaszcza jeżeli nie wynika on z ACS i jest oporny na farmakoterapię.

Inne urządzenia do krótkoterminowego MCS porównano z IABP w małych próbach klinicznych i analizach z randomizacją opartych na doborze z wykorzystaniem skali skłonności, uzyskując niejednoznaczne wyniki [503–507]. Nie ma również RCT, w których porównano by pozaustrojową oksygenację błonową (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*) z IABP lub leczeniem zachowawczym. W metaanalizie, w której uwzględniono tylko badania obserwacyjne, stwierdzono korzystne wyniki leczenia u pacjentów we wstrząsie kardiogenym lub z nagłym zatrzymaniem krążenia, których leczono za pomocą żylną-tętniczej ECMO (VA-ECMO, *veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation*), w porównaniu z grupą kontrolną [508]. Żylną-tętniczą ECMO można rozważać w zapaleniu mięśnia sercowego o piorunującym przebiegu oraz innych stanach będących przyczyną ciężkiego wstrząsu kardiogenego [509]. W zależności od ciężkości dysfunkcji mięśnia sercowego i/lub współistniejącej niedomykalności mitralnej lub aortalnej, VA-ECMO może zwiększyć obciążenie następcze LV, co prowadzi do wzrostu ciśnienia końcoworozkurczowego

w LV i zastojem w krążeniu płucnym. W takich przypadkach konieczne jest odciążenie LV, które można uzyskać poprzez odbarczającą kaniulację przezprzegrodową/koniuszka komory (*transseptal/ventricular apex vent*) lub dołączenie urządzenia odciążającego lewą komorę, takiego jak urządzenie Impella [510, 511].

11.3.11. Ocena przed wypisem ze szpitala i planowanie leczenia po wypisie

Istotny odsetek pacjentów z AHF jest wypisywany ze szpitala po uzyskaniu jedynie minimalnej redukcji masy ciała lub bez takiej redukcji oraz, co jeszcze ważniejsze, z utrzymującym się zastojem [427, 472]. Utrzymywanie się zastojem przed wypisem ze szpitala wiąże się z większym ryzykiem ponownej hospitalizacji i zgonu [426, 472]. Należy w związku z tym optymalizować leczenie, w tym dawkę diuretyku, aby utrzymać pacjenta w stanie bez zastojem.

U pacjentów przyjętych z powodu ADHF należy kontynuować doustne optymalne leczenie zachowawcze, ewentualnie zmniejszając dawki leków lub je odstawiając w przypadku niestabilności hemodynamicznej (objawowa hipotensja), znacznego upośledzenia czynności nerek lub hiperkalemii. Kiedy za pomocą leków podawanych dożylnie uzyska się stabilizację stanu hemodynamicznego, należy zoptymalizować leczenie przed wypisem ze szpitala [467]. Optymalizacja leczenia ma trojaki cel. Po pierwsze, ustąpienie zastojem. Po drugie, leczenie chorób współistniejących, takich jak niedobór żelaza, które mają znaczenie rokownicze po wypisie ze szpitala [512]. Po trzecie, rozpoczęcie lub ponowne zastosowanie doustnego optymalnego leczenia farmakologicznego, które wywiera korzystny wpływ na rokowanie. Dawki leków można stopniowo zwiększać przed wypisem i/lub we wczesnym okresie po wypisie ze szpitala.

Przeprowadzone badania wykazały, że taka optymalizacja leczenia farmakologicznego wiąże się z mniejszym ryzykiem ponownej hospitalizacji w ciągu 30 dni, chociaż dotychczas nie przeprowadzono prospektywnych prób klinicznych z randomizacją [103, 467, 513]. Retrospektywne analizy wskazują, że przerwanie podawania lub zmniejszenie dawki beta-adrenolityku podczas hospitalizacji z powodu AHF wiąże się z gorszymi wynikami leczenia [514]. Rozpoczęcie podawania ARNI u niedawno hospitalizowanych, stabilnych pacjentów z HFrEF, w tym takich, którzy nie otrzymywali wcześniej ACE-I/ARB, jest bezpieczne i można je rozważać w takiej sytuacji [106, 107]. Bezpieczeństwo i lepsze wyniki leczenia wykazano również ostatnio w prospektywnej próbie klinicznej z randomizacją, w której oceniano stosowanie sotagliflozyny u pacjentów z cukrzycą hospitalizowanych z powodu HF, niezależnie od ich LVEF [136].

Zaleca się jedną wizytę kontrolną w ciągu 1–2 tygodni po wypisie ze szpitala [515, 516]. Podczas takiej wizyty kontrolnej należy ocenić objawy podmiotowe i przedmiotowe HF, wolemie, BP i częstość rytmu serca, a także wykonać badania laboratoryjne, w tym ocenić czynność nerek,

stężenie elektrolitów oraz być może stężenie peptydów natriuretycznych. Należy również ocenić gospodarkę żelazową i czynność wątroby, jeżeli nie zrobiono tego przed wypisem ze szpitala. Na podstawie tej oceny klinicznej i wyników badań laboratoryjnych należy dokonać dalszej optymalizacji i/lub rozpoczęcia leczenia modyfikującego przebieg choroby u pacjentów z HFrEF. Retrospektywne badania wykazały, że takie podejście wiąże się z mniejszą częstością ponownych hospitalizacji w ciągu 30 dni, chociaż dotychczas nie przeprowadzono prospektywnych prób klinicznych z randomizacją [513, 516–518].

12. WSPÓLISTNIEJĄCE CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

12.1. Zaburzenia rytmu i przewodzenia

12.1.1. Migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków i HF często są chorobami współistniejącymi [519, 520]. Mogą one wzajemnie wywoływać się lub nasilać za pośrednictwem takich mechanizmów, jak strukturalna przebudowa serca, aktywacja układów neurohormonalnych oraz upośledzenie czynności LV związane z szybką czynnością serca [519–523]. Odsetek pacjentów z HF, u których rozwija się AF, zwiększa się z wiekiem i ciężkością HF. Jeżeli AF jest przyczyną HF, jej przebieg kliniczny wydaje się korzystniejszy niż w przypadku innych przyczyn HF (tak zwana kardiomiopatia tachyarytmiczna) [524], natomiast wystąpienie AF u pacjentów z przewlekłą HF wiąże z gorszym rokowaniem, w tym występowaniem udarów mózgu i większą umieralnością [525, 526].

Postępowanie u pacjentów z HF i współistniejącym AF podsumowano na **rycynie 14** [7, 521]. Obejmuje ono:

- (1) Identyfikację i leczenie możliwych przyczyn lub czynników wyzwalających AF;
- (2) Leczenie HF;
- (3) Zapobieganie incydentom zatorowym;
- (4) Kontrolę częstości rytmu komór;
- (5) Kontrolę rytmu serca (tj. przywracanie i utrzymywanie rytmu zatokowego).

Zalecenia dotyczące postępowania przed wypisem oraz we wczesnym okresie po wypisie u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej niewydolności serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się, aby u pacjentów hospitalizowanych z powodu HF dokonywać uważnej oceny w celu wykluczenia utrzymywania się objawów zastoiny przed wypisem, a także optymalizacji doustnego leczenia [427, 472]	I	C
Zaleca się, aby przed wypisem zastosować doustne leczenie o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie [103, 513]	I	C
Zaleca się wczesną wizytę kontrolną po 1–2 tygodniach od wypisu w celu oceny objawów zastoiny, tolerancji leków oraz rozpoczęcia podawania i/lub zwiększenia dawek leków o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie [517, 518]	I	C

Kompleks żelaza i karboksymaltozy należy rozważyć w przypadku niedoboru żelaza, zdefiniowanego jako stężenie ferrytyny w surowicy <100 ng/ml lub stężenie ferrytyny w surowicy 100–299 ng/ml przy jednoczesnym wysyceniu transferyny <20%, w celu zmniejszenia objawów i częstości ponownych hospitalizacji [512]

IIa

B

^aKlasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych
Skróty: HF, niewydolność serca

Identyfikacja czynników wyzwalających i leczenie niewydolności serca

Potencjalne przyczyny lub czynniki wyzwalające, takie jak nadczynność tarczycy, zaburzenia elektrolitowe, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, wady zastawki mitralnej i zakażenia, powinny zostać zidentyfikowane i skorygowane.

Nasilenie zastoiny z powodu AF powinno być leczone diuretykami. Zmniejszenie zastoiny może doprowadzić do zmniejszenia aktywacji współczulnej i częstości rytmu komór, zwiększając prawdopodobieństwo samoistnego powrotu rytmu zatokowego. Obecność AF może zmniejszać lub znosić korzystny wpływ beta-adrenolityków na rokowanie i powoduje, że iwabradyna jest nieskuteczna [12, 125]. Niektóre metody leczenia HF zmniejszają ryzyko wystąpienia AF, w tym stosowanie ACEI (w niewielkim stopniu) oraz CRT (prawdopodobnie) [7, 527].

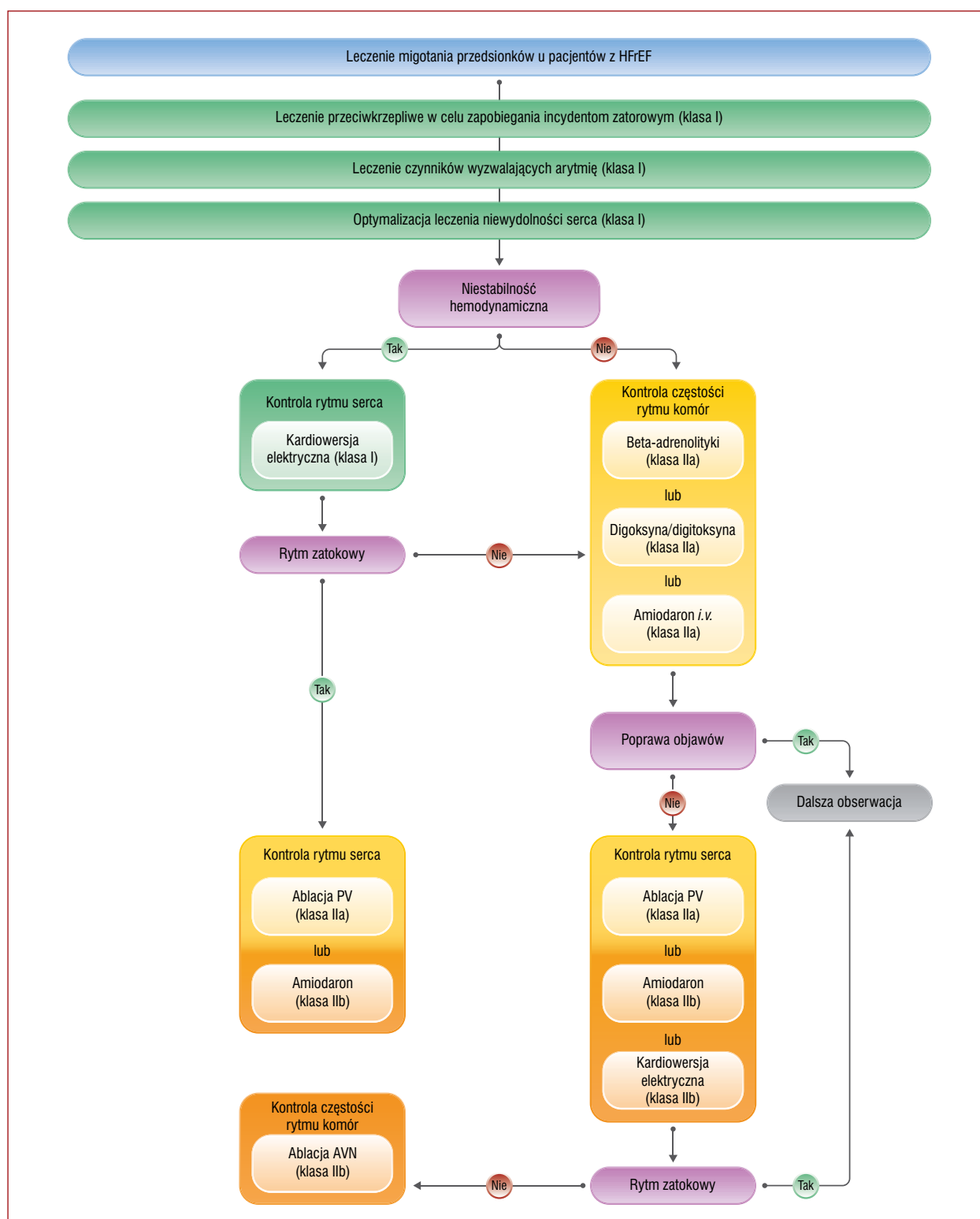
Zapobieganie incydentom zatorowym

Jeżeli nie ma przeciwwskazań, przewlekłe doustne leczenie przeciwkrzepliwe jest zalecane u wszystkich pacjentów z HF i napadowym, przetrwałym lub utrwalonym AF. Nowe doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) są preferowane w celu zapobiegania incydentom zakrzepowozatorowym u pacjentów z AF bez ciężkiej stenozы mitralnej i/lub mechanicznej protezy zastawkowej, ponieważ są podobnie skuteczne jak antagoniści witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*), natomiast ich stosowanie wiąże się z mniejszym ryzykiem krwawień śródczaszkowych [528].

Zamknięcie uszka LA można rozważyć u pacjentów z HF i AF oraz przeciwwskazaniem do doustnego leczenia przeciwkrzepliwego, chociaż randomizowane próby kliniczne nie obejmowały pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych [529, 530].

Kontrola częstości rytmu komór

Dostępne dane dotyczące kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z AF i HF są niejednoznaczne. Strategię liberalnej kontroli częstości rytmu komór, zdefiniowanej jako częstość rytmu komór w spoczynku <110 uderzeń/min, porównano ze strategią ścisłej kontroli częstości rytmu komór, zdefiniowanej jako częstość rytmu komór <80 uderzeń/min w spoczynku i <110 uderzeń/min podczas umiarkowanego wysiłku, w badaniu RACE II oraz w łącznej analizie badań RACE i AFFIRM [152, 531]. W tych badaniach nie stwierdzono różnic klinicznych wyników leczenia między tymi dwoma strategiami. Należy jednak zauważyć, że wywiady hospi-



Rycina 14. Leczenie migotania przedsionków u pacjentów z niewydolnością serca

Kolory oznaczają klasy zaleceń: zielony — zalecenie klasy I; żółty — zalecenie klasy IIa; pomarańczowy — zalecenie klasy IIb (definicje — zob. tab. 1)

Skróty: AVN, węzeł przedsionkowo-komorowy; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; i.v., dożylnie; PV, żyła płucna

talizacji z powodu HF odnotowano tylko u 10% pacjentów w badaniu RACE II, a objawy w II–III klasie czynnościowej według NYHA u 17% pacjentów w łącznej analizie badań RACE i AFFIRM [152, 531]. W badaniach obserwacyjnych szybsza czynność serca wiązała się z gorszym rokowaniem [532, 533]. Liberalna kontrola częstości rytmu komór jest więc dopuszczalną początkową strategią, ale należy dążyć do wolniejszej czynności komór w przypadku utrzymywania się objawów lub występowania dysfunkcji serca, która jest prawdopodobnie związana z tachykardią (np. kardiomiopatii tachyarytmicznej) [7, 534].

Beta-adrenolityki mogą być wykorzystywane do kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z HFrEF lub HFmrEF ze względu na ich wykazane bezpieczeństwo u takich pacjentów (zob. rozdz. 5.3.2) [7, 534, 535]. Digoksynę lub digitoksynę można rozważać, jeżeli częstość rytmu komór pozostaje duża pomimo stosowania beta-adrenolityku lub kiedy beta-adrenolityki są przeciwwskazane lub nietolerowane [151, 493, 536]. Leki te można więc uznać za alternatywne w stosunku do beta-adrenolityków. U pacjentów w IV klasie według NYHA i/lub z niestabilnością hemodynamiczną można rozważać dożylne podanie amiodaronu w celu zwolnienia czynności komór [537]. W HFpEF nie ma zbyt wielu danych dowodzących skuteczności jakiegokolwiek leku. W badaniu RATE-AF porównano digoksynę z bisoprololem u pacjentów z przetrwałym AF i objawami w II–IV klasie według NYHA. W porównaniu z bisoprololem digoksyna wywarła taki sam wpływ na QOL po 6 miesiącach (główny punkt końcowy) oraz lepszy wpływ na objawy oceniane za pomocą skali EHRA i klasyfikacji czynnościowej według NYHA [536]. Tylko u 19% pacjentów LVEF wynosiła <50%, a więc można uznać, że u większości chorych występowała HFpEF [536].

Ablację łącza AV można rozważać u pacjentów z niedostateczną kontrolą częstości rytmu komór pomimo zastosowanej farmakoterapii, którzy nie kwalifikują się do próby kontroli rytmu serca za pomocą ablacji przezcewnikowej, a także pacjentów ze stymulacją dwukomorową [7, 538–540].

Kontrola rytmu serca

Pilna kardiowersja elektryczna jest zalecana w przypadku ostrego nasilenia HF u pacjentów z szybką czynnością komór i niestabilnością hemodynamiczną, po przeanalizowaniu ryzyka zakrzepowo-zatorowego. Kardiowersję należy rozważać również w celu zmniejszenia objawów u pacjentów z przetrwałym i objawowym AF pomimo optymalnej farmakoterapii. U pacjentów nieotrzymujących przewlekłego doustnego leczenia przeciwkrzepliwego, u których czas trwania AF wynosi >48 godzin, przed kardiowersją konieczna jest terapeutyczna antykoagulacja przez co najmniej 3 tygodnie lub echokardiografia przezprzełykowa [7]. Jeżeli preferowana jest kardiowersja farmakologiczna, lekiem z wyboru jest amiodaron, ponieważ inne leki antyarytmiczne (tj. propafenon, flekainid, dronedaron) wiążą się z pogorszeniem rokowania w HFrEF [186, 534, 541–544].

Amiodaron może ułatwić utrzymanie rytmu zatokowego po kardiowersji u pacjentów z HF [545, 546].

W próbach klinicznych, do których włączano pacjentów z HF i porównywano strategie kontroli częstości rytmu serca i kontroli rytmu serca za pomocą leków antyarytmicznych, nie wykazano żadnej przewagi jednej strategii nad drugą [547–550]. Badanie EAST-AFNET 4, do którego włączano pacjentów z wczesnym AF [tj. rozpoznanym w ciągu ≤1 roku przed rekrutacją do badania — przyp. tłum.], w tym 28,6% z HF, zostało ostatnio przerwane przedwcześnie po medianie 5,1 roku obserwacji z powodu mniejszej częstości występowania głównego punktu końcowego, obejmującego zgon, udary mózgu oraz hospitalizacje z powodu nasilenia HF lub ACS, wśród pacjentów przypisanych do wczesnej kontroli rytmu serca w porównaniu z pacjentami przypisanymi do zwykłego leczenia [551]. Pacjenci przypisani do strategii kontroli rytmu serca zostali jednak objęci ściślejszą obserwacją, co mogło wpłynąć na lepsze wyniki leczenia w tej grupie. Ablację przezcewnikową wykonano u mniejszości pacjentów w grupie kontroli rytmu serca (19,4%) [551].

Ablację przezcewnikową w obrębie LA porównano z leczeniem zachowawczym (strategią kontroli częstości rytmu komór lub strategią rytmu serca) u 363 pacjentów z przetrwałym lub napadowym AF, LVEF <35% oraz wszczepionym urządzeniem do elektroterapii (ICD lub CRT-D), których włączono do badania CASTLE-AF [552]. Główny punkt końcowy, obejmujący zgon z dowolnej przyczyny oraz hospitalizacje z powodu HF, wystąpił u mniejszej liczby pacjentów w grupie ablacji niż w grupie leczenia zachowawczego (51 pacjentów [28,5%] w porównaniu z 82 pacjentami [44,6%]; hazard względny [HR, *hazard ratio*] 0,62; 95% przedział ufności [CI, *confidence interval*], 0,43–0,87; $P = 0,007$). Ablacja przezcewnikowa zmniejszyła również częstość występowania innych punktów końcowych, w tym umieralności ogólnej, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz nasilenia HF [552]. Wyniki tego badania wskazują, że ablacja przezcewnikowa może poprawiać rokowanie u pacjentów z HFrEF. Obejmowało ono jednak wysoce wyselekcjonowaną populację, 363 spośród 3013 pacjentów, nie było zaślepione, niektórzy pacjenci przeszli z jednej do drugiej grupy leczenia, a liczba stwierdzonych incydentów była mała: 24 (13,4%) w porównaniu z 46 (25,0%) zgonami z dowolnej przyczyny oraz 37 (20,7%) w porównaniu z 66 (35,9%) hospitalizacjami z powodu HF, odpowiednio w grupach ablacji i leczenia zachowawczego [552].

Badanie CABANA było otwartą, wielośrodkową próbą kliniczną z randomizacją przeprowadzoną z inicjatywy samych badaczy, do której włączono 2204 pacjentów z objawowym AF. W tym badaniu nie wykazano korzyści ze strategii ablacji AF w porównaniu z leczeniem zachowawczym pod względem występowania głównego złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon, upośledzający udar mózgu, poważne krwawienie i nagłe zatrzymanie krążenia, w całej badanej populacji [553]. W analizie pod-

grupy 778 pacjentów (35%) z objawami w >II klasie według NYHA główny punkt końcowy wystąpił u 34 pacjentów (9,0%) w grupie ablacji przezcewnikowej w porównaniu z 49 pacjentami (12,3%) w grupie farmakoterapii (HR 0,64; 95% CI, 0,41–0,99) [554]. Również i w tej próbie klinicznej liczba incydentów była jednak mała, a HF definiowano jedynie na podstawie objawów — informacja na temat LVEF była dostępna dla 73% pacjentów, z których 79% miało LVEF >50%, a 11,7% miało LVEF 40%–49% [554]. Zarówno wyniki badania CASTLE-AF, jak i badania CABANA wykazały wysoce istotny wpływ ablacji przezcewnikowej na objawy występujące u pacjentów [552–554].

Zalecenia dotyczące leczenia migotania przedsionków u pacjentów z niewydolnością serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Leczenie przeciwkrzepliwe		
Długoterminowe stosowanie doustnego leku przeciwkrzepliwego jest zalecane u wszystkich pacjentów z AF, HF i ≥ 2 pkt. w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc u mężczyzn lub ≥ 3 pkt. w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc u kobiet [7]	I	A
NOAC są zalecane jako preferowane w stosunku do VKA u pacjentów z HF, z wyjątkiem pacjentów z umiarkowaną lub ciężką stenozą mitralną lub mechaniczną protezą zastawkową [528, 558]	I	A
Długoterminowe stosowanie doustnego leku przeciwkrzepliwego należy rozważyć w celu zapobiegania udarom mózgu u pacjentów z AF i 1 pkt. w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc u mężczyzn lub 2 pkt. w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc u kobiet [7, 559]	IIa	B
Kontrola częstości rytmu komór		
Beta-adrenolityki należy rozważyć w celu krótko- i długoterminowej kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z HF i AF [535]	IIa	B
Digoksynę należy rozważyć, jeżeli częstość rytmu komór pozostaje duża pomimo stosowania beta-adrenolityku lub kiedy beta-adrenolityki są przeciwwskazane lub nie są tolerowane [536]	IIa	C
Kardiowersja		
Pilna kardiowersja elektryczna jest zalecana w przypadku nagłego pogorszenia HF u pacjentów z szybką czynnością rytmu komór i niestabilnością hemodynamiczną	I	C
Kardiowersję można rozważyć u pacjentów, u których pomimo optymalnego leczenia zachowawczego istnieje związek między AF a nasileniem objawów HF [7, 541]	IIb	B
Ablacja przezcewnikowa AF		
Ablację przezcewnikową należy rozważyć w celu prewencji lub leczenia AF, jeżeli istnieje wyraźny związek między napadowym lub przetrwałym AF a nasileniem objawów HF, które utrzymują się pomimo leczenia zachowawczego [552–554, 557]	IIa	B

^aKlasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych
Skróty: AF, migotanie przedsionków; CHA₂DS₂-VASc, skala obejmująca zastoinową niewydolność serca lub dysfunkcję lewej komory, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (2 pkt.), cukrzycę, udar mózgu (2 pkt.), chorobę naczyń, wiek 65–74 lata oraz płeć żeńską; HF, niewydolność serca; NOAC, doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K; VKA, antagonistą witaminy K

Do dwóch innych prospektywnych prób klinicznych włączano pacjentów z HFrEF i przetrwałym AF, których przypisywano losowo do ablacji przezcewnikowej lub leczenia zachowawczego w jednym badaniu (AMICA, n = 140) oraz do ablacji przezcewnikowej lub leczenia amio-

daronem w drugim badaniu (AATAC, n = 203) [555, 556]. W pierwszej z tych prób klinicznych nie wykazano żadnej różnicy wzrostu LVEF między dwoma grupami [555]. W drugim badaniu wykazano przewagę ablacji przezcewnikowej pod względem głównego punktu końcowego, częstości nawrotów AF, a także zmniejszenia częstości nieplanowanych hospitalizacji i zgonów [556]. W odróżnieniu od badania AMICA [555], ale zgodnie z wynikami badania CASTLE-AF [552] w badaniu AATAC również wykazano korzystny wpływ ablacji przezcewnikowej na LVEF [556].

Podsumowując, nie ma wystarczających dowodów przemawiających za strategią kontroli rytmu serca za pomocą leków antyarytmicznych w porównaniu ze strategią kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z HF i AF [547–551]. Wyniki randomizowanych prób klinicznych, w których porównywano ablację przezcewnikową z leczeniem zachowawczym, zgodnie wskazują na poprawę objawową, natomiast wyniki dotyczące umieralności i częstości hospitalizacji opierają się na stosunkowo małej liczbie incydentów i z tego powodu nie pozwalają na sformułowanie definitywnych wniosków [152, 548–550, 552–554, 557].

12.1.2. Komorowe zaburzenia rytmu

Komorowe zaburzenia rytmu mogą być powikłaniem, a w niektórych przypadkach przyczyną HF. Częste przedwczesne pobudzenia komorowe (VPB, *ventricular premature beat*) mogą prowadzić do odwracalnej dysfunkcji skurczowej. Możliwe czynniki mogą obejmować dyssynchronię skurczu i nieprawidłowości procesów zależnych od jonów wapnia [560].

Początkowe leczenie komorowych zaburzeń rytmu w HF powinno obejmować skorygowanie potencjalnych czynników wyzwalających (takich jak zaburzenia elektrolitowe, szczególnie hipo- i hiperkalemia, oraz stosowanie leków o działaniu proarytmicznym), a także optymalizację farmakoterapii HF. Mimo iż niedokrwienie może być jednym z czynników wyzwalających, nie wykazano, aby rewaskularyzacja zmniejszała ryzyko komorowych zaburzeń rytmu [561].

Amiodaron jest skuteczny również jako lek hamujący komorowe zaburzenia rytmu. Nie zmniejsza on jednak częstości występowania nagłych zgonów sercowych ani umieralności ogólnej [161]. U pacjentów z kardiomiopatią wywołaną przez VPB można rozważyć podanie amiodaronu w celu zmniejszenia nawrotów arytmii i objawów oraz poprawy czynności LV, chociaż należy również brać pod uwagę działania uboczne tego leku. Inne leki omówiono w rozdziale 12.1 Suplementu.

Ablacja VPB prądem o częstotliwości radiowej może poprawić czynność LV oraz być może kliniczne wyniki leczenia u pacjentów z kardiomiopatią arytmiczną, jeżeli VPB przyczyniają się do dysfunkcji LV [562]. Trwałe zmniejszenie liczby VPB wiązało się z mniejszym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowych, przeszczepienia serca lub hospitalizacji z powodu HF w trakcie dalszej obserwacji [563, 564].

12.1.3. Objawowa bradycardia, pauzy i blok przedsionkowo-komorowy

Wskazania do implantacji stymulatora nie różnią się dla pacjentami z HF i pacjentów z innymi CVD. Uzyskano wiele dowodów, że stymulacja RV może wywierać niekorzystny wpływ na czynność skurczową LV, długoterminowo prowadzący do HF [565]. U pacjentów z HFrEF wymagających częściej stymulacji komorowej, na przykład z powodu bloku AV lub AF z wolną czynnością komór, należy wszczepiać CRT zamiast konwencjonalnego stymulatora w celu uniknięcia pogorszenia rokowania, co wykazano w badaniu *Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block* (BLOCK-HF) [216]. W poszukiwaniu bardziej fizjologicznego rozwiązania niż stymulacja RV coraz częściej stosuje się fizjologiczną stymulację komorową [*physiological pacing*, tj. stymulację pęczka Hisa lub jego okolicy bądź przegrody międzykomorowej, co pozwala stymulować obie komory równocześnie — przyp. tłum.] [566]. W nierandomizowanym porównaniu kolejnych 304 pacjentów ze stymulacją pęczka Hisa oraz kolejnych 433 pacjentów ze stymulacją RV stwierdzono mniejszą częstość hospitalizacji z powodu HF oraz trend w kierunku mniejszej umieralności w pierwszej z tych grup [567]. Mimo iż ta technika stymulacji jest obiecująca, potrzeba więcej danych, aby potwierdzić jej rolę.

12.2. Przewlekłe zespoły wieńcowe

Choroba wieńcowa jest najczęstszą przyczyną HF w krajach uprzemysłowionych, krajach o średnich dochodach, a w coraz większym stopniu także w krajach o małych dochodach. Należy ją brać pod uwagę jako możliwą przyczynę HF u wszystkich pacjentów z obrazem klinicznym HF *de novo*.

Diagnostykę u pacjentów z HF i przewlekłymi zespołami wieńcowymi (CCS, *chronic coronary syndromes*) przedstawiono w niedawnych wytycznych ESC dotyczących CCS, opublikowanych w 2019 roku [5]. Pacjentów z HF należy uważnie oceniać w poszukiwaniu objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych CCS. Zaleca się ocenę kliniczną, zebranie wywiadów rodzinnych, badanie przedmiotowe, EKG oraz badania obrazowe [5]. U pacjentów z HF udokumentowanie niedokrwienia za pomocą badań nieinwazyjnych i inwazyjnych może być trudne ze względu na możliwą słabą wydolność fizyczną i wpływ zwiększonego ciśnienia końcoworozkurczowego w LV. W celu określenia obecności i rozległości zmian w przebiegu CAD, a także oceny potencjalnych wskazań do rewaskularyzacji można wykonywać koronarografię lub CTCA (zob. rozdz. 4.3) [5].

12.2.1. Leczenie farmakologiczne

Podstawą leczenia u pacjentów z HFrEF i CAD są beta-adrenolityki ze względu na ich korzystny wpływ na rokowanie [116–120, 568]. Iwabradynę należy rozważać jako lek alternatywny w stosunku do beta-adrenolityków (kiedy te są przeciwwskazane) lub jako dodatkowy lek przeciwdławicowy u pacjentów z rytmem zatokowym, u których

częstość rytmu komór wynosi ≥ 70 uderzeń na minutę [139, 569]. Inne leki przeciwdławicowe (np. amlodypina, felodypina, nikorandil, ranolazyne oraz azotany podawane doustnie lub przezskórnie) są skuteczne w leczeniu objawów, natomiast ich wpływ na rokowanie jest neutralny lub nie ma danych na ten temat [5, 570–574]. Wydaje się, że trimetazydyna wywiera addytywne działanie, na przykład poprawiając czynność LV i wydolność fizyczną u pacjentów z HFrEF i CCS, którzy otrzymują już beta-adrenolityki [575–577]. Trimetazydynę i inne leki przeciwdławicowe można rozważać u pacjentów z HF i dławicą pomimo stosowania beta-adrenolityku i/lub iwabradyny. U pacjentów z HF krótko działające azotany powinny być stosowane ostrożnie, ponieważ wywołują hipotensję. Diltiazem i werapamil zwiększają częstość występowania incydentów związanych z HF u pacjentów z HFrEF i są przeciwwskazane [578].

Algorytm stosowania leków przeciwdławicowych u pacjentów z HFrEF przedstawiono na [rycynie 15](#).

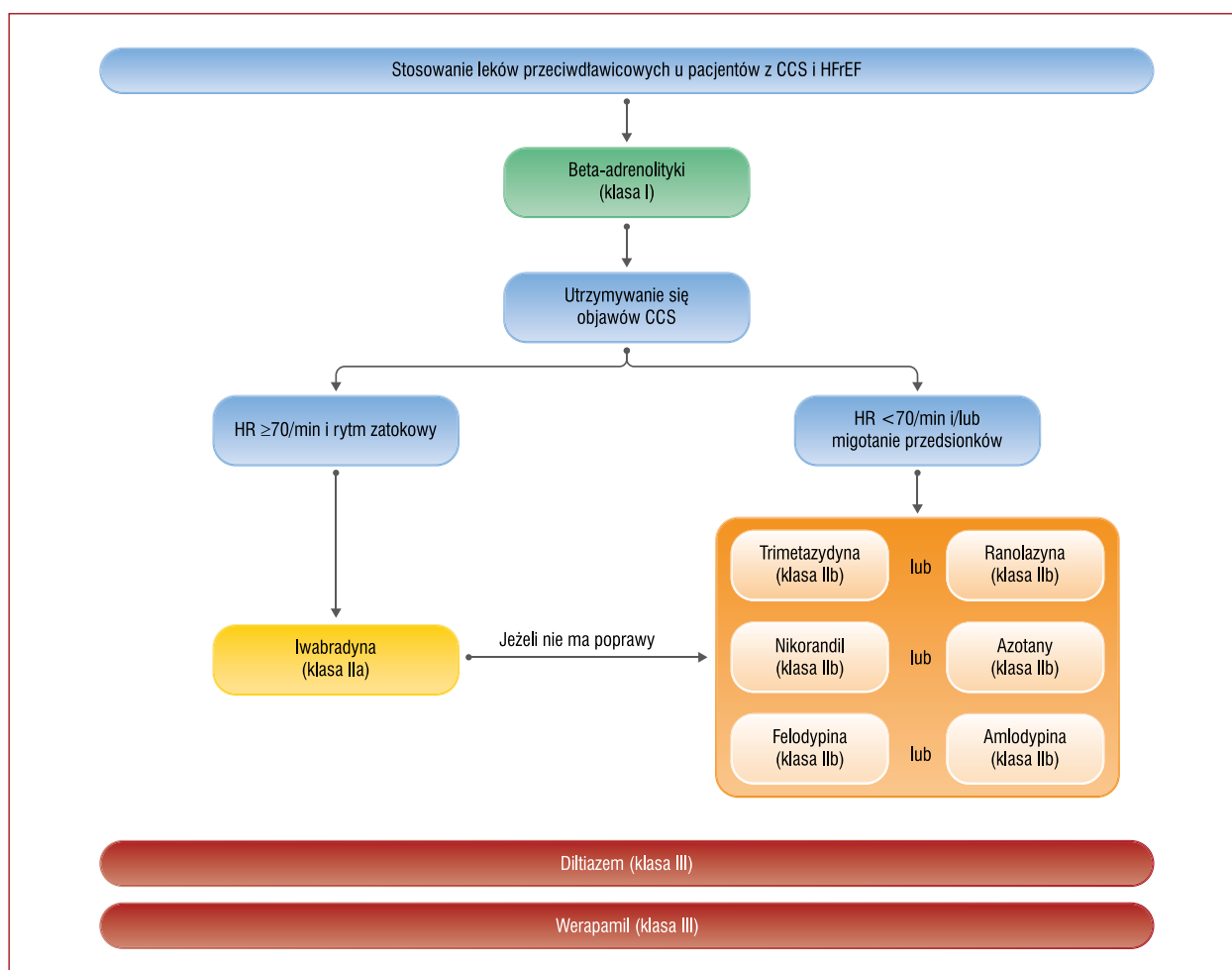
Beta-adrenolityki, długo działające azotany, antagonisty wapnia, iwabradynę, ranolazyne, trimetazydynę, nikorandil oraz ich połączenia należy rozważać u pacjentów z HFpEF w celu zmniejszenia dławicy, ale nie należy przewidywać korzystnego wpływu tych leków na samą HF i wieńcowe punkty końcowe.

Rywaroksaban w małej dawce (2,5 mg dwa razy dziennie) nie wywarł korzystnego wpływu na rokowanie u pacjentów z HFrEF i CCS w badaniu COMMANDER-HF, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa rywaroksabanu pod względem zmniejszania ryzyka zgonu, MI i udaru mózgu u pacjentów z HF i CAD po epizodzie zdekompenzowanej HF [579]. Do tej próby klinicznej włączano pacjentów z HFrEF po niedawnym epizodzie nasilenia HF, tj. w ciągu 21 dni przed włączeniem do badania. U takich pacjentów istnieje duże ryzyko incydentów związanych z HF i takie incydenty były główną przyczyną zgonów i hospitalizacji w próbie klinicznej. Rywaroksaban nie miał wpływu na występowanie tych incydentów. Dla odmiany, w prospektywnie zaplanowanej analizie podgrup w badaniu COMPASS stwierdzono, że stosowanie małej dawki rywaroksabanu w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania incydentów niedokrwiennych u pacjentów z HF, głównie HFmrEF lub HFpEF [580]. Na podstawie tych danych można rozważać rywaroksaban w małej dawce u pacjentów z CAD (lub chorobą tętnic obwodowych) i HF, LVEF $>40\%$ oraz rytmem zatokowym, u których istnieje duże ryzyko udaru mózgu i małe ryzyko powikłań krwotocznych.

12.2.2. Rewaskularyzacja mięśnia sercowego

Dostępne dane na temat korzyści z rewaskularyzacji mięśnia sercowego u pacjentów z HF są ograniczone.

W badaniu STICH porównano pomostowanie tętnic wieńcowych (CABG, *coronary artery bypass grafting*) z leczeniem zachowawczym u pacjentów z CAD nadającą się do leczenia za pomocą CABG oraz z upośledzoną czynnością



Rycina 15. Algorytm leczenia zachowawczego przewlekłego zespołu wieńcowego u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową

Kolory oznaczają klasy zaleceń: zielony — zalecenie klasy I; żółty — zalecenie klasy IIa; pomarańczowy — zalecenie klasy IIb; czerwony — zalecenie klasy III (definicje — zob. tab. 1)

Skróty: CCS, przewlekły zespół wieńcowy; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; HR, częstość rytmu serca

LV (LVEF $\leq 35\%$). Po medianie 56 miesięcy obserwacji nie stwierdzono istotnej różnicy umieralności ogólnej, która była głównym punktem końcowym w badaniu, między grupą CABG a grupą leczenia zachowawczego [89]. W trakcie obserwacji przedłużonej do 10 lat stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie CABG w porównaniu z grupą leczenia zachowawczego (58,9% vs 66,1%; HR 0,84; 95% CI, 0,73–0,97; $P = 0,02$) [581]. Umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgonu z dowolnej przyczyny i hospitalizację z przyczyn sercowo-naczyniowych także były istotnie mniejsze w grupie CABG po 10 latach obserwacji [581]. Analizy *post hoc* przeprowadzone w badaniu STICH wskazują, że predyktorami wyników po rewaskularyzacji nie były żywotność mięśnia sercowego ani dławica piersiowa, ani niedokrwienie [92, 93, 582]. Badanie *Heart Failure Revascularisation Trial* (HEART) miało niedostateczną moc statystyczną, ponieważ włączono do niego tylko 138 z planowanych 800 pacjentów,

i nie wykazano w nim różnic klinicznych wyników leczenia między pacjentami z HF, u których wykonano CABG lub zastosowano leczenie zachowawcze [583].

Dotychczas nie przedstawiono wyników żadnych RCT, w których porównano by przezskorną interwencję wieńcową (PCI, *percutaneous coronary intervention*) z leczeniem zachowawczym u pacjentów z HFrEF. Zakończono już jednak rekrutację do badania REVIVED-BCIS2 (numer badania w rejestrze ClinicalTrials.gov: NCT01920048) [584]. Nie ma również badań z randomizacją, w których porównano by PCI z CABG, ponieważ w takich randomizowanych próbach klinicznych wyłączało się pacjentów z HFrEF. W prospektywnym rejestrze obejmującym 4616 pacjentów z chorobą wielonaczyniową i HFrEF porównanie pacjentów dobranych z wykorzystaniem skali skłonności wykazało podobną przeżywalność (średni czas obserwacji 2,9 roku) w grupach PCI i CABG, natomiast PCI wiązała się z większym ryzykiem MI, zwłaszcza u pacjentów, u których rewaskularyzacja była niepełna, a z kolei CABG wiązało się z większym ryzykiem

udarów mózgu [585]. Analiza pacjentów dobranych z wykorzystaniem skali skłonności wykazała istotnie mniejsze ryzyko zgonu lub poważnego incydentu sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą, dysfunkcją LV i chorobą wielonaczyniową leczonych za pomocą CABG w porównaniu z grupą, u której wykonano PCI [586]. Pomostowanie tętnic wieńcowych wiązało się z lepszymi wynikami niż PCI również u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką dysfunkcją LV i chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej lub złożoną CAD [587, 588]. Dwie metaanalizy potwierdziły, że CABG wiąże się z lepszymi klinicznymi wynikami leczenia, w tym umieralnością, częstością występowania MI oraz częstością ponownych rewaskularyzacji, w porównaniu z PCI i/lub leczeniem zachowawczym [589, 590].

Zalecenia dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
CABG należy rozważyć jako strategię rewaskularyzacji pierwszego wyboru u pacjentów kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego, zwłaszcza jeżeli występuje u nich cukrzyca lub choroba wielonaczyniowa [581, 587, 588, 590]	Ila	B
Rewaskularyzację wieńcową należy rozważyć w celu zmniejszenia objawów dławicy (lub ekwiwalentu dławicy) utrzymujących się pomimo optymalnego leczenia zachowawczego, w tym stosowania leków przeciwdławicowych, u pacjentów z HFrEF, CCS i anatomią zmian w tętnicach wieńcowych nadającą się do rewaskularyzacji	Ila	C
U kandydatów do LVAD wymagających rewaskularyzacji wieńcowej należy unikać CABG, jeżeli jest to możliwe	Ila	C
Rewaskularyzację wieńcową można rozważyć w celu poprawy rokowania u pacjentów z HFrEF, CCS i anatomią zmian w tętnicach wieńcowych nadającą się do rewaskularyzacji po dokładnym rozważeniu indywidualnego stosunku ryzyka do korzyści, w tym anatomii zmian w tętnicach wieńcowych (tj. proksymalne >90% zwężenie dużego naczynia, zwężenie pnia LTW lub proksymalne zwężenie GPZ), chorób współistniejących, oczekiwanej długości życia oraz perspektyw pacjenta	IIb	C
PCI można rozważyć jako leczenie alternatywne w stosunku do CABG na podstawie oceny dokonanej przez Kardiogrupę z uwzględnieniem anatomii zmian w tętnicach wieńcowych, chorób współistniejących i ryzyka chirurgicznego	IIb	C

^aKlasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych
Skróty: CABG, pomostowanie tętnic wieńcowych; CCS, przewlekły zespół wieńcowy; GPZ, gałąź przednia zstępująca; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; LTW, lewa tętnica wieńcowa; LVAD, urządzenie wspomagające pracę lewej komory; PCI, przeszkoła interwencja wieńcowa

12.3. Wady zastawkowe

12.3.1. Stenoza aortalna

Stenoza aortalna może wywoływać lub nasilać HF poprzez zwiększanie obciążenia następczego LV oraz wywoływanie przerostu i przebudowy LV [591]. Kiedy u pacjenta z ciężką stenozą aortalną wystąpią objawy HF, rokowanie jest skrajnie złe. Żadne leczenie zachowawcze nie poprawia rokowania w stenozie aortalnej. U wszystkich pacjentów z HF i objawową ciężką stenozą aortalną należy zastosować leczenie farmakologiczne HF. Leki rozszerzające naczynia muszą być stosowane ostrożnie w celu uniknięcia hipoten-

sji. Co szczególnie ważne, możliwe zmniejszenie objawów po zastosowaniu leczenia zachowawczego nie powinno opóźniać interwencji.

W przypadku podejrzenia objawowej wysokogradientowej stenozы aortalnej (pole powierzchni ujścia zastawki aortalnej $\leq 1 \text{ cm}^2$, średni gradient ciśnienia $\geq 40 \text{ mm Hg}$) należy wykluczyć, a w przypadku obecności skorygować inne przyczyny zwiększonego przepływu przez zastawkę (tj. niedokrwistość, nadczynność tarczycy, obecność przetoki tętniczo-żylną), zanim przeprowadzi się interwencję na zastawce aortalnej [592]. Interwencja na zastawce aortalnej jest zalecana u pacjentów z objawami HF i ciężką wysokogradientową stenozą aortalną niezależnie od LVEF. Postępowanie u pacjentów z niskoprzepływową, niskogradientową stenozą aortalną przedstawiono na rycinie 16 [592].

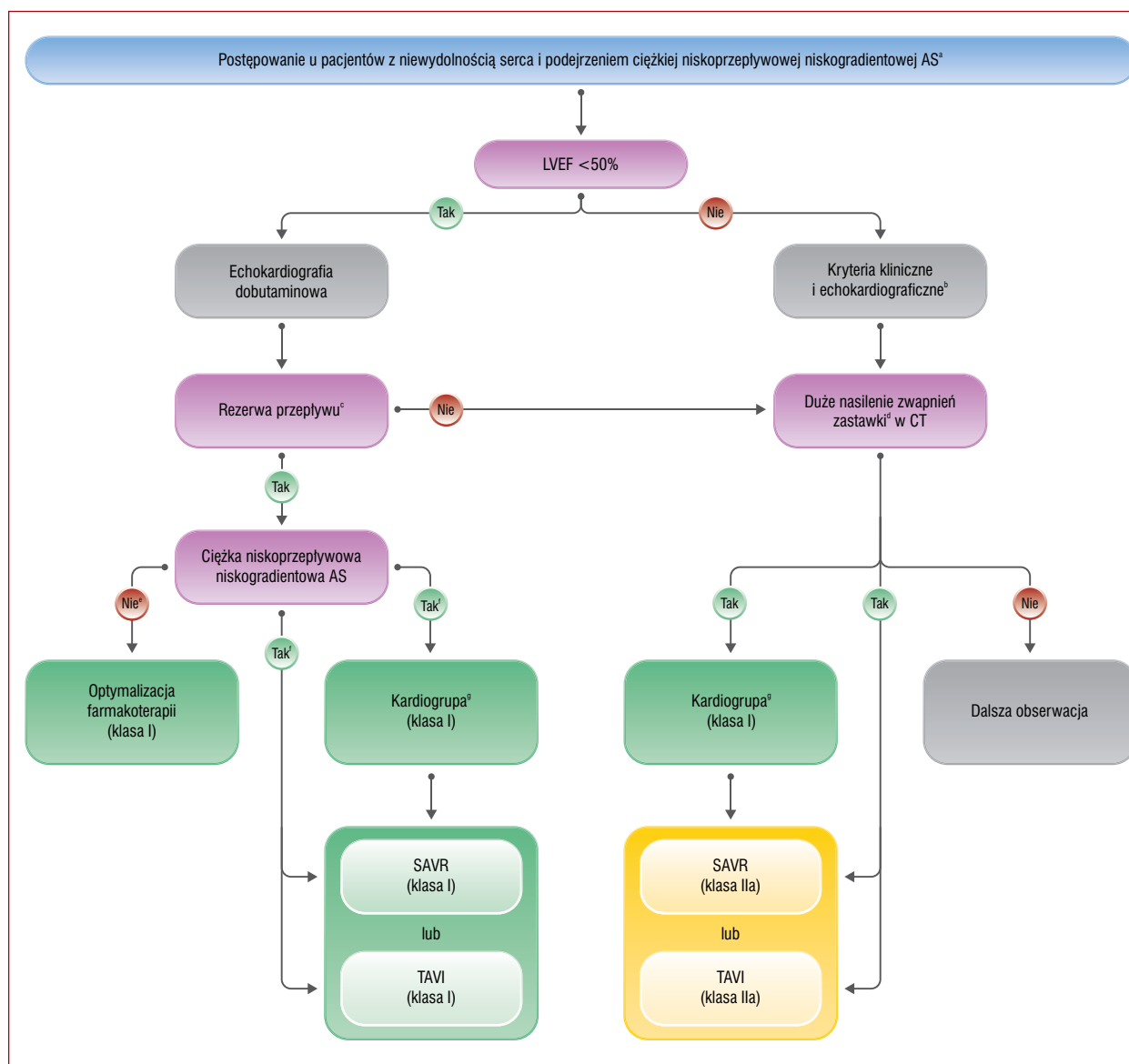
Interwencja jest zalecana u pacjentów z oczekiwaną długością dalszego życia >1 roku, z unikaniem daremności leczenia. Wykazano, że przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej (TAVI, *transcatheter aortic valve implantation*) jest nie gorsza niż chirurgiczna wymiana zastawki aortalnej (SAVR, *surgical aortic valve replacement*) pod względem zmniejszania częstości występowania incydentów klinicznych (w tym zgonów i upośledzających udarów mózgu) u pacjentów z grupy dużego lub pośredniego ryzyka chirurgicznego [593–600]. W grupie małego ryzyka chirurgicznego średni wiek pacjentów włączonych do RCT, w których porównywano TAVI i SAVR, wynosił >70 lat, a długość okresu obserwacji była ograniczona do 2 lat. Chirurgiczną wymianę zastawki aortalnej zaleca się więc u pacjentów w wieku <75 lat z małym ryzykiem chirurgicznym (STS-PROM lub EuroSCORE II <4%), natomiast TAVI u pacjentów w wieku >75 lat lub z dużym/wykluczającym operację ryzykiem chirurgicznym (STS-PROM lub EuroSCORE II >8%). We wszystkich pozostałych przypadkach wyboru między TAVI a SAVR powinna dokonywać Kardiogrupa, rozważając argumenty za i przeciw każdemu rodzajowi leczenia z uwzględnieniem wieku, oczekiwanej długości życia, preferencji danego pacjenta oraz innych cech, w tym indywidualnej charakterystyki klinicznej i anatomicznej. Interwencje na zastawce aortalnej powinny być wykonywane tylko w ośrodkach, które dysponują oddziałami/zespołami kardiologii inwazyjnej i kardiochirurgii na miejscu i prowadzą usystematyzowaną współpracę w ramach Kardiogrupy.

Balonową walwuloplastykę aortalną można rozważać u bardzo objawowych pacjentów z AHF (tj. we wstrząsie kardiogennym) jako leczenie pomostowe do czasu TAVI lub SAVR, bądź też w zaawansowanej HF jako BTR lub DT.

12.3.2. Niedomykalność aortalna

Ciężka niedomykalność aortalna może prowadzić do postępującej rozstrzeni LV, a następnie jej dysfunkcji, HF i złego rokowania.

Leczenie farmakologiczne może zmniejszyć objawy HF u pacjentów z ciężką niedomykalnością aortalną.



Rycina 16. Postępowanie u pacjentów z ciężką niskoprzepływową niskogradentową stenozą aortalną i niewydolnością serca

^aPole powierzchni ujścia zastawki $\leq 1 \text{ cm}^2$, maksymalna prędkość przepływu przez zastawkę $< 4,0 \text{ m/s}$, średni gradient ciśnienia $< 40 \text{ mm Hg}$; wskaźnik objętości wyrzutowej $\leq 35 \text{ ml/m}^2$; ^bwiek > 70 lat, typowe objawy bez innego wytłumaczenia, przerost lewej komory lub zmniejszone odkształcenie podłużne lewej komory, średni gradient ciśnienia $30\text{--}40 \text{ mm Hg}$, pole powierzchni ujścia zastawki $\leq 0,8 \text{ cm}^2$, wskaźnik objętości wyrzutowej $\leq 35 \text{ ml/m}^2$ w ocenie metodą inną niż standardowa echokardiografia dopplerowska; ^crezerwę przepływu definiuje się jako wzrost wskaźnika objętości wyrzutowej o $> 20\%$; ^dAS jest bardzo prawdopodobna, jeżeli nasilenie zwapnień zastawki wynosi $\geq 3000 \text{ j. Agatstona}$ u mężczyzn, $\geq 1600 \text{ j. Agatstona}$ u kobiet. AS jest prawdopodobna, jeżeli nasilenie zwapnień zastawki wynosi $\geq 2000 \text{ j. Agatstona}$ u mężczyzn, $\geq 1200 \text{ j. Agatstona}$ u kobiet. AS jest mało prawdopodobna, jeżeli nasilenie zwapnień zastawki wynosi $< 1600 \text{ j. Agatstona}$ u mężczyzn, $< 800 \text{ j. Agatstona}$ u kobiet; ^ezwiększenie pola powierzchni ujścia zastawki do $> 1,0 \text{ cm}^2$ w odpowiedzi na wzrost przepływu (rezerwa przepływu) podczas echokardiografii dobutaminowej; ^fzwiększenie średniego gradientu ciśnienia do co najmniej 40 mm Hg bez istotnej zmiany pola powierzchni ujścia zastawki w odpowiedzi na wzrost przepływu (rezerwa przepływu) podczas echokardiografii dobutaminowej; ^gSAVR zaleca się u pacjentów w wieku < 75 lat z małym ryzykiem chirurgicznym (STS-PROM lub EuroSCORE II $< 4\%$), natomiast TAVI u pacjentów w wieku > 75 lat lub z dużym/wykluczającym operację ryzykiem chirurgicznym (STS-PROM lub EuroSCORE II $> 8\%$). We wszystkich pozostałych przypadkach zaleca się, aby wyboru między TAVI a SAVR dokonywała Kardiogrupa, rozważając argumenty za i przeciw każdemu rodzajowi leczenia z uwzględnieniem wieku, oczekiwanej długości życia, preferencji danego pacjenta oraz indywidualnej charakterystyki klinicznej i anatomicznej

Kolory oznaczają klasy zaleceń: zielony — zalecenie klasy I; żółty — zalecenie klasy IIa (definicje — zob. tab. 1)

Skróty: AS, stenoz aortalna; CT, tomografia komputerowa; EuroSCORE II, *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II*; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; SAVR, chirurgiczna wymiana zastawki aortalnej; STS-PROM, skala przewidywanego ryzyka zgonu według *Society of Thoracic Surgeons*; TAVI, przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej

W szczególności przydatne mogą być inhibitory RAAS [601]. Beta-adrenolityki należy stosować ostrożnie, ponieważ powodują one wydłużenie rozkurczu i mogą nasilać niedomykalność aortalną.

Operację zastawki aortalnej zaleca się u pacjentów z ciężką niedomykalnością aortalną i objawami HF niezależnie od LVEF [592, 602, 603]. W przypadkach, w których ryzyko chirurgiczne było duże lub wykluczało operację, do leczenia niedomykalności aortalnej wykorzystywano również TAVI [604].

12.3.3. Niedomykalność mitralna

Pierwotna (organiczna) niedomykalność mitralna

Pierwotna niedomykalność mitralna (MR, *mitral regurgitation*) jest spowodowana nieprawidłowościami aparatu zastawkowego i może być przyczyną HF.

Leczenie chirurgiczne, najlepiej naprawę zastawki, zaleca się u pacjentów z ciężką pierwotną MR i objawami HF. Jeżeli operacja jest przeciwwskazana lub wiązałaby się z dużym ryzykiem, można rozważyć przeszskórną naprawę [592, 605].

Wtórna (czynnościowa) niedomykalność mitralna

Wtórna niedomykalność mitralna (SMR, *secondary mitral regurgitation*) jest głównie chorobą LV. Może być również spowodowana powiększeniem pierścienia mitralnego wtórnie do rozstrzeni LA [606]. Umiarkowana lub ciężka SMR wiąże się ze skrajnie złym rokowaniem u pacjentów z HF [607, 608]. Oceny etiologii i ciężkości MR powinien dokonywać doświadczony echokardiografista, opierając się na wieloparametrycznej ocenie, najlepiej u pacjenta w stabilnym stanie, po optymalizacji leczenia zachowawczego i CRT. Ponieważ SMR jest dynamicznym stanem, ilościowa ocena echokardiograficzna podczas wysiłku może być pomocna u pacjentów z umiarkowaną SMR w spoczynku i objawami w trakcie aktywności fizycznej [609]. Zaleca się wczesne kierowanie pacjentów z HF i umiarkowaną lub ciężką MR do wielospecjalistycznej Kardiogrupy, obejmującej specjalistów leczenia HF, w celu dokonania oceny i zaplanowania leczenia. Kardiogrupa musi przede wszystkim zweryfikować, czy pacjent otrzymuje optymalne leczenie, w tym CRT, jeżeli jest ona wskazana (ryc. 17).

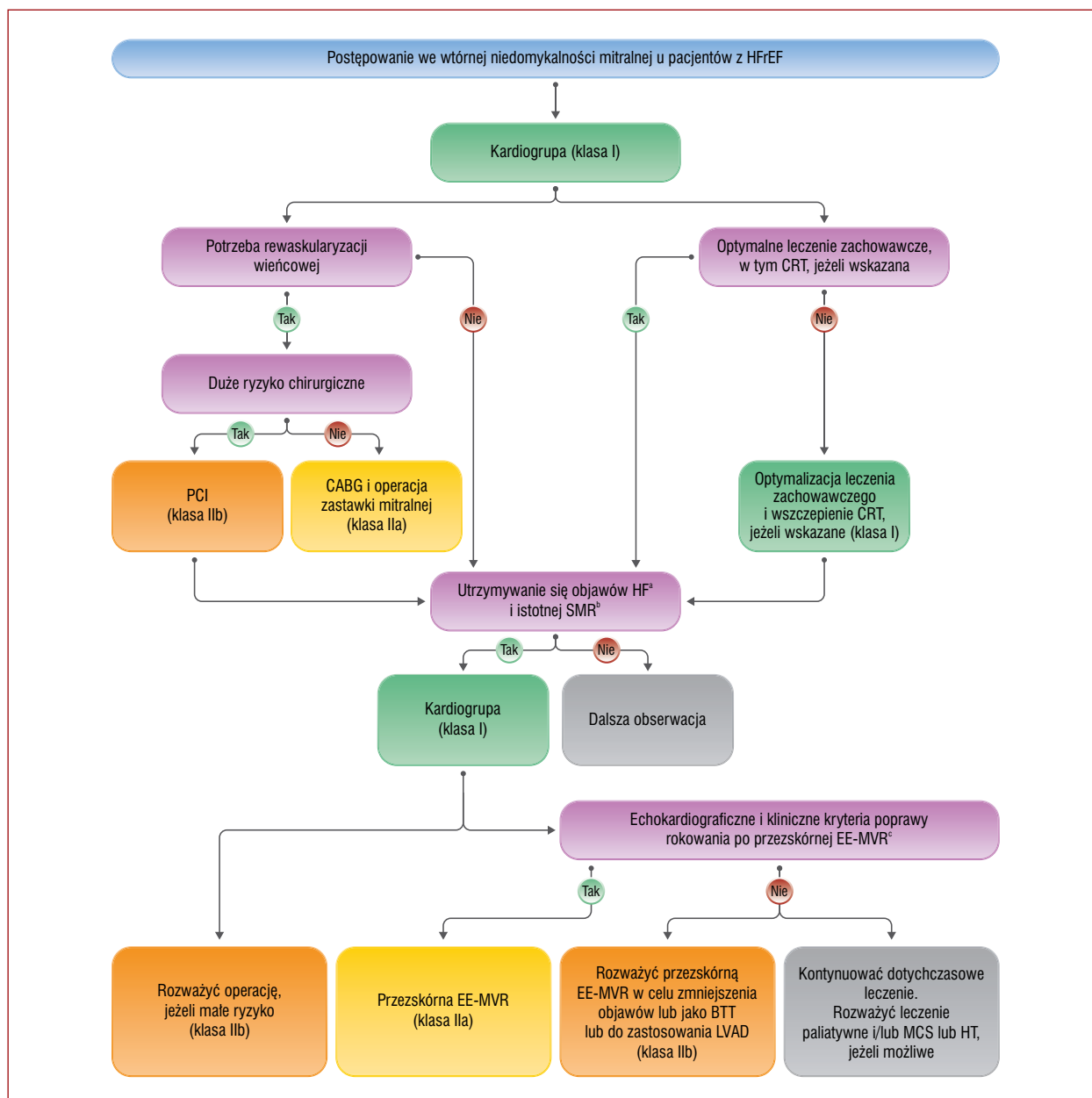
U pacjentów z ciężką SMR i HFrEF, którzy wymagają rewaskularyzacji, należy rozważyć operację zastawki mitralnej i CABG. Izolowaną operację zastawki mitralnej można rozważać u objawowych pacjentów z ciężką SMR pomimo optymalnego leczenia, u których ryzyko chirurgiczne jest małe [592].

W dwóch próbach klinicznych z randomizacją, badaniach MITRA-FR i COAPT, oceniano skuteczność przeszskórnej naprawy zastawki mitralnej sposobem „brzeg do brzegu” w połączeniu z optymalnym leczeniem zachowawczym w porównaniu z samym optymalnym leczeniem zachowawczym u objawowych pacjentów z obniżoną LVEF (15%–40% w badaniu MITRA-FR i 20%–50% w badaniu COAPT) oraz umiarkowaną do ciężkiej lub ciężką

SMR (efektywna powierzchnia ujścia niedomykalności [EROA, *effective regurgitant orifice area*] ≥ 20 mm² w badaniu MITRA-FR, ≥ 30 mm² w badaniu COAPT) [610–612]. W badaniu MITRA-FR nie wykazano korzystnego wpływu interwencji na umieralność ogólną i hospitalizacje z powodu HF w ciągu 12 miesięcy (główny punkt końcowy; HR 1,16; 95% CI, 0,73–1,84) i 24 miesięcy obserwacji [610, 611]. Natomiast w badaniu COAPT wykazano istotne zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu HF po 24 miesiącach (główny punkt końcowy; HR 0,53; 95% CI, 0,40–0,70), a także umieralności (drugorzędowy punkt końcowy; HR 0,62; 95% CI, 0,46–0,82) [612]. Za różniczne wyniki badań MITRA-FR i COAPT odpowiedzialne mogą być różnice pod względem doboru pacjentów, jednocześnie stosowanego leczenia zachowawczego, oceny echokardiograficznej, kwestii proceduralnych oraz ciężkości SMR względem stopnia rozstrzeni LV [613–615]. Podsumowując, przeszskórną naprawę zastawki mitralnej sposobem „brzeg do brzegu” należy rozważać w celu poprawy klinicznych wyników leczenia tylko u starannie wybranych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej lub ciężką SMR (EROA ≥ 30 mm²) i korzystną charakterystyką anatomiczną, którzy pozostają objawowi (II–IV klasa wg NYHA) pomimo optymalnego leczenia zachowawczego i spełniają kryteria włączenia do badania COAPT (tj. LVEF 20%–50%, wymiar końcowoskurczowy LV <70 mm, ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej <70 mm Hg, niewystępowanie umiarkowanej lub ciężkiej dysfunkcji RV, ciężkiej niedomykalności trójdzielnej (TR, *tricuspid regurgitation*) ani niestabilności hemodynamicznej) (ryc. 17) [615, 616].

Przeszkórną naprawę zastawki mitralnej sposobem „brzeg do brzegu” można również rozważać w celu zmniejszenia objawów u pacjentów z zaawansowaną HF, ciężką SMR i nasilonymi objawami pomimo optymalnego leczenia zachowawczego. U takich pacjentów trzeba również rozważyć przeszczepienie serca lub wszczepienie LVAD [376, 617].

W leczeniu SMR dostępne są również inne systemy przeszskórnej naprawy zastawki mitralnej, takie jak anuloplastyka pośrednia. Ta metoda charakteryzuje się krótszą krzywą uczenia się i mniejszymi wymaganiami technicznymi niż przeszskórną naprawę zastawki mitralnej sposobem „brzeg do brzegu” i nie wyklucza innych zabiegów po zastosowaniu tego leczenia. W randomizowanej próbie klinicznej z grupą kontrolną pozorowanego leczenia, w której oceniano urządzenie do przeszskórnej pośredniej anuloplastyki mitralnej, osiągnięto główny punkt końcowy zmniejszenia objętości fali zwrotnej mitralnej z odwrotną przebudową LV i LA po 12 miesiącach [618]. Dalsze badania potwierdziły korzystny wpływ tego leczenia na objętość LA i przebudowę LV, z trendami w kierunku wydłużenia dystansu podczas 6-minutowej próby chodu, poprawy objawowej, a także zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu HF w metaanalizie danych uzyskanych u poszczególnych pacjentów [619–622]. Jako możliwe alternatywne leczenie pojawiła się również przezcewnikowa



Rycina 17. Postępowanie we wtórnej niedomykalności mitralnej u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową ^aII–IV klasa według NYHA; ^bumiarkowana do ciężkiej lub ciężka (EROA ≥ 30 mm²); ^cspełnione muszą być wszystkie następujące kryteria: LVEF 20%–50%, LVESD <70 mm, szacowane ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej <70 mm Hg, niewystępowanie umiarkowanej lub ciężkiej dysfunkcji prawej komory ani ciężkiej niedomykalności trójdzielnej, niewystępowanie niestabilności hemodynamicznej [612]. Kolory oznaczają klasy zaleceń: zielony — zalecenie klasy I; żółty — zalecenie klasy IIa; pomarańczowy — zalecenie klasy IIb (definicje — zob. tab. 1)

Skróty: BTT, leczenie pomostowe do czasu przeszczepienia serca; CABG, pomostowanie tętnic wieńcowych; CRT, terapia resynchronizująca; EE-MVR, naprawa zastawki mitralnej sposobem „brzeg do brzegu”; EROA, efektywna powierzchnia ujścia niedomykalności; HF, niewydolność serca; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; HT, przeszczepienie serca; LVAD, urządzenie wspomagające pracę lewej komory; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; LVESD, wymiar końcowoskurczowy lewej komory; MCS, mechaniczne wspomaganie krążenia; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; PCI, przeszłukowa interwencja wieńcowa; SMR, wtórna niedomykalność mitralna

implantacja zastawki mitralnej, ale wciąż nie ma prób klinicznych z randomizacją [623].

Interwencje na zastawce mitralnej nie są zalecane u pacjentów z oczekiwaną długością dalszego życia <1 roku z powodu chorób pozasercowych [592].

12.3.4. Niedomykalność trójdzielna

Niedomykalność trójdzielna może być przyczyną lub następstwem dysfunkcji RV i HF. Postępowanie w HF z TR obejmuje leczenie zachowawcze (tj. za pomocą diuretyków i antagonistów neurohormonalnych). W wybranych

przypadkach można rozważyć leczenie przezcewnikowe lub chirurgiczne [592]. Należy rozważyć ocenę i planowanie leczenia przez wielospecjalistyczną Kardiogrupę, obejmującą specjalistów leczenia HF.

Operacja zastawki trójdzielnej jest zalecana u pacjentów z ciężką TR, którzy wymagają operacji lewej strony serca. Należy ją również rozważyć u pacjentów z umiarkowaną TR i poszerzeniem pierścienia trójdzielnego, którzy wymagają operacji lewej strony serca, a także u objawowych pacjentów z izolowaną ciężką TR [592]. Operacja izolowanej TR wiąże się jednak z dużą umieralnością wewnątrzszpitalną (8,8%), chociaż na te wyniki mogło wpłynąć zaawansowane stadium HF u operowanych pacjentów [624]. Jako potencjalna metoda leczenia TR pojawiły się ostatnio techniki przezcewnikowe. Wstępne wyniki wskazują na zmniejszenie ciężkości TR i objawów przy małej częstości występowania powikłań [625]. Potrzebne są dalsze prospektywne badania w celu wykazania wpływu tego leczenia na rokowanie u pacjentów z HF.

Zalecenia dotyczące leczenia wad zastawkowych u pacjentów z niewydolnością serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Stenoza aortalna		
Interwencja na zastawce aortalnej, TAVI lub SAVR, jest zalecana u pacjentów z HF i ciężką wysoko-gradientową stenozą aortalną w celu zmniejszenia umieralności i objawów [594]	I	B
Zaleca się, aby wyboru między TAVI a SAVR dokonywała Kardiogrupa w zależności od preferencji danego pacjenta oraz jego charakterystyki, w tym wieku, ryzyka chirurgicznego oraz aspektów klinicznych, anatomicznych i proceduralnych, rozważając ryzyko i korzyści związane z każdym ze sposobów leczenia [592]	I	C
Wtórna niedomykalność mitralna		
Przeszkorną naprawę zastawki mitralnej sposobem „brzeg do brzegu” należy rozważyć u starannie dobranych pacjentów z wtórną niedomykalnością mitralną, niekwalifikujących się do operacji i niewymagających rewaskularyzacji wieńcowej, którzy są objawowi ^c pomimo optymalnego leczenia zachowawczego i spełniają kryteria ^d pozwalające oczekiwać zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu HF [612]	Ila	B
U pacjentów z HF, ciężką wtórną niedomykalnością mitralną i CAD, którzy potrzebują rewaskularyzacji, należy rozważyć CABG i operację zastawki mitralnej	Ila	C
Przeszkorną naprawę zastawki mitralnej sposobem „brzeg do brzegu” można rozważyć w celu zmniejszenia objawów u starannie dobranych pacjentów z wtórną niedomykalnością mitralną, niekwalifikujących się do operacji i niewymagających rewaskularyzacji wieńcowej, którzy są wysoce objawowi pomimo optymalnego leczenia zachowawczego i nie spełniają kryteriów pozwalających oczekiwać zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu HF [617]	Ilib	C

^aKlasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych; ^cI–IV klasa według NYHA; ^dspełnione muszą być wszystkie następujące kryteria: LVEF 20%–50%, LVESD <70 mm, szacowane ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej <70 mm Hg, niewystępowanie umiarkowanej lub ciężkiej dysfunkcji prawej komory ani ciężkiej niedomykalności trójdzielnej, niewystępowanie niestabilności hemodynamicznej [612]
Skróty: CABG, pomostowanie tętnic wieńcowych; CAD, choroba wieńcowa; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; LVESD, wymiar końcowoskurczowy lewej komory; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; SAVR, chirurgiczna wymiana zastawki aortalnej; TAVI, przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej

12.4. Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z głównych czynników ryzyka rozwoju HF. Nadciśnienie tętnicze w wywiadach stwierdza się u prawie dwóch trzecich pacjentów z HF [104, 626]. Nie przeprowadzono żadnych prób klinicznych, w których oceniono by strategię leczenia hipotensyjnego i docelowe wartości BP u pacjentów z HF i nadciśnieniem tętniczym.

Leczenie HFrEF jest podobne u pacjentów z nadciśnieniem i bez nadciśnienia. Zalecane leki, w tym antagoniści neurohormonalni i diuretyki, obniżają również BP. Przydatnymi uzupełniającymi metodami są modyfikacje stylu życia, takie jak redukcja masy ciała, zmniejszenie spożycia sodu i zwiększenie aktywności fizycznej [4]. Niekontrolowane nadciśnienie jest rzadkie u pacjentów z HFpEF, pod warunkiem, że pacjent otrzymuje optymalne leczenie zachowawcze w dawkach zalecanych w HF. Jeżeli wymagane jest dalsze obniżenie BP, a nie stwierdza się objawów przedmiotowych przewodnienia, można rozważyć amlodypinę lub felodypinę, które są lekami o wykazanym bezpieczeństwie w HFpEF [570, 571]. Antagoniści wapnia nienależący do grupy pochodnych dihydropirydyny (diltiazem i werapamil) oraz leki o działaniu ośrodkowym, takie jak moksonidyna, są przeciwwskazane, ponieważ ich stosowanie wiąże się z gorszymi wynikami [627]. Alfa-adrenolityki nie wywierają wpływu na przeżywalność i w związku z tym nie są wskazane [143]. Można je stosować w leczeniu współistniejącego rozrostu gruczołu krokowego, ale powinny być odstawiane w przypadku hipotensji.

Nadciśnienie tętnicze jest najważniejszą przyczyną HFpEF, występującą u 60%–89% z tych pacjentów [39]. U pacjentów z HFpEF często występuje również nadmierna odpowiedź presyjna na wysiłek fizyczny i w przebiegu wysokich wartości BP może u nich rozwijać się ostry obrzęk płuc [628, 629]. Leki hipotensyjne, w tym ACEI, ARB, beta-adrenolityki, antagoniści wapnia i diuretyki, zmniejszają zapadalność na HF [630, 631]. Obniżenie BP prowadzi również do regresji LVH w stopniu zależnym od tego, którą klasę leków się stosuje [4]. Leki z grup ARB, ACEI i antagoniści wapnia powodują bardziej efektywną regresję LVH niż beta-adrenolityki i diuretyki [632]. Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze może wyzwać epizody dekomensacji. Wtórne postaci nadciśnienia, takie jak nadciśnienie naczyniowo-nerkowe lub zależne od mięszkowej choroby nerek, pierwotny hiperaldosteronizm i obturacyjny bezdech w czasie snu (OSA, *obstructive sleep apnoea*), powinny być wykluczane, a w przypadku ich potwierdzenia należy rozważyć odpowiednie leczenie. Leczenie nadciśnienia tętniczego jest ważną kwestią u pacjentów z HFpEF, ale optymalna strategia leczenia jest niejasna. Strategię leczenia stosowaną w HFpEF należy rozważyć również w HFpEF [4].

Docelowe wartości BP są niejasne zarówno w HFpEF, jak i w HFpEF. W personalizacji docelowego BP pomocna może być jednak ocena wieku pacjenta i chorób współistniejących (tj. cukrzycy, CKD, CAD, wad zastawkowych serca i uda-

ru mózgu) [4]. Należy dokładać wszelkich starań, aby osiągnąć docelowe dawki leków zalecanych u pacjentów z HFrEF, nawet jeżeli wiąże się to z niewielką hipotensją [4, 633]. Natomiast u pacjentów z HFpEF i LVH oraz ograniczoną rezerwą obciążenia wstępnego należy unikać hipotensji.

12.5. Udar mózgu

Niewydolność serca i udar mózgu często współistnieją ze względu na wspólne czynniki ryzyka i wynikające z nich mechanizmy [519, 634]. Większe ryzyko udaru mózgu u pacjentów z HF występuje również w grupie z rytmem zatokowym [39, 426, 635–637]. Występowanie AF stwarza dodatkowe ryzyko, a u pacjentów z HF i AF ryzyko udaru mózgu jest zwiększone pięciokrotnie w porównaniu z populacją kontrolną [519, 634, 638].

Jeżeli chodzi o trendy czasowe, zapadalność na udar mózgu jest większa w ciągu pierwszych 30 dni po rozpoznaniu HF lub epizodzie dekomensacji HF, a następnie zmniejsza się w ciągu pierwszych 6 miesięcy po ostrym incydencie [637, 639]. U pacjentów z udarem mózgu i HF stwierdza się większe ryzyko zgonu, większe nasilenie deficytów neurologicznych i dłuższy czas pobytu w szpitalu niż wśród pacjentów bez HF [637, 640]. Podobnie u pacjentów z HF i udarem mózgu umieralność jest większa niż u pacjentów z HF bez udaru [640]. W badaniu COMMANDER-HF ogółem 47,5% udarów prowadziło do inwalidztwa (16,5% udarów) lub zakończyło się zgonem (31%) [637].

Pacjenci z HF i współistniejącym AF, w tym również napadowym, mają co najmniej 1 punkt w skali CHA₂DS₂-VASc i w związku z tym występuje u nich wskazanie do leczenia przeciwkrzepliwego. Wskazania do stosowania leków przeciwzakrzepowych u pacjentów z HF i rytmem zatokowym są kontrowersyjne. W badaniu *Warfarin and Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction* (WARCEF) warfaryna zmniejszała częstość występowania udaru niedokrwienego w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym, ale zwiększała częstość występowania poważnych krwawień i nie wpłynęła na występowanie głównego punktu końcowego obejmującego udary niedokrwienne, krwawienia śródmózgowe i zgony [641]. Metaanalizy potwierdzają, że w próbach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów z HFrEF i rytmem zatokowym zwiększone ryzyko krwawień przeważało nad zmniejszeniem ryzyka udaru niedokrwienego [642]. W badaniu COMMANDER-HF rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie nie zmniejszył częstości występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgony z wszystkich przyczyn, MI i udary mózgu, ani też nie wpłynął korzystnie na zgony związane z HF i hospitalizacje z powodu HF [579]. Nie ma danych przemawiających za strategią rutynowego leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z HFrEF i rytmem zatokowym bez napadowego AF w wywiadach. Małą dawkę rywaroksabanu można natomiast rozważyć u pacjentów ze współistniejącą CCS lub chorobą tętnic obwodowych i dużym ryzykiem udaru mózgu, u których nie stwierdza się dużego ryzyka krwawienia (zob. **rozdz. 12.2**).

Leczenie przeciwkrzepliwe należy rozważać u pacjentów z widoczną skrzepliną w komorze lub należących do grupy dużego ryzyka zakrzepowego, na przykład u pacjentów z zatorowością obwodową w wywiadach lub w niektórych przypadkach PPCM lub niescalenia mięśnia LV [3, 643–645].

13. CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE NIEKARDIOLOGICZNE

13.1. Cukrzyca

Leczenie HF u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy jest podobne [6, 646], natomiast leki przeciw cukrzycowe różnią się działaniem u pacjentów z HF, a więc należy preferować te leki, które są zarówno bezpieczne, jak i zmniejszają częstość występowania incydentów związanych z HF [6, 646, 647].

Inhibitory SGLT2, tj. kanagliflozynę, dapagliflozynę, empagliflozynę, ertugliflozynę i sotagliflozynę, oceniano u pacjentów z rozpoznaną CVD w badaniach EMPA-REG OUTCOME i VERTIS-CV, u pacjentów z rozpoznaną CVD lub czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w badaniach CANVAS i DECLARE-TIMI [58] oraz u pacjentów z CKD i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w badaniu SCORED [293–297]. Niewydolność serca w wywiadach występowała u małego odsetka pacjentów. Empagliflozyna i kanagliflozyna spowodowały zmniejszenie częstości występowania głównego złożonego punktu końcowego obejmującego poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane, w tym zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI i udary mózgu nieprowadzące do zgonu oraz hospitalizacje z powodu HF, odpowiednio w badaniach EMPA-REG OUTCOME i CANVAS [293, 294]. Empagliflozyna spowodowała również zmniejszenie samej umieralności ogólnej oraz częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych [293]. Wpływ na główny punkt końcowy zależał w znacznym stopniu od zmniejszenia częstości występowania incydentów związanych z HF [293, 294]. W badaniu DECLARE-TIMI [58] dapagliflozyna nie spowodowała zmniejszenia częstości występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, natomiast zmniejszyła częstość występowania drugiego głównego punktu końcowego w ocenie skuteczności leczenia, obejmującego zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacje z powodu HF, a także częstość samych hospitalizacji z powodu HF [295]. W badaniu VERTIS-CV ertugliflozyna nie zmniejszyła częstości występowania ani głównego punktu końcowego obejmującego poważne incydenty sercowo-naczyniowe, ani drugorzędowego punktu końcowego obejmującego zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacje z powodu HF, natomiast stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu HF oraz ponownych hospitalizacji [297, 648]. W badaniu SCORED sotagliflozyna zmniejszyła częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF [296]. W metaanalizie tych prób kli-

nicznych oraz jeszcze jednej próby klinicznej u pacjentów z CKD (badanie CREDENCE) inhibitory SGLT2 spowodowały w sumie zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu HF i przyczyn sercowo-naczyniowych o 22% [649]. Inhibitory SGLT2 były dobrze tolerowane, chociaż mogą wywoływać zakażenia grzybicze zewnętrznych narządów płciowych oraz rzadko cukrzycową kwasicę ketonową [293–295]. Wyniki prób klinicznych, w których stosowano dapagliflozynę i empagliflozynę u pacjentów z HFrEF niezależnie od występowania lub niewystępowania u nich cukrzycy, a także badania, w którym zastosowano inhibitor SGLT1/2 sotagliflozynę u pacjentów z cukrzycą typu 2 ustabilizowanych po przyjęciu do szpitala z powodu ostrej HF lub w ciągu 3 dni po wypisie szpitala, dostarczają dalszych dowodów przemawiających za stosowaniem tych leków (zob. **rozdz. 5.3.5 i 11.3.11**) [108, 109, 136].

W badaniach EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI [58] i VERTIS-CV wykazano również, że stosowanie inhibitorów SGLT2 wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania pogorszenia czynności nerek, schyłkowej niewydolności nerek i zgonów z przyczyn nerkowych.

Na podstawie tych wyników inhibitory SGLT kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna, ertugliflozyna i sotagliflozyna są zalecane w celu zapobiegania HF, zgonom z przyczyn sercowo-naczyniowych i pogorszeniu czynności nerek u pacjentów z cukrzycą typu 2 i CVD bądź czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub CKD. Dapagliflozyna i empagliflozyna są również wskazane w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 i HFrEF (zob. **rozdz. 5.3.5 i 11.2.4**), a w przypadku sotagliflozyny wykazano zmniejszenie częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i ponownych hospitalizacji z powodu HF u pacjentów niedawno hospitalizowanych z powodu HF [6, 296, 646, 647, 650].

Metforminę uważa się na podstawie badań obserwacyjnych za bezpieczną u pacjentów z HF w porównaniu z insuliną i pochodnymi sulfonilomocznika [651, 652]. Nie zaleca się jednak jej stosowania u pacjentów z eGFR <30 ml/min/1,73 m² lub upośledzeniem czynności wątroby ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej. Lek ten nie był dotychczas oceniany w kontrolowanych badaniach z oceną klinicznych punktów końcowych [6, 646].

Jeżeli chodzi o inhibitory dipeptydylopeptydazy typu 4 (DPP-4), w próbie klinicznej z saksagliptyną u pacjentów z cukrzycą zaobserwowano wzrost częstości hospitalizacji z powodu HF o 27% [653]. Nie stwierdzono natomiast różnicy częstości występowania incydentów HF w porównaniu z placebo w badaniach z alogliptyną, sitagliptyną i linagliptyną [654–656]. Stosowanie wildagliptyny wiązało się ze wzrostem objętości LV i większą (bez istotności statystycznej) liczbą zgonów i incydentów sercowo-naczyniowych w małej próbie klinicznej u pacjentów z cukrzycą i HF [657]. W sumie wpływ na umieralność lub incydenty sercowo-naczyniowe w próbach klinicznych z inhibitorami DPP-4 i ich metaanalizach był neutralny [658, 659]. W związku z tym nie zaleca się tych leków w celu zmniejszenia częstości

występowania incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą i HF.

Agoniści receptora peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1) zmniejszają ryzyko MI, udarów mózgu i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą, natomiast prawdopodobnie nie zmniejszają częstości występowania nowych przypadków HF [6, 660]. Liraglutyd nie wpłynął na LVEF, natomiast spowodował wzrost częstości rytmu serca i częstości występowania poważnych incydentów sercowych w kontrolowanej placebo próbie klinicznej z randomizacją u 241 pacjentów z HFrEF i cukrzycą lub bez cukrzycy [661]. Neutralny wpływ na główny punkt końcowy stwierdzono w innej próbie klinicznej u 300 pacjentów, natomiast zaobserwowano nieistotny wzrost liczby zgonów i hospitalizacji z powodu HF w porównaniu z placebo [662]. Nie zaleca się więc agonistów receptora GLP-1 w celu zapobiegania incydentom HF.

Insulina jest potrzebna u pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz w celu kontroli hiperglikemii u niektórych pacjentów z cukrzycą typu 2, zwłaszcza kiedy nastąpiło wyczerpanie czynności komórek beta trzustki. Jest to hormon powodujący retencję sodu i wyrażano obawy, że może on nasilać retencję płynów u pacjentów z HF. W RCT u pacjentów z cukrzycą typu 2, nieprawidłową tolerancją glukozy lub nieprawidłową glikemią na czczo nie stwierdzono jednak, aby insulina zwiększała ryzyko nowych przypadków HF [663]. Stosowanie insuliny wiązało się z gorszymi wynikami leczenia w retrospektywnych analizach danych z randomizowanych prób klinicznych i administracyjnych baz danych [664, 665]. Jeżeli pacjent z HF wymaga insuliny, po rozpoczęciu leczenia konieczne jest monitorowanie w poszukiwaniu cech nasilenia HF.

Pochodne sulfonilomocznika wiązały się w niektórych analizach z większym ryzykiem incydentów HF [666, 667]. Nie są to więc preferowane leki u pacjentów z HF i jeżeli ich stosowanie jest potrzebne, po rozpoczęciu leczenia należy monitorować pacjentów w poszukiwaniu cech nasilenia HF [6, 646]. Tiazolidynodiony (glitazony) powodują retencję sodu oraz wody i zwiększają ryzyko nasilenia HF i hospitalizacji [668]. Leki te są przeciwwskazane u pacjentów z HF.

Zalecenia dotyczące leczenia cukrzycy u pacjentów z niewydolnością serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Inhibitory SGLT2 (kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna, ertugliflozyna, sotagliflozyna) są zalecane u pacjentów z cukrzycą typu 2 z grupy ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych w celu zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu HF, poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, schyłkowej dysfunkcji nerek i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych [293–297]	I	A
Inhibitory SGLT2 (dapagliflozyna, empagliflozyna i sotagliflozyna) są zalecane u pacjentów z cukrzycą typu 2 i HFrEF w celu zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu HF i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych [108, 109, 136]	I	A

^aKlasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych
Skróty: HF, niewydolność serca; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; SGLT2, kotransporter sodowo-glukozowy typu 2

13.2. Choroby tarczycy

Ocenę czynności tarczycy zaleca się u wszystkich pacjentów z HF, ponieważ zarówno niedoczynność, jak i nadczynność tarczycy może wywoływać lub zaostrzać HF [669]. Subkliniczna niedoczynność tarczycy i izolowane małe stężenie trijodotyroniny wiązały się z gorszym rokowaniem w badaniach obserwacyjnych u pacjentów z HF [670, 671]. Leczenie chorób tarczycy należy prowadzić zgodnie z ogólnymi wytycznymi dotyczącymi problemów endokrynologicznych. Nie przeprowadzono prób klinicznych z randomizacją, w których oceniono by skuteczność substytucji hormonów tarczycy w subklinicznej niedoczynności tarczycy, ale uważa się zgodnie, że substytucja jest wskazana, kiedy stężenie TSH wynosi >10 mIU/l, zwłaszcza u pacjentów w wieku <70 lat. Substytucję można również rozważyć w przypadku mniejszego stężenia TSH ($7-10$ mIU/l) [672–674].

13.3. Otyłość

Otyłość jest czynnikiem ryzyka nadciśnienia tętniczego i CAD, a także wiąże się ze zwiększonym ryzykiem HF. Związek ten jest być może silniejszy dla HFpEF [258, 675–677]. Kiedy u otyłych pacjentów wystąpi HF, opisuje się paradoks otyłości polegający na tym, że u pacjentów z nadwagą lub niewielką bądź umiarkowaną otyłością rokowanie jest lepsze niż u pacjentów o mniejszej masie ciała, a zwłaszcza w porównaniu z osobami z niedowagą [678, 679]. Na tę zależność mogą jednak wpływać również inne czynniki, a paradoksu otyłości nie obserwuje się u pacjentów z cukrzycą [680, 681]. Poza tym, BMI nie uwzględnia budowy ciała, na przykład proporcji między beztłuszczową masą mięśni szkieletowych a masą tkanki tłuszczowej. U otyłych pacjentów, którzy są sprawni fizycznie i mają zachowaną masę mięśni szkieletowych, rokowanie jest lepsze niż u otyłych pacjentów z sarkopenią [682]. Obwód pasa lub stosunek obwodu pasa do obwodu bioder, będące parametrami otyłości brzusznej, zależą w mniejszym stopniu od masy mięśni i mogą wykazywać silniejszy związek z rokowaniem niż BMI, zwłaszcza u kobiet [683, 684].

Zawartość tłuszczu w organizmie wywiera ważny wpływ na diagnostyczną i prognostyczną wartość wielu parametrów. U otyłych pacjentów z HF stężenie peptydów natriuretycznych jest mniejsze z powodu większej ekspresji receptorów uczestniczących w ich eliminacji i zwiększonej degradacji tych peptydów w tkance tłuszczowej [74]. Szczytowe zużycie tlenu skorygowane względem masy ciała powoduje zniżenie wydolności fizycznej u otyłych pacjentów, dlatego w celu stratyfikacji ryzyka należy dokonywać indeksowania względem beztłuszczowej masy ciała [96].

Otyłość może być ważną przyczyną HFpEF, a u otyłych pacjentów z HFpEF niektóre mechanizmy patofizjologiczne różnią się w porównaniu z nieotyłymi pacjentami z HFpEF [258, 675–677, 685]. Ograniczenie wartości energetycznej pożywienia i trening wysiłkowy wywierały korzystny wpływ na wydolność fizyczną i QOL w próbie

klinicznej z randomizacją u otyłych pacjentów z HFpEF [337].

13.4. Kruchość, kacheksja i sarkopenia

Kruchość jest wielowymiarowym dynamicznym stanem, niezależnym od wieku, który powoduje, że dana osoba jest bardziej podatna na wpływ czynników stresowych [686]. Niewydolność serca i kruchość są dwoma odrębnymi, chociaż często powiązаныmi stanami. Ocena kruchości u pacjentów z HF ma zasadnicze znaczenie, ponieważ kruchość wiąże się zarówno z niekorzystnym rokowaniem, jak i zmniejszeniem dostępu do leczenia oraz jego tolerancji. Zaproponowano kilka narzędzi do przesiewowego wykrywania kruchości i jej oceny w różnych chorobach przewlekłych, w tym HF. *Heart Failure Association* opracowało narzędzie swoiste dla HF, oparte na czterech głównych domenach: klinicznej, psychopoznawczej, czynnościowej i społecznej [686].

Wśród pacjentów z HF kruchość jest częstsza niż w populacji ogólnej, a z niedawnej metaanalizy wynika, że może ona występować nawet u 45% pacjentów z HF [687, 688]. U pacjentów z HF prawdopodobieństwo występowania kruchości może być zwiększone nawet sześciokrotnie, a u osób z kruchością występuje istotnie większe ryzyko rozwoju HF [689, 690]. Kruchość wiąże się z większym ryzykiem zgonu, hospitalizacji i pogorszenia czynnościowego, a także z dłuższym pobytem w szpitalu [691–693]. Leczenie kruchości w HF powinno być wieloczynnikowe i ukierunkowane na jej główne elementy składowe. Może ono obejmować rehabilitację ruchową z treningiem wysiłkowym, suplementację żywieniową, a także indywidualizowane podejście do leczenia chorób współistniejących [686].

Kacheksję definiuje się jako „złożony zespół metaboliczny związany z chorobą podstawową i charakteryzujący się utratą mięśni, czemu może, ale nie musi towarzyszyć utrata masy tkanki tłuszczowej” [694]. Główną cechą kliniczną jest utrata masy ciała (z wyłączeniem obrzęków) o $>5\%$ w ciągu poprzedzających ≤ 12 miesięcy [694, 695]. Kacheksja jest uogólnionym procesem wyniszczenia, który może towarzyszyć kruchości i występować u 5%–15% pacjentów z HF, zwłaszcza tych z HFrEF i bardziej zaawansowaną chorobą. Stan ten wiąże się ze zmniejszeniem sprawności czynnościowej i przeżywalności [695–698]. Ponieważ kacheksja wiąże się również z innymi chorobami przewlekłymi, takimi jak nowotwory, zawsze należy poszukiwać alternatywnych, pozasercowych przyczyn kacheksji [699].

Sarkopenię definiuje się jako obecność małej masy mięśniowej, której towarzyszy zmniejszenie czynności, siły lub sprawności mięśni [698]. Zwykle identyfikuje się ją na podstawie masy mięśni szkieletowych kończyn, a jej definicja to suma masy mięśni czterech kończyn mniejsza o 2 odchylenia standardowe od wartości średniej w zdrowej populacji referencyjnej w wieku 18–40 lat (wartość progowa u mężczyzny $7,26$ kg/m²) [688, 700, 701]. Sarkopenia występuje fizjologicznie w miarę starzenia się,

ale jest przyspieszana przez choroby przewlekłe, takie jak nowotwory i HF. Sarkopenię można stwierdzić u 20%–50% pacjentów z HFrEF i często wiąże się ona z kruchością oraz zwiększoną chorobowością i umieralnością. Jest to jeden z głównych czynników wpływających na rokowanie, a jego wpływ przeważa nad wpływem masy ciała i BMI [684, 698, 701, 702]. Dotychczas najskuteczniejszą strategią leczenia sarkopenii jest trening wysiłkowy o charakterze oporowym, być może połączony ze spożyciem białka w ilości 1–1,5 g/kg/dzień [698, 703]. Farmakoterapię, w tym leki anaboliczne, takie jak testosteron, hormon wzrostu oraz antagoniści receptora greliny, oceniano w małych badaniach, w których uzyskano korzystne wyniki, głównie pod względem wydolności fizycznej i siły mięśniowej [697, 703–705]. Nie ma dowodów korzystnego wpływu leczenia sarkopenii na kliniczne wyniki leczenia. Trening wysiłkowy przynosi jednak korzystne efekty u pacjentów z HF (zob. rozdz. 9.4) [95, 323–329].

13.5. Niedobór żelaza i niedokrwistość

Niedobór żelaza i niedokrwistość są częste u pacjentów z HF i wiążą się niezależnie ze zmniejszeniem wydolności fizycznej, ponownymi hospitalizacjami z powodu HF oraz dużą umieralnością ogólną i z przyczyn sercowo-naczyniowych [706, 707]. Zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia niedokrwistość definiuje się jako stężenie hemoglobiny <12 g/dl u kobiet i <13 g/dl u mężczyzn. U pacjentów z HF niedobór żelaza definiuje się jako stężenie ferrytyny w surowicy <100 ng/ml lub 100–299 ng/ml przy wysyceniu transferyny <20% [708–710]. Tkankowa ekspresja ferrytyny i jej stężenie we krwi obwodowej są zwiększane przez zapalenie i wzrastają w niektórych chorobach, takich jak zakażenia, nowotwory, choroby wątroby i sama HF. Z tego powodu w celu zdefiniowania niedoboru żelaza u pacjentów z HF przyjęto większe wartości odcięcia [709–711]. Innym wskaźnikiem odzwierciedlającym zmniejszenie wewnątrzkomórkowych zasobów żelaza może być duże stężenie rozpuszczalnego receptora transferyny w surowicy. Rozpuszczalna postać tego receptora powstaje w wyniku proteolizy błonowego receptora transferyny. Jego synteza jest zwiększona w przypadku niedoboru żelaza i nie wpływa na nią zapalenie. Duże stężenie rozpuszczalnego receptora transferyny w surowicy identyfikuje pacjentów z grupy dużego ryzyka zgonu niezależnie od standardowych wskaźników prognostycznych [711, 712]. Na razie nie wykazano jednak przydatności tego parametru podczas suplementacji żelaza.

Niedobór żelaza, który może występować niezależnie od niedokrwistości, jest obecny nawet u 55% pacjentów z przewlekłą HF oraz nawet u 80% pacjentów z AHF [713–716]. Jego przyczyną może być zwiększona utrata żelaza, zmniejszone spożycie lub wchłanianie (niedożywienie, zastój w jelitach) i/lub zaburzony metabolizm żelaza spowodowany przewlekłą aktywnością zapalenia w HF, chociaż dokładna przyczyna niedoboru żelaza w HF pozostaje nieznana. Niedobór żelaza może pogarszać wydolność

fizyczną, wyzwać dekompensację krążenia, sprzyjać dysfunkcji mięśni szkieletowych i wiąże się z kruchością, a efekty te są niezależne od występowania niedokrwistości [716–718].

Zaleca się, aby u wszystkich pacjentów z HF regularnie dokonywać przesiewowej oceny w kierunku niedokrwistości i niedoboru żelaza, oceniając morfologię krwi obwodowej, stężenie ferrytyny w surowicy oraz wysycenie transferyny. Wykrycie niedokrwistości i/lub niedoboru żelaza powinno prowadzić do odpowiedniej diagnostyki w celu ustalenia przyczyny tych stanów.

Darbeoetyna alfa nie zmniejszyła częstości zgonów z dowolnej przyczyny lub hospitalizacji z powodu HF, natomiast zwiększyła ryzyko incydentów zakrzepowozatorowych w jedynej dużej próbie klinicznej z randomizacją u pacjentów z HFrEF i niewielką lub umiarkowaną niedokrwistością [719]. W rezultacie leki stymulujące erytropoezę nie są zalecane w leczeniu niedokrwistości w HF.

W RCT wykazano natomiast, że suplementacja żelaza polegająca na dożylnym podawaniu kompleksu wodorotlenku żelaza (III) i karboksymaltozy jest bezpieczna i wywiera korzystny wpływ na objawy, wydolność fizyczną i QOL u pacjentów z HFrEF i niedoborem żelaza [720–723]. W metaanalizach RCT wykazano również zmniejszenie ryzyka złożonych punktów końcowych obejmujących zgony z wszystkich przyczyn i hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacje z powodu HF lub zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych i ponowne hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych lub z powodu HF [724, 725]. Te korzystne efekty suplementacji żelaza były niezależne od współistnienia niedokrwistości [726]. W badaniu AFFIRM-AHF pacjentów hospitalizowanych z powodu HF, z LVEF <50% i współistniejącym niedoborem żelaza, przypisywano losowo do dożylnego podania kompleksu karboksymaltozy żelaza (III) lub placebo, powtarzanego po 6, a następnie 12 tygodniach, jeżeli było to wskazane na podstawie ponownej oceny zasobów żelaza [512]. Podanie kompleksu karboksymaltozy żelaza (III) i karboksymaltozy nie spowodowało istotnego zmniejszenia częstości występowania głównego złożonego punktu końcowego obejmującego wszystkie hospitalizacje z powodu HF i zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 52 tygodni (ryzyko względne 0,79; 95% CI, 0,62–1,01; $P = 0,059$). Leczenie spowodowało natomiast zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego obejmującego pierwsze hospitalizacje z powodu HF i zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0,80; 95% CI, 0,66–0,98; $P = 0,030$), a także częstości wszystkich hospitalizacji z powodu HF (ryzyko względne 0,74; 95% CI, 0,58–0,94; $P = 0,013$) [512]. Należy więc rozważyć dożylną suplementację żelaza za pomocą kompleksu wodorotlenku żelaza(III) i karboksymaltozy w celu poprawy objawów, wydolności fizycznej i QOL u pacjentów z HF i LVEF <45%. Można ją również rozważyć w celu zmniejszenia częstości ponownych hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z LVEF <50%,

którzy byli niedawno hospitalizowani z powodu nasilenia HF. Oczekuje się, że trwające próby kliniczne dostarczą więcej danych na temat efektów stosowania kompleksu wodorotlenku żelaza(III) i karboksymaltozy u pacjentów z HFpEF. Trwają również duże badania z oceną klinicznych punktów końcowych, w których sprawdza się stosowanie innych preparatów żelaza w HFrEF, HFpEF i AHF [727]. Dostupne podawanie żelaza nie jest skutecznym sposobem wyrównywania jego niedoboru i nie poprawiło wydolności fizycznej u pacjentów z HFrEF i niedoborem żelaza [728]. W związku z tym nie zaleca się go w leczeniu niedoboru żelaza u pacjentów z HF.

Zalecenia dotyczące leczenia niedokrwistości i niedoboru żelaza u pacjentów z niewydolnością serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się, aby u wszystkich pacjentów z HF dokonywać okresowo przesiewowej oceny w kierunku niedokrwistości i niedoboru żelaza, obejmującej ocenę morfologii krwi obwodowej, stężenia ferrytyny w surowicy oraz wysycenia transferyny	I	C
Dożylną suplementację żelaza za pomocą kompleksu żelaza i karboksymaltozy należy rozważyć u objawowych pacjentów z LVEF <45% i niedoborem żelaza, zdefiniowanym jako stężenie ferrytyny w surowicy <100 ng/ml lub stężenie ferrytyny w surowicy 100–299 ng/ml przy wysyceniu transferyny <20%, w celu zmniejszenia objawów HF oraz poprawy wydolności fizycznej i QOL [720, 722, 724]	IIa	A
Dożylną suplementację żelaza za pomocą kompleksu żelaza i karboksymaltozy należy rozważyć u objawowych pacjentów z HF, którzy byli niedawno hospitalizowani z powodu HF, z LVEF <50% i niedoborem żelaza, zdefiniowanym jako stężenie ferrytyny w surowicy <100 ng/ml lub stężenie ferrytyny w surowicy 100–299 ng/ml przy wysyceniu transferyny <20%, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF [512]	IIa	B

^aKlasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych
Skróty: HF, niewydolność serca; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; QOL, jakość życia

13.6. Dysfunkcja nerek

Przewlekła choroba nerek i HF często współistnieją [471, 707, 729]. Mają również wspólne czynniki ryzyka, takie jak cukrzyca i nadciśnienie tętnicze. Przewlekła choroba nerek może pogarszać czynność układu krążenia, wywołując nadciśnienie i zwapnienia naczyń. Niewydolność serca może pogarszać czynność nerek poprzez efekty aktywacji neurohormonalnej i zapalnej, zwiększone ciśnienie żyłne oraz hipoperfuzję. Ważną rolę jako mechanizmy patogenetyczne w HF z CKD odgrywiają prawdopodobnie stres oksydacyjny i włóknienie [730, 731].

Mimo iż zarówno obecność CKD, jak i pogorszenie się czynności nerek wydają się częstsze w HFpEF niż w HFmrEF i HFrEF, być może z powodu wspólnych mechanizmów patofizjologicznych, wydaje się również, że mają one mniejszy związek z gorszym rokowaniem w HFpEF niż w HFmrEF i HFrEF [732, 733].

Przewlekła choroba nerek jest ważnym niezależnym wyznacznikiem zwiększonej umieralności i chorobowości w HF [471, 734–736]. W pewnych sytuacjach zmiany stężenia

nia kreatyniny w surowicy nie wiążą się jednak z gorszym rokowaniem. Kiedy rozpoczyna się podawanie inhibitorów RAAS, ARNI lub inhibitorów SGLT2, początkowe zmniejszenie ciśnienia filtracji kłębuskowej może spowodować spadek GFR i wzrost stężenia kreatyniny w surowicy. Te zmiany są jednak na ogół przemijające i następują pomimo poprawy rokowania u pacjenta oraz spowolnienia pogarszania się czynności nerek w dłuższej perspektywie. Na przykład w badaniu EMPEROR-Reduced skorygowany względem placebo spadek eGFR wywołany przez empagliflozynę po 4 tygodniach wyniósł 2,4 ml/min/1,73 m² u pacjentów z CKD oraz 2,7 ml/min/1,73 m² u pacjentów bez CKD, co odpowiada zmniejszeniu w porównaniu z początkowymi wartościami o odpowiednio 5,2% i 3,8%. Później jednak obserwowano wolniejsze zmniejszanie się eGFR, czemu towarzyszyła mniejsza częstość występowania złożonego nerkowego punktu końcowego w grupie przyjmującej empagliflozynę w porównaniu z grupą placebo, bez różnicy między pacjentami z CKD lub bez CKD na początku obserwacji [109, 737].

A zatem, kiedy rozpoczyna się leczenie inhibitorami RAAS, ARNI lub inhibitorami SGLT2, przemijające pogorszenie czynności nerek nie powinno skłaniać do odstawiania tych leków. Za dopuszczalny można uznać wzrost stężenia kreatyniny w surowicy o <50% w porównaniu z wartością początkową, o ile stężenie kreatyniny utrzymuje się poniżej 266 μmol/l (3 mg/dl), lub spadek eGFR o <10% w porównaniu z wartością początkową, o ile eGFR wynosi >25 ml/min/1,73 m² (zob. rozdz. 5.3 i tab. uzup. 8). Niewielki i przemijający wzrost stężenia kreatyniny w surowicy podczas leczenia diuretycznego w AHF również nie wiąże się z gorszym rokowaniem, jeżeli u pacjenta nie występuje zastój [108, 109, 460–462, 471, 729, 737–740].

W próbach klinicznych z randomizacją wykazano, że u pacjentów z HF i współistniejącą CKD istnieje większe ryzyko incydentów, ale korzyści z leczenia zachowawczego są podobne, jeżeli nie większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek [206, 471, 741, 742]. Beta-adrenolityki zmniejszają umieralność u pacjentów z HFrEF i umiarkowaną (eGFR 45–59 ml/min/1,73 m²) lub umiarkowanie ciężką (eGFR 30–44 ml/min/1,73 m²) dysfunkcją nerek, natomiast dostępne są jedynie ograniczone dowody dotyczące pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) [743]. W badaniu PARADIGM-HF stosowanie połączenia sakubitrylu i walsartanu, które porównywano z enalaprelem, wiązało się z wolniejszym pogarszaniem się czynności nerek pomimo niewielkiego wzrostu stosunku stężenia albumin do stężenia kreatyniny w moczu, a także z podobną poprawą sercowo-naczyniowych wyników leczenia u pacjentów z CKD i bez CKD [127]. Inhibitory SGLT2 powodują wolniejsze pogarszanie się czynności nerek w porównaniu z placebo, zarówno u pacjentów z HFrEF, jak i u pacjentów z CKD [108, 109, 737, 738, 744]. Zwiększenie pojemności minutowej serca po zastosowaniu CRT lub wszczępieniu LVAD może wiązać się z przynajmniej czasową poprawą czynności nerek [471, 745,

746]. Korzyści z ICD u pacjentów z ciężką dysfunkcją nerek mogą być mniejsze ze względu na konkurencyjne ryzyko związane z niearytmicznymi przyczynami zgonu [747–749].

Dostępnych jest niewiele bezpośrednich dowodów, które pozwoliłyby sformułować jakiegokolwiek zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z HF i ciężką CKD, ponieważ z dotychczasowych RCT wykluczano pacjentów w zaawansowanych stadiach CKD, tj. z eGFR <30 ml/min/1,73 m² (tab. uzup. 23). Wartości progowe dla włączania pacjentów były niższe w najnowszych próbach klinicznych: 25 ml/min/1,73 m² w badaniu DAPA-CKD, 20 ml/min/1,73 m² w badaniach EMPEROR-Reduced i GALACTIC-HF oraz 15 ml/min/1,73 m² w badaniu VICTORIA [109, 141, 737, 738, 750]. Pomimo różnic początkowej charakterystyki między pacjentami z ciężkim upośledzeniem czynności nerek a pozostałymi pacjentami w analizach podgrup w tych próbach klinicznych nie stwierdzono interakcji między efektami leczenia a czynnością nerek [109, 141, 738, 750].

13.7. Zaburzenia elektrolitowe: hipokalemia, hiperkalemia, hiponatremia, hipochloremia

Zaburzenia elektrolitowe są częste u pacjentów z HF i często mogą być jatrogenne [751]. Stężenie potasu w surowicy wykazuje związek z umieralnością w kształcie krzywej U, z najmniejszym ryzykiem zgonu w stosunkowo wąskim przedziale od 4 do 5 mmol/l [752–758].

Hipokalemię definiuje się jako stężenie potasu w surowicy <3,5 mmol/l. Może ona występować nawet u 50% pacjentów z HF [759]. Hipokalemia jest często wywoływana przez podawanie diuretyków pętlowych i tiazydowych. Może wywoływać śmiertelne komorowe zaburzenia rytmu i zwiększać umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Jej leczenie polega na stosowaniu inhibitorów RAAS, diuretyków oszczędzających potas oraz doustnych suplementów potasu (tj. tabletek zawierających chlorek potasu). Jeżeli podawanie potasu drogą doustną nie jest możliwe, konieczna może być suplementacja potasu za pomocą dożylnego wlewu (20–40 mmol potasu w 250–1000 ml fizjologicznego roztworu chlorku sodu). Roztwór o dużej zawartości potasu należy podawać powoli przez cewnik wprowadzony do dużej żyły.

Hiperkalemię definiuje się jako stężenie potasu w surowicy >5 mmol/l i można ją podzielić na niewielką (>5,0 do <5,5 mmol/l), umiarkowaną (5,5 do 6,0 mmol/l) oraz ciężką (>6,0 mmol/l) [760]. Wiąże się ona ze zwiększonym ryzykiem hospitalizacji i zgonów [752, 753, 755, 756, 761, 762]. Hiperkalemia może wiązać się z podawaniem inhibitorów RAAS, obecnością CKD oraz nadmierną podażą potasu [760]. Wśród pacjentów z HF częstość występowania hiperkalemii w dowolnym momencie wydaje się mniejsza niż 5% [757], ale łączna zapadalność jest znacznie większa, nawet do 40% w przewlekłej HF oraz 73% wśród pacjentów z CKD w trakcie w przybliżeniu rocznej obserwacji [753, 756, 757, 763–765]. W badaniu PARADIGM-HF leczenie sakubitremem i walsartanem wiązało się z mniejszym ryzykiem ciężkiej

hiperkalemii w porównaniu z enalapremem [128]. Zagrożąca życiu hiperkalemia wymaga natychmiastowego skojarzonego leczenia polegającego na podawaniu węglanu wapnia i/lub wodorowęglanu sodu, insuliny z glukozą lub bez niej oraz agonistów receptorów beta-adrenergicznych (np. salbutamolu — stosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi w niektórych krajach Unii Europejskiej). Leki te zwiększają wnikanie potasu do komórek, ale nie zwiększają jego wydalania. Przynoszą więc jedynie czasową korzyść i po kilku godzinach może ponownie wystąpić hiperkalemia. W celu ułatwienia wydalania potasu można podać diuretyki pętlowe.

Środki wiążące potas działają w przewodzie pokarmowym, zmniejszając wchłanianie potasu. Mogą one być wykorzystywane do ostrego lub przewlekłego obniżania stężenia potasu. Do tej grupy należą sole sodowe i wapniowe sulfonianu polistyrenu (sulfonowanej żywicy polistyrenowej) oraz znacznie lepiej tolerowane: patiromer wapniowy z sorbitolem oraz cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy. Sól sodowa sulfonianu polistyrenu jest wciąż wskazana u pacjentów z anurią lub ciężką oligurią, ale nie powinna być stosowana średnio- lub długoterminowo, ponieważ może wywoływać ciężkie działania uboczne w przewodzie pokarmowym, w tym martwicę jelit [760]. Patiromer i cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy zwiększają wydalanie potasu z kałem i działają głównie w okrężnicy. Oba środki skutecznie normalizują zwiększone stężenie potasu, utrzymując normokalemię i zapobiegając nawrotom hiperkalemii. Można więc rozważyć ich stosowanie w leczeniu hiperkalemii [766–768] (zob. tab. uzup. 24).

Dysfunkcja nerek i hiperkalemia są głównymi przyczynami niedostatecznego wykorzystywania inhibitorów RAAS, a zwłaszcza MRA, w praktyce klinicznej [342, 753, 758, 769–771]. Podawanie środków zmniejszających stężenie potasu, patiromeru lub cyklokrzemianu sodowo-cyrkonowego, mogłoby pozwolić na rozpoczęcie leczenia inhibitorami RAAS lub zwiększenie ich dawek u większego odsetka pacjentów. Ta hipoteza została zbadana w podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, próbach klinicznych z randomizacją, w których podawano patiromer lub placebo u pacjentów z CKD i hiperkalemią, po przerwaniu stosowania inhibitorów RAAS z powodu hiperkalemii, lub u których wskazane było stosowanie spironolaktonu z powodu HF i/lub opornego nadciśnienia tętniczego. Patiromer częściej zmniejszył stężenie potasu w surowicy i ograniczył epizody hiperkalemii, niż ułatwił rozpoczęcie leczenia spironolaktonem, a następnie zwiększenie jego dawki [772–775]. W trwającej RCT, badaniu DIAMOND (numer badania w rejestrze ClinicalTrials.gov: NCT03888066), ocenia się wpływ wywierany na kliniczne wyniki leczenia przez strategię opartą na podawaniu patiromeru w porównaniu z placebo, u pacjentów z HF rEF i hiperkalemią w trakcie stosowania inhibitorów RAAS lub z wywiadami hiperkalemii, która była przyczyną zmniejszenia dawki lub przerwania podawania inhibitora RAAS [776, 777] (zob. rozdz. 13.1 Suplementu).

Hiponatremię definiuje się jako stężenie sodu w surowicy poniżej 136 mmol/l. Jest ona częsta w HF i może występować nawet u 30% pacjentów przyjmowanych do szpitala z powodu HF. Odzwierciedla aktywację neurohormonalną i jest silnym niezależnym wskaźnikiem niekorzystnego rokowania u pacjentów z ostrą lub przewlekłą HF [778, 779].

Ciężka hiponatremia może być przyczyną objawów neurologicznych (drgawki, zamroczenie, majaczenie) z powodu obrzęku mózgu i może wymagać natychmiastowego leczenia hipertonicznym roztworem chlorku sodu z docelowym wzrostem stężenia sodu w surowicy o 1–2 mmol/l na godzinę, ale mniej niż o 8 mmol/l w ciągu 24 godzin, ponieważ szybsze tempo korekcji hiponatremii zwiększa ryzyko mielinolizy. Dożylne leczenie nie jest wymagane, jeżeli hiponatremia jest mniej nasiloną, na przykład stężenie sodu >124 mmol/l, oraz kiedy nie wywołuje objawów. Ponieważ mechanizmem patogenetycznym hiponatremii w HF jest rozcieńczenie, na przykład z powodu retencji wody wywołanej przez zwiększone wydzielanie wazopresyny, leczenie opiera się na ograniczeniu podaży wody lub stosowaniu antagonistów wazopresyny. W celu uzyskania ujemnego bilansu płynowego i leczenia hiponatremii wskazane może być ograniczenie podaży płynów do mniej niż 800–1000 ml na dobę. Ograniczenie podaży wody wiązało się z poprawą QOL w małym badaniu z randomizacją, ale tylko z małym wzrostem stężenia sodu w surowicy w obserwacyjnym rejestrze [780, 781]. W celu zwiększenia stężenia sodu w surowicy oraz diurezy u pacjentów z utrzymującą się hiponatremią i zastojem można rozważyć zastosowanie tolwaptanu, doustnego selektywnego antagonisty receptora wazopresynowego V2. W RCT nie wykazano jednak wpływu takiego leczenia na kliniczne punkty końcowe [782–785] (zob. rozdz. 13.1 Suplementu). Dożylny wlew hipertonicznego roztworu chlorku sodu w połączeniu z podawaniem diuretyków pętlowych wiązał się ze wzrostem stężenia sodu w surowicy i większą skutecznością działania diuretycznego w małych próbach klinicznych i badaniach obserwacyjnych [786–788].

Hipochloremia (<96 mmol/l) jest silnym niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym umieralności u pacjentów z ostrą i przewlekłą HF [439, 789–792]. Stężenie chlorków w surowicy może odgrywać bezpośrednią rolę w kontroli wydzielania reniny oraz odpowiedzi na diuretyki pętłowe i tiazydowe [439, 793]. Inhibitor anhidrazy węglanowej acetazolamid zwiększa zwrotne wchłanianie chlorków, wywołując wzrost wydalania wodorowęglanów i sodu w cewce bliższej nefronu. Może on zwiększać stężenie chlorków w surowicy i diurezę u pacjentów z ciężką HF z grupy ryzyka oporności na diuretyki [145, 794]. Lek ten jest obecnie badany w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu dotyczącym zdekompensowanej HF [469].

13.8. Choroby płuc i zaburzenia oddychania podczas snu

Przewlekła obturacyjna choroba płuc występuje u około 20% pacjentów z HF i wywiera ważny wpływ na objawy

i rokowanie [795–797]. Ze względu na nakładanie się objawów podmiotowych i przedmiotowych różnicowanie między HF a POChP może być trudne. Jako pierwszą metodę diagnostyczną zaleca się ocenę czynności płuc za pomocą spirometrii, którą należy rozważyć u pacjentów z podejrzeniem POChP. W celu odpowiedniej interpretacji badanie to powinno być wykonywane u stabilnych pacjentów w normowolemii w celu uniknięcia obturacji związanej z zastojem. W przypadku niepewności odnośnie do odwracalności skurczu oskrzeli uzasadnione jest skierowanie pacjenta do pulmonologa w celu przeprowadzenia bardziej zaawansowanej diagnostyki (próba rozkurczowa, próby prowokacyjne, pojemność dyfuzyjna płuc) [798, 799].

Leczenie HF jest na ogół dobrze tolerowane u pacjentów ze współistniejącą POChP [800]. Beta-adrenolityki mogą pogarszać czynność płuc u poszczególnych pacjentów, ale nie są przeciwwskazane ani w POChP, ani w astmie, jak stwierdzono w wytycznych dotyczących POChP (GOLD, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) i astmy (GINA, *Global Initiative for Asthma*) [801, 802]. W wytycznych GINA stwierdzono, że astma nie powinna być uważana za bezwzględne przeciwwskazanie do stosowania kardioselektywnych beta-adrenolityków (bisoprolol, bursztynian metoprololu lub nebiwolol) po rozważeniu względnych zagrożeń i korzyści. W praktyce klinicznej należy zachęcać do rozpoczynania leczenia od małych dawek kardioselektywnych beta-adrenolityków w połączeniu ze ścisłym monitorowaniem w celu wykrycia objawów skurczu oskrzeli (świsty, duszność z wydłużeniem wydechu). Mimo iż nie zbadano tego u pacjentów z HF, nie wydaje się, aby wzięwennie podawane kortykosteroidy i leki z grupy agonistów receptorów beta-adrenergicznych zwiększały częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych, w tym HF, u pacjentów z grupy dużego ryzyka [803, 804]. Co więcej, optymalne leczenie POChP może poprawiać czynność serca [805].

Zaburzenia oddychania podczas snu występują u ponad jednej trzeciej pacjentów z HF, a jeszcze częściej u pacjentów z AHF. Ich najczęstsze rodzaje to centralny bezdech w czasie snu (CSA, *central sleep apnoea*; podobny do oddechu Cheyne'a–Stokesa), OSA oraz postać mieszana. Wykazano, że CSA i OSA wiążą się z gorszym rokowaniem w HF. Obturacyjny bezdech w czasie snu wiąże się również z większą zapadalnością na HF u mężczyzn. Centralny bezdech w czasie snu jest najczęstszą postacią zaburzeń oddychania w HF_{rEF}, a HF_{mrEF} jest najczęstszą przyczyną CSA [806, 807].

U pacjentów z HF można prowadzić diagnostykę w kierunku zaburzeń oddychania podczas snu. Wywiady należy zbierać również od partnerów pacjentów. Ważną rolę w identyfikacji pacjentów z grupy ryzyka odgrywają kwestionariusze. Domowe badanie snu pozwala zwykle na wykrycie i ustalenie typu bezdechu w czasie snu, ale definitywnym badaniem pozostaje polisomnografia [807]. Nie zaleca się stosowania adaptacyjnej serwowen-

tylacji u pacjentów z HFrEF i przeważającym CSA, co jest spowodowane wynikami badania SERVE-HF, w którym stwierdzono neutralny wpływ na główny złożony punkt końcowy obejmujący zgon z dowolnej przyczyny i ratujące życie interwencje sercowo-naczyniowe, ale wykazano, że stosowanie adaptacyjnej serwowentylacji wiązało się ze wzrostem zarówno umieralności ogólnej, jak i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych [808]. Przejżyłą stymulację nerwu przeponowego zbadano w prospektywnej, wieloośrodkowej próbie klinicznej z randomizacją u 151 pacjentów z CSA [809]. Głównym punktem końcowym w ocenie skuteczności leczenia było zmniejszenie wskaźnika bezdechów i słyteń oddechu po 6 miesiącach w porównaniu z początkiem obserwacji, które uzyskano u większego odsetka pacjentów w grupie aktywnego leczenia. Inne wskaźniki jakości snu i QOL uległy poprawie, a między grupą aktywnego leczenia a grupą kontrolną nie stwierdzono różnicy pod względem żadnego z punktów końcowych w ocenie bezpieczeństwa leczenia [809]. Podobne wyniki uzyskano u 96 pacjentów z HF [810].

U pacjentów z HFrEF, u których rozważa się leczenie zaburzeń oddychania podczas snu za pomocą aparatu generującego dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych, konieczne jest formalne badanie snu (polisomnografia) w celu udokumentowania przeważającego typu bezdechu w czasie snu (centralny lub obturacyjny). Jeżeli zaburzenia oddychania podczas snu wynikają z OSA, hipoksemię w nocy można leczyć, stosując nocną tlenoterapię, oddychanie pod ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych, oddychanie pod dwufazowym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych oraz adaptacyjną serwowentylację. Nie wykazano jednak, aby którakolwiek z tych interwencji wywierała korzystny wpływ na rokowanie w HF [807]. Jeżeli zaburzenia oddychania podczas snu wynikają z CSA, stosowanie aparatów generujących dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych jest przeciwwskazane u pacjentów z HFrEF [808]. U tych pacjentów w celu uzyskania poprawy objawowej można rozważyć wszczęcie stymulatora nerwu przeponowego.

13.9. Hiperlipidemia i leczenie modyfikujące parametry lipidowe

W dwóch dużych RCT, obejmujących głównie pacjentów z HFrEF, a także w metaanalizie 24 RCT nie wykazano korzystnego wpływu leczenia statyną na umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych i występowanie udarów mózgu u pacjentów z HFrEF [811, 812]. W metaanalizie badań CORONA i GISSI-HF stwierdzono zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu HF, a także niewielkie zmniejszenie ryzyka MI [813–815]. Na podstawie obecnie dostępnych dowodów nie zaleca się rutynowego stosowania statyn u pacjentów z HF, u których nie ma innych wskazań do podawania tych leków (np. CAD). Ponieważ jednak nie ma dowodów szkód odnoszonych przez pacjentów leczonych

statyną po wystąpieniu HF, nie ma powodu, aby odstawać statyny u pacjentów, którzy są już nimi leczeni.

13.10. Dna moczanowa i choroba zwyrodnieniowa/zapalenie stawów

Hiperurykemia jest rzadką u pacjentów z CHF, a częstość jej występowania sięga 50% [816, 817]. Hiperurykemia może być wywoływana lub nasilana przez leczenie diuretyczne i wykazuje związek z objawami, wydolnością fizyczną, nasileniem dysfunkcji rozkurczowej i długoterminowym rokowaniem [817, 818]. Każdy wzrost stężenia kwasu moczowego w surowicy o 1 mg/dl wiąże się ze wzrostem umieralności ogólnej o 4%, a częstości hospitalizacji z powodu HF o 28% [819]. Zarówno febuksostat, jak i allopurinol zmniejszają stężenie kwasu moczowego. Stosowanie allopurinolu wiązało się jednak z mniejszą częstością zgonów z wszystkich przyczyn i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z febuksostatem w prospektywnej, wieloośrodkowej, podwójnie zaślepionej próbie klinicznej, z medianą 32 miesięcy obserwacji, do której włączono 6190 pacjentów z dną moczanową i CVD, w tym 20% z HF [820]. Allopurinol jest więc zalecany jako lek pierwszego wyboru w celu zmniejszenia stężenia kwasu moczowego u pacjentów z HF, u których nie ma przeciwwskazań do jego stosowania. Nie ma dowodów, aby leczenie zmniejszające stężenie kwasu moczowego wywierało korzystny wpływ na czynność LV, objawy lub rokowanie u pacjentów z HF [821–823].

Jeżeli chodzi o leczenie ostrych napadów dny, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) mogą pogarszać czynność nerek i wywalać ostrą dekomensację HF. Kolchicyna powinna być preferowana, ponieważ wywołuje mniej działań ubocznych [824]. Jednak również i ten lek powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z ciężką dysfunkcją nerek i jest przeciwwskazany u pacjentów poddawanych dializoterapii. W modelach eksperymentalnych wykazano zwiększenie podatności komórek na uszkodzenie [825].

Zmiany zwyrodnieniowe i zapalne stawów są często współistniejącym problemem i częstą przyczyną stosowania NLPZ, zarówno samodzielnie przez pacjentów, jak i z zalecenia lekarza. Te leki są względnie przeciwwskazane, ponieważ mogą wywołać ostrą dekomensację u pacjentów z HF [826]. Reumatoidalne zapalenie stawów wiąże się z dwu- do trzykrotnym wzrostem ryzyka HF, a ten wzrost ryzyka jest niezależny od IHD, co wskazuje na bezpośrednią rolę w patofizjologii HF [827, 828]. Bezpieczeństwo leków modyfikujących przebieg choroby, które stosuje się w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, nie zostało ustalone w HF. Duże dawki leków hamujących działanie czynnika martwicy nowotworów typu alfa wiązały się z pogorszeniem HF we wstępnych próbach klinicznych i powinny być stosowane ostrożnie. Nie obserwowano działań niepożądanych podczas stosowania mniejszych dawek tych leków [829–831].

13.11. Zaburzenia erekcji

Zaburzenia erekcji są poważnym problemem u pacjentów z HF ze względu na związek z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, chorobami współistniejącymi (np. cukrzycą), stylem życia (np. brakiem aktywności fizycznej) oraz leczeniem (np. lekami stosowanymi w leczeniu HF) [832]. W populacji ogólnej częstość występowania zaburzeń erekcji u mężczyzn w wieku ≥ 60 lat ocenia się na 50%, ale w różnych grupach kulturowych i etnicznych zaburzenia te mogą występować nawet u 81% pacjentów z chorobami serca [833]. Optymalna ocena powinna obejmować pytania oceniające obecność zarówno zaburzeń erekcji, jak i czynników, które mogą być związane z tymi zaburzeniami. Wskazuje się na możliwość wywoływania zaburzeń erekcji przez wiele klas leków sercowo-naczyniowych, w szczególności diuretyki i beta-adrenolityki. Zależności między stosowaniem wielu współczesnych leków sercowo-naczyniowych a zaburzeniami erekcji nie są jednak jasne [834]. Jeżeli chodzi o leczenie zaburzeń erekcji, inhibitory fosfodiesterazy typu 5 są zasadniczo bezpieczne i skuteczne u pacjentów z wyrównaną HF [834, 835]. W żadnym badaniu nie wykazano, aby którykolwiek z tych leków był skuteczniejszy lub bezpieczniejszy niż inne. Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 nie powinny być jednak stosowane u pacjentów przyjmujących azotany, a azotanów nie należy podawać w ciągu 24 godzin od przyjęcia sildenafilu lub wardenafilu oraz 48 godzin od przyjęcia tadalafilu [834].

13.12. Depresja

Depresja występuje u 20% pacjentów z HF i jest ciężka u połowy z nich. Występuje ona częściej u kobiet i wiąże się z gorszym stanem klinicznym i gorszym rokowaniem [836–838]. W przypadku klinicznego podejrzenia depresji zaleca się przesiewową ocenę za pomocą kwestionariusza o zweryfikowanej wartości. Narzędziami, które zostały poddane formalnej walidacji w odniesieniu do oceny depresji u pacjentów z HF, są skala depresji Becka (*Beck Depression Inventory*) oraz skala depresji u pacjentów z chorobami serca (*Cardiac Depression Scale*). Można stosować również inne kwestionariusze (np. *Geriatric Depression Scale*, *Hamilton Depression Scale*, *Hospital Anxiety and Depression Scale*) [837, 838].

Wciąż nie uzgodniono, jakie jest najlepsze leczenie u pacjentów z HF i depresją. Interwencja psychospołeczna może zmniejszać objawy depresji, ale nie wywiera wpływu na rokowanie u pacjentów z depresją i HF [839]. Objawy depresji mogą się zmniejszyć po zastosowaniu selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny, ale w próbach klinicznych, które zaprojektowano w celu oceny efektów stosowania tych leków u pacjentów z HF i depresją, nie wykazano istotnych korzyści w porównaniu z placebo zarówno pod względem wpływu na objawy, jak i wpływu na rokowanie [840, 841]. Należy podkreślić, że poprawa nastąpiła również w grupie placebo, co dowodzi znaczenia lepszej opieki nad tymi pacjentami. W obu tych próbach

klinicznych wykazano bezpieczeństwo, odpowiednio sertraliny i escitalopramu [840, 841]. Należy unikać stosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych w leczeniu depresji u pacjentów z HF, ponieważ leki te mogą wywoływać hipotensję, nasilenie HF oraz zaburzenia rytmu serca [837, 838].

13.13. Nowotwory złośliwe

Niewydolność serca występuje u pacjentów z nowotworami w wyniku interakcji między leczeniem przeciwnowotworowym, samym nowotworem oraz indywidualnym tłem sercowo-naczyniowym pacjentów (czynniki ryzyka i współistniejące CVD) [842–846]. Niektóre metody leczenia przeciwnowotworowego mogą wywoływać HF bezpośrednio, poprzez ich działanie kardiotoksyczne (tab. 23), lub pośrednio, tj. za pośrednictwem innych mechanizmów, takich jak zapalenie mięśnia sercowego, niedokrwienie, nadciśnienie tętnicze lub płucne, zaburzenia rytmu lub wady zastawkowe [844, 845, 847–852]. Z kolei HF może wpływać na rokowanie w nowotworze, jeżeli pozbawia pacjentów możliwości skutecznego leczenia przeciwnowotworowego [699]. Pewne dane epidemiologiczne i eksperymentalne wskazują też na dalsze wzajemne interakcje między nowotworami a HF, ponieważ w niektórych, chociaż nie wszystkich badaniach wykazano większą zapadalność na nowotwory wśród pacjentów z HF [853–858].

Zapobieganie HF u pacjentów z nowotworami, u których stosuje się potencjalnie kardiotoksyczne leczenie, wymaga starannej oceny pacjenta i stosowanego u niego leczenia przed leczeniem nowotworu, w trakcie takiego leczenia oraz po jego zakończeniu, najlepiej w ramach zintegrowanej opieki kardioonkologicznej (ryc. 18) [845, 859, 860]. U wszystkich pacjentów, u których planuje się zastosowanie potencjalnie kardiotoksycznego leczenia przeciwnowotworowego, zaleca się początkową ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego w sposób zaproponowany przez ekspertów HFA i *International Cardio-Oncology Society* (HFA-ICOS) [846]. Opracowano formularze oceny początkowego ryzyka sercowo-naczyniowego dla różnych metod potencjalnie kardiotoksycznego leczenia przeciwnowotworowego. Niewydolność serca lub kardiomiopatia w wywiadach powoduje, że pacjent zalicza się do grupy bardzo dużego lub dużego ryzyka w przypadku wszystkich metod leczenia przeciwnowotworowego z wyjątkiem stosowania antyandrogenów w leczeniu raka gruczołu krokowego. Frakcja wyrzutowa lewej komory $< 50\%$ jest dodatkowym czynnikiem wskazującym na duże ryzyko, a zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych lub troponiny na początku obserwacji jest dodatkowym kryterium pośredniego ryzyka w przypadku większości metod leczenia przeciwnowotworowego [846].

W trakcie potencjalnie kardiotoksycznego leczenia przeciwnowotworowego można monitorować czynność skurczową LV za pomocą echokardiografii. U pacjentów, u których rozwinie się dysfunkcja skurczowa LV, zdefiniowana jako bezwzględne zmniejszenie LVEF o $\geq 10\%$

Tabela 23. Leki przeciwnowotworowe wywołujące niewydolność serca

Leczenie przeciwnowotworowe	Wskazanie
Antracykliny (doksorubicyna, epirubicyna, daunorubicyna, idarubicyna)	Rak sutka, chłoniaki, ostra białaczka, mięsaki
Leki działające na HER2 (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab-emtanzyna, lapatynib, neratynib, tukatynib)	Rak sutka HER2+ Rak żołądka HER2+
Inhibitory VEGF Inhibitory kinaz tyrozynowych (sunitynib, pazopanib, sorafenib, aksytynib, tiwozanib, kabozantynib, regorafenib, lenwatynib, wandetanib i przeciwciała (bewacyzumab, ramucyrumab)	Inhibitory kinaz tyrozynowych: rak nerki, rak wątrobowokomórkowy, rak tarczycy, rak okrężnicy, mięsaki, GIST Przeciwciała: rak sutka, rak jajnika, rak żołądka, <i>rak połączenia przełykowo-żołądkowego, rak okrężnicy</i>
Wieloreceptorowe inhibitory kinaz: Inhibitory kinazy tyrozynowej BCR-ABL drugiej i trzeciej generacji (ponatynib, nilotynib, dasatynib, bosutynib)	Przewlekła białaczka szpikowa
Inhibitory proteasom (karfilzomib, bortezomib, iksazomib)	Szpiczak mnogi
Leki immunomodulujące (lenalidomid, pomalidomid)	
Skojarzone inhibitory RAF + MEK (dabrafenib + trametynib, wemurafenib + kobimetynib, enkorafenib + binimetynib)	Czerniak z mutacją genu BRAF
Leki antyandrogenowe Agoniści GnRH (goserelina, leuprorelina) Antyandrogeny (abirateron)	Rak gruczołu krokowego, rak sutka
Inhibitory punktów kontrolnych: Przeciwciała przeciwko białku programowanej śmierci typu 1 (niwolumab, pembrolizumab) Przeciwciała przeciwko białku typu 4 związanemu z limfocytami T cytotoksycznymi (ipilimumab) Przeciwciała przeciwko ligandowi programowanej śmierci typu 1 (awelumab, atezolizumab, durwalumab)	Czerniak (przerzutowy i leczenie adjuwantowe) Przerzutowy rak nerki, niedrobnokomórkowy rak płuca, drobnokomórkowy rak płuca, oporna ziarnica złośliwa, przerzutowy trójjęmny rak sutka, przerzutowy rak urotelialny, rak wątroby, nowotwory z nieprawidłowym układem MMR

Skróty: BRAF, kinaza seroninowo-treoninowa; GIST, nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego; GnRH, gonadoliberyna; HER2, receptor ludzkiego czynnika wzrostu naskórka typu 2; MMR, naprawa niesparowanych zasad; RAF + MEK, szlak kinaz białkowych aktywowanych mitogenami; VEGF, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

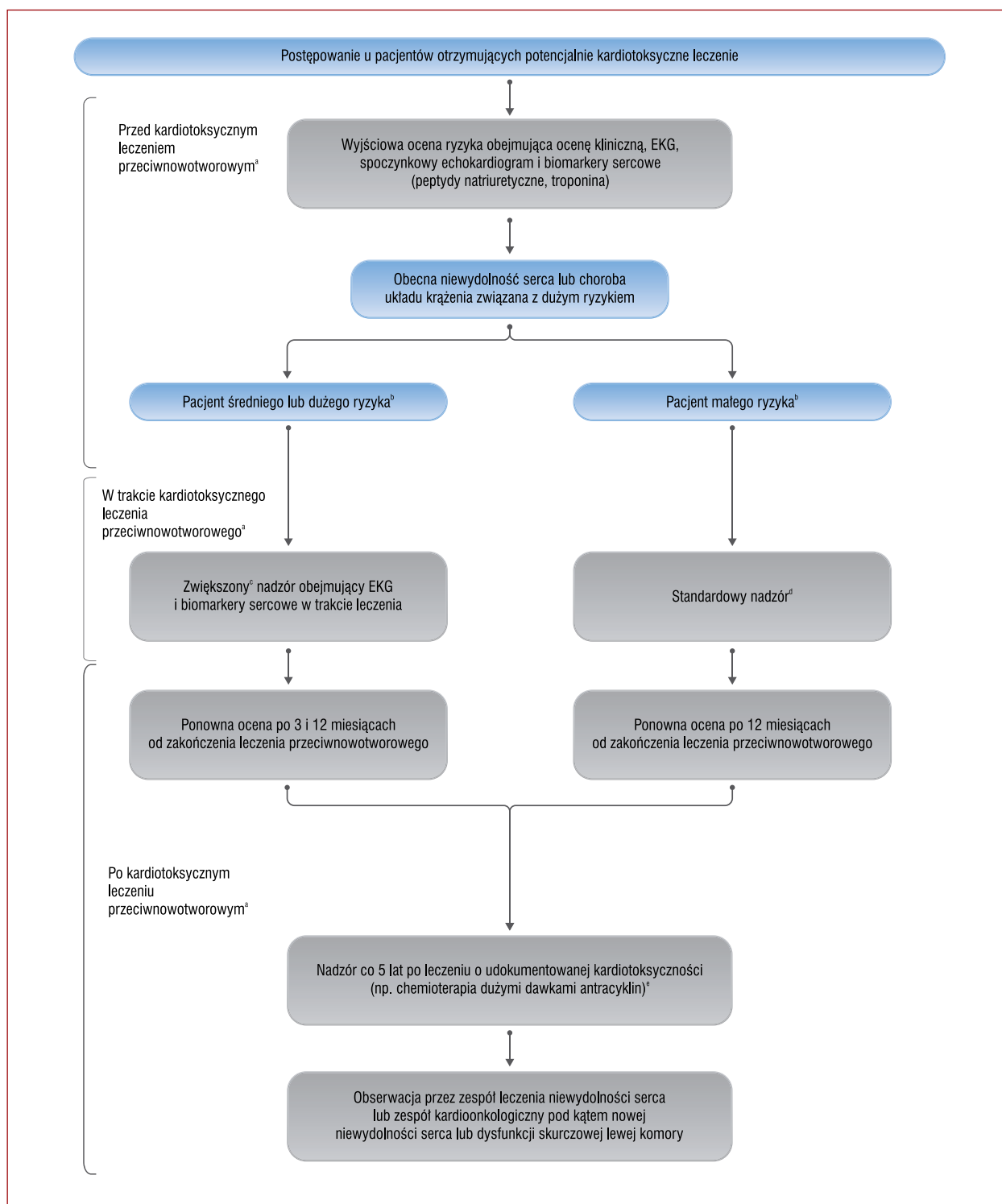
do wartości poniżej 50%, należy ponownie rozważyć chemioterapię oraz rozpocząć leczenie ACEI i beta-adrenolitykiem (najlepiej karwedilolem) [844, 861–864]. Ocena globalnego odkształcenia podłużnego może pozwolić na wykrycie dysfunkcji serca we wcześniejszym stadium [865, 866]. Wartość progową względnego zmniejszenia globalnego odkształcenia podłużnego o $\geq 12\%$ porównano ze zmniejszeniem LVEF w prospektywnej próbie klinicznej z randomizacją u pacjentów z grupy dużego ryzyka, u których stosowano potencjalnie kardiotoxyczną chemioterapię. W porównaniu z leczeniem zależnym od LVEF, leczenie zależne od zmian globalnego odkształcenia podłużnego prowadziło do takiego samego zmniejszenia LVEF (główny punkt końcowy), ale na koniec badania mniej pacjentów rozwinęło dysfunkcję serca, co wskazuje na przydatność oceny globalnego odkształcenia podłużnego w celu wczesnego wykrywania kardiotoxyczności [867]. Obiecujące wyniki pod względem wczesnego wykrywania dysfunkcji serca uzyskano również poprzez monitorowanie biomarkerów, takich jak peptydy natriuretyczne i troponina [868, 869]. U pacjentów otrzymujących immunoterapię inhibitorami punktów kontrolnych (*immune checkpoint inhibitors*) istnieje zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i należy u nich prowadzić monitorowanie obejmujące ocenę odpowiednich objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz cotygodniową ocenę stężenia troponiny sercowej przez co najmniej pierwszych 6 tygodni leczenia, a w przypadku wykrycia tego powikłania należy zastosować odpowiednie leczenie [870].

Moment wykonywania badań obrazowych i oceny biomarkerów zależy od stosowanego leczenia przeciwnowotworowego oraz profilu ryzyka u pacjenta (*ryc. 18*) [865]. Zasadniczo rzecz biorąc, u wszystkich pacjentów, u których planuje się potencjalnie kardiotoxyczne leczenie, konieczne jest dokonanie początkowej oceny, która pozwoli na określenie ryzyka kardiotoxyczności (małe, pośrednie lub duże) oraz intensywności monitorowania i obserwacji w trakcie leczenia przeciwnowotworowego oraz po jego zakończeniu [865]. Po ekspozycji na potencjalnie kardiotoxyczne leczenie pacjenci, którzy przeżyli nowotwór, powinni być długoterminowo okresowo monitorowani, ponieważ HF może wystąpić nawet po kilku/kilkunastu latach od leczenia nowotworu [865, 871].

13.14. Infekcje

Zakażenia mogą nasilać objawy HF i być czynnikiem wyzwalającym AHF [872, 873]. Ciężka posocznica i zapalenie płuc mogą wywoływać uszkodzenie mięśnia sercowego i upośledzać czynność serca, prowadząc do dysfunkcji serca i HF, a ryzyko to jest większe u pacjentów z HF w wywiadzie [873–875]. Obecna pandemia COVID-19 stała się ważną przyczyną chorobowości i umieralności, a także dekomensacji HF [873, 876–878]. Dostępne są szczegółowe wskazówki [879]. Ogólne zalecenia dotyczące zakażeń przedstawiono w *tabeli 24*.

W badaniach obserwacyjnych i retrospektywnych analizach szczepienia przeciwko grypie wiążą się ze zmniejszeniem umieralności ogólnej wśród pacjentów z HF



Rycina 18. Postępowanie u pacjentów z nowotworem i niewydolnością serca

^aChemioterapia antracyklinami, trastuzumab i inne leki działające na HER2, inhibitory VEGF, inhibitory proteasomu, skojarzone inhibitory RAF + MEK; ^bryzyko można oceniać jako małe, średnie lub duże za pomocą schematu oceny wyjściowego ryzyka sercowo-naczyniowego zaproponowanego przez *Heart Failure Association (HFA)* i *International Cardio-Oncology Society (ICOS)* [846]; ^czwiększony nadzór w założeniu co 1–4 tygodnie; ^dstandardowy nadzór w założeniu co 3 miesiące; ^enadzór co 5 lat w trakcie dalszej obserwacji obejmuje ocenę kliniczną (wywiady i badanie przedmiotowe), oznaczenie peptydów natriuretycznych i troponiny oraz echokardiogram [865]

Skróty: EKG, elektrokardiogram; HER2, receptor ludzkiego czynnika wzrostu naskórka typu 2; RAF + MEK, szlak kinaz białkowych aktywowanych mitogenami; VEGF, czynnik wzrostu śródbłonnka naczyniowego

[880–882]. U pacjentów z HF należy rozważyć szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom, a także przeciwko COVID-19, jeżeli są one dostępne [879, 883].

Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z nowotworem i niewydolnością serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się, aby u pacjentów z nowotworami z grupy zwiększonego ryzyka kardiotoxyczności, zdefiniowanej jako choroba układu krążenia lub jej czynniki ryzyka w wywiadach bądź wcześniejsza kardiotoxyczność lub ekspozycja na leki kardiotoxyczne, dokonywana była ocena układu krążenia przed planowanym leczeniem przeciwnowotworowym, najlepiej przez kardiologa z doświadczeniem/zainteresowaniem w dziedzinie kardiologii	I	C
Leczenie za pomocą ACEI i beta-adrenolityku (najlepiej karwedilolu) należy rozważyć u pacjentów z nowotworem, u których podczas chemioterapii antrycynami rozwija się dysfunkcja skurczowa LV, zdefiniowana jako zmniejszenie LVEF o $\geq 10\%$ lub do $< 50\%$ [861, 862]	IIa	B
Ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego przed leczeniem należy rozważyć u wszystkich pacjentów z nowotworami, u których planuje się leczenie nowotworu związane z ryzykiem wywołania HF [846, 865]	IIa	C

^aKlasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych

Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; LV, lewa komora; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory

14. SZCZEGÓLNE SYTUACJE

14.1. Ciąża

14.1.1. Ciąża u pacjentek z uprzednio występującą niewydolnością serca

U kobiet z uprzednio występującą HF istnieje większe ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych związanych z ciążą, w tym dekomensacji HF. Pacjentki z grupy umiarkowanego i dużego ryzyka w III–IV klasie według zmodyfikowanej klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (mWHO, *modified World Health Organization*) powinny być kierowane do specjalistycznego ośrodka, w którym działa wielospecjalistyczna położnicza Kardiogrupa [884]. Algorytm postępowania u pacjentek z HF przed ciążą oraz podczas ciąży przedstawiono na rycinie 19.

Postępowanie przed ciążą obejmuje modyfikację dotychczasowej farmakoterapii HF w celu uniknięcia szkodliwego wpływu na płód. Leki z grup ACEI, ARB, ARNI, MRA, iwabradyna i inhibitory SGLT2 są przeciwwskazane i ich stosowanie powinno zostać przerwane w warunkach ścisłego monitorowania klinicznego i echokardiograficznego, zanim pacjentka zajdzie w ciążę. Beta-adrenolityki należy kontynuować, w razie potrzeby zamieniając stosowany lek na preparat beta1-selektywny (bisoprolol, bursztynian metoprololu). Jeśli istnieje taka potrzeba, można rozpocząć stosowanie hydralazyny, doustnych azotanów i metyldopy. U pacjentek z HF i AF zaleca się terapeutyczną antykoagulację za pomocą heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH, *low-molecular-weight heparin*) w pierwszym i ostatnim trymestrze oraz VKA (ze zwykłymi docelowymi wartościami

międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) czasu protrombinowego] lub LMWH w drugim trymestrze. Należy unikać stosowania NOAC [884].

Tabela 24. Zakażenia u pacjentów z niewydolnością serca

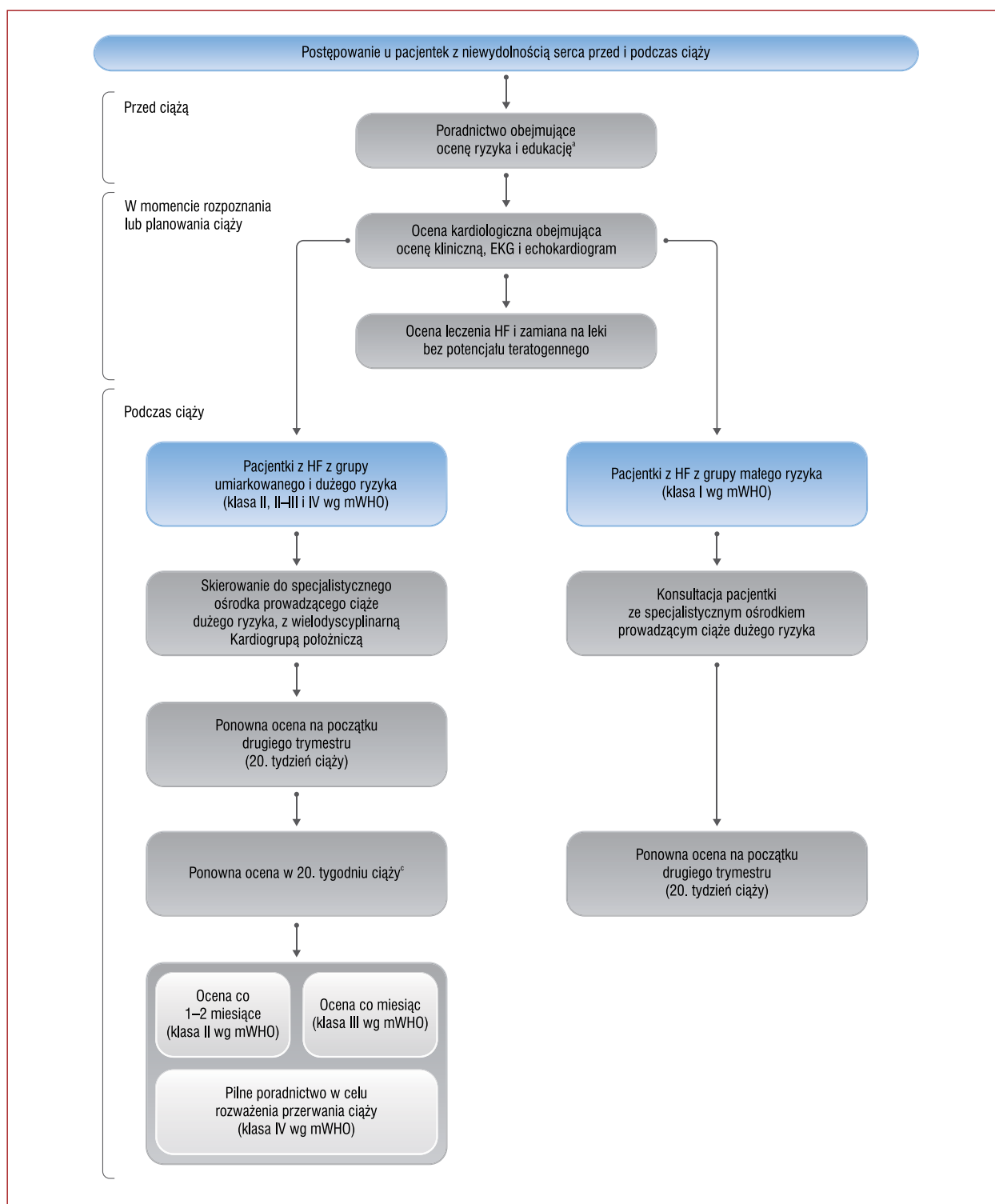
U pacjentów z HF istnieje zwiększone ryzyko zakażeń, a wystąpienie zakażenia wiąże się z gorszym rokowaniem.
Telemonitorowanie pozwala uniknąć ryzyka zakażeń wywołanych przez bliski kontakt i jest przydatne w warunkach pandemii.
Telemonitorowanie może zostać wprowadzone w celu obserwacji pacjentów w warunkach pandemii.
Podczas pandemii pacjentów z HF należy przesiewowo oceniać pod kątem zakażenia podczas hospitalizacji, w przypadku przyjęcia do szpitala w trybie pilnym oraz przed planowymi hospitalizacjami.
Podczas hospitalizacji pacjentów z HF, u których wystąpiła posocznica, konieczna jest dokładna ocena bilansu płynów oraz objawów klinicznych HF. Do oceny stanu nawodnienia można wykorzystywać powtarzane echokardiograficzne pomiary szerokości żyły głównej dolnej i jej zapadania się w trakcie cyklu oddechowego
U pacjentów z przewlekłą HF, u których wystąpiło zakażenie, należy kontynuować optymalne leczenie farmakologiczne (w tym beta-adrenolityki, ACEI, ARB lub ARNI, MRA oraz inhibitory SGLT2), jeżeli pozwala na to BP i stan hemodynamiczny, biorąc pod uwagę interakcje lekowe z leczeniem zakażenia, a także profil działań ubocznych

Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB, antagonist receptoru angiotensynowego; ARNI, antagonist receptoru angiotensynowego i inhibitor neprylizyny; BP, ciśnienie tętnicze; HF, niewydolność serca; MRA, antagonist receptoru mineralokortykoidowego; SGLT2, kotransporter sodowo-glukozowy typu 2

Ocena pacjentek z HF występującą przed ciążą lub stwierdzoną w momencie rozpoznania ciąży powinna obejmować ocenę kliniczną (objawy podmiotowe, badanie przedmiotowe, BP, SpO₂), EKG oraz spoczynkowe badanie echokardiograficzne. Sposób rozwiązania ciąży powinien zostać zaplanowany przez kardiologów, położników i anestezjologów w ramach wielospecjalistycznej położniczej Kardiogrupy po mniej więcej 35 tygodniach ciąży. U kobiet w II–III klasie według mWHO konieczna jest ocena co dwa miesiące, a u kobiet z uprzednio występującą HF w III klasie według mWHO — co miesiąc. Kobiety z zaawansowaną HF (LVEF $< 30\%$, III–IV klasa według NYHA) w IV klasie według mWHO, które zaszły w ciążę, można kierować do specjalistycznego ośrodka w celu przeprowadzenia poradnictwa dotyczącego możliwości przerwania ciąży. Decyzje dotyczące sposobu rozwiązania ciąży mogą zostać podjęte przez kardiologów, położników i anestezjologów w ramach wielospecjalistycznej położniczej Kardiogrupy po mniej więcej 35 tygodniach ciąży i przedyskutowane z pacjentką [884].

14.1.2. Niewydolność serca de novo podczas ciąży

Zwiększone obciążenie komory z powodu zwiększenia objętości krążącej krwi i pojemności minutowej serca podczas ciąży może ujawnić uprzednio obecne, ale nierozpoznane przyczyny HF, takie jak kardiomiopatie i wady zastawkowe [885]. Objawy występują częściej w drugim trymestrze, kiedy zapotrzebowanie na wzrost pojemności minutowej jest największe. Epizody ciężkiego stresu emocjonalnego podczas ciąży i jej rozwiązania mogą być również przyczyną kardiomiopatii takotsubo [884, 885].



Rycina 19. Postępowanie u pacjentek z niewydolnością serca przed i podczas ciąży

^aPoradnictwo dotyczące antykoncepcji, leków stosowanych w leczeniu HF oraz potrzeby kontaktu ze specjalistą leczenia HF, kiedy planuje się ciążę

Skróty: EKG, elektrokardiogram; HF, niewydolność serca; mWHO, zmodyfikowana klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia

PPCM ujawnia się jako HF wtórna do dysfunkcji skurczowej LV, zwykle z LVEF <45%, występująca pod koniec ciąży (trzeci trymestr) lub w ciągu miesięcy po rozwiązaniu ciąży, bez innej dającej się zidentyfikować przyczyny.

Większość przypadków PPCM rozpoznaje się w okresie poporodowym. Zapadalność wynosi od 1:100 ciąż w Nigerii do 1:1000 w Republice Południowej Afryki i 1:1500 w Niemczech [643]. W dużych prospektywnych badaniach kohor-

towych stwierdzono umieralność 6-miesięczną wynoszącą od 2,0% w Niemczech do 12,6% w kohorcie 206 pacjentek z PPCM w Republice Południowej Afryki [643].

Kardiomiopatia okołoporodowa często przybiera postać AHF, ale może również manifestować się komorowymi zaburzeniami rytmu i/lub nagłym zgonem. Z niekorzystnym rokowaniem wiążą się: LVEF <30%, znaczna rozstrzeń LV, wymiar końcoworozkurczowy LV >6,0 cm oraz zajęcie RV [643]. Poprawa czynności serca może nastąpić w ciągu pierwszych 3–6 miesięcy, ale może też do niej dochodzić z opóźnieniem do 2 lat. Częstość normalizacji czynności skurczowej LV różni się między różnymi regionami świata, od 75% do mniej niż 50% [886–888].

Ocena i postępowanie u ciężarnych pacjentek, u których stwierdza się HF, zależy od sytuacji klinicznej i ciężkości obrazu klinicznego. Zaleca się szczegółową ocenę serca obejmującą echokardiografię, oznaczenie peptydów natriuretycznych, ultrasonografię płodu i monitorowanie płodu. W przypadkach HF *de novo* lub niepewności diagnostycznej można rozważyć CMR bez podania środka kontrastowego.

Niewydolność serca o mniejszym nasileniu można leczyć doustnymi diuretykami, beta-adrenolitykami, hydralazyną oraz doustnymi azotanami. Kobiety w ciąży, u których stwierdza się objawy przedmiotowe AHF, wymagają pilnej hospitalizacji. W przypadku PPCM manifestującej się ciężką HF i wstrząsem kardiogenym wymagającym podawania leków inotropowych lub naczynioskurczowych zaleca się przeniesienie pacjentki do ośrodka leczenia zaawansowanej HF, gdzie można zastosować ECMO, LVAD i/lub dokonać przeszczepienia serca. Należy rozważyć pilne rozwiązanie ciąży poprzez cięcie cesarskie (niezależnie od wieku ciążowego) w warunkach natychmiastowej dostępności MCS.

Leki adrenergiczne (dobutamina, adrenalina) mogą wywierać szkodliwe działanie [889]. Jeżeli pacjentka z PPCM jest niestabilna hemodynamicznie, można rozważyć lewosimendan lub MCS. W opornym na leczenie wstrząsie kardiogenym należy rozważyć wszczęcie LVAD jako BTT lub BTR [643]. U pacjentek z ostrą PPCM zaproponowano stosowanie bromokryptyny w celu zmniejszenia wytwarzania fragmentu prolaktyny o masie cząsteczkowej 16 kDa, który może odgrywać rolę w patofizjologii PPCM. Bromokryptynę zbadano w próbie klinicznej z randomizacją u 63 pacjentek, u których porównano długoterminowe stosowanie tego leku przez 8 tygodni z krótkoterminowym leczeniem przez tydzień. Leczenie bromokryptyną wiązało się z poprawą czynności LV, bez różnicy między dwoma schematami leczenia i zgodnie z wynikami uzyskanymi we wcześniejszym międzynarodowym rejestrze PPCM registry [890, 891]. Można rozważyć stosowanie bromokryptyny w leczeniu PPCM. Jeżeli rozpocznie się podawanie leku, trzeba brać pod uwagę niepożądane efekty leczenia, w tym zakrzepicę żył głębokich i ustanie laktacji. Podawaniu bromokryptyny musi więc towarzyszyć profilaktyczna (lub terapeutyczna) antykoagulacja.

14.2. Kardiomiopatie

14.2.1. Epidemiologia i rozpoznanie

Kardiomiopatie mogą być dziedziczne (uwarunkowane genetycznie/rodzinne) i/lub nabyte. Ich rozwój może być przyspieszany przez czynniki modyfikujące chorobę [892–894]. Jest to niejednorodna grupa chorób, które są ważnymi przyczynami HF [895]. Częstość występowania DCM w populacji ogólnej ocenia się na 1 na 250 do 1 na 500, częstość występowania HCM na 1 na 500 do 1 na 5000, a częstość występowania kardiomiopatii arytmogennej szacuje się na mniej więcej 1 na 1000 do 1 na 5000 osób [895, 896].

Do bezpośrednich przyczyn kardiomiopatii należą patogenne warianty genów (mutacje), toksyny, mechanizmy autoimmunologiczne, choroby spichrzeniowe, zakażenia oraz tachyarytmie. Do czynników modyfikujących chorobę, czyli stanów, które mogą nasilić lub wyzwoić kardiomiopatię, należą czynniki epigenetyczne i nabyte czynniki modyfikujące, takie jak ciąża i większość sercowo-naczyniowych chorób współistniejących. Ważne jest, aby tę kluczową interakcję między przyczynami genetycznymi a nabytymi uwzględnić podczas diagnostyki [897]. Wykrycie nabytej przyczyny kardiomiopatii nie wyklucza patogenetycznego wariantu genetycznego leżącego u jej podłoża, który może wymagać dodatkowej przyczyny nabytej i/lub czynnika modyfikującego chorobę, aby ujawnić się klinicznie. Najczęstsze przyczyny i czynniki modyfikujące chorobę przedstawiono w tabeli 25.

Główne elementy diagnostyki u wszystkich pacjentów z HF i kardiomiopatią przedstawiono w tabeli 26 [892, 894, 895, 898, 899]. Swoiste aspekty diagnostyki i leczenia podsumowano w tabelach 27–29. Początkowa ocena obejmuje wywiady, badania laboratoryjne i badania obrazowe. Echokardiografia odgrywa centralną rolę w rozpoznawaniu i monitorowaniu HCM, DCM i kardiomiopatii arytmogennej. Rezonans magnetyczny serca dostarcza bardziej szczegółowych informacji morfologicznych i prognostycznych i to badanie również powinno być wykonywane w ramach początkowej oceny. Częstość występowania mutacji genów może różnić się w zależności od fenotypu morfologicznego lub nabytej przyczyny leżącej u podłoża kardiomiopatii. Mutacje występują w nawet 40% przypadków DCM, 60% przypadków HCM oraz 15% przypadków kardiomiopatii wywołanej przez chemioterapię, alkohol lub występującej w okresie okołoporodowym [895, 898, 900–905]. Częstość występowania mutacji wynosi ponad 10% również w nie-rodzinnej postaci DCM [898, 906]. Wykrycie patogenego wariantu genu u pacjenta z kardiomiopatią ułatwia przewidywanie rokowania i progresji choroby, może przyczynić się do ustalenia wskazań do wszczęcia urządzenia do elektroterapii, a także jest wykorzystywane w poradnictwie genetycznym u rodzin.

Biopsja endomiokardialna (EMB, *endomyocardial biopsy*) z immunohistochemiczną ilościową oceną komórek

Tabela 25. Najczęstsze kardiomiopatie — możliwe przyczyny i czynniki modyfikujące chorobę

	Przyczyna	Czynnik modyfikujący chorobę	Fenotyp
Mutacje			
LMNA	×		DCM
TTN	×	×	DCM, (HCM)
RBM20	×		DCM
MYH7	×		DCM, HCM
MYPC	×		DCM, HCM
TNNT	×		DCM, HCM
PLN	×		DCM, HCM, AC
DSP	×	×	AC, DCM, zapalenie mięśnia sercowego
SCN5a	×	×	AC, (DCM)
Tropomiozyna-1	×		DCM
Hemochromatoza (gen HFE, C282Y)	×		HCM, DCM
Galaktozydaza A (choroba Fabry'ego)	×		HCM
Choroby nerwowo-mięśniowe			
Dystrofia mięśniowa Duchenne'a, dystrofia mięśniowa Beckera, dystrofia miotoniczna	×		DCM
Zaburzenia syndromiczne			
Mutacje mitochondrialne/sprzężone z chromosomem X	×		DCM
Choroby nabyte			
Zakażenia (wirusy)	×	×	Zapalenie mięśnia sercowego, DCM
Choroby autoimmunologiczne (reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie skórno-mięśniowe)	×	×	Zapalenie mięśnia sercowego, DCM
Toksyny (alkohol, amfetamina, kokaina)	×	×	DCM, zapalenie mięśnia sercowego
Leki (antracykliny, trastuzumab, inhibitory punktów kontrolnych)	×	×	DCM, zapalenie mięśnia sercowego
Spichrzanie (hemochromatoza)	×	×	HCM, DCM
Okres okołoporodowy (ciąża)	×	×	DCM
Choroby współistniejące mogące wchodzić w interakcje z mutacjami oraz wywierać wpływ na fenotyp i rokowanie			
Tachyarytmie	×	×	DCM
Cukrzyca	×	×	DCM, HCM
Nadciśnienie tętnicze	×	×	DCM, HCM
Niedoczynność i nadczynność tarczycy		×	DCM, HCM, zapalenie mięśnia sercowego

Skróty: AC, kardiomiopatia arytmogenna; DCM, kardiomiopatia rozstrzeniowa; DSP, desmoplakina; HCM, kardiomiopatia przerostowa; LMNA, lamina A/C; MYH7, łańcuch ciężki miozyny typu 7; MYPC, białko wiążące miozynę typu C; PLN, fosfolamban; RBM20, motywy 20 wiążący kwasy rybonukleinowe; SCN5a, podjednostka $\alpha 5$ kanału sodowego; TNNT, troponina T; TTN, titina

Tabela 26. Początkowa diagnostyka u pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii

Wywiad, w tym szczegółowe pytania dotyczące chorób układowych, ekspozycji na czynniki toksyczne (chemioterapia, alkohol, narkotyki), wywiad rodzinny w kierunku chorób serca i chorób nerwowo-mięśniowych, a także nagłych zgonów sercowych u członków rodziny w młodym wieku (<50 lat)

Badania laboratoryjne, w tym enzymy sercowe i mięśniowe, badania czynności wątroby i nerek, hemoglobina, liczba krwinek białych (z rozmazem w celu wykrycia eozynofili), peptydy natriuretyczne, badania czynności tarczycy, ocena gospodarki żelazowej oraz wskaźniki układowych chorób autoimmunologicznych (hsCRP, przeciwciała przeciwjądrowe, rozpuszczalny receptor IL-2)

Standardowe 12-odprowadzeniowe EKG i echokardiografia w celu wykrycia zaburzeń rytmu serca oraz oceny budowy i czynności serca oraz towarzyszących nieprawidłowości

Koronarografia lub CTCA w celu wykluczenia istotnej CAD u pacjentów z dysfunkcją serca

CMR (obrazowanie T1- i T2-zależne oraz ocena LGE) w celu wizualizacji zmian strukturalnych, spichrzania, nacieczenia, zapalenia, włóknienia i bliznowacenia

Poradnictwo genetyczne i badania genetyczne powinny być wykonywane w zależności od wieku, wywiadów rodzinnych i fenotypu sercowego

24- lub 48-godzinne ambulatoryjne monitorowanie EKG w celu wykrycia przedsionkowych i komorowych zaburzeń rytmu

Skróty: CAD, choroba wieńcowa; CMR, rezonans magnetyczny serca; CTCA, angiotomografia komputerowa tętnic wieńcowych; EKG, elektrokardiogram; hsCRP, białko C-reaktywne oznaczane metodą o dużej czułości; IL-2, interleukina 2; LGE, późne wzmocnienie po podaniu gadolinu

zapalnych pozostaje referencyjną metodą wykrywania zapalenia w sercu. Może ona potwierdzić rozpoznanie choroby autoimmunologicznej u pacjentów z DCM i podejrzeniem olbrzymiomórkowego zapalenia mięśnia sercowego, eozynoflowego zapalenia mięśnia sercowego,

zapalenia naczyń lub sarkoidozy [893, 907]. Może również ułatwiać rozpoznawanie chorób spichrzeniowych, w tym amyloidozy lub choroby Fabry'ego, jeżeli badania obrazowe lub genetyczne nie pozwoliły na postawienie definitywnego rozpoznania (zob. też rozdz. 14.6). Biopsję endo-

Tabela 27. Kardiomiopatia rozstrzeniowa lub kardiomiopatia z hipokinezą bez rozstrzeni: specyficzne aspekty diagnostyki i leczenia**Kryteria diagnostyczne i definicje [894, 895]**

DCM charakteryzuje się rozstrzenią LV i dysfunkcją skurczową po wykluczeniu nieprawidłowego obciążenia wstępnego lub następczego oraz istotnej CAD. HNDC charakteryzuje się globalną dysfunkcją skurczową LV lub obu komór (LVEF <45%) bez rozstrzeni, występującą po wykluczeniu nieprawidłowego obciążenia wstępnego lub następczego oraz istotnej CAD. DCM i HNDC można uznać za „rodzinne”, jeżeli DCM lub HNDC występują u dwóch lub więcej krewnych pierwszego lub drugiego stopnia lub jeżeli u krewnego pierwszego stopnia stwierdzono DCM w badaniu autopsyjnym oraz wystąpił nagły zgon w wieku <50 lat.

Poradnictwo i badania genetyczne [892, 894, 898, 916]

Wskazanie. Wszyscy pacjenci z rozpoznaniem DCM lub HNDC oraz wszyscy dorośli krewni pierwszego stopnia pacjentów z DCM lub HNDC i stwierdzoną mutacją wywołującą chorobę, niezależnie od ich fenotypu, w celu identyfikacji osób z danym defektem genetycznym w fazie przedklinicznej.

Częstotliwość i zakres oceny. U dorosłych krewnych pierwszego stopnia ocenę należy powtarzać co 5 lat lub rzadziej, jeżeli dana osoba jest w wieku <50 lat lub stwierdzono u niej niejednoznacznie nieprawidłowości.

U krewnych pierwszego stopnia konieczna jest ocena kliniczna, EKG, echokardiografia oraz być może CMR.

Cele. Możliwość identyfikacji pacjentów z DCM lub HNDC z grupy największego ryzyka zaburzeń rytmu i/lub wymagających innego swoistego leczenia. Wczesna identyfikacja bezobjawowych krewnych może prowadzić do wczesnego leczenia i prewencji progresji do HF oraz odpowiedniego poradnictwa genetycznego.

Minimalny zestaw genów^a: TTN, LMNA, MHC, TNNT, troponina C, MYPC, RBM20, PLN, podjednostka α kanału sodowego, BAG3, alfa-aktyna mięśnia sercowego, neksylina, tropomiozyna-1, winkulina.

Zastosowanie dodatkowego sekwencjonowania w celu analizy bardzo dużego panelu genów, najlepiej w połączeniu z analizą segregacji wariantów w rodzinie, można rozważyć, kiedy stwierdza się wyraźne wywiady rodzinne lub fenotyp strukturalny.

Biopsja endomiokardialna [97, 907, 917–919]

Wskazanie. W przypadku podejrzenia fenotypu wymagającego swoistego leczenia (tj. olbrzymiokomórkowe zapalenie mięśnia sercowego, eozynofilowe zapalenie mięśnia sercowego, sarkoidoza, zapalenie naczyń, SLE, inne choroby układowe, autoimmunologiczne choroby zapalne oraz choroby spichrzeniowe).

Liczba próbek. Minimum 5, ale w miarę możliwości co najmniej 7 próbek: 3 na badanie histopatologiczne, 2 na badania w kierunku zakażeń (DNA, PCR) oraz 2 na badania w kierunku wirusów RNA/replikacji wirusa [918, 919].

Etiologia. Poszukiwanie częstych wirusów kardiotropowych (parwovirus B19, HHV4, HHV6, enterowirusy, adenowirusy i wirusy Coxsackie) z wykorzystaniem ilościowej analizy metodą rtPCR.

Konieczna jest ocena mRNA wirusów w poszukiwaniu aktywnej replikacji wirusa, jeżeli jest to możliwe.

Dalsza ocena, jeżeli jest to wskazane: CMV, HIV, *Borrelia burgdorferi* (borelioza), *Coxiella burnetii* (gorączka Q), *Trypanosoma cruzi* (choroba Chagasa) i SARS-CoV-2.

Immunohistochemia. Ilościowa ocena metodą barwienia z użyciem przeciwciał przeciwko CD3, CD4, CD8 lub CD45 na obecność limfocytów oraz przeciwko CD68 na obecność makrofagów (na mm²), a także przeciwciał przeciwko HLA-DR.

Ocena histologiczna. Barwienie hematoxyliną i eozyną, ocena włóknienia za pomocą metody trójbarwnej Massona oraz czerwieni pikrosirius, wykrywanie włókienek amyloidu za pomocą czerwieni Kongo.

Możliwości leczenia [895, 917]

Leczenie HF jak w HFrEF (zob. rozdz. 5 i 6)

Mutacje genów LMNA, RBM20, PLN i FLN. Wyższe ryzyko nagłego zgonu sercowego: należy rozważyć wczesną implantację ICD w prewencji pierwotnej (w zależności od szczegółowych czynników ryzyka) [920].

Mutacja genu TTN. Większa częstość odwrotnej przebudowy LV (nawet u 70% osób), ale większe ryzyko tachyarytmii przedsionkowych i komorowych.

Borelioza (*Borrelia*). Leczenie doksylicyną.

Choroba Chagasa (*Trypanosoma cruzi*). Swoiste leczenie zgodnie z obecnymi zaleceniami [921, 922].

Choroby autoimmunologiczne/zapalne. Rozważyć leczenie immunosupresyjne w olbrzymiokomórkowym zapaleniu mięśnia sercowego, eozynofilowym zapaleniu mięśnia sercowego, sarkoidozie i zapaleniu naczyń, a także u starannie wybranych pacjentów z nasilonym zapaleniem serca o nieznanej etiologii na podstawie wielodyscyplinarnej konsultacji (z udziałem specjalistów kardiologii i immunologii).

^aTa lista genów nie jest wyczerpująca i będzie się z czasem zmieniać w miarę rozwoju wiedzy na temat ich patogenności. Należy skontaktować się z pracownią genetyczną w celu ustalenia badanego zestawu genów; ^bczynniki ryzyka u pacjentów z potwierdzoną mutacją genu LMNA: NSVT podczas ambulatoryjnego monitorowania EKG, LVEF <45% w momencie początkowej oceny, płeć męska oraz mutacje inne niż zmiany sensu (insercje, delecje, mutacje powodujące przedwczesny koniec translacji oraz mutacje wpływające na *splicing*)

Skróty: BAG3, atanogen typu 3 związany z białkami Bcl2; CAD, choroba wieńcowa; CMR, rezonans magnetyczny serca; CMV, wirus cytomegalii; DCM, kardiomiopatia rozstrzeniowa; DNA, kwas deoksyrybonukleinowy; EKG, elektrokardiogram; FLN, filamina; HF, niewydolność serca; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; HHV, ludzki wirus opryszczki; HIV, ludzki wirus niedoboru odporności; HLA-DR, izotyp DR układu ludzkich antygenów leukocyтарnych; HNDC, kardiomiopatia z hipokinezą bez rozstrzeni; ICD, wszczepialny kardiowerter-defibrylator; LMNA, lamina A/C; LV, lewa komora; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MHC, łańcuch ciężki miozyny; MYPC, białko wiążące miozynę typu C; mRNA, matrycowy kwas rybonukleinowy; NSVT, nieutralony częstoskurcz komorowy; PCR, reakcja łańcuchowa polimerazy; PLN, fosfolamban; RBM20, motyw 20 wiążący kwasy rybonukleinowe; RNA, kwas rybonukleinowy; rtPCR, reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją; SARS-CoV-2, drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego; SLE, toczeń rumieniowaty układowy; TNNT, troponina T; TTN, titina

miokardialną można rozważyć również w HCM, jeżeli nie stwierdzono przyczyn genetycznych lub nabytych. Należy ocenić ryzyko i korzyści związane z EBM, a wykonywanie tego badania powinno być ograniczone do szczególnych sytuacji, w których jego wynik może wpłynąć na leczenie.

14.2.2. Leczenie

Obecna farmakoterapia HF w DCM, HCM lub kardiomiopatii arytmogennej nie różni się od ogólnego postępowania w HF, z wyjątkiem szczególnych aspektów przedstawionych w tabelach 27–29. We wstępnym randomizowanym

badaniu TRED-HF oceniano możliwość przerwania leczenia farmakologicznego u tych pacjentów z DCM o etiologii innej niż niedokrwienność, u których nastąpiła częściowa lub całkowita normalizacja LVEF (>40%). U 44% pacjentów zaobserwowano jednak nawrót DCM w ciągu 6 miesięcy, a nawet u tych pacjentów, u których nie doszło do nawrotu, stwierdzono szybką przebudowę LV z wczesnymi zmianami tkankowymi i czynnościowymi [271, 908].

W podwójnie zaślepionej, kontrolowanej placebo próbie klinicznej z randomizacją III fazy (badanie EXPLO-RER-HCM) leczenie mawakamtenem wpłynęło korzystnie

Tabela 28. Kardiomiopatia przerostowa: specyficzne aspekty diagnostyki i leczenia**Definicja [895, 896, 923]**

Grubość ściany >14 mm w jednym lub więcej segmentów mięśnia sercowego LV, której nie można dostatecznie wytłumaczyć nieprawidłowym obciążeniem następczym (lub wstępnym).

Za obecnością HCM przemawiają dodatkowo: LVOTO \geq 30 mm Hg w spoczynku lub w trakcie wysiłku, asymetryczny przerost lub zwiększone LGE w postaci śródściennych ognisk w najbardziej przerośniętym segmencie.

HCM można uznać za rodzinną, jeżeli występuje u dwóch lub więcej krewnych pierwszego lub drugiego stopnia, lub jeżeli u krewnego pierwszego stopnia stwierdzono HCM w badaniu autopsyjnym oraz wystąpił nagły zgon w wieku <50 lat.

Rozpoznanie różnicowe

HCM może być trudna do odróżnienia od fizjologicznego przerostu wywołanego przez intensywny trening sportowy, a także przerostu w przebiegu ciężkiego nadciśnienia tętniczego lub stenozy aortalnej, w tym izolowanego przerostu przegrody. Należy rozważyć genetycznie uwarunkowaną HCM, jeżeli nasilenie przerostu LV jest nieproporcjonalnie duże w stosunku do nabytego czynnika wywołującego przerost.

Należy rozważyć amyloidozę jako przyczynę, kiedy stwierdza się zwiększoną grubość przegrody międzyprzedsionkowej, zastawek przedsionkowo-komorowych i/lub wolnej ściany RV (zob. rozdz. 14.6).

Poradnictwo genetyczne i diagnostyka

Wskazanie. Poradnictwo genetyczne i diagnostyka muszą być oferowane wszystkim pacjentom z rozpoznaniem HCM w celu identyfikacji możliwej przyczyny genetycznej, a także wszystkim dorosłym krewnym pierwszego stopnia pacjentów z HCM i stwierdzoną mutacją wywołującą chorobę, niezależnie od ich fenotypu, w celu identyfikacji osób z danym defektem genetycznym w fazie przedklinicznej.

U krewnych pierwszego stopnia, u których występuje ta sama mutacja wywołująca chorobę co u probanta, konieczna jest ocena kliniczna, EKG i echokardiografia.

Jeżeli u probanta nie zidentyfikowano jednoznacznej mutacji wywołującej chorobę lub nie przeprowadzono badań genetycznych, u dorosłych krewnych pierwszego stopnia należy rozważyć ocenę kliniczną w połączeniu z EKG i echokardiografią, a następnie powtarzać tę ocenę co 2–5 lat lub rzadziej, jeżeli stwierdzono niejednoznaczne nieprawidłowości.

Minimalny zestaw genów* (mutacja genu białka sarkomeru nawet w 60% przypadków): TTN, LMNA, MYH7, TNNT2, troponina C, MYBPC3, RBM20, PLN, podjednostka α kanału sodowego, BAG3, alfa-aktyna mięśnia sercowego, neksylina, tropomiozyna-1, winkulina [898, 924–926].

Zastosowanie dodatkowego sekwencjonowania w celu analizy bardzo dużego panelu genów, najlepiej w połączeniu z analizą segregacji wariantów w rodzinie, można rozważyć, kiedy stwierdza się wyraźne wywiady rodzinne lub fenotyp strukturalny.

Szczególne sytuacje

Oslabienie mięśni: rozważyć mutacje mitochondrialne/sprzężone z chromosomem X, glikogenozy, mutacje FHLLI, ataksję Friedreicha.

Zaburzenia syndromiczne (dysfunkcja poznawcza, pogorszenie wzroku, opadanie powieki): rozważyć mutacje mitochondrialne/sprzężone z chromosomem X, zespół Noonan, chorobę Danona.

Plamy kawowe (*café au lait*, plamy soczewicowate): rozważyć zespół LEOPARD (*Lentiginos*,

Electrocardiographic conduction abnormalities, Ocular hypertelorism, Pulmonary stenosis, Abnormal genitalia, Retarded growth, Deafness, zespół Noonan z mnogimi plamami soczewicowatymi).

Biopsja endomiokardialna

Wskazanie. Można ją rozważyć, jeżeli początkowa ocena kliniczna sugeruje zapalenie serca lub chorobę spichrzeniową, której nie można rozpoznać innymi metodami [896] (zob. też rozdz.14.6).

Możliwości leczenia [895, 896, 923]**Postać z LVOTO**

Unikać hipowolemii (odwodnienia), leków rozszerzających tętnice i żyły (azotany i inhibitory fosfodiesterazy typu 5) oraz digoksyny.

Stosować beta-adrenolityki bez działania naczyniorozszerzającego lub werapamil, jeżeli beta-adrenolityki są nietolerowane lub nieskuteczne.

Diuretyki pętlowe lub tiazydowe w małych dawkach muszą być stosowane ostrożnie w celu zmniejszenia duszności związanej z LVOTO, ale jednocześnie uniknięcia hipowolemii.

Leczenie inwazyjne (redukcja przegrody poprzez ablację alkoholową lub resekcję chirurgiczną) wykonywane w doświadczonych ośrodkach można rozważać u pacjentów ze spoczynkowym lub wysiłkowym maksymalnym gradientem ciśnienia w LVOT \geq 50 mm Hg i objawami (III lub IV klasa według NYHA, omdlenie) utrzymującymi się pomimo optymalnego leczenia zachowawczego.

Można rozważyć nowe leki lub urządzenia, kiedy będą dostępne [909, 927].

Postać objawowa bez LVOTO

Ostrożne stosowanie diuretyków pętlowych lub tiazydowych w małych dawkach w taki sposób, aby uniknąć hipowolemii.

Werapamil/diltiazem, jeżeli LVEF >50%, a beta-adrenolityki są nietolerowane lub nieskuteczne.

Wskazanie do implantacji ICD

Na podstawie modelu ryzyka nagłego zgonu sercowego [928–930].

Rozważyć implantację ICD, jeżeli:

— wywiady rodzinne nagłego zgonu sercowego u jednego lub więcej krewnych pierwszego stopnia w wieku <40 lat lub nagłego zgonu sercowego u krewnego pierwszego stopnia z potwierdzoną HCM niezależnie od wieku;

— NSVT;

— niewyjaśnione omdlenie [931].

Choroba Fabry'ego

Enzymatyczna terapia zastępcza (niedobór alfa-galaktozydazy A) [895].

Amyloidoza. Zob. rozdz. 14.6 i ryc. 21.

*Prezentowana lista genów nie jest kompletna i będzie się z czasem zmieniać w miarę rozwoju wiedzy na temat ich patogenności. Należy skontaktować się z pracownią genetyczną w celu ustalenia badanego zestawu genów

Skróty: BAG3, *Bcl2-associated athanogene 3*; EKG, elektrokardiogram; HCM, kardiomiopatia przerostowa; ICD, wszczepialny kardiowerter-defibrylator; LGE, późne wzmocnienie po podaniu gadolinu; LMNA, lamina A/C; LV, lewa komora; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; LVOT, droga odpływu lewej komory; LVOTO, zawężanie drogi odpływu lewej komory; MYH7, łańcuch ciężki miozyny; MYBPC3, białko wiążące miozyny typu C; NSVT, nieutrwalony częstoskurcz komorowy; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; PLN, fosfolamban; RBM20, *ribonucleic acid binding motif 20*; RV, prawa komora; TNNT2, troponina T; TTN, titina

na wydolność fizyczną, zawężanie drogi odpływu LV, klasę czynnościową według NYHA oraz ogólny stan zdrowia u pacjentów z zawężającą HCM. Otwiera to możliwość swoistego leczenia w dziedzicznych kardiomiopatiach [909].

U pacjentów z DCM, HCM lub kardiomiopatią arytmogenną należy rozważyć implantację ICD (zob. rozdz. 6) [895, 910–912]. Siła wskazania jest różna w zależności od klinicznych czynników ryzyka nagłego zgonu sercowego, a większy priorytet występuje u pacjentów z istotnym LGE

Tabela 29. Kardiomiopatia arytmogenna: specyficzne aspekty diagnostyki i leczenia [912, 915, 932]**Definicja**

Dziedziczna choroba mięśnia sercowego charakteryzująca się postępującym zastępowaniem mięśnia sercowego RV przez tkankę włóknisto-tłuszczową, która może działać jako substrat komorowych zaburzeń rytmu, a także może być przyczyną niewyjaśnionego omdlenia i/lub nagłego zgonu sercowego. Do zajęcia LV i dysfunkcji skurczowej dochodzi u >30% pacjentów z AC, a więc jej fenotyp może nakładać się z DCM

Rozpoznanie [933]

Na podstawie oceny kombinacji występowania czynników genetycznych (w większości przypadków autosomalnie dominujące mutacje genów białek desmosomów), udokumentowania komorowych zaburzeń rytmu oraz wyników badań obrazowych (echokardiografia i MRI) wskazujących na dysplazję RV z zastąpieniem mięśnia sercowego przez tkankę włóknisto-mięśniową, co może, ale nie musi być potwierdzone za pomocą EMB. Swoiste nieprawidłowości w EKG mogą występować lub nie.

Poradnictwo/badania genetyczne [898, 912]

Wskazanie. Poradnictwo/badania genetyczne muszą być oferowane wszystkim pacjentom z podejrzeniem AC, a także wszystkim dorosłym krewnym pierwszego stopnia pacjentów z AC i stwierdzoną mutacją wywołującą chorobę, niezależnie od ich fenotypu, w celu identyfikacji osób z danym defektem genetycznym w fazie przedklinicznej.

Przesiewowe badania genetyczne w rodzinie mogą być również wskazane w celu stratyfikacji ryzyka zaburzeń rytmu serca.

U krewnych pierwszego stopnia, u których występuje ta sama mutacja wywołująca chorobę co u probanta, konieczna jest ocena kliniczna, EKG, echokardiografia oraz być może CMR.

Jeżeli u probanta nie zidentyfikowano jednoznacznej mutacji wywołującej chorobę lub nie przeprowadzono badań genetycznych, u dorosłych krewnych pierwszego stopnia należy rozważyć ocenę kliniczną w połączeniu z EKG i echokardiografią, a następnie powtarzać tę ocenę co 2–5 lat lub rzadziej, jeżeli stwierdzono niejednoznaczne nieprawidłowości.

Minimalny zestaw genów:

Geny białek desmosomów, głównie w przypadku izolowanego zajęcia RV: plakoglobina, DSP, PKP2, DSG2 i DSC2^a.

W przypadku częstego zajęcia LV/DCM: DSP, FLNC, SCN5A, TMEM43, FLN, LDB3, desmina, alfa-aktynina, BAG3, NKX2-5, RBM20, SCN5A, KCNQ1, KCNH2, TRPM4 lub warianty PLN.

Jeżeli niewielki przerost LV: rozważyć warianty TNNT.

Nieprawidłowości skórne, hiperkeratoza dłoni i podeszew stóp: rozważyć rzadkie recesywne mutacje prowadzące do zespołu Carvajala i choroby z Naxos. Plakoglobina (JUP).

Jeżeli w CMR stwierdza się zapalenie mięśnia sercowego razem z AC: rozważyć warianty genu DSP [934, 935].

Biopsja endomiokardialna

Powinna być rezerwowana jedynie dla wybranych przypadków po dokonaniu oceny za pomocą wszystkich badań nieinwazyjnych. Charakterystyczny obraz w biopsji przegrody międzykomorowej od strony RV obejmuje zastępowanie mięśnia sercowego przez tkankę włóknisto-tłuszczową, z obecnością lub bez zastępczego włóknienia. EMB charakteryzuje się małą czułością w rozpoznawaniu AC w przypadkach ogniskowego występowania zmian.

Możliwości leczenia

Leczenie HF jak w HFrEF (zob. rozdz. 5 i 6).

Należy unikać wyczynowego uprawiania sportu, aktywność powinna być ograniczona do aktywności czasu wolnego [936].

U pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu: jako leczenie pierwszego rzutu należy stosować beta-adrenolityki w dawkach stopniowo zwiększanych do maksymalnych tolerowanych. Można rozważyć amiodaron w połączeniu z beta-adrenolitykiem lub kiedy beta-adrenolityki są przeciwwskazane lub nietolerowane. Implantacja ICD jest wskazana u pacjentów z wywiadami zresuscytowanego nagłego zatrzymania krążenia bądź utrwalonego i/lub źle tolerowanego hemodynamicznie częstoskurczu komorowego [910–912].

U pacjentów bez komorowych zaburzeń rytmu: ICD można rozważyć (zob. rozdz. 6.1) u pacjentów z mutacją genu *LMNA* lub *FLNC* i LVEF <45% [912].

Skróty: AC, kardiomiopatia arytmogenna; BAG3, atanogen typu 3 związany z białkami Bcl2; CMR, rezonans magnetyczny serca; DCM, kardiomiopatia rozstrzeniowa; DSC2, desmogleina-2; DSG2, desmogleina-2; DSP, desmoplakina; EKG, elektrokardiogram; EMB, biopsja endomiokardialna; FLN, filamina; FLNC, filamina C; HF, niewydolność serca; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; ICD, wszczepialny kardiowerter-defibrylator; JUP, plakoglobina; KCNH2, białko typu 2 podrodziny H kanału potasowego bramkowanego potencjałem; KCNQ1, białko typu 1 podrodziny Q kanału potasowego bramkowanego potencjałem; LDB3, białko typu 3 wiążące domenę LIM; LMNA, lamina A/C; LV, lewa komora; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MRI, obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego; NKX2-5, białko z rodziny czynników transkrypcyjnych NK2 kodowane przez *locus* 5; PLN, fosfolamban; PKP2, plakofilina-2; RBM20, motywy 20 wiążący kwasy rybonukleinowe; RV, prawa komora; SCN5A, podjednostka $\alpha 5$ kanału sodowego; TMEM43, przezbłonowe białko 43; TNNT, troponina T; TRPM4, białko typu 4 podrodziny M kanału jonowego TRP

w CMR, w młodszym wieku lub z określoną postacią rodzinną/uwarunkowaną genetycznie (tab. 27–29). Modele ryzyka służące przewidywaniu korzyści z ICD zastosowano u pacjentów włączonych do badania DANISH i mogą one ułatwić ustalanie wskazań do implantacji ICD w DCM [166, 913]. Leczenie HCM i kardiomiopatii arytmogennej, w tym wskazania do implantacji ICD, omówiono szczegółowo we wcześniejszych dokumentach [895, 896, 899, 912, 914, 915].

14.3. Niescalenie mięśnia lewej komory

Niescalenie mięśnia LV jest bardzo rzadką wrodzoną kardiomiopatią charakteryzującą się zwiększoną liczbą i wyrazistością beleczek w warstwie endomiokardialnej. W większości przypadków, również wtedy, kiedy stan ten jest spowodowany mutacjami genu *MYH7* lub *MYBPC3*, niescalenie mięśnia LV jest dziedziczone w sposób autosomalny dominujący [644, 937, 938]. Obserwuje się

wyraźne nakładanie w rodzinach z fenotypem DCM lub HCM. Dość często osoby z cechami niescalenia mięśnia LV identyfikuje się w rodzinach, w których u innych członków rodziny dotkniętych chorobą występuje typowa HCM lub DCM. Niescalenie mięśnia LV nie jest więc traktowane jako oddzielna jednostka chorobowa, ale jako oddzielna rzadka manifestacja genetycznej skłonności do rozwoju HCM lub DCM [939].

14.4. Choroba przedsionków**14.4.1. Definicja**

Chorobę przedsionków, określaną również mianem niewydolności lub miopatii przedsionków, można zdefiniować jako zespół subklinicznych zmian strukturalnych, elektrofizjologicznych i czynnościowych, które wpływają na przedsionki i mogą wywoływać konsekwencje kliniczne [606, 940, 941]. Postuluje się, że choroba przed-

sionków wiąże patofizjologię HF, szczególnie HFpEF, z AF, ponieważ stany te często współistnieją, są ze sobą ściśle powiązane i mają wspólne czynniki ryzyka [606, 685, 942, 943].

14.4.2. Rozpoznanie

Wielkość i czynność przedsionków można oceniać wieloma metodami, w tym za pomocą echokardiografii dwu- i trójwymiarowej, obrazowania odkształceń mięśnia sercowego, tomografii komputerowej i CMR [944]. Za pomocą biomarkerów sercowych, w tym oznaczeń troponin sercowych metodami o dużej czułości oraz oznaczeń peptydów natriuretycznych, można oceniać patofizjologiczne aspekty choroby przedsionków [945–947]. Zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych w AF również może być wskaźnikiem choroby przedsionków leżącej u podłoża arytmii [942, 948]. Wciąż nie dokonano jednak wszechstronnego scharakteryzowania choroby przedsionków, obejmującego ocenę kliniczną, obrazowanie oraz cechy biochemiczne i molekularne.

Tabela 30. Potencjalne czynniki etiologiczne wywołujące ostre zapalenie mięśnia sercowego [917]

Czynniki zakaźne	
Wirusy	Parwovirus B19, ludzki wirus opryszczki typu 6, wirus Epsteina-Barr, enterowirusy, (wirusy Coxsackie, adenowirusy), CMV, HIV, SARS-CoV-2
Inne	<i>Borrelia</i> , <i>Coxiella burnetii</i> (gorączka Q)
Choroby układuwe	
Autoimmunologiczne i inne	Sarkoidoza, olbrzymiokomórkowe zapalenie mięśnia sercowego, eozynoflowe zapalenie mięśnia sercowego, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie naczyń z przeciwciałami ANCA, reumatoidalne zapalenie stawów, inne choroby autoimmunologiczne
Czynniki toksyczne	
Leki	Inhibitory punktów kontrolnych, antracykliny, klozapina, leki adrenergiczne, 5-fluorouracyl
Inne substancje	Alkohol, amfetamina, kokaina

Skróty: ANCA, przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów; CMV, wirus cytomegalii; HIV, ludzki wirus niedoboru odporności; SARS-CoV-2, drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego

14.4.3. Postępowanie

Choroba przedsionków jest nowym celem terapeutycznym w prewencji AF, incydentów zakrzepowo-zatorowych w krążeniu systemowym oraz być może HFpEF [949]. Ponieważ wydaje się, że choroba przedsionków jest następstwem interakcji między wspólnymi czynnikami ryzyka i chorobami współistniejącymi sprzyjającymi zarówno AF, jak i HF, zasadnicze znaczenie w jej rozwoju mogą mieć takie czynniki, jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, otyłość, palenie tytoniu oraz brak aktywności fizycznej [7, 950]. Ważną rolę w przeciwdziałaniu progresji choroby przedsionków może również odgrywać skuteczne leczenie HF i AF (zob. rozdz. 12.1.1), a także niedomykalności mitralnej (zob. rozdz. 12.3.3).

14.5. Zapalenie mięśnia sercowego

14.5.1. Epidemiologia i rozpoznanie

Zapadalność na zapalenie mięśnia sercowego na całym świecie ocenia się na 1,5 miliona przypadków rocznie [951]. Udział zapalenia mięśnia sercowego jako przyczyny HF różni się w zależności od wieku i regionu od mniej więcej 0,5% do 4,0% [918, 952]. Przewlekłe zapalenie potwierdzone w EMB można stwierdzić u 9%–30% dorosłych pacjentów z DCM [918, 953]. Najczęstsze potencjalne czynniki etiologiczne wywołujące ostre zapalenie mięśnia sercowego w Europie wymieniono w tabeli 30.

Obraz kliniczny ostrego zapalenia mięśnia sercowego może być bardzo różny, od mało nasilonych objawów do wstrząsu kardiogenego. Diagnostykę w przypadku podejrzenia ostrego zapalenia mięśnia sercowego u pacjentów z HF przedstawiono w tabeli 31 i na rycinie 20. Szczegółowe informacje dotyczące EMB i CMR przedstawiono w tabelach 32 i 33.

14.5.2. Leczenie

U pacjentów z ostrym zapaleniem mięśnia sercowego i HF przydatna może być hospitalizacja przez co najmniej 48 godzin, zwłaszcza jeżeli stężenie troponiny jest zwiększone, a w ramach początkowego obrazu klinicznego stwierdza się dysfunkcję serca i/lub zaburzenia rytmu.

Pomimo braku dowodów odnoszących się swoiście do ostrego zapalenia mięśnia sercowego zaleca się leczenie jak w HFrEF, jeżeli występuje dysfunkcja skurczowa LV. Immunosupresja jest wskazana tylko w wybranych przypadkach ostrego zapalenia mięśnia sercowego (tab. 34). Kiedy stężenie biomarkerów sercowych ulegnie zmniejszeniu, nie stwierdza się już zaburzeń rytmu serca, a dysfunkcja skurczowa serca jest ustabilizowana, standardowe leczenie HF należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy (zob. też ryc. 20).

Immunosupresję można rozważać w leczeniu pacjentów z przewlekłym zapaleniem serca w EMB, u których nie stwierdza się cech aktywnego zakażenia wirusowego [918, 919]. Takie leczenie wiązało się z poprawą czynności serca w małych badaniach oraz z lepszym rokowaniem w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym [953, 963, 964]. Potrzebne są prospektywne próby kliniczne z zastosowaniem starych lub nowszych leków immunosupresyjnych/immunomodulujących. Obecnie trwa próba kliniczna kontrolowana placebo, w której ocenia się wpływ immunoabsorpcji z użyciem immunoglobulin podawanych dożylnie na czynność LV, a także badane są inne metody leczenia [919].

14.6. Amyloidoz

14.6.1. Epidemiologia i rozpoznanie

Amyloidoz serca, inaczej kardiomiopatia amyloidowa, jest wciąż niedostatecznie często rozpoznawaną przyczyną HF [895, 965, 966]. Dwoma najczęstszymi postaciami

Tabela 31. Diagnostyka w przypadku podejrzenia ostrego zapalenia mięśnia sercowego

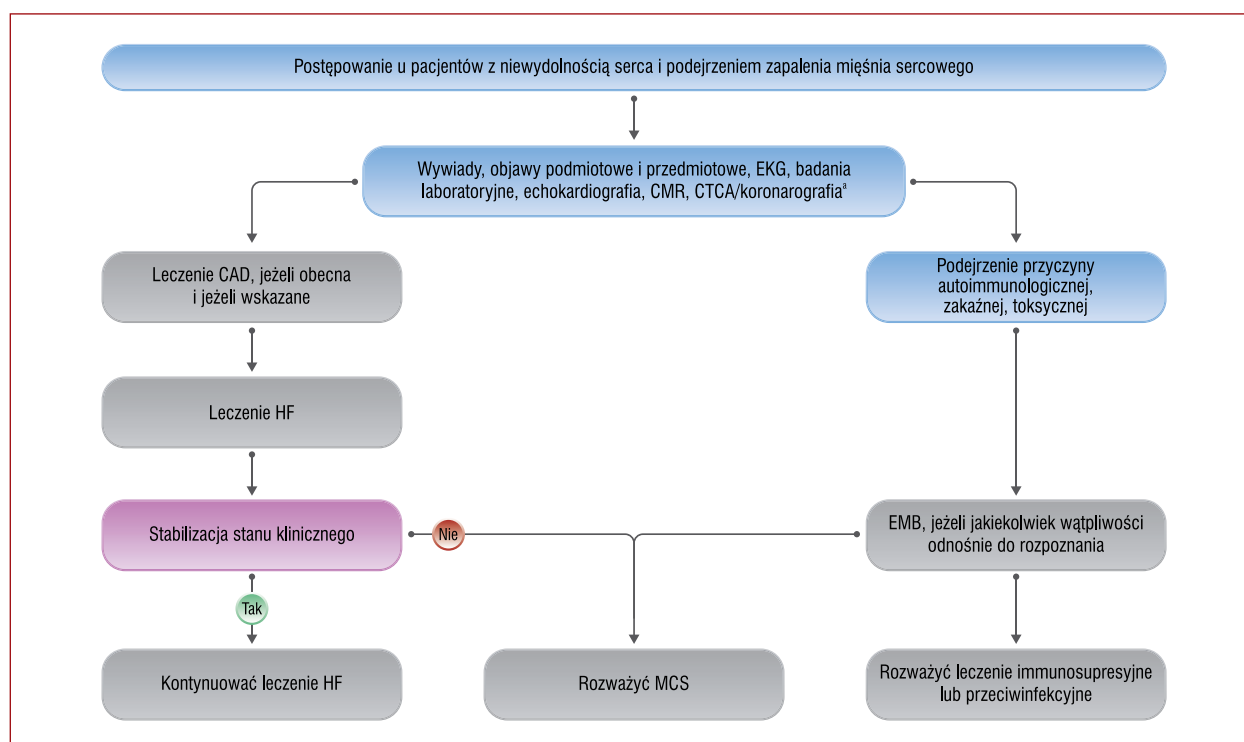
Definicja podejrzenia ostrego zapalenia mięśnia sercowego		Czułość	Swoistość
Obraz kliniczny + dodatni wynik ≥ 1 obowiązkowego testu diagnostycznego (preferowany CMR) w połączeniu z niewystępowaniem istotnej choroby wieńcowej, wady zastawkowej lub wrodzonej wady serca ani innych przyczyn			
Obraz kliniczny			
Ostry ból w klatce piersiowej (<i>de novo</i>), duszność, objawy lewokomorowej i/lub prawokomorowej HF oraz/lub niewyjaśnione zaburzenia rytmu serca lub zresuscytowane nagłe zatrzymanie krążenia		Mała	Mała
Obowiązkowe testy diagnostyczne			
EKG	Nowe i dynamiczne zmiany ST-T, w tym obraz pseudozawału z uniesieniem odcinka ST, przedsionkowe lub komorowe zaburzenia rytmu, bloki przedsionkowo-komorowe, nieprawidłowości zespołu QRS	Duża	Mała
Badania laboratoryjne	Zwiększone stężenie troponiny z dynamicznymi zmianami odpowiadającymi martwicy mięśnia sercowego Standardowe badania, w tym rozmaz krwinek białych w celu wykluczenia eozynofilii [919, 954]	Pośrednia	Mała
Echokardiografia	Nowe nieprawidłowości strukturalne lub czynnościowe, odcinkowe zaburzenia czynności skurczowej lub globalna dysfunkcja komory bez rozstrzeni, ale na ogół niewielką, zwiększona grubość ścian z powodu obrzęku mięśnia sercowego, płyn w worku osierdziowym, skrzepliny wewnątrzsercowe — niewyjaśnione innymi stanami (np. CAD, ACS lub wada zastawkowa)	Duża	Mała
CMR	Obrzęk, zapalenie i włóknienie — wykrywanie, ocena ilościowa i umiejscowienie na podstawie mapowania T1- i T2-zależnego oraz oceny objętości pozakomórkowej i LGE (zob. tab. 33) [955, 956]	Duża	Pośrednia
Dodatkowe testy diagnostyczne			
Koronarografia lub CTCA	Pozwala wykluczyć istotną CAD lub ACS w przypadku klinicznego podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego	Duża	Duża
Biopsja endomiokardialna	W celu ustalenia rozpoznania i wskazań do swoistego leczenia (zob. tab. 32)	Pośrednia	Duża
PET serca	Może być przydatna u pacjentów, u których nie można wykonać CMR, lub z podejrzeniem układowej choroby autoimmunologicznej bądź sarkoidozy serca [919, 957]	Mała	Mała
Dodatkowe badania laboratoryjne	Enzymy mięśni szkieletowych, badania czynności wątroby i nerek, peptydy natriuretyczne, badania czynności tarczycy, gospodarka żelazowa, wskaźniki układowych chorób autoimmunologicznych	Mała	Mała
	Stężenie CRP zwiększone u 80%–90% pacjentów [919, 954]	Pośrednia	Mała
	PCR w kierunku częstych wirusów kardiotropowych. Może wykryć systemowe zakażenie, ale nie dowodzi zakażenia serca i nie może zastąpić oceny genomu wirusa w próbkach z EMB [917] Krążące przeciwciała klasy IgG przeciwko wirusom kardiotropowym są częste u osób bez wirusowego zapalenia mięśnia sercowego. Bardzo ograniczona przydatność diagnostyczna [917, 918] Swoiste badania w kierunku SARS-CoV-2, <i>Borrelia</i> , HIV lub CMV w przypadku podejrzenia klinicznego	Mała	Mała

Skróty: ACS, ostry zespół wieńcowy; CAD, choroba wieńcowa; CMR, rezonans magnetyczny serca; CMV, wirus cytomegalii; CRP, białko C-reaktywne; CTCA, angiogramografia komputerowa tętnic wieńcowych; EKG, elektrokardiogram; EMB, biopsja endomiokardialna; HF, niewydolność serca; HIV, ludzki wirus niedoboru odporności; IgG, immunoglobulina G; LGE, późne wzmocnienie po podaniu gadolinu; PCR, reakcja łańcuchowa polimerazy; PET, pozytonowa tomografia emisyjna; SARS-CoV-2, drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego

amyloidozy serca są amyloidoza łańcuchów lekkich immunoglobulin (AL-CA, *amyloid light-chain CA*) i amyloidoza transtyretynowa (TTR-CA, *transthyretin CA*). Amyloidoza transtyretynowa obejmuje typ dziki (>90% przypadków) oraz typ rodzinny (<10% przypadków). Szacuje się, że transtyretynowa amyloidoza serca typu dzikiego (wtTTR-CA, *wild-type transthyretin CA*) może występować u 6%–16% wszystkich pacjentów w wieku powyżej 65 lat z niewyjaśnionym LVH lub HFpEF w momencie hospitalizacji lub z ciężką stenozą aortalną poddawanych wymianie zastawki aortalnej [967–972].

Rozpoznanie i leczenie amyloidozy serca omówiono w niedawno opublikowanym stanowisku ekspertów [973]. Ważnymi kryteriami wskazującymi na podejrzenie amyloidozy serca są wiek >65 lat i HF z grubością ściany LV >12 mm w badaniu echokardiograficznym [973]. Kryteria pozwalające podejrzewać amyloidozę serca i potwierdzające to rozpoznanie przedstawiono w tabeli 35, tabeli

uzupełniającej 25 oraz na rycinie 21 [973, 974]. W celu rozpoznania AL-CA u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań hematologicznych wymagane są badania obrazowe serca i EMB lub biopsja pozaserkowa (ryc. 21). Swoistość i dodatnia wartość predykcyjna rozpoznawania TTR-CA za pomocą scyntygrafii metodą planarną lub SPECT z użyciem pirofosforanu znakowanego technetem-99m ($^{99m}\text{Tc-PYP}$, *technetium-labelled pyrophosphate*), kwasu 3,3-difosfano-1,2-propanodikarboksylowego (DPD) lub difosfonianu hydroksymetyleny (HMDP) sięga 100% [975]. Dla porównania, czułość i swoistość CMR wynoszą odpowiednio 85% i 92% [966, 976]. Za pomocą badań genetycznych należy wykluczyć postać dziedziczną. Biopsja endomiokardialna jest referencyjną metodą rozpoznawania TTR-CA z prawie 100-procentową czułością i swoistością, jeżeli próbki pobierze się z wielu (>4) miejsc i zbada na obecność złożeń amyloidu za pomocą barwienia czerwieńią Kongo [966]. Biopsja nie jest jednak potrzebna w przypadku stwierdzenia



Rycina 20. Postępowanie u pacjentów z niewydolnością serca i ostrym zapaleniem mięśnia sercowego

^aW celu wykluczenia CAD/ostrego zespołu wieńcowego

Skróty: CAD, choroba wieńcowa; CMR, rezonans magnetyczny serca; CTCA, angiogramy komputerowe tętnic wieńcowych; EKG, elektrokardiogram; EMB, biopsja endomiokardialna; HF, niewydolność serca; MCS, mechaniczne wspomaganie krążenia

nia wychwyty stopnia 2.–3. w scyntygrafii metodą SPECT (ryc. 21) [973].

14.6.2. Leczenie amyloidozy i niewydolności serca

Zasadnicze znaczenie w leczeniu ma utrzymywanie normowolemii, ale jest to trudne ze względu na znacznie zmniejszoną pojemność komór [977]. Jeżeli występują objawy HF, można podać diuretyk pętlowy, być może w połączeniu z MRA, ale hipotensja ortostatyczna może spowodować nietolerancję. Beta-adrenolityki, naparstnica, ACEI, ARB i ARNI mogą nie być dobrze tolerowane z powodu hipotensji, a ich rola w leczeniu amyloidozy serca jest nieustalona. Często trzeba rozważyć odstawienie tych leków z powodu hipotensji i/lub bradykardii [973, 974]. Antagonistów wapnia należy unikać, ponieważ mogą one wywoływać ciężką hipotensję i męczliwość, a także tworzyć kompleksy z amyloidem [966].

Nacieczenie ścian przedsionków przez amyloid prowadzi do miopatii przedsionków i rozkojarzenia elektromechanicznego z dużym ryzykiem zatorowym. U pacjentów z amyloidozą serca i AF w wywiadach należy stosować leczenie przeciwkrzepliwie. Dotychczas nie ma natomiast dowodów przemawiających za leczeniem przeciwkrzepliwym u pacjentów z rytmem zatokowym [7, 978]. Preferowanym lekiem antyarytmicznym jest amiodaron [973].

Leczenie AL-CA opiera się na leczeniu podstawowego problemu hematologicznego za pomocą chemioterapii

lub autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

Podstawą leczenia TTR-CA jest stabilizacja transtyretyny i zmniejszenie jej wytwarzania. Przeszczepienie wątroby i/lub serca można rozważyć tylko w schyłkowym stadium rodzinnej TTR-CA. Tafamidis spowodował zmniejszenie częstości zgonów z wszystkich przyczyn i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w postaci dziedzicznej TTR-CA i wtTTR-CA, potwierdzonej lub niepotwierdzonej za pomocą biopsji serca, głównie wśród pacjentów w I–II klasie według NYHA na początku obserwacji. Poprawa czynnościowa nastąpiła w ciągu 6 miesięcy, natomiast zmniejszenie umieralności wymagało prawie 2 lat leczenia [979, 980]. Dożylnie podawanie patisiranu, cząsteczki małego interferującego RNA, lub podskórne podawanie inotersenu, oligonukleotydu antysensownego przeciwko transtyretynie, można rozważyć u pacjentów z dziedziczną TTR-CA z polineuropatią (ryc. 21) [981, 982]. W wtTTR-CA można rozważyć stosowanie diflunisalu (poza wskazaniami rejestracyjnymi) w połączeniu z inhibitorem pompy protonowej [983].

14.7. Kardiomiopatia z przeładowania żelazem

Przeładowanie żelazem wynika z uwarunkowanego genetycznie zwiększonego wchłaniania żelaza w jelicie, do którego dochodzi w rodzinnej hemochromatozie (pierwotne przeładowanie żelazem), lub wielokrotnych przetoczeń

Tabela 32. Biopsja endomiokardialna u pacjentów z podejrzeniem zapalenia mięśnia sercowego

<p>Wskazanie (zob. też rozdz. 4.3) Postępująca lub utrzymująca się ciężka dysfunkcja serca i/lub zagrażające życiu komorowe zaburzenia rytmu, i/lub blok AV II stopnia typu Mobitz 2 lub wyższy z brakiem oczekiwanej odpowiedzi na zwykle leczenie zachowawcze w krótkoterminowej obserwacji (<1–2 tygodnie). Celem jest określenie etiologii i wskazań do swoistego leczenia (np. olbrzymiokomórkowe zapalenie mięśnia sercowego, eozynoflowe zapalenie mięśnia sercowego, sarkoidoza serca, układowe choroby zapalne) [97, 98, 917, 918, 958].</p> <p>Liczba próbek i miejsca ich pobrania Co najmniej 5, ale w miarę możliwości co najmniej 7 próbek, 3 na badanie histopatologiczne, 2 na badania w kierunku zakażeń (DNA, PCR) oraz 2 na badania w kierunku wirusów RNA/replikacji wirusa. Lewa i/lub prawa komora. Można rozważyć biopsję celowaną na podstawie danych uzyskanych z CMR lub PET [919].</p> <p>Etiologia Ilościowa analiza genomu wirusów metodą rtPCR — częste wirusy kardiotropowe (parwowirus B19, HHV4, HHV6, enterowirusy, adenowirusy i wirusy Coxsackie). Można oznaczać mRNA wirusów w celu oceny aktywnej replikacji wirusa, ale badanie to ma małą czułość. Jeżeli jest to wskazane, badania w kierunku CMV, HIV, <i>Borrelia</i>, <i>Coxiella burnetii</i> (gorączka Q) i SARS-CoV-2.</p> <p>Rozpoznanie zapalenia Badanie immunohistochemiczne z barwieniem z użyciem przeciwciał przeciwko CD3, CD4, CD8 lub CD45 na obecność limfocytów, przeciwko CD68 na obecność makrofagów oraz przeciwciał przeciwko HLA-DR [907, 917, 918, 959].</p> <p>Implikacje terapeutyczne Leczenie immunosupresyjne może być wskazane na podstawie wyników, jak w olbrzymiokomórkowym lub eozynoflowym zapaleniu mięśnia sercowego, oraz być także w sarkoidozie, zapaleniu naczyń lub u wybranych pacjentów z nasilonym zapaleniem serca o nieznanej etiologii na podstawie wielodyscyplinarnej konsultacji [98, 917–919, 954]. Antybiotyki: <i>Borrelia</i> (borelioza) Leczenie przeciwwirusowe: HIV, CMV, HHV6 w zależności od oceny ładunku i replikacji wirusa (mRNA)</p>

Skróty: AV, przedsionkowo-komorowy; CMR, rezonans magnetyczny serca; CMV, wirus cytomegalii; DNA, kwas deoksyrybonukleinowy; EMB, biopsja endomiokardialna; HHV, ludzki wirus opryszczki; HIV, ludzki wirus niedoboru odporności; HLA-DR, izotyp DR układu ludzkich antygenów leukocytarnych; mRNA, matrycowy kwas rybonukleinowy; PCR, reakcja łańcuchowa polimerazy; PET, pozytonowa tomografia emisyjna; RNA, kwas rybonukleinowy; rtPCR, reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją; SARS-CoV-2, drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego

Tabela 33. Rezonans magnetyczny serca u pacjentów z podejrzeniem zapalenia mięśnia sercowego [955, 956]

<p>Wskazanie Wskazany na początku obserwacji u wszystkich pacjentów z sugestywnymi wywiadami + obrazem EKG, zwiększonym stężeniem troponiny lub nieprawidłowościami w badaniu echokardiograficznym oraz wykluczoną lub mało prawdopodobną istotną CAD Zalecany w trakcie dalszej obserwacji u pacjentów z utrzymującą się dysfunkcją w badaniu echokardiograficznym, zaburzeniami rytmu serca lub nieprawidłowościami w EKG^a.</p> <p>Główne obserwacje Na początku obserwacji: sekwencje T1-zależne (zapalenie, uszkodzenie) i T2-zależne (obrzęk), objętość pozakomórkowa i LGE w ciągu 2 tygodni od początku objawów [956, 960]. W trakcie dalszej obserwacji: LGE w celu oceny stopnia bliznowacenia, sekwencje T1- i T2-zależne w celu wykrycia utrzymującego zapalenia^a.</p> <p>Znaczenie diagnostyczne Co najmniej jedno kryterium na obrazach T2-zależnych (globalne lub regionalne wydłużenie czasu relaksacji T2 mięśnia sercowego lub zwiększona intensywność sygnału na obrazach T2-zależnych) oraz co najmniej jedno kryterium na obrazach T1-zależnych (wydłużenie czasu T1 mięśnia sercowego, zwiększenie objętości pozakomórkowej lub LGE) w ostrej fazie. Tylko jeden wskaźnik (tj. w obrazowaniu T2-zależnym lub T1-zależnym) wciąż może przemawiać za rozpoznaniem ostrego zapalenia w mięśniu sercowym w odpowiedniej sytuacji klinicznej, ale z mniejszą swoistością w ostrej fazie. Negatywny wynik obrazowania T1-/T2-zależnego nie wyklucza wciąż trwającego procesu zapalnego w fazie przewlekłej^a.</p>

^aPotrzeba co najmniej 3 miesiące, aby ustąpiły objawy obrzęku w CMR (wtórne do zapalenia w ostrej fazie/na początku obserwacji). Po 6 miesiącach objawy obrzęku na obrazach T1- i T2-zależnych powinny zniknąć, jeżeli zapalenie całkowicie ustąpiło, natomiast brak obrzęku na obrazach T1- i T2-zależnych nie wyklucza przewlekłego zapalenia o małej intensywności

Skróty: CAD, choroba wieńcowa; CMR, rezonans magnetyczny serca; EKG, elektrokardiogram; LGE, późne wzmocnienie po podaniu gadoliny

Tabela 34. Leczenie i dalsza obserwacja pacjentów z ostrym zapaleniem mięśnia sercowego

<p>Leczenie HF należy rozpocząć, jeżeli w momencie wystąpienia objawów klinicznych występuje dysfunkcja skurczowa LV, i kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy po całkowitej normalizacji czynności (EF >50%) [918, 919].</p> <p>Leczenie immunosupresyjne przez co najmniej 6–12 miesięcy jest wymagane w ostrym zapaleniu mięśnia sercowego z klinicznymi lub biopsyjnymi (EMB) cechami choroby autoimmunologicznej, w tym olbrzymiokomórkowego zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia naczyń lub sarkoidozy [98, 917–919, 953, 954, 961].</p> <p>Leczenie immunosupresyjne nie jest rutynowo zalecane w ostrym zapaleniu mięśnia sercowego bez klinicznych lub biopsyjnych (EMB) cech choroby autoimmunologicznej [917]. Początkowe empiryczne dożylnie podanie kortykosteroidów można brać pod uwagę w przypadkach dużego podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego zależnego od mechanizmów immunologicznych, zwłaszcza jeżeli jest ono powikłane ostrą HF, złośliwymi zaburzeniami rytmu i/lub wysokiego stopnia blokiem AV [954, 962].</p> <p>Należy unikać intensywnej aktywności sportowej, dopóki obecne są objawy, zwiększone stężenie markerów uszkodzenia mięśnia sercowego lub nieprawidłowości w EKG/badaniach obrazowych, a także przez co najmniej 6 miesięcy po całkowitej normalizacji tych nieprawidłowości [936].</p> <p>Konieczna jest coroczna kontrola przez co najmniej 4 lata, obejmująca EKG i badanie echokardiograficzne, ponieważ ostre zapalenie mięśnia sercowego może prowadzić do DCM na nawet 20% przypadków.</p>

Skróty: AV, przedsionkowo-komorowy; DCM, kardiomiopatia rozstrzeniowa; EF, frakcja wyrzutowa; EKG, elektrokardiogram; EMB, biopsja endomiokardialna; HF, niewydolność serca; LV, lewa komora

Tabela 35. Cechy i objawy sugerujące najczęstsze postaci amyloidozy serca

Typ	Cecha/objaw sugerujący	TTR-CA	AL-CA
Choroba pozaser-cowa	Polineuropatia	×	×
	Dysautonomia	×	×
	Łatwe tworzenie się wybroczyn w skórze		×
	Powiększenie języka		×
	Głuchota	×	
	Obustronny zespół cieśni nadgarstka	×	
	Zerwanie ścięgna mięśnia dwugłowego	×	
	Zwężenie kanału kręgowego w odcinku lędźwiowym	×	
	Złogi w ciele szklistym	×	
	Wywiad rodzinny	×	
	Niewydolność nerek		×
Białkomocz		×	
Zajęcie serca	Objawy kliniczne		
	Hipotensja lub normotensja u osób z nadciśnieniem w wywiadach	×	×
	EKG		
	Obraz pseudozawału	×	×
	Mała/zmniejszona amplituda QRS w stosunku do grubości ścian LV	×	×
	Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego	×	×
	Badania laboratoryjne		
	Nieproporcjonalnie zwiększone stężenie NT-proBNP w stosunku do nasilenia HF	×	×
	Utrzymujące się zwiększone stężenie troponiny	×	×
	Echokardiografia		
	Ziarnista struktura mięśnia sercowego	×	×
	Przerost ściany prawej komory	×	×
	Zwiększona grubość zastawek przedsionkowo-komorowych	×	×
	Płyn w worku osierdziowym	×	×
	Zmniejszone odkształcenie podłużne z oszczędzeniem koniuszka (<i>apical sparing</i>)	×	×
	CMR		
	LGE w warstwie podwiersdziejowej	×	×
Wydłużone natywne czasy T1	×	×	
Zwiększona objętość pozakomórkowa	×	×	
Nieprawidłowa kinetyka gadolinu	×	×	

^aDziedziczna amyloidoza transtyretynowa

Zmodyfikowano na podstawie [973]

Skróty: AL-CA, amyloidoza łańcuchów lekkich immunoglobulin; CMR, rezonans magnetyczny serca; EKG, elektrokardiogram; HF, niewydolność serca; LGE, późne wzmocnienie po podaniu gadolinu; LV, lewa komora; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; TTR-CA, amyloidoza transtyretynowa

krwi wymaganych w leczeniu chorób hematologicznych, takich jak beta-talasemia (wtórne przeładowanie żelazem) [984]. W stanie przeładowania żelazem następuje wysycenie zdolności wiązania żelaza przez transferynę i żelazo niezwiązane z transferyną wnika do kardiomiocytów przez kanały wapniowe typu L, wywołując oksydacyjne uszkodzenie mięśnia sercowego [985]. Dalsze powikłania wywołane przez żelazo, takie jak uszkodzenie wątroby i nieprawidłowości endokrynologiczne, dodatkowo przyczyniają się do pogorszenia czynności serca [986, 987]. Ostatecznym efektem jest rozwój kardiomiopatii z prze-

ładowania żelazem (IOCM, *iron overload cardiomyopathy*), która może mieć fenotyp restrykcyjny lub rozstrzeniowy, przy czym ten pierwszy może ewoluować w ten drugi w miarę postępu choroby. Odkładanie się żelaza w mięśniu sercowym można dokładnie oceniać za pomocą techniki obrazowania T2*-zależnego w CMR. Wartości T2* korelują z czynnością skurczową LV i RV i pozwalają przewidywać rozwój HF lub zaburzeń rytmu w następstwie przeładowania żelazem [984]. Rozwojowi IOCM można skutecznie zapobiegać za pomocą środków chelatujących żelazo, takich jak deferoksamina, deferipron i deferasiroks, natomiast rozwiniętą IOCM można całkowicie odwrócić, stosując intensywne skojarzone leczenie chelatujące żelazo [985].

Zalecenia dotyczące leczenia transtyretynowej amyloidozy serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Tafamidis jest zalecany u pacjentów z kardiomiopatią spowodowaną dziedziczną amyloidozą transtyretynową potwierdzoną w badaniach genetycznych oraz objawami w I lub II klasie według NYHA w celu zmniejszenia objawów, częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz umieralności [979]	I	B
Tafamidis jest zalecany u pacjentów z wtTTR-CA i objawami w I lub II klasie według NYHA w celu zmniejszenia objawów, częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz umieralności [979]	I	B

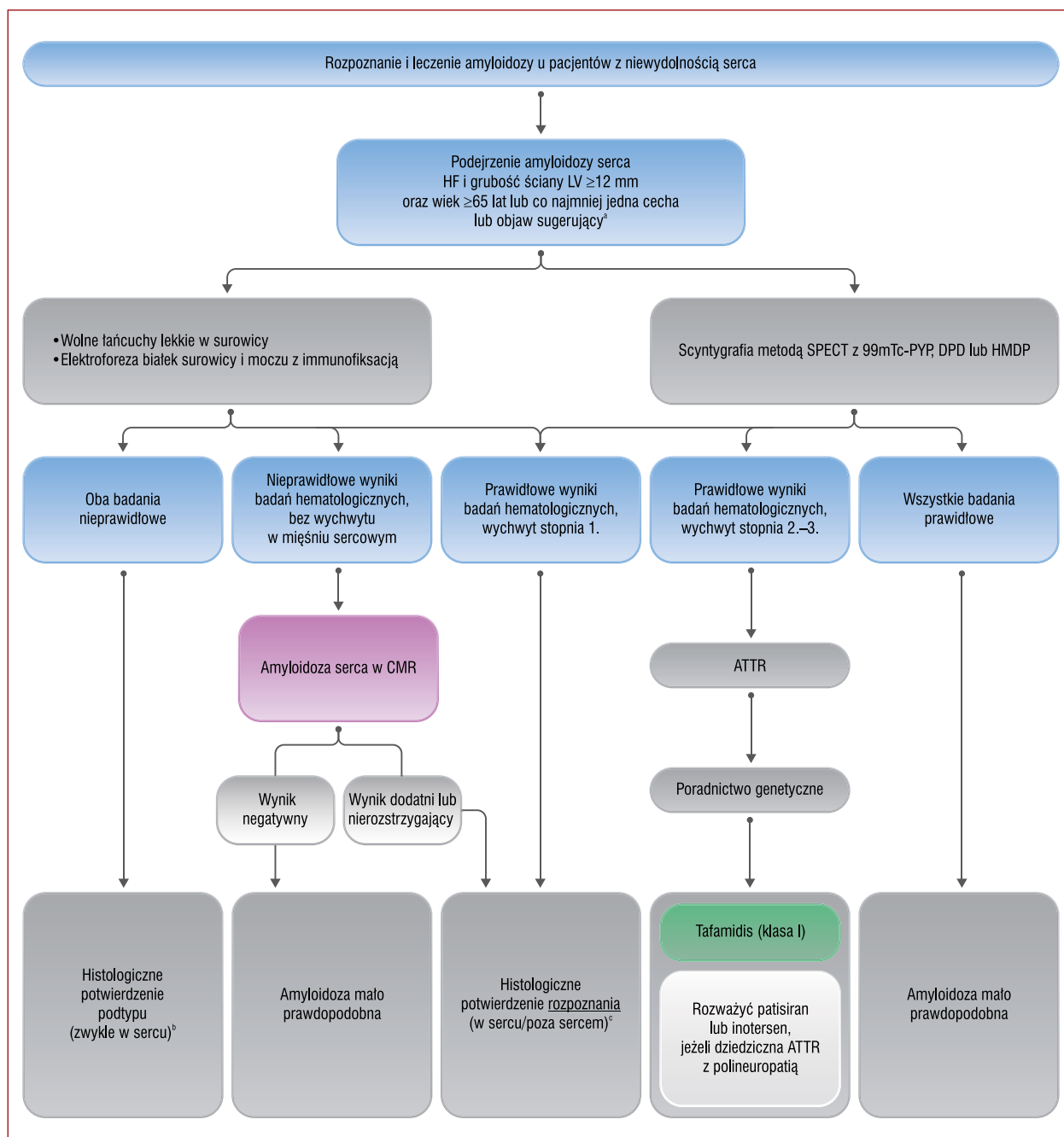
^aKlasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych

Skróty: NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; wtTTR-CA, transtyretynowa amyloidoza serca typu dzikiego

14.8. Wrodzone wady serca u dorosłych

Postępowanie w ACHD omówiono szczegółowo w niedawno opublikowanych wytycznych ESC [988]. Niewydolność serca jest częstym problemem występującym u 20%–50% osób z ACHD, a także ważną przyczyną zgonu w tej populacji [989]. Patofizjologia dysfunkcji serca w ACHD często różni się od patofizjologii niewrodzonych (nabytych) chorób serca, zwłaszcza u pacjentów z RV pełniącą rolę komory systemowej, niewydolną komorą zaopatrującą krążenie płucne, pojedynczą komorą [988], uszkodzeniem związanym z operacją, przewlekłym przeciążeniem ciśnieniowym/objętościowym komór zaopatrujących krążenie systemowe i płucne, a także przerostem lub niescaleniem spowodowanym mutacjami genów. Z tego powodu eks-trapolowanie obecnych wytycznych dotyczących leczenia HF na pacjentów z ACHD nie zawsze jest właściwe. Ponadto nieliczne dostępne dane na temat leczenia HF u pacjentów z ACHD są często niejednoznaczne i uzyskano je w małych grupach pacjentów. W rezultacie swoiste zalecenia dotyczące ACHD są często oparte na doświadczeniu klinicznym lub opinii ekspertów [990].

Pacjenci z ACHD i HF powinni być kierowani do specjalistycznych ośrodków. Ogólne zasady postępowania w okresie oczekiwania na objęcie opieką przez ośrodek specjalistyczny podsumowano w tabeli 36.



Rycina 21. Rozpoznanie i leczenie amyloidozy u pacjentów z niewydolnością serca

Na podstawie [973]

^aCechy i objawy sugerujące wymieniono w tabeli 35; ^brozpoznanie podtypu sercowego na ogół wymaga biopsji endomiokardialnej; ^cwymaga EMB lub biopsji pozasercowej, na przykład jamy brzusznej

Skróty: ATTR, amyloidoza transtyretynowa; CMR, rezonans magnetyczny serca; DPD, kwas 3,3-difosono-1,2-propanodikarboksyloxy; EMB, biopsja endomiokardialna; HF, niewydolność serca; HMDP, difosfonian hydroksymetyleny; LV, lewa komora; SPECT, tomografia komputerowa emisji pojedynczego fotonu; 99mTc-PYP, pirofosforan znakowany ^{99m}Tc

Tabela 36. Leczenie wrodzonych wad serca u dorosłych z niewydolnością serca w wyspecjalizowanych ośrodkach

Pacjenci z ACHD i przewlekłą HF powinni być kierowani do wyspecjalizowanych ośrodków.

Nie ma odrębnych wytycznych dotyczących leczenia farmakologicznego przewlekłej HF w przebiegu ACHD i lekarze powinni postępować zgodnie z obecnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia farmakologicznego HF. Wciąż nie wiadomo, czy długoterminowe stosowanie leków modulujących układy neurohormonalne wpływa na kliniczne wyniki leczenia i rokowanie w ACHD.

Połączenie sakubitrylu z walsartanem może zmniejszać chorobowość [991–993], ale obecnie nie można sformułować odpowiedniego zalecenia za względu na retrospektywny lub kazuistyczny charakter tych obserwacji.

Choroby współistniejące, takie jak cukrzyca, AF, CSA, niedobór żelaza i kacheksja, powinny być leczone zgodnie z odpowiednimi zaleceniami przedstawionymi w niniejszym dokumencie.

U pacjentów z niewydolną systemową LV w obrębie krążenia dwukomorowego należy stosować konwencjonalne leczenie HF, które można również rozważyć u objawowych pacjentów z niewydolną systemową prawą komorą.

Diuretyki są zalecane w celu kontroli objawów retencji płynów.

Leczenie objawowych pacjentów z niewydolną pojedynczą komorą w obrębie krążenia typu Fontana lub w przypadku utrzymującego się przecieku prawo-lewego powinno zawsze być rozpoczynane ostrożnie, z uwzględnieniem labilnej równowagi między obciążeniem wstępnym komory a obciążeniem następczym w krążeniu systemowym.

CRT może być stosowana jako metoda leczenia u pacjentów z ACHD i HF, ale wciąż nie ma dowodów odnoszących się do tej szczególnej sytuacji. Skuteczność CRT będzie zależała od wyjściowego substratu strukturalnego i czynnościowego, takiego jak anatomia komory systemowej (lewa, prawa lub czynnościowo pojedyncza), obecność i nasilenie strukturalnej niedomykalności systemowej zastawki przedsionkowo-komorowej, pierwotna choroba lub bliznowacenie mięśnia sercowego oraz rodzaj zaburzeń przewodzenia elektrycznego w sercu [988].

Leczenie ostrej HF u pacjentów z ACHD powinno być prowadzone w doświadczonym ośrodku z odpowiednią wiedzą na temat leków inotropowych i dostępnością ECMO oraz zaawansowanych metod leczenia pomostowego [988, 994].

Zaleca się, aby specjaliści leczenia ACHD i HF w ośrodku transplantacyjnym z doświadczeniem w zakresie ACHD dokonywali w odpowiednim momencie oceny pod kątem przeszczepienia serca.

Urządzenie wspomagające pracę komór mogą być stosowane jako leczenie pomostowe do czasu transplantacji lub, w podgrupie pacjentów, mogą być rozważane jako leczenie docelowe.

Skróty: ACHD, wrodzona wada serca u osoby dorosłej; AF, migotanie przedsionków; CRT, terapia resynchronizująca; CSA, ośrodkowy bezdech w czasie snu; ECMO, pozaustrojowa oksygenacja błonowa; HF, niewydolność serca; LV, lewa komora

15. GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Pacjentów z HF klasyfikuje się na podstawie LVEF. Pacjentów z LVEF między 41% a 49% zalicza się do grupy z „łagodnie obniżoną LVEF” (HFmrEF).
- Główną rolę w rozpoznawaniu HF odgrywają oznaczenia peptydów natriuretycznych i echokardiografia.
- ACEI lub ARNI, beta-adrenolityki, MRA i inhibitory SGLT2 są zalecane jako podstawowe leki u pacjentów z HFrEF.
- ICD zaleca się u wybranych pacjentów z HFrEF o etiologii niedokrwiennej, natomiast takie leczenie należy rozważyć u pacjentów z HFrEF o etiologii innej niż niedokrwienna.
- CRT-P/D zaleca się u pacjentów z HFrEF, rytmem zatokowym i LBBB z czasem trwania zespołów QRS ≥ 150 ms, natomiast leczenie należy rozważyć u pacjentów z HFrEF, rytmem zatokowym i LBBB z czasem trwania zespołów QRS ≥ 130 –149 ms oraz z zespołami QRS o morfologii innej niż LBBB i czasie trwania ≥ 150 ms.
- U wybranych pacjentów właściwe mogą być strategie leczenia zaawansowanej HF (przeszczepienie serca/MCS).
- U pacjentów z HFmrEF można rozważyć ACEI/ARNI, beta-adrenolityki i MRA.
- Rozpoznanie HFpEF wymaga stwierdzenia obiektywnych cech nieprawidłowości strukturalnych lub czynnościowych w sercu, a także zwiększonego stężenia peptydów natriuretycznych, odpowiadających obecności dysfunkcji rozkurczowej LV i zwiększonemu ciśnieniu napełniania LV. Jeżeli ocena powyższych parametrów jest niejednoznaczna, zaleca się ocenę czynności rozkurczowej podczas badania obciążeniowego.
- Dotychczas nie wykazano, aby jakiegokolwiek leczenie zmniejszało umieralność i chorobowość u pacjentów z HFpEF.
- Zaleca się, aby wszystkich pacjentów z HF włączać do wielospecjalistycznych programów leczenia HF.
- Ćwiczenia fizyczne są zalecane u wszystkich pacjentów, którzy są w stanie je wykonywać, w celu poprawy wydolności fizycznej i QOL oraz zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu HF.
- Pacjentów z zaawansowaną HF oporną na farmakoterapię/leczenie za pomocą wszczepialnych urządzeń, u których nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do przeszczepienia serca, należy kierować w celu rozważenia przeszczepienia serca. U wybranych pacjentów należy również rozważyć MCS jako BTT lub DT.
- Można wyróżnić cztery główne postacie kliniczne AHF: ADHF, ostry obrzęk płuc, niewydolność RV i wstrząs kardiogeny.
- Leczenie AHF opiera się na stosowaniu diuretyków w celu zmniejszenia zastoju oraz leków inotropowych i krótkoterminowego MCS w celu leczenia hipoperfuzji obwodowej.
- Pacjenci hospitalizowani z powodu HF wymagają uważnej oceny w celu wykluczenia utrzymujących się objawów przedmiotowych zastoju. Doustne leczenie powinno być optymalizowane przez wypisem ze szpitala.
- Oprócz doustnego leczenia przeciwkrzepliowego należy rozważyć strategię kontroli rytmu serca, w tym za pomocą ablacji przezcewnikowej, u tych pacjentów, u których objawy kliniczne i/lub dysfunkcja serca wiążą się z AF.

17. U pacjentów z objawową ciężką stenozą aortalną zaleca się SAVR lub TAVI w zależności od rekomendacji Kardiogrupy.
18. U pacjentów z izolowaną istotną SMR, którzy spełniają kryteria włączenia do badania COAPT, należy rozważyć przeszskórną naprawę zastawki mitralnej sposobem „brzeg do brzegu”, natomiast u pacjentów z SMR i CAD, którzy wymagają rewaskularyzacji, należy rozważyć operację.
19. Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą typu 2 byli leczeni inhibitorami SGLT2.
20. U pacjentów z HF należy okresowo dokonywać przesiewowej oceny w kierunku niedokrwistości i niedoboru żelaza, a dożylną suplementację żelaza za pomocą kompleksu wodorotlenku żelaza(III) i karboksymaltozy należy rozważyć u objawowych pacjentów z LVEF <45% i niedoborem żelaza, a także pacjentów z LVEF <50% i niedoborem żelaza, którzy byli niedawno hospitalizowani z powodu HF.

16. LUKI W DANYCH NAUKOWYCH

W ostatnich latach nastąpił istotny postęp w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z HF. Najnowsze RCT dostarczyły silnych dowodów dotyczących nowych metod leczenia, a w najbliższych latach postępowanie w HF może ulec znacznym zmianom. Nowe odkrycia stwarzają jednak nowe wyzwania i pozostaje wiele zagadnień, dla których nie ma odpowiednich dowodów z badań naukowych. Niżej przedstawiono krótką listę wybranych, często podnoszonych problemów, które zasługują na ocenę w przyszłych badaniach klinicznych.

(1) Definicja i epidemiologia

- a. Dalsze badania dotyczące charakterystyki, patofizjologii i rozpoznawania HFmrEF i HFpEF.
- b. Uzgodnienie jednolitego stanowiska na temat (zakresu) prawidłowych wartości frakcji wyrzutowej.
- c. Lepsze scharakteryzowanie fenotypu HFpEF.
- d. Więcej informacji na temat częstości występowania poprawy czynności skurczowej LV w HFrEF (*'recovered'* HFrEF).

(2) Rozpoznanie

- a. Definitywne badania na temat roli biomarkerów, koncentrujące się na ich addytywnej roli w diagnostyce HF.
- b. Więcej badań z randomizacją dotyczących przesiewowego wykrywania HF u bezobjawowych osób i możliwości poprawy rokowania w ten sposób.
- c. Badania dowodzące wpływu oznaczeń biomarkerów na rokowanie, zarówno jako narzędzia identyfikacji osób zagrożonych wystąpieniem HF, jak i źródła wskázówek terapeutycznych podczas leczenia pacjentów z HF.
- d. Zweryfikowane protokoły diagnostyczne służące do rozpoznawania HFmrEF i HFpEF.

(3) Farmakoterapia CHF

- a. Pragmatyczne badania dotyczące kolejności dołączania leków modyfikujących przebieg choroby w leczeniu HFrEF.
- b. Swoiste metody leczenia HFmrEF i HFpEF, a prawdopodobnie również poszczególnych fenotypów w obrębie tych kategorii.
- c. Więcej danych i prospektywnych prób klinicznych dotyczących leczenia HFrEF u pacjentów z eGFR <30 ml/min/1,73 m².
- d. Więcej dowodów z prospektywnych RCT dotyczących leczenia poszczególnych fenotypów HF: zapalenia mięśnia sercowego, kardiotoxyczności, dziedzicznych kardiomiopatii, PPCM, amyloidozy.
- e. Strategie i metody leczenia u pacjentów, u których doszło do poprawy czynności skurczowej LV w HFrEF.
- f. Więcej dowodów dotyczących efektów ograniczania podaży płynów i spożycia soli oraz interwencji żywieniowych.

(4) Urządzenia i interwencje

- a. Wskazania do ICD w określonych podgrupach HFmrEF/HFpEF oraz optymalny dobór kandydatów do implantacji ICD spośród pacjentów z HFrEF, w tym pacjentów z kardiomiopatią o etiologii niedokrwiennej lub innej niż niedokrwienność.
- b. Więcej badań na temat skuteczności CRT u pacjentów z AF.
- c. Dalsze prospektywne badania z randomizacją dotyczące wpływu strategii ablacji AF na rokowanie u pacjentów z HF w porównaniu z optymalnym leczeniem zachowawczym.
- d. Dalsze badania dotyczące przeszskórnego leczenia wad zastawkowych serca oraz jego wpływu na rokowanie i QOL.
- e. Większe RCT dotyczące CCM i stymulacji baroreceptorów w HFrEF.

(5) Procesy lecznicze

- a. Rola strategii zdalnego monitorowania pacjentów z HF w erze po COVID-19.
- b. Badania dotyczące optymalnych modeli dalszej obserwacji stabilnych pacjentów z HF.
- c. Badania w celu oceny poszczególnych metod opieki paliatywnej.

(6) Zaawansowana HF

- a. Lepsza definicja profili ryzyka według INTERMACS i innych klasyfikacji.
- b. RCT w celu określenia wpływu długoterminowego MCS na rokowanie u pacjentów hospitalizowanych i ambulatoryjnych (na przykład z profilem 4–6 wg INTERMACS).
- c. Dalsze doskonalenie długoterminowego MCS, w tym strategii zmniejszania ryzyka krwawień, incydentów zakrzepowo-zatorowych i zakażeń.

- d. Doskonalenie leczenia zachowawczego przeznaczonego dla licznych pacjentów, u których nie można zastosować MCS lub dokonać przeszczepienia serca, w tym opracowywanie nowych strategii leczenia oraz nowych leków inotropowych lub miotropowych dla pacjentów z zaawansowaną HF.

(7) AHF

- Lepsza definicja i klasyfikacja fenotypów w celu ułatwienia poprawy leczenia.
- Oparte na dowodach z badań naukowych stosowanie metod obrazowania i biomarkerów, które wywierają wpływ na przebieg kliniczny AHF.
- Opracowanie lepszych strategii zmniejszania zastoju, w tym monitorowania podawania diuretyków, oraz/lub poprawy perfuzji narządów.
- Identyfikacja sposobów leczenia wywierających wpływ na rokowanie po wypisie ze szpitala.
- Nowe urządzenia do krótkoterminowego MCS.
- Określenie opartych na dowodach z badań naukowych metod leczenia i algorytmów terapeutycznych dla pacjentów we wstrząsie kardiogenym.

(8) Współistniejące choroby układu sercowo-naczyniowego

- RCT w celu określenia najlepszych strategii leczenia komorowych zaburzeń rytmu.
- RCT w celu określenia roli zabiegów rewaskularyzacji wieńcowej w różnych podgrupach pacjentów.
- RCT w celu określenia wpływu przezskórnego leczenia wad zastawki mitralnej lub trójdzielnej na rokowanie i/lub QOL u pacjentów z HF.

(9) Choroby współistniejące niekardiologiczne

- RCT dotyczące kacheksji i/lub sarkopenii, i/lub kruchości, które wykażą wpływ leczenia tych stanów na QOL i/lub rokowanie.
- RCT dotyczące leczenia zachowawczego lub stosowania wszczepialnych urządzeń u pacjentów z ciężką CKD i HF.
- RCT dowodzące wpływu leczenia zaburzeń elektrolitowych na rokowanie.
- RCT dowodzące wpływu leczenia CSA na rokowanie.
- Prospektywne badania dowodzące wpływu wczesnego rozpoznania, lepszej prewencji i leczenia kardi toksyczności metod leczenia przeciwnowotworowego na rokowanie i/lub QOL.
- Lepsze leczenie zakażeń i zapobieganie uszkodzeniom serca spowodowanym przez zakażenia.

(10) Szczególne sytuacje

- RCT dotyczące leczenia PPCM.
- Lepsze scharakteryzowanie fenotypów kardiomiopatii na podstawie badań genetycznych, oznaczeń biomarkerów i metod obrazowania, pozwalające na indywidualizację leczenia.
- RCT dotyczące leczenia różnych typów zapalenia mięśnia sercowego, w tym leczenia immunosupresyjnego.
- RCT dotyczące nowych metod leczenia różnych typów amyloidozy serca.
- Lepsze zdefiniowanie i leczenie miopatii LA.

17. „CO ROBIĆ” ORAZ „CZEGO NIE ROBIĆ” — PODSUMOWANIE NAJWAŻNIEJSZYCH ZALECEŃ

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zalecenia dotyczące diagnostyki przewlekłej HF		
BNP/NT-proBNP ^c	I	B
12-odprowadzeniowe EKG	I	C
Echokardiografia przezklatkowa	I	C
Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej	I	C
Rutynowe badania laboratoryjne krwi w celu oceny chorób współistniejących, w tym morfologia krwi obwodowej z rozmazem, mocznik i elektrolity, badania czynności tarczycy, glukoza na czczo i HbA1c, lipidy, badania gospodarki żelazowej (wysycenie transferyny i ferrytyna)	I	C
CMR jest zalecany w celu oceny budowy i czynności mięśnia sercowego pacjentów ze słabą wizualizacją w echokardiografii	I	C
CMR jest zalecany w celu scharakteryzowania tkanki mięśnia sercowego w przypadkach podejrzenia choroby naciekowej, choroby Fabry'ego, chorób zapalnych (zapalenie mięśnia sercowego), niescalenia LV, amyloidozy, sarkoidozy lub przeładowania żelazem/hemochromatozy	I	C
Inwazyjna koronarografia jest zalecana u pacjentów z dławicą piersiową pomimo farmakoterapii lub z objawowymi komorowymi zaburzeniami rytmu serca	I	B
Spiroergometryczna próba wysiłkowa jest zalecana w ramach oceny przed przeszczepieniem serca i/lub zastosowaniem mechanicznego wspomaganie krążenia	I	C
Cewnikowanie prawego serca jest zalecane u pacjentów z ciężką HF kwalifikowanych do przeszczepienia serca lub zastosowania mechanicznego wspomaganie krążenia	I	C
Zalecenia dotyczące leczenia HFrEF		
ACEI jest zalecany u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu	I	A
Beta-adrenolityk jest zalecany u stabilnych pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu	I	A
MRA jest zalecany u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu	I	A
Dapagliflozyna lub empagliflozyna są zalecane u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu	I	A

→

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Połączenie sakubitrylu i walsartanu jest zalecane zamiast ACEI u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu	I	B
Diuretyki są zalecane u pacjentów z HFrEF i objawami przedmiotowymi i/lub podmiotowymi zastojów w celu zmniejszenia objawów HF, poprawy wydolności fizycznej oraz zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF	I	C
ARB ^d jest zalecany w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u objawowych pacjentów, którzy nie tolerują ACEI ani ARNI (pacjenci powinni również otrzymywać beta-adrenolityk i MRA)	I	B
Dołączenie ARB (lub inhibitora reniny) do połączenia ACEI i MRA nie jest zalecane u pacjentów z HF ze względu na wzrost ryzyka dysfunkcji nerek i hiperkaliemii	III	C
ICD jest zalecany w celu zmniejszenia ryzyka nagłego zgonu i umieralności ogólnej u pacjentów po przebytych epizodach arytmii komorowej będącej przyczyną niestabilności hemodynamicznej, u których można oczekiwać przeżycia >1 roku w dobrym stanie czynnościowym, o ile nie było odwracalnych przyczyn arytmii lub arytmia komorowa nie wystąpiła w ciągu <48 godzin od MI	I	A
ICD jest zalecany w celu zmniejszenia ryzyka nagłego zgonu i umieralności ogólnej u pacjentów z objawową HF (II–III klasa wg NYHA) o etiologii niedokrwiennej (chyba że w ciągu poprzedzających 40 dni wystąpił MI — zob. niżej) oraz LVEF ≤35% pomimo okresu ≥3 miesięcy optymalnego leczenia zachowawczego, jeżeli można oczekiwać przeżycia znacznie więcej niż jednego roku w dobrym stanie czynnościowym	I	A
Implantacja ICD nie jest zalecana w ciągu 40 dni po MI, ponieważ wszczęcie urządzenia w tym okresie nie poprawia rokowania	III	A
ICD nie jest zalecany u pacjentów w klasie IV według NYHA z ciężkimi objawami opornymi na farmakoterapię, chyba że pacjent jest jednocześnie kandydatem do CRT, zastosowania urządzenia wspomagającego czynność komory lub przeszczepienia serca	III	C
CRT jest zalecana u objawowych pacjentów z HF, rytmem zatokowym, zespołami QRS o czasie trwania ≥150 ms i morfologii LBBB oraz LVEF ≤35% pomimo optymalnego leczenia zachowawczego w celu uzyskania poprawy objawowej oraz zmniejszenia chorobowości i umieralności	I	A
CRT raczej niż stymulacja RV jest zalecana u pacjentów z HFrEF niezależnie od klasy NYHA i szerokości zespołu QRS, u których istnieją wskazania do stymulacji komorowej z powodu wysokiego stopnia bloku AV, w celu zmniejszenia chorobowości. To zalecenie obejmuje również pacjentów z AF	I	A
CRT nie jest zalecana u pacjentów z zespołami QRS o czasie trwania <130 ms, u których nie ma wskazań do stymulacji komorowej z powodu wysokiego stopnia bloku AV	III	A
Zalecenia dotyczące leczenia HFmrEF i HFpEF		
Diuretyki są zalecane u pacjentów z zastojem i HFmrEF w celu zmniejszenia objawów podmiotowych i przedmiotowych	I	C
U pacjentów z HFpEF zaleca się przesiewowe wykrywanie oraz leczenie przyczyn tego stanu oraz zarówno sercowo-naczyniowych, jak i niesercowo-naczyniowych chorób współistniejących (zob. odpowiednie rozdziały niniejszego dokumentu)	I	C
Diuretyki są zalecane u pacjentów z zastojem i HFpEF w celu zmniejszenia objawów podmiotowych i przedmiotowych	I	C
Zalecenia dotyczące prewencji przewlekłej HF		
Leczenie nadciśnienia tętniczego jest zalecane w celu zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia HF oraz zapobiegania hospitalizacjom z powodu HF	I	A
Leczenie statynami jest zalecane u pacjentów z grupy dużego ryzyka choroby układu krążenia lub z chorobą układu krążenia w celu zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia HF oraz zapobiegania hospitalizacjom z powodu HF	I	A
Inhibitory SGLT2 (kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna, ertugliflozyna, sotagliflozyna) są zalecane u pacjentów z cukrzycą z grupy dużego ryzyka choroby układu krążenia lub z chorobą układu krążenia w celu zapobiegania hospitalizacjom z powodu HF	I	A
Zaleca się poradnictwo w celu przeciwdziałania siedzącemu trybowi życia, otyłości, paleniu tytoniu oraz nadużywaniu alkoholu w celu zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia HF	I	C
Inne zalecenia dotyczące leczenia przewlekłej HF		
Zaleca się włączenie pacjentów z HF do wielospecjalistycznego programu leczenia HF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu	I	A
Zaleca się strategię samoleczenia (aktywnego udziału pacjentów w leczeniu) w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu	I	A
Programy domowe i/lub przychodniowe poprawiają wyniki leczenia i są zalecane w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu	I	A
Wysiłki fizyczne zaleca się u wszystkich pacjentów, którzy są w stanie je wykonywać, w celu poprawy wydolności fizycznej i QOL oraz zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF ^d	I	A
Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z zaawansowaną HF		
Pacjenci, u których rozważa się długoterminowe MCS, muszą charakteryzować się dobrym poziomem współpracy, umiejętnością obsługi urządzenia oraz wsparciem psychospołecznym	I	C
Przeszczepienie serca jest zalecane u pacjentów z zaawansowaną HF oporną na farmakoterapię/leczenie za pomocą wszczepialnych urządzeń, u których nie ma bezwzględnych przeciwwskazań	I	C
Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z ostrą HF		
Tlenoterapia jest zalecana u pacjentów z SpO ₂ <90% lub PaO ₂ <60 mm Hg w celu korekcji hipoksemii	I	C
Intubacja jest zalecana w przypadku postępującej niewydolności oddechowej utrzymującej się pomimo podawania tlenu lub nieinwazyjnej wentylacji	I	C
Dożylnie podawane diuretyki pętlowe są zalecane u wszystkich pacjentów z AHF przyjętych z objawami podmiotowymi/przedmiotowymi przewodnienia w celu zmniejszenia objawów	I	C
Profilaktyka przeciwzakrzepowa (np. za pomocą LMWH) jest zalecana u pacjentów nieotrzymujących leczenia przeciwkrzepliwego i niemających przeciwwskazań do leczenia przeciwkrzepliwego w celu zmniejszenia ryzyka zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej	I	A
Ze względu na obawy dotyczące bezpieczeństwa nie zaleca się rutynowego podawania leków inotropowych, chyba że u pacjenta stwierdza się objawową hipotensję i cechy hipoperfuzji	III	C
Nie zaleca się rutynowego stosowania opioidów, z wyjątkiem wybranych pacjentów z ciężkim/niepoddającym się leczeniu bólem lub lękiem	III	C
IABP nie jest rutynowo zalecana we wstrząsie kardiogenym po MI	III	B



Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów po hospitalizacji z powodu HF		
Zaleca się, aby u pacjentów hospitalizowanych z powodu HF dokonywać uważnej oceny w celu wykluczenia utrzymywania się objawów zastoju przed wypisem, a także optymalizacji doustnego leczenia	I	C
Zaleca się, aby przed wypisem zastosować doustne leczenie o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie	I	C
Zaleca się wczesną wizytę kontrolną po 1–2 tygodniach od wypisu w celu oceny objawów zastoju, tolerancji leków oraz rozpoczęcia podawania i/lub zwiększenia dawek leków o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie	I	C
Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z HF i AF		
Długoterminowe stosowanie doustnego leku przeciwkrzepliwego jest zalecane u wszystkich pacjentów z AF, HF i ≥ 2 pkt. w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc u mężczyzn lub ≥ 3 pkt. w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc u kobiet	I	A
NOAC są zalecane jako preferowane w stosunku do VKA u pacjentów z HF, z wyjątkiem pacjentów z umiarkowaną lub ciężką stenozą mitralną lub mechaniczną protezą zastawkową	I	A
Pilna kardiowersja elektryczna jest zalecana w przypadku ostrego nasilenia HF u pacjentów z szybką czynnością rytmu komór i niestabilnością hemodynamiczną	I	C
Stosowanie leków antyarytmicznych flekainidu, enkainidu, dizopiramidu, dronedarону i D-sotalolu nie jest zalecane ze względu na zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa	III	A
Diliazem i werapamil nie są zalecane u pacjentów z HFrEF, ponieważ zwiększają ryzyko pogorszenia HF i hospitalizacji z powodu HF	III	C
Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z HF i stenozą aortalną		
Interwencja na zastawce aortalnej, TAVI lub SAVR, jest zalecana u pacjentów z HF i ciężką wysokogradientową stenozą aortalną w celu zmniejszenia umieralności i objawów	I	B
Zaleca się, aby wyboru między TAVI a SAVR dokonywała Kardiogrupa w zależności od preferencji danego pacjenta oraz jego charakterystyki, w tym wieku, ryzyka chirurgicznego oraz aspektów klinicznych, anatomicznych i proceduralnych, rozważając ryzyko i korzyści związane z każdym ze sposobów leczenia	I	C
Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z HF i cukrzycą		
Inhibitory SGLT2 (kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna, ertugliflozyna, sotagliflozyna) są zalecane u pacjentów z cukrzycą typu 2 z grupy ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych w celu zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu HF, poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, schyłkowej dysfunkcji nerek i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych	I	A
Inhibitory SGLT2 (dapagliflozyna, empagliflozyna i sotagliflozyna) są zalecane u pacjentów z cukrzycą typu 2 i HFrEF w celu zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu HF i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych	I	A
Tiazolidynodiony (glitazony) nie są zalecane u pacjentów z HF, ponieważ zwiększają ryzyko pogorszenia HF i hospitalizacji z powodu HF	III	A
Saksagliptyna, lek z grupy inhibitorów DPP-4, nie jest zalecany u pacjentów z HF	III	B
Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z HF i niedoborem żelaza		
Zaleca się, aby u wszystkich pacjentów z HF dokonywać okresowo przesiewowej oceny w kierunku niedokrwistości i niedoboru żelaza, obejmującej ocenę morfologii krwi obwodowej, stężenia ferrytyny w surowicy oraz wysycenia transferyny	I	C
Leczenie niedokrwistości w HF za pomocą leków stymulujących erytropoezę nie jest zalecane, jeżeli nie ma innych wskazań do tego leczenia	III	B
Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z HF i bezdechem w czasie snu		
Adaptacyjna serwowentylacja nie jest zalecana u pacjentów z HFrEF oraz przeważającym ośrodkowym bezdechem w czasie snu ze względu na wzrost umieralności ogólnej i z przyczyn sercowo-naczyniowych	III	A
Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z HF i chorobą zwyrodnieniową stawów		
NLPZ i inhibitory COX-2 nie są zalecane u pacjentów z HF, ponieważ zwiększają ryzyko pogorszenia HF i hospitalizacji z powodu HF	III	B
Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z HF i nowotworami		
Zaleca się, aby u pacjentów z nowotworami z grupy zwiększonego ryzyka kardiotoxyczności, zdefiniowanej jako choroba układu krążenia lub jej czynniki ryzyka w wywiadach bądź wcześniejsza kardiotoxyczność lub ekspozycja na leki kardiotoxyczne, dokonywana była ocena układu krążenia przed planowanym leczeniem przeciwnowotworowym, najlepiej przez kardiologa z doświadczeniem/zainteresowaniem w dziedzinie kardiologii	I	C
Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z HF i amyloidozą		
Tafamidis jest zalecany u pacjentów z kardiomiopatią spowodowaną dziedziczną amyloidozą transtyretynową potwierdzoną w badaniach genetycznych oraz objawami w I lub II klasie według NYHA w celu zmniejszenia objawów, częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz umieralności	I	B
Tafamidis jest zalecany u pacjentów z wtTTR-CA i objawami w I lub II klasie według NYHA w celu zmniejszenia objawów, częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz umieralności	I	B

^aKlasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych; ^cpiśmiennictwo dla tego punktu wymieniono w rozdziale 4.2; ^dARB, dla których uzyskano dowody w HFrEF, to kandesartan, losartan i walsartan; ^eu pacjentów, którzy są w stanie realizować program ćwiczeń

Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; AF, migotanie przedsionków; AHF, ostra niewydolność serca; ARB, antagonist receptoru angiotensynowego; ARNI, antagonist receptoru angiotensynowego i inhibitor neprylizyny; AV, przedsińkowo-komorowy; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; CHA₂DS₂-VASc, skala obejmująca zastoinową niewydolność serca lub dysfunkcję lewej komory, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (2 pkt.), cukrzycę, udar mózgu (2 pkt.), chorobę naczyń, wiek 65–74 lata oraz płeć żeńską; CMR, rezonans magnetyczny serca; COX-2, cyklooksygenaza typu 2; CRT, terapia resynchronizująca; DPP-4, dipeptydylopeptydaza typu 4; EKG, elektrokardiogram; HbA_{1c}, hemoglobina A_{1c}; HF, niewydolność serca; HFmrEF, niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; IABP, kontrapulsacja wewnątrzaoortalna; ICD, wszczepialny kardiowerter-defibrylator; LBBB, blok lewej odnogi pęczka Hisa; LMWH, heparyna drobnocząsteczkowa; LV, lewa komora; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MCS, mechaniczne wspomaganie krążenia; MI, zawał serca; MRA, antagonist receptoru mineralokortykoidowego; NOAC, doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K; NLPZ, niesteroidowe leki przeciwzapalne; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; PaO₂, ciśnienie parcjalne tlenu; QOL, jakość życia; RV, prawa komora; SAVR, chirurgiczna wymiana zastawki aortalnej; SGLT2, kotransporter sodowo-glukozowy typu 2; SpO₂, wysycenie krwi tlenem mierzone przezskórnie; TAVI, przezecwnikowa implantacja zastawki aortalnej; VKA, antagonist witaminy K; wtTTR-CA, transtyretynowa amyloidoza serca typu dzikięgo

Tabela 37. Główne wskaźniki jakości zaproponowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) do oceny jakości opieki i wyników leczenia u pacjentów z niewydolnością serca (pełną listę opublikowano w oddzielnym artykule)

Domena 1. Strukturalne wskaźniki jakości ^a	
Główny wskaźnik (1):	W ośrodku powinien działać wyodrębniony wielospecjalistyczny zespół prowadzący leczenie pacjentów z HF
Licznik:	Dostępność wyodrębnionego wielospecjalistycznego zespołu prowadzącego leczenie pacjentów z HF
Domena 2. Ocena pacjentów ^b	
Główny wskaźnik (1):	Odsetek pacjentów z HF, u których udokumentowano kliniczny typ HF (HFrEF, HFmrEF, HFpEF)
Licznik:	Liczba pacjentów z HF, u których udokumentowano kliniczny typ HF (HFrEF, HFmrEF, HFpEF)
Mianownik:	Liczba pacjentów z HF
Główny wskaźnik (2):	Odsetek pacjentów z HF, u których udokumentowano obraz EKG
Licznik:	Liczba pacjentów z HF, u których udokumentowano obraz EKG
Mianownik:	Liczba pacjentów z HF
Główny wskaźnik (3):	Odsetek pacjentów z HF, u których oznaczono stężenie peptydów natriuretycznych
Licznik:	Liczba pacjentów z HF, u których udokumentowano stężenie peptydów natriuretycznych
Mianownik:	Liczba pacjentów z HF
Domena 3. Początkowe leczenie	
Główny wskaźnik (1):	Odsetek pacjentów z HFrEF, którym przepisano beta-adrenolityk — bisoprolol, karwedilol, bursztynian metoprololu o przedłużonym uwalnianiu lub nebiwolol — jeżeli nie było żadnych przeciwwskazań do takiego leczenia
Licznik:	Liczba pacjentów z HFrEF, którym przepisano beta-adrenolityk — bisoprolol, karwedilol, bursztynian metoprololu o przedłużonym uwalnianiu lub nebiwolol
Mianownik:	Liczba pacjentów z HFrEF bez żadnych przeciwwskazań do beta-adrenolityku — bisoprololu, karwedilolu, bursztynianu metoprololu o przedłużonym uwalnianiu lub nebiwololu
Główny wskaźnik (2):	Odsetek pacjentów z HFrEF, którym przepisano ACEI, ARB lub ARNI, jeżeli nie było żadnych przeciwwskazań do takiego leczenia
Licznik:	Liczba pacjentów z HFrEF, którym przepisano ACEI, ARB lub ARNI
Mianownik:	Liczba pacjentów z HFrEF bez żadnych przeciwwskazań do ACEI, ARB i ARNI
Główny wskaźnik (3):	Odsetek pacjentów z HF, którym przepisano leczenie diuretyczne, jeżeli stwierdzano u nich cechy retencji płynów
Licznik:	Liczba pacjentów z HF i cechami retencji płynów, którym przepisano leczenie diuretyczne
Mianownik:	Liczba pacjentów z HF i cechami retencji płynów, którzy nie mieli żadnych przeciwwskazań do leczenia diuretycznego
Główny wskaźnik (4):	Odsetek pacjentów z HFrEF, którym przepisano MRA, jeżeli nie było żadnych przeciwwskazań do takiego leczenia
Licznik:	Liczba pacjentów z HFrEF, którym przepisano MRA
Mianownik:	Liczba pacjentów z HFrEF bez żadnych przeciwwskazań do MRA
Główny wskaźnik (5):	Odsetek pacjentów z HFrEF, którym przepisano inhibitor SGLT2, jeżeli nie było żadnych przeciwwskazań do takiego leczenia
Licznik:	Liczba pacjentów z HFrEF, którym przepisano inhibitor SGLT2
Mianownik:	Liczba pacjentów z HFrEF bez żadnych przeciwwskazań do inhibitora SGLT2

^aStrukturalne wskaźniki jakości są parametrami binarnymi (tak/nie) i w związku z tym mają jedynie definicje licznika; ^bbadania laboratoryjne krwi obejmują mocznik, kreatyninę, elektrolity, morfologię krwi obwodowej z rozmazem, glukozę, hemoglobinę A1c, hormon tyreotropowy, badania czynności wątroby, profil lipidowy oraz profil gospodarki żelazowej

Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB, antagonist receptoru angiotensynowego; ARNI, antagonist receptoru angiotensynowego i inhibitor neprylizyny; EKG, elektrokardiogram; HF, niewydolność serca; HFmrEF, niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; MRA, antagonist receptoru mineralokortykoidowego; SGLT2, kotransporter sodowo-glukozowy typu 2

18. WSKAŹNIKI JAKOŚCI

Wskaźniki jakości są narzędziami, które można wykorzystywać do oceny jakości opieki, w tym procesów leczniczych i klinicznych wyników leczenia [995]. Mogą one również posłużyć jako mechanizm zwiększania przestrzegania zaleceń zawartych w wytycznych poprzez przedsięwzięcia z zakresu zapewniania jakości oraz ocenę świadczeniodawców [996]. W związku z tym rola wskaźników jakości jako czynnika sprzyjającego poprawie jakości opieki jest coraz bardziej dostrzegana i budzi zainteresowanie władz medycznych, organizacji zawodowych, płatników oraz opinii publicznej [997].

Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne uznaje potrzebę oceny i raportowania jakości opieki kardiologicznej oraz wyników tego leczenia. Metodologia związana z opracowywaniem wskaźników jakości przez ESC została opublikowana [997] i obecnie dostępne są zestawy wskaźników jakości dla pierwszej grupy stanów sercowo-naczyniowych [998, 999]. W celu ułatwienia inicjatyw na rzecz poprawy jakości wskaźniki jakości opracowywane przez ESC dla

poszczególnych chorób są uwzględniane w odpowiednich wytycznych dotyczących praktyki klinicznej publikowanych przez ESC [7, 1000]. Dalszym krokiem jest integracja wskaźników jakości w ramach rejestrów ESC, takich jak *EURObservational Research Programme* (EORP) oraz projekt *European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials* (EuroHeart) [1001].

U pacjentów z HF wskaźniki jakości mogą ułatwić świadczeniodawcom jednoczesną realizację poszczególnych zaleceń zawartych w wytycznych i umożliwić rozróżnienie między przeoczonymi możliwościami opieki a właściwą opieką. Co więcej, wskaźniki jakości umożliwiają uchwycenie doświadczeń pacjentów. W związku z tym równoległe z przygotowaniem niniejszych wytycznych opracowano zestaw wskaźników jakości służących do oceny jakości opieki i wyników leczenia u pacjentów z HF. Te wskaźniki jakości, wraz z ich specyfikacją oraz informacjami na temat procesu rozwoju opublikowano w oddzielnym dokumencie, a ich krótkie podsumowanie przedstawiono w tabeli 37.

19. SUPLEMENT

Dane uzupełniające (*Supplementary data*) z dodatkowymi rycinami, tabelami i tekstem uzupełniającym pełny tekst niniejszych wytycznych są dostępne na stronie internetowej „European Heart Journal” oraz na stronie internetowej ESC pod adresem <https://www.escardio.org/guidelines>.

20. INFORMACJA O AUTORACH

Afiliacje autorów/członków Grupy Roboczej: **Marianna Adamo**, *Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences and Public, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia, Włochy*; **Andreas Baumbach**, *Barts Heart Centre, Queen Mary University of London, Londyn, Wielka Brytania*; **Michael Böhm**, *Klinik für Innere Medizin III, Saarland University, Homburg/Saar, Saarland, Niemcy*; **Haran Burri**, *Cardiology, University Hospital of Geneva, Genewa, Szwajcaria*; **Jelena Čelutkienė**, *Clinic of Cardiac and Vascular Diseases, Vilnius University, Faculty of Medicine, Wilno, Litwa*; **Ovidiu Chioncel**, *Emergency Institute for Cardiovascular Diseases 'Prof. Dr.C.C.Ilieșcu', University of Medicine Carol Davila, Bukareszt, Rumunia*; **John G.F. Cleland**, *Robertson Centre for Biostatistics and Clinical Trials, Institute of Health & Well-being, Glasgow, Lanarkshire, Wielka Brytania*; **Andrew J.S. Coats**, *University of Warwick, Coventry, Wielka Brytania*; **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, Hiszpania*; **Dimitrios Farmakis**, *University of Cyprus Medical School, Nikozja, Cypr*; **Roy S. Gardner**, *Scottish National Advanced Heart Failure Service, Golden Jubilee National Hospital, Clyderbank, Glasgow, Szkocja, Wielka Brytania*; **Martine Gilard**, *Cardiology, Brest University, Brest, Francja*; **Stephane Heymans**, *Department of Cardiology, Maastricht University, CARIM School for Cardiovascular Diseases, Maastricht, Holandia*; **Arno W. Hoes**, *University Medical Center Utrecht, Utrecht, Holandia*; **Tiny Jaarsma**, *Department of Health, Medicine and Caring Science, Linköping University, Linköping, Szwecja*; **Ewa A. Jankowska**, *Department of Heart Diseases, Wrocław Medical University, Wrocław, Polska*; **Mitja Lainscak**, *Division of Cardiology, General Hospital Murska Sobota, Murska Sobota, Słowenia*; **Carolyn S.P. Lam**, *National Heart Centre Singapore and Duke-National University of Singapore, Singapur*; **Alexander R. Lyon**, *Department of Cardiology, Royal Brompton Hospital, Londyn, Wielka Brytania*; **John J.V. McMurray**, *British Heart Foundation Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow, Glasgow, Szkocja, Wielka Brytania*; **Alexandre Mebazaa**, *Anesthesiology and Critical Care, Université de Paris — Hôpital Lariboisière, Paryż, Francja*; **Richard Mindham**, *Wielka Brytania, ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, Francja*; **Claudio Muneretto**, *Cardiothoracic Surgery, Asst Spedali Civili University of Brescia, Brescia, Włochy*; **Massimo Francesco Piepoli**, *Cardiology, Guglielmo da Saliceto Hospital, AUSL Piacenza, Piacenza, Włochy*; **Susanna Price**, *Cardiology & Adult Intensive Care Unit, Royal Brompton Hospital, Londyn, Wielka Brytania*;

Giuseppe M.C. Rosano, *IRCCS San Raffaele, Rzym, Włochy*; **Frank Ruschitzka**, *Department of Cardiology, University Hospital Zurich, Zurich, Szwajcaria*; **Anne Kathrine Skibbe-lund**, *Dania, ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, Francja*.

21. DODATEK

Grupa ds. dokumentów naukowych ESC (*ESC Scientific Document Group*)

Obejmuje recenzentów dokumentu oraz recenzentów z ramienia krajowych towarzystw kardiologicznych należących do ESC.

Recenzenci dokumentu: Rudolf A. de Boer (koordynator recenzji z ramienia CPG; Holandia), P. Christian Schulze (koordynator recenzji z ramienia CPG; Niemcy), Magdy Abdelhamid (Egipt), Victor Aboyans (Francja), Stamatis Adamopoulos (Grecja), Stefan D. Anker (Niemcy), Elena Arbelo (Hiszpania), Riccardo Asteggiano (Włochy), Johann Bauersachs (Niemcy), Antoni Bayes-Genis (Hiszpania), Michael A. Borger (Niemcy), Werner Budts (Belgia), Maja Cikes (Chorwacja), Kevin Damman (Holandia), Victoria Delgado (Holandia), Paul Dendale (Belgia), Polychronis Dilaveris (Grecja), Heinz Drexel (Austria), Justin Ezekowitz (Kanada), Volkmar Falk (Niemcy), Laurent Fauchier (Francja), Gerasimos Filippatos (Grecja), Alan Fraser (Wielka Brytania), Norbert Frey (Niemcy), Chris P. Gale (Wielka Brytania), Finn Gustafsson (Dania), Julie Harris (Wielka Brytania), Bernard lung (Francja), Stefan Janssens (Belgia), Mariell Jessup (Stany Zjednoczone), Aleksandra Konradi (Rosja), Dipak Kotecha (Wielka Brytania), Ekaterini Lambrinou (Cypr), Patrizio Lancellotti (Belgia), Ulf Landmesser (Niemcy), Christophe Leclercq (Francja), Basil S. Lewis (Izrael), Francisco Leyva (Wielka Brytania), Aleš Linhart (Republika Czeska), Maja-Lisa Løchen (Norwegia), Lars H. Lund (Szwecja), Donna Mancini (Stany Zjednoczone), Josep Masip (Hiszpania), Davor Milicic (Chorwacja), Christian Mueller (Szwajcaria), Holger Nef (Niemcy), Jens-Cosedis Nielsen (Dania), Lis Neubeck (Wielka Brytania), Michel Noutsias (Niemcy), Steffen E. Petersen (Wielka Brytania), Anna Sonia Petronio (Włochy), Piotr Ponikowski (Polska), Eva Prescott (Dania), Amina Rakisheva (Kazachstan), Dimitrios J. Richter (Grecja), Evgeny Schlyakhto (Rosja), Petar Seferovic (Serbia), Michele Senni (Włochy), Marta Sitges (Hiszpania), Miguel Sousa-Uva (Portugalia), Carlo G. Tocchetti (Włochy), Rhian M. Touyz (Wielka Brytania), Carsten Tschöepe (Niemcy), Johannes Waltenberger (Niemcy).

Krajowe towarzystwa kardiologiczne należące do ESC, które aktywnie uczestniczyły w procesie recenzowania „Wytycznych ESC 2021 dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca”:

Algieria: *Algerian Society of Cardiology, Messaad Krim*; **Armenia:** *Armenian Cardiologists Association, Hamlet Hayrapetyan*; **Austria:** *Austrian Society of Cardiology, Deddo Moertl*; **Azerbejdżan:** *Azerbaijan Society of Cardiology, Isakh Mustafayev*; **Belgia:** *Belgian Society of Cardiology, Michel Depauw*; **Białoruś:** *Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Alena Kurlianskaya*; **Bośnia i Hercegowina:**

Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Zumreta Kušljugić; **Bulgaria:** *Bulgarian Society of Cardiology*, Plamen Gatzov; **Chorwacja:** *Croatian Cardiac Society*, Davor Milicic; **Cypr:** *Cyprus Society of Cardiology*, Petros Agathangelou; **Czarnogóra:** *Montenegro Society of Cardiology*, Aneta Boskovic; **Dania:** *Danish Society of Cardiology*, Brian Bridal Løgstrup; **Egipt:** *Egyptian Society of Cardiology*, Ahmed Magdy Mostafa; **Estonia:** *Estonian Society of Cardiology*, Tiina Uuetoa; **Federacja Rosyjska:** *Russian Society of Cardiology*, Yury Lopatin; **Finlandia:** *Finnish Cardiac Society*, Johan Lassus; **Francja:** *French Society of Cardiology*, Damien Logeart; **Grecja:** *Hellenic Society of Cardiology*, Christina Chrysohoou; **Gruzja:** *Georgian Society of Cardiology*, Zviad Kipiani; **Hiszpania:** *Spanish Society of Cardiology*, Javier Segovia; **Holandia:** *Netherlands Society of Cardiology*, Olivier C. Manintveld; **Irlandia:** *Irish Cardiac Society*, Jim O'Neill; **Islandia:** *Icelandic Society of Cardiology*, Inga Jóna Ingimarsdóttir; **Izrael:** *Israel Heart Society*, Israel Gotsman; **Kazachstan:** *Association of Cardiologists of Kazakhstan*, Amina Rakisheva; **Kirgistan:** *Kyrgyz Society of Cardiology*, Olga Lunegova; **Kosowo:** *Kosovo Society of Cardiology*, Gani Bajraktari; **Liban:** *Lebanese Society of Cardiology*, Tony Abdel Massih; **Libia:** *Libyan Cardiac Society*, Hisham Benlamin; **Litwa:** *Lithuanian Society of Cardiology*, Diana Žaliaduonytė; **Luksemburg:** *Luxembourg Society of Cardiology*, Stephanie Noppe; **Łotwa:** *Latvian Society of Cardiology*, Ginta Kamzola; **Macedonia Północna:** *North Macedonian Society of Cardiology*, Elizabeta Srbinovska Kostovska; **Malta:** *Maltese Cardiac Society*, Alice Moore; **Maroko:** *Moroccan Society of Cardiology*, Ahmed Bennis; **Moldawia:** *Moldavian Society of Cardiology*, Eleonora Vatanman; **Niemcy:** *German Cardiac Society*, Johann Bauersachs; **Norwegia:** *Norwegian Society of Cardiology*, Geeta Gulati; **Polska:** *Polish Cardiac Society*, Ewa Straburzyńska-Migaj; **Portugalia:** *Portuguese Society of Cardiology*, José Silva-Cardoso; **Republika Czeska:** *Czech Society of Cardiology*, Vojtěch Melenovský; **Rumunia:** *Romanian Society of Cardiology*, Roxana Cristina Rimbaş; **San Marino:** *San Marino Society of Cardiology*, Marina Foscoli; **Serbia:** *Cardiology Society of Serbia*, Sinisa Stojkovic; **Słowacja:** *Slovak Society of Cardiology*, Eva Goncalvesova; **Słowenia:** *Slovenian Society of Cardiology*, Zlatko Fras; **Syryjska Republika Arabska:** *Syrian Cardiovascular Association*, Walid Bsata; **Szwajcaria:** *Swiss Society of Cardiology*, Micha T. Maeder; **Szwecja:** *Swedish Society of Cardiology*, Krister Lindmark; **Tunezja:** *Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery*, Leila Abid; **Turcja:** *Turkish Society of Cardiology*, Hakan Altay; **Ukraina:** *Ukrainian Association of Cardiology*, Leonid Voronkov; **Uzbekistan:** *Association of Cardiologists of Uzbekistan*, Timur Abdullaev; **Węgry:** *Hungarian Society of Cardiology*, Róbert Sepp; **Wielka Brytania:** *British Cardiovascular Society*, Ceri Davies, **Włochy:** *Italian Federation of Cardiology*, Massimo Iacoviello.

Komisja Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ds. Wytucznych dotyczących Praktyki Klinicznej (CPG, ESC Clinical Practice Guidelines Committee): Colin

N. Baigent (przewodniczący; Wielka Brytania), Magdy Abdelhamid (Egipt), Victor Aboyans (Francja), Sotiris Antoniou (Wielka Brytania), Elena Arbelo (Hiszpania), Riccardo Astegiano (Włochy), Andreas Baumbach (Wielka Brytania), Michael A. Borger (Niemcy), Jelena Čelutkienė (Litwa), Maja Cikes (Chorwacja), Jean-Philippe Collet (Francja), Volkmar Falk (Niemcy), Laurent Fauchier (Francja), Chris P. Gale (Wielka Brytania), Sigrun Halvorsen (Norwegia), Bernard Lung (Francja), Tiny Jaarsma (Szwecja), Aleksandra Konradi (Rosja), Konstantinos C. Koskinas (Szwajcaria), Dipak Kotecha (Wielka Brytania), Ulf Landmesser (Niemcy), Basil S. Lewis (Izrael), Ales Linhart (Republika Czeska), Maja-Lisa Løchen (Norwegia), Jens-Cosedis Nielsen (Dania), Steffen E. Petersen (Wielka Brytania), Eva Prescott (Dania), Lis Neubeck (Wielka Brytania), Amina Rakisheva (Kazachstan), Marta Sitges (Hiszpania), Rhian M. Touyz (Wielka Brytania).

Piśmiennictwo

- ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 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(27): 2129–2200, doi: [10.1093/eurheartj/ehw128](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128), indexed in Pubmed: 27206819.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 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(29): 2315–2381, doi: [10.1093/eurheartj/ehw106](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106), indexed in Pubmed: 27222591.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 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(2): 119–177, doi: [10.1093/eurheartj/ehx393](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393), indexed in Pubmed: 28886621.
- 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(33): 3021–3104, doi: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339), indexed in Pubmed: 30165516.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2019; 41(3): 407–477, doi: [10.1093/eurheartj/ehz425](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425), indexed in Pubmed: 31504439.
- 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(2): 255–323, doi: [10.1093/eurheartj/ehz486](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486), indexed in Pubmed: 31497854.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 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): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021; 42(5): 373–498, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa612](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612), indexed in Pubmed: 32860505.
- Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20(8): 1230–1239, doi: [10.1002/ehfj.1149](https://doi.org/10.1002/ehfj.1149), indexed in Pubmed: 29431256.

9. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. 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(5): 455–462, doi: [10.1093/eurheartj/ehv464](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv464), indexed in Pubmed: [26374849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26374849/).
10. Abdul-Rahim AH, Shen Li, Rush CJ, et al. 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(7): 1139–1145, doi: [10.1002/ehf.1160](https://doi.org/10.1002/ehf.1160), indexed in Pubmed: [29493058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29493058/).
11. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006; 27(19): 2338–2345, doi: [10.1093/eurheartj/ehl250](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl250), indexed in Pubmed: [16963472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16963472/).
12. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. 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(1): 26–35, doi: [10.1093/eurheartj/ehx564](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx564), indexed in Pubmed: [29040525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29040525/).
13. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381(17): 1609–1620, doi: [10.1056/NEJMoa1908655](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655), indexed in Pubmed: [31475794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31475794/).
14. Lam CSP, Voors AA, Ponikowski P, et al. Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction. *Eur Heart J*. 2020; 41(25): 2353–2355, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa158](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa158), indexed in Pubmed: [32227233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32227233/).
15. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. 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(3): 352–380, doi: [10.1002/ehf.2115](https://doi.org/10.1002/ehf.2115), indexed in Pubmed: [33605000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33605000/).
16. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. 2016–2018 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(12): 1301–1310, doi: [10.1093/ehjci/jex244](https://doi.org/10.1093/ehjci/jex244), indexed in Pubmed: [29045589](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29045589/).
17. Arrigo M, Huber LC, Winnik S, et al. Right ventricular failure: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Card Fail Rev*. 2019; 5(3): 140–146, doi: [10.15420/cfr.2019.15.2](https://doi.org/10.15420/cfr.2019.15.2), indexed in Pubmed: [31768270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31768270/).
18. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, et al. 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(1): 16–37, doi: [10.1002/ehf.1029](https://doi.org/10.1002/ehf.1029), indexed in Pubmed: [29044932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29044932/).
19. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, et al. Clinical implications of the New York Heart Association classification. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(23): e014240, doi: [10.1161/JAHA.119.014240](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014240), indexed in Pubmed: [31771438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31771438/).
20. Solomon SD, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation: the PARADIGM-HF trial. *JACC Heart Fail*. 2016; 4(10): 816–822, doi: [10.1016/j.jchf.2016.05.002](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.05.002), indexed in Pubmed: [27395349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27395349/).
21. Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018; 391(10120): 572–580, doi: [10.1016/s0140-6736\(17\)32520-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32520-5), indexed in Pubmed: [29174292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29174292/).
22. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep*. 2014; 11(4): 404–415, doi: [10.1007/s11897-014-0220-x](https://doi.org/10.1007/s11897-014-0220-x), indexed in Pubmed: [25182014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25182014/).
23. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015; 372(14): 1333–1341, doi: [10.1056/NEJMoa1406656](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406656), indexed in Pubmed: [25830423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25830423/).
24. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev*. 2017; 3(1): 7–11, doi: [10.15420/cfr.2016:25:2](https://doi.org/10.15420/cfr.2016:25:2), indexed in Pubmed: [28785469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28785469/).
25. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, et al. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2015; 104(4): 342–350, doi: [10.1007/s00392-014-0788-x](https://doi.org/10.1007/s00392-014-0788-x), indexed in Pubmed: [25398254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25398254/).
26. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, et al. 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(19): 1424–1431, doi: [10.1093/eurheartj/ehd066](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd066), indexed in Pubmed: [23470495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23470495/).
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(10159): 1789–1858, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7), indexed in Pubmed: [30496104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30496104/).
28. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013; 113(6): 646–659, doi: [10.1161/circresaha.113.300268](https://doi.org/10.1161/circresaha.113.300268), indexed in Pubmed: [23989710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23989710/).
29. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007; 93(9): 1137–1146, doi: [10.1136/hrt.2003.025270](https://doi.org/10.1136/hrt.2003.025270), indexed in Pubmed: [17699180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17699180/).
30. Smeets M, Vaes B, Mamouris P, et al. Burden of heart failure in Flemish general practices: a registry-based study in the Intego database. *BMJ Open*. 2019; 9(1): e022972, doi: [10.1136/bmjopen-2018-022972](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022972), indexed in Pubmed: [30617099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30617099/).
31. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistic — 2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141(9): e139–e596, doi: [10.1161/CIR.0000000000000757](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757), indexed in Pubmed: [31992061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31992061/).
32. van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, et al. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16(7): 772–777, doi: [10.1002/ehf.110](https://doi.org/10.1002/ehf.110), indexed in Pubmed: [24863953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24863953/).
33. van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. 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(3): 242–252, doi: [10.1002/ehf.483](https://doi.org/10.1002/ehf.483), indexed in Pubmed: [26727047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26727047/).
34. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. 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(12): e67–e492, doi: [10.1161/CIR.0000000000000558](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000558), indexed in Pubmed: [29386200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29386200/).
35. Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al. EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail*. 2002; 4(4): 531–539, doi: [10.1016/s1388-9842\(02\)00034-x](https://doi.org/10.1016/s1388-9842(02)00034-x), indexed in Pubmed: [12167394](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12167394/).
36. Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F, et al. Racial differences in incident heart failure among young adults. *N Engl J Med*. 2009; 360(12): 1179–1190, doi: [10.1056/NEJMoa0807265](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807265), indexed in Pubmed: [19297571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19297571/).
37. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004; 25(18): 1614–1619, doi: [10.1016/j.ehj.2004.06.038](https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.06.038), indexed in Pubmed: [15351160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15351160/).
38. Koh AS, Tay WT, Teng TH, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19(12): 1624–1634, doi: [10.1002/ehf.945](https://doi.org/10.1002/ehf.945), indexed in Pubmed: [28948683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28948683/).
39. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19(12): 1574–1585, doi: [10.1002/ehf.813](https://doi.org/10.1002/ehf.813), indexed in Pubmed: [28386917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28386917/).

40. Shah RU, Klein L, Lloyd-Jones DM. Heart failure in women: epidemiology, biology and treatment. *Womens Health (Lond)*. 2009; 5(5): 517–527, doi: [10.2217/whe.09.50](https://doi.org/10.2217/whe.09.50), indexed in Pubmed: [19702451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19702451/).
41. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA*. 2004; 292(3): 344–350, doi: [10.1001/jama.292.3.344](https://doi.org/10.1001/jama.292.3.344), indexed in Pubmed: [15265849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15265849/).
42. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, et al. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail*. 2017; 10(6): e003875, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875), indexed in Pubmed: [28615366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28615366/).
43. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, et al. 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(6): 464–472, doi: [10.1016/j.jchf.2016.02.017](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.02.017), indexed in Pubmed: [27256749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27256749/).
44. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med*. 2002; 162(15): 1682–1688, doi: [10.1001/archinte.162.15.1682](https://doi.org/10.1001/archinte.162.15.1682), indexed in Pubmed: [12153370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12153370/).
45. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015; 175(6): 996–1004, doi: [10.1001/jamainternmed.2015.0924](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0924), indexed in Pubmed: [25895156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25895156/).
46. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2018; 6(8): 678–685, doi: [10.1016/j.jchf.2018.03.006](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.03.006), indexed in Pubmed: [30007560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30007560/).
47. Motiejūnaitė J, Akiyama E, Cohen-Solal A, et al. The association of long-term outcome and biological sex in patients with acute heart failure from different geographic regions. *Eur Heart J*. 2020; 41(13): 1357–1364, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa071](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa071), indexed in Pubmed: [32125360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32125360/).
48. Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, et al. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2012; 5(6): 720–726, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966366](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966366), indexed in Pubmed: [22936826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22936826/).
49. Clarke CL, Grunwald GK, Allen LA, et al. Natural history of left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013; 6(6): 680–686, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000045](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000045), indexed in Pubmed: [24129973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24129973/).
50. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, et al. 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(10): 1258–1269, doi: [10.1002/ejhf.807](https://doi.org/10.1002/ejhf.807), indexed in Pubmed: [28370829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28370829/).
51. Rastogi A, Novak E, Platts AE, et al. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19(12): 1597–1605, doi: [10.1002/ejhf.879](https://doi.org/10.1002/ejhf.879), indexed in Pubmed: [29024350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29024350/).
52. Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, et al. Dynamic trajectories of left ventricular ejection fraction in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(6): 591–601, doi: [10.1016/j.jacc.2018.05.042](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.042), indexed in Pubmed: [30071987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30071987/).
53. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, et al. 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(19): 1404–1413, doi: [10.1093/eurheartj/ehs337](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs337), indexed in Pubmed: [23095984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23095984/).
54. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, et al. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J*. 2014; 35(1): 25–32, doi: [10.1093/eurheartj/ehf278](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf278), indexed in Pubmed: [23900697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23900697/).
55. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, et al. 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(4): 515–523, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.812172](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.812172), indexed in Pubmed: [19153268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19153268/).
56. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(18): 1695–1702, doi: [10.1016/j.jacc.2009.08.019](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.019), indexed in Pubmed: [19850209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19850209/).
57. Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Roalfe AK, et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000–2017: population based cohort study. *BMJ*. 2019; 364: l223, doi: [10.1136/bmj.l223](https://doi.org/10.1136/bmj.l223), indexed in Pubmed: [30760447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30760447/).
58. Lorenzoni G, Azzolina D, Lanera C, et al. Time trends in first hospitalization for heart failure in a community-based population. *Int J Cardiol*. 2018; 271: 195–199, doi: [10.1016/j.ijcard.2018.05.132](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.132), indexed in Pubmed: [29885830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29885830/).
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(1): 75–76, doi: [10.1136/heart.87.1.75](https://doi.org/10.1136/heart.87.1.75), indexed in Pubmed: [11751672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11751672/).
60. Chen J, Hsieh AFC, Dharmarajan K, et al. National trends in heart failure hospitalization after acute myocardial infarction for Medicare beneficiaries: 1998–2010. *Circulation*. 2013; 128(24): 2577–2584, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003668](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003668), indexed in Pubmed: [24190958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24190958/).
61. Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, et al. 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(8): e406–e420, doi: [10.1016/S2468-2667\(19\)30108-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30108-2), indexed in Pubmed: [31376859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31376859/).
62. Al-Mohammad A, Mant J, Laramée P, et al. Chronic Heart Failure Guideline Development Group. Diagnosis and management of adults with chronic heart failure: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2010; 341: c4130, doi: [10.1136/bmj.c4130](https://doi.org/10.1136/bmj.c4130), indexed in Pubmed: [20739363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20739363/).
63. Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. 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(32): 1–207, iii, doi: [10.3310/hta13320](https://doi.org/10.3310/hta13320), indexed in Pubmed: [19586584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19586584/).
64. Davie AP, Francis CM, Caruana L, et al. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM*. 1997; 90(5): 335–339, doi: [10.1093/qjmed/90.5.335](https://doi.org/10.1093/qjmed/90.5.335), indexed in Pubmed: [9205668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9205668/).
65. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail*. 2011; 13(5): 518–527, doi: [10.1093/eur-jhf/hfr021](https://doi.org/10.1093/eur-jhf/hfr021), indexed in Pubmed: [21422000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21422000/).
66. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation*. 2011; 124(25): 2865–2873, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019216](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019216), indexed in Pubmed: [22104551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22104551/).
67. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail*. 2014; 2(1): 24–31, doi: [10.1016/j.jchf.2013.07.009](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.07.009), indexed in Pubmed: [24622115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24622115/).
68. Gohar A, Rutten FH, den Ruijter H, et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide for the early detection of non-acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21(10): 1219–1227, doi: [10.1002/ejhf.1495](https://doi.org/10.1002/ejhf.1495), indexed in Pubmed: [31209992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31209992/).
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(3A): 25–28, doi: [10.1016/j.amjcard.2007.11.016](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.11.016), indexed in Pubmed: [18243854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18243854/).
70. Maisel A, Mueller C, Adams K, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10(9): 824–839, doi: [10.1016/j.ejheart.2008.07.014](https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.07.014), indexed in Pubmed: [18760965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18760965/).
71. Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T, et al. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017; 18(9): 961–968, doi: [10.1093/ehjci/jex067](https://doi.org/10.1093/ehjci/jex067), indexed in Pubmed: [28444160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28444160/).
72. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J*. 2003; 24(19): 1735–1743, doi: [10.1016/j.ehj.2003.07.005](https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.07.005), indexed in Pubmed: [14522568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14522568/).
73. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, et al. 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, doi: [10.1136/bmj.h910](https://doi.org/10.1136/bmj.h910), indexed in Pubmed: [25740799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25740799/).

74. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. 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(6): 715–731, doi: [10.1002/ehfj.1494](https://doi.org/10.1002/ehfj.1494), indexed in Pubmed: [31222929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31222929/).
75. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, et al. Obesity and natriuretic peptides, BNP and nt-probnp: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol.* 2014; 176(3): 611–617, doi: [10.1016/j.ijcard.2014.08.007](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.007), indexed in Pubmed: [25156856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25156856/).
76. Cowie M, Struthers A, Wood D, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet.* 1997; 350(9088): 1349–1353, doi: [10.1016/s0140-6736\(97\)06031-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)06031-5), indexed in Pubmed: [9365448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9365448/).
77. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, et al. 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(4): 537–541, doi: [10.1016/j.ejheart.2005.01.022](https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2005.01.022), indexed in Pubmed: [15921792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15921792/).
78. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, et al. 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(9): 729–734, doi: [10.1016/j.cardfail.2011.04.013](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.04.013), indexed in Pubmed: [21872142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21872142/).
79. Verdú JM, Comín-Colet J, Domingo M, et al. Rapid point-of-care NT-proBNP optimal cut-off point for heart failure diagnosis in primary care. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012; 65(7): 613–619, doi: [10.1016/j.recesp.2012.01.019](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2012.01.019), indexed in Pubmed: [22541282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22541282/).
80. Taylor CJ, Roalfe AK, Iles R, et al. REFER investigators. Primary care REFerral for Echocardiogram (REFER) in heart failure: a diagnostic accuracy study. *Br J Gen Pract.* 2017; 67(655): e94–e102, doi: [10.3399/bjgp16X688393](https://doi.org/10.3399/bjgp16X688393), indexed in Pubmed: [27919937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27919937/).
81. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. 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(3): 278–289, doi: [10.1093/eurheartj/ehn492](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn492), indexed in Pubmed: [19001473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19001473/).
82. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016; 17(11): 1191–1229, doi: [10.1093/ehjci/jew190](https://doi.org/10.1093/ehjci/jew190), indexed in Pubmed: [27880640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27880640/).
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(4): 276–283, doi: [10.1007/s11897-015-0261-9](https://doi.org/10.1007/s11897-015-0261-9), indexed in Pubmed: [26041670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26041670/).
84. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, et al. 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(1): 75, doi: [10.1186/s12968-017-0389-8](https://doi.org/10.1186/s12968-017-0389-8), indexed in Pubmed: [28992817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28992817/).
85. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, et al. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. *JACC Heart Fail.* 2019; 7(8): 709–716, doi: [10.1016/j.jchf.2019.04.010](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.04.010), indexed in Pubmed: [31302046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31302046/).
86. Gupta DK, Wang TJ. Natriuretic peptides and cardiometabolic health. *Circ J.* 2015; 79(8): 1647–1655, doi: [10.1253/circj.CJ-15-0589](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0589), indexed in Pubmed: [26103984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26103984/).
87. Zois NE, Bartels ED, Hunter I, et al. Natriuretic peptides in cardiometabolic regulation and disease. *Nat Rev Cardiol.* 2014; 11(7): 403–412, doi: [10.1038/nrcardio.2014.64](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.64), indexed in Pubmed: [24820868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24820868/).
88. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol.* 2011; 57(2): 131–140, doi: [10.1016/j.jjcc.2011.01.002](https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2011.01.002), indexed in Pubmed: [21296556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21296556/).
89. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. STICH Trial Investigators, STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med.* 2011; 364(17): 1607–1616, doi: [10.1056/NEJMoa1100356](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100356), indexed in Pubmed: [21463150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21463150/).
90. Allman K, Shaw L, Hachamovitch R, et al. 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(7): 1151–1158, doi: [10.1016/s0735-1097\(02\)01726-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01726-6), indexed in Pubmed: [11923039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11923039/).
91. Ling LF, Marwick TH, Flores DR, et al. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction: inducible ischemia versus hibernating myocardium. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013; 6(3): 363–372, doi: [10.1161/CIRCIMAGING.112.000138](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.000138), indexed in Pubmed: [23595888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23595888/).
92. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al. STICH Trial Investigators. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med.* 2011; 364(17): 1617–1625, doi: [10.1056/NEJMoa1100358](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100358), indexed in Pubmed: [21463153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21463153/).
93. Panza JA, Ellis AM, Al-Khalidi HR, et al. Myocardial viability and long-term outcomes in ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2019; 381(8): 739–748, doi: [10.1056/NEJMoa1807365](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807365), indexed in Pubmed: [31433921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31433921/).
94. Corrà U, Piepoli MF, Adamopoulos S, et al. 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(9): 929–941, doi: [10.1002/ehfj.156](https://doi.org/10.1002/ehfj.156), indexed in Pubmed: [25175894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25175894/).
95. Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, et al. 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(4): 347–357, doi: [10.1093/eurjhf/hfr017](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr017), indexed in Pubmed: [21436360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21436360/).
96. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, et al. 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(1): 3–15, doi: [10.1002/ehfj.979](https://doi.org/10.1002/ehfj.979), indexed in Pubmed: [28925073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28925073/).
97. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. 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(24): 3076–3093, doi: [10.1093/eurheartj/ehm456](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm456), indexed in Pubmed: [17959624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17959624/).
98. Cooper LT, 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(26): 1860–1866, doi: [10.1056/NEJM199706263362603](https://doi.org/10.1056/NEJM199706263362603), indexed in Pubmed: [9197214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9197214/).
99. Lang R, Badano L, Mor-Avi V, et al. 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(3): 233–270, doi: [10.1093/ehjci/jev014](https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014), indexed in Pubmed: [25712077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25712077/).
100. Gheorghiadu M, Shah AN, Vaduganathan M, et al. 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(3): 285–290, doi: [10.1016/j.hfc.2013.05.002](https://doi.org/10.1016/j.hfc.2013.05.002), indexed in Pubmed: [23809415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23809415/).
101. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(12): 1123–1133, doi: [10.1016/j.jacc.2013.11.053](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.053), indexed in Pubmed: [24491689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24491689/).
102. Anker S, Schroeder S, Atar D, et al. Traditional and new composite endpoints in heart failure clinical trials: facilitating comprehensive efficacy assessments and improving trial efficiency. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(5): 482–489, doi: [10.1002/ehfj.516](https://doi.org/10.1002/ehfj.516), indexed in Pubmed: [27071916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27071916/).
103. Gayat E, Arrigo M, Littnerova S, et al. GREAT Network. 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(2): 345–354, doi: [10.1002/ehfj.932](https://doi.org/10.1002/ehfj.932), indexed in Pubmed: [28849606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28849606/).
104. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(6): 613–625, doi: [10.1002/ehfj.566](https://doi.org/10.1002/ehfj.566), indexed in Pubmed: [27324686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27324686/).
105. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in

- heart failure. *N Engl J Med.* 2014; 371(11): 993–1004, doi: [10.1056/NEJMoa1409077](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077), indexed in Pubmed: [25176015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25176015/).
106. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-Nepirylisin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2019; 380(6): 539–548, doi: [10.1056/NEJMoa1812851](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851), indexed in Pubmed: [30415601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415601/).
 107. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. 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(8): 998–1007, doi: [10.1002/ejhf.1498](https://doi.org/10.1002/ejhf.1498), indexed in Pubmed: [31134724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31134724/).
 108. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381(21): 1995–2008, doi: [10.1056/NEJMoa1911303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303), indexed in Pubmed: [31535829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31535829/).
 109. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020; 383(15): 1413–1424, doi: [10.1056/NEJMoa2022190](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190), indexed in Pubmed: [32865377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865377/).
 110. Enalapril for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1987; 317(21): 1349–1351, doi: [10.1056/nejm198711193172112](https://doi.org/10.1056/nejm198711193172112), indexed in Pubmed: [2825013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2825013/).
 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(18): 1450–1456, doi: [10.1001/jama.273.18.1450](https://doi.org/10.1001/jama.273.18.1450), indexed in Pubmed: [7654275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7654275/).
 112. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. 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(23): 2312–2318, doi: [10.1161/01.cir.100.23.2312](https://doi.org/10.1161/01.cir.100.23.2312), indexed in Pubmed: [10587334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10587334/).
 113. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991; 325(5): 293–302, doi: [10.1056/NEJM199108013250501](https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250501), indexed in Pubmed: [2057034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2057034/).
 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(9169): 2001–2007, doi: [10.1016/s0140-6736\(99\)04440-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)04440-2), indexed in Pubmed: [10376614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10376614/).
 115. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. 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(21): 1349–1355, doi: [10.1056/NEJM199605233342101](https://doi.org/10.1056/NEJM199605233342101), indexed in Pubmed: [8614419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8614419/).
 116. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 344(22): 1651–1658, doi: [10.1056/NEJM200105133442201](https://doi.org/10.1056/NEJM200105133442201), indexed in Pubmed: [11386263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11386263/).
 117. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. 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(10): 1295–1302, doi: [10.1001/jama.283.10.1295](https://doi.org/10.1001/jama.283.10.1295), indexed in Pubmed: [10714728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10714728/).
 118. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) 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(17): 2194–2199, doi: [10.1161/01.cir.0000035653.72855.bf](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000035653.72855.bf), indexed in Pubmed: [12390947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12390947/).
 119. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. 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(3): 215–225, doi: [10.1093/eurheartj/ehi115](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi115), indexed in Pubmed: [15642700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15642700/).
 120. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999; 353(9146): 9–13, doi: [10.1016/S0140-6736\(98\)11181-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)11181-9), indexed in Pubmed: [10023943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10023943/).
 121. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. 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(10): 709–717, doi: [10.1056/NEJM199909023411001](https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001), indexed in Pubmed: [10471456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10471456/).
 122. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011; 364(1): 11–21, doi: [10.1056/NEJMoa1009492](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492), indexed in Pubmed: [21073363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21073363/).
 123. Fowler MB. Effects of beta blockers on symptoms and functional capacity in heart failure. *Am J Cardiol.* 1997; 80(11A): 55L–58L, doi: [10.1016/s0002-9149\(97\)00849-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(97)00849-7), indexed in Pubmed: [9412543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9412543/).
 124. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. 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(16): 2426–2435, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320), indexed in Pubmed: [16143696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16143696/).
 125. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet.* 2014; 384(9961): 2235–2243, doi: [10.1016/s0140-6736\(14\)61373-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61373-8), indexed in Pubmed: [25193873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25193873/).
 126. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, et al. 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(5): 333–340, doi: [10.1016/S2213-8587\(17\)30087-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30087-6), indexed in Pubmed: [28330649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28330649/).
 127. Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-nepirylisin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2018; 6(6): 489–498, doi: [10.1016/j.jchf.2018.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.02.004), indexed in Pubmed: [29655829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29655829/).
 128. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, et al. 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(1): 79–85, doi: [10.1001/jamacardio.2016.4733](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4733), indexed in Pubmed: [27842179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27842179/).
 129. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(3): 337–341, doi: [10.1002/ejhf.1402](https://doi.org/10.1002/ejhf.1402), indexed in Pubmed: [30741494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30741494/).
 130. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, et al. 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 Nephilysin Inhibitor With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circ Heart Fail.* 2018; 11(4): e004745, doi: [10.1161/circheartfailure.117.004745](https://doi.org/10.1161/circheartfailure.117.004745), indexed in Pubmed: [29643067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29643067/).
 131. Morrow D, Velazquez E, DeVore A, et al. Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure randomly assigned to sacubitril/valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. *Circulation.* 2019; 139(19): 2285–2288, doi: [10.1161/circulationaha.118.039331](https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.039331), indexed in Pubmed: [30955360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955360/).
 132. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. 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(2): 90–99, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138), indexed in Pubmed: [31736335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31736335/).
 133. Butler J, Anker SD, Filippatos G, et al. 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(13): 1203–1212, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa1007](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1007), indexed in Pubmed: [33420498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33420498/).
 134. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. EMPEROR Trial Committees and Investigators. 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(10254): 819–829, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9), indexed in Pubmed: [32877652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32877652/).
 135. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, et al. Dapagliflozin and diuretic use in patients with heart failure and reduced ejection fraction in DAPA-HF.

- Circulation. 2020; 142(11): 1040–1054, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047077](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047077), indexed in Pubmed: [32673497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32673497/).
136. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med.* 2021; 384(2): 117–128, doi: [10.1056/NEJMoa2030183](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183), indexed in Pubmed: [33200892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33200892/).
 137. Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol.* 2002; 82(2): 149–158, doi: [10.1016/s0167-5273\(01\)00600-3](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(01)00600-3), indexed in Pubmed: [11853901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11853901/).
 138. Granger C, McMurray J, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003; 362(9386): 772–776, doi: [10.1016/s0140-6736\(03\)14284-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14284-5), indexed in Pubmed: [13678870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13678870/).
 139. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010; 376(9744): 875–885, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)61198-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61198-1), indexed in Pubmed: [20801500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20801500/).
 140. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. 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 If inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(22): 1938–1945, doi: [10.1016/j.jacc.2012.01.020](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.020), indexed in Pubmed: [22617188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22617188/).
 141. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2020; 382(20): 1883–1893, doi: [10.1056/NEJMoa1915928](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915928), indexed in Pubmed: [32222134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32222134/).
 142. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004; 351(20): 2049–2057, doi: [10.1056/NEJMoa042934](https://doi.org/10.1056/NEJMoa042934), indexed in Pubmed: [15533851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15533851/).
 143. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986; 314(24): 1547–1552, doi: [10.1056/NEJM198606123142404](https://doi.org/10.1056/NEJM198606123142404), indexed in Pubmed: [3520315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3520315/).
 144. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997; 336(8): 525–533, doi: [10.1056/NEJM199702203360801](https://doi.org/10.1056/NEJM199702203360801), indexed in Pubmed: [9036306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9036306/).
 145. Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. 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(2): 137–155, doi: [10.1002/ehfj.1369](https://doi.org/10.1002/ehfj.1369), indexed in Pubmed: [30600580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30600580/).
 146. Rohde LE, Rover MM, Figueiredo Neto JA, et al. 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(44): 3605–3612, doi: [10.1093/eurheartj/ehz554](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz554), indexed in Pubmed: [31424503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31424503/).
 147. Cohn JN, Tognoni G, et al. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 345(23): 1667–1675, doi: [10.1056/NEJMoa010713](https://doi.org/10.1056/NEJMoa010713), indexed in Pubmed: [11759645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11759645/).
 148. Böhm M, Borer J, Ford I, et al. 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(1): 11–22, doi: [10.1007/s00392-012-0467-8](https://doi.org/10.1007/s00392-012-0467-8), indexed in Pubmed: [22575988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22575988/).
 149. Ouyang AJ, Lv YN, Zhong HL, et al. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2015; 115(7): 901–906, doi: [10.1016/j.amjcard.2015.01.013](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.013), indexed in Pubmed: [25660972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25660972/).
 150. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J.* 2015; 36(28): 1831–1838, doi: [10.1093/eurheartj/ehv143](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv143), indexed in Pubmed: [25939649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25939649/).
 151. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ.* 2015; 351: h4451, doi: [10.1136/bmj.h4451](https://doi.org/10.1136/bmj.h4451), indexed in Pubmed: [26321114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26321114/).
 152. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, et al. RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010; 362(15): 1363–1373, doi: [10.1056/NEJMoa1001337](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001337), indexed in Pubmed: [20231232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20231232/).
 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, doi: [10.1016/j.ijcard.2015.04.031](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.031), indexed in Pubmed: [25900519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25900519/).
 154. Freeman JV, Reynolds K, Fang M, et al. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015; 8(1): 49–58, doi: [10.1161/CIRCEP.114.002292](https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.002292), indexed in Pubmed: [25414270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25414270/).
 155. Washam J, Stevens S, Likhnygina Y, et al. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet.* 2015; 385(9985): 2363–2370, doi: [10.1016/s0140-6736\(14\)61836-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61836-5), indexed in Pubmed: [25749644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25749644/).
 156. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA.* 2003; 289(7): 871–878, doi: [10.1001/jama.289.7.871](https://doi.org/10.1001/jama.289.7.871), indexed in Pubmed: [12588271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12588271/).
 157. Adams KF, Patterson JH, Gattis WA, et al. 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(3): 497–504, doi: [10.1016/j.jacc.2005.02.091](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.091), indexed in Pubmed: [16053964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16053964/).
 158. Bavendiek U, Berliner D, Dávila LA, et al. DIGIT-HF Investigators and Committees (see Appendix). 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(5): 676–684, doi: [10.1002/ehfj.1452](https://doi.org/10.1002/ehfj.1452), indexed in Pubmed: [30892806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30892806/).
 159. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. GALACTIC-HF Investigators. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2021; 384(2): 105–116, doi: [10.1056/NEJMoa2025797](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025797), indexed in Pubmed: [33185990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33185990/).
 160. Shen Li, Jhund P, Petrie M, et al. Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med* 2017; 377(1): 41–51, doi: [10.1056/nejmoa1609758](https://doi.org/10.1056/nejmoa1609758), indexed in Pubmed: [28679089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28679089/).
 161. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. 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(3): 225–237, doi: [10.1056/NEJMoa043399](https://doi.org/10.1056/NEJMoa043399), indexed in Pubmed: [15659722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15659722/).
 162. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J.* 2000; 21(24): 2071–2078, doi: [10.1053/ehj.2000.2476](https://doi.org/10.1053/ehj.2000.2476), indexed in Pubmed: [11102258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11102258/).
 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(22): 1576–1583, doi: [10.1056/NEJM199711273372202](https://doi.org/10.1056/NEJM199711273372202), indexed in Pubmed: [9411221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9411221/).
 164. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, et al. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation.* 2000; 102(7): 748–754, doi: [10.1161/01.cir.102.7.748](https://doi.org/10.1161/01.cir.102.7.748), indexed in Pubmed: [10942742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10942742/).
 165. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. 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(12): 877–883, doi: [10.1056/NEJMoa013474](https://doi.org/10.1056/NEJMoa013474), indexed in Pubmed: [11907286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11907286/).
 166. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2016; 375(13): 1221–1230, doi: [10.1056/NEJMoa1608029](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608029), indexed in Pubmed: [27571011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27571011/).

167. Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, et al. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. *Heart*. 2018; 104(2): 144–150, doi: [10.1136/heartjnl-2016-310850](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310850), indexed in Pubmed: 28986406.
168. Merchant F, Jones P, Wehrenberg S, et al. Incidence of defibrillator shocks after elective generator exchange following uneventful first battery life. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3(6): e001289, doi: [10.1161/jaha.114.001289](https://doi.org/10.1161/jaha.114.001289), indexed in Pubmed: 25385346.
169. Yap SC, Schaer BA, Bhagwandien RE, et al. Evaluation of the need of elective implantable cardioverter-defibrillator generator replacement in primary prevention patients without prior appropriate ICD therapy. *Heart*. 2014; 100(15): 1188–1192, doi: [10.1136/heartjnl-2014-305535](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305535), indexed in Pubmed: 24993502.
170. Kini V, Soufi MK, Deo R, et al. Appropriateness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators at the time of generator replacement: are indications still met? *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(22): 2388–2394, doi: [10.1016/j.jacc.2014.03.025](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.025), indexed in Pubmed: 24727249.
171. Erkapic D, Sperzel J, Stiller S, et al. INSURE Investigators. 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(2): 130–137, doi: [10.1093/eurheartj/ehs177](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs177), indexed in Pubmed: 22771679.
172. Alsheikh-Ali AA, Homer M, Maddukuri PV, et al. Time-dependence of appropriate implantable defibrillator therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19(8): 784–789, doi: [10.1111/j.1540-8167.2008.01111.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01111.x), indexed in Pubmed: 18284493.
173. Opreanu M, Wan C, Singh V, et al. Wearable cardioverter-defibrillator as a bridge to cardiac transplantation: a national database analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34(10): 1305–1309, doi: [10.1016/j.healun.2015.04.004](https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.04.004), indexed in Pubmed: 26094085.
174. Zishiri ET, Williams S, Cronin EM, et al. 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(1): 117–128, doi: [10.1161/CIRCEP.112.973552](https://doi.org/10.1161/CIRCEP.112.973552), indexed in Pubmed: 23275233.
175. Kutayfa V, Moss AJ, Klein H, et al. 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(17): 1613–1619, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015677](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015677), indexed in Pubmed: 26316618.
176. Kutayfa V, Moss AJ, Klein HU, et al. One-year follow-up of the prospective registry of patients using the wearable defibrillator (WEARIT-II Registry). *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018; 41(10): 1307–1313, doi: [10.1111/pace.13448](https://doi.org/10.1111/pace.13448), indexed in Pubmed: 29992590.
177. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004; 351(24): 2481–2488, doi: [10.1056/NEJMoa041489](https://doi.org/10.1056/NEJMoa041489), indexed in Pubmed: 15590950.
178. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. IRIS Investigators. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009; 361(15): 1427–1436, doi: [10.1056/NEJMoa0901889](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0901889), indexed in Pubmed: 19812399.
179. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med*. 2005; 353(14): 1471–1480, doi: [10.1056/NEJMsa051989](https://doi.org/10.1056/NEJMsa051989), indexed in Pubmed: 16207849.
180. Steinberg BA, Al-Khatib SM, Edwards R, et al. 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(6): 623–629, doi: [10.1016/j.jchf.2014.06.007](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.06.007), indexed in Pubmed: 25306452.
181. Raphael CE, Finegold JA, Barron AJ, et al. 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(26): 1676–1688, doi: [10.1093/eurheartj/ehv102](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv102), indexed in Pubmed: 25908776.
182. Miller RJH, Howlett JG, Exner DV, et al. Baseline functional class and therapeutic efficacy of common heart failure interventions: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2015; 31(6): 792–799, doi: [10.1016/j.cjca.2014.12.031](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.12.031), indexed in Pubmed: 26022990.
183. Hess PL, Al-Khatib SM, Han JY, et al. 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(2): 179–186, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001306](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001306), indexed in Pubmed: 25669833.
184. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000; 101(11): 1297–1302, doi: [10.1161/01.cir.101.11.1297](https://doi.org/10.1161/01.cir.101.11.1297), indexed in Pubmed: 10725290.
185. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJV, et al. Dronedarone Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008; 358(25): 2678–2687, doi: [10.1056/NEJMoa0800456](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800456), indexed in Pubmed: 18565860.
186. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991; 324(12): 781–788, doi: [10.1056/NEJM199103213241201](https://doi.org/10.1056/NEJM199103213241201), indexed in Pubmed: 1900101.
187. Theuns DA, Smith T, Hunink MGM, et al. 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(11): 1564–1570, doi: [10.1093/europace/euq329](https://doi.org/10.1093/europace/euq329), indexed in Pubmed: 20974768.
188. Elming MB, Nielsen JC, Haarbo J, et al. Age and outcomes of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in patients with non-ischemic systolic heart failure. *Circulation*. 2017; 136(19): 1772–1780, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028829](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028829), indexed in Pubmed: 28877914.
189. Selvanayagam JB, Hartshorne T, Billot L, et al. 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(4): e12420, doi: [10.1111/anec.12420](https://doi.org/10.1111/anec.12420), indexed in Pubmed: 28117536.
190. Leyva F, Zegard A, Acquaye E, et al. Outcomes of cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation in patients with nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(10): 1216–1227, doi: [10.1016/j.jacc.2017.07.712](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.712), indexed in Pubmed: 28859784.
191. Di Marco A, Brown PF, Schmitt M, et al. 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(1): 28–38, doi: [10.1016/j.jchf.2016.09.017](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.09.017), indexed in Pubmed: 28017348.
192. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA*. 2013; 309(9): 896–908, doi: [10.1001/jama.2013.1363](https://doi.org/10.1001/jama.2013.1363), indexed in Pubmed: 23462786.
193. Stewart GC, Weintraub JR, Pratihbu PP, et al. Patient expectations from implantable defibrillators to prevent death in heart failure. *J Card Fail*. 2010; 16(2): 106–113, doi: [10.1016/j.cardfail.2009.09.003](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.09.003), indexed in Pubmed: 20142021.
194. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, et al. MADIT-RIT Trial Investigators. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med*. 2012; 367(24): 2275–2283, doi: [10.1056/NEJMoa1211107](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211107), indexed in Pubmed: 23131066.
195. Healey J, Hohnloser S, Glikson M, et al. Cardioverter defibrillator implantation without induction of ventricular fibrillation: a single-blind, non-inferiority, randomised controlled trial (SIMPLE). *Lancet*. 2015; 385(9970): 785–791, doi: [10.1016/s0140-6736\(14\)61903-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61903-6), indexed in Pubmed: 25715991.
196. Gasparini M, Proclemer A, Klersy C, et al. 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(18): 1903–1911, doi: [10.1001/jama.2013.4598](https://doi.org/10.1001/jama.2013.4598), indexed in Pubmed: 23652522.
197. Cleland J, Buga L. Device therapy: defibrillators — a shocking therapy for cardiomyopathy? *Nat Rev Cardiol*. 2010; 7(2): 69–70, doi: [10.1038/nrcardio.2009.233](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2009.233), indexed in Pubmed: 20104242.
198. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular back-up pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*. 2002; 288(24): 3115–3123, doi: [10.1001/jama.288.24.3115](https://doi.org/10.1001/jama.288.24.3115), indexed in Pubmed: 12495391.

199. Boersma L, Barr C, Knops R, et al. EFFORTLESS Investigator Group. Implant and midterm outcomes of the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator registry: the EFFORTLESS study. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(7): 830–841, doi: [10.1016/j.jacc.2017.06.040](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.040), indexed in Pubmed: [28797351](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28797351/).
200. Burke MC, Gold MR, Knight BP, et al. 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(16): 1605–1615, doi: [10.1016/j.jacc.2015.02.047](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.047), indexed in Pubmed: [25908064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25908064/).
201. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 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(41): 2793–2867, doi: [10.1093/eurheartj/ehv316](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316), indexed in Pubmed: [26320108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320108/).
202. Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy PPHM, et al. PRAETORIAN Investigators. Subcutaneous or transvenous defibrillator therapy. *N Engl J Med.* 2020; 383(6): 526–536, doi: [10.1056/NEJMoa1915932](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915932), indexed in Pubmed: [32757521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32757521/).
203. Duncker D, König T, Hohmann S, et al. 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(1): e004512, doi: [10.1161/JAHA.116.004512](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004512), indexed in Pubmed: [28096098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28096098/).
204. Olgin JE, Pletcher MJ, Vittinghoff E, et al. VEST Investigators. Wearable cardioverter-defibrillator after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2018; 379(13): 1205–1215, doi: [10.1056/NEJMoa1800781](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800781), indexed in Pubmed: [30280654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280654/).
205. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. 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(12): 873–880, doi: [10.1056/NEJM200103223441202](https://doi.org/10.1056/NEJM200103223441202), indexed in Pubmed: [11259720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11259720/).
206. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. 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(15): 1539–1549, doi: [10.1056/NEJMoa050496](https://doi.org/10.1056/NEJMoa050496), indexed in Pubmed: [15753115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15753115/).
207. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, et al. 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(20): 1837–1846, doi: [10.1016/j.jacc.2009.08.011](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.011), indexed in Pubmed: [19800193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19800193/).
208. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARE-HF Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J.* 2006; 27(16): 1928–1932, doi: [10.1093/eurheartj/ehl099](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl099), indexed in Pubmed: [16782715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16782715/).
209. Cleland JGF, Freemantle N, Erdmann E, et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14(6): 628–634, doi: [10.1093/eurjhf/hfs055](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs055), indexed in Pubmed: [22552183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22552183/).
210. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. 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(21): 2140–2150, doi: [10.1056/NEJMoa032423](https://doi.org/10.1056/NEJMoa032423), indexed in Pubmed: [15152059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15152059/).
211. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, et al. 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(46): 3547–3556, doi: [10.1093/eurheartj/ehv290](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv290), indexed in Pubmed: [23900696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23900696/).
212. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, et al. Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med.* 2010; 363(25): 2385–2395, doi: [10.1056/NEJMoa1009540](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009540), indexed in Pubmed: [21073365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21073365/).
213. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009; 361(14): 1329–1338, doi: [10.1056/NEJMoa0906431](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906431), indexed in Pubmed: [19723701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19723701/).
214. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein H, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med.* 2014; 370(18): 1694–1701, doi: [10.1056/NEJMoa1401426](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401426), indexed in Pubmed: [24678999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24678999/).
215. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. 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(23): 1834–1843, doi: [10.1016/j.jacc.2008.08.027](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.027), indexed in Pubmed: [19038680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19038680/).
216. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK HF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med.* 2013; 368(17): 1585–1593, doi: [10.1056/NEJMoa1210356](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210356), indexed in Pubmed: [23614585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23614585/).
217. Brignole M, Botto G, Mont L, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J.* 2011; 32(19): 2420–2429, doi: [10.1093/eurheartj/ehv162](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv162), indexed in Pubmed: [21606084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21606084/).
218. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace.* 2012; 14(10): 1490–1497, doi: [10.1093/europace/eus193](https://doi.org/10.1093/europace/eus193), indexed in Pubmed: [22696519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22696519/).
219. Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2002; 23(22): 1780–1787, doi: [10.1053/euhj.2002.3232](https://doi.org/10.1053/euhj.2002.3232), indexed in Pubmed: [12419298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12419298/).
220. Woods B, Hawkins N, Mealing S, et al. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart.* 2015; 101(22): 1800–1806, doi: [10.1136/heartjnl-2015-307634](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307634), indexed in Pubmed: [26269413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26269413/).
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(11): 1199–1205, doi: [10.1002/ejhf.143](https://doi.org/10.1002/ejhf.143), indexed in Pubmed: [25132044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25132044/).
222. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med.* 2013; 369(15): 1395–1405, doi: [10.1056/NEJMoa1306687](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306687), indexed in Pubmed: [23998714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23998714/).
223. Steffel J, Robertson M, Singh JP, et al. 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(30): 1983–1989, doi: [10.1093/eurheartj/ehv242](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv242), indexed in Pubmed: [26009595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26009595/).
224. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, et al. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med.* 2014; 174(8): 1340–1348, doi: [10.1001/jamainternmed.2014.2717](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.2717), indexed in Pubmed: [25090172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25090172/).
225. Sohaib SM, Finegold JA, Nijjer SS, et al. 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(4): 327–336, doi: [10.1016/j.jchf.2014.11.007](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.11.007), indexed in Pubmed: [25770400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25770400/).
226. Greenberg H, Case RB, Moss AJ, et al. MADIT-II Investigators. Analysis of mortality events in the multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(8): 1459–1465, doi: [10.1016/j.jacc.2003.11.038](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.11.038), indexed in Pubmed: [15093884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15093884/).
227. Linde C, Gold MR, Abraham WT, et al. 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(33): 2592–2599, doi: [10.1093/eurheartj/ehf160](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf160), indexed in Pubmed: [23641006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23641006/).
228. Cleland JGF, Mareev Y, Linde C. Reflections on EchoCRT: sound guidance on QRS duration and morphology for CRT? *Eur Heart J*. 2015; 36(30): 1948–1951, doi: [10.1093/eurheartj/ehv264](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv264), indexed in Pubmed: [26180135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26180135/).
229. Linde C, Ståhlberg M, Benson L, et al. Gender, underutilization of cardiac resynchronization therapy, and prognostic impact of QRS prolongation and left bundle branch block in heart failure. *Europace*. 2015; 17(3): 424–431, doi: [10.1093/europace/euu205](https://doi.org/10.1093/europace/euu205), indexed in Pubmed: [25164429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25164429/).
230. Cunnington C, Kwok CS, Satchithananda DK, et al. Cardiac resynchronization 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(18): 1456–1462, doi: [10.1136/heartjnl-2014-306811](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306811), indexed in Pubmed: [25678498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25678498/).
231. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, et al. PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; 16(11): 1160–1165, doi: [10.1111/j.1540-8167.2005.50062.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2005.50062.x), indexed in Pubmed: [16302897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16302897/).
232. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, et al. 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(4): 355–360, doi: [10.1016/j.jacc.2008.09.043](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.043), indexed in Pubmed: [19161886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19161886/).
233. Hawkins NM, Petrie MC, Burgess MI, et al. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: the fallacy of echocardiographic dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(21): 1944–1959, doi: [10.1016/j.jacc.2008.11.062](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.062), indexed in Pubmed: [19460607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19460607/).
234. Beela AS, Ünlü S, Duchenne J, et al. 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(1): 66–74, doi: [10.1093/ehjci/jeu029](https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu029), indexed in Pubmed: [29481687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29481687/).
235. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(17): 1509–1518, doi: [10.1016/j.jacc.2011.12.030](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.12.030), indexed in Pubmed: [22405632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22405632/).
236. Saba S, Marek J, Schwartzman D, et al. 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(3): 427–434, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000078](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000078), indexed in Pubmed: [23476053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23476053/).
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(6): 988–994, doi: [10.1016/j.amjcard.2013.12.006](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.12.006), indexed in Pubmed: [24461769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24461769/).
238. Whinnett ZI, Francis DP, Denis A, et al. 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(3): 2228–2237, doi: [10.1016/j.ijcard.2013.01.216](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.216), indexed in Pubmed: [23481908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23481908/).
239. Daubert C, Behar N, Martins RP, et al. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J*. 2017; 38(19): 1463–1472, doi: [10.1093/eurheartj/ehw270](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw270), indexed in Pubmed: [27371720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27371720/).
240. Mullens W, Auricchio A, Martens P, et al. 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(12): 2349–2369, doi: [10.1002/ejhf.2046](https://doi.org/10.1002/ejhf.2046), indexed in Pubmed: [33136300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33136300/).
- 240a. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021; 42(35): 3427–3520, doi: [10.1093/eurheartj/ehab364](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364), indexed in Pubmed: [34455430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34455430/).
241. Abraham W, Kuck KH, Goldsmith R, et al. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation. *JACC: Heart Failure*. 2018; 6(10): 874–883, doi: [10.1016/j.jchf.2018.04.010](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.04.010), indexed in Pubmed: [29754812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29754812/).
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 (May 28, 2021).
243. Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, et al. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2015; 3(6): 487–496, doi: [10.1016/j.jchf.2015.02.006](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.02.006), indexed in Pubmed: [25982108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25982108/).
244. Zile MR, Lindenfeld J, Weaver FA, et al. Baroreflex activation therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(1): 1–13, doi: [10.1016/j.jacc.2020.05.015](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.015), indexed in Pubmed: [32616150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32616150/).
245. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. 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(9386): 777–781, doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)14285-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14285-7), indexed in Pubmed: [13678871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13678871/).
246. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014; 370(15): 1383–1392, doi: [10.1056/NEJMoa1313731](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313731), indexed in Pubmed: [24716680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24716680/).
247. Solomon SD, Vaduganathan M, L Claggett B, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation*. 2020; 141(5): 352–361, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586), indexed in Pubmed: [31736342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31736342/).
248. Rogers JK, Pocock SJ, McMurray JJV, et al. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16(1): 33–40, doi: [10.1002/ejhf.29](https://doi.org/10.1002/ejhf.29), indexed in Pubmed: [24453096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24453096/).
249. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, et al. 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(23): 2150–2158, doi: [10.1016/j.jacc.2009.02.046](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.046), indexed in Pubmed: [19497441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19497441/).
250. Hai OY, Mentz RJ, Zannad F, et al. Cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with less severe left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2015; 17(2): 135–143, doi: [10.1002/ejhf.208](https://doi.org/10.1002/ejhf.208), indexed in Pubmed: [25469668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25469668/).
251. Shah SJ, Feldman T, Ricciardi MJ, et al. 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(10): 968–977, doi: [10.1001/jamacardio.2018.2936](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.2936), indexed in Pubmed: [30167646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30167646/).
252. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003; 362(9386): 759–766, doi: [10.1016/s0140-6736\(03\)14282-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14282-1), indexed in Pubmed: [13678868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13678868/).
253. Dewan P, Jackson A, Lam CSP, et al. Interactions between left ventricular ejection fraction, sex and effect of neurohumoral modulators in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(5): 898–901, doi: [10.1002/ejhf.1776](https://doi.org/10.1002/ejhf.1776), indexed in Pubmed: [32115864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32115864/).
254. Campbell RT, Petrie MC, McMurray JJV. Redefining heart failure phenotypes based on ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20(12): 1634–1635, doi: [10.1002/ejhf.1325](https://doi.org/10.1002/ejhf.1325), indexed in Pubmed: [30328651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30328651/).
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(6): 656–665, doi: [10.1016/j.jcmg.2015.02.014](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.02.014), indexed in Pubmed: [25981507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25981507/).
256. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk

- lie? *Eur Heart J.* 2020; 41(12): 1249–1257, doi: [10.1093/eurheartj/ehz550](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz550), indexed in Pubmed: [31386109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31386109/).
257. Stewart S, Playford D, Scalia GM, et al. NEDA Investigators. Ejection fraction and mortality: a nationwide register-based cohort study of 499 153 women and men. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23(3): 406–416, doi: [10.1002/ejhf.2047](https://doi.org/10.1002/ejhf.2047), indexed in Pubmed: [33150657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33150657/).
 258. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17(9): 559–573, doi: [10.1038/s41569-020-0363-2](https://doi.org/10.1038/s41569-020-0363-2), indexed in Pubmed: [32231333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32231333/).
 259. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. 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(40): 3297–3317, doi: [10.1093/eurheartj/ehz641](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641), indexed in Pubmed: [31504452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504452/).
 260. Ho JE, Zern EK, Wooster L, et al. Differential clinical profiles, exercise responses, and outcomes associated with existing hfpef definitions. *Circulation.* 2019; 140(5): 353–365, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039136](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039136), indexed in Pubmed: [31132875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31132875/).
 261. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2018; 138(9): 861–870, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646), indexed in Pubmed: [29792299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29792299/).
 262. Segar MW, Patel KV, Berry JD, et al. Generalizability and implications of the H2FPEF score in a cohort of patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2019; 139(15): 1851–1853, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039051](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039051), indexed in Pubmed: [30958721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30958721/).
 263. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. 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(10): 1288–1291, doi: [10.1002/ejhf.1542](https://doi.org/10.1002/ejhf.1542), indexed in Pubmed: [31332920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31332920/).
 264. Sepehrvand N, Alemayehu W, Dyck GJB, et al. External validation of the H2F-PEF model in diagnosing patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation.* 2019; 139(20): 2377–2379, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038594](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038594), indexed in Pubmed: [31082301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082301/).
 265. Sueta D, Yamamoto E, Nishihara T, et al. H2FPEF score as a prognostic value in HFpEF patients. *Am J Hypertens.* 2019; 32(11): 1082–1090, doi: [10.1093/ajh/hpz108](https://doi.org/10.1093/ajh/hpz108), indexed in Pubmed: [31271191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31271191/).
 266. Barandiarán Aizpurua A, Sanders-van Wijk S, Brunner-La Rocca HP, et al. Validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(3): 413–421, doi: [10.1002/ejhf.1614](https://doi.org/10.1002/ejhf.1614), indexed in Pubmed: [31472035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31472035/).
 267. Sanders-van Wijk S, Barandiarán Aizpurua A, Brunner-La Rocca HP, et al. The HFA-PEFF and H PEF scores largely disagree in classifying patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23(5): 838–840, doi: [10.1002/ejhf.2019](https://doi.org/10.1002/ejhf.2019), indexed in Pubmed: [33012125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33012125/).
 268. Selvaraj S, Myhre PL, Vaduganathan M, et al. Application of diagnostic algorithms for Heart Failure with preserved ejection fraction to the community. *JACC Heart Fail.* 2020; 8(8): 640–653, doi: [10.1016/j.jchf.2020.03.013](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.03.013), indexed in Pubmed: [32535127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32535127/).
 269. Ouwerkerk W, Tromp J, Jin X, et al. Heart failure with preserved ejection fraction diagnostic scores in an Asian population. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(9): 1737–1739, doi: [10.1002/ejhf.1851](https://doi.org/10.1002/ejhf.1851), indexed in Pubmed: [32378225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32378225/).
 270. Playford D, Strange G, Celermajor DS, et al. 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(5): 505–515, doi: [10.1093/ehjci/jeaa253](https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa253), indexed in Pubmed: [33245344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33245344/).
 271. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet.* 2019; 393(10166): 61–73, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32484-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32484-X), indexed in Pubmed: [30429050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30429050/).
 272. Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, et al. Heart failure with preserved ejection fraction infrequently evolves toward a reduced phenotype in long-term survivors. *Circ Heart Fail.* 2019; 12(3): e005652, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005652](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005652), indexed in Pubmed: [30827137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30827137/).
 273. Savarese G, Vedin O, D'Amario D, et al. Prevalence and prognostic implications of longitudinal ejection fraction change in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2019; 7(4): 306–317, doi: [10.1016/j.jchf.2018.11.019](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.11.019), indexed in Pubmed: [30852236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30852236/).
 274. Nauta JF, Hummel YM, van der Meer P, et al. 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(9): 1303–1311, doi: [10.1002/ejhf.1220](https://doi.org/10.1002/ejhf.1220), indexed in Pubmed: [29877602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29877602/).
 275. Sharifov OF, Schiros CG, Aban I, et al. 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(5): e002078, doi: [10.1161/JAHA.115.002530](https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002530), indexed in Pubmed: [27172910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27172910/).
 276. Eisman AS, Shah RV, Dhakal BP, et al. Pulmonary capillary wedge pressure patterns during exercise predict exercise capacity and incident heart failure. *Circ Heart Fail.* 2018; 11(5): e004750, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004750](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004750), indexed in Pubmed: [29695381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29695381/).
 277. Cleland J, Tendera M, Adamus J, et al. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. *Eur J Heart Fail.* 1999; 1(3): 211–217, doi: [10.1016/s1388-9842\(99\)00039-2](https://doi.org/10.1016/s1388-9842(99)00039-2), indexed in Pubmed: [10935667](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10935667/).
 278. Massie B, Carson P, McMurray J, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008; 359(23): 2456–2467, doi: [10.1056/nejmoa0805450](https://doi.org/10.1056/nejmoa0805450), indexed in Pubmed: [19001508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19001508/).
 279. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation.* 2006; 114(5): 397–403, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347), indexed in Pubmed: [16864724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16864724/).
 280. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2015; 373(24): 2314–2324, doi: [10.1056/NEJMoa1510774](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510774), indexed in Pubmed: [26549714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26549714/).
 281. Borlaug BA, Anstrom KJ, Lewis GD, et al. 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(17): 1764–1773, doi: [10.1001/jama.2018.14852](https://doi.org/10.1001/jama.2018.14852), indexed in Pubmed: [30398602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30398602/).
 282. Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, et al. 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(15): 1512–1521, doi: [10.1001/jama.2020.15922](https://doi.org/10.1001/jama.2020.15922), indexed in Pubmed: [33079152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33079152/).
 283. Udelson JE, Lewis GD, Shah SJ, et al. Effect of praliquat on peak rate of oxygen consumption in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the CAPACITY HFpEF randomized clinical trial. *JAMA.* 2020; 324(15): 1522–1531, doi: [10.1001/jama.2020.16641](https://doi.org/10.1001/jama.2020.16641), indexed in Pubmed: [33079154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33079154/).
 284. Omar W, Pandey A, Haykowsky MJ, et al. The evolving role of cardiorespiratory fitness and exercise in prevention and management of heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2018; 15(2): 75–80, doi: [10.1007/s11897-018-0382-z](https://doi.org/10.1007/s11897-018-0382-z), indexed in Pubmed: [29520706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29520706/).
 285. Kitzman DW, Upadhyaya 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(6): 442–444, doi: [10.1016/j.jchf.2015.01.009](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.01.009), indexed in Pubmed: [25982112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25982112/).
 286. Wood A, Kaptoge S, Butterworth A, et al. 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(10129): 1513–1523, doi: [10.1016/s0140-6736\(18\)30134-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30134-x), indexed in Pubmed: [29676281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29676281/).
 287. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, et al. Prevention of heart failure by anti-hypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* 1997; 278(3): 212–216, doi: [10.1001/jama.278.3.212](https://doi.org/10.1001/jama.278.3.212), indexed in Pubmed: [9218667](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9218667/).
 288. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, et al. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control.

- N Engl J Med. 2015; 373(22): 2103–2116, doi: [10.1056/NEJMoa1511939](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939), indexed in Pubmed: [26551272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26551272/).
289. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, et al. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med.* 2011; 171(5): 384–394, doi: [10.1001/archinternmed.2010.427](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.427), indexed in Pubmed: [21059964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21059964/).
 290. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008; 358(18): 1887–1898, doi: [10.1056/NEJMoa0801369](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801369), indexed in Pubmed: [18378519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378519/).
 291. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, et al. PROVE IT-TIMI 22 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(11): 2326–2331, doi: [10.1016/j.jacc.2006.03.034](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.034), indexed in Pubmed: [16750703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16750703/).
 292. Kjekshus J, Pedersen T, Olsson A, et al. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail.* 1997; 3(4): 249–254, doi: [10.1016/s1071-9164\(97\)90022-1](https://doi.org/10.1016/s1071-9164(97)90022-1), indexed in Pubmed: [9547437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9547437/).
 293. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373(22): 2117–2128, doi: [10.1056/NEJMoa1504720](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720), indexed in Pubmed: [26378978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378978/).
 294. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377(7): 644–657, doi: [10.1056/NEJMoa1611925](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925), indexed in Pubmed: [28605608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28605608/).
 295. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380(4): 347–357, doi: [10.1056/NEJMoa1812389](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389), indexed in Pubmed: [30415602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415602/).
 296. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. SCORED Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2021; 384(2): 129–139, doi: [10.1056/NEJMoa2030186](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030186), indexed in Pubmed: [33200891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33200891/).
 297. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. VERTIS CV Investigators. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020; 383(15): 1425–1435, doi: [10.1056/NEJMoa2004967](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967), indexed in Pubmed: [32966714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32966714/).
 298. Suskin N, Sheth T, Negassa A, et al. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37(6): 1677–1682, doi: [10.1016/s0735-1097\(01\)01195-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01195-0), indexed in Pubmed: [11345383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11345383/).
 299. Dorans KS, Mostofsky E, Levitan EB, et al. Alcohol and incident heart failure among middle-aged and elderly men: cohort of Swedish men. *Circ Heart Fail.* 2015; 8(3): 422–427, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001787](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001787), indexed in Pubmed: [25872788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25872788/).
 300. Gonçalves A, Claggett B, Jhund PS, et al. Alcohol consumption and risk of heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J.* 2015; 36(15): 939–945, doi: [10.1093/eurheartj/ehu514](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu514), indexed in Pubmed: [25602025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25602025/).
 301. Pandey A, Garg S, Khunger M, et al. Dose-response relationship between physical activity and risk of heart failure: a meta-analysis. *Circulation.* 2015; 132(19): 1786–1794, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015853](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015853), indexed in Pubmed: [26438781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26438781/).
 302. Padwal R, McAlister FA, McMurray JJV, et al. 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(8): 1110–1114, doi: [10.1038/ijo.2013.203](https://doi.org/10.1038/ijo.2013.203), indexed in Pubmed: [24173404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24173404/).
 303. McDonagh TA, Blue L, Clark AL, et al. 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(3): 235–241, doi: [10.1093/eurjhf/hfq221](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq221), indexed in Pubmed: [21159794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21159794/).
 304. Lainscak M, Blue L, Clark AL, et al. 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(2): 115–126, doi: [10.1093/eurjhf/hfq219](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq219), indexed in Pubmed: [21148593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21148593/).
 305. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, et al. 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(30): 1958–1966, doi: [10.1093/eurheartj/ehv066](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv066), indexed in Pubmed: [25998514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25998514/).
 306. McDonagh TA, Gardner RS, Lainscak M, et al. Heart failure association of the European society of cardiology specialist heart failure curriculum. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16(2): 151–162, doi: [10.1002/ejhf.41](https://doi.org/10.1002/ejhf.41), indexed in Pubmed: [24464608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24464608/).
 307. Riley JP, Astin F, Crespo-Leiro MG, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology heart failure nurse curriculum. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(7): 736–743, doi: [10.1002/ejhf.568](https://doi.org/10.1002/ejhf.568), indexed in Pubmed: [27220672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27220672/).
 308. Van Spall HGC, Rahman T, Mytton O, et al. 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(11): 1427–1443, doi: [10.1002/ejhf.765](https://doi.org/10.1002/ejhf.765), indexed in Pubmed: [28233442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28233442/).
 309. Jonkman NH, Westland H, Groenwold RHH, et al. What are effective program characteristics of self-management interventions in patients with heart failure? An individual patient data meta-analysis. *J Card Fail.* 2016; 22(11): 861–871, doi: [10.1016/j.cardfail.2016.06.422](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.06.422), indexed in Pubmed: [27374838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27374838/).
 310. Takeda A, Martin N, Taylor RS, et al. Disease management interventions for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 1(1): CD002752, doi: [10.1002/14651858.CD002752.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002752.pub4), indexed in Pubmed: [30620776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620776/).
 311. Kalogerou F, Forsyth F, Kyriakou M, et al. Heart failure disease management: a systematic review of effectiveness in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2020; 7(1): 194–212, doi: [10.1002/ehf2.12559](https://doi.org/10.1002/ehf2.12559), indexed in Pubmed: [31978280](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978280/).
 312. Hill L, Prager Geller T, Baruah R, et al. 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(12): 2327–2339, doi: [10.1002/ejhf.1994](https://doi.org/10.1002/ejhf.1994), indexed in Pubmed: [32892431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32892431/).
 313. Kyriakou M, Middleton N, Ktisti S, et al. 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(11): 1633–1647, doi: [10.1016/j.hlc.2020.04.019](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.04.019), indexed in Pubmed: [32723688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32723688/).
 314. Feltner C, Jones CD, Cené CW, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014; 160(11): 774–784, doi: [10.7326/M14-0083](https://doi.org/10.7326/M14-0083), indexed in Pubmed: [24862840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24862840/).
 315. Blue L, Lang E, McMurray JJ, et al. Randomised controlled trial of specialist nurse intervention in heart failure. *BMJ.* 2001; 323(7315): 715–718, doi: [10.1136/bmj.323.7315.715](https://doi.org/10.1136/bmj.323.7315.715), indexed in Pubmed: [11576977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11576977/).
 316. Lambrinou E, Kalogerou F, Lamnisis D, et al. Effectiveness of heart failure management programmes with nurse-led discharge planning in reducing re-admissions: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2012; 49(5): 610–624, doi: [10.1016/j.ijnurstu.2011.11.002](https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2011.11.002), indexed in Pubmed: [22196054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22196054/).
 317. Stewart S, Vandenbroek AJ, Pearson S, et al. Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med.* 1999; 159(3): 257–261, doi: [10.1001/archinte.159.3.257](https://doi.org/10.1001/archinte.159.3.257), indexed in Pubmed: [9989537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9989537/).
 318. Ekman I, Wolf A, Olsson LE, et al. Effects of person-centred care in patients with chronic heart failure: the PCC-HF study. *Eur Heart J.* 2012; 33(9): 1112–1119, doi: [10.1093/eurheartj/ehr306](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr306), indexed in Pubmed: [21926072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21926072/).
 319. Riegel B, Bennett JA, Davis A, et al. Cognitive impairment in heart failure: issues of measurement and etiology. *Am J Crit Care.* 2002; 11(6): 520–528, indexed in Pubmed: [12425402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12425402/).
 320. Laufs U, Rettig-Ewen V, Böhm M, et al. Strategies to improve drug adherence. *Eur Heart J.* 2011; 32(3): 264–268, doi: [10.1093/eurheartj/ehq297](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq297), indexed in Pubmed: [20729544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20729544/).

321. Abraityte A, Aukrust P, Kou L, et al. 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(2): 133–141, doi: [10.1007/s00392-018-1331-2](https://doi.org/10.1007/s00392-018-1331-2), indexed in Pubmed: 30051179.
322. Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, et al. HF-ACTION Investigators. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301(14): 1451–1459, doi: [10.1001/jama.2009.457](https://doi.org/10.1001/jama.2009.457), indexed in Pubmed: 19351942.
323. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301(14): 1439–1450, doi: [10.1001/jama.2009.454](https://doi.org/10.1001/jama.2009.454), indexed in Pubmed: 19351941.
324. Taylor RS, Walker S, Smart NA, et al. 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(12): 1430–1443, doi: [10.1016/j.jacc.2018.12.072](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.072), indexed in Pubmed: 30922474.
325. Taylor RS, Walker S, Smart NA, et al. 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(12): 1735–1743, doi: [10.1002/ejhf.1311](https://doi.org/10.1002/ejhf.1311), indexed in Pubmed: 30255969.
326. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail.* 2015; 8(1): 33–40, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001615](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001615), indexed in Pubmed: 25399909.
327. Taylor RS, Long L, Mordi IR, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure: cochrane systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *JACC Heart Fail.* 2019; 7(8): 691–705, doi: [10.1016/j.jchf.2019.04.023](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.04.023), indexed in Pubmed: 31302050.
328. Taylor RS, Walker S, Ciani O, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for chronic heart failure: the EXTRAMATCH II individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess.* 2019; 23(25): 1–98, doi: [10.3310/hta23250](https://doi.org/10.3310/hta23250), indexed in Pubmed: 31140973.
329. Cooper LB, Mentz RJ, Sun JL, et al. Psychosocial factors, exercise adherence, and outcomes in heart failure patients: insights from heart failure: a controlled trial investigating outcomes of exercise training (HF-ACTION). *Circ Heart Fail.* 2015; 8(6): 1044–1051, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002327](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002327), indexed in Pubmed: 26578668.
330. Gomes Neto M, Durães AR, Conceição LS, et al. 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, doi: [10.1016/j.ijcard.2018.02.076](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.02.076), indexed in Pubmed: 29572084.
331. Ellingsen Ø, Halle M, Conraads V, et al. SMARTEX Heart Failure Study (Study of Myocardial Recovery After Exercise Training in Heart Failure) Group. High-Intensity interval training in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation.* 2017; 135(9): 839–849, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022924](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022924), indexed in Pubmed: 28082387.
332. Edelmann F, Gelbrich G, Düngen HD, et al. 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(17): 1780–1791, doi: [10.1016/j.jacc.2011.06.054](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.054), indexed in Pubmed: 21996391.
333. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, et al. 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(5): 582–593, doi: [10.1177/2047487314526071](https://doi.org/10.1177/2047487314526071), indexed in Pubmed: 24627449.
334. Ismail H, McFarlane JR, Nojournian AH, et al. 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(6): 514–522, doi: [10.1016/j.jchf.2013.08.006](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.08.006), indexed in Pubmed: 24622004.
335. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, et al. 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(7): 584–592, doi: [10.1016/j.jacc.2013.04.033](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.033), indexed in Pubmed: 23665370.
336. Ismail H, McFarlane J, Smart NA. Is exercise training beneficial for heart failure patients taking β -adrenergic blockers? A systematic review and meta-analysis. *Congest Heart Fail.* 2013; 19(2): 61–69, doi: [10.1111/chf.12000](https://doi.org/10.1111/chf.12000), indexed in Pubmed: 22958534.
337. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. 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. *JAMA.* 2016; 315(1): 36–46, doi: [10.1001/jama.2015.17346](https://doi.org/10.1001/jama.2015.17346), indexed in Pubmed: 26746456.
338. Taylor RS, Sagar VA, Davies EdJ, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(4): CD003331, doi: [10.1002/14651858.CD003331.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003331.pub4), indexed in Pubmed: 24771460.
339. Schou M, Gustafsson F, Videbaek L, et al. 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(6): 432–442, doi: [10.1093/eurheartj/ehs235](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs235), indexed in Pubmed: 22875412.
340. Thorvaldsen T, Benson L, Dahlström U, et al. Use of evidence-based therapy and survival in heart failure in Sweden 2003–2012. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(5): 503–511, doi: [10.1002/ejhf.496](https://doi.org/10.1002/ejhf.496), indexed in Pubmed: 26869252.
341. Lund LH, Braunschweig F, Benson L, et al. 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(10): 1270–1279, doi: [10.1002/ejhf.781](https://doi.org/10.1002/ejhf.781), indexed in Pubmed: 28176416.
342. Savarese G, Carrero JJ, Pitt B, et al. 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.* 2019; 21(12): 1326–1334, doi: [10.1002/ejhf.1182](https://doi.org/10.1002/ejhf.1182), indexed in Pubmed: 29578280.
343. Lund LH, Carrero JJ, Farahmand B, et al. Association between enrolment in a heart failure quality registry and subsequent mortality — a nationwide cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(9): 1107–1116, doi: [10.1002/ejhf.762](https://doi.org/10.1002/ejhf.762), indexed in Pubmed: 28229520.
344. Clark AL, Goode K, Cleland JGF. The prevalence and incidence of left bundle branch block in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10(7): 696–702, doi: [10.1016/j.ejheart.2008.05.001](https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.05.001), indexed in Pubmed: 18501670.
345. Troughton R, Frampton C, Yandle T, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet.* 2000; 355(9210): 1126–1130, doi: [10.1016/s0140-6736\(00\)02060-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02060-2), indexed in Pubmed: 10791374.
346. Berger R, Moertl D, Peter S, et al. 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(7): 645–653, doi: [10.1016/j.jacc.2009.08.078](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.078), indexed in Pubmed: 20170790.
347. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49(16): 1733–1739, doi: [10.1016/j.jacc.2006.10.081](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.10.081), indexed in Pubmed: 17448376.
348. Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, et al. 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(1): 53–60, doi: [10.1016/j.jacc.2009.02.095](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.095), indexed in Pubmed: 20117364.
349. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, et al. 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(4): 383–392, doi: [10.1001/jama.2009.2](https://doi.org/10.1001/jama.2009.2), indexed in Pubmed: 19176440.
350. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, et al. 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(8): 713–720, doi: [10.1001/jama.2017.10565](https://doi.org/10.1001/jama.2017.10565), indexed in Pubmed: 28829876.

351. Porapaktham P. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2010; 170(6): 507–514, doi: [10.1001/archinternmed.2010.35](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.35), indexed in Pubmed: 20308637.
352. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, et al. 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(23): 1559–1567, doi: [10.1093/eurheartj/ehu090](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu090), indexed in Pubmed: 24603309.
353. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al. 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(9): 1278–1283, doi: [10.1161/01.cir.0000054164.99881.00](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000054164.99881.00), indexed in Pubmed: 12628948.
354. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, et al. Prognostic implications of changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(22): 2425–2436, doi: [10.1016/j.jacc.2016.09.931](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.931), indexed in Pubmed: 27908347.
355. Brahmabhatt DH, Cowie MR. Remote management of heart failure: an overview of telemonitoring technologies. *Card Fail Rev.* 2019; 5(2): 86–92, doi: [10.15420/cfr.2019.5.3](https://doi.org/10.15420/cfr.2019.5.3), indexed in Pubmed: 31179018.
356. Cleland JGF, Clark RA, Pellicori P, et al. 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(6): 995–998, doi: [10.1002/ejhf.1864](https://doi.org/10.1002/ejhf.1864), indexed in Pubmed: 32385954.
357. Inglis S, Clark R, Dierckx R, et al. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. *Heart.* 2017; 103(4): 255–257, doi: [10.1136/heartjnl-2015-309191](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-309191), indexed in Pubmed: 27864319.
358. Frederix I, Caiani EG, Dendale P, et al. ESC e-Cardiology Working Group Position Paper: overcoming challenges in digital health implementation in cardiovascular medicine. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 26(11): 1166–1177, doi: [10.1177/2047487319832394](https://doi.org/10.1177/2047487319832394), indexed in Pubmed: 30917695.
359. Lin MH, Yuan WL, Huang TC, et al. Clinical effectiveness of telemedicine for chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Investig Med.* 2017; 65(5): 899–911, doi: [10.1136/jim-2016-000199](https://doi.org/10.1136/jim-2016-000199), indexed in Pubmed: 28330835.
360. Adamson PB, Ginn G, Anker SD, et al. Remote haemodynamic-guided care for patients with chronic heart failure: a meta-analysis of completed trials. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(3): 426–433, doi: [10.1002/ejhf.638](https://doi.org/10.1002/ejhf.638), indexed in Pubmed: 27634736.
361. Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, et al. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2010; 363(24): 2301–2309, doi: [10.1056/NEJMoa1010029](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1010029), indexed in Pubmed: 21080835.
362. Koehler F, Winkler S, Schiebler M, et al. 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(17): 1873–1880, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.018473](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.018473), indexed in Pubmed: 21444883.
363. Koehler F, Koehler K, Deckwart O, et al. 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(10): 1485–1493, doi: [10.1002/ejhf.1300](https://doi.org/10.1002/ejhf.1300), indexed in Pubmed: 30230666.
364. Koehler F, Koehler K, Deckwart O, et al. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet.* 2018; 392(10152): 1047–1057, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31880-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31880-4), indexed in Pubmed: 30153985.
365. Kalter-Leibovici O, Freimark D, Freedman LS, et al. Israel Heart Failure Disease Management Study (IHF-DMS) 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(1): 90, doi: [10.1186/s12916-017-0855-z](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0855-z), indexed in Pubmed: 28457231.
366. Jayaram NM, Khariton Y, Krumholz HM, et al. Impact of telemonitoring on health status. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017; 10(12): e004148, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004148](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004148), indexed in Pubmed: 29237746.
367. Shochat MK, Shotan A, Blondheim DS, et al. Non-invasive lung IMPEDANCE-guided preemptive treatment in chronic heart failure patients: a randomized controlled trial (IMPEDANCE-HF trial). *J Card Fail.* 2016; 22(9): 713–722, doi: [10.1016/j.cardfail.2016.03.015](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.03.015), indexed in Pubmed: 27058408.
368. van Veldhuisen DJ, Braunschweig F, Conraads V, et al. DOT-HF Investigators. Intrathoracic impedance monitoring, audible patient alerts, and outcome in patients with heart failure. *Circulation.* 2011; 124(16): 1719–1726, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.043042](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.043042), indexed in Pubmed: 21931078.
369. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2014; 384(9943): 583–590, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)61176-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61176-4), indexed in Pubmed: 25131977.
370. Morgan JM, Kitt S, Gill J, et al. Remote management of heart failure using implantable electronic devices. *Eur Heart J.* 2017; 38(30): 2352–2360, doi: [10.1093/eurheartj/ehx227](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx227), indexed in Pubmed: 28575235.
371. Böhm M, Drexler H, Oswald H, et al. OptiLink HF Study Investigators. Fluid status telemedicine alerts for heart failure: a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2016; 37(41): 3154–3163, doi: [10.1093/eurheartj/ehw099](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw099), indexed in Pubmed: 26984864.
372. Abraham W, Stevenson L, Bourge R, et al. 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(10017): 453–461, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)00723-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00723-0), indexed in Pubmed: 26560249.
373. Lindenfeld J, Abraham WT, Maisel A, et al. Hemodynamic-GUIDED management of Heart Failure (GUIDE-HF). *Am Heart J.* 2019; 214: 18–27, doi: [10.1016/j.ahj.2019.04.014](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.04.014), indexed in Pubmed: 31150790.
374. Dierckx R, Inglis SC, Clark RA, et al. Telemedicine in heart failure: new insights from the Cochrane meta-analyses. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(3): 304–306, doi: [10.1002/ejhf.759](https://doi.org/10.1002/ejhf.759), indexed in Pubmed: 28251777.
375. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, et al. Heart Failure Society of America Guidelines Committee. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail.* 2015; 21(6): 519–534, doi: [10.1016/j.cardfail.2015.04.013](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.04.013), indexed in Pubmed: 25953697.
376. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(11): 1505–1535, doi: [10.1002/ejhf.1236](https://doi.org/10.1002/ejhf.1236), indexed in Pubmed: 29806100.
377. Truby LK, Rogers JG. Advanced heart failure: epidemiology, diagnosis, and therapeutic approaches. *JACC Heart Fail.* 2020; 8(7): 523–536, doi: [10.1016/j.jchf.2020.01.014](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.01.014), indexed in Pubmed: 32535126.
378. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. 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(20): 1435–1443, doi: [10.1056/NEJMoa012175](https://doi.org/10.1056/NEJMoa012175), indexed in Pubmed: 11794191.
379. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al. 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(12): 1563–1570, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666818](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666818), indexed in Pubmed: 17353436.
380. Xanthakis V, Enserro DM, Larson MG, et al. Prevalence, neurohormonal correlates, and prognosis of heart failure stages in the community. *JACC Heart Fail.* 2016; 4(10): 808–815, doi: [10.1016/j.jchf.2016.05.001](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.05.001), indexed in Pubmed: 27395350.
381. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28(6): 535–541, doi: [10.1016/j.healun.2009.02.015](https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.02.015), indexed in Pubmed: 19481012.
382. Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, Almenar-Bonet L, et al. 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(4): 763–772, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000237](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000237), indexed in Pubmed: 23674362.
383. Goldstein DJ, Meyns B, Xie R, et al. Third Annual Report From the ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry: a compar-

- ison of centrifugal and axial continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2019; 38(4): 352–363, doi: [10.1016/j.healun.2019.02.004](https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.02.004), indexed in Pubmed: [30945637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30945637/).
384. Kittleson MM, Shah P, Lala A, et al. REVIVAL Investigators. INTERMACS profiles and outcomes of ambulatory advanced heart failure patients: a report from the REVIVAL Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39(1): 16–26, doi: [10.1016/j.healun.2019.08.017](https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.08.017), indexed in Pubmed: [31522912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31522912/).
385. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. 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): 1–23, doi: [10.1016/j.healun.2015.10.023](https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.023), indexed in Pubmed: [26776864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26776864/).
386. Baumwol J. „I need help” — a mnemonic to aid timely referral in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36(5): 593–594, doi: [10.1016/j.healun.2017.02.010](https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.010), indexed in Pubmed: [28258792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28258792/).
387. Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, et al. Treatments targeting inotropy. *Eur Heart J*. 2019; 40(44): 3626–3644, doi: [10.1093/eurheartj/ehy600](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy600), indexed in Pubmed: [30295807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30295807/).
388. Ahmad T, Miller PE, McCullough M, et al. Why has positive inotropy failed in chronic heart failure? Lessons from prior inotrope trials. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21(9): 1064–1078, doi: [10.1002/ejhf.1557](https://doi.org/10.1002/ejhf.1557), indexed in Pubmed: [31407860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31407860/).
389. Comín-Colet J, Manito N, Segovia-Cubero J, et al. 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(7): 1128–1136, doi: [10.1002/ejhf.1145](https://doi.org/10.1002/ejhf.1145), indexed in Pubmed: [29405611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29405611/).
390. Nizamic T, Murad MH, Allen LA, et al. Ambulatory inotrope infusions in advanced heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2018; 6(9): 757–767, doi: [10.1016/j.jchf.2018.03.019](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.03.019), indexed in Pubmed: [30007556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30007556/).
391. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 367(24): 2296–2304, doi: [10.1056/NEJMoa1210357](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210357), indexed in Pubmed: [23131078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23131078/).
392. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(6): 675–683, doi: [10.1016/j.jacc.2006.07.073](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.073), indexed in Pubmed: [17291932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17291932/).
393. Gustafsson F, Rogers JG. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19(5): 595–602, doi: [10.1002/ejhf.779](https://doi.org/10.1002/ejhf.779), indexed in Pubmed: [28198133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28198133/).
394. Barge-Caballero E, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, et al. Clinical outcomes of temporary mechanical circulatory support as a direct bridge to heart transplantation: a nationwide Spanish registry. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20(1): 178–186, doi: [10.1002/ejhf.956](https://doi.org/10.1002/ejhf.956), indexed in Pubmed: [28949079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28949079/).
395. Potapov EV, Antonides C, Crespo-Leiro MG, et al. 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019; 56(2): 230–270, doi: [10.1093/ejcts/ezz098](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz098), indexed in Pubmed: [31100109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100109/).
396. Rogers JG, Butler J, Lansman SL, et al. INTRIPID Investigators. Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTRIPID Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(8): 741–747, doi: [10.1016/j.jacc.2007.03.063](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.063), indexed in Pubmed: [17707178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707178/).
397. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009; 361(23): 2241–2251, doi: [10.1056/NEJMoa0909938](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909938), indexed in Pubmed: [19920051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19920051/).
398. Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, et al. 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(19): 1890–1898, doi: [10.1016/j.jacc.2010.10.062](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.062), indexed in Pubmed: [21545946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21545946/).
399. Rogers JG, Pagani FD, Tatroles AJ, et al. Intrapericardial left ventricular assist device for advanced heart failure. *N Engl J Med*. 2017; 376(5): 451–460, doi: [10.1056/NEJMoa1602954](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602954), indexed in Pubmed: [28146651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28146651/).
400. Truby LK, Farr MA, Garan AR, et al. Impact of bridge to transplantation with continuous-flow left ventricular assist devices on posttransplantation mortality. *Circulation*. 2019; 140(6): 459–469, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036932](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036932), indexed in Pubmed: [31203669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31203669/).
401. Goldstein DJ, Naka Y, Horstmanshof D, et al. 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(4): 411–419, doi: [10.1001/jamacardio.2019.5323](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5323), indexed in Pubmed: [31939996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31939996/).
402. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, et al. MOMENTUM 3 Investigators. A fully magnetically levitated left ventricular assist device — final report. *N Engl J Med*. 2019; 380(17): 1618–1627, doi: [10.1056/NEJMoa1900486](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900486), indexed in Pubmed: [30883052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30883052/).
403. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34(12): 1495–1504, doi: [10.1016/j.healun.2015.10.003](https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.003), indexed in Pubmed: [26520247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26520247/).
404. Theochari CA, Michalopoulos G, Oikonomou EK, et al. 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(1): 3–11, doi: [10.21037/acs.2017.09.18](https://doi.org/10.21037/acs.2017.09.18), indexed in Pubmed: [29492379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29492379/).
405. Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, et al. MOMENTUM 3 Investigators. Two-year outcomes with a magnetically levitated cardiac pump in heart failure. *N Engl J Med*. 2018; 378(15): 1386–1395, doi: [10.1056/NEJMoa1800866](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800866), indexed in Pubmed: [29526139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29526139/).
406. Zimpfer D, Gustafsson F, Potapov E, et al. Two-year outcome after implantation of a full magnetically levitated left ventricular assist device: results from the ELEVATE Registry. *Eur Heart J*. 2020; 41(39): 3801–3809, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa639](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa639), indexed in Pubmed: [33107561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33107561/).
407. Estep JD, Starling RC, Horstmanshof DA, et al. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients (ROADMAP). *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(16): 1747–1761, doi: [10.1016/j.jacc.2015.07.075](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.075), indexed in Pubmed: [26483097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26483097/).
408. Starling RC, Estep JD, Horstmanshof DA, et al. 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(7): 518–527, doi: [10.1016/j.jchf.2017.02.016](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.02.016), indexed in Pubmed: [28396040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28396040/).
409. Slaughter MS, Pagani FD, McGee EC, et al. 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(7): 675–683, doi: [10.1016/j.healun.2013.04.004](https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.04.004), indexed in Pubmed: [23796152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23796152/).
410. Karason K, Lund LH, Dalén M, et al. 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(4): 739–750, doi: [10.1002/ejhf.1773](https://doi.org/10.1002/ejhf.1773), indexed in Pubmed: [32100946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32100946/).
411. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, et al. 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(10): 1056–1066, doi: [10.1016/j.healun.2019.08.004](https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.08.004), indexed in Pubmed: [31548031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31548031/).
412. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. 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(10): 951–964, doi: [10.1016/j.healun.2013.08.006](https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.08.006), indexed in Pubmed: [24054804](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24054804/).
413. Guglin M, Zucker MJ, Borlaug BA, et al. 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(12): 1471–1487, doi: [10.1016/j.jacc.2020.01.034](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.034), indexed in Pubmed: [32216916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32216916/).
414. Bernhardt AM, Schlöglhofer T, Lauenroth V, et al. 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, doi: [10.1016/j.jcrc.2019.12.014](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.12.014), indexed in Pubmed: [31896443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31896443/).
 415. DeFilippis EM, Breathett K, Donald EM, et al. Psychosocial risk and its association with outcomes in continuous-flow left ventricular assist device patients. *Circ Heart Fail*. 2020; 13(9): e006910, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006910](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006910), indexed in Pubmed: [32894983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32894983/).
 416. Jaarsma T, Hill L, Bayes-Genis A, et al. 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(1): 157–174, doi: [10.1002/ejhf.2008](https://doi.org/10.1002/ejhf.2008), indexed in Pubmed: [32945600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32945600/).
 417. Jorde UP, Kushwaha SS, Tatoes AJ, et al. 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(17): 1751–1757, doi: [10.1016/j.jacc.2014.01.053](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.053), indexed in Pubmed: [24613333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24613333/).
 418. Sahlollobey N, Lee CK, Shirin A, et al. 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(12): 2340–2346, doi: [10.1002/ejhf.1783](https://doi.org/10.1002/ejhf.1783), indexed in Pubmed: [32176831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32176831/).
 419. Fendler TJ, Swetz KM, Allen LA. Team-based palliative and end-of-life care for heart failure. *Heart Fail Clin*. 2015; 11(3): 479–498, doi: [10.1016/j.hfc.2015.03.010](https://doi.org/10.1016/j.hfc.2015.03.010), indexed in Pubmed: [26142643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26142643/).
 420. Brännström 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(10): 1142–1151, doi: [10.1002/ejhf.151](https://doi.org/10.1002/ejhf.151), indexed in Pubmed: [25159126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25159126/).
 421. O'Donnell AE, Schaefer KG, Stevenson LW, et al. Social worker-aided palliative care intervention in high-risk patients with heart failure (SWAP-HF): a pilot randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2018; 3(6): 516–519, doi: [10.1001/jamacardio.2018.0589](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0589), indexed in Pubmed: [29641819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29641819/).
 422. Johnson MJ, McDonagh TA, Harkness A, et al. Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure — a pilot study. *Eur J Heart Fail*. 2002; 4(6): 753–756, doi: [10.1016/s1388-9842\(02\)00158-7](https://doi.org/10.1016/s1388-9842(02)00158-7), indexed in Pubmed: [12453546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12453546/).
 423. Oxberry SG, Bland JM, Clark AL, et al. Repeat dose opioids may be effective for breathlessness in chronic heart failure if given for long enough. *J Palliat Med*. 2013; 16(3): 250–255, doi: [10.1089/jpm.2012.0270](https://doi.org/10.1089/jpm.2012.0270), indexed in Pubmed: [23368980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23368980/).
 424. Blinderman CD, Billings JA. Comfort care for patients dying in the hospital. *N Engl J Med*. 2015; 373(26): 2549–2561, doi: [10.1056/NEJMra1411746](https://doi.org/10.1056/NEJMra1411746), indexed in Pubmed: [26699170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26699170/).
 425. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. EuroHeart Survey Investigators, Heart Failure Association, 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(22): 2725–2736, doi: [10.1093/eurheartj/ehl193](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl193), indexed in Pubmed: [17000631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17000631/).
 426. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, et al. 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(10): 1242–1254, doi: [10.1002/ejhf.890](https://doi.org/10.1002/ejhf.890), indexed in Pubmed: [28463462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28463462/).
 427. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, et al. 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(11): 1338–1352, doi: [10.1002/ejhf.1492](https://doi.org/10.1002/ejhf.1492). Epub 2019 May 24, indexed in Pubmed: [31127678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31127678/).
 428. Miró Ò, García Sarasola A, Fuenzalida C, et al. 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(10): 1231–1244, doi: [10.1002/ejhf.1567](https://doi.org/10.1002/ejhf.1567), indexed in Pubmed: [31389111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31389111/).
 429. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, et al. Candesaratan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007; 116(13): 1482–1487, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.696906](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.696906), indexed in Pubmed: [17724259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17724259/).
 430. Tomasoni D, Lombardi CM, Sbolli M, et al. Acute heart failure: More questions than answers. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020; 63(5): 599–606, doi: [10.1016/j.pcad.2020.04.007](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.04.007), indexed in Pubmed: [32283133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283133/).
 431. Butt JH, Fosbøl EL, Gerds TA, et al. 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(10): 1777–1785, doi: [10.1002/ejhf.1800](https://doi.org/10.1002/ejhf.1800), indexed in Pubmed: [32227556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32227556/).
 432. Javaloyes P, Miró Ò, Gil V, et al. 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(11): 1353–1365, doi: [10.1002/ejhf.1502](https://doi.org/10.1002/ejhf.1502), indexed in Pubmed: [31127677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31127677/).
 433. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. 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(3): 330–337, doi: [10.1093/eurheartj/ehi631](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi631), indexed in Pubmed: [16293638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16293638/).
 434. Januzzi JL, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, et al. ICON-RELOADED Investigators. N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide in the emergency department: the ICON-RELOADED Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(11): 1191–1200, doi: [10.1016/j.jacc.2018.01.021](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.021), indexed in Pubmed: [29544601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29544601/).
 435. Maisel A, Mueller C, Nowak R, et al. 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(19): 2062–2076, doi: [10.1016/j.jacc.2010.02.025](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.025), indexed in Pubmed: [20447528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20447528/).
 436. Harjola VP, Parissis J, Bauersachs J, et al. 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(8): 1298–1314, doi: [10.1002/ejhf.1831](https://doi.org/10.1002/ejhf.1831), indexed in Pubmed: [32347648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32347648/).
 437. Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M, et al. 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(7): 821–836, doi: [10.1002/ejhf.872](https://doi.org/10.1002/ejhf.872), indexed in Pubmed: [28560717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28560717/).
 438. Harjola VP, Parissis J, Brunner-La Rocca HP, et al. 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(7): 1081–1099, doi: [10.1002/ejhf.1204](https://doi.org/10.1002/ejhf.1204), indexed in Pubmed: [29710416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29710416/).
 439. Ter Maaten JM, Damman K, Hanberg JS, et al. Hypochloremia, diuretic resistance, and outcome in patients with acute heart failure. *Circ Heart Fail*. 2016; 9(8): e003109, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003109](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003109), indexed in Pubmed: [27507112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27507112/).
 440. Nunez J, Llacer P, Garcia-Blas S, et al. CA125-guided diuretic treatment versus usual care in patients with acute heart failure and renal dysfunction. *Am J Med*. 2020; 133(3): 370–380.e4, doi: [10.1016/j.amjmed.2019.07.041](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.07.041), indexed in Pubmed: [31422111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31422111/).
 441. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J*. 2013; 34(10): 742–749, doi: [10.1093/eurheartj/ehs332](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs332), indexed in Pubmed: [23091203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23091203/).
 442. Möckel M, de Boer RA, Slagman AC, et al. Improve Management of acute heart failure with ProcAICiTonin in Europe: results of the randomized clinical trial IMPACT EU Biomarkers in Cardiology (BIC) 18. *Eur*

- J Heart Fail. 2020; 22(2): 267–275, doi: [10.1002/ejhf.1667](https://doi.org/10.1002/ejhf.1667), indexed in Pubmed: [31833168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31833168/).
443. Masip J, De Mendoza D, Planas K, et al. Peripheral venous blood gases and pulse-oximetry in acute cardiogenic pulmonary oedema. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012; 1(4): 275–280, doi: [10.1177/2048872612457087](https://doi.org/10.1177/2048872612457087), indexed in Pubmed: [24062917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24062917/).
 444. Masip J, Gayà M, Páez J, et al. Pulse oximetry in the diagnosis of acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012; 65(10): 879–884, doi: [10.1016/j.rec.2012.02.021](https://doi.org/10.1016/j.rec.2012.02.021), indexed in Pubmed: [22766468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22766468/).
 445. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, et al. 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(4): 384–416, doi: [10.1093/eurheartj/ehi044](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi044), indexed in Pubmed: [15681577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15681577/).
 446. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(10): 1797–1804, doi: [10.1016/s0735-1097\(03\)00309-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00309-7), indexed in Pubmed: [12767667](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12767667/).
 447. Gheorghiadu M, Follath F, Ponikowski P, et al. 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(5): 423–433, doi: [10.1093/eurjhf/hfq045](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq045), indexed in Pubmed: [20354029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20354029/).
 448. Masip J, Peacock WF, Price S, et al. 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(1): 17–25, doi: [10.1093/eurheartj/ehx580](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx580), indexed in Pubmed: [29186485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29186485/).
 449. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, et al. 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(3): 226–241, doi: [10.1002/ejhf.478](https://doi.org/10.1002/ejhf.478), indexed in Pubmed: [26995592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26995592/).
 450. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, et al. 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(8): 1315–1341, doi: [10.1002/ejhf.1922](https://doi.org/10.1002/ejhf.1922), indexed in Pubmed: [32469155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469155/).
 451. Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *Eur Heart J*. 2019; 40(32): 2671–2683, doi: [10.1093/eurheartj/ehz363](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz363), indexed in Pubmed: [31274157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31274157/).
 452. Mebazaa A, Combes A, van Diepen S, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Intensive Care Med*. 2018; 44(6): 760–773, doi: [10.1007/s00134-018-5214-9](https://doi.org/10.1007/s00134-018-5214-9), indexed in Pubmed: [29767322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29767322/).
 453. Zymliński R, Biegus J, Sokolski M, et al. 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(6): 1011–1018, doi: [10.1002/ejhf.1156](https://doi.org/10.1002/ejhf.1156), indexed in Pubmed: [29431284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29431284/).
 454. Menon V, Slater J, White H, et al. Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. *Am J Med*. 2000; 108(5): 374–380, doi: [10.1016/s0002-9343\(00\)00310-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00310-7), indexed in Pubmed: [10759093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10759093/).
 455. Harjola P, Miro O, Martín-Sánchez FJ, et al. EMS-AHF Study Group. Pre-hospital management protocols and perceived difficulty in diagnosing acute heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020; 7(1): 289–296, doi: [10.1002/ehf2.12524](https://doi.org/10.1002/ehf2.12524), indexed in Pubmed: [31701683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31701683/).
 456. Takahashi M, Kohsaka S, Miyata H, et al. Tokyo CCU Network Council. Association between prehospital time interval and short-term outcome in acute heart failure patients. *J Card Fail*. 2011; 17(9): 742–747, doi: [10.1016/j.cardfail.2011.05.005](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.05.005), indexed in Pubmed: [21872144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21872144/).
 457. Park JH, Balmain S, Berry C, et al. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart*. 2010; 96(7): 533–538, doi: [10.1136/hrt.2009.175257](https://doi.org/10.1136/hrt.2009.175257), indexed in Pubmed: [20350990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20350990/).
 458. Gray A, Goodacre S, Newby DE, et al. 3CPO Trialists. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2008; 359(2): 142–151, doi: [10.1056/NEJMoa0707992](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707992), indexed in Pubmed: [18614781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18614781/).
 459. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, et al. Meta-analysis: noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med*. 2010; 152(9): 590–600, doi: [10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00009](https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00009), indexed in Pubmed: [20439577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20439577/).
 460. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011; 364(9): 797–805, doi: [10.1056/NEJMoa1005419](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1005419), indexed in Pubmed: [21366472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21366472/).
 461. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, et al. Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(10): 1178–1195, doi: [10.1016/j.jacc.2019.12.059](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.059), indexed in Pubmed: [32164892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164892/).
 462. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, et al. Relevance of changes in serum creatinine during a heart failure trial of decongestive strategies: insights from the DOSE trial. *J Card Fail*. 2016; 22(10): 753–760, doi: [10.1016/j.cardfail.2016.06.423](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.06.423), indexed in Pubmed: [27374839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27374839/).
 463. Damman K, Kjekshus J, Wikstrand J, et al. Loop diuretics, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(3): 328–336, doi: [10.1002/ejhf.462](https://doi.org/10.1002/ejhf.462), indexed in Pubmed: [26693947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26693947/).
 464. Ter Maaten JM, Martens P, Damman K, et al. Higher doses of loop diuretics limit uptitration of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol*. 2020; 109(8): 1048–1059, doi: [10.1007/s00392-020-01598-w](https://doi.org/10.1007/s00392-020-01598-w), indexed in Pubmed: [32002631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32002631/).
 465. Cubbon RM, Woolston A, Adams B, et al. Prospective development and validation of a model to predict heart failure hospitalisation. *Heart*. 2014; 100(12): 923–929, doi: [10.1136/heartjnl-2013-305294](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-305294), indexed in Pubmed: [24647052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24647052/).
 466. Kapelios CJ, Laroche C, Crespo-Leiro MG, et al. 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(8): 1424–1437, doi: [10.1002/ejhf.1796](https://doi.org/10.1002/ejhf.1796), indexed in Pubmed: [32237110](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32237110/).
 467. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, et al. 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(6): 544–558, doi: [10.1002/ejhf.289](https://doi.org/10.1002/ejhf.289), indexed in Pubmed: [25999021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25999021/).
 468. Damman K, Ter Maaten JM, Coster JE, et al. Clinical importance of urinary sodium excretion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(8): 1438–1447, doi: [10.1002/ejhf.1753](https://doi.org/10.1002/ejhf.1753), indexed in Pubmed: [32086996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32086996/).
 469. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, et al. Rationale and design of the ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) trial. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20(11): 1591–1600, doi: [10.1002/ejhf.1307](https://doi.org/10.1002/ejhf.1307), indexed in Pubmed: [30238574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30238574/).
 470. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, et al. Diuretic strategies for loop diuretic resistance in acute heart failure: the 3T trial. *JACC Heart Fail*. 2020; 8(3): 157–168, doi: [10.1016/j.jchf.2019.09.012](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.09.012), indexed in Pubmed: [31838029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838029/).
 471. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J*. 2015; 36(23): 1437–1444, doi: [10.1093/eurheartj/ehv010](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv010), indexed in Pubmed: [25838436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25838436/).
 472. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, et al. 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(11): 835–843, doi: [10.1093/eurheartj/ehs444](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs444), indexed in Pubmed: [23293303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23293303/).
 473. Faselis C, Arundel C, Patel S, et al. Loop diuretic prescription and 30-day outcomes in older patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(6): 669–679, doi: [10.1016/j.jacc.2020.06.022](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.022), indexed in Pubmed: [32762901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32762901/).
 474. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, et al. 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(3): 832–837, doi: [10.1016/s0735-1097\(00\)00785-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00785-3), indexed in Pubmed: [10987607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10987607/).
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(12): 1531–1540, doi: [10.1001/jama.287.12.1531](https://doi.org/10.1001/jama.287.12.1531), indexed in Pubmed: [11911755](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11911755/).
476. Cotter G, Metzker E, Kaluski E, et al. 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(9100): 389–393, doi: [10.1016/s0140-6736\(97\)08417-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)08417-1), indexed in Pubmed: [9482291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9482291/).
477. Levy P, Compton S, Welch R, et al. Treatment of severe decompensated heart failure with high-dose intravenous nitroglycerin: a feasibility and outcome analysis. *Ann Emerg Med*. 2007; 50(2): 144–152, doi: [10.1016/j.annemergmed.2007.02.022](https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2007.02.022), indexed in Pubmed: [17509731](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509731/).
478. Mebazaa A, Motiejunaite J, Gayat E, et al. 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(2): 332–341, doi: [10.1002/ejhf.991](https://doi.org/10.1002/ejhf.991), indexed in Pubmed: [28990358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28990358/).
479. Kozuharov N, Goudev A, Flores D, et al. GALACTIC Investigators. 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(23): 2292–2302, doi: [10.1001/jama.2019.18598](https://doi.org/10.1001/jama.2019.18598), indexed in Pubmed: [31846016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31846016/).
480. Freund Y, Cachanado M, Delannoy Q, et al. 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(19): 1948–1956, doi: [10.1001/jama.2020.19378](https://doi.org/10.1001/jama.2020.19378), indexed in Pubmed: [33201202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33201202/).
481. Khot UN, Novaro GM, Popović ZB, et al. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2003; 348(18): 1756–1763, doi: [10.1056/NEJMoa022021](https://doi.org/10.1056/NEJMoa022021), indexed in Pubmed: [12724481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12724481/).
482. Mebazaa A, Niemen MS, Filippatos GS, et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail*. 2009; 11(3): 304–311, doi: [10.1093/eurjhf/hfn045](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfn045), indexed in Pubmed: [19158152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19158152/).
483. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. 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(7): 1248–1258, doi: [10.1016/s0735-1097\(02\)02134-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02134-4), indexed in Pubmed: [12383572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12383572/).
484. Packer M, Colucci W, Fisher L, et al. 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(2): 103–111, doi: [10.1016/j.jchf.2012.12.004](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2012.12.004), indexed in Pubmed: [24621834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24621834/).
485. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010; 362(9): 779–789, doi: [10.1056/NEJMoa0907118](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907118), indexed in Pubmed: [20200382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20200382/).
486. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, et al. Collaborators. Epinephrine versus norepinephrine for Cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(2): 173–182, doi: [10.1016/j.jacc.2018.04.051](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.051), indexed in Pubmed: [29976291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29976291/).
487. Léopold V, Gayat E, Pirracchio R, et al. Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients. *Intensive Care Med*. 2018; 44(6): 847–856, doi: [10.1007/s00134-018-5222-9](https://doi.org/10.1007/s00134-018-5222-9), indexed in Pubmed: [29858926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29858926/).
488. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, et al. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J*. 2008; 25(4): 205–209, doi: [10.1136/emj.2007.050419](https://doi.org/10.1136/emj.2007.050419), indexed in Pubmed: [18356349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18356349/).
489. Gil V, Domínguez-Rodríguez A, Masip J, et al. 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(4): 81–88, doi: [10.1007/s11897-019-00427-0](https://doi.org/10.1007/s11897-019-00427-0), indexed in Pubmed: [31183779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31183779/).
490. Miró Ò, Gil V, Martín-Sánchez F, et al. 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(4): 821–832, doi: [10.1016/j.chest.2017.03.037](https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.03.037).
491. Caspi O, Naami R, Halfin E, et al. Adverse dose-dependent effects of morphine therapy in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2019; 293: 131–136, doi: [10.1016/j.ijcard.2019.06.015](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.06.015), indexed in Pubmed: [31239212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31239212/).
492. Sethi NJ, Nielsen EE, Safi S, et al. 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(3): e0193924, doi: [10.1371/journal.pone.0193924](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193924), indexed in Pubmed: [29518134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29518134/).
493. Khand AU, Rankin AC, Martin W, et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42(11): 1944–1951, doi: [10.1016/j.jacc.2003.07.020](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.07.020), indexed in Pubmed: [14662257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14662257/).
494. Tebbe U, Schellong SM, Haas S, et al. 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(2): 322–328, doi: [10.1016/j.ahj.2010.10.005](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.10.005), indexed in Pubmed: [21315215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21315215/).
495. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, et al. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med*. 2007; 146(4): 278–288, doi: [10.7326/0003-4819-146-4-200702200-00007](https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-4-200702200-00007), indexed in Pubmed: [17310052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17310052/).
496. Seferović PM, Piepoli MF, Lopatin Y, et al. 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(5): 763–774, doi: [10.1002/ejhf.1784](https://doi.org/10.1002/ejhf.1784), indexed in Pubmed: [32187429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32187429/).
497. Tehrani BN, Truesdell AG, Sherwood MW, et al. Standardized team-based care for cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(13): 1659–1669, doi: [10.1016/j.jacc.2018.12.084](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.084), indexed in Pubmed: [30947919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30947919/).
498. Basir MB, Kapur NK, Patel K, et al. 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(7): 1173–1183, doi: [10.1002/ccd.28307](https://doi.org/10.1002/ccd.28307), indexed in Pubmed: [31025538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31025538/).
499. Tehrani BN, Truesdell AG, Psotka MA, et al. A standardized and comprehensive approach to the management of cardiogenic shock. *JACC Heart Fail*. 2020; 8(11): 879–891, doi: [10.1016/j.jchf.2020.09.005](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.09.005), indexed in Pubmed: [33121700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33121700/).
500. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators, IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012; 367(14): 1287–1296, doi: [10.1056/NEJMoa1208410](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208410), indexed in Pubmed: [22920912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22920912/).
501. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. 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(9905): 1638–1645, doi: [10.1016/s0140-6736\(13\)61783-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61783-3), indexed in Pubmed: [24011548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24011548/).
502. Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, et al. IABPSHOCK II Trial (Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II) 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 [Epub ahead of print]; 139(3): 395–403, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038201](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038201), indexed in Pubmed: [30586721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586721/).
503. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, et al. 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(19): 1584–1588, doi: [10.1016/j.jacc.2008.05.065](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.065), indexed in Pubmed: [19007597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19007597/).
504. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjaauw KD, et al. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(3): 278–287, doi: [10.1016/j.jacc.2016.10.022](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.022), indexed in Pubmed: [27810347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27810347/).
505. Schrage B, Ibrahim K, Loehn T, et al. Impella support for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation*. 2019;

- 139(10): 1249–1258, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036614](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036614), indexed in Pubmed: [30586755](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586755/).
506. Dhruva SS, Ross JS, Mortazavi BJ, et al. 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(8): 734–745, doi: [10.1001/jama.2020.0254](https://doi.org/10.1001/jama.2020.0254), indexed in Pubmed: [32040163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32040163/).
507. Kar B, Gregoric ID, Basra SS, et al. The percutaneous ventricular assist device in severe refractory cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(6): 688–696, doi: [10.1016/j.jacc.2010.08.613](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.08.613), indexed in Pubmed: [20950980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20950980/).
508. Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, et al. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016; 42(12): 1922–1934, doi: [10.1007/s00134-016-4536-8](https://doi.org/10.1007/s00134-016-4536-8), indexed in Pubmed: [27647331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27647331/).
509. Combes A, Price S, Slutsky AS, et al. Temporary circulatory support for cardiogenic shock. *Lancet*. 2020; 396(10245): 199–212, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)31047-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31047-3), indexed in Pubmed: [32682486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32682486/).
510. Pappalardo F, Schulte C, Pieri M, et al. 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(3): 404–412, doi: [10.1002/ejhf.668](https://doi.org/10.1002/ejhf.668), indexed in Pubmed: [27709750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27709750/).
511. Anderson MB, Goldstein J, Milano C, et al. 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(12): 1549–1560, doi: [10.1016/j.healun.2015.08.018](https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.08.018), indexed in Pubmed: [26681124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26681124/).
512. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020; 396(10266): 1895–1904, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)32339-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32339-4), indexed in Pubmed: [33197395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33197395/).
513. Bhagat AA, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. Initiation, continuation, switching, and withdrawal of heart failure medical therapies during hospitalization. *JACC Heart Fail*. 2019; 7(1): 1–12, doi: [10.1016/j.jchf.2018.06.011](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.06.011), indexed in Pubmed: [30414818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30414818/).
514. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, et al. Effects of beta-blocker withdrawal in acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2015; 3(8): 647–653, doi: [10.1016/j.jchf.2015.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.03.008), indexed in Pubmed: [26251094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26251094/).
515. Metra M, Gheorghiade M, Bonow RO, et al. Postdischarge assessment after a heart failure hospitalization: the next step forward. *Circulation*. 2010; 122(18): 1782–1785, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.110.982207](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.982207), indexed in Pubmed: [20956215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20956215/).
516. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, et al. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2015; 12(4): 220–229, doi: [10.1038/nrcardio.2015.14](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.14), indexed in Pubmed: [25666406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25666406/).
517. Lee KK, Yang J, Hernandez AF, et al. Post-discharge follow-up characteristics associated with 30-day readmission after heart failure hospitalization. *Med Care*. 2016; 54(4): 365–372, doi: [10.1097/MLR.0000000000000492](https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000000492), indexed in Pubmed: [26978568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26978568/).
518. Edmonston DL, Wu J, Matsouaka RA, et al. Association of post-discharge specialty outpatient visits with readmissions and mortality in high-risk heart failure patients. *Am Heart J*. 2019; 212: 101–112, doi: [10.1016/j.ahj.2019.03.005](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.03.005), indexed in Pubmed: [30978555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30978555/).
519. Ling LH, Kistler PM, Kalman JM, et al. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016; 13(3): 131–147, doi: [10.1038/nrcardio.2015.191](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.191), indexed in Pubmed: [26658575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26658575/).
520. Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, et al. Heart failure and atrial fibrillation, like fire and fury. *JACC Heart Fail*. 2019; 7(6): 447–456, doi: [10.1016/j.jchf.2019.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.03.005), indexed in Pubmed: [31146871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31146871/).
521. Gorennek B, Halvorsen S, Kudaiberdieva G, et al. 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(4): 348–357, doi: [10.1177/2048872619894255](https://doi.org/10.1177/2048872619894255), indexed in Pubmed: [31976747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31976747/).
522. Slawik J, Adrian L, Hohl M, et al. 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(4): 482–491, doi: [10.1002/ejhf.1392](https://doi.org/10.1002/ejhf.1392), indexed in Pubmed: [30675967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30675967/).
523. Kotecha D, Lam CSP, Van Veldhuisen DJ, et al. Heart failure with preserved ejection fraction and Atrial fibrillation: vicious twins. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(20): 2217–2228, doi: [10.1016/j.jacc.2016.08.048](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.048), indexed in Pubmed: [27855811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27855811/).
524. Smit MD, Moes ML, Maass AH, et al. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14(9): 1030–1040, doi: [10.1093/eurjhf/hfs097](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs097), indexed in Pubmed: [22733981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22733981/).
525. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, et al. 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(13): 1303–1308, doi: [10.1093/eurheartj/ehi166](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi166), indexed in Pubmed: [15767288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15767288/).
526. Mogensen UM, Jhund PS, Abraham WT, et al. 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(20): 2490–2500, doi: [10.1016/j.jacc.2017.09.027](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.027), indexed in Pubmed: [29145948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29145948/).
527. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, et al. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation*. 2006; 114(1): 18–25, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.614560](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.614560), indexed in Pubmed: [16801461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16801461/).
528. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. 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(9921): 955–962, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0), indexed in Pubmed: [24315724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24315724/).
529. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, et al. 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(6): 720–729, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114389](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114389), indexed in Pubmed: [23325525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23325525/).
530. Holmes DR, Kar S, Price MJ, et al. 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): 1–12, doi: [10.1016/j.jacc.2014.04.029](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.029), indexed in Pubmed: [24998121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24998121/).
531. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, et al. 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(11): 935–942, doi: [10.1093/europace/eul106](https://doi.org/10.1093/europace/eul106), indexed in Pubmed: [16973686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16973686/).
532. Hess PL, Sheng S, Matsouaka R, et al. 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(6): 894–900, doi: [10.1016/j.amjcard.2019.12.025](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.12.025), indexed in Pubmed: [31980141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31980141/).
533. Sartipy U, Savarese G, Dahlström U, et al. 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(4): 471–479, doi: [10.1002/ejhf.1389](https://doi.org/10.1002/ejhf.1389), indexed in Pubmed: [30698317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30698317/).
534. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, et al. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016; 388(10046): 818–828, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31258-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31258-2), indexed in Pubmed: [27560277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27560277/).
535. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, et al. 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(24): 2885–2896, doi: [10.1016/j.jacc.2017.04.001](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.001), indexed in Pubmed: [28467883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28467883/).
536. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, et al. 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(24): 2497–2508, doi: [10.1001/jama.2020.23138](https://doi.org/10.1001/jama.2020.23138), indexed in Pubmed: [33351042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33351042/).

537. Hofmann R, Steinwender C, Kammler J, et al. Effects of a high dose intravenous bolus amiodarone in patients with atrial fibrillation and a rapid ventricular rate. *Int J Cardiol.* 2006; 110(1): 27–32, doi: [10.1016/j.ijcard.2005.06.048](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.06.048), indexed in Pubmed: [16046015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16046015/).
538. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, et al. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation.* 2000; 101(10): 1138–1144, doi: [10.1161/01.cir.101.10.1138](https://doi.org/10.1161/01.cir.101.10.1138), indexed in Pubmed: [10715260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10715260/).
539. Lim KT, Davis MJE, Powell A, et al. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace.* 2007; 9(7): 498–505, doi: [10.1093/europace/eum091](https://doi.org/10.1093/europace/eum091), indexed in Pubmed: [17491103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17491103/).
540. Gasparini M, Kloppe A, Lunati M, et al. 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(10): 1472–1481, doi: [10.1002/ehf.1117](https://doi.org/10.1002/ehf.1117), indexed in Pubmed: [29251799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29251799/).
541. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, et al. 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(23): 2574–2579, doi: [10.1161/01.cir.98.23.2574](https://doi.org/10.1161/01.cir.98.23.2574), indexed in Pubmed: [9843465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9843465/).
542. A multicentre, randomized trial on the benefit/risk profile of amiodarone, flecainide and propafenone in patients with cardiac disease and complex ventricular arrhythmias. Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (A.D.E.G.). *Eur Heart J.* 1992; 13(9): 1251–1258, indexed in Pubmed: [1396837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1396837/).
543. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. PALLAS Investigators. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(24): 2268–2276, doi: [10.1056/NEJMoa1109867](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109867), indexed in Pubmed: [22082198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22082198/).
544. Chatterjee S, Ghosh J, Lichstein E, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes with dronedarone in patients with atrial fibrillation or heart failure. *Am J Cardiol.* 2012; 110(4): 607–613, doi: [10.1016/j.amjcard.2012.04.034](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.04.034), indexed in Pubmed: [22608952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22608952/).
545. Shelton RJ, Clark AL, Goode K, et al. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFE-II Study). *Heart.* 2009; 95(11): 924–930, doi: [10.1136/hrt.2008.158931](https://doi.org/10.1136/hrt.2008.158931), indexed in Pubmed: [19282313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19282313/).
546. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, et al. 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(1): 66–73, doi: [10.1053/ehj.1999.1734](https://doi.org/10.1053/ehj.1999.1734), indexed in Pubmed: [10610746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10610746/).
547. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. 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(23): 1834–1840, doi: [10.1056/NEJMoa021375](https://doi.org/10.1056/NEJMoa021375), indexed in Pubmed: [12466507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12466507/).
548. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. 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(23): 1825–1833, doi: [10.1056/nejmoa021328](https://doi.org/10.1056/nejmoa021328).
549. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. 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(10): 1690–1696, doi: [10.1016/s0735-1097\(03\)00332-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00332-2), indexed in Pubmed: [12767648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12767648/).
550. Roy D, Talajic M, Nattel S, et 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(25): 2667–2677, doi: [10.1056/NEJMoa0708789](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708789), indexed in Pubmed: [18565859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18565859/).
551. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2020; 383(14): 1305–1316, doi: [10.1056/NEJMoa2019422](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019422), indexed in Pubmed: [32865375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865375/).
552. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med.* 2018; 378(5): 417–427, doi: [10.1056/NEJMoa1707855](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707855), indexed in Pubmed: [29385358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29385358/).
553. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. 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(13): 1261–1274, doi: [10.1001/jama.2019.0693](https://doi.org/10.1001/jama.2019.0693), indexed in Pubmed: [30874766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30874766/).
554. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, et al. CABANA Investigators. Ablation versus drug therapy for atrial fibrillation in heart failure: results from the CABANA trial. *Circulation.* 2021; 143(14): 1377–1390, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050991](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050991), indexed in Pubmed: [33554614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33554614/).
555. Kuck KH, Merkely B, Zahn R, et al. 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(12): e007731, doi: [10.1161/CIRCEP.119.007731](https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007731), indexed in Pubmed: [31760819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31760819/).
556. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. 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(17): 1637–1644, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406), indexed in Pubmed: [27029350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27029350/).
557. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. 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(13): 1275–1285, doi: [10.1001/jama.2019.0692](https://doi.org/10.1001/jama.2019.0692), indexed in Pubmed: [30874716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30874716/).
558. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, et al. 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(11): 1192–1200, doi: [10.1002/ehf.343](https://doi.org/10.1002/ehf.343), indexed in Pubmed: [26335355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26335355/).
559. Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, et al. Stroke and thromboembolic event rates in atrial fibrillation according to different guideline treatment thresholds: a nationwide cohort study. *Sci Rep.* 2016; 6: 27410, doi: [10.1038/srep27410](https://doi.org/10.1038/srep27410), indexed in Pubmed: [27265586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27265586/).
560. Latchamsetty R, Bogun F. Premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019; 5(5): 537–550, doi: [10.1016/j.jacep.2019.03.013](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.03.013), indexed in Pubmed: [31122375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31122375/).
561. Mondésert B, Khairy P, Schram G, et al. Impact of revascularization in patients with sustained ventricular arrhythmias, prior myocardial infarction, and preserved left ventricular ejection fraction. *Heart Rhythm.* 2016; 13(6): 1221–1227, doi: [10.1016/j.hrthm.2016.01.019](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.01.019), indexed in Pubmed: [26806581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26806581/).
562. Yarlagadda RK, Iwai S, Stein KM, et al. Reversal of cardiomyopathy in patients with repetitive monomorphic ventricular ectopy originating from the right ventricular outflow tract. *Circulation.* 2005; 112(8): 1092–1097, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.546432](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.546432), indexed in Pubmed: [16103234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16103234/).
563. Berrueto A, Penela D, Jáuregui B, et al. Mortality and morbidity reduction after frequent premature ventricular complexes ablation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Europace.* 2019; 21(7): 1079–1087, doi: [10.1093/europace/euz027](https://doi.org/10.1093/europace/euz027), indexed in Pubmed: [30904923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30904923/).
564. Cronin E, Bogun F, Maury P, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHR expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Europace.* 2019; 21(8): 1143–1144, doi: [10.1093/europace/euz132](https://doi.org/10.1093/europace/euz132), indexed in Pubmed: [31075787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31075787/).
565. Cho SW, Gwag HB, Hwang JK, et al. Clinical features, predictors, and long-term prognosis of pacing-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(5): 643–651, doi: [10.1002/ehf.1427](https://doi.org/10.1002/ehf.1427), indexed in Pubmed: [30734436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30734436/).
566. Vijayaraman P, Herweg B, Ellenbogen KA, et al. His-optimized cardiac resynchronization therapy to maximize electrical resynchronization: a feasibility study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019; 12(2): e006934, doi: [10.1161/CIRCEP.118.006934](https://doi.org/10.1161/CIRCEP.118.006934), indexed in Pubmed: [30681348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30681348/).
567. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, et al. Clinical outcomes of his bundle pacing compared to right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(20): 2319–2330, doi: [10.1016/j.jacc.2018.02.048](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.048), indexed in Pubmed: [29535066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29535066/).

568. Ziff OJ, Samra M, Howard JP, et al. Beta-blocker efficacy across different cardiovascular indications: an umbrella review and meta-analytic assessment. *BMC Med.* 2020; 18(1): 103, doi: [10.1186/s12916-020-01564-3](https://doi.org/10.1186/s12916-020-01564-3), indexed in Pubmed: [32366251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32366251/).
569. Fox K, Ford I, Steg PhG, et al. 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(19): 2337–2345, doi: [10.1093/eurheartj/ehp358](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp358), indexed in Pubmed: [19720635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19720635/).
570. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. 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(15): 1107–1114, doi: [10.1056/NEJM199610103351504](https://doi.org/10.1056/NEJM199610103351504), indexed in Pubmed: [8813041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8813041/).
571. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. 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(3): 856–863, doi: [10.1161/01.cir.96.3.856](https://doi.org/10.1161/01.cir.96.3.856), indexed in Pubmed: [9264493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9264493/).
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(9314): 1269–1275, doi: [10.1016/s0140-6736\(02\)08265-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08265-x), indexed in Pubmed: [11965271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11965271/).
573. Kanamasa K, Hayashi T, Kimura A, et al. Long-term, continuous treatment with both oral and transdermal nitrates increases cardiac events in healed myocardial infarction patients. *Angiology.* 2002; 53(4): 399–408, doi: [10.1177/000331970205300405](https://doi.org/10.1177/000331970205300405), indexed in Pubmed: [12143944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12143944/).
574. Wilson S, Scirica B, Braunwald E, et al. 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(17): 1510–1516, doi: [10.1016/j.jacc.2009.01.037](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.01.037), indexed in Pubmed: [19389561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19389561/).
575. Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart.* 2011; 97(4): 278–286, doi: [10.1136/hrt.2010.208751](https://doi.org/10.1136/hrt.2010.208751), indexed in Pubmed: [21134903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21134903/).
576. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2004; 25(20): 1814–1821, doi: [10.1016/j.ehj.2004.06.034](https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.06.034), indexed in Pubmed: [15474696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15474696/).
577. Zhang L, Lu Y, Jiang H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(10): 913–922, doi: [10.1016/j.jacc.2011.11.027](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.027), indexed in Pubmed: [22381427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22381427/).
578. Goldstein RE, Bocuzzi SJ, Cruess D, et al. 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(1): 52–60, doi: [10.1161/01.cir.83.1.52](https://doi.org/10.1161/01.cir.83.1.52), indexed in Pubmed: [1984898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1984898/).
579. Zannad F, Anker SD, Byra WM, et al. COMMANDER HF Investigators. Rivaroxaban in patients with heart failure, sinus rhythm, and coronary disease. *N Engl J Med.* 2018; 379(14): 1332–1342, doi: [10.1056/NEJMoa1808848](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808848), indexed in Pubmed: [30146935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30146935/).
580. Branch K, Probstfield J, Eikelboom J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with heart failure and chronic coronary or peripheral artery disease. *Circulation.* 2019; 140(7): 529–537, doi: [10.1161/circulationaha.119.039609](https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.039609).
581. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2016; 374(16): 1511–1520, doi: [10.1056/NEJMoa1602001](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602001), indexed in Pubmed: [27040723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27040723/).
582. Panza JA, Holly TA, Asch FM, et al. Inducible myocardial ischemia and outcomes in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(18): 1860–1870, doi: [10.1016/j.jacc.2013.02.014](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.014), indexed in Pubmed: [23500234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23500234/).
583. Cleland JGF, Calvert M, Freemantle N, et al. The heart failure revascularisation trial (HEART). *Eur J Heart Fail.* 2011; 13(2): 227–233, doi: [10.1093/eurjhf/hfq230](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq230), indexed in Pubmed: [21156659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21156659/).
584. Perera D, Clayton T, Petrie MC, et al. 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(6): 517–526, doi: [10.1016/j.jchf.2018.01.024](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.01.024), indexed in Pubmed: [29852933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29852933/).
585. Bangalore S, Guo Yu, Samadashvili Z, et al. 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(22): 2132–2140, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.021168](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.021168), indexed in Pubmed: [27151532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27151532/).
586. Nagendran J, Bozso SJ, Norris CM, et al. Coronary artery bypass surgery improves outcomes in patients with diabetes and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(8): 819–827, doi: [10.1016/j.jacc.2017.12.024](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.024), indexed in Pubmed: [29471931](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29471931/).
587. Park S, Ahn JM, Kim TOH, et al. IRIS-MAIN Registry Investigators. Revascularization in patients with left main coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(12): 1395–1406, doi: [10.1016/j.jacc.2020.07.047](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.047), indexed in Pubmed: [32943156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32943156/).
588. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, et al. 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(7): 988–996, doi: [10.1016/j.amjcard.2014.07.007](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.007), indexed in Pubmed: [25124184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25124184/).
589. Wolff G, Dimitroulis D, Andreotti F, et al. 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(1): e003255, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003255](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003255), indexed in Pubmed: [28087687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28087687/).
590. Gaudino M, Hameed I, Khan F, et al. Treatment strategies in ischaemic left ventricular dysfunction: a network meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020; 59(2): 293–301, doi: [10.1093/ejcts/ezaa319](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa319), indexed in Pubmed: [33085752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33085752/).
591. G n reux P, Pibarot P, Redfors B, et al. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J.* 2017; 38(45): 3351–3358, doi: [10.1093/eurheartj/ehx381](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx381), indexed in Pubmed: [29020232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29020232/).
592. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/eurheartj/ehab395](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395), indexed in Pubmed: [34453165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34453165/).
593. 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(17): 1597–1607, doi: [10.1056/NEJMoa1008232](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008232), indexed in Pubmed: [20961243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20961243/).
594. 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(23): 2187–2198, doi: [10.1056/NEJMoa1103510](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103510), indexed in Pubmed: [21639811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21639811/).
595. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med.* 2014; 370(19): 1790–1798, doi: [10.1056/NEJMoa1400590](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400590), indexed in Pubmed: [24678937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24678937/).
596. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, et al. 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(19): 1972–1981, doi: [10.1016/j.jacc.2014.02.556](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.556), indexed in Pubmed: [24657695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24657695/).
597. 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(17): 1609–1620, doi: [10.1056/nejmoa1514616](https://doi.org/10.1056/nejmoa1514616), indexed in Pubmed: [27040324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27040324/).
598. 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(14): 1321–1331, doi: [10.1056/NEJMoa1700456](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700456), indexed in Pubmed: [28304219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28304219/).
599. 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(18): 1706–1715, doi: [10.1056/NEJMoa1816885](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816885), indexed in Pubmed: [30883053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30883053/).

600. 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(18): 1695–1705, doi: [10.1056/NEJMoa1814052](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814052), indexed in Pubmed: 30883058.
601. Elder DHJ, Wei Li, Szejewski BR, et al. 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(20): 2084–2091, doi: [10.1016/j.jacc.2011.07.043](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.07.043), indexed in Pubmed: 22051330.
602. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, et al. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation.* 2002; 106(21): 2687–2693, doi: [10.1161/01.cir.0000038498.59829.38](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000038498.59829.38), indexed in Pubmed: 12438294.
603. Tornos P, Sambola A, Permanyer-Miralda G, et al. Long-term outcome of surgically treated aortic regurgitation: influence of guideline adherence toward early surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(5): 1012–1017, doi: [10.1016/j.jacc.2005.10.049](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.049), indexed in Pubmed: 16516086.
604. Yoon SH, Schmidt T, Bleiziffer S, et al. Transcatheter aortic valve replacement in pure native aortic valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(22): 2752–2763, doi: [10.1016/j.jacc.2017.10.006](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.006), indexed in Pubmed: 29191323.
605. Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2011; 364(15): 1395–1406, doi: [10.1056/NEJMoa1009355](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009355), indexed in Pubmed: 21463154.
606. Tamargo M, Obokata M, Reddy YNV, et al. Functional mitral regurgitation and left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(3): 489–498, doi: [10.1002/ehf2.1699](https://doi.org/10.1002/ehf2.1699), indexed in Pubmed: 31908127.
607. Dziadzko V, Clavel MA, Dziadzko M, et al. Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study. *Lancet.* 2018; 391(10124): 960–969, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)30473-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30473-2), indexed in Pubmed: 29536860.
608. Goliasch G, Bartko PE, Pavo N, et al. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2018; 39(1): 39–46, doi: [10.1093/eurheartj/ehx402](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx402), indexed in Pubmed: 29020337.
609. Bertrand PB, Schwammenthal E, Levine RA, et al. Exercise dynamics in secondary mitral regurgitation. *Circulation.* 2017; 135(3): 297–314, doi: [10.1161/circulationaha.116.025260](https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.025260), indexed in Pubmed: 28093494.
610. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2018; 379(24): 2297–2306, doi: [10.1056/nejmoa1805374](https://doi.org/10.1056/nejmoa1805374), indexed in Pubmed: 30145927.
611. lung B, Armoiry X, Vahanian A, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(12): 1619–1627, doi: [10.1002/ehf2.1616](https://doi.org/10.1002/ehf2.1616), indexed in Pubmed: 31476260.
612. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2018; 379(24): 2307–2318, doi: [10.1056/NEJMoa1806640](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806640), indexed in Pubmed: 30280640.
613. Senni M, Adamo M, Metra M, et al. 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(7): 852–861, doi: [10.1002/ehf2.1491](https://doi.org/10.1002/ehf2.1491), indexed in Pubmed: 31116485.
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(2): 353–362, doi: [10.1016/j.jcmg.2018.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.006), indexed in Pubmed: 30553663.
615. Coats AJS, Anker SD, Baumbach A, et al. 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 [Epub ahead of print]; 42(13): 1254–1269, doi: [10.1093/eurheartj/ehab086](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab086), indexed in Pubmed: 33734354.
616. Adamo M, Fiorelli F, Melica B, et al. COAPT-Like profile predicts long-term outcomes in patients with secondary mitral regurgitation undergoing mitralclip implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021; 14(1): 15–25, doi: [10.1016/j.jcin.2020.09.050](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.09.050), indexed in Pubmed: 33309313.
617. Godino C, Munafò A, Scotti A, et al. 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(12): 1353–1362, doi: [10.1016/j.healun.2020.09.005](https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.09.005), indexed in Pubmed: 33008726.
618. Witte KK, Lipiecki J, Siminiak T, et al. The REDUCE FMR trial: a randomized sham-controlled study of percutaneous mitral annuloplasty in functional mitral regurgitation. *JACC Heart Fail.* 2019; 7(11): 945–955, doi: [10.1016/j.jchf.2019.06.011](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.06.011), indexed in Pubmed: 31521683.
619. Geyer M, Keller K, Sotiriou E, et al. Association of transcatheter direct mitral annuloplasty with acute anatomic, haemodynamic, and clinical outcomes in severe mitral valve regurgitation. *ESC Heart Fail.* 2020 [Epub ahead of print]; 7(6): 3336–3344, doi: [10.1002/ehf2.12957](https://doi.org/10.1002/ehf2.12957), indexed in Pubmed: 32915515.
620. Giallauria F, Di Lorenzo A, Parlato A, et al. Individual patient data meta-analysis of the effects of the CARILLON® mitral contour system. *ESC Heart Fail.* 2020; 7(6): 3383–3391, doi: [10.1002/ehf2.13125](https://doi.org/10.1002/ehf2.13125), indexed in Pubmed: 34351074.
621. Lipiecki J, Fehrat H, Monzy S, et al. Long-term prognosis of patients treated by coronary sinus-based percutaneous annuloplasty: single centre experience. *ESC Heart Fail.* 2020; 7(6): 3329–3335, doi: [10.1002/ehf2.12955](https://doi.org/10.1002/ehf2.12955), indexed in Pubmed: 33047896.
622. Ruf TF, Kreidel F, Tamm AR, et al. Transcatheter indirect mitral annuloplasty induces annular and left atrial remodelling in secondary mitral regurgitation. *ESC Heart Fail.* 2020; 7(4): 1400–1408, doi: [10.1002/ehf2.12710](https://doi.org/10.1002/ehf2.12710), indexed in Pubmed: 32501644.
623. Sorajja P, Moat N, Badhwar V, et al. Initial feasibility study of a new transcatheter mitral prosthesis: the first 100 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(11): 1250–1260, doi: [10.1016/j.jacc.2018.12.066](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.066), indexed in Pubmed: 30898200.
624. Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P, et al. National trends and outcomes in isolated tricuspid valve surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(24): 2953–2960, doi: [10.1016/j.jacc.2017.10.039](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.039), indexed in Pubmed: 29241483.
625. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, et al. Transcatheter versus medical treatment of patients with symptomatic severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74(24): 2998–3008, doi: [10.1016/j.jacc.2019.09.028](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.028), indexed in Pubmed: 31568868.
626. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. 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(9932): 1899–1911, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)60685-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60685-1), indexed in Pubmed: 24881994.
627. Cohn J, Pfeffer M, Rouleau J, et al. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail.* 2003; 5(5): 659–667, doi: [10.1016/s1388-9842\(03\)00163-6](https://doi.org/10.1016/s1388-9842(03)00163-6), indexed in Pubmed: 14607206.
628. Kato S, Onishi K, Yamanaka T, et al. Exaggerated hypertensive response to exercise in patients with diastolic heart failure. *Hypertens Res.* 2008; 31(4): 679–684, doi: [10.1291/hyres.31.679](https://doi.org/10.1291/hyres.31.679), indexed in Pubmed: 18633180.
629. Uijl A, Savarese G, Vaartjes J, et al. Identification of distinct phenotypic clusters in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23(6): 973–982, doi: [10.1002/ehf2.1269](https://doi.org/10.1002/ehf2.1269), indexed in Pubmed: 33779119.
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(8): 1637–1647, doi: [10.1097/HJH.0000000000001777](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001777), indexed in Pubmed: 29847487.
631. Vaduganathan M, Pareek M, Kristensen AMD, et al. 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(3): 384–392, doi: [10.1002/ehf2.1971](https://doi.org/10.1002/ehf2.1971), indexed in Pubmed: 33448580.

632. Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension*. 2009; 54(5): 1084–1091, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136655](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136655), indexed in Pubmed: [19770405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19770405/).
633. Cautela J, Tartere JM, Cohen-Solal A, et al. Management of low blood pressure in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction patients. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(8): 1357–1365, doi: [10.1002/ehfj.1835](https://doi.org/10.1002/ehfj.1835), indexed in Pubmed: [32353213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353213/).
634. Kang SH, Kim J, Park JJ, et al. Risk of stroke in congestive heart failure with and without atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2017; 248: 182–187, doi: [10.1016/j.ijcard.2017.07.056](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.056), indexed in Pubmed: [28826798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28826798/).
635. Abdul-Rahim AH, Perez AC, Fulton RL, et al. 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(17): 1486–1494, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013760](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013760), indexed in Pubmed: [25810334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25810334/).
636. Abdul-Rahim AH, Perez AC, MacIsaac RL, et al. 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(10): 742–750, doi: [10.1093/eurheartj/ehw509](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw509), indexed in Pubmed: [28426886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28426886/).
637. Mehra MR, Vaduganathan M, Fu M, et al. 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(44): 3593–3602, doi: [10.1093/eurheartj/ehz427](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz427), indexed in Pubmed: [31461239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31461239/).
638. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, et al. 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, doi: [10.1016/j.ijcard.2015.10.220](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.10.220), indexed in Pubmed: [26580351](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26580351/).
639. Adelborg K, Szépligeti S, Sundbøll J, et al. Risk of stroke in patients with heart failure: a population-based 30-year cohort study. *Stroke*. 2017; 48(5): 1161–1168, doi: [10.1161/STROKEAHA.116.016022](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016022), indexed in Pubmed: [28377383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28377383/).
640. Witt BJ, Brown RD, Jacobsen SJ, et al. Ischemic stroke after heart failure: a community-based study. *Am Heart J*. 2006; 152(1): 102–109, doi: [10.1016/j.ahj.2005.10.018](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.10.018), indexed in Pubmed: [16824838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16824838/).
641. Homma S, Thompson JLP, Pullicino PM, et al. WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med*. 2012; 366(20): 1859–1869, doi: [10.1056/NEJMoa1202299](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1202299), indexed in Pubmed: [22551105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22551105/).
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(1): 69–78, doi: [10.1093/eurjhf/hfs171](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs171), indexed in Pubmed: [23143796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23143796/).
643. Bauersachs J, König T, van der Meer P, et al. 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(7): 827–843, doi: [10.1002/ehfj.1493](https://doi.org/10.1002/ehfj.1493), indexed in Pubmed: [31243866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31243866/).
644. Singh DP, Patel H. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *StatPearls* [Internet]. 2021, indexed in Pubmed: [30725710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725710/).
645. Subahi A, Hassan AAI, Abubakar H, et al. Isolated left ventricular non-compaction (LVNC) and recurrent strokes: to anticoagulate or not to anticoagulate, that is the question. *BMJ Case Rep*. 2017; 2017: bcr2017220954, doi: [10.1136/bcr-2017-220954](https://doi.org/10.1136/bcr-2017-220954), indexed in Pubmed: [29030363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29030363/).
646. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. 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(5): 853–872, doi: [10.1002/ehfj.1170](https://doi.org/10.1002/ehfj.1170), indexed in Pubmed: [29520964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29520964/).
647. Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, et al. 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(2): 196–213, doi: [10.1002/ehfj.1673](https://doi.org/10.1002/ehfj.1673), indexed in Pubmed: [31816162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31816162/).
648. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, et al. 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(23): 2205–2215, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255), indexed in Pubmed: [33026243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33026243/).
649. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2021; 6(2): 148–158, doi: [10.1001/jamacardio.2020.4511](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511), indexed in Pubmed: [33031522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33031522/).
650. Seferović PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. 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(10): 1169–1186, doi: [10.1002/ehfj.1531](https://doi.org/10.1002/ehfj.1531), indexed in Pubmed: [31129923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31129923/).
651. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. 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(3): 395–402, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162), indexed in Pubmed: [23508758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23508758/).
652. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia*. 2010; 53(12): 2546–2553, doi: [10.1007/s00125-010-1906-6](https://doi.org/10.1007/s00125-010-1906-6), indexed in Pubmed: [20838985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20838985/).
653. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013; 369(14): 1317–1326, doi: [10.1056/NEJMoa1307684](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307684), indexed in Pubmed: [23992601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23992601/).
654. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. 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(9982): 2067–2076, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)62225-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62225-X), indexed in Pubmed: [25765696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25765696/).
655. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(3): 232–242, doi: [10.1056/NEJMoa1501352](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352), indexed in Pubmed: [26052984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26052984/).
656. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. 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(1): 69–79, doi: [10.1001/jama.2018.18269](https://doi.org/10.1001/jama.2018.18269), indexed in Pubmed: [30418475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30418475/).
657. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, et al. 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(1): 8–17, doi: [10.1016/j.jchf.2017.08.004](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.08.004), indexed in Pubmed: [29032139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29032139/).
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, doi: [10.1016/j.diabres.2019.02.014](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.02.014), indexed in Pubmed: [30794833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30794833/).
659. Savarese G, D'Amore C, Federici M, et al. 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, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.06.208](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.208), indexed in Pubmed: [27390996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27390996/).
660. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. 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(10): 776–785, doi: [10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9), indexed in Pubmed: [31422062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31422062/).
661. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, et al. 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(1): 69–77, doi: [10.1002/ejhf.657](https://doi.org/10.1002/ejhf.657), indexed in Pubmed: 27790809.
662. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al. 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(5): 500–508, doi: [10.1001/jama.2016.10260](https://doi.org/10.1001/jama.2016.10260), indexed in Pubmed: 27483064.
663. Gerstein HC, Jung H, Rydén L, et al. 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(1): 88–90, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030924](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030924), indexed in Pubmed: 29279340.
664. Cosmi F, Shen Li, Magnoli M, et al. Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(5): 888–895, doi: [10.1002/ejhf.1146](https://doi.org/10.1002/ejhf.1146), indexed in Pubmed: 29488676.
665. Shen Li, Rørth R, Cosmi D, et al. Insulin treatment and clinical outcomes in patients with diabetes and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(8): 974–984, doi: [10.1002/ejhf.1535](https://doi.org/10.1002/ejhf.1535), indexed in Pubmed: 31271255.
666. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, et al. 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, doi: [10.1136/bmj.b4731](https://doi.org/10.1136/bmj.b4731), indexed in Pubmed: 19959591.
667. Roumie CL, Min JY, D'Agostino McGowan L, et al. Comparative safety of sulfonylurea and metformin monotherapy on the risk of heart failure: a cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(4): e005379, doi: [10.1161/JAHA.116.005379](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005379), indexed in Pubmed: 28424149.
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(9593): 1129–1136, doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)61514-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61514-1), indexed in Pubmed: 17905165.
669. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A. Thyroid dysfunction and heart failure: mechanisms and associations. *Curr Heart Fail Rep.* 2017; 14(1): 48–58, doi: [10.1007/s11897-017-0312-5](https://doi.org/10.1007/s11897-017-0312-5), indexed in Pubmed: 28176152.
670. Kannan L, Shaw PA, Morley MP, et al. Thyroid dysfunction in heart failure and cardiovascular outcomes. *Circ Heart Fail.* 2018; 11(12): e005266, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005266](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005266), indexed in Pubmed: 30562095.
671. Sato Yu, Yoshihisa A, Kimishima Y, et al. Low T3 syndrome is associated with high mortality in hospitalized patients with heart failure. *J Card Fail.* 2019; 25(3): 195–203, doi: [10.1016/j.cardfail.2019.01.007](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.01.007), indexed in Pubmed: 30682427.
672. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al. TRUST Study Group. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017; 376(26): 2534–2544, doi: [10.1056/NEJMoa1603825](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603825), indexed in Pubmed: 28402245.
673. Feller M, Snel M, Moutzouri E, et al. 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(13): 1349–1359, doi: [10.1001/jama.2018.13770](https://doi.org/10.1001/jama.2018.13770), indexed in Pubmed: 30285179.
674. Peeters RP. Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017; 376(26): 2556–2565, doi: [10.1056/NEJMc1611144](https://doi.org/10.1056/NEJMc1611144), indexed in Pubmed: 28657873.
675. Packer M, Lam CSP, Lund LH, et al. Characterization of the inflammatory-metabolic phenotype of heart failure with 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(9): 1551–1567, doi: [10.1002/ejhf.1902](https://doi.org/10.1002/ejhf.1902), indexed in Pubmed: 32441863.
676. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, et al. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2017; 136(1): 6–19, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807), indexed in Pubmed: 28381470.
677. Rao VN, Fudim M, Mentz RJ, et al. Regional adiposity and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(9): 1540–1550, doi: [10.1002/ejhf.1956](https://doi.org/10.1002/ejhf.1956), indexed in Pubmed: 32619081.
678. Carbone S, Lavie CJ, Arena R. Obesity and heart failure: focus on the obesity paradox. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92(2): 266–279, doi: [10.1016/j.mayocp.2016.11.001](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.11.001), indexed in Pubmed: 28109619.
679. Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018; 61(2): 151–156, doi: [10.1016/j.pcad.2018.05.005](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.05.005), indexed in Pubmed: 29852198.
680. Adamopoulos C, Meyer P, Desai RV, et al. Absence of obesity paradox in patients with chronic heart failure and diabetes mellitus: a propensity-matched study. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13(2): 200–206, doi: [10.1093/eurjhf/hfq159](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq159), indexed in Pubmed: 20930001.
681. Zamora E, Lupón J, Enjuanes C, et al. No benefit from the obesity paradox for diabetic patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(7): 851–858, doi: [10.1002/ejhf.576](https://doi.org/10.1002/ejhf.576), indexed in Pubmed: 27312985.
682. Piepoli MF, Corrà U, Veglia F, et al. 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(5): 545–553, doi: [10.1002/ejhf.534](https://doi.org/10.1002/ejhf.534), indexed in Pubmed: 27135769.
683. Streng KW, Voors AA, Hillege HL, et al. Waist-to-hip ratio and mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(9): 1269–1277, doi: [10.1002/ejhf.1244](https://doi.org/10.1002/ejhf.1244), indexed in Pubmed: 29963737.
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(9): 1278–1280, doi: [10.1002/ejhf.1279](https://doi.org/10.1002/ejhf.1279), indexed in Pubmed: 29999227.
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(2): 214–227, doi: [10.1002/ejhf.1646](https://doi.org/10.1002/ejhf.1646), indexed in Pubmed: 31849132.
686. Vitale C, Jankowska E, Hill L, et al. Heart Failure Association/European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(11): 1299–1305, doi: [10.1002/ejhf.1611](https://doi.org/10.1002/ejhf.1611), indexed in Pubmed: 31646718.
687. Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, et al. The prevalence of frailty in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017; 236: 283–289, doi: [10.1016/j.ijcard.2017.01.153](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.01.153), indexed in Pubmed: 28215466.
688. Bielecka-Dabrowa A, Ebner N, Dos Santos MR, et al. Cachexia, muscle wasting, and frailty in cardiovascular disease. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(12): 2314–2326, doi: [10.1002/ejhf.2011](https://doi.org/10.1002/ejhf.2011), indexed in Pubmed: 32949422.
689. Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, et al. Frailty and risk for heart failure in older adults: the health, aging, and body composition study. *Am Heart J.* 2013; 166(5): 887–894, doi: [10.1016/j.ahj.2013.07.032](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.07.032), indexed in Pubmed: 24176445.
690. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, et al. 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(8): 1321–1330, doi: [10.1111/j.1532-5415.2005.53405.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53405.x), indexed in Pubmed: 16078957.
691. Vidán MT, Blaya-Novakova V, Sánchez E, et al. Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in non-dependent elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(7): 869–875, doi: [10.1002/ejhf.518](https://doi.org/10.1002/ejhf.518), indexed in Pubmed: 27072307.
692. Dewan P, Jackson A, Jhund PS, et al. 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(11): 2123–2133, doi: [10.1002/ejhf.1832](https://doi.org/10.1002/ejhf.1832), indexed in Pubmed: 32353205.
693. Sanders NA, Supiano MA, Lewis EF, et al. The frailty syndrome and outcomes in the TOPCAT trial. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(11): 1570–1577, doi: [10.1002/ejhf.1308](https://doi.org/10.1002/ejhf.1308), indexed in Pubmed: 30225878.
694. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr.* 2008; 27(6): 793–799, doi: [10.1016/j.clnu.2008.06.013](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2008.06.013), indexed in Pubmed: 18718696.
695. Loncar G, Springer J, Anker M, et al. Cardiac cachexia: hic et nunc. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016; 7(3): 246–260, doi: [10.1002/jcsm.12118](https://doi.org/10.1002/jcsm.12118), indexed in Pubmed: 27386168.
696. von Haehling S, Lainscak M, Springer J, et al. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther.* 2009; 121(3): 227–252, doi: [10.1016/j.pharmthera.2008.09.009](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.09.009), indexed in Pubmed: 19061914.

697. Anker MS, Holcomb R, Muscaritoli M, et al. Orphan disease status of cancer cachexia in the USA and in the European Union: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019; 10(1): 22–34, doi: [10.1002/jcsm.12402](https://doi.org/10.1002/jcsm.12402), indexed in Pubmed: 30920776.
698. Bauer J, Morley JE, Schols AM, et al. Sarcopenia: a time for action. An SCWD position paper. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019; 10(5): 956–961, doi: [10.1002/jcsm.12483](https://doi.org/10.1002/jcsm.12483), indexed in Pubmed: 31523937.
699. Ameri P, Canepa M, Anker MS, et al. 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(5): 879–887, doi: [10.1002/ehf.1165](https://doi.org/10.1002/ehf.1165), indexed in Pubmed: 29464808.
700. Fonseca GW, Dos Santos MR, de Souza FR, et al. Discriminating sarcopenia in overweight/obese male patients with heart failure: the influence of body mass index. *ESC Heart Fail*. 2020; 7(1): 84–91, doi: [10.1002/ehf2.12545](https://doi.org/10.1002/ehf2.12545), indexed in Pubmed: 31877587.
701. Emami A, Saitoh M, Valentova M, et al. 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(11): 1580–1587, doi: [10.1002/ehf.1304](https://doi.org/10.1002/ehf.1304), indexed in Pubmed: 30160804.
702. Fülster S, Tacke M, Sandek A, et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J*. 2013; 34(7): 512–519, doi: [10.1093/eurheartj/ehs381](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs381), indexed in Pubmed: 23178647.
703. Springer J, Springer JI, Anker SD. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. *ESC Heart Fail*. 2017; 4(4): 492–498, doi: [10.1002/ehf2.12237](https://doi.org/10.1002/ehf2.12237), indexed in Pubmed: 29154428.
704. von Haehling S, Ebner N, Dos Santos MR, et al. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14(6): 323–341, doi: [10.1038/nrcardio.2017.51](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.51), indexed in Pubmed: 28436486.
705. Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, et al. 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 double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(10): 919–927, doi: [10.1016/j.jacc.2009.04.078](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.078), indexed in Pubmed: 19712802.
706. Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. *Circulation*. 2018; 138(1): 80–98, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099), indexed in Pubmed: 29967232.
707. Iorio A, Senni M, Barbatì G, et al. 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(9): 1257–1266, doi: [10.1002/ehf.1202](https://doi.org/10.1002/ehf.1202), indexed in Pubmed: 29917301.
708. Okonko DO, Mandal AKJ, Missouri CG, et al. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(12): 1241–1251, doi: [10.1016/j.jacc.2011.04.040](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.04.040), indexed in Pubmed: 21903058.
709. McDonagh T, Damy T, Doehner W, et al. 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(12): 1664–1672, doi: [10.1002/ehf.1305](https://doi.org/10.1002/ehf.1305), indexed in Pubmed: 30311713.
710. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, et al. IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017; 92(10): 1068–1078, doi: [10.1002/ajh.24820](https://doi.org/10.1002/ajh.24820), indexed in Pubmed: 28612425.
711. Lopez A, Cacoub P, Macdougall I, et al. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016; 387(10021): 907–916, doi: [10.1016/s0140-6736\(15\)60865-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60865-0), indexed in Pubmed: 26314490.
712. Sierpinski R, Josiak K, Suchocki T, et al. High soluble transferrin receptor in patients with heart failure: a measure of iron deficiency and a strong predictor of mortality. *Eur J Heart Fail*. 2021; 23(6): 919–932, doi: [10.1002/ehf.2036](https://doi.org/10.1002/ehf.2036), indexed in Pubmed: 33111457.
713. Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcão LF. The burden of iron deficiency in heart failure: therapeutic approach. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(7): 782–793, doi: [10.1016/j.jacc.2017.12.027](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.027), indexed in Pubmed: 29447741.
714. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013; 165(4): 575–582.e3, doi: [10.1016/j.ahj.2013.01.017](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.01.017), indexed in Pubmed: 23537975.
715. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010; 31(15): 1872–1880, doi: [10.1093/eurheartj/ehq158](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq158), indexed in Pubmed: 20570952.
716. Haehling Sv, Jankowska E, Veldhuisen Dv, et al. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2015; 12(11): 659–669, doi: [10.1038/nrcardio.2015.109](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.109), indexed in Pubmed: 26194551.
717. Stugiewicz M, Tkaczyszyn M, Kasztura M, et al. The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: experimental evidence and clinical implications. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(7): 762–773, doi: [10.1002/ehf.467](https://doi.org/10.1002/ehf.467), indexed in Pubmed: 26800032.
718. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2013; 34(11): 827–834, doi: [10.1093/eurheartj/ehs377](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs377), indexed in Pubmed: 23178646.
719. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. RED-HF Committees, RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2013; 368(13): 1210–1219, doi: [10.1056/NEJMoa1214865](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214865), indexed in Pubmed: 23473338.
720. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009; 361(25): 2436–2448, doi: [10.1056/NEJMoa0908355](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908355), indexed in Pubmed: 19920054.
721. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, et al. 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(1): 30–38, doi: [10.1093/eurheartj/ehr504](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr504), indexed in Pubmed: 22297124.
722. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. 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(11): 657–668, doi: [10.1093/eurheartj/ehu385](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu385), indexed in Pubmed: 25176939.
723. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al. EFFECT-HF Investigators. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation*. 2017; 136(15): 1374–1383, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497), indexed in Pubmed: 28701470.
724. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, et al. 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(7): 786–795, doi: [10.1002/ehf.473](https://doi.org/10.1002/ehf.473), indexed in Pubmed: 26821594.
725. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, et al. 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(1): 125–133, doi: [10.1002/ehf.823](https://doi.org/10.1002/ehf.823), indexed in Pubmed: 28436136.
726. Filippatos G, Farmakis D, Comin Colet J, et al. 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(11): 1267–1276, doi: [10.1093/eurjhf/hft099](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft099), indexed in Pubmed: 23787722.
727. von Haehling S, Ebner N, Evertz R, et al. Iron deficiency in heart failure: an overview. *JACC Heart Fail*. 2019; 7(1): 36–46, doi: [10.1016/j.jchf.2018.07.015](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.07.015), indexed in Pubmed: 30553903.
728. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al. 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(19): 1958–1966, doi: [10.1001/jama.2017.5427](https://doi.org/10.1001/jama.2017.5427), indexed in Pubmed: 28510680.
729. Mullens W, Damman K, Testani JM, et al. 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(4): 584–603, doi: [10.1002/ehf.1697](https://doi.org/10.1002/ehf.1697), indexed in Pubmed: 31908120.
730. Ter Maaten JM, Damman K, Verhaar MC, et al. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of

- endothelial dysfunction and inflammation. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(6): 588–598, doi: [10.1002/ejhf.497](https://doi.org/10.1002/ejhf.497), indexed in Pubmed: 26861140.
731. van der Pol A, van Gilst WH, Voors AA, et al. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(4): 425–435, doi: [10.1002/ejhf.1320](https://doi.org/10.1002/ejhf.1320), indexed in Pubmed: 30338885.
732. Löfman I, Szummer K, Dahlström U, et al. 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(12): 1606–1614, doi: [10.1002/ejhf.821](https://doi.org/10.1002/ejhf.821), indexed in Pubmed: 28371075.
733. Löfman I, Szummer K, Evans M, et al. Incidence of, associations with and prognostic impact of worsening renal function in heart failure with different ejection fraction categories. *Am J Cardiol.* 2019; 124(10): 1575–1583, doi: [10.1016/j.amjcard.2019.07.065](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.07.065), indexed in Pubmed: 31558270.
734. Scheffold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, et al. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol.* 2016; 12(10): 610–623, doi: [10.1038/nrneph.2016.113](https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.113), indexed in Pubmed: 27573728.
735. Damman K, Valente MAE, Voors AA, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014; 35(7): 455–469, doi: [10.1093/eurheartj/ehs386](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs386), indexed in Pubmed: 24164864.
736. Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: the vicious circles. *Prog Cardiovasc Dis.* 2019; 62(4): 298–302, doi: [10.1016/j.pcad.2019.07.003](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.07.003), indexed in Pubmed: 31377223.
737. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: insights from emperor-reduced. *Circulation.* 2021; 143(4): 310–321, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685), indexed in Pubmed: 33095032.
738. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020; 383(15): 1436–1446, doi: [10.1056/nejmoa2024816](https://doi.org/10.1056/nejmoa2024816), indexed in Pubmed: 32970396.
739. Metra M, Davison B, Bettari L, et al. 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(1): 54–62, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963413](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963413), indexed in Pubmed: 22167320.
740. Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, et al. 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(6): 685–691, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963256](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963256), indexed in Pubmed: 21903907.
741. Damman K, Tang WH, Felker GM, et al. 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(9): 853–871, doi: [10.1016/j.jacc.2013.11.031](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.031), indexed in Pubmed: 24334210.
742. House AA. Management of heart failure in advancing CKD: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018; 72(2): 284–295, doi: [10.1053/ajkd.2017.12.006](https://doi.org/10.1053/ajkd.2017.12.006), indexed in Pubmed: 29478868.
743. Kotecha D, Gill SK, Flather MD, et al. 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(23): 2893–2904, doi: [10.1016/j.jacc.2019.09.059](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.059), indexed in Pubmed: 31806133.
744. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, et al. Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results of DAPA-HF. *Circulation.* 2021; 143(4): 298–309, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391), indexed in Pubmed: 33040613.
745. Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Abraham WT, et al. Cardiac resynchronization therapy improves renal function in human heart failure with reduced glomerular filtration rate. *J Card Fail.* 2008; 14(7): 539–546, doi: [10.1016/j.cardfail.2008.03.009](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.03.009), indexed in Pubmed: 18722318.
746. Roehm B, Vest AR, Weiner DE. Left ventricular assist devices, kidney disease, and dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2018; 71(2): 257–266, doi: [10.1053/ajkd.2017.09.019](https://doi.org/10.1053/ajkd.2017.09.019), indexed in Pubmed: 29249390.
747. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, et al. 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(4): 485–490, doi: [10.1016/j.amjcard.2006.03.025](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.03.025), indexed in Pubmed: 16893702.
748. Goldenberg I, Yoonis A, Aktas MK, et al. Competing risk analysis of ventricular arrhythmia events in heart failure patients with moderately compromised renal dysfunction. *Europace.* 2020; 22(9): 1384–1390, doi: [10.1093/europace/euaa146](https://doi.org/10.1093/europace/euaa146), indexed in Pubmed: 32875313.
749. Coiro S, Girerd N, Sharma A, et al. 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(10): 1248–1258, doi: [10.1002/ejhf.1541](https://doi.org/10.1002/ejhf.1541), indexed in Pubmed: 31476097.
750. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. GALACTIC-HF Investigators. Ome-camtiv 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(11): 2160–2171, doi: [10.1002/ejhf.2015](https://doi.org/10.1002/ejhf.2015), indexed in Pubmed: 32985088.
751. Urso C, Brucculeri S, Caimi G. Acid-base and electrolyte abnormalities in heart failure: pathophysiology and implications. *Heart Fail Rev.* 2015; 20(4): 493–503, doi: [10.1007/s10741-015-9482-y](https://doi.org/10.1007/s10741-015-9482-y), indexed in Pubmed: 25820346.
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(9): 1247–1251, doi: [10.1002/ejhf.1217](https://doi.org/10.1002/ejhf.1217), indexed in Pubmed: 29882618.
753. Vardeny O, Claggett B, Anand I, et al. 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(4): 573–579, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001104](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001104), indexed in Pubmed: 24812304.
754. Rossignol P, Dobre D, McMurray JJV, et al. 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(1): 51–58, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000792](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000792), indexed in Pubmed: 24297687.
755. Núñez J, Bayés-Genis A, Zannad F, et al. Long-term potassium monitoring and dynamics in heart failure and risk of mortality. *Circulation.* 2018; 137(13): 1320–1330, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030576](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030576), indexed in Pubmed: 29025765.
756. Linde C, Qin L, Bakhai A, et al. 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(2): 280–290, doi: [10.1002/ehf2.12402](https://doi.org/10.1002/ehf2.12402), indexed in Pubmed: 30629342.
757. Cooper LB, Benson L, Mentz RJ, et al. 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(8): 1390–1398, doi: [10.1002/ejhf.1757](https://doi.org/10.1002/ejhf.1757), indexed in Pubmed: 32078214.
758. Rossignol P, Lainscak M, Crespo-Leiro MG, et al. 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(8): 1378–1389, doi: [10.1002/ejhf.1793](https://doi.org/10.1002/ejhf.1793), indexed in Pubmed: 32243669.
759. Ahmed A, Zannad F, Love TE, et al. A propensity-matched study of the association of low serum potassium levels and mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2007; 28(11): 1334–1343, doi: [10.1093/eurheartj/ehm091](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm091), indexed in Pubmed: 17537738.
760. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, et al. 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(3): 180–188, doi: [10.1093/ehjcvp/pvy015](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvy015), indexed in Pubmed: 29726985.
761. Ferreira JP, Mogensen UM, Jhund PS, et al. Serum potassium in the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(11): 2056–2064, doi: [10.1002/ejhf.1987](https://doi.org/10.1002/ejhf.1987), indexed in Pubmed: 32809261.

762. Rossignol P, Duarte K, Girerd N, et al. 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(8): 1402–1411, doi: [10.1002/ejhf.1724](https://doi.org/10.1002/ejhf.1724), indexed in Pubmed: 31919958.
763. Desai AS, Liu J, Pfeiffer MA, et al. 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(5): 313–320, doi: [10.1016/j.cardfail.2018.03.002](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.03.002), indexed in Pubmed: 29572190.
764. Desai AS. Hyperkalemia in patients with heart failure: incidence, prevalence, and management. *Curr Heart Fail Rep.* 2009; 6(4): 272–280, doi: [10.1007/s11897-009-0037-1](https://doi.org/10.1007/s11897-009-0037-1), indexed in Pubmed: 19948096.
765. Savarese G, Xu H, Trevisan M, et al. Incidence, predictors, and outcome associations of dyskalemia in heart failure with preserved, mid-range, and Reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2019; 7(1): 65–76, doi: [10.1016/j.jchf.2018.10.003](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.10.003), indexed in Pubmed: 30553905.
766. Rosano GMC, Spoleitini I, Agewall S. Pharmacology of new treatments for hyperkalaemia: patiromer and sodium zirconium cyclosilicate. *Eur Heart J Suppl.* 2019; 21(Suppl A): A28–A33, doi: [10.1093/eurheartj/suy035](https://doi.org/10.1093/eurheartj/suy035), indexed in Pubmed: 30837802.
767. Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, et al. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17(10): 1050–1056, doi: [10.1002/ejhf.300](https://doi.org/10.1002/ejhf.300), indexed in Pubmed: 26011677.
768. Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. 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(10): 1057–1065, doi: [10.1002/ejhf.402](https://doi.org/10.1002/ejhf.402), indexed in Pubmed: 26459796.
769. Trevisan M, de Deco P, Xu H, et al. Incidence, predictors and clinical management of hyperkalaemia in new users of mineralocorticoid receptor antagonists. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(8): 1217–1226, doi: [10.1002/ejhf.1199](https://doi.org/10.1002/ejhf.1199), indexed in Pubmed: 29667759.
770. Ferreira JP, Rossello X, Pocock SJ, et al. Spironolactone dose in heart failure with preserved ejection fraction: findings from TOPCAT. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(9): 1615–1624, doi: [10.1002/ejhf.1909](https://doi.org/10.1002/ejhf.1909), indexed in Pubmed: 32452128.
771. Volterrani M, Perrone V, Sangiorgi D, et al. on the behalf of a LHUs Study Group (see Appendix). Effects of hyperkalaemia and non-adherence to renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor therapy in patients with heart failure in Italy: a propensity-matched study. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(11): 2049–2055, doi: [10.1002/ejhf.2024](https://doi.org/10.1002/ejhf.2024), indexed in Pubmed: 33459467.
772. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, et al. PEARL-HF Investigators. 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(7): 820–828, doi: [10.1093/eurheartj/ehq502](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq502), indexed in Pubmed: 21208974.
773. Pitt B, Bakris GL, Weir MR, et al. 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(4): 592–602, doi: [10.1002/ehf2.12292](https://doi.org/10.1002/ehf2.12292), indexed in Pubmed: 29767459.
774. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. 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(10208): 1540–1550, doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)32135-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32135-X), indexed in Pubmed: 31533906.
775. Rossignol P, Williams B, Mayo MR, et al. 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(8): 1462–1471, doi: [10.1002/ejhf.1860](https://doi.org/10.1002/ejhf.1860), indexed in Pubmed: 32452085.
776. Pitt B, Bushinsky DA, Kitzman DW, et al. Patiromer-204 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(3): 257–266, doi: [10.1002/ehf2.12265](https://doi.org/10.1002/ehf2.12265), indexed in Pubmed: 29369537.
777. Ali W, Bakris G. Evolution of patiromer use: a review. *Curr Cardiol Rep.* 2020; 22(9): 94, doi: [10.1007/s11886-020-01342-w](https://doi.org/10.1007/s11886-020-01342-w), indexed in Pubmed: 32648072.
778. Farmakis D, Filippatos G, Kremastinos DT, et al. Hyponatremia in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2009; 14(2): 59–63, doi: [10.1007/s10741-008-9109-7](https://doi.org/10.1007/s10741-008-9109-7), indexed in Pubmed: 18758941.
779. Rodriguez M, Hernandez M, Cheungpasitporn W, et al. Hyponatremia in heart failure: pathogenesis and management. *Curr Cardiol Rev.* 2019; 15(4): 252–261, doi: [10.2174/1573403X15666190306111812](https://doi.org/10.2174/1573403X15666190306111812), indexed in Pubmed: 30843491.
780. Albert NM, Nutter B, Forney J, et al. 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): 1–9, doi: [10.1016/j.cardfail.2012.11.007](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2012.11.007), indexed in Pubmed: 23273588.
781. Dunlap ME, Hauptman PJ, Amin AN, et al. 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(8): e005261, doi: [10.1161/JAHA.116.005261](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005261), indexed in Pubmed: 28775063.
782. Konstam MA, Gheorghiadu M, Burnett JC, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST outcome trial. *JAMA.* 2007; 297(12): 1319–1331, doi: [10.1001/jama.297.12.1319](https://doi.org/10.1001/jama.297.12.1319), indexed in Pubmed: 17384437.
783. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, et al. Efficacy and safety of tolvaptan in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(11): 1399–1406, doi: [10.1016/j.jacc.2016.09.004](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.004), indexed in Pubmed: 27654854.
784. Matsue Y, Ter Maaten JM, Suzuki M, et al. Early treatment with tolvaptan improves diuretic response in acute heart failure with renal dysfunction. *Clin Res Cardiol.* 2017; 106(10): 802–812, doi: [10.1007/s00392-017-1122-1](https://doi.org/10.1007/s00392-017-1122-1), indexed in Pubmed: 28540483.
785. Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, et al. 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(11): 1409–1419, doi: [10.1016/j.jacc.2016.12.035](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.035), indexed in Pubmed: 28302292.
786. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, et al. 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(3): 459–466, doi: [10.1067/mhj.2003.166](https://doi.org/10.1067/mhj.2003.166), indexed in Pubmed: 12660669.
787. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, et al. 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(3): 305–313, doi: [10.1016/s1388-9842\(00\)00094-5](https://doi.org/10.1016/s1388-9842(00)00094-5), indexed in Pubmed: 10938493.
788. Griffin M, Soufer A, Goljo E, et al. Real world use of hypertonic saline in refractory acute decompensated heart failure: a U.S. Center's experience. *JACC Heart Fail.* 2020; 8(3): 199–208, doi: [10.1016/j.jchf.2019.10.012](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.10.012), indexed in Pubmed: 32035891.
789. Cuthbert JJ, Pellicori P, Rigby A, et al. Low serum chloride in patients with chronic heart failure: clinical associations and prognostic significance. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(10): 1426–1435, doi: [10.1002/ejhf.1247](https://doi.org/10.1002/ejhf.1247), indexed in Pubmed: 29943886.
790. Testani JM, Hanberg JS, Arroyo JP, et al. Hypochloreaemia is strongly and independently associated with mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(6): 660–668, doi: [10.1002/ejhf.477](https://doi.org/10.1002/ejhf.477), indexed in Pubmed: 26763893.
791. Marchenko R, Sigal A, Wasser TE, et al. Hypochloreaemia and 30 day readmission rate in patients with acute decompensated heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020; 7(3): 903–907, doi: [10.1002/ehf2.12587](https://doi.org/10.1002/ehf2.12587), indexed in Pubmed: 32286008.
792. Grodin JL, Simon J, Hachamovitch R, et al. Prognostic role of serum chloride levels in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66(6): 659–666, doi: [10.1016/j.jacc.2015.06.007](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.007), indexed in Pubmed: 26248993.
793. Hanberg JS, Rao V, Ter Maaten JM, et al. Hypochloreaemia and diuretic resistance in heart failure: mechanistic insights. *Circ Heart Fail.* 2016; 9(8), doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003180](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003180), indexed in Pubmed: 27507113.

794. Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, et al. Acetazolamide to increase natriuresis in congestive heart failure at high risk for diuretic resistance. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(11): 1415–1422, doi: [10.1002/ejhf.1478](https://doi.org/10.1002/ejhf.1478), indexed in Pubmed: 31074184.
795. Axson EL, Ragutheswaran K, Sundaram V, et al. Hospitalisation and mortality in patients with comorbid COPD and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2020; 21(1): 54, doi: [10.1186/s12931-020-1312-7](https://doi.org/10.1186/s12931-020-1312-7), indexed in Pubmed: 32059680.
796. Canepa M, Straburzynska-Migaj E, Drozd J, et al. 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(1): 100–110, doi: [10.1002/ejhf.964](https://doi.org/10.1002/ejhf.964), indexed in Pubmed: 28949063.
797. Uijl A, Koudstaal S, Direk K, et al. 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(10): 1197–1206, doi: [10.1002/ejhf.1350](https://doi.org/10.1002/ejhf.1350), indexed in Pubmed: 30618162.
798. Caravita S, Vachiéry JL. Obstructive ventilatory disorder in heart failure-caused by the heart or the lung? *Curr Heart Fail Rep.* 2016; 13(6): 310–318, doi: [10.1007/s11897-016-0309-5](https://doi.org/10.1007/s11897-016-0309-5), indexed in Pubmed: 27817003.
799. Magnussen H, Canepa M, Zambito PE, et al. What can we learn from pulmonary function testing in heart failure? *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(10): 1222–1229, doi: [10.1002/ejhf.946](https://doi.org/10.1002/ejhf.946), indexed in Pubmed: 28805996.
800. Canepa M, Franssen FME, Olschewski H, et al. Diagnostic and therapeutic gaps in Patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *JACC Heart Fail.* 2019; 7(10): 823–833, doi: [10.1016/j.jchf.2019.05.009](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.05.009), indexed in Pubmed: 31521680.
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 (May 31, 2020).
802. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. www.ginasthma.org (May 28, 2021).
803. Brook RD, Anderson JA, Calverley PMA, et al. SUMMIT Investigators. Cardiovascular outcomes with an inhaled beta2-agonist/corticosteroid in patients with COPD at high cardiovascular risk. *Heart.* 2017; 103(19): 1536–1542, doi: [10.1136/heartjnl-2016-310897](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310897), indexed in Pubmed: 28416587.
804. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. 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(10030): 1817–1826, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)30069-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30069-1), indexed in Pubmed: 27203508.
805. Hohlfield JM, Vogel-Claussen J, Biller H, et al. 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(5): 368–378, doi: [10.1016/S2213-2600\(18\)30054-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30054-7), indexed in Pubmed: 29477448.
806. Pearce S, Cowie M. Sleep-disordered breathing in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(4): 353–361, doi: [10.1002/ejhf.492](https://doi.org/10.1002/ejhf.492), indexed in Pubmed: 26869027.
807. Cowie MR, Gallagher AM. Sleep disordered breathing and heart failure: what does the future hold? *JACC Heart Fail.* 2017; 5(10): 715–723, doi: [10.1016/j.jchf.2017.06.016](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.06.016), indexed in Pubmed: 28888522.
808. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2015; 373(12): 1095–1105, doi: [10.1056/NEJMoa1506459](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506459), indexed in Pubmed: 26323938.
809. Costanzo MR, Ponikowski P, Javaheri S, et al. Transvenous neurostimulation for central sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 388(10048): 974–982, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)30961-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30961-8), indexed in Pubmed: 27598679.
810. Costanzo MR, Ponikowski P, Coats A, et al. 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(12): 1746–1754, doi: [10.1002/ejhf.1312](https://doi.org/10.1002/ejhf.1312), indexed in Pubmed: 30303611.
811. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007; 357(22): 2248–2261, doi: [10.1056/NEJMoa0706201](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706201), indexed in Pubmed: 17984166.
812. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008; 372(9645): 1231–1239, doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)61240-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61240-4), indexed in Pubmed: 18757089.
813. Al-Gobari M, Le HH, Fall M, et al. 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(2): e0171168, doi: [10.1371/journal.pone.0171168](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171168), indexed in Pubmed: 28166237.
814. Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, et al. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail.* 2014; 2(3): 289–297, doi: [10.1016/j.jchf.2013.12.007](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.12.007), indexed in Pubmed: 24952697.
815. Feinstein MJ, Jhund P, Kang J, et al. 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(4): 434–441, doi: [10.1002/ejhf.247](https://doi.org/10.1002/ejhf.247), indexed in Pubmed: 25684642.
816. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, et al. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch Intern Med.* 2010; 170(15): 1358–1364, doi: [10.1001/archinternmed.2010.198](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.198), indexed in Pubmed: 20696962.
817. Borghi C, Palazzuoli A, Landolfo M, et al. Hyperuricemia: a novel old disorder-relationship and potential mechanisms in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2020; 25(1): 43–51, doi: [10.1007/s10741-019-09869-z](https://doi.org/10.1007/s10741-019-09869-z), indexed in Pubmed: 31745840.
818. Doehner W, Springer J, Landmesser U, et al. Uric acid in chronic heart failure--current pathophysiological concepts. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10(12): 1269–1270, doi: [10.1016/j.ejheart.2008.10.005](https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.10.005), indexed in Pubmed: 19008148.
819. Huang He, Huang B, Li Y, et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16(1): 15–24, doi: [10.1093/eurjhf/hft132](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft132), indexed in Pubmed: 23933579.
820. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med.* 2018; 378(13): 1200–1210, doi: [10.1056/NEJMoa1710895](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710895), indexed in Pubmed: 29527974.
821. Hare JM, Mangal B, Brown J, et al. OPT-CHF Investigators. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(24): 2301–2309, doi: [10.1016/j.jacc.2008.01.068](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.01.068), indexed in Pubmed: 18549913.
822. Ogino K, Kato M, Furuse Y, et al. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail.* 2010; 3(1): 73–81, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.868604](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.868604), indexed in Pubmed: 19933411.
823. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, et al. 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(20): 1763–1771, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014536](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014536), indexed in Pubmed: 25986447.
824. Verma S, Eikelboom JW, Nidorf SM, et al. Colchicine in cardiac disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015; 15: 96, doi: [10.1186/s12872-015-0068-3](https://doi.org/10.1186/s12872-015-0068-3), indexed in Pubmed: 26318871.
825. Frommeyer G, Krawczyk J, Dechering DG, et al. Colchicine increases ventricular vulnerability in an experimental whole-heart model. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2017; 120(5): 505–508, doi: [10.1111/bcpt.12702](https://doi.org/10.1111/bcpt.12702), indexed in Pubmed: 27862994.
826. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project Consortium. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ.* 2016; 354:i4857, doi: [10.1136/bmj.i4857](https://doi.org/10.1136/bmj.i4857), indexed in Pubmed: 27682515.

827. Khalid Y, Dasu N, Shah A, et al. Incidence of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a review of literature and meta-regression analysis. *ESC Heart Fail.* 2020; 7(6): 3745–3753, doi: [10.1002/ehf2.12947](https://doi.org/10.1002/ehf2.12947), indexed in Pubmed: [33026193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33026193/).
828. Mantel Å, Holmqvist M, Andersson DC, et al. Association between rheumatoid arthritis and risk of ischemic and nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(10): 1275–1285, doi: [10.1016/j.jacc.2016.12.033](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.033), indexed in Pubmed: [28279294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28279294/).
829. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. 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(25): 3133–3140, doi: [10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2), indexed in Pubmed: [12796126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796126/).
830. Mann DL, McMurray JJV, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation.* 2004; 109(13): 1594–1602, doi: [10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2), indexed in Pubmed: [15023878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15023878/).
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(6): 1739, doi: [10.3390/ijms19061739](https://doi.org/10.3390/ijms19061739), indexed in Pubmed: [29895751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29895751/).
832. Baumhäkel M, Schlimmer N, Kratz M, et al. Cardiovascular risk, drugs and erectile function — a systematic analysis. *Int J Clin Pract.* 2011; 65(3): 289–298, doi: [10.1111/j.1742-1241.2010.02563.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02563.x), indexed in Pubmed: [21314866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21314866/).
833. Jaarsma T. Sexual function of patients with heart failure: facts and numbers. *ESC Heart Fail.* 2017; 4(1): 3–7, doi: [10.1002/ehf2.12108](https://doi.org/10.1002/ehf2.12108), indexed in Pubmed: [28217306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28217306/).
834. Levine AB, Punihaole D, Levine TB. Characterization of the role of nitric oxide and its clinical applications. *Cardiology.* 2012; 122(1): 55–68, doi: [10.1159/000338150](https://doi.org/10.1159/000338150), indexed in Pubmed: [22722323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22722323/).
835. Giannetta E, Feola T, Gianfrilli D, et al. Is chronic inhibition of phosphodiesterase type 5 cardioprotective and safe? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med.* 2014; 12: 185, doi: [10.1186/s12916-014-0185-3](https://doi.org/10.1186/s12916-014-0185-3), indexed in Pubmed: [25330139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25330139/).
836. Angermann CE, Ertl G. Depression, anxiety, and cognitive impairment: comorbid mental health disorders in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2018; 15(6): 398–410, doi: [10.1007/s11897-018-0414-8](https://doi.org/10.1007/s11897-018-0414-8), indexed in Pubmed: [30402659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30402659/).
837. Sbolli M, Fiuzat M, Cani D, et al. Depression and heart failure: the lonely comorbidity. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(11): 2007–2017, doi: [10.1002/ejhf.1865](https://doi.org/10.1002/ejhf.1865), indexed in Pubmed: [32468714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32468714/).
838. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, et al. Screening and management of depression in patients with cardiovascular disease: jacc state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(14): 1827–1845, doi: [10.1016/j.jacc.2019.01.041](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.041), indexed in Pubmed: [30975301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975301/).
839. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, et al. Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients Investigators (ENRICH). 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(23): 3106–3116, doi: [10.1001/jama.289.23.3106](https://doi.org/10.1001/jama.289.23.3106), indexed in Pubmed: [12813116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12813116/).
840. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, et al. SADHART-CHF Investigators, 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(9): 692–699, doi: [10.1016/j.jacc.2010.03.068](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.068), indexed in Pubmed: [20723799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20723799/).
841. Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, et al. 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(24): 2683–2693, doi: [10.1001/jama.2016.7635](https://doi.org/10.1001/jama.2016.7635), indexed in Pubmed: [27367876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27367876/).
842. de Boer RA, Meijers WC, van der Meer P, et al. Cancer and heart disease: associations and relations. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(12): 1515–1525, doi: [10.1002/ejhf.1539](https://doi.org/10.1002/ejhf.1539), indexed in Pubmed: [31321851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31321851/).
843. Farmakis D, Mantzourani M, Filippatos G. Anthracycline-induced cardiomyopathy: secrets and lies. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(5): 907–909, doi: [10.1002/ejhf.1172](https://doi.org/10.1002/ejhf.1172), indexed in Pubmed: [29493056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29493056/).
844. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), 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(1): 9–42, doi: [10.1002/ejhf.654](https://doi.org/10.1002/ejhf.654), indexed in Pubmed: [27565769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27565769/).
845. Zamorano JL, Gottfridsson C, Asteggiano R, et al. The cancer patient and cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(12): 2290–2309, doi: [10.1002/ejhf.1985](https://doi.org/10.1002/ejhf.1985), indexed in Pubmed: [32809231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809231/).
846. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. 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(11): 1945–1960, doi: [10.1002/ejhf.1920](https://doi.org/10.1002/ejhf.1920), indexed in Pubmed: [32463967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32463967/).
847. Ganatra S, Carver JR, Hayek SS, et al. Chimeric antigen receptor t-cell therapy for cancer and heart: JACC council perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74(25): 3153–3163, doi: [10.1016/j.jacc.2019.10.049](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.049), indexed in Pubmed: [31856973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31856973/).
848. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-oncology: an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res.* 2016; 118(6): 1008–1020, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.115.303633](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.303633), indexed in Pubmed: [26987914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26987914/).
849. Lyon A, Yousaf N, Battisti N, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol.* 2018; 19(9): e447–e458, doi: [10.1016/s1470-2045\(18\)30457-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30457-1), indexed in Pubmed: [30191849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30191849/).
850. Boekel N, Duane F, Jacobse J, et al. Heart failure after treatment for breast cancer. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(2): 366–374, doi: [10.1002/ejhf.1620](https://doi.org/10.1002/ejhf.1620), indexed in Pubmed: [31721395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31721395/).
851. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(10): 945–953, doi: [10.1016/j.jacc.2013.11.026](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.026), indexed in Pubmed: [24361314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24361314/).
852. Tromp J, Boerman LM, Sama IE, et al. Long-term survivors of early breast cancer treated with chemotherapy are characterized by a pro-inflammatory biomarker profile compared to matched controls. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(7): 1239–1246, doi: [10.1002/ejhf.1758](https://doi.org/10.1002/ejhf.1758), indexed in Pubmed: [32078215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32078215/).
853. Hasin T, Gerber Y, Weston SA, et al. Heart failure after myocardial infarction is associated with increased risk of cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(3): 265–271, doi: [10.1016/j.jacc.2016.04.053](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.053), indexed in Pubmed: [27417004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27417004/).
854. Banke A, Schou M, Videbaek L, et al. Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: a long-term follow-up study. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(3): 260–266, doi: [10.1002/ejhf.472](https://doi.org/10.1002/ejhf.472), indexed in Pubmed: [26751260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26751260/).
855. Meijers WC, de Boer RA. Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovasc Res.* 2019; 115(5): 844–853, doi: [10.1093/cvr/cvz035](https://doi.org/10.1093/cvr/cvz035), indexed in Pubmed: [30715247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30715247/).
856. de Boer RA, Hulot JS, Tocchetti CG, et al. 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(12): 2272–2289, doi: [10.1002/ejhf.2029](https://doi.org/10.1002/ejhf.2029), indexed in Pubmed: [33094495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33094495/).
857. Selvaraj S, Bhatt DL, Claggett B, et al. Lack of association between heart failure and incident cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(14): 1501–1510, doi: [10.1016/j.jacc.2018.01.069](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.069), indexed in Pubmed: [29622155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29622155/).
858. Meijers WC, Maglione M, Bakker SJL, et al. Heart failure stimulates tumor growth by circulating factors. *Circulation.* 2018; 138(7): 678–691, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030816](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030816), indexed in Pubmed: [29459363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29459363/).
859. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, et al. Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J.* 2019; 40(22): 1756–1763, doi: [10.1093/eurheartj/ehy453](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy453), indexed in Pubmed: [30085070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30085070/).

860. Farmakis D, Keramida K, Filippatos G. How to build a cardio-oncology service? *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(12): 1732–1734, doi: [10.1002/ejhf.1336](https://doi.org/10.1002/ejhf.1336), indexed in Pubmed: [30328667](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30328667/).
861. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(3): 213–220, doi: [10.1016/j.jacc.2009.03.095](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.095), indexed in Pubmed: [20117401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20117401/).
862. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015; 131(22): 1981–1988, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777), indexed in Pubmed: [25948538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25948538/).
863. Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J.* 2016; 37(21): 1671–1680, doi: [10.1093/eurheartj/ehw022](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw022), indexed in Pubmed: [26903532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903532/).
864. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, et al. 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(8): 870–877, doi: [10.1200/JCO.2016.68.7830](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.7830), indexed in Pubmed: [27893331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27893331/).
865. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, et al. 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(9): 1504–1524, doi: [10.1002/ejhf.1957](https://doi.org/10.1002/ejhf.1957), indexed in Pubmed: [32621569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32621569/).
866. Keramida K, Farmakis D, Bingcan J, et al. Longitudinal changes of right ventricular deformation mechanics during trastuzumab therapy in breast cancer patients. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(4): 529–535, doi: [10.1002/ejhf.1385](https://doi.org/10.1002/ejhf.1385), indexed in Pubmed: [30811091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30811091/).
867. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, et al. SUCCOUR Investigators. Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77(4): 392–401, doi: [10.1016/j.jacc.2020.11.020](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.020), indexed in Pubmed: [33220426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33220426/).
868. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(2): 350–361, doi: [10.1002/ejhf.1631](https://doi.org/10.1002/ejhf.1631), indexed in Pubmed: [31721381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31721381/).
869. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, et al. 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(11): 1966–1983, doi: [10.1002/ejhf.2017](https://doi.org/10.1002/ejhf.2017), indexed in Pubmed: [33006257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33006257/).
870. Hu JR, Florido R, Lipson EJ, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res.* 2019; 115(5): 854–868, doi: [10.1093/cvr/cvz026](https://doi.org/10.1093/cvr/cvz026), indexed in Pubmed: [30715219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30715219/).
871. Banke A, Fosbøl EL, Møller JE, et al. 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(10): 1447–1453, doi: [10.1002/ejhf.1168](https://doi.org/10.1002/ejhf.1168), indexed in Pubmed: [29493047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29493047/).
872. Platz E, Jhund PS, Claggett BL, et al. Prevalence and prognostic importance of precipitating factors leading to heart failure hospitalization: recurrent hospitalizations and mortality. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(2): 295–303, doi: [10.1002/ejhf.901](https://doi.org/10.1002/ejhf.901), indexed in Pubmed: [28872259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28872259/).
873. Tomasoni D, Italia L, Adamo M, et al. 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(6): 957–966, doi: [10.1002/ejhf.1871](https://doi.org/10.1002/ejhf.1871), indexed in Pubmed: [32412156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412156/).
874. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA.* 2015; 313(3): 264–274, doi: [10.1001/jama.2014.18229](https://doi.org/10.1001/jama.2014.18229), indexed in Pubmed: [25602997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25602997/).
875. Violi F, Cangemi R, Falcone M, et al. SIXTUS (Thrombosis-Related Extrapulmonary Outcomes in Pneumonia) Study Group. Cardiovascular complications and short-term mortality risk in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(11): 1486–1493, doi: [10.1093/cid/cix164](https://doi.org/10.1093/cid/cix164), indexed in Pubmed: [28205683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28205683/).
876. Rey JR, Caro-Codón J, Rosillo SO, et al. CARD-COVID Investigators. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(12): 2205–2215, doi: [10.1002/ejhf.1990](https://doi.org/10.1002/ejhf.1990), indexed in Pubmed: [32833283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32833283/).
877. Cannatà A, Bromage DI, Rind IA, et al. 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(12): 2219–2224, doi: [10.1002/ejhf.1986](https://doi.org/10.1002/ejhf.1986), indexed in Pubmed: [32809274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809274/).
878. König S, Hohenstein S, Meier-Hellmann A, et al. Helios Hospitals, Germany. 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(12): 2190–2201, doi: [10.1002/ejhf.2044](https://doi.org/10.1002/ejhf.2044), indexed in Pubmed: [33135851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33135851/).
879. Zhang Y, Coats AJS, Zheng Z, et al. 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(6): 941–956, doi: [10.1002/ejhf.1915](https://doi.org/10.1002/ejhf.1915), indexed in Pubmed: [32463543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32463543/).
880. Modin D, Jørgensen ME, Gislason G, et al. Influenza vaccine in heart failure. *Circulation.* 2019; 139(5): 575–586, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036788](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036788), indexed in Pubmed: [30586760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586760/).
881. Vardeny O, Claggett B, Udell JA, et al. PARADIGM-HF Investigators. Influenza vaccination in patients with chronic heart failure: the PARADIGM-HF trial. *JACC Heart Fail.* 2016; 4(2): 152–158, doi: [10.1016/j.jchf.2015.10.012](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.10.012), indexed in Pubmed: [26746371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26746371/).
882. Gotsman I, Shuvy M, Tahiroglu I, et al. Influenza vaccination and outcome in heart failure. *Am J Cardiol.* 2020; 128: 134–139, doi: [10.1016/j.amjcard.2020.05.019](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.05.019), indexed in Pubmed: [32650907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32650907/).
883. Bhatt AS, Jering KS, Vaduganathan M, et al. Clinical outcomes in patients with heart failure hospitalized with COVID-19. *JACC Heart Fail.* 2021; 9(1): 65–73, doi: [10.1016/j.jchf.2020.11.003](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.11.003), indexed in Pubmed: [33384064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33384064/).
884. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesslink JW, Bauersachs J, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018; 39(34): 3165–3241, doi: [10.1093/eurheartj/ehy340](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340), indexed in Pubmed: [30165544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165544/).
885. Sliwa K, van der Meer P, Petrie MC, et al. 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(4): 527–540, doi: [10.1002/ejhf.2133](https://doi.org/10.1002/ejhf.2133), indexed in Pubmed: [33609068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33609068/).
886. Sliwa K, Petrie MC, van der Meer P, et al. Clinical presentation, management, and 6-month outcomes in women with peripartum cardiomyopathy: an ESC EORP registry. *Eur Heart J.* 2020; 41(39): 3787–3797, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa455), indexed in Pubmed: [32840318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32840318/).
887. Davis MB, Arany Z, McNamara DM, et al. Peripartum cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(2): 207–221, doi: [10.1016/j.jacc.2019.11.014](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.014), indexed in Pubmed: [31948651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31948651/).
888. Moulig V, Pfeffer TJ, Ricke-Hoch M, et al. 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(12): 1534–1542, doi: [10.1002/ejhf.1624](https://doi.org/10.1002/ejhf.1624), indexed in Pubmed: [31724271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31724271/).
889. Stapel B, Kohlhaas M, Ricke-Hoch M, et al. Low STAT3 expression sensitizes to toxic effects of β -adrenergic receptor stimulation in peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2017; 38(5): 349–361, doi: [10.1093/eurheartj/ehw086](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw086), indexed in Pubmed: [28201733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28201733/).
890. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J.* 2017; 38(35): 2671–2679, doi: [10.1093/eurheartj/ehx355](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx355), indexed in Pubmed: [28934837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28934837/).
891. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation.* 2010; 121(13): 1465–1473, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901496](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901496), indexed in Pubmed: [20308616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20308616/).
892. Arbustini E, Narula N, Dec GW, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(22): 2046–2072, doi: [10.1016/j.jacc.2013.08.1644](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.1644), indexed in Pubmed: [24263073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24263073/).

893. Hazebroek MR, Kemna MJ, Schalla S, et al. 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, doi: [10.1016/j.ijcard.2015.06.087](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.06.087), indexed in Pubmed: [26209947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26209947/).
894. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. 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(23): 1850–1858, doi: [10.1093/eurheartj/ehv727](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv727), indexed in Pubmed: [26792875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26792875/).
895. Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(5): 553–576, doi: [10.1002/ehjhf.1461](https://doi.org/10.1002/ehjhf.1461), indexed in Pubmed: [30989768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30989768/).
896. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 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(39): 2733–2779, doi: [10.1093/eurheartj/ehu284](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284), indexed in Pubmed: [25173338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25173338/).
897. Bondue A, Arbustini E, Bianco A, et al. 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(10): 1287–1303, doi: [10.1093/cvr/cvy122](https://doi.org/10.1093/cvr/cvy122), indexed in Pubmed: [29800419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29800419/).
898. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy — a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail.* 2018; 24(5): 281–302, doi: [10.1016/j.cardfail.2018.03.004](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.03.004), indexed in Pubmed: [29567486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29567486/).
899. Merlo M, Cannatà A, Gobbo M, et al. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2017; 20(2): 228–239, doi: [10.1002/ehjhf.1103](https://doi.org/10.1002/ehjhf.1103), indexed in Pubmed: [29271570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29271570/).
900. Linschoten M, Teske AJ, Baas AF, et al. Truncating titin (TTN) variants in chemotherapy-induced cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2017; 23(6): 476–479, doi: [10.1016/j.cardfail.2017.03.003](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2017.03.003), indexed in Pubmed: [28315399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28315399/).
901. Wasielewski M, van Spaendonck-Zwarts KY, Westerink NDL, et al. Potential genetic predisposition for anthracycline-associated cardiomyopathy in families with dilated cardiomyopathy. *Open Heart.* 2014; 1(1): e000116, doi: [10.1136/openhrt-2014-000116](https://doi.org/10.1136/openhrt-2014-000116), indexed in Pubmed: [25332820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25332820/).
902. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, et al. Genetic etiology for alcohol-induced cardiac toxicity. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(20): 2293–2302, doi: [10.1016/j.jacc.2018.03.462](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.462), indexed in Pubmed: [29773157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29773157/).
903. Ware JS, Li J, Mazaika E, et al. IMAC-2 and IPAC Investigators. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med.* 2016; 374(3): 233–241, doi: [10.1056/NEJMoa1505517](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505517), indexed in Pubmed: [26735901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26735901/).
904. van Spaendonck-Zwarts KY, Posafalvi A, van den Berg MP, et al. Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2014; 35(32): 2165–2173, doi: [10.1093/eurheartj/ehu050](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu050), indexed in Pubmed: [24558114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24558114/).
905. Choi SH, Weng LC, Roselli C, et al. 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(22): 2354–2364, doi: [10.1001/jama.2018.18179](https://doi.org/10.1001/jama.2018.18179), indexed in Pubmed: [30535219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30535219/).
906. Hazebroek MR, Krapels I, Verdonschot J, et al. Prevalence of pathogenic gene mutations and prognosis do not differ in isolated left ventricular dysfunction compared with dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2018; 11(3): e004682, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004682](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004682), indexed in Pubmed: [29540472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29540472/).
907. Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol.* 2012; 21(4): 245–274, doi: [10.1016/j.carpath.2011.10.001](https://doi.org/10.1016/j.carpath.2011.10.001), indexed in Pubmed: [22137237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22137237/).
908. Halliday BP, Owen R, Gregson J, et al. Myocardial remodelling after withdrawing therapy for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy: insights from TRED-HF. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23(2): 293–301, doi: [10.1002/ehjhf.2063](https://doi.org/10.1002/ehjhf.2063), indexed in Pubmed: [33225554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33225554/).
909. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020; 396(10253): 759–769, doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)31792-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31792-x), indexed in Pubmed: [32871100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32871100/).
910. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2019; 40(23): 1850–1858, doi: [10.1093/eurheartj/ehz103](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz103), indexed in Pubmed: [30915475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30915475/).
911. Leren IS, Saberniak J, Haland TF, et al. Combination of ECG and echocardiography for identification of arrhythmic events in early ARVC. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017; 10(5): 503–513, doi: [10.1016/j.jcmg.2016.06.011](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.06.011), indexed in Pubmed: [27771401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27771401/).
912. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2019; 16(11): e301–e372, doi: [10.1016/j.hrthm.2019.05.007](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.05.007), indexed in Pubmed: [31078652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31078652/).
913. Kristensen SL, Levy WC, Shadman R, et al. Risk models for prediction of implantable cardioverter-defibrillator benefit: insights from the DANISH trial. *JACC Heart Fail.* 2019; 7(8): 717–724, doi: [10.1016/j.jchf.2019.03.019](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.03.019), indexed in Pubmed: [31302052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31302052/).
914. Corrado D, Wichter T, Link MS, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J.* 2015; 36(46): 3227–3237, doi: [10.1093/eurheartj/ehv162](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv162), indexed in Pubmed: [26216920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26216920/).
915. Elliott PM, Anastasakis A, Asimaki A, et al. Definition and treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy: an updated expert panel report. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(8): 955–964, doi: [10.1002/ehjhf.1534](https://doi.org/10.1002/ehjhf.1534), indexed in Pubmed: [31210398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31210398/).
916. Mazzarotto F, Tayal U, Buchan RJ, et al. Reevaluating the genetic contribution of monogenic dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2020; 141(5): 387–398, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.037661](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.037661), indexed in Pubmed: [31983221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31983221/).
917. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. 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(33): 2636–2648, 2648a–2648d, doi: [10.1093/eurheartj/ehz210](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz210), indexed in Pubmed: [23824828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23824828/).
918. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, et al. The quest for new approaches in Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(21): 2348–2364, doi: [10.1016/j.jacc.2016.09.937](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.937), indexed in Pubmed: [27884253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884253/).
919. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol.* 2021; 18(3): 169–193, doi: [10.1038/s41569-020-00435-x](https://doi.org/10.1038/s41569-020-00435-x), indexed in Pubmed: [33046850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33046850/).
920. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, et al. Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. *Circulation.* 2019; 140(4): 293–302, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039410](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039410), indexed in Pubmed: [31155932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31155932/).
921. Zaidel EJ, Forsyth CJ, Novick G, et al. WHF IASC roadmap on Chagas disease. *Glob Heart.* 2020; 15(1): 26, doi: [10.5334/gh.484](https://doi.org/10.5334/gh.484), indexed in Pubmed: [32489799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32489799/).
922. Martinez F, Perna E, Perrone SV, et al. Chagas disease and heart failure: an expanding issue worldwide. *Eur Cardiol.* 2019; 14(2): 82–88, doi: [10.15420/ocr.2018.30.2](https://doi.org/10.15420/ocr.2018.30.2), indexed in Pubmed: [31360228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31360228/).
923. Ommen S, Mital S, Burke M, et al. 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(25): e533–e557, doi: [10.1161/CIR.0000000000000938](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000938), indexed in Pubmed: [33215938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33215938/).
924. Walsh R, Mazzarotto F, Whiffin N, et al. 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(1): 5, doi: [10.1186/s13073-019-0616-z](https://doi.org/10.1186/s13073-019-0616-z), indexed in Pubmed: [30696458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30696458/).
925. Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, et al. Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. *Circ Genom Precis Med*. 2019; 12(2): e002460, doi: [10.1161/CIRCGEN.119.002460](https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002460), indexed in Pubmed: [30681346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30681346/).
926. Thomson KL, Ormondroyd E, Harper AR, et al. NIH 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(7): 1576–1584, doi: [10.1038/s41436-018-0375-z](https://doi.org/10.1038/s41436-018-0375-z), indexed in Pubmed: [30531895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30531895/).
927. Tuohy CV, Kaul S, Song HK, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: the future of treatment. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(2): 228–240, doi: [10.1002/ehfj.1715](https://doi.org/10.1002/ehfj.1715).
928. O'Mahony C, Akhtar MM, Anastasiou Z, et al. 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(8): 623–631, doi: [10.1136/heartjnl-2018-313700](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313700), indexed in Pubmed: [30366935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30366935/).
929. O'Mahony C, Jichi F, Ommen SR, et al. 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(10): 1015–1023, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030437](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030437), indexed in Pubmed: [29191938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29191938/).
930. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. 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(30): 2010–2020, doi: [10.1093/eurheartj/eh439](https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh439), indexed in Pubmed: [24126876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24126876/).
931. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018; 39(21): 1883–1948, doi: [10.1093/eurheartj/ehy037](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037), indexed in Pubmed: [29562304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562304/).
932. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 2010; 121(13): 1533–1541, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.840827](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.840827), indexed in Pubmed: [20172911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20172911/).
933. Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, et al. International Experts. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J*. 2020; 41(14): 1414–1429, doi: [10.1093/eurheartj/ehz669](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz669), indexed in Pubmed: [31637441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31637441/).
934. Reichl K, Kreykes SE, Martin CM, et al. Desmoplakin variant-associated arrhythmogenic cardiomyopathy presenting as acute myocarditis. *Circ Genom Precis Med*. 2018; 11(12): e002373, doi: [10.1161/CIRCGEN.118.002373](https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002373), indexed in Pubmed: [30562115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30562115/).
935. Lopez-Ayala JM, Pastor-Quirante F, Gonzalez-Carrillo J, et al. Genetics of myocarditis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Heart Rhythm*. 2015; 12(4): 766–773, doi: [10.1016/j.hrthm.2015.01.001](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.01.001), indexed in Pubmed: [25616123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25616123/).
936. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, et al. 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(1): 19–33, doi: [10.1093/eurheartj/ehy730](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy730), indexed in Pubmed: [30561613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30561613/).
937. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2017; 38(46): 3449–3460, doi: [10.1093/eurheartj/ehx545](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx545), indexed in Pubmed: [29029073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29029073/).
938. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet*. 2015; 386(9995): 813–825, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)61282-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61282-4), indexed in Pubmed: [25865865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25865865/).
939. Towbin JA, Jefferies JL. Cardiomyopathies due to left ventricular non-compaction, mitochondrial and storage diseases, and inborn errors of metabolism. *Circ Res*. 2017; 121(7): 838–854, doi: [10.1161/CIRCRESA-HA.117.310987](https://doi.org/10.1161/CIRCRESA-HA.117.310987), indexed in Pubmed: [28912186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28912186/).
940. Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial myopathy. *JACC Basic Transl Sci*. 2019; 4(5): 640–654, doi: [10.1016/j.jacbts.2019.05.005](https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2019.05.005), indexed in Pubmed: [31768479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31768479/).
941. Reddy Y, Borlaug B. Left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(3): 486–488, doi: [10.1002/ehfj.1688](https://doi.org/10.1002/ehfj.1688), indexed in Pubmed: [31919984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31919984/).
942. Reddy YNV, Obokata M, Gersh BJ, et al. High prevalence of occult heart failure with preserved ejection fraction among patients with atrial fibrillation and dyspnea. *Circulation*. 2018; 137(5): 534–535, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030093](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030093), indexed in Pubmed: [29378762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29378762/).
943. Packer M, Lam CSP, Lund LH, et al. Interdependence of atrial fibrillation and heart failure with a preserved ejection fraction reflects a common underlying atrial and ventricular myopathy. *Circulation*. 2020; 141(1): 4–6, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042996](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042996), indexed in Pubmed: [31887078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31887078/).
944. To ACY, Flamm SD, Marwick TH, et al. Clinical utility of multimodality LA imaging: assessment of size, function, and structure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011; 4(7): 788–798, doi: [10.1016/j.jcmg.2011.02.018](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.02.018), indexed in Pubmed: [21757171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21757171/).
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(41): 4050–4056, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa083](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa083), indexed in Pubmed: [32077940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32077940/).
946. Westermann D, Neumann JT, Sørensen NA, et al. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14(8): 472–483, doi: [10.1038/nrcardio.2017.48](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.48), indexed in Pubmed: [28383022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28383022/).
947. Santema BT, Kloosterman M, Van Gelder IC, et al. Comparing biomarker profiles of patients with heart failure: atrial fibrillation vs. sinus rhythm and reduced vs. preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2018; 39(43): 3867–3875, doi: [10.1093/eurheartj/ehy421](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy421), indexed in Pubmed: [30137304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30137304/).
948. Richards M, Di Somma S, Mueller C, et al. 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(3): 192–199, doi: [10.1016/j.jchf.2013.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.02.004), indexed in Pubmed: [24621869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24621869/).
949. Kamel H, Longstreth WT, Tirschwell DL, et al. The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J Stroke*. 2019; 14(2): 207–214, doi: [10.1177/1747493018799981](https://doi.org/10.1177/1747493018799981), indexed in Pubmed: [30196789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30196789/).
950. Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, et al. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Circulation*. 2020; 141(15): 1227–1234, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044183](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044183), indexed in Pubmed: [31983236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31983236/).
951. Global Burden of Disease Study 2013 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(9995): 743–800, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4), indexed in Pubmed: [26063472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26063472/).
952. Cooper LT, Keren A, Sliwa K, et al. 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(1): 121–129, doi: [10.1016/j.gheart.2014.01.007](https://doi.org/10.1016/j.gheart.2014.01.007), indexed in Pubmed: [25432122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25432122/).
953. Merken J, Hazebroek M, Van Paassen P, et al. Immunosuppressive therapy improves both short- and long-term prognosis in patients with virus-negative nonfulminant inflammatory cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2018; 11(2): e004228, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004228](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004228), indexed in Pubmed: [29449368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449368/).
954. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, et al. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document. *Circ Heart Fail*. 2020; 13(11): e007405, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405), indexed in Pubmed: [33176455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33176455/).
955. Grigoratos C, Bella GD, Aquaro G. Diagnostic and prognostic role of cardiac magnetic resonance in acute myocarditis. *Heart Failure Reviews*. 2019; 24(1): 81–90, doi: [10.1007/s10741-018-9724-x](https://doi.org/10.1007/s10741-018-9724-x), indexed in Pubmed: [30033478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30033478/).
956. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(24): 3158–3176, doi: [10.1016/j.jacc.2018.09.072](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072), indexed in Pubmed: [30545455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30545455/).

957. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, et al. Cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(4): 411–421, doi: [10.1016/j.jacc.2016.03.605](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.605), indexed in Pubmed: [27443438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27443438/).
958. Bang V, Ganatra S, Shah SP, et al. Management of patients with giant cell myocarditis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77(8): 1122–1134, doi: [10.1016/j.jacc.2020.11.074](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.074), indexed in Pubmed: [33632487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33632487/).
959. Sinagra G, Porcari A, Gentile P, et al. Viral presence-guided immunomodulation in lymphocytic myocarditis: an update. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23(2): 211–216, doi: [10.1002/ejhf.1969](https://doi.org/10.1002/ejhf.1969), indexed in Pubmed: [32683758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32683758/).
960. Gannon MP, Schaub E, Grines CL, et al. State of the art: evaluation and prognostication of myocarditis using cardiac MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2019; 49(7): e122–e131, doi: [10.1002/jmri.26611](https://doi.org/10.1002/jmri.26611), indexed in Pubmed: [30637834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30637834/).
961. Maisch B, Hufnagel G, Kolsch S, et al. Treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy and (peri)myocarditis with immunosuppression and i.v. immunoglobulins. *Herz.* 2004; 29(6): 624–636, doi: [10.1007/s00059-004-2628-7](https://doi.org/10.1007/s00059-004-2628-7), indexed in Pubmed: [15912438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15912438/).
962. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, et al. American Heart Association Heart Failure and 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(6): e69–e92, doi: [10.1161/CIR.0000000000000745](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000745), indexed in Pubmed: [31902242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31902242/).
963. Felix SB, Staudt A, Dörffel WV, et al. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35(6): 1590–1598, doi: [10.1016/s0735-1097\(00\)00568-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00568-4), indexed in Pubmed: [10807465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10807465/).
964. Bajaj NS, Gupta K, Gharpure N, et al. Effect of immunomodulation on cardiac remodelling and outcomes in heart failure: a quantitative synthesis of the literature. *ESC Heart Fail.* 2020; 7(3): 1319–1330, doi: [10.1002/ehf2.12681](https://doi.org/10.1002/ehf2.12681), indexed in Pubmed: [32198851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32198851/).
965. Martínez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clin Med (Lond).* 2018; 18(Suppl 2): s30–s35, doi: [10.7861/clinmedicine.18-2-s30](https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-2-s30), indexed in Pubmed: [29700090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29700090/).
966. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, et al. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(22): 2872–2891, doi: [10.1016/j.jacc.2019.04.003](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.003), indexed in Pubmed: [31171094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31171094/).
967. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015; 36(38): 2585–2594, doi: [10.1093/eurheartj/ehv338](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv338), indexed in Pubmed: [26224076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26224076/).
968. Helder MRK, Schaff HV, Nishimura RA, et al. 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(9): 1396–1399, doi: [10.1016/j.amjcard.2014.07.058](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.058), indexed in Pubmed: [25217455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25217455/).
969. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, et al. Occult transthyretin cardiac amyloid in severe calcific aortic stenosis: prevalence and prognosis in patients undergoing surgical aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016; 9(8): e005066, doi: [10.1161/CIRCIMAGING.116.005066](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005066), indexed in Pubmed: [27511979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27511979/).
970. Cavalcante JL, Rijal S, Abdelkarim I, et al. Cardiac amyloidosis is prevalent in older patients with aortic stenosis and carries worse prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017; 19(1): 98, doi: [10.1186/s12968-017-0415-x](https://doi.org/10.1186/s12968-017-0415-x), indexed in Pubmed: [29212513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29212513/).
971. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 2017; 38(38): 2879–2887, doi: [10.1093/eurheartj/ehx350](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx350), indexed in Pubmed: [29019612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29019612/).
972. Nitsche C, Aschauer S, Kammerlander AA, et al. Light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis in severe aortic stenosis: prevalence, screening possibilities, and outcome. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(10): 1852–1862, doi: [10.1002/ejhf.1756](https://doi.org/10.1002/ejhf.1756), indexed in Pubmed: [32078212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32078212/).
973. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. 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(4): 512–526, doi: [10.1002/ejhf.2140](https://doi.org/10.1002/ejhf.2140), indexed in Pubmed: [33826207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33826207/).
974. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, et al. Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020; 13(4): 909–920, doi: [10.1016/j.jcmg.2019.10.011](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.10.011), indexed in Pubmed: [31864973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31864973/).
975. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation.* 2016; 133(24): 2404–2412, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612), indexed in Pubmed: [27143678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27143678/).
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, doi: [10.1186/s12872-016-0311-6](https://doi.org/10.1186/s12872-016-0311-6), indexed in Pubmed: [27267362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27267362/).
977. Bhuiyan T, Helmke S, Patel AR, et al. 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(2): 121–128, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.910455](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.910455), indexed in Pubmed: [21191093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21191093/).
978. Cheung CC, Roston TM, Andrade JG, et al. Arrhythmias in cardiac amyloidosis: challenges in risk stratification and treatment. *Can J Cardiol.* 2020; 36(3): 416–423, doi: [10.1016/j.cjca.2019.11.039](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.11.039), indexed in Pubmed: [32145868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145868/).
979. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018; 379(11): 1007–1016, doi: [10.1056/NEJMoa1805689](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689), indexed in Pubmed: [30145929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30145929/).
980. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, et al. 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(2): 277–285, doi: [10.1002/ejhf.2027](https://doi.org/10.1002/ejhf.2027), indexed in Pubmed: [33070419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33070419/).
981. Solomon SD, Adams D, Kristen A, et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation.* 2019; 139(4): 431–443, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831), indexed in Pubmed: [30586695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586695/).
982. Suhr OB, Coelho T, Buades J, et al. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 109, doi: [10.1186/s13023-015-0326-6](https://doi.org/10.1186/s13023-015-0326-6), indexed in Pubmed: [26338094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26338094/).
983. Rosenblum H, Castano A, Alvarez J, et al. TTR (transthyretin) stabilizers are associated with improved survival in patients with TTR cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail.* 2018; 11(4): e004769, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004769](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004769), indexed in Pubmed: [29615436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29615436/).
984. Kremastinos DT, Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice. *Circulation.* 2011; 124(20): 2253–2263, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.050773](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.050773), indexed in Pubmed: [22083147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22083147/).
985. Farmakis D, Triposkiadis F, Lekakis J, et al. Heart failure in haemoglobinopathies: pathophysiology, clinical phenotypes, and management. *Eur J Heart Fail.* 2016; 19(4): 479–489, doi: [10.1002/ejhf.708](https://doi.org/10.1002/ejhf.708), indexed in Pubmed: [28000341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28000341/).
986. Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, et al. Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia. *Chest.* 2005; 127(5): 1523–1530, doi: [10.1378/chest.127.5.1523](https://doi.org/10.1378/chest.127.5.1523), indexed in Pubmed: [15888823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15888823/).
987. Farmakis D, Aessopos A. Pulmonary hypertension associated with hemoglobinopathies: prevalent but overlooked. *Circulation.* 2011; 123(11): 1227–1232, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.110.988089](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.988089), indexed in Pubmed: [21422398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21422398/).
988. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2020; 42(6): 563–645, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa554](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554), indexed in Pubmed: [32860028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860028/).
989. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, et al. Survival prospects and circumstances of death in contemporary adult congenital heart disease patients under follow-up at a large tertiary centre. *Circulation.* 2015; 132(22): 2118–2125, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017202](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017202), indexed in Pubmed: [26369353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26369353/).
990. Budts W, Roos-Hesselink J, Rädle-Hurst T, et al. 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(18): 1419–1427, doi: [10.1093/eurheartj/ehv741](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv741), indexed in Pubmed: [26787434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26787434/).
991. Lluri G, Lin J, Reardon L, et al. Early experience with sacubitril/valsartan in adult patients with congenital heart disease. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2019; 10(3): 292–295, doi: [10.1177/2150135119825599](https://doi.org/10.1177/2150135119825599), indexed in Pubmed: [31084317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31084317/).
992. Appadurai V, Thoreau J, Malpas T, et al. 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(1): 137–141, doi: [10.1016/j.hlc.2018.12.003](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.12.003), indexed in Pubmed: [30686641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30686641/).
993. Maurer SJ, Pujol Salvador C, Schiele S, et al. Sacubitril/valsartan for heart failure in adults with complex congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2020; 300: 137–140, doi: [10.1016/j.ijcard.2019.06.031](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.06.031), indexed in Pubmed: [31242968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31242968/).
994. Van De Bruaene A, Meier L, Droogne W, et al. Management of acute heart failure in adult patients with congenital heart disease. *Heart Fail Rev*. 2018; 23(1): 1–14, doi: [10.1007/s10741-017-9664-x](https://doi.org/10.1007/s10741-017-9664-x), indexed in Pubmed: [29277859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29277859/).
995. Guthrie B, Roland M, Minchin M, et al. Quality of care in the United Kingdom after removal of financial incentives. *N Engl J Med*. 2018; 379(10): 948–957, doi: [10.1056/NEJMsa1801495](https://doi.org/10.1056/NEJMsa1801495), indexed in Pubmed: [30184445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30184445/).
996. Song Z, Ji Y, Safran DG, et al. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. *N Engl J Med*. 2019; 381(3): 252–263, doi: [10.1056/NEJMsa1813621](https://doi.org/10.1056/NEJMsa1813621), indexed in Pubmed: [31314969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31314969/).
997. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, et al. 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 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/ehjqcco/qcaa069](https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa069), indexed in Pubmed: [32845314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32845314/).
998. Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, et al. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. *Europace*. 2021; 23(4): 494–495, doi: [10.1093/europace/euaa253](https://doi.org/10.1093/europace/euaa253), indexed in Pubmed: [32860039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860039/).
999. Schiele F, Aktaa S, Rossello X, et al. ESC Scientific Document Group. 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(2): 224–233, doi: [10.1093/ehjacc/zuaa037](https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuaa037), indexed in Pubmed: [33550362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33550362/).
1000. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 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(14): 1289–1367, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa575](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575), indexed in Pubmed: [32860058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860058/).
1001. Wallentin L, Gale CP, Maggioni A, et al. EuroHeart: European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials. *Eur Heart J*. 2019; 40(33): 2745–2749, doi: [10.1093/eurheartj/ehz599](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz599), indexed in Pubmed: [31505603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31505603/).