



# Препоръки на ESC 2016 за диагностика и лечение на остра и хронична сърдечна недостатъчност

**Работна група на European Society of Cardiology (ESC) по диагностика и лечение на остра и хронична сърдечна недостатъчност**

**Разработени със специалното участие на Асоциацията по сърдечна недостатъчност (Heart Failure Association, HFA) на ESC**

**Автори/членове на работната група: Piotr Ponikowski\* (Председател) (Полша), Adriaan A. Voors\* (Председател) (Холандия), Stefan D. Anker (Германия), Héctor Bueno (Испания), John G. F. Cleland (Обединено кралство), Andrew J. S. Coats (Обединено кралство), Volkmar Falk (Германия), José Ramón González-Juanatey (Испания), Veli-Pekka Harjola (Финландия), Ewa A. Jankowska (Полша), Mariell Jessup (САЩ), Cecilia Linde (Швеция), Petros Nihoyannopoulos (Обединено кралство), John T. Parissis (Гърция), Burkert Pieske (Германия), Jillian P. Riley (Обединено кралство), Giuseppe M. C. Rosano (Обединено кралство/Италия), Luis M. Ruilope (Испания), Frank Ruschitzka (Швейцария), Frans H. Rutten (Холандия), Peter van der Meer (Холандия)**

**Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Дружеството на кардиолозите в България.**

**Изданието е отпечатано с подкрепата на: Actavis • AstraZeneca • Bayer • Novartis • Sanofi.**

**Рецензенти: Gerasimos Filippatos (Координатор, CPG) (Гърция), John J. V. McMurray (Координатор, CPG) (Обединено кралство), Victor Aboyans (Франция), Stephan Achenbach (Германия), Stefan Agewall (Норвегия), Nawwar Al-Attar (Обединено кралство), John James Atherton (Австралия), Johann Bauersachs (Германия), A. John Camm (Обединено кралство), Scipione Carerj (Италия),**

\* Авторы за кореспонденция:

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

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

**Комитет за практически препоръки на ESC (Committee for Practice Guidelines, CPG) и рецензенти от Национални кардиологични дружества: изброени в притурката.**

**Други подразделения на ESC взели участие в разработката на този документ:**

**Асоциации:** Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

**Съвети:** Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Council for Cardiology Practice, Council on Cardiovascular Primary Care, Council on Hypertension.

**Работни групи:** Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Myocardial and Pericardial Diseases, Myocardial Function, Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, Valvular Heart Disease.

Съдържанието на тези препоръки на European Society of Cardiology (ESC) се публикува единствено за лични и образователни нужди. Не се разрешава комерсиално използване. Никаква част от Препоръките на ESC не може да бъде превеждана или възпроизвеждана под каквато и да е форма без писмено разрешение от ESC. Разрешение може да бъде получено след изпращане на писмена молба до Oxford University Press, издател на European Heart Journal и инстанция упълномощена да дава такива разрешения от името на ESC (journals.permissions@oup.com).

**Отказ от отговорност:** Препоръките на ESC представят становищата на ESC постигнати след внимателно обмисляне на научните и медицинските знания и доказателства налични към момента на публикуването им. ESC не носи отговорност в случай на противоречие, несъответствие и/или двусмислие между препоръките на ESC и други официални препоръки или насоки издадени от съответните обществени здравни органи, по-специално по отношение на добрата практика в здравеопазването или терапевтичните стратегии. Здравните специалисти са насърчавани да вземат изцяло предвид Препоръките на ESC при подготовката на клиничната си преценка, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC обаче не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат правилни и точни решения, съобразени със здравословното състояние на конкретния пациент и след обсъждане с него, а когато е необходимо и с лицето полагащо грижи за него. Освен това, Препоръките на ESC не освобождават здравния специалист от отговорността да се запознае изцяло и внимателно със съответните официални актуални указания или насоки публикувани от компетентните обществени здравни органи, за да подходи към всеки отделен случай според утвърдените научни данни, в съответствие с етичните и професионалните му задължения. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на тяхното предписване.

Статията е публикувана с разрешение едновременно в European Heart Journal и European Journal of Heart Failure. Всички права са запазени от European Heart Journal.

© Европейско дружество по кардиология 2016. Всички права запазени. За разрешения, моля пишете на адрес: journals.permissions@oup.com.

Claudio Seconi (Италия), Antonio Cosa (Испания), Perry Elliott (Обединено кралство), Çetin Erol (Турция), Justin Ezekowitz (Канада), Covadonga Fernández-Golfín (Испания), Donna Fitzsimons (Обединено кралство), Marco Guazzi (Италия), Maxime Guenoun (Франция), Gerd Hasenfuss (Германия), Gerhard Hindricks (Германия), Arno W. Hoes (Холандия), Bernard Jung (Франция), Tiny Jaarsma (Швеция), Paulus Kirchhof (Обединено кралство/Германия), Juhani Knuuti (Финландия), Philippe Kolh (Белгия), Stavros Konstantinides (Германия/Гърция), Mitja Lainscak (Словения), Patrizio Lancellotti (Белгия), Gregory Y. H. Lip (Обединено кралство), Francesco Maisano (Швейцария), Christian Mueller (Швейцария), Mark C. Petrie (Обединено кралство), Massimo F. Piepoli (Италия), Silvia G. Priori (Италия), Adam Torbicki (Полша), Hiroyuki Tsutsui (Япония), Dirk J. van Veldhuisen (Холандия), Stephan Windecker (Швейцария), Clyde Yancy (САЩ), Jose Luis Zamorano (Испания).

Рецензенти от националните кардиологични дружества: посочени в Приложението.

Редактор: доц. д-р Мария Токмакова, д.м., Клиника по кардиология, УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД, Медицински Университет Пловдив, член на УС и бъдещ председател на Дружеството на кардиолозите в България.

Декларациите за конфликт на интереси на всички експерти участвали в разработката на тези препоръки са публикувани в уебсайта на ESC <http://www.escardio.org/guidelines>.

Публикувано онлайн преди отпечатването на 20 май 2016

**Ключови думи** Препоръки • Сърдечна недостатъчност • Натриуретични пептиди • Изтласкваща фракция • Диагностика • Фармакотерапия • Невро-хормонални антагонисти • Сърдечна ресинхронизираща терапия • Механична циркулаторна поддръжка • Трансплантация • Аритмии • Коморбидности • Хоспитализация • Мултидисциплинарни мерки

## Съдържание

Съкращения и акроними .....	3	5.6. Еднофотонна емисионна компютърна томография и радионуклидна вентрикулография.....	17
1. Предисловие.....	7	5.7. Позитрон-емисионна томография.....	18
2. Увод.....	8	5.8. Коронарна ангиография.....	18
3. Дефиниция, епидемиология и прогноза.....	9	5.9. Сърдечна компютърна томография.....	19
3.1. Дефиниция за сърдечна недостатъчност.....	9	5.10. Други диагностични методи.....	19
3.2. Терминология.....	9	5.10.1. Генетично тестване при сърдечна недостатъчност.....	19
3.2.1. Сърдечна недостатъчност със запазена, междинна и понижена изтласкваща фракция.....	9	6. Забавяне или превенция на развитието на изявена сърдечна недостатъчност или превенция на смърт преди начало на симптоматика.....	19
3.2.2. Терминология свързана с развитието във времето на сърдечната недостатъчност.....	10	7. Фармакологично лечение при сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция.....	21
3.2.3. Терминология свързана с тежестта на симптоматиката при сърдечна недостатъчност.....	10	7.1. Цели на лечението при сърдечна недостатъчност.....	21
3.3. Епидемиология, етиология и естествена еволюция на сърдечната недостатъчност.....	11	7.2. Видове лечение препоръчвано при всички пациенти със симптомна сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция.....	21
3.4. Прогноза.....	12	7.2.1. Ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитори.....	21
4. Диагностика.....	12	7.2.2. Бета-блокери.....	21
4.1. Симптоми и признаци.....	12	7.2.3. Минералкортикоид/алдостерон-рецепторни антагонисти.....	22
4.2. Основни начални изследвания: натриуретични пептиди, електрокардиограма и ехокардиография.....	13	7.3. Други видове лечение препоръчвани при избрани симптомни пациенти със сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция.....	22
4.3. Алгоритъм за диагностика на сърдечната недостатъчност.....	13	7.3.1. Диуретици.....	22
4.3.1. Алгоритъм за диагностика на сърдечна недостатъчност в неспешни условия.....	13	7.3.2. Ангиотензин-рецепторен неприлизинов инхибитор.....	25
4.3.2. Диагностика на сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция.....	13	7.3.3. If-канален инхибитор.....	25
5. Сърдечна образна диагностика и други диагностични изследвания.....	15	7.3.4. Ангиотензин II тип I-рецепторни блокери.....	25
5.1. Рентген на гръдния кош.....	15	7.3.5. Комбинация хидралазин и изосорбид динитрат.....	25
5.2. Трансторакална ехокардиография.....	15	7.4. Други видове лечение с по-несигурна полза при симптомни пациенти със сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция.....	26
5.2.1. Оценка на левокамерната систолна функция.....	16	7.4.1. Дигоксин и други дигиталисови гликозиди.....	26
5.2.2. Оценка на левокамерната диастолна функция.....	16	7.4.2. N-3 полиненаситени мастни киселини.....	26
5.2.3. Оценка на деснокамерната функция и пумоналното артериално налягане.....	16	7.5. Видове непрепоръчвано лечение (с недоказана полза) при симптомни пациенти със сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция.....	26
5.3. Трансезофагеална ехокардиография.....	16		
5.4. Стрес-ехокардиография.....	16		
5.5. Сърдечен магнитен резонанс.....	16		

7.5.1.	3-Хидрокси-3-метилглутарил-коензим А редуктазни инхибитори („статици“)	26
7.5.2.	Перорални антикоагуланти и антитромбоцитна терапия	26
7.5.3.	Ренинови инхибитори	27
7.6.	Непрепоръчвано лечение (счита се за вредно) при симптомни пациенти със сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция	27
7.6.1.	Калциеви антагонисти	27
8.	Нехирургично апаратно лечение на съдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция	27
8.1.	Имплантируем кардиовертер-дефибрилатор	27
8.1.1.	Вторична превенция на внезапната сърдечна смърт	28
8.1.2.	Първична превенция на внезапната сърдечна смърт	28
8.2.	Сърдечна ресинхронизираща терапия	28
8.3.	Други имплантируеми електрически апарати	30
9.	Лечение на сърдечната недостатъчност със запазена изтласкваща фракция	30
9.1.	Ефект от лечението върху симптоматиката при сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция	31
9.2.	Ефект от лечението върху хоспитализацията за сърдечна недостатъчност при сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция	31
9.3.	Ефект от лечението върху смъртността при сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция	31
9.4.	Други съображения	31
10.	Аритмии и проводни нарушения	32
10.1.	Пресърдно мъждене	32
10.1.1.	Превенция на предсърдно мъждене при пациенти със сърдечна недостатъчност	32
10.1.2.	Поведение при пристъп от бързо предсърдно мъждене при пациенти със сърдечна недостатъчност	32
10.1.3.	Честотен контрол	33
10.1.4.	Ритъмен контрол	33
10.1.5.	Профилактика на тромбоемболизъм	35
10.2.	Камерни аритмии	35
10.3.	Симптомна брадикардия, паузи и атриовентрикуларен блок	35
11.	Коморбидности	36
11.1.	Сърдечна недостатъчност и коморбидности	36
11.2.	Ангина и коронарна артериална болест	36
11.2.1.	Фармакологично лечение	36
11.2.2.	Миокардна реваскуларизация	37
11.3.	Кахексия и саркопения (относно изтощението, моля вижте в раздел 14)	38
11.4.	Карцином	38
11.5.	Цетрална нервна система (включително депресия, инсулт и автономна дисфункция)	38
11.6.	Диабет	39
11.7.	Еректилна дисфункция	39
11.8.	Подагра и артрит	39
11.9.	Хипокалиемия и хиперкалиемия	40
11.10.	Хиперлипидемия	40
11.11.	Хипертония	40
11.12.	Железен дефицит и анемия	41
11.13.	Бъбречна дисфункция (включително хронична бъбречна болест, остро бъбречно увреждане, кардиоренален синдром и простатна обструкция)	42
11.14.	Белодробна болест (включително астма и хронична обструктивна белодробна болест)	42
11.15.	Затлъстяване	43
11.16.	Нарушение на съня и дихателни нарушения по време на сън	43

11.17.	Клапна сърдечна болест	43
11.17.1.	Аортна стеноза	43
11.17.2.	Аортна регургитация	44
11.17.3.	Митрална регургитация	44
11.17.4.	Трикуспидална регургитация	45
12.	Остра сърдечна недостатъчност	45
12.1.	Определение и класификация	45
12.2.	Диагностика и начална прогностична оценка	46
12.3.	Лечение	50
12.3.1.	Идентификация на провокиращи фактори/причини водещи до декомпенсация, която се нуждае от спешно овладяване	50
12.3.2.	Критерии за хоспитализация в болнично отделение vs звено за интензивни грижи/коронарни грижи	50
12.3.3.	Лечение в ранната фаза	51
12.3.4.	Лечение при пациенти с кардиогенен шок	55
12.4.	Приложение на доказана перорална терапия	56
12.5.	Мониторирание на клиничния статус на пациенти хоспитализирани за остра сърдечна недостатъчност	57
12.6.	Критерии за дехоспитализация и проследяване през високорисковия период	57
12.7.	Цели на лечението по време на различните стадии на овладяване на остра сърдечна недостатъчност	57
13.	Механична циркулаторна поддръжка и сърдечна трансплантация	58
13.1.	Механична циркулаторна поддръжка	58
13.1.1.	Механична циркулаторна поддръжка при остра сърдечна недостатъчност	58
13.1.2.	Механична циркулаторна поддръжка при краен стадий на хронична сърдечна недостатъчност	58
13.2.	Сърдечна трансплантация	60
14.	Мултидисциплинарен тимов подход	61
14.1.	Организация на грижите	61
14.2.	Планиране на дехоспитализацията	62
14.3.	Съвети за начина на живот	62
14.4.	Физическа тренировка	62
14.5.	Проследяване и мониториране	64
14.6.	По-възрастният пациент, изчерпване и умствени нарушения	64
14.7.	Палиативни грижи и грижи в края на живота	65
15.	Празноти в наличните доказателства	66
16.	Послания „какво да правим и какво да не правим“ от препоръките	67
17.	Уеб-приложения	68
18.	Приложение	68
19.	Източници	69

## Съкращения и акроними

ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
ACCF/AHA	American College of Cardiology Foundation/American Heart Association
ACE	angiotensin-converting enzyme (ангиотензин конвертиращ ензим)
ACEI	angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE инхибитор)
ACS	acute coronary syndrome (остър коронарен синдром)
AF	atrial fibrillation (предсърдно мъждене)
AHF	acute heart failure (остра сърдечна недостатъчност)

AHI	apnoea/hypopnoea index (индекс апнея/хипопнея)	CCB	calcium-channel blocker (калциев антагонист)
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome (синдром на придобита имунна недостатъчност)	CCM	cardiac contractility modulation (модуляция на сърдечния контрактилитет)
AKI	acute kidney injury (остро бъбречно увреждане)	CCS	Canadian Cardiovascular Society (Канадско сърдечно-съдово дружество)
Aldo-DHF	aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure (алдостерон-рецепторна блокада при диастолна сърдечна недостатъчност)	CCU	coronary care unit (звено за коронарни грижи)
AL	amyloid light chain (амилоидна лека верига)	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Congestive heart failure or left ventricular dysfunction, Hypertension, Age $\geq 75$ (doubled), Diabetes, Stroke (doubled)-Vascular disease, Age 65–74, Sex category (female). Застойна сърдечна недостатъчност или левокамерна дисфункция, Хипертония, Възраст $\geq 75$ (по две), Диабет, Инсулт (по две)-Съдова болест, Възраст 65–74, Полова категория (жени)
ALT	alanine aminotransferase (аланин аминотрансфераза)	CHARM-Alternative	Candesartan in heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity
AMI	acute myocardial infarction (остър миокарден инфаркт)	CHARM-Added	Candesartan Cilexetil in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity
AMICA	Atrial fibrillation Management In Congestive heart failure with Ablation	CHARM-Preserved	Candesartan Cilexetil in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity
ANP	A-type natriuretic peptide (A-тип натриуретичен пептид)	CI	cardiac index (сърдечен индекс)
ANS	autonomic nervous system (автономна нервна система)	CI-AKI	contrast-induced acute kidney injury (контраст-индуцирано бъбречно увреждане)
ARB	angiotensin receptor blocker (ангиотензин-рецепторен блокер)	CIBIS II	Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II
ARNI	angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ангиотензин-рецепторен неприлизинов инхибитор)	CK	creatin kinase (креатин киназа)
ARVC	arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия)	CKD	chronic kidney disease (хронична бъбречна болест)
AST	aspartate aminotransferase (аспартат аминотрансфераза)	CK-MB	creatin kinase MB (креатин киназа, MB-фракция)
ASV	assisted servo-ventilation (асистирана серво-вентилация)	CMF	cardiomyopathy (кардиомиопатия)
ATLAS	Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival	CMR	cardiac magnetic resonance (сърдечен магнитен резонанс)
ATTR	transthyretin-mediated amyloidosis (транстиретин-медирана амилоидоза)	COMPANION	Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure
AV	atrio-ventricular (атриовентрикуларен)	CONFIRM-HF	Ferric Carboxymaltose evaluation on performance in patients with Iron deficiency in combination with chronic Heart Failure
AVP	arginine vasopressin (аргинин вазопресин)	CONSENSUS	Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study
b.i.d.	bis in die (два пъти дневно)	COPD	chronic obstructive pulmonary disease (хронична обструктивна белодробна болест)
BioPACE	Biventricular Pacing for Atrio-ventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization	COPERNICUS	Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival
BiPAP	bilevel positive airway pressure (позитивно налягане в дихателните пътища на две нива)	COX-2 inhibitor	cyclooxygenase-2 inhibitor (циклооксигеназа-2 инхибитор)
BiVAD	biventricular assist device (апарат за двукамерно подпомагане)	CPAP	continuous positive airway pressure (непрекъснато позитивно налягане в дихателните пътища)
BLOCK-HF	Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrio-ventricular Block	CPG	Committee for Practice Guidelines (комитет за практически препоръки)
BMI	body mass index (индекс на телесната маса)	CRT	cardiac resynchronization therapy (сърдечна ресинхронизираща терапия)
BNP	B-type natriuretic peptide (B-тип натриуретичен пептид)	CRT-D	defibrillator with cardiac resynchronization therapy (дефибрилатор със сърдечна ресинхронизираща терапия)
BP	blood pressure (кръвно налягане)	CRT-P	pacemaker with cardiac resynchronization therapy (пейсмейкър със сърдечна ресинхронизираща терапия)
bpm	beats per minute (удара в минута)	CSA	central sleep apnoea (централна сънна апнея)
BSA	body surface area (площ на телесна повърхност)	CSR	Cheyne-Stokes respiration (дишане тип Чейн-Стокс)
BTB	bridge to bridge (мост към мост)	CT	computed tomography (компютърна томография)
BTC	bridge to candidacy (мост към кандидатура)	CYP3A4	cytochrome P450 3A4 (цитохром P450 3A4)
BTD	bridge to decision (мост към решение)	DCM	dilated cardiomyopathy (дилатативна кардиомиопатия)
BTR	bridge to recovery (мост към възстановяване)	DES	desmin (десмин)
BTT	bridge to transplantation (мост към трансплантация)	DHA	docosahexaenoic acid (докозахексаенова киселина)
BUN	blood urea nitrogen (уреен азот в кръвта)		
CABANA	Catheter Ablation versus Antiarrhythmic drug therapy for Atrial fibrillation		
CABG	coronary artery bypass graft/grafting (коронарен артериален байпас)		
CAD	coronary artery disease (коронарна артериална болест)		
CARE-HF	CArdiac REsynchronization in Heart Failure		
CASTLE-AF	Catheter Ablation versus Standard conventional Treatment in patients with Left ventricular dysfunction and Atrial Fibrillation		



DIG-PEF	ancillary Digitalis Investigation Group trial	HbA1c	glycated haemoglobin (гликиран хемоглобин)
DNA	deoxyribonucleic acid (деоксирибонуклеинова киселина)	HCM	hypertrophic cardiomyopathy (хипертрофична кардиомиопатия)
DOSE	Diuretic Optimization Strategies Evaluation	HES	hypereosinophilic syndrome (хипереозинофилен синдром)
DPD	3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (3,3-дифосфоно-1,2-пропанодикарбоксилна киселина)	HF	heart failure (сърдечна недостатъчност)
DPP4i	dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (дипептидил пептидаза-4 инхибитор)	HFA	Heart Failure Association
DT	destination therapy (окончателна терапия)	HFmrEF	heart failure with mid-range ejection fraction (сърдечна недостатъчност с междинна изтласкваща фракция)
e'	early diastolic tissue velocity (ранна диастолна тъканна скорост)	HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction (сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция)
ECG	electrocardiogram (електрокардиограма)	HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction (сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция)
Echo-CRT	Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy (ехокардиографски насочена сърдечна ресинхронизираща терапия)	H-ISDN	hydralazine and isosorbide dinitrate (хидралазин и изосорбид динитрат)
ECLS	extracorporeal life support (екстракорпорална жизнена поддръжка)	HIV/AIDS	human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome (човешки имунодефицитен вирус/синдром на придобита имунна недостатъчност)
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation (екстракорпорална мембранна оксигенация)	HR	heart rate (сърдечна честота)
ED	emergency department (спешно отделение [звено])	Hs troponin	high sensitivity troponin (високочувствителен тропонин)
EF	ejection fraction (изтласкваща фракция)	IABP	intra-aortic balloon pump (интра-аортна балонна помпа)
eGFR	estimated glomerular filtration rate ([изчислена скорост на] гломерулна филтрация)	IABP-SHOCK	IntraAortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock
EHRA	European Heart Rhythm Association	IABP-SHOCK II	IntraAortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II
EMA	European Medicines Agency	ICD	implantable cardioverter-defibrillator (имплантируем кардиовертер-дефибрилатор)
EMB	endomyocardial biopsy (ендомиокардна биопсия)	ICU	intensive care unit (звено за интензивни грижи)
EMF	endomyocardial fibrosis (ендомиокардна фиброза)	IHD	ischaemic heart disease (исхемична болест на сърцето)
EMPHASIS-HF	Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure	IL	interleukin (интерлевкин)
EPA	eicosapentaenoic acid (ейкозапентаенова киселина)	INH	Interdisciplinary Network for Heart Failure
EPHESUS	Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study	INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
ESC	European Society of Cardiology	IN-TIME	Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure
EU	European Union (Европейски съюз)	IPD	individual patient data (индивидуални данни на пациента)
EULAR	European League Against Rheumatism	I-PRESERVE	Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study
Ex-DHF	Exercise training in Diastolic Heart Failure	i.v.	intravenous (интравенозен, интравенозно)
FACIT-Pal	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Palliative Care	IVC	inferior vena cava (долна празна вена)
FAIR-HF	Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure	IVRT	isovolumetric relaxation time (изообемно време на релаксация)
FCM	ferric carboxymaltose (желязна карбоксималтоза)	KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
FiO2	fraction of inspired oxygen (инспираторна кислородна фракция)	LA	left atrial/atrium (левопредсърден [а,о,и]/ляво предсърдие)
GFR	glomerular filtration rate ([скорост на] гломерулна филтрация)	LAE	left atrial enlargement (левопредсърдна дилатация)
GGTP	gamma-glutamyl transpeptidase (гама-глутамил транспептидаза)	LAVI	left atrial volume index (индекс на левопредсърден обем)
GH	growth hormone (растежен хормон)	LBBB	left bundle branch block (ляв бедрен блок)
GLS	global longitudinal strain (глобален надлъжен стрейн)	LGE	late gadolinium enhancement (късно гадолиниев контрастиране)
GLP-1	glucagon-like peptide 1 (глюкагоно-подобен пептид 1)	LMNA	lamin A/C (ламин А/С)
HAS-BLED	Hypertension, Abnormal renal/liver function (1 point each), Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (>65 years), Drugs/alcohol concomitantly (1 point each) Хипертония, Нарушена бъбречна/чернодробна функция (по 1 точка), Инсулт, Хеморагична анамнеза или предизпозиция, Лабилно международно нормализирано отношение, Напреднала възраст (>65 years), Лекарства/алкохол едновременно (по 1 точка)	LMWH	low-molecular-weight heparin (нискомолекулен хепарин)
		LV	left ventricular/left ventricle (левокамерен [а,о,и]/лява камера)
		LVAD	left ventricular assist device (апарат за левокамерна поддръжка)
		LVEDP	left ventricular end diastolic pressure (левокамерно теледиастолно налягане)

LVEDV	left ventricular end diastolic volume (левокамерен теледиастолен обем)	PARADIGM-HF	Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial
LVEF	left ventricular ejection fraction (левокамерна изтласкваща фракция)	PARAMOUNT	LCZ696 Compared to Valsartan in Patients With Chronic Heart Failure and Preserved Left-ventricular Ejection Fraction
LVESV	left ventricular end systolic volume (левокамерен телесистолен обем)	PCI	percutaneous coronary intervention (перкутанна коронарна интервенция)
LVID	left ventricular internal dimension (левокамерен вътрешен диаметър)	PCWP	pulmonary capillary wedge pressure (пулмо-капиларно [вклинено] налягане)
LVMI	left ventricular mass index (индекс на левокамерната маса)	PDE5I	phosphodiesterase 5 inhibitor (фосфодиестераза-5 инхибитор)
LVSD	left ventricular systolic dysfunction (левокамерна систолна дисфункция)	Peak VO <sub>2</sub>	peak oxygen uptake (пикова кислородна консумация)
MADIT-CRT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy	PEP-CHF	Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure
MCS	mechanical circulatory support (механична циркулаторна поддръжка)	PET	positron emission tomography (позитрон-емисионна томография)
MERIT-HF	Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure	PLN	phospholamban (фосфоламбан)
MR	mineralocorticoid receptor/magnetic resonance (минералкортикоиден рецептор/магнитен резонанс)	PPV	positive pressure ventilation (вентилация под позитивно налягане)
MRA	mineralocorticoid receptor antagonist (минералкортикоид-рецепторен антагонист)	PRISMA 7	seven-item, self-completion questionnaire to identify older adults with moderate to severe disabilities (въпросник със седем точки за лично попълване за идентификация на умерена до тежка инвалидност при по-възрастни лица)
MR-proANP	mid-regional pro A-type natriuretic peptide (средно-регионален про-А-тип натриуретичен пептид)	PROTECT II	Prospective, Multi-center, Randomized Controlled Trial of the IMPELLA RECOVER LP 2.5 System Versus Intra Aortic Balloon Pump (IABP) in Patients Undergoing NonEmergent High Risk PCI
MV	mitral valve (митрална клапа)	PS-PEEP	pressure-support positive end-expiratory pressure (поддържащо позитивно крайно-експираторно налягане)
MV A-Wave	mitral valve late diastolic flow (късен диастолен кръвоток през митралната клапа)	PV	pulmonary vein (пулмонална вена)
MV E-Wave	mitral valve early diastolic flow (ранен диастолен кръвоток през митралната клапа)	PVR	pulmonary vascular resistance (белодробно-съдова резистентност)
MYBPC3	cardiac myosin binding protein C (сърдечен миозин-свързващ протеин C)	QALY	quality-adjusted life year (съобразена с качеството година живот)
MYH7	cardiac $\beta$ -myosin heavy chain (тежковерижен сърдечен $\beta$ -миозин)	QRS	Q, R, and S waves (комбинация от трите графични отклонения)
n-3 PUFA	n-3 polyunsaturated fatty acid (n-3 полиненаситена мастна киселина)	RA	right atrium/atrial (дясно предсърдие/ деснопредсърден [а,о,и])
NEP	neprilysin (неприлизин)	RAAS	renin-angiotensin-aldosterone system (ренин-ангиотензин-алдостеронова система)
NOAC	non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти)	RAFT	Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial
NP	natriuretic peptide (натриуретичен пептид)	RALES	Randomized Aldactone Evaluation Study
NPPV	non-invasive positive pressure ventilation (неинвазивна вентилация с позитивно налягане)	RCT	randomized controlled trial (рандомизирано контролирано изпитване)
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug (нестероидни противовъзпалителни лекарства)	RELAX	Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure
NSTE-ACS	non-ST elevation acute coronary syndrome (остър коронарен синдром без ST-елевация)	REVERSE	REsynchronization REVerses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction
NT-proBNP	N-terminal pro-B type natriuretic peptide (N-терминален про-В-тип натриуретичен пептид)	RV	right ventricular/ventricle (деснокамерен [а,о,и]/дясна камера)
NYHA	New York Heart Association	RVAD	right ventricular assist device (апарат за деснокамерна поддръжка)
o.d.	omne in die (веднъж дневно)	SADHART	Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial
OMT	optimal medical therapy (оптимално медикаментозно лечение)	SAVE	Survival After Veno-arterial ECMO
OSA	obstructive sleep apnoea (обструктивна сънна апнея)	SBP	systolic blood pressure (систолично [кръвно] налягане)
PaCO <sub>2</sub>	partial pressure of carbon dioxide in arterial blood (парциално налягане на въглероден диоксид в артериалната кръв)	SCD-HeFT	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
PAH	pulmonary arterial hypertension (пулмонално артериално налягане)	SDB	sleep-disordered breathing (дихателни нарушения по време на сън)
PaO <sub>2</sub>	partial pressure of oxygen in arterial blood (парциално налягане на кислород в артериалната кръв)		

SENIORS	Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisations in Seniors with Heart Failure
SERVE-HF	Treatment of sleep-disordered breathing with predominant central sleep apnoea with adaptive Servo-ventilation in patients with chronic heart failure
SHIFT	Systolic Heart failure treatment with the If-inhibitor ivabradine Trial
SIGNIFY	Study Assessing the Morbidity –Mortality Benefits of the If-Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease
SOLVD	Studies of Left Ventricular Dysfunction
SPECT	single-photon emission computed tomography (еднофотонна емисионна компютърна томография)
SpO2	transcutaneous oxygen saturation (транскутанна кислородна сатурация)
SPPB	Short Physical Performance Battery
SPRINT	Systolic Blood Pressure Intervention Trial
STEMI	ST segment elevation myocardial infarction (миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмент)
STICH	Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure
STS	structured telephone support (организирана подкрепа по телефона)
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion (систолично отклонение на равнината на трикуспидалния пръстен)
TAVI	transaortic valve implantation (трансаортна клапна имплантация)
TDI	tissue Doppler imaging (образна диагностика с тъканен Доплер)
TECOS	Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin
TEHAF	Telemonitoring in Patients with Heart Failure
Tele-HF	Telemonitoring to Improve Heart Failure Outcomes
TIA	transient ischaemic attack (транзиторна исхемична атака)
TIBC	total iron-binding capacity (общ желязо-свързващ капацитет)
t.i.d.	ter in die (три пъти дневно)
TIM-HF	Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure
TOE	transoesophageal echocardiography (трансезофагеална ехокардиография)
TOPCAT	Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist
TR	tricuspid regurgitation (трикуспидална регургитация)
TRV	tricuspid regurgitation velocity (скорост на трикуспидална регургитация)
TSAT	transferrin saturation (трансферитинова сатурация)
TSH	thyroid-stimulating hormone (тироид-стимулиращ хормон)
TTE	transthoracic echocardiography (трансторакална ехокардиография)
TTN	titin (титин [конектин])
ULT	urate lowering therapy (урат-понижаваща терапия)
VAD	ventricular assist device (апарат за камерно подпомагане)
Val-HeFT	Valsartan Heart Failure Trial
VE-VCO2	ventilatory equivalent ratio for carbon dioxide (еквивалентно вентилаторно отношение на въглероден диоксид)

VT	ventricular tachycardia (камерна тахикардия)
VV interval	interventricular pacing interval (междукамерен интервал на пейсиране)
WBC	white blood cells (бели кръвни клетки)
WISH	Weight Monitoring in Patients with Severe Heart Failure
WRF	worsening renal function (влошаваща се бъбречна функция)

## 1. Предисловие

Препоръките обобщават и оценяват всички съществуващи данни по дадена тема към момента на написването им с цел да подпомогнат здравните специалисти в избора на най-добрата стратегия на поведение при даден пациент с конкретно състояние, вземайки предвид влиянието върху клиничния изход, както и отношението риск–полза при специфични диагностични или терапевтични методи. Насоките и препоръките трябва да помагат на здравните професионалисти при вземането на решения в тяхната ежедневна практика. Въпреки това, окончателните решения при конкретния пациент трябва да се вземат от отговарящите за пациента здравни специалисти след обсъждане с него/нея и при нужда с лицата полагащи грижи за него/нея.

През последните години бяха публикувани голям брой препоръки на European Society of Cardiology (ESC), както и на други дружества и организации. Поради значението им за клиничната практика, бяха утвърдени качествени критерии за разработване на препоръки с цел улесняване на решенията вземани от потребителя. Указанията за формулиране и публикуване на Препоръки на ESC могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Препоръките на ESC представят официалната позиция на ESC по дадена тема и редовно се актуализират.

Членовете на тази работна група са така подбрани от ESC, че да представляват специалистите участващи в медицинските грижи за пациенти със съответната патология. Избраните експерти в областта предприеха, в съответствие с политиката на CPG (Committee for Practice Guidelines) на ESC, подробен преглед на публикуваните данни за мерките (включително диагностика, лечение, превенция и рехабилитация) при дадено състояние. Беше направена критична оценка на диагностичните и терапевтичните процедури, включително оценка на отношението риск–полза. Включени са и количествени данни за очаквания клиничен изход при по-големи популации, ако са налични. Нивото на доказателственост и силата на препоръките за конкретните възможни мерки бяха преценени и степенувани в съответствие с предварително изготвените скали, които са дадени в *Таблицы 1.1 и 1.2*.

Експертите от работната и рецензиращата група са предоставили стандартни декларации за конфликт на интереси касаещи всички взаимоотношения, които могат да бъдат разглеждани като потенциални източници на конфликт на интереси. Тези формуляри са събрани в общ документ и могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Всяка промяна в интереса, която възниква по време на периода на писане на документа, трябва да бъде съобщена на ESC и актуализирана. Работната група е получила изцяло финансовата си подкрепа от ESC без никакво участие на медицинската индустрия.

**Таблица 1.1: Класове на препоръките**

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/ показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
Клас IIa	Тежестта на доказателствата/мненията е в полза на полезността/ефикасността.	Трябва да се вземе предвид
Клас IIb	Полезността/ефикасността е по-слабо подкрепена от доказателства/мнения.	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

CPG към ESC проследява и координира подготовката на нови препоръки и становища подготвени от работни групи, експертни групи или консенсусни панели. Комитетът отговаря и за процеса на одобрение на тези документи. Документите на CPG се подлагат на подробен преглед от CPG и външни експерти. След съответна ревизия, тези документи се одобряват от всички експерти включени в работната група. Окончателният документ се утвърждава от CPG за публикуване в *European Heart Journal*. Документите на CPG са разработени след внимателно съобразяване с научните и медицинските познания и доказателствата съществуващи към момента на създаването им.

Задачата за разработване на документи на CPG включва не само интеграция на най-новите изследвания, но също и създаване на образователни средства и програми за внедряване на препоръките. С цел прилагане на тези документи се създават сбити джобни версии на препоръките, обобщаващи слайдове и електронна версия предназначена за дигитални приложения (смартфони и т.н.), както и други образователни средства в зависимост от темата. Тези версии са съкратени и поради това трябва винаги при необходимост да се консултираме с пълната текстова версия, която е безплатно достъпна в уебсайта на ESC. Националните кардиологични дружества

към ESC се поощряват да одобряват, превеждат и прилагат всички документи на CPG (препоръки и становища). Програмите за внедряване са необходими, защото е доказано, че изходът от дадено заболяване може да бъде повлиян благоприятно при цялостно приложение на клиничните препоръки.

Необходими са и обследвания и регистри за потвърждаване, че реалната ежедневна практика съответства на указанията в препоръките, което завършва цикъла между клинично изследване, написване на препоръки, разпространение на същите и прилагане в клиничната практика.

Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид Препоръките на ESC при вземането на клинични решения, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC обаче в никакъв случай не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат правилни решения върху конкретното състояние на всеки пациент и след консултация с пациента и при нужда лицата полагащи грижи за пациента. Задължение на медицинския специалист е и да се съобразява с правилата и разпореденията отнасящи се за лекарствата и изделията към момента на предписването им.

**Таблица 1.2: Нива на доказателственост**

Ниво на доказателственост А	Данни, получени от многобройни рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи.
Ниво на доказателственост В	Данни, получени от единично рандомизирано клинично изпитване или големи нерандомизирани проучвания.
Ниво на доказателственост С	Консенсус на експертни мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри.

## 2. Увод

Целта на всички Препоръки на ESC е да помогне на здравните специалисти при вземане на решения в ежедневната практика въз основа на най-добрите налични данни. Скоро предстои честване на 30-годишнина на клиничните изпитвания, които за първи път недвусмислено демонстрираха, че неблагоприятният изход при пациенти със сърдечна недостатъчност (heart failure, HF) може да бъде подобрен значително.<sup>2</sup> Оттогава, в сферата на овладяването на HF станахме свидетели и отпразнувахме редица постижения, надхвърлящи категорично няколко неуспешни начинания, което в съвкупност ни позволи да разкрием патофизиологията на клиничния синдром, но, още по-важно, доведе до подобрение на грижите ни за



нашите пациенти.<sup>3</sup> През 2016 година никой вече не би оспорил, че чрез прилагане на всичките налични доказателства HF става предотвратима и лечима болест.

Целта на този документ е да осигури практични, почиращи на доказателствата препоръки за диагностика и лечение на HF. Главните промени в сравнение с препоръките от 2012 г. са свързани със следното:

- (i) въвеждане на нов термин отнасящ се за пациенти с HF и левокамерна изтласкваща фракция (LVEF) от 40 до 49% – „HF с междинна (mid-range) EF (HFmrEF)“; ние вярваме, че обособяването на HFmrEF в отделна група ще стимулира проучвания на подлежащите характеристики, патофизиология и лечение при тази голяма популация;
- (ii) ясни указания относно диагностичните критерии за HF с понижена EF (HFrEF), HFmrEF и HF със запазена EF (HFpEF);
- (iii) нов алгоритъм за диагностика на HF в неспешни условия базираща се на оценка на вероятността за HF;
- (iv) препоръки целящи превенция или забавяне на развитието на манифестна HF или превенция на смърт предшестваща началото на симптоматиката;
- (v) показания за употреба на новото съединение сакубитрил/валсартан, първи представител на класа ангиотензин-рецепторни неспешни инхибитори (ARNIs);
- (vi) модифициране на показанията за сърдечна ресинхронизираща терапия (CRT);
- (vii) концепция за ранно започване на подходяща терапия, едновременно със съответните изследвания при остра HF, която следва добре утвърдения при остър коронарен синдром (ACS) подход „време до терапията“;
- (viii) нов алгоритъм за комбиниран диагностичен и лечебен подход при остра HF на базата на наличие/отсъствие на конгестия/хипоперфузия.

Форматът на предишните Препоръки за HF на ESC 2012 е запазен. Терапевтичните препоръки посочват лечебния ефект, подкрепен от класа и нивото на препоръките, в табличен вид; в случаите на хронична HF, дължаща се на левокамерна систолна дисфункция (LVSD), препоръките се фокусират върху смъртността и заболяемостта. Прави се подробен преглед на ключовите данни в подкрепа на всички препоръчвани общовъзприети видове лечение. За диагностичните препоръки типичната категория е ниво на доказателственост С, тъй като за мнозинството от диагностичните тестове липсват данни от рандомизирани контролирани изпитвания (RCTs) показващи, че те водят до понижаване на морбидността и/или смъртността. Дадени са практически препоръки относно употребата на важни болест-модифициращи лекарства и диуретици. Където е възможно, са споменати други съответни препоръки, консенсусни съобщения и становища с цел избягване на прекалено дълъг текст. Всички таблици трябва да се четат във връзка с придружаващия ги текст, а не изолирано от него.

Този текст е резултат от широко взаимодействие между работната група, рецензиращия екип и комитета за практически препоръки на ESC. Той представлява консенсус на мненията на всички експерти включени в разработката му. Едновременно с разработването на Препоръките на ESC при HF 2016, групата по написване на „2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure“ е разработила независимо новите си препоръки за фармакотерапия при сърдечна недостатъчност. Правейки независимо една от друга преглед на доказателствата двете работни групи са достигнали до едни и същи изводи и са съставили сходни, но не еднакви, указания. Предвид съпадението, съответните организации са публикували едновременно

менно съгласувани препоръки за употреба на новите видове лечение с цел свеждане до минимум на противоречията и подобряване на грижите за пациентите със HF.

## 3. Дефиниция, епидемиология и прогноза

### 3.1. Дефиниция за сърдечна недостатъчност

HF е клиничен синдром характеризиращ се с типични симптоми (като недостиг на въздух, отоци около глезените и лесна умора), които могат да бъдат придружени от признаци (като повишено югуларно венозно налягане, влажни хрипове и периферни отоци), причинени от структурни и/или функционални сърдечни нарушения, които водят до понижен сърдечен дебит и/или повишени втресърдечни налягания в покой или при физическо усилие.

Настоящото определение на HF се свежда до стадии, при които клиничните симптоми са очевидни. Преди изявата на клинична симптоматика, пациентите могат да се представят с безсимптомни структурни или функционални сърдечни нарушения [сistolна или диастолна левокамерна (LV) дисфункция], които са предвестници на HF. Разпознаването на тези прекурсори е важно, защото те са свързани с неблагоприятен клиничен изход, а започването на лечението в прекурсорната фаза може да намали смъртността при пациенти с безсимптомна систолна LV дисфункция<sup>4,5</sup> (за подробности вижте раздел 6).

Установяването на подлежащата сърдечна причина играе централна роля в диагностиката на HF. Тя обикновено е миокардна патология причиняваща систолна и/или диастолна камерна дисфункция. Болестите на клапите, перикарда, ендокарда, сърдечния ритъм и проводимост обаче могат също да причинят HF (а често е налице и повече от едно нарушение). Идентификацията на подлежащия сърдечен проблем има решаващо значение по терапевтични причини (напр. клапна корекция или протезиране при клапна болест, специфична фармакологична терапия при HF с понижена EF, намаляване на сърдечната честота при тахикардиомиопатия и т.н.).

### 3.2. Терминология

#### 3.2.1. Сърдечна недостатъчност със запазена, междинна и понижена изтласкваща фракция

Основната терминология използвана за описване на HF е историческа и се базира на измерване на LVEF. HF включва широк кръг от пациенти, от такива с нормална LVEF [за типични се приемат стойности  $\geq 50\%$ ; HF със запазена EF (HFpEF)] до такива с понижена LVEF [типични стойности  $< 40\%$ ; HF с понижена EF (HFrEF)] (Таблица 3.1). Пациенти с LVEF в диапазона 40–49% представляват „сива зона“, която тук сме назвали сърдечна недостатъчност с междинна HF (HFmrEF) (Таблица 3.1). Разграничаването на пациентите със HF въз основа на LVEF е важно, поради различните подлежащи етиологии, демографски особености, коморбидности и отговори към приложената терапия.<sup>6</sup> Повечето клинични изпитвания публикувани след 1990 г. набират пациенти въз основа на LVEF [обикновено измерена с ехокардиография, радионуклиден метод и сърдечен магнитен резонанс (CMR)], а намаляване на заболяемостта и смъртността с приложените терапии е доказано само при пациенти с HFrEF.

**Таблица 3.1: Дефиниция на сърдечна недостатъчност със запазена (HFpEF), междинна (HFmrEF) и понижена изтласкваща фракция (HFrfEF)**

Вид HF	HFrfEF	HFmrEF	HFpEF
КРИТЕРИИ	1	Симптоми ± признаци <sup>a</sup>	Симптоми ± признаци <sup>a</sup>
	2	LVEF <40%	LVEF 40–49%
	3	–	1. Повишени нива на натриуретични пептиди <sup>b</sup> ; 2. Поне един допълнителен критерий: а. съответна структурна сърдечна болест (LVH и/или LAE) б. диастолна дисфункция (за подробности, вижте точка 4.3.2)

BNP = B-тип натриуретичен пептид; HF = сърдечна недостатъчност; HFmrEF = сърдечна недостатъчност с междинна изтласкваща фракция; HFpEF = сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция; HFrfEF = сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция; LAE = левопредсърдна дилатация; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; LVH = левокамерна хипертрофия; NT-proBNP = N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид.

<sup>a</sup>Признаци може да липсват в ранните стадии на HF (особено при HFpEF) и при пациенти лекувани с диуретици.

<sup>b</sup>BNP >35 pg/ml и/или NT-proBNP >125 pg/mL.

Диагностиката на HFpEF е по-трудна от диагностиката на HFrfEF. Пациенти с HFpEF обикновено нямат дилатирана LV, но вместо това често имат повишена дебелина на LV стена и/или увеличени левопредсърдни (LA) размери като признак на повишени налягания на пълнене. При повечето от тях има допълнително „данни“ за нарушено LV пълнене или капацитет на засмукване, които се класифицират и като левокамерна дисфункция, която по принцип се приема като най-вероятна причина за HF при тези пациенти (оттук идва терминът „диастолна HF“). Повечето пациенти с HFrfEF (наричана преди „сistolна HF“) имат и диастолна дисфункция, а при пациенти със HFpEF са показани дискретни нарушения на систолната функция. Оттук идва предпочитанието към названието запазена или понижена LVEF спрямо запазена или понижена „сistolна функция“.

В предишни ръководства се признава съществуването на сива зона между HFrfEF и HFpEF.<sup>7</sup> Тези пациенти са с LVEF, която варира между 40 и 49%, а това е основание за създаването на термина HFmrEF. Идентификацията на HFmrEF като отделна група се очаква да стимулира проучвания на подлежащите характеристики, патофизиология и лечение при тази група пациенти. Пациентите със HFmrEF имат най-вероятно лека предимно систолна дисфункция, но и признаци на диастолна дисфункция (Таблица 3.1).

Пациенти без доловима LV миокардна болест могат да имат други сърдечно-съдови причини за HF (като пулмонална хипертония, клапна сърдечна болест и т.н.). Пациенти с не-сърдечно-съдова патология (напр. анемия, белодробна, бъбречна или чернодробна болест) могат да имат симптоми подобни или идентични на тези при HF и всяко от тези състояния може да усложни или обостри синдрома на HF.

### 3.2.2. Терминология свързана с развитието във времето на сърдечната недостатъчност

В тези препоръки терминът HF се използва за описване на симптоматен синдром степенуван съгласно функционалната класификация на New York Heart Association (NYHA) (вижте точка 3.2.3 и Уеб-таблица 3.2), макар че даден пациент може да стане безсимптомен при лечение. В тези препоръки пациент, който никога не е имал типични симптоми и/или признаци на HF, но е с понижена LVEF, се описва като случай на безсимптомна LV систолна дисфункция. За пациенти, които известен период от време са имали HF, се казва че имат „хронична HF“. Лекуван пациент със симптоми и признаци, които са останали като цяло

непроменени поне 1 месец, се счита за „стабилен“. Ако хроничната стабилна HF претърпи влошаване, пациентът може да бъде описан като „декомпенсиран“, а това може да настъпи внезапно или бавно, което често води до хоспитализация, която има значим прогностични последствия. Нововъзникнала („de novo“) HF може също да се появи остро, например в резултат на остър миокарден инфаркт (AMI), или по подостър (постепенен) начин, например при пациенти с дилатативна кардиомиопатия (DCM), които често имат симптоми в продължение на седмици или месеци преди диагнозата да стане ясна. Въпреки че симптомите и признаците на HF могат да затихнат, подлежащата сърдечна дисфункция може и да не изчезне, а пациентите остават с повишен риск от рецидивираща „декомпенсация“.

Понякога обаче пациентът може да има HF дължаща се на проблем, който претърпява пълно обратно развитие (напр. остър вирусен миокардит, такоцубо-кардиомиопатия или тахикардиомиопатия). Други пациенти, по-специално тези с „идиопатична“ DCM, могат също да покажат значително или дори пълно възстановяване на LV систолна функция със съвременна болест-модифицираща терапия [включително ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор (ACEI), бета-блокатор, минералкортикоид-рецепторен антагонист (MRA), ивабрадин и/или CRT]. „Конгестивна HF“ е термин, който се използва понякога и описва остра или хронична HF с данни за обемно обременяване. Много от тези термини могат да бъдат използвани обосновано в различни моменти при един и същ пациент, в зависимост от фазите на болестта.

### 3.2.3. Терминология свързана с тежестта на симптоматиката при сърдечна недостатъчност

Функционалната класификация на NYHA (Уеб-таблица 3.2) се използва за описване на тежестта на симптоматиката и непоносимостта към физически усилия. Тежестта на симптомите обаче се намира в слаба корелация с много от измерителите на LV функция; въпреки ясната връзка между тежестта на симптоматиката и преживяемостта, пациентите с леки симптоми могат все пак да бъдат с повишен риск от хоспитализация и смърт.<sup>8–10</sup>

Понякога терминът „напреднала HF“ се използва за характеризиране на пациенти с тежка симптоматика, рецидивираща декомпенсация и тежка сърдечна дисфункция.<sup>11</sup> Класификацията на ACCF/AHA (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association) описва стadiите на развитие на HF

въз основа на структурните промени и симптоматиката (Уеб-таблица 3.3).<sup>12</sup> Класификацията на Killip може да се използва за описание на тежестта на състоянието на пациента в остри условия след миокарден инфаркт (вижте точка 12).<sup>13</sup>

### 3.3. Епидемиология, етиология и естествена еволюция на сърдечната недостатъчност

Честотата на HF зависи от използваната дефиниция, но е приблизително 1–2% от възрастното население в развитите страни и се покачва до ≥10% сред лица на възраст >70 години.<sup>14–17</sup> Сред лицата на възраст >65 години, обръщащи се към пър-

вичната помощ с оплаквания от недостиг на въздух при усилие, един от шест е с неразпозната HF (главно HF<sub>rEF</sub>).<sup>18,19</sup> Доживотният риск от HF към 55-годишна възраст е 33% за мъже и 28% за жени.<sup>16</sup> Делът на пациентите със HF<sub>rEF</sub> варира между 22 и 73%, в зависимост от приложената дефиниция, клиничните условия (първична помощ, болничен кабинет, хоспитализация), възраст и пол на проучената популация, предшестваш миокарден инфаркт и годината на публикуване.<sup>17,18,20–30</sup>

Данните за тенденциите във времето при хоспитализирани пациенти подсказват, че честотата на HF вероятно намалява; в по-голяма степен при HF<sub>rEF</sub>, отколкото при HF<sub>rEF</sub>.<sup>31,32</sup> HF<sub>rEF</sub> и HF<sub>rEF</sub> изглежда имат различен епидемиологичен и етиологичен профил. В сравнение с HF<sub>rEF</sub>, пациентите със HF<sub>rEF</sub> са по-възрастни, по-често жени и по-често

**Таблица 3.4: Етиология на сърдечната недостатъчност**

БОЛЕСТИ ЗАСЯГАЩИ МИОКАРДА		
Ишемична болест на сърцето	Миокарден цикатрикс	
	Миокардно зашеметяване/хибернация	
	Епикардна коронарна артериална болест	
	Нарушена коронарна микроциркулация	
	Ендотелна дисфункция	
Токсично увреждане	Злоупотреба с ободряващи вещества	Алкохол, кокаин, амфетамин, анаболни стероиди.
	Тежки метали	Мед, желязо, олово, кобалт.
	Медикаменти	Цитостатици (напр. антрациклини), имуномодулиращи лекарства (напр. интерферон, моноклонални антитела, като трастузумаб, цетуксимаб), антидепресанти, антиаритмици, нестероидни противовъзпалителни средства, анестетици.
	Облъчване	
Имуно-медирано и възпалително увреждане	Свързано с инфекция	Бактерии, спирохети, гъбички, протозои, паразити (болест на Chagas), рикетсии, вируси (HIV/AIDS).
	Несвързано с инфекция	Лимфоцитен/гигантоклетъчен миокардит, аутоимунни болести (напр. болест на Graves ревматоиден артрит, съединително-тъканни болести, главно лупус еритематозус), свръхчувствителен и еозинофилен миокардит (Churg–Strauss).
Инфилтрация	Свързана с малигнена болест	Директни инфилтрации и метастази.
	Несвързана с малигнена болест	Амилоидоза, саркоидоза, хемокроматоза (желязо), болести на гликогеново натрупване (напр. болест на Pompe), болести на лизозомно натрупване (напр. болест на Fabry).
Метаболитни нарушения	Хормонални	Тиреоидни болести, паратиреоидни болести, акромегалия, дефицит на GH, хиперкортизолемия, болест на Conn, болест на Addison, диабет, метаболитен синдром, феохромоцитом, нарушения свързани с бременността и перипарталните периоди.
	Хранителни	дефицит на тиамин, L-карнитин, селен, желязо, фосфати, калций, комплексна малнутриция (напр. злокачествена болест, AIDS, анорекия нервоза), затлъстяване.
СЪСТОЯНИЯ С ПАТОЛОГИЧНО ОБРЕМЕНЯВАНЕ		
Хипертония		
Клапни и миокардни структурни дефекти	Придобити	Митрална, аортна, трикуспидална и пулмонална клапна болест
	Вродени	Дефекти на предсърдната и камерната преграда и други (за подробности вижте съответните експертни документи).
Перикардни и ендомиокардни болести	Перикардни	Констриктивен перикардит. Перикарден излив.
	Ендомиокардни	HES, EMF, ендокардна фиброеластоза
Високодебитни състояния		Тежка анемия, сепсис, тиреотоксикоза, болест на Paget, артериовенозна фистула, бременност.
Обемно обременяване		Бъбречна недостатъчност, ятрогенно обемно обременяване
АРИТМИИ		
Тахикардии		Предсърдни, камерни аритмии
Брадикардии		Дисфункция на синусовия възел, проводни нарушения.

ARVC = аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; DCM = дилатативна кардиомиопатия; EMF = ендомиокардна фиброза; GH = растежен хормон; HCM = хипертрофична кардиомиопатия; HES = хиперезозинофилен синдром; HIV/AIDS = човешки имунодефицитен вирус/синдром на придобита имунна недостатъчност; LV = левокамерна.

имат анамнеза за хипертония и предсърдно мъждене (AF), докато анамнезата за миокарден инфаркт е по-рядка.<sup>32,33</sup> Характеристиките на пациентите със HFmrEF са по средата между тези със HFrEF и тези със HFpEF,<sup>34</sup> но са необходими допълнителни проучвания за по-добро характеризирание на тази популация.

Етиологията на HF е разнообразна вътре в даден район и между различни райони на света. Поради значително припокриване на потенциалните категории, липса една единствена обединяваща система за класификация на причините за HF (Таблица 3.4). При много от пациентите се установяват няколко различни видове патология – сърдечно-съдова и не-сърдечно-съдова – които се конкурират като причина за HF. Идентификацията на тези разнообразни патологии трябва да бъде част от диагностичния алгоритъм, тъй като те могат да предложат специфични терапевтични възможности.

Много от пациентите със HF и исхемична болест на сърцето (IHD) имат анамнеза за миокарден инфаркт или реваскуларизация. Нормалната коронарна ангиограма обаче не изключва миокарден цикатрикс (напр. при изобразяване с CMR) или нарушена микроциркулация като алтернативна причина за IHD.

В клиничната практика ясното разграничаване между придобитите и наследствените кардиомиопатии остава предизвикателство. При повечето пациенти със сигурна диагноза HF рутинното генетично тестване няма потвърдително значение, но генетична консултация е препоръчителна при пациенти с хипертрофична кардиомиопатия (HCM), „идиопатична“ DCM или аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия (ARVC) (вижте точка 5.10.1), тъй като резултатите от тези тестове могат да имат клинично значение.

През последните 30 години напредъкът в лечението и практическото му приложение подобриха преживяемостта и намалиха честотата на хоспитализациите при пациенти със HFrEF, въпреки че клиничният изход често остава незадоволителен. Най-новите европейски данни (пилотно проучване ESC-HF) показват, че 12-месечната обща смъртност при хоспитализирани vs стабилни/амбулаторни пациенти със HF е 17% и съответно 7%, а 12-месечната честота на хоспитализация – 44% и съответно 32%.<sup>35</sup> При пациенти със HF (хоспитализирани и амбулаторни) повечето смъртни случаи се дължат на сърдечно-съдови причини, главно внезапна смърт и влошаване на HF. Общата смъртност е по принцип по-висока при пациенти със HFrE, отколкото със HFpEF.<sup>35,36</sup> Хоспитализациите често се дължат на не-сърдечно-съдови причини, особено при пациенти със HFrEF. Хоспитализацията за сърдечно-съдови причини не се е променила между 2000 и 2010 г., докато тази за не-сърдечно-съдови причини е нараснала.<sup>31</sup>

### 3.4. Прогноза

Оценката на прогнозата по отношение на заболяемост, инвалидизация и смъртност подпомага пациентите, семействата им и клиницистите да изберат подходящия вид лечение и момента на прилагането му (по-специално, решения за бърз преход към сложни терапевтични методи), както и планирането на здравни и социални услуги и ресурси.

При пациенти със HF са идентифицирани редица прогностични маркери за смърт и/или хоспитализация за HF (Уеб-таблица 3.5). Тяхната клинична приложимост обаче е ограничена и точната рискова стратификация при HF остава предизвикателство.

През последните десетилетия бяха разработени няколко многовариантни рискови скорове за различни популации пациенти със HF,<sup>36–41</sup> някои от които са достъпни като интерактивни онлайн приложения. Многовариантните рискови скорове могат да помогнат за прогнозиране на смъртта при пациенти със HF, но остават по-малко полезни за предсказване на бъдещи хоспитализации за HF.<sup>37,38</sup> Системен обзор изследващ 64 прогностични модела,<sup>37</sup> заедно с мета-анализ и мета-регресионно проучване на 117 прогностични модела,<sup>38</sup> разкриват малка точност на моделите за предсказване на смъртността, а моделите построени с цел предсказване на комбинирания показател включващ смърт или хоспитализация или само на хоспитализацията са показали дори още по-слаба разграничителна способност.

## 4. Диагностика

### 4.1. Симптоми и признаци

Симптомите често са неспецифични и и следователно не помагат за разграничаване между HF и други проблеми (Таблица 4.1).<sup>42–46</sup> Симптомите и признаците на HF поради задръжка на течности могат да бъдат преодоляни лесно с диуретична терапия. Признаци, като повишено югуларно венозно налягане и изместване на сърдечния върхов удар, са може би

**Таблица 4.1: Симптоми и признаци типични за сърдечна недостатъчност**

Симптоми	Признаци
Типични	По-специфични
<p>Недостиг на въздух</p> <p>Ортопнея</p> <p>Пристъпелен нощен задух</p> <p>Намалена поносимост към физически натоварвания</p> <p>Умора, изтощение, удължено време за възстановяване след натоварване</p> <p>Отоци около глезените</p>	<p>Повишено югуларно венозно налягане</p> <p>Хепато-югуларен рефлекс</p> <p>Трети сърдечен тон (галопен ритъм)</p> <p>Латерално изместен сърдечен върхов удар</p>
По-малко типични	По-малко специфични
<p>Нощна кашлица</p> <p>Свиркане</p> <p>Усещане за подутост</p> <p>Загуба на апетит</p> <p>Обърканост (особено при по-възрастни)</p> <p>Депресия</p> <p>Палпитации</p> <p>Виене на свят</p> <p>Синкоп</p> <p>Бендопнея (недостиг на въздух при навеждане)<sup>53</sup></p>	<p>Наддаване на телло (&gt;2 kg/седмица)</p> <p>Загуба на телло (при напреднала HF)</p> <p>Загуба на тъкан (кахексия)</p> <p>Сърдечен шум</p> <p>Периферни отоци (глезен, сакрум, скротум)</p> <p>Пулмонални крепитации</p> <p>Намалена подвижност и притъпление в белодробните основи (плеврален излив)</p> <p>Тахикардия</p> <p>Неравномерен пулс</p> <p>Тахипнея</p> <p>Дишане тип Cheyne Stokes</p> <p>Хепатомегалия</p> <p>Ацит</p> <p>Студени крайници</p> <p>Олигурия</p> <p>Намален диапазон на пулсово налягане</p>

HF = сърдечна недостатъчност.



по-специфични, но по-трудни за откриване и имат по-лоша възпроизводимост.<sup>18,46,47</sup> Симптомите и признаците могат да бъдат особено трудни за идентифициране и интерпретация при обезни индивиди, при напреднала възраст и при пациенти с хронична белодробна болест.<sup>48–50</sup> По-млади пациенти със HF често имат различна етиология, клинична картина и клиничен изход в сравнение с по-стари пациенти.<sup>51,52</sup>

Трябва винаги да се сменя подробна анамнеза. HF е необичайна при лица с липсваща специфична медицинска анамнеза (напр. потенциална причина за сърдечно увреждане), докато някои признаци, по-специално преживян миокарден инфаркт, рязко повишават вероятността за HF при пациент със съответни симптоми и признаци.<sup>42–45</sup>

При всяко посещение трябва да се прави оценка на симптоматиката и признаците за HF, като се обръща особено внимание към данни за конгестия. Симптомите и признаците са важни за проследяване на отговора на пациента към лечението и стабилността във времето. Персистирането на симптоматиката, въпреки проведеното лечение, обикновено показва нужда от допълнителна терапия, а влошаването на симптоматиката е сериозно развитие (поставящо пациента в повишен риск от неотложна хоспитализация и смърт) и изисква незабавно медицинско внимание.

## 4.2. Основни начални изследвания: натриуретични пептиди, електрокардиограма и ехокардиография

Плазмената концентрация на натриуретичните пептиди (NPs) може да се използва като начален диагностичен тест, особено в не остри условия, когато няма незабавен достъп до ехокардиография. Повишените NPs помагат за установяване на начална работна диагноза, като идентифицират тези които се нуждаят от допълнителни сърдечни изследвания; пациенти със стойности под долната граница за изключване на значима сърдечна дисфункция не се нуждаят от ехокардиография (вижте също точка 4.3 и раздел 12). Пациенти с нормални плазмени концентрации на NP най-вероятно нямат HF. Горната граница на нормата в не спешни случаи за B-тип натриуретичен пептид е 35 pg/mL, а за N-терминален про-BNP (NT-proBNP) е 125 pg/mL; в остри ситуации се използва по-високи стойности на горната граница [BNP <100 pg/mL, NT-proBNP <300 pg/mL и средно-регионален про-A-тип натриуретичен пептид (MR-proANP) <120 pmol/L]. Тези диагностични стойности са приложими в еднаква степен за HFrEF и HFpEF; но при HFrEF стойностите са общо взето по-ниски, отколкото при HFpEF.<sup>54,55</sup> При споменатите граници на изключване съответните негативни предсказващи стойности са много сходни и високи (0.94–0.98 и за не острите, и за острите случаи, но позитивните предсказващи стойности са по-ниски в не остри условия (0.44–0.57), а и в остри условия (0.66–0.67)).<sup>54,56–61</sup> Следователно, употребата на NPs се препоръчва за изключване на HF, но не и за потвърждаване на диагнозата.

Съществуват многобройни сърдечно-съдови и не-сърдечно-съдови причини за повишени NPs, които могат да понижат диагностичната им стойност при HF. Сред тях AF, възраст и бъбречна недостатъчност са най-важните фактори затрудняващи интерпретацията на изследването на NP.<sup>55</sup> От друга страна, стойностите на NP могат да бъдат непропорционално ниски при пациенти със затлъстяване.<sup>62</sup> (вижте също точка 12.2 и Таблица 12.3).

Абнормната електрокардиограма (ECG) повишава вероятността за диагноза HF, но е с ниска специфичност.<sup>18,46,63,64</sup> Някои промени в ECG дават информация за етиологията (напр. миокарден инфаркт), а находката в ECG би могла да даде насока за терапия (напр. антикоагулация при AF, пейсиране при брадикардия, CRT при разширен QRS комплекс) (вижте раздели 8 и 10). HF е малко вероятно при пациенти представящи се с напълно нормална ECG (чувствителност 89%).<sup>43</sup> По тази причина, рутинната употреба на ECG се препоръчва главно с цел изключване на HF.

Ехокардиографията е най-полезното широко достъпно изследване при пациенти със суспектна HF за определяне на диагнозата. Тя осигурява незабавна информация за обемите на кухините, камерната систолна и диастолна функция, дебелината на стената, клапната функция и пулмонална хипертония.<sup>65–74</sup> Тази информация е решаваща за определяне на диагнозата и правилното лечение (вижте точки 5.2–5.4 за подробности свързани с ехокардиографията).

Информацията получена чрез внимателна клинична оценка и гореспоменатите изследвания позволява начална работна диагноза и план за лечение при повечето пациенти. Други изследвания по принцип са необходими, само ако диагнозата остава несигурна (т.е., ако ехокардиографските образи са неоптимални или се подозира необичайна причина за HF) (за подробности вижте точки 5.5–5.10).

## 4.3. Алгоритъм за диагностика на сърдечната недостатъчност

### 4.3.1. Алгоритъм за диагностика на сърдечна недостатъчност в неспешни условия

Алгоритъм за диагностика на HF в не спешни условия е показан във *Фигура 4.1*. Диагностиката на HF в остри условия се обсъжда в раздел 12.

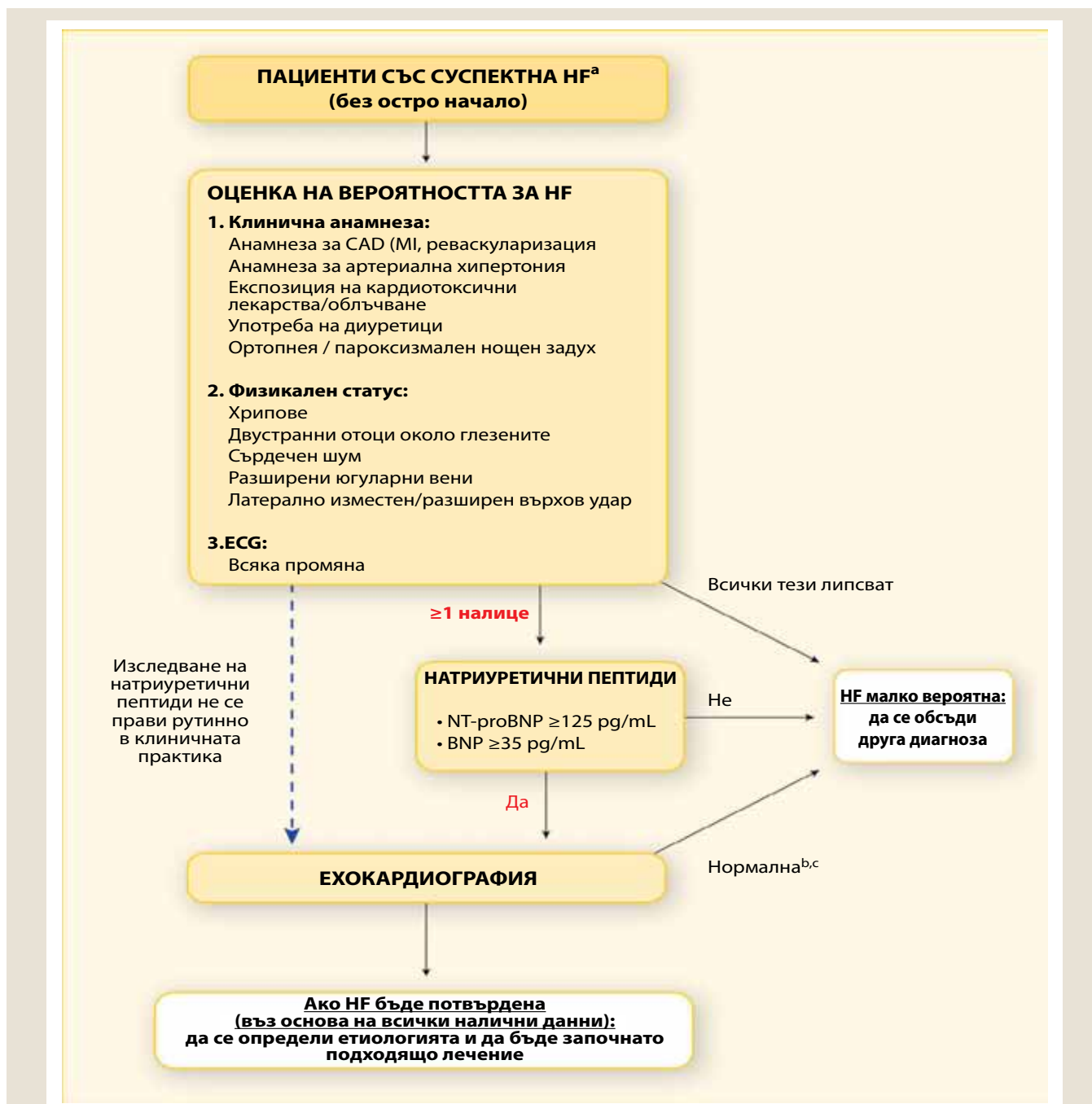
При пациенти обръщащи се за първи път към първичната помощ или към болнично звено за амбулаторни пациенти с неспешни симптоми или признаци (*Таблица 4.1*) вероятността за HF трябва да се прецени на първо място въз основа на миналата анамнеза на пациента [напр. коронарна артериална болест (CAD), артериална хипертония, употреба на диуретици], актуалната симптоматика (като ортопнея), физикалният статус (напр. двустранни отоци, повишено югуларно венозно налягане, изместване на сърдечния върхов удар) и ECG в покой. Ако всички елементи са нормални, HF е много малко вероятно и трябва да се имат предвид други диагнози. Ако поне един елемент е абнормен, трябва по възможност да се изследват плазмените NPs с цел установяване на показания за ехокардиография (ехокардиограма е показана, ако стойностите на NP са над изключващия праг или ако няма възможност за изследване на циркулиращите NPs).<sup>55–60,75–78</sup>

### 4.3.2. Диагностика на сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция

Диагностиката на HFpEF остава предизвикателство. LVEF е нормална, а признаците и симптомите на HF (*Таблица 4.1*) са често неспецифични и не разграничават достатъчно HF от други състояния.

Тази част обобщава практическите указания необходими за правилната диагностика на това клинично състояние в клиничната практика.

Диагнозата HFpEF, особено при типичния по-възрастен пациент с коморбидности и без явни признаци на централно обременяване с течности, е трудна, а утвърден златен стан-



**Фигура 4.11:** Алгоритъм за диагностика на сърдечна недостатъчност без остро начало

BNP = B-тип натриуретичен пептид; CAD = коронарна артериална болест; HF = сърдечна недостатъчност; MI = миокарден инфаркт; NT-proBNP = N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид.

<sup>a</sup> Оплакванията на пациента са типични за HF (вижте Таблица 4.1).

<sup>b</sup> Нормални камерни и предсърдни обеми и функция.

<sup>c</sup> Да се обсъдят други причини за повишени натриуретични пептиди (Таблица 12.3).

дарт липсва. За подобряване на специфичността на диагностиката на HFpEF, клиничната диагноза трябва да бъде подкрепена от обективни показатели за сърдечна дисфункция в покой или по време на товарване. Диагностика на HFpEF изисква покриване на следните критерии (вижте Таблица 3.1):

- Наличие на симптоми и/или признаци на HF (вижте Таблица 4.1)
- „Запазена“ EF (определена като LVEF  $\geq 50\%$  или  $40-49\%$  за HFmrEF);

- Повишени стойности на NPs (BNP  $>35$  pg/mL и/или NT-proBNP  $>125$  pg/mL);
- Обективни данни за други сърдечни функционални промени лежащи в основата на HF (за подробности вижте по-долу);
- В случай на несигурност, може да се направи стрес-тест или инвазивно измерване за повишено налягане на LV пълнене с цел потвърждаване на диагнозата (за подробности вижте по-долу).

Началната оценка се състои от клинична диагностика съответна на алгоритъма представен по-горе и оценка на LVEF с ехокардиография. Границата от 50% за диагноза HFpEF е условна; пациенти с LVEF между 40 и 49% често са били причислени към HFpEF в клинични изпитвания.<sup>79</sup> В тези препоръки обаче ние дефинираме HFpEF при LVEF  $\geq 50\%$  и причисляваме пациентите с LVEF между 40 и 49% към сивата зона, която се обозначава като HFmrEF. При пациенти с HFpEF, HFmrEF и HFpEF клиничните признаци и симптоми са сходни. Типичните демографски характеристики и коморбидности са дадени в *Уеб-таблица 4.2*. ECG в покой може да показва отклонения, като AF, LV хипертрофия и реполяризационни нарушения. Нормална ECG и/или плазмени концентрации на BNP  $< 35$  pg/mL и/или NT-proBNP  $< 125$  pg/mL правят диагнозата HFpEF, HFmrEF или HFpEF малко вероятна.

Следващата стъпка включва по-задълбочена диагностика в случай на начални данни за HFpEF/HFmrEF и се състои от обективизиране на структурни и/или функционални сърдечни нарушения, които са подлежаща причина за клиничната картина. Ключови структурни нарушения са индекс на левопредсърдния обем (LAVI)  $> 34$  mL/m<sup>2</sup> или индекс на левокамерната маса (LVMI)  $\geq 115$  g/m<sup>2</sup> при мъже и  $\geq 95$  g/m<sup>2</sup> при жени.<sup>65,67,72</sup> Ключови функционални промени са E/e'  $\geq 13$  и средна e' на септалната и латералната стена  $< 9$  cm/s.<sup>65,67,70,72,80-84</sup> Други (индиректни) ехокардиографски измервания са надлъжен стрейн или скорост на трикуспидалната регургитация (TRV).<sup>72,82</sup> Преглед на нормалните и патологичните стойности на ехокардиографските параметри свързани с диастолната функция са представени в *Уеб-таблица 4.3*. Не всички препоръчвани стойности са идентични на тези публикувани в предишните препоръки, поради включването на нови данни публикувани в скорошни доклади, по-специално от Cabarello *et al.*<sup>70</sup>

Диастолен стрес-тест може да бъде извършен с ехокардиография, чрез използване в типичните случаи на протокол за натоварване с велоергометър в полу-легнало положение, при който се прави оценка на LV (E/e') и наляганията в белодробната артерия (TRV), систолната дисфункция (надлъжен стрейн), промени в ударния обем и сърдечния дебит при натоварване.<sup>85,86</sup> Съществуват различни протоколи с динамично натоварване, но велоергометрията в полу-легнало положение с ехокардиография и субмаксималната работна проба се използват най-често.<sup>85</sup> Използва се нарастването на E/e' над диагностичната граница т.е.  $> 13$ ), но и други индиректни измерители на систолната и диастолната функция, като надлъжен стрейн или TRV. Алтернативно, може да се да се изследва инвазивната хемодинамика в покой с измерване на наляганията на пълнене [пулмо-капиларно вклинено налягане (PCWP)  $\geq 15$  mmHg или левокамерно теледиастолно налягане (LVEDP)  $\geq 16$  mmHg], след което и при натоварване, ако получените резултати са под тези граници, с измерване на промените в наляганията на пълнене, систолното налягане в белодробната артерия, ударния обем и сърдечния дебит.<sup>87</sup>

Диагнозата HFpEF при пациенти с AF е затруднена. Тъй като AF е свързано с по-високи стойности на NP, използването на NT-proBNP или BNP за диагностициране на HFpEF се нуждае най-вероятно от стратификация в зависимост от наличието на синусов ритъм (по-ниски граници) vs. AF (по-високи граници). LAVI се увеличава при AF, а функционалните параметри за диастолна дисфункция са по-слабо изяснени при AF и вероятно в този случай са валидни други гранични стойности. От друга страна, AF би могло да бъде признак на наличие на HFpEF, а пациентите с AF и HFpEF често имат сходни демографски характеристики. Допълнително, паци-

ентите със HFpEF и AF биха могли да бъдат с по-напреднала HF в сравнение с пациентите с HFpEF в синусов ритъм.

Пациентите със HFpEF са хетерогенна група с разнообразна подлежаща етиология и патофизиологични нарушения. На базата на суспекцията за специфични причини могат да бъдат проведени допълнителни изследвания (*Уеб-таблица 4.4*).<sup>71,88-94</sup> Те обаче се препоръчват, само ако резултатите биха могли да се отразят на предвижданите мерки.

## 5. Сърдечна образна диагностика и други диагностични изследвания

Сърдечната образна диагностика играе централна роля в диагностиката на HF и в насочването на лечението. От няколкото съществуващи образни методи, ехокардиографията е методът на избор при пациенти със суспектна HF, поради точност, достъпност (включително и преносима апаратура), безопасност и цена.<sup>68,69,72</sup> Ехокардиографията може да бъде допълнена от други методи, избрани в зависимост от способността им да дадат отговор на специфични клинични въпроси и като се държи сметка за противопоказанията и рисковете от конкретните изследвания.<sup>71,73</sup>

По принцип, образните изследвания трябва да се приложат, когато имат смислени клинични последствия. Надеждността на получените данни зависи до голяма степен от използвания образен метод, опита на оператора и в съответния център и качеството на получавания образ. Нормалните стойности са различни в зависимост от възрастта, пола и приложената методика.

### 5.1. Рентген на гръдния кош

Рентгенът на гръдния кош има ограничено значение в диагностичния процес при пациенти със суспектна HF. Той е вероятно полезен за идентификация на алтернативно белодробно обяснение на симптоматиката и признаците при пациента, напр. злокачествена белодробна болест и интерстициална белодробна болест, но понастоящем стандартното изследване е компютърна томография (СТ). За диагностициране на астма или хронична обструктивна белодробна болест (COPD) са необходими белодробни функционални проби със спирометрия. Рентгеновото изследване на гръдния кош може да покаже обаче белодробна венозна конгестия или едем при пациента със HF и е по-полезно в спешни ситуации, отколкото в неспешни условия.<sup>49,64</sup> Важно е да се отбележи, че е възможна значима LV дисфункция без кардиомегалия в рентгена на гръдния кош.<sup>49,64</sup>

### 5.2. Трансторакална ехокардиография

Ехокардиография е терминът, който се използва тук за всички сърдечни ултразвукови образни методи, включително двуизмерна/триизмерна ехокардиография, пулсов и непрекъснат Доплер, цветен Доплер, контрастна ехокардиография с тъканен Доплер (TDI) и изобразяване на деформацията (стрейн и степен на стрейна).

Трансторакалната ехокардиография (ТТЕ) е метод на избор за оценка на миокардната систолна и диастолна функция на лявата и дясната камера.

### 5.2.1. Оценка на левокамерната систолна функция

За измерване на LVEF се препоръчва модифицираното бипланово правило на Simpson. LV телесадиастолен обем (LVEDV) и LV телесистолен обем (LVESV) се получават в апикална четири- и три-кухинна проекция. Този метод разчита на прецизно определяне на ендокардните граници. В случай на лошо качество на образа, трябва да се използват контрастни средства за очертаване на ендокарда.<sup>72</sup> Измерването на нарушенията в кинетиката на сърдечната стена могат да бъдат особено важни при пациенти със суспекция за CAD или миокардит.

Методите на Teichholz и Quinones за изчисляване на LVEF от линейните размери, както и измерването на фракцията на съксяване не се препоръчват, тъй като те могат да доведат до неточности, особено при пациенти с регионална LV дисфункция и/или LV ремоделиране. Три-измерната ехокардиография с достатъчно качество подобрява изчисляването на LV обеми и LVEF, а има и по-голяма точност от стойностите получени с CMR.<sup>95</sup>

Доплеровите методи позволяват изчисление на хемодинамични параметри, като индекс на ударния обем и сърдечен дебит, въз основа на времевия интеграл на скоростта в областта на LV изходен тракт.

Напоследък, параметрите получени с тъканен Доплер (S-вълна) и методите за изобразяване на деформацията (стреин и степен на стреин) показваха репродуктивност и приложимост за клинични цели, особено за откриване на трудно доловими нарушения на систолната функция в предклиничен стадий; измерванията обаче варират в зависимост от предлаганата апаратура и версии на софтуера.<sup>74</sup>

### 5.2.2. Оценка на левокамерната диастолна функция

LV диастолна дисфункция се счита за подлежащото патофизиологично нарушение при пациенти със HF<sub>rEF</sub>, а може би и със HF<sub>m</sub>rEF, и по тази причина оценката ѝ играе важна роля в диагностиката. Въпреки че ехокардиографията е понастояещ единственият образен метод, който позволява диагностика на диастолната дисфункция, няма един единствен ехокардиографски показател, който самостоятелно да позволява прецизно поставяне на диагнозата LV диастолна дисфункция. По тази причина се препоръчва комплексно ехокардиографско изследване включващо всички необходими двуизмерни и доплерови данни (вижте точка 4.3.2).

### 5.2.3. Оценка на деснокамерната функция и пумоналното артериално налягане

Задължителен елемент на ехокардиографското изследване е оценката на деснокамерната (RV) структура и функция, включително RV и деснопредсърдни (RA) размери, оценка на RV систолна функция и пумоналното артериално налягане. Сред параметрите отразяващи RV систолна функция, следните мерки са от особена важност: движения на равнината на трикуспидалния пръстен в систола (TAPSE; патологични стойности на TAPSE <17 mm показват RV систолна дисфункция) и латерална систолна скорост на трикуспидалния пръстен ( $s'$ ) определена с тъканен Доплер ( $s'$  скорост <9.5 cm/s показва RV систолна дисфункция).<sup>72,96</sup> Сistolното налягане с белодробната артерия се получава с оптимална регистрация на максималния трикуспидален регургитационен джет и трикуспидалния систолен градиент, заедно с оценка на RA налягане въз основа на размера на долна празна вена (IVC) и нейния дихателен колапс.<sup>97</sup> RV размер трябва да се измери рутинно

с конвенционална двуизмерна ехокардиография през повече акустични прозорци, а докладът трябва да включва едновременно качествени и количествени параметри. В лаборатории с опит в три-измерната ехокардиография, когато познаването на RV обеми може да е клинично важно, се препоръчва три-измерна оценка на RV обеми.<sup>95</sup> Три-измерната speckle tracking ехокардиография може да бъде допълнителен метод за оценка на RV функция в специализирани центрове.<sup>98</sup>

## 5.3. Трансезофагеална ехокардиография

Трансезофагеалната ехокардиография (TOE) не е необходима за рутинна диагностична оценка на HF; тя може да бъде полезна обаче при някои клинични ситуации за пациенти с клапна болест, суспектна аортна дисекация, суспектен ендокардит или вродена сърдечна болест и за изключване на интракавитарни тромби при пациенти с AF нуждаещи се от кардиоверсия. Когато тежестта на митралната или аортната клапна болест оценена единствено с TTE не съответства на симптоматиката на пациента трябва да се направи изследване с TOE.

## 5.4. Стрес-ехокардиография

Работна или фармакологична стрес-ехокардиография може да се използва за оценка на индуцируема исхемия и/или миокарден виталитет<sup>99</sup> и в някои клинични ситуации при пациенти с клапна болест (напр. динамична митрална регургитация, аортна стеноза с нисък-кръвоток-нисък градиент).<sup>99,100</sup> Има и предположения, че стрес-ехокардиографията позволява откриване на диастолна дисфункция при физическо натоварване при пациенти с диспнея при усилие, запазена LVEF и несигурни диастолни параметри в покой.<sup>85,86</sup>

## 5.5. Сърдечен магнитен резонанс

CMR е признат златен стандарт за измерване на обеми, маса и EF на лявата и на дясната камера. Той е най-добрият алтернативен образен метод при пациенти с недиагностични ехокардиографски изследвания (особено за изобразяване на дясното сърце) и е метод на избор при пациенти със сложни вродени сърдечни болести.<sup>91,101,102</sup>

CMR е предпочитан образен метод за оценка на миокардната фиброза с помощта на късно гадолиниевото усиляване (late gadolinium enhancement, LGE) и T1 мепинг и може да бъде полезен за установяване на етиологията на HF.<sup>91,103</sup> CMR с LGE например позволява разграничаване между исхемичен и неизхемичен произход на HF, а миокардната фиброза/цикатрикс може да бъде визуализирана. Допълнително, CMR позволява да бъде направена характеристика на миокардната тъкан при миокардит, амилоидоза, саркоидоза, болест на Chagas, некомпактна кардиомиопатия при болест на Fabry и хемохроматоза.<sup>91,101,103,104</sup>

CMR може да се използва и за оценка на миокардната исхемия и виталитет при пациенти със HF и CAD (които се приемат за подходящи за коронарна реваскуларизация). Малкото данни получени в RCTs не са успели да докажат, че виталността оценена със CMR или други методи идентифицира пациенти, които имат полза от реваскуларизация.<sup>105-107</sup>

Клиничните ограничения свързани с CMR включват локална експертиза, по-трудна достъпност и по-висока цена в сравнение с ехокардиографията, несигурност относно безопасността при



пациенти с метални импланти (включително сърдечни апарати) и по-ненадеждни измервания при пациенти с тахиаритмии. Клаустрофобията е важно ограничение на CMR. Линейни съдържащи гадолиний контрастни вещества са противопоказани при лица със скорост на гломерулна филтрация (GFR) <30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, защото могат да провокират нефрогенна системна фиброза (това е може би по-малък проблем при по-новите циклични контрастни средства на гадолиниева основа).<sup>108</sup>

## 5.6. Еднофотонна емисионна компютърна томография и радионуклидна вентрикулография

Еднофотонната емисионна CT (SPECT) може да бъде полезна за оценка на исхемията и миокардния виталитет.<sup>109</sup> Фазовата (gated) SPECT може да даде информация и за камерните обеми и функция, но излага пациента на йонизираща радиация.

### Препоръки за сърдечна образна диагностика при пациенти със суспектна или потвърдена сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм. <sup>c</sup>
TTE се препоръчва за оценка на миокардната структура и функция при лица със суспектна HF с цел поставяне на диагноза HFrEF, HFmrEF или HFpEF.	I	C	
TTE се препоръчва за оценка на LVEF с цел идентификация на пациенти със HF, които са доказано подходящи за фармакологично и апаратно (ICD, CRT) лечение препоръчвано при HFrEF.	I	C	
TTE се препоръчва за оценка на клапна болест, деснокамерна функция и пулмонално артериално налягане при пациенти с вече поставена диагноза HFrEF, HFmrEF или HFpEF с цел идентификация на тези от тях, които са подходящи за корекция на клапна болест.	I	C	
TTE се препоръчва за оценка на миокардната структура и функция при лица, на които предстои да бъдат подложени на потенциално миокардиотоксично лечение (напр. химиотерапия).	I	C	
Други методи (включително тъканен Доплер за определяне на индекси за систолна скорост и деформация, т.е. стрейн и степен на стрейн) трябва да се имат предвид в протокола за TTE при лица с риск от развитие на HF с цел идентификация на миокардна дисфункция в предклиничен стадий.	IIa	C	
CMR се препоръчва за оценка на миокардната структура и функция (включително на дясното сърце) при лица с лош ехографски прозорец и пациенти със сложни вродени сърдечни болести (като се държи сметка за предупрежденията/противопоказанията за CMR).	I	C	
CMR с LGE трябва да се има предвид при пациенти с дилатативна кардиомиопатия с цел разграничаване между исхемично и неисхемично миокардно увреждане в случай на противоречиви клинични и други образни данни (като се държи сметка за предупрежденията/противопоказанията за CMR).	IIa	C	
CMR се препоръчва за характеризиране на миокардната тъкан в случай на суспекция за миокардит, амилоидоза, саркоидоза, болест на Chagas, некомпактна кардиомиопатия при болест на Fabry и хемохроматоза) (като се държи сметка за предупрежденията/противопоказанията за CMR).	I	C	
Неинвазивна образна стрес-диагностика (CMR, стрес-ехокардиография, SPECT, PET) може да се има предвид с цел оценка за миокардна исхемия и виталитет при пациенти с HF и CAD (разглеждани като подходящи за коронарна реваскуларизация) преди вземане на решение относно реваскуларизацията.	IIb	B	116 – 118
Инвазивна коронарна ангиография се препоръчва при пациенти със HF и ангина пекторис неподатлива на фармакологична терапия или симптомни камерни аритмии или прекъснат сърдечен арест (разглеждани като потенциално подходящи за коронарна реваскуларизация) с цел уточняване на диагнозата CAD и тежестта ѝ.	I	C	
Инвазивна коронарна ангиография трябва да се има предвид при пациенти със HF и умерена до висока предтестова вероятност за CAD и наличие на исхемия в неинвазивните стрес-тестове (разглеждани като потенциално подходящи за коронарна реваскуларизация) с цел уточняване на диагнозата CAD и тежестта ѝ.	IIa	C	
Сърдечна CT може да се има предвид при пациенти със HF и ниска до умерена предтестова вероятност за CAD или тези с противоречив неинвазивен стрес-тест с цел изключване на коронарна артериална стеноза.	IIb	C	
Повторна оценка на миокардната структура и функция с помощта на неинвазивна образна диагностика се препоръчва: <ul style="list-style-type: none"> <li>- при пациенти с влошаващи се симптоми на HF (включително епизоди на остра HF) или преживяващи друго значително сърдечно-съдово събитие;</li> <li>- при пациенти със HF, които са получавали доказано полезна фармакотерапия в максимално поносими дози, преди вземането на решение за имплантация на апарат (ICD, CRT);</li> <li>- при пациенти подложени на терапии, които могат да увредят миокарда (напр. химиотерапия) (серийна оценка).</li> </ul>	I	C	

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

CAD = коронарна артериална болест; CMR = сърдечен магнитен резонанс; CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; CT = компютърна томография; HF = сърдечна недостатъчност; HFrEF = сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция; HFmrEF = сърдечна недостатъчност с междинна изтласкваща фракция; HFpEF = сърдечна недостатъчност с междинна изтласкваща фракция; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; LGE = късно гадолиниево контрастиране; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; PET = позитрон-емисионна томография; SPECT = еднофотонна емисионна компютърна томография; TTE = трансторакална ехокардиография.

Сцинтиграфията с 3,3-дифосфоно-1,2-пропанодикарбоксилна киселина (DPD) може да бъде полезна за откриване на транстиретинова сърдечна амилоидоза.<sup>110</sup>

## 5.7. Позитрон-емисионна томография

Позитрон-емисионната томография (PET) (самостоятелно или в комбинация с CT) може да се използва за оценка за исхемия и виталитет, но за добив на тракери на кръвотока (N-13 амоняк или O-15 вода) е необходима локална наличност на циклотрон.<sup>92,111</sup> Рубидий е алтернативен тракер за установяване на исхемия с PET, който може да се произведе

на място на сравнително ниска цена. Основните ограничения са труден достъп, облъчване и висока цена.

## 5.8. Коронарна ангиография

Показанията за коронарна ангиография при пациенти със HF съответстват на указанията в други съответстващи препоръки на ESC.<sup>112-114</sup> Коронарна ангиография се препоръчва при пациенти със HF, които страдат от ангина пекторис рефрактерна на медикаментозна терапия,<sup>115</sup> при условие че пациентът е в други отношения подходящ за коронарна реваскуларизация. Коронарна ангиография се препоръчва и при пациенти с анамнеза за симптомна камерна аритмия или

### Препоръки за сърдечна образна диагностика при пациенти със suspectна или потвърдена сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм. <sup>c</sup>
Следните диагностични изследвания се препоръчват/трябва да се имат предвид при началната оценка на пациента с новодиагностицирана HF с цел преценка дали е подходящ за конкретни видове терапия, за откриване на обратими/лечими причини за HF и коморбидности влияещи на HF: - хемоглобин и WBC - натрий, калий, урея, креатинин (с изчисляване на GFR) - чернодробни функционални тестове (билирубин, AST, ALT, GGTP) - глюкоза, HbA1c - липиден профил - TSH - феритин, TSAT = TIBC - натриуретични пептиди	I	C	
Допълнителни диагностични изследвания целящи идентификация на други видове етиология на HF и коморбидности трябва да се имат предвид при отделни пациенти със HF, когато има клинична suspectия за специфична патология (вижте Таблица 3.4 относно етиологиите на HF).	IIa	C	
12-канална ECG се препоръчва при всички пациенти със HF с цел определяне на сърдечния ритъм, сърдечната честота, морфологията и продължителността на QRS и за откриване на други значими промени. Тази информация е необходима за планиране и контролиране на лечението.	I	C	
Работна проба при пациенти с HF: - препоръчва се като част от преценката за сърдечна трансплантация и/или механична циркулаторна поддръжка (кардио-пулмонална работна проба); - трябва да се има предвид за оптимизиране на препоръките за физически тренировки (предпочита се кардио-пулмонална работна проба); - трябва да се има предвид за идентификация на причините за неизяснена диспнея (кардио-пулмонална работна проба) - може да се има предвид за откриване на обратима миокардна исхемия.	I IIa IIa IIb	C C C C	119, 120
Рентген на гръдния кош се препоръчва при пациенти със HF за откриване/изключване на алтернативни белодробни или други болести, които могат да допринасят за диспнеята. Може да идентифицира и белодробна конгестия/едем и е по-полезен при пациенти със suspectна HF в остри условия.	I	C	
Дясна сърдечна катетеризация с катетър в белодробната артерия: - се препоръчва при пациенти с тежка HF подложени на оценка за сърдечна трансплантация или механична циркулаторна поддръжка; - трябва да се има предвид при пациенти с ехокардиографски данни за вероятна пулмонална хипертония с цел потвърждаване на пулмонална хипертония и обратимостта ѝ преди корекция на клапна/структурна сърдечна болест; - може да се има предвид за цел оптимизиране на терапията при пациенти със HF, които остават с тежка симптоматика въпреки началната стандартна терапия и чийто хемодинамичен статус е неясен.	I IIa IIb	C C C	
ЕМВ трябва да се има предвид при пациенти с бързо прогресираща HF въпреки стандартната терапия, когато съществува вероятност за специфична диагноза, която може да бъде потвърдена само с материал от миокарда, при условие че съществува ефективна специфична терапия.	IIa	C	93
Ултразвуково изследване на гръдния кош може да се има предвид с цел потвърждаване на пулмонална конгестия и плеврален излив при пациенти с остра HF.	IIb	C	121
Ултразвуково измерване на диаметъра на долна празна вена може да се има предвид за оценка на велемичния статус при пациенти със HF.	IIb	C	

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

ALT = аланин аминотрансфераза; AST = аспартат аминотрансфераза; BNP = B-тип натриуретичен пептид; ECG = електрокардиограма; eGFR = изчислена (скорост на) гломерулна филтрация; EMB = ендомиокардна биопсия; GFR = (скорост на) гломерулна филтрация; GGTP = гама-глутамил транс-пептидаза; HbA1c = гликиран хемоглобин; HF = сърдечна недостатъчност; HFREF = сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция; QRS = Q, R, и S зъбец (комбинация от трите графични отклонения); TIBC = общ желязо-свързващ капацитет; TSAT = трансферитинова сатурация; TSH = тиреоид-стимулиращ хормон; WBC = бели кръвни клетки.

прекъснат сърдечен арест. Коронарна ангиография трябва да се има предвид при пациенти със HF и умерена до висока предтестова вероятност за CAD и наличие на исхемия при неинвазивен стрес-тест с цел определяне на исхемичната етиология и тежестта на CAD.

## 5.9. Сърдечна компютърна томография

Основното предназначение на сърдечната СТ при пациенти със HF е неинвазивна визуализация на коронарната анатомия при пациенти със HF със слабо умерена предтестова вероятност за CAD или тези с противоречив неинвазивен стрес-тест с цел изключване на диагнозата CAD при липса на относителни противопоказания. Изследването е необходимо обаче, само ако резултатите от него биха повлияли на терапевтичното решение. Най-важните клинични индикации за приложимостта на даден образен метод при пациенти със suspectна или потвърдена HF са показани в таблицата включена в препоръките.

## 5.10. Други диагностични методи

Подробната оценка при пациенти със HF включва освен медицинска анамнеза и физикален преглед, както и подходящи образни методи, набор от допълнителни диагностични тестове, напр. лабораторни параметри, ECG, рентген на гръдния кош, работна проба, инвазивни хемодинамични оценки и ендомиокардна биопсия. Основните типични показания са обобщени в таблицата с препоръки за диагностични изследвания при пациенти със HF. Въпреки широкото проучване на биомаркери при HF (напр. ST2, галектин 3, копептин, адренормедулин), липсват окончателни доказателства, които да ги правят препоръчителни за клиничната практика.

### 5.10.1. Генетично тестване при сърдечна недостатъчност

Молекулен генетичен анализ при пациенти с кардиомиопатии се препоръчва, когато преобладаването на доловими мутации е достатъчно високо и последователно, че да оправдае рутинният насочен генетичен скрининг. Препоръките за генетично тестване при пациенти със HF се базират на становището на работната група по миокардни и перикардни заболявания към ESC.<sup>94</sup> При повечето пациенти със сигурна клинична диагноза HF рутинното генетично тестване няма потвърдителна роля за установяване на диагнозата. Генетична консултация се препоръчва при пациенти с HCM, идиопатична DCM и ARVC. Рестриктивната кардиомиопатия и изолираните некомпактни кардиомиопатии са с вероятен генетичен произход и също трябва да се имат предвид за генетично тестване.

HCM се уследява най-често като автозомно-доминантна болест с различна експресия и възрастово-обусловена пенетрантност. Понастоящем са идентифицирани над 20 гена и 1400 мутации, повечето от които са локализиращи в саркомерните гени кодиращи тежковерижния сърдечен  $\beta$ -миозин (MYH7) и сърдечния миозин-свързващ протеин C (MYBPC3).<sup>88,123</sup>

DCM е идиопатична в 50% от случаите, към една трета от които са наследствени. Вече са идентифицирани повече от 50 гена, които са свързани с DCM. Много гени са свързани с клетъчния скелет. Най-честите са титин (TTN), ламин (LMNA) и десмин (DES).<sup>88,123</sup>

ARVC е наследствена в повечето случаи и се причинява от гenni мутации, които кодират елементи на десмозوماتа. Десмозомните гenni мутации обясняват 50% от случаите, а понастоящем с болестта се свързват 10 вида гени.<sup>124</sup>

Консултацията трябва да се направи от лице с достатъчно познания относно специфичните психологически, социални и медицински значения на дадена диагноза. Определянето на генотипа е важно, тъй като някои форми [напр. мутации в LMNA и фосфоламбан (PLN)] се свързват с по-лоша прогноза. ДНК (DNA) анализът би могъл да спомогне за поставяне на диагнозата при редки форми, като митохондриалните кардиомиопатии. Скринингът на роднини по първа линия с цел ранно откриване се препоръчва от ранното юношество нататък, въпреки че може да се обсъди и по-ранен скрининг, в зависимост от възрастта на начало на болестта при други членове на семейството.

Напоследък беше предложена класификацията MOGE(S) на наследствените кардиомиопатии, която включва морфо-функционален фенотип (M), органно участие (O), модел на генетично унаследяване (G), етиологични аномалии (E), включително генетичен дефект или подлежащ/а болест/субстрат, и функционален статус (S) на болестта.<sup>125</sup>

## 6. Забавяне или превенция на развитието на изявена сърдечна недостатъчност или превенция на смърт преди начало на симптоматика

Има значително количество данни, че началото на HF може да се отложи или предотврати чрез намеси целящи модифициране на рисковите фактори за HF или лечение на LV систолна дисфункция (вижте таблицата с препоръките). Много изпитвания показват, че контролът на хипертонията забавя началото на HF, а някои от тях показват и че удължава живота.<sup>126–129</sup> Различни антихипертензивни лекарства [диуретици, ACEIs, ангиотензин-рецепторни блокери (ARBs), бета-блокери] са доказано ефективни, особено при по-възрастни хора, както при пациенти с или без миокарден инфаркт.<sup>126–128</sup> Едновременно с продължаващата дискусия върху оптималните таргетни стойности на кръвното налягане при хипертоници без диабет, скоростното проучване SPRINT успя да демонстрира, че лекуването на хипертонията до пониска прицелна стойност [систолично кръвно налягане (SBP) <120 mmHg vs. <140 mmHg] при по-възрастни хипертоници ( $\geq 75$  години) или по-високорискови хипертоници понижава риска от сърдечно-съдова болест, смърт и хоспитализация за HF.<sup>129</sup>

Напоследък беше показано, че емпаглифозин (инхибитор на натрий-глюкоза ко-транспортър 2) подобрява клиничния изход (включително намаляване на смъртността и хоспитализациите за HF) при пациенти с диабет тип 2.<sup>130</sup> За други хипогликемични средства не е доказано убедително, че намаляват риска от сърдечно-съдови усложнения, а и може би повишават риска от HF. Интензификацията на хипогликемичната терапия с цел понижаване на гликирания хемоглобин (HbA1C) със средства различни от емпаглифозин не намалява риска от развитие на HF (за подробности вижте точка 11.6 относно диабета).

Въпреки че за отказа от тютюнопушене не е доказано, че намалява риска от развитие на HF, епидемиологичната връзка с равитието на сърдечно-съдова болест<sup>131</sup> подсказва, че такъв съвет, ако се спазва, ще бъде полезен.

Зависимостта между приема на алкохол и риска от развитие на de novo HF показва U-форма, а най-нисък е рискът при умерена консумация на алкохол (до 7 питиета/седмица).<sup>132–134</sup> По-големият прием на алкохол може да провокира развитие на токсична кардиомиопатия, а когато е налице такава се препоръчва пълно аcoholно въздържание.

Има съобщения за обратна зависимост между физическата активност и риска от HF. Скорошен мета-анализ установи, че количества физическа активност по-високи от указаните в препоръките минимални нива би са необходими за по-съществено намаление на риска от HF.<sup>135</sup>

Беше показано, че сред лица на възраст  $\geq 40$  години със сърдечно-съдови рискови фактори или сърдечно-съдова болест (но не и с безсимптомна LV дисфункция или манифестна HF), съобразените с BNP колаборативни грижи между лекаря от първичната помощ и специализирания сърдечно-съдов център могат да намалят честотата на комбинирания показател LV систолна дисфункция и манифестна HF.<sup>136</sup>

Статините намаляват честотата на сърдечно-съдовите събития и смъртността; има и логични данни, че те предотвратяват или забавят появата на HF.<sup>137–140</sup> Нито аспирин или други антитромбоцитни средства, нито реваскуларизацията не са довели до намаляване на риска от развитие на HF или смъртността при пациенти със стабилна CAD.

Затлъстяването също е рисков фактор за HF,<sup>141</sup> но отражението на лечението на затлъстяването върху развитието на HF е неизвестно.

При пациенти с CAD без LV систолна дисфункция или HF, ACEIs предотвратяват или забавят началото на HF и намаляват сърдечно-съдовата и общата смъртност, макар че ползата може да е малка в съвременни условия, особено при пациенти получаващи аспирин.<sup>142</sup> Постепенното увеличаване на дозите на антагонистите на ренин-ангиотензиновата система и бета-блокери до максималните толерирани дозировки може да подобри клиничния изход, включително HF, при пациенти с повишени плазмени концентрации на NPs.<sup>136,143</sup>

Първичната перкутанна коронарна интервенция (PCI) в най-ранната фаза на миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI) с цел ограничаване на размерите на инфаркта намалява риска от развитие на значителна редукция на LVEF и последващо развитие на HF<sub>rEF</sub>.<sup>112</sup> Започването на ACEI, бета-блокери и MRA веднага след миокарден инфаркт, особено когато е съпроводен от LV систолна дисфункция, намалява честотата на хоспитализацията за HF и смъртността,<sup>144–148</sup> както правят статините.<sup>137–139</sup>

При безсимптомни пациенти с хронично понижена LVEF, независимо от етиологията ѝ, ACEI може да намали риска от налагаща хоспитализация HF.<sup>5,144,145</sup> Такъв ефект все още не е демонстриран за бета-блокери или MRAs.

При пациенти с безсимптомна LV систолна дисфункция (LVEF  $< 30\%$ ) с исхемичен произход и след изминаване на  $\geq 40$  дни от AMI, се препоръчва кардиовертер-дефибрилатор (ICD) с цел удължаване на живота.<sup>149</sup>

### Препоръки за превенция или забавяне на развитието на изявена сърдечна недостатъчност или превенция на смърт преди начало на симптоматика

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм. <sup>c</sup>
Лечение на хипертонията се препоръчва с цел превенция или забавяне на началото на HF и удължаване на живота.	I	A	126, 129, 150, 151
Лечение със статини се препоръчва при пациенти с CAD или висок риск от CAD, независимо дали имат или нямат LV систолна дисфункция, с цел превенция или забавяне на началото на HF и удължаване на живота.	I	A	137–140, 152
Съвети и терапевтични мерки за спиране на тютюнопушенето и намаляване на консумацията на алкохол се препоръчват при пушачи или лица консумиращи прекомерно количество алкохол с цел превенция или забавяне на началото на HF.	I	C	131–134
Лечение на други рискови фактори за HF (напр. затлъстяване, дисгликемия) трябва да се има предвид с цел превенция или забавяне на началото на HF.	IIa	C	130, 141, 153–155
Емпаглифлозин трябва да се има предвид при пациенти със захарен диабет тип 2 с цел превенция или забавяне на началото на HF и удължаване на живота.	IIa	B	130
ACE-I се препоръчва при пациенти с безсимптомна LV систолна дисфункция и анамнеза за миокарден инфаркт с цел превенция или забавяне на началото на HF или удължаване на живота.	I	A	5, 144, 145
ACE-I се препоръчва при пациенти с безсимптомна LV систолна дисфункция без анамнеза за миокарден инфаркт с цел превенция или забавяне на началото на HF или удължаване на живота.	I	B	5
ACE-I трябва да се има предвид при пациенти със стабилна CAD, дори когато нямат LV систолна дисфункция, с цел превенция или забавяне на началото на HF.	IIa	A	142
Бета-блокери се препоръчват при пациенти с безсимптомна LV систолна дисфункция и анамнеза за миокарден инфаркт с цел превенция или забавяне на началото на HF или удължаване на живота.	I	B	146
ICD се препоръчва при пациенти с: a. безсимптомна LV систолна дисфункция (LVEF $\leq 30\%$ ) с исхемична генеза, най-малко 40 дни след остър миокарден инфаркт, b. безсимптомна неисхемична дилатативна кардиомиопатия (LVEF $\leq 30\%$ ) получаващи OMT с цел превенция на внезапна смърт и удължаване на живота.	I	B	149, 156–158

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

ACEI = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; CAD = коронарна артериална болест; HF = сърдечна недостатъчност; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; LV = левокамерна; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; OMT = оптимална медикаментозна терапия.



## 7. Фармакологично лечение при сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция

### 7.1. Цели на лечението при сърдечна недостатъчност

Целите на лечението при пациенти със HF са подобряване на клиничния статус, функционалния капацитет и качеството на живота, превенция на хоспитализациите и намаляване на смъртността. Фактът, че няколко лекарства за HF са показали неблагоприятни ефекти върху дългосрочния изход, въпреки демонстрацията на благоприятни ефекти върху краткосрочните сурогатни показатели, е накарал регулаторните органи и клиничните практически ръководства да търсят данни за смъртност/заболяемост, преди да одобряват/препоръчат конкретни терапевтични намеси при HF. Сега се приема обаче, че превенцията на хоспитализациите за HF и подобряването на функционалния капацитет са важни ползи, които трябва да се имат предвид, когато се изключи нарастване на показателя смъртност.<sup>159–161</sup>

Фигура 7.1 показва терапевтичната стратегия за употреба на лекарства (и апарати) при пациенти със HFrEF. Препоръките за всички видове лечение са обобщени по-долу.

Беше доказано, че някои невро-хормонални антагонисти (ACEIs, MRAs и бета-блокери) подобряват преживяемостта при пациенти със HFrEF и те се препоръчват за лечение на всеки пациент със HFrEF, ако няма противопоказания или непоносимост. Напоследък беше доказано, че едно ново съединение (LCZ696), което комбинира поравно две съставки – ARB (валсартан) и неприлизин (NEP) инхибитор (сакубитрил), превъзхожда ACEI (еналаприл) по отношение на намаляването на риска от смърт и хоспитализация за HF в едно изпитване със строги критерии за включване/изключване.<sup>162</sup> По тази причина, при амбулаторни пациенти със HFrEF, които остават симптомни въпреки оптималната терапия и които отговарят на критериите на това изпитване се препоръчва подмяна на ACEIs със сакубитрил/валсартан. Доказателствата, че ARBs намаляват смъртността при пациенти със HFrEF, не показват постоянство, поради което тяхната употреба трябва да бъде ограничена до пациенти, които не понасят ACEI или такива, които приемат ACEI, но не са способни да толерират MRA. Ивабрадин намалява повишената сърдечна честота, която се среща често при HFrEF, а е доказано и че подобрява клиничния изход, поради което трябва да се има предвид в подходящи случаи.

Горепосочените медикаменти трябва да се съчетават с диуретици при пациенти със симптоми и/или признаци на конгестия. Употребата на диуретици трябва да бъде модифицирана в съответствие с клиничния статус на пациента.

Ключовите данни в подкрепа на препоръките дадени в този раздел са дадени в *Уеб-таблица 7.1*. Препоръчаните дозировки на тези болест-модифициращи лекарства са дадени в *Таблица 7.2*. Препоръките дадени в точки 7.5 и 7.6 показват лекарствата, които трябва да се избягват или използват с повишено внимание при пациенти със HFrEF.

## 7.2. Видове лечение препоръчвано при всички пациенти със симптомна сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция

### 7.2.1. Ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитори

За ACEIs е доказано, че намаляват смъртността и заболяемостта при пациенти със HFrEF<sup>2,5,163–165</sup> и се препоръчват при всички симптомни пациенти, ако няма противопоказания или непоносимост. Дозата на ACEIs трябва да бъде повишена контролирано до максималната толерирана доза с цел постигане на достатъчна инхибиция на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS). Има доказателства, че в клиничната практика мнозинството от пациентите получават субоптимални дози ACEI.<sup>166</sup> ACEIs се препоръчват и при пациенти с безсимптомна LV систолна дисфункция с цел намаляване на риска от развитие на HF, хоспитализация за HF и смърт. (вижте раздел 6).

Практически насоки как да се използват ACE инхибиторите са дадени в *Уеб-таблица 7.4*.

### 7.2.2. Бета-блокери

Бета-блокерите намаляват смъртността и морбидността при симптомни пациенти със HFrEF, независимо от лечението с ACEI, а в повечето случаи и с диуретик,<sup>167,168,170,172,173</sup> но не са изпробвани при пациенти с конгестия или декомпенсация. Съществува консенсус, че бета-блокерите и ACEIs се допълват взаимно и могат да бъдат започнати едновременно веднага след поставяне на диагнозата HFrEF. Няма доказателства фаворизиращи започване на лечение с бета-блокери преди стартиране на ACEI.<sup>176</sup> Бета-блокери трябва да бъдат включени при клинично стабилни пациенти в ниска доза и постепенно да бъдат увеличени до мак-

### Фармакологично лечение показано при пациенти със симптоми (NYHA клас II-IV) на сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
ACE-Iд се препоръчва в допълнение към бета-блокери при симптомни пациенти с HFrEF с цел намаляване на риска от хоспитализация за HF и смърт.	I	A	2, 163–165
Бета-блокери се препоръчват в допълнение към ACE-Iд при пациенти със стабилна симптомна HFrEF с цел намаляване на риска от хоспитализация за HF и смърт.	I	A	167–173
MRA се препоръчва при пациенти със HFrEF, които остават симптомни въпреки лечението с ACE-Iд и бета-блокери, с цел намаляване на риска от хоспитализация за HF и смърт.	I	A	174, 175

<sup>a</sup> Клас на препоръките.

<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup> Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

ACEI = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; HF = сърдечна недостатъчност; HFrEF = сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция; MRA = минералкортикоид-рецепторен антагонист; NYHA = New York Heart Association.

сималната толерирана доза. При пациенти хоспитализирани за остра HF (АНФ) бета-блокери трябва да бъдат започнати внимателно в болницата след стабилизиране на пациента.

Мета-анализ на индивидуалните данни на пациента от всички големи бета-блокери изпитвания при HFrEF е показал липса на полза по отношение на хоспитализациите и смъртността в подгрупата пациенти със HFrEF, които са в AF.<sup>177</sup> Поради фактът обаче, че става дума за ретроспективен подгрупов анализ и тъй като бета-блокери не са увеличили риска, комитетът по препоръки взе решение да не дава отделни указания в зависимост от сърдечния ритъм. Бета-бокери трябва да се имат предвид с цел контрол на честотата при пациенти със HFrEF и AF, особено при тези с висока сърдечна честота (вижте точка 10.1 за подробности).

Бета-блокери се препоръчват при пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт и безсимптомна LV систолна дисфункция с цел намаляване на риска от смърт (вижте раздел б).

**Таблица 7.2: Лекарствени дози в ключови рандомизирани изпитвания доказано повлияли болестта при сърдечната недостатъчност с понижена изтласкваща фракция (или след миокарден инфаркт)**

	Начална доза (mg)	Таргетна доза (mg)
<b>ACE-I</b>		
Каптоприл <sup>a</sup>	6.25 t.i.d.	50 t.i.d.
Еналаприл	2.5 b.i.d.	10–20 b.i.d.
Лизиноприл <sup>b</sup>	2.5–5.0 o.d.	20–35 o.d.
Рамиприл	2.5 o.d.	10 o.d.
Трандолаприл <sup>a</sup>	0.5 o.d.	4 o.d.
<b>Бета-блокери</b>		
Бизопролол	1.25 o.d.	10 o.d.
Карведилол	3.125 b.i.d.	25 b.i.d. <sup>d</sup>
Метопролол сукцинат (CR/XL)	12.5–25 o.d.	200 o.d.
Небивололс	1.25 o.d.	10 o.d.
<b>ARBs</b>		
Кандесартан	4–8 o.d.	32 o.d.
Валсартан	40 b.i.d.	160 b.i.d.
Лосартан <sup>b,c</sup>	50 o.d.	150 o.d.
<b>MRA</b>		
Еплеренон	25 o.d.	50 o.d.
Спиринолактон	25 o.d.	50 o.d.
<b>ARNI</b>		
Сакубитрил/валсартан	49/51 b.i.d.	97/103 b.i.d.
<b>I<sub>f</sub>-канални блокери</b>		
Ивабрадин	5 b.i.d.	7.5 b.i.d.

<sup>a</sup>Обозначава ACE-I, за който таргетната доза е взета от изпитвания след миокарден инфаркт.

<sup>b</sup>Обозначава лекарства, при които е показано, че по-висока доза намалява морбидността/смъртността в сравнение с по-ниска доза от същото лекарство, но няма голямо рандомизирано плацебо-контролирано изпитване и оптималната доза не е окончателно уточнена.

<sup>c</sup>Обозначава лечение, за което не е показано че намалява сърдечно-съдовата или общата смъртност при пациенти със сърдечна недостатъчност (или е показано, че не е по-малостойно от лечение, с което се постига такъв ефект).

<sup>d</sup>Максимална доза 50 mg два пъти дневно може да се приложи при пациенти с телесно тегло над 85 kg.

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин-рецепторен блокери; ARNI = ангиотензин-рецепторен неприлизинов инхибитор; b.i.d. = bis in die (два пъти дневно); MRA = минералкортикоид-рецепторен антагонист; o.d. = omne in die (веднъж дневно); t.i.d. = ter in die (три пъти дневно).

Практически насоки за използване на бета-блокери са дадени в Уеб-таблица 7.5.

### 7.2.3. Минералкортикоид/алдостерон-рецепторни антагонисти

MRA (спиринолактон и еплеренон) блокират рецепторите, които свързват алдостерон и, с различни степени на афинитет, други рецептори на стероидни хормони (напр. кортикостероиди, андрогени). Спиринолактон или еплеренон се препоръчват при всички симптомни пациенти (въпреки лечението с ACEI и бета-блокери) със HFrEF и LVEF ≤35% с цел намаляване на смъртността и хоспитализацията за HF.<sup>174,175</sup>

Повишено внимание е необходимо, когато MRAs се използват при пациенти с нарушена бъбречна функция и при тези със серумен калий >5.0 mmol/L. Редовни проверки на серумния калий и бъбречната функция трябва да се правят в зависимост от клиничния статус.

Практически насоки за използване на MRAs са дадени в Уеб-таблица 7.6.

## 7.3. Други видове лечение препоръчвани при избрани симптомни пациенти със сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция

### 7.3.1. Диуретици

Диуретици се препоръчват с цел намаляване на признаците и симптомите на конгестия при пациенти със HFrEF, но ефек-

**Таблица 7.3: Дози на диуретиците използвани обикновено при пациенти със сърдечна недостатъчност**

Диуретици	Начална доза (mg)		Обичайна дневна доза (mg)	
<b>Бримкови диуретици<sup>a</sup></b>				
Фуросемид	20–40		40–240	
Буметанид	0.5–1.0		1–5	
Тораземид	5–10		10–20	
<b>Тиазиди<sup>b</sup></b>				
Бендрофлуметаид	2.5		2.5–10	
Хидрохлоротиазид	2512.5–100			
Метолазон	2.5		2.5–10	
Индапамидс	2.5		2.5–5	
<b>Калий-спестяващи диуретици<sup>d</sup></b>				
	+ACE-I/ ARB	-ACE-I/ ARB	+ACE-I/ ARB	-ACE-I/ ARB
Спиринолактон/ еплеренон	12.5–25	50	50	100– 200
Амилорид	2.5	5	5–10	10–20
Триамтерен	25	50	100	200

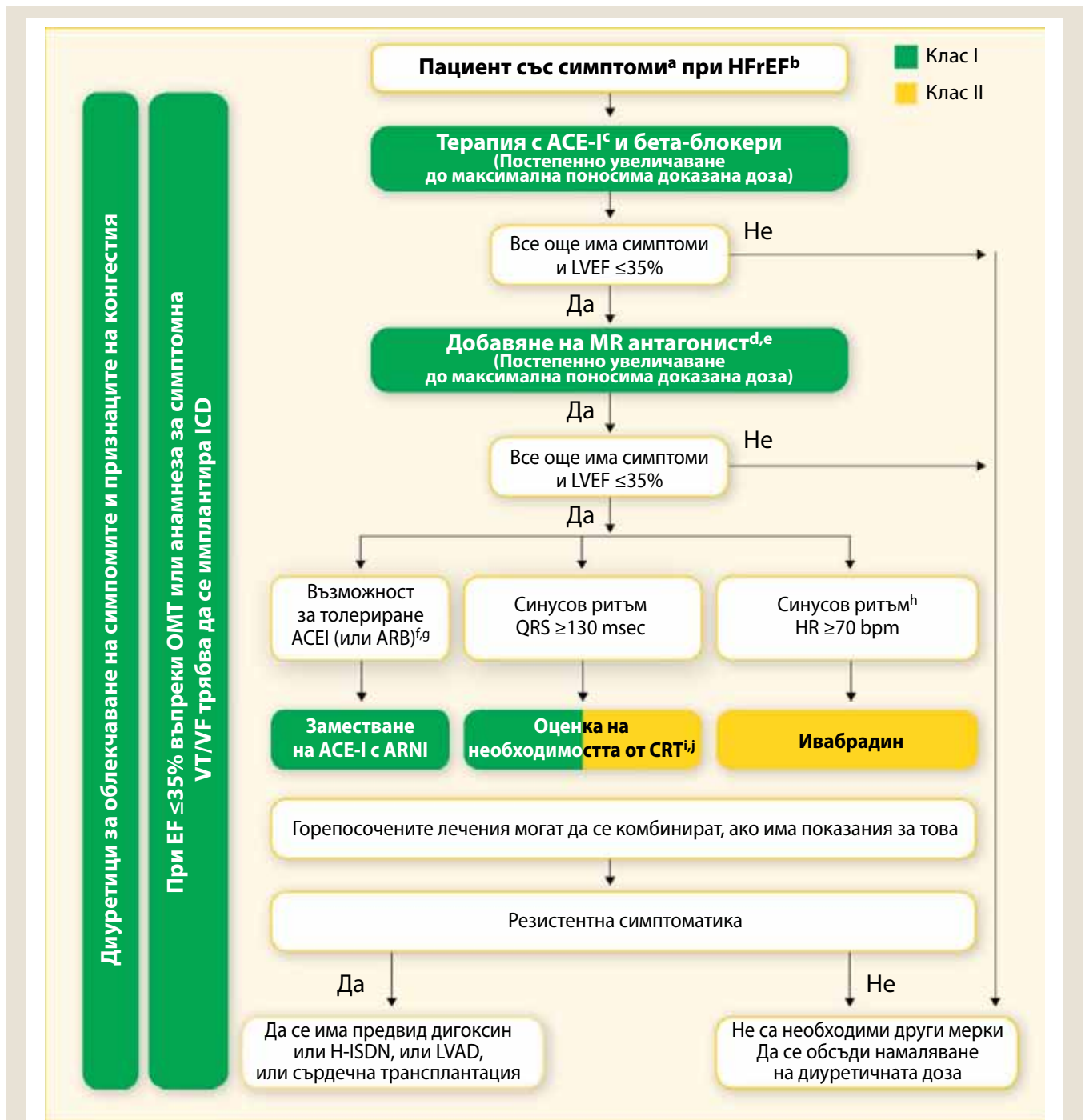
<sup>a</sup>Перорално или интравенозно; дозата трябва да бъде съобразена с обемния статус/телесното тегло; прекомерните дози може да причинят бъбречна недостатъчност и ототоксичност.

<sup>b</sup>Да не се използват тиазиди, ако изчислената скорост на гломерулна филтрация е <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, освен когато се прилагат синергично с бримкови диуретици.

<sup>c</sup>Индапамид е нетиазиден сулфонамид.

<sup>d</sup>Винаги се предпочита минералкортикоид-рецепторен антагонист (MRA), като спиринолактон/еплеренон. Амилорид и триамтерен не трябва да се комбинират с MRA.

ACE-I = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор, ARB = ангиотензин-рецепторен блокери.



**Фигура 7.1:** Терапевтичен алгоритъм предназначена за пациент със симптоми на сърдечна недостатъчност и с понижена изтласкваща фракция.

В зелен цвят са дадени препоръките от клас I; в жълт цвят – препоръките от клас IIa. ACEI = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; ARB = ангиотензин-рецепторен блокер; ARN = ангиотензин-рецепторен непротилизинов инхибитор; BNP = B-тип нартиуретичен пептид; CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; HF = сърдечна недостатъчност; HFrEF = сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция; H-ISDN = хидралазин и изосорбид динитрат; HR = сърдечна честота; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; LBBB = ляв бедрен блок; LVAD = апарат за левокамерна поддръжка; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; MR = минералкортикоиден рецептор; NT-proBNP = N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид; NYHA = New York Heart Association; OMT = оптимална медикаментозна терапия; VF = камерно мъждене; VT = камерна тахикардия.

<sup>а</sup>Симптоми = NYHA клас II-IV. <sup>б</sup>HFrEF = LVEF <40%. <sup>с</sup>При непоносимост/противопоказания за ACE инхибитор се използва ARB. <sup>д</sup>При непоносимост/противопоказания за MR се използва ARB. <sup>е</sup>C хоспитализация за HF през последните 6 месеца или с повишени нартиуретични пептиди (BNP >250 pg/ml или NTproBNP >500 pg/ml при мъже и 750 pg/ml при жени). <sup>ф</sup>C повишени стойности на плазмените натриуретични пептиди (BNP ≥ 150 pg/mL или плазмен NT-proBNP ≥ 600 pg/mL, или при хоспитализация за HF през последните 12 месеца с BNP ≥ 100 pg/mL или плазмен NT-proBNP ≥ 400 pg/mL). <sup>г</sup>B дози еквивалентни на 10 mg еналаприл b.i.d. <sup>h</sup>C хоспитализация за HF през последната година. <sup>и</sup>CRT се препоръчва при QRS ≥130 msec и LBBB (в синусов ритъм). <sup>ж</sup>CRT трябва/може да се има предвид при QRS ≥130 msec без наличие на LBBB (в синусов ритъм) или при пациенти с AF, при условие че е уместно да се осигури стратегия за бивентрикулно захващане (индивидуализирано решение). За допълнителни подробности вижте раздели 7 и 8 и съответните веб-страници.

тът им върху смъртността и заболяемостта не е проучен в RCTs. Кохрановият мета-анализ е показал, че при пациенти с хронична HF бримковите и тиазидните диуретици изглеждат намаляват риска от смърт и влошаване на HF в сравнение с плацебо, а в сравнение с активна контрола диуретиците изглеждат подобряват физическия капацитет.<sup>178,179</sup>

Бримковите диуретици произвеждат по-интензивна и по-кратка диуреза от тиазидите, въпреки че заедно те действат синергично и комбинацията може да се използва за лечение на резистентни отоци. Нежеланите реакции обаче са по-вероятни и тези комбинации трябва да се използват винаги с повишено внимание. Целта на диуретичната терапия е постигане и поддържане на еуволемия с

най-ниската възможна доза. Дозата на диуретика трябва да бъде съобразена с индивидуалните нужди във времето. При избрани безсимптомни еуволемични/хиповолемични пациенти употребата на диуретично лекарство би могла (временно) да се прекъсне. Пациентите могат да бъдат тренирани сами да определят диуретичната си доза въз основа на наблюденията си върху симптоматиката/признаците на конгестия и чрез ежедневно измерване на телесното си тегло.

Дозите на диуретиците използвани обичайно за лечение на HF са дадени в Таблица 7.3. Практически насоки за употреба на диуретици за дадени в Уеб-таблица 7.7.

### Други видове фармакологично лечение препоръчвано при избрани пациенти със симптоми (NYHA клас II-IV) на сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм. <sup>c</sup>
<b>Диуретици</b>			
Диуретици се препоръчват с цел подобряване на симптоматиката и физическия капацитет при пациенти с признаци и/или симптоми на конгестия.	I	B	178, 179
Диуретици трябва да се имат предвид с цел намаляване на риска от хоспитализация за HF при пациенти с признаци и/или симптоми на конгестия.	IIa	B	178, 179
<b>Ангиотензин-рецепторен неприлизинов инхибитор</b>			
Сакубитрил/валсартан се препоръчва като заместител на ACE-I с цел намаляване на риска от хоспитализация за HF и смърт при амбулаторни пациенти със HF <sub>REF</sub> , които остават симптомни въпреки оптималното лечение с ACE-I, бета-блокери и MRA.	I	B	162
<b>If-канален инхибитор</b>			
Ивабрадин трябва да се има предвид с цел намаляване на риска от хоспитализация за HF или сърдечно-съдова смърт при пациенти със симптоматика и LVEF ≤35% в синусов ритъм и сърдечна честота ≥70 bpm, въпреки лечението с доказани дози бета-блокери (или максимално толерирани по-ниски от тях), ACE-I (или ARB) и MRA (или ARB).	IIa	B	180
Ивабрадин трябва да се има предвид с цел намаляване на риска от хоспитализация за HF или сърдечно-съдова смърт при пациенти със симптоматика и LVEF ≤35% в синусов ритъм и сърдечна честота ≥70 bpm, които не могат да толерират или имат противопоказания за бета-блокери. Пациентите трябва да получават и ACE-I (или ARB) и MRA (или ARB).	IIa	C	181
<b>ARB</b>			
ARB се препоръчва с цел намаляване на риска от хоспитализация за HF и сърдечно-съдова смърт при симптомни пациенти неспособни да толерират ACE-I (пациентите трябва да получават и бета-блокери и MRA).	I	B	182
ARB може да се има предвид с цел намаляване на риска от хоспитализация за HF и смърт при пациенти със симптоматика въпреки лечението с бета-блокери, които не могат да толерират MRA.	IIb	C	-
<b>Хидралазин и изосорбид динитрат</b>			
Хидралазин и изосорбид динитрат трябва да се обсъди при самоопределящи се като чернокожи пациенти с LVEF ≤35% или с LVEF <45% в комбинация с дилатирана LV в NYHA клас III-IV, въпреки лечението с ACE-I, бета-блокери и MRA с цел намаляване на риска от хоспитализация за HF и смърт.	IIa	B	183
Хидралазин и изосорбид динитрат може да се има предвид при симптомни пациенти със HF <sub>REF</sub> , които не толерират нито ACE-I, нито ARB (или те са противопоказани) с цел намаляване на риска от смърт.	IIb	B	18
<b>Други видове лечение с по-несигурна полза</b>			
<b>Дигоксин</b>			
Дигоксин може да се има предвид при симптомни пациенти в синусов ритъм, въпреки лечението с ACE-I (или ARB), бета-блокери и MRA с цел намаляване на риска от хоспитализация (за всякакви причини, както и за HF).	IIb	B	185
<b>N-3 PUFA</b>			
N-3 PUFAe препарат може да се има предвид при симптомни пациенти със HF с цел намаляване на риска от сърдечно-съдова хоспитализация и сърдечно-съдова смърт.	IIb	B	186

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

<sup>d</sup>Пациентите трябва да имат повишени натриуретични пептиди (плазмен BNP ≥150 pg/mL или плазмен NT-proBNP ≥600 pg/mL, или по време на хоспитализация за HF през последните 12 месеца плазмен BNP ≥100 pg/mL или плазмен NT-proBNP ≥400 pg/mL) и да са в състояние да толерират еналаприл 10 mg b.i.d.

<sup>e</sup>Отнася се само за препарати проучени в цитираното изпитване.

ACEI = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; ARB = ангиотензин-рецепторен блокери; BNP = B-тип натриуретичен пептид; bpm удара в минута; HF = сърдечна недостатъчност; HF<sub>REF</sub> = сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; MRA = минералкортикоид-рецепторен антагонист; NT-proBNP = N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид; NYHA = New York Heart Association; PUFA = полиненаситена мастна киселина. OMT = оптимална медикаментозна терапия (при HF<sub>REF</sub> тя включва най-вече ACEI или сакубитрил/валсартан, бета-блокери и MRA).



### 7.3.2. Ангиотензин-рецепторен неприлизинов инхибитор

Разработен е един нов клас терапевтични средства действващи върху RAAS и неутралната ендопептидазна система [ангиотензин-рецепторен неприлизинов инхибитор (ARNI)]. Първият представител на този клас е LCZ696, молекула, която комбинира поравно валсартан и сакубитрил (неприлизинов инхибитор) в една субстанция. Чрез инхибиране на неприлизин се забавя деградацията на NPs, брадикинин и други пептиди. Високите циркулиращи нива на А-тип натриуретичния пептид (ANP) и BNP упражняват физиологичните си ефекти чрез свързване с NP рецептори и повишено производство на cGMP, като по този начин засилват диурезата, натриурезата, миокардната релаксация и анти-ремоделиращия процес. ANP и BNP инхибират и рениновата, и алдостероновата секреция. Селективната AT1-рецепторна блокада намалява вазоконстрикцията, задръжката на натрий и вода и миокардната хипертрофия.<sup>187,188</sup>

Скорошно изпитване изследващо дългосрочните ефекти на сакубитрил/валсартан в сравнение с ACEI (еналаприл) върху заболяемостта и смъртността при пациенти с амбулаторна симптомна HFrEF с LVEF  $\leq 40\%$  (последната е променена на  $\leq 35\%$  в хода на проучването), повишени плазмени нива на NP (BNP  $\geq 150$  pg/mL или NT-proBNP  $\geq 600$  pg/mL, а при данни за хоспитализация за HF през последните 12 месеца – BNP  $\geq 100$  pg/mL или NT-proBNP  $\geq 400$  pg/mL) и изчислена GFR (eGFR)  $\geq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> телесна повърхност, които са били в състояние да понесат самостоятелни периоди на лечение с еналаприл (10 mg b.i.d.) и сакубитрил/валсартан (97/103 mg b.i.d.) по време на уводния период.<sup>162</sup> В изследваната популация сакубитрил/валсартан (97/103 mg b.i.d.) е превъзхождал ACEI (еналаприл 10 mg b.i.d.), като е намалил хоспитализациите за влошаваща се HF, сърдечно-съдовата смъртност и общата смъртност.<sup>162</sup> По тази причина, сакубитрил/валсартан се препоръчва при пациенти със HFrEF отговарящи на горния профил.

Въпреки превъзходството на сакубитрил/валсартан над еналаприл в изпитването PARADIGM-HF, остават известни съображения за безопасност преди започване на терапия с това лекарство в клиничната практика. Симптомна хипотония е била наблюдавана по-често в групата със сакубитрил/валсартан (при тези на възраст  $\geq 75$  години тя е засегнала 18% от групата със сакубитрил/валсартан vs. 12% от групата с еналаприл), въпреки че не настъпило нарастване на честотата на прекъсванията.<sup>162</sup> Рискът от ангиоедем в изпитването е бил намален чрез рекрутиране само на тези, които са толерирани терапия с еналаприл 10 mg b.i.d. и сакубитрил/валсартан по време на активната уводна фаза от 5–9 седмици (това е довело до 0.4% честота на ангиоедем в групата със сакубитрил/валсартан vs. 0.2% в еналаприловата група). Също така, броят на афро-американците, които са с по-висок риск от ангиоедем, е бил относително малък в това проучване. За минимизиране на риска от ангиоедем причинен от наслагване на ACE- и неприлизинова инхибиция, ACEI и трябва да бъде спряна за най-малко 36 ч. преди започване на сакубитрил/валсартан. Комбинираното лечение с ACEI (или ARB) и сакубитрил/валсартан е противопоказано. Има допълнителни безпокойства относно ефектите му върху деградацията на бета-амилоиден пептид в мозъка, която би могла теоретично да увеличи депозирането на амилоид.<sup>189–191</sup> Скорошно малко 14-дневно проучване при здрави доброволци обаче е показало покачване на бета-амилоидния протеин в по-скоро разтворима, отколкото в агрегируема форма, което, ако се потвърди за по-дълги

периоди при пациенти със HFrEF, може да потвърди мозъчната безопасност на сакубитрил/валсартан.<sup>192</sup> Дългосрочната безопасност се нуждае от уточняване.

### 7.3.3. If-канален инхибитор

Ивабрадин забавя сърдечната честота чрез инхибиция на If-каналите в синусовия възел и по тази причина трябва да се използва само при пациенти в синусов ритъм. Ивабрадин намалява комбинирания краен показател смърт или хоспитализация за HF при пациенти със симптомна HFrEF или LVEF  $\leq 35\%$  в синусов ритъм и със сърдечна честота  $\geq 70$  удара в минута (bpm), хоспитализирани за HF през последните 12 месеца, получаващи лечение с доказана доза бета-блокери (или максимална толерирана доза), ACEI (или ARB) и MRA.<sup>180</sup> European Medicines Agency (EMA) е одобрила ивабрадин за употреба в Европа при пациенти със HFrEF с LVEF  $\leq 35\%$  и в синусов ритъм с честота в покой  $\geq 75$  bpm, защото в тази група ивабрадин подобрява преживяемостта,<sup>193</sup> което се основава на ретроспективен подгрупов анализ поръчан от EMA.

Практически указания за употреба на ивабрадин са дадени в *Уеб-таблица 7.8*.

### 7.3.4. Ангиотензин II тип I-рецепторни блокери

ARBs се препоръчват само като алтернатива при пациенти непонасящи ACEI.<sup>182</sup> Има данни, че кандесартан намалява сърдечно-съдовата смъртност.<sup>182</sup> Валсартан е показал ефект върху хоспитализацията за HF (но не и върху общата хоспитализация) при пациенти със HFrEF на фона на ACEIs.<sup>194</sup>

Комбинацията ACEI/ARB за HFrEF беше разгледана от EMA, която постанови, че ползите вероятно надхвърлят рисковете само при избрана група пациенти със HFrEF, при които други видове лечение не са подходящи. Следователно, ARBs са показани за лечение на HFrEF само при пациенти, които не понасят ACEI, поради сериозни нежелани реакции. Комбинацията ACEI/ARB трябва да се ограничи до симптомни пациенти със HFrEF получаващи бета-блокери, които не понасят MRA и трябва да се използва при строго наблюдение.

### 7.3.5. Комбинация хидралазин и изосорбид динитрат

Няма ясни доказателства налагащи употребата на тази комбинирана терапия във фиксирана доза при всички пациенти със HFrEF. Данните за клиничната ползност на тази комбинация са оскъдни и идват от едно относително малко RCT проведено само при мъже и преди да се въведе употребата на ACEIs или бета-блокери за лечение на HF.<sup>184</sup> Последващо RCT проведено при самоопределящи се като чернокожи пациенти (дефинирани като имащи африкански произход) показа, че добавянето на комбинация хидралазин и изосорбид динитрат към конвенционална терапия (ACEI, бета-блокери и MRA) е намалило смъртността и хоспитализациите за HF при пациенти със HFrEF и NYHA класове III–IV.<sup>183</sup> Резултатите от това проучване е трудно да се прехвърлят върху пациенти с друг расов или етнически произход.

Допълнително, комбинацията от хидралазин и изосорбид динитрат може да се има предвид при симптомни пациенти със HFrEF, които не толерират нито ACEI, нито ARB (или те са противопоказани) с цел намаляване на смъртността. Тези препоръки се базират обаче на резултатите от Veterans Administration Cooperative Study, което е рекрутирало симптомни пациенти със HFrEF получаващи само дигоксин и диуретици.<sup>184</sup>

## 7.4. Други видове лечение с по-несигурна полза при симптомни пациенти със сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция

В тази точка се описват видове лечение, които са показали полза под формата на симптомно подобрене, намаляване на хоспитализациите за HF или и двете, и са полезно допълнително лечение при пациенти със HFrEF.

### 7.4.1. Дигоксин и други дигиталисови гликозиди

Дигоксин може да се има предвид при пациенти в синусов ритъм със симптомна HFrEF с цел намаляване на риска от хоспитализация (обща и за HF),<sup>185</sup> въпреки че ефектът му на фона на бета-блокери никога не е бил тестван. Ефектите на дигоксин при пациенти със HFrEF и AF не са проучени в RCTs, а скоростни изпитвания показваха потенциално по-висок риск от събития (смъртност и хоспитализация за HF) при пациенти с AF получаващи дигоксин.<sup>195,196</sup> Този въпрос обаче остава противоречив, тъй като друг скоростен мета-анализ оповести и базата на не-RCTs, че дигоксин не е показал неблагоприятен ефект върху смъртността при пациенти с AF и придружаваща HF, повечето от които с HFrEF.<sup>197</sup>

При пациенти със симптомна HF и AF дигоксин може да е от полза за забавяне на бързата камерна честота, но той е показан само за лечение на пациенти със HFrEF и AF с бърза камерна честота, когато други терапевтични възможности не могат да бъдат следвани.<sup>196,198–201</sup> Оптималната камерна честота, за отбелязване, не е добре определена при пациенти със HF и AF, но преобладаващите данни подсказват, че стриктният контрол може да бъде вреден. Камерна честота в покой от порядъка на 70–90 bpm се препоръчва на базата на сегашните мнения, въпреки че в едно изпитване се изказва мнение, че сърдечна честота в покой до 110 bpm е може би приемлива.<sup>202</sup> Това мнение се нуждае от проверка с допълнителни изследвания.

Дигиталисът трябва винаги да се предписва под надзора на специалист. Предвид неговото разпределение и клирънс, повишено внимание е необходимо при жени, по-възрастни и при пациенти с намалена бъбречна функция. При последните пациенти трябва да се предпочита дигитоксин.

### 7.4.2. N-3 полиненаситени мастни киселини

N-3 полиненаситените мастни киселини (n-3 PUFAs) са показали малък терапевтичен ефект в голямо RCT.<sup>186</sup> N-3 PUFA препаратите се различават по състав и доза. Само препарати с ейкозапентаенова киселина (EPA) и докозахексаенова киселина (DHA) под формата на етилови естери в най-малко 85% (850 mg/g) са показали ефект върху кумулативния изход сърдечно-съдова смърт и хоспитализация. Никакъв ефект на n-3 PUFA препарати съдържащи <850 mg/g не е демонстриран при HFrEF или след миокарден инфаркт.<sup>203</sup> N-3 PUFA препарати съдържащи 850–882 mg EPA и DHA като етилови естери в средно съотношение 1:1.2 могат да се имат предвид като добавъчна терапия при пациенти със симптомна HFrEF, които вече са получили оптимална препоръчвана терапия с ACEI (или ARB), бета-блокери и MRA.

## 7.5. Видове не препоръчвано лечение (с недоказана полза) при симптомни пациенти със сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция

### 7.5.1. 3-Хидрокси-3-метилглутарил-коензим А редуктазни инхибитори („статинови“)

Въпреки че статините намаляват смъртността и заболяемостта при пациенти с атеросклеротична болест, те не са ефективни по отношение на подобряването на прогнозата при пациенти със HFrEF. Повечето изпитвания със статин са изключвали пациентите със HF (защото не е било сигурно, че ще имат полза).<sup>204</sup> Двете големи проучвания изучаващи ефекта на статиновото лечение при пациенти с хронична HF не са демонстрирали данни за полза.<sup>205</sup> По тази причина, доказателствата не подкрепят започването на статини при повечето пациенти с хронична HF. При пациенти, които обаче вече вземат статин, поради подлежаща CAD или/и хиперлипидемия, трябва да се има предвид продължаване на тази терапия.

### 7.5.2. Перорални антикоагуланти и антитромбоцитна терапия

С изключение на пациенти с AF (HFrEF и HFpEF), няма доказателства, че пероралните антикоагуланти намаляват смъртността/морбидността в сравнение с плацебо или аспирин.<sup>206,207</sup> Проучвания тестващи не-витамин К-антагонистични перорални антикоагуланти (NOACs) при паци-

**Видове лечение (или комбинации от различно лечение), които могат да причинят вреда при пациенти със симптомна (NYHA клас II–IV) сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция**

Препоръки	Класа	Ниво <sup>b</sup>	Изт. <sup>c</sup>
Тиазолидиндиони (глитазони) не се препоръчват при пациенти със HF, тъй като повишават риска от влошаване на HF и хоспитализация за HF.	III	A	209, 210
NSAIDs или COX-2 инхибитори не се препоръчват при пациенти със HF, тъй като повишават риска от влошаване на HF и хоспитализация за HF.	III	B	211 – 213
Дилтиазем или верапамил не се препоръчват при пациенти със HFrEF, тъй като повишават риска от влошаване на HF и хоспитализация за HF.	III	C	214
Добавянето на ARB (или ренинов инхибитор) към комбинацията от ACE-I и MRA не се препоръчва при пациенти със HF, поради повишения риск от бъбречна дисфункция и хиперкалиемия.	III	C	

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

ACEI = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; ARB = ангиотензин-рецепторен блокери; COX-2 inhibitor = циклооксигеназа-2 инхибитор; HF = сърдечна недостатъчност; HFrEF = сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция; MRA = минералкортикоид-рецепторен антагонист; NSAIDs = нестероидни противовъзпалителни лекарства.

енти със HFrEF се провеждат в момента. Пациенти с HFrEF получаващи перорална антикоагулация поради придружаващо AF или риск от венозен тромбоемболизъм трябва да продължат антикоагулацията. Подробна информация е дадена в точка 10.1.

По подобен начин, няма данни за полза от антитромбоцитни лекарства (включително ацетилсалицилова киселина) при пациенти със HF без придружаваща CAD, а същевременно има съществен риск от гастро-интестинална хеморагия, особено при по-възрастни пациенти, във връзка с това лечение.

### 7.5.3. Ренинови инхибитори

Алискирен (пряк ренинов инхибитор) не е успял да подобри изхода при пациенти хоспитализирани за HF към 6 месеца или 12 месеца в едно проучване<sup>208</sup> и понастоящем не се препоръчва като алтернатива на ACEI или ARB.

## 7.6. Непрепоръчвано лечение (счита се за вредно) при симптомни пациенти със сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция

### 7.6.1. Калциеви антагонисти

Недихидропиридиновите калциеви антагонисти (CCBs) не са показани за лечение при пациенти със HFrEF. Оказа се, че дилтиазем и варапамил не са безопасни при пациенти с HFrEF.<sup>214</sup>

Съществуват редица дихидропиридинови CCBs; за някои от тях е известно, че повишават симпатиковия тонус и те могат да имат негативен профил на безопасност HFrEF. Данни че са безопасни има само за амлодипин<sup>215</sup> и фелодипин<sup>216</sup> при пациенти със HFrEF, но те могат да бъдат използвани при пациенти със HFrEF, само при твърди показания.

## 8. Нехирургично апаратно лечение на съдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция

В този раздел се дават препоръки за употреба на ICDs и CRT. Понастоящем, данните са недостатъчни, за да бъдат дадени специфични препоръки относно употребата на други терапевтични технологии, включително барорефлекторна активираща терапия,<sup>217</sup> вагусова стимулация,<sup>218</sup> диафрагмално пейсиране<sup>219,220</sup> и сърдечна контрактилна модулация;<sup>221,222</sup> необходими са допълнителни проучвания. Имплантируемите уреди за мониториране на аритмии или хемодинамиката се обсъждат на друго място в тези препоръки.

### 8.1. Имплантируем кардиовертер-дефибрилатор

Висок процент от смъртните случаи сред пациенти със HF, особено тези с по-лека симптоматика, настъпват внезапно и неочаквано. Много от тях се дължат на електрически нарушения, включително камерни аритмии, брадикардия и асистолия, въпреки че някои от тях са свързани с коронарни, мозъчни или аортни съдови инциденти. Различни видове лечение, които подобряват или забавят прогресията на сърдечно-съдовата болест, намаляват годишната честота на внезапната смърт, но може би имат слаб ефект върху доживотния риск и не лекуват настъпващите епизоди на аритмия. ICDs предотвратяват ефективно брадикардията и коригират потенциално леталните камерни аритмии. Някои антиаритмични лекарства биха могли да намалят честотата на тахиаритмиите и внезапната смърт, но те не намаляват като цяло смъртността, а даже могат да я увеличат.

**Препоръки за имплантируем кардиовертер-дефибрилатор при пациенти със сърдечна недостатъчност**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт. <sup>c</sup>
Вторична превенция ICD се препоръчва с цел намаляване на риска от внезапна сърдечна смърт и обща смъртност при пациенти, които са преживели камерна аритмия причиняваща хемодинамична нестабилност и чиято очаквана преживяемост с добър функционален статус е >1 година.	I	A	223–226
Първична превенция ICD се препоръчва с цел намаляване на риска от внезапна сърдечна смърт и обща смъртност при пациенти със симптоми на HF (NYHA клас II–III) и LVEF ≤35%, въпреки ≥3 месеца OMT, при условие че се очаква те да са живи с добър функционален статус значително по-дълго от една година, и които са с:	I	A	149, 156, 227
	I	B	156, 157, 227
• IHD (при условие че не са имали MI предшествашите 40 дни – вижте по-долу). • DCM.			
Имплантирането на ICD не се препоръчва през първите 40 дни след MI, тъй като имплантирането му в този период не подобрява прогнозата.	III	A	158, 228
ICD терапия не се препоръчва при пациенти в NYHA клас IV с тежка симптоматика рефрактерна на фармакологична терапия, освен ако не са кандидати за CRT, апарат за камерна поддръжка или сърдечна трансплантация.	III	C	229–233
Пациентите трябва да бъдат оценени внимателно от опитен кардиолог преди подмяна на генератора, тъй като терапевтичните цели и нуждите и клиничният статус на пациента може да са се променили.	IIa	B	234–238
Преносим ICD може да се има предвид при пациенти със HF, които са с повишен риск от внезапна сърдечна смърт за ограничен период от време или като мост към имплантируем апарат.	IIb	C	239–241

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

CAD = коронарна артериална болест; CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; DCM = дилатативна кардиомиопатия; HF = сърдечна недостатъчност; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; IHD = исхемична болест на сърцето; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; MI = миокарден инфаркт; NYHA = New York Heart Association; OMT = оптимална медикаментозна терапия.

### 8.1.1. Вторична превенция на внезапната сърдечна смърт

В сравнение с лечението с амиодарон, ICDs намалява смъртността при преживели сърдечен арест и при пациенти, които са получавали продължителни симптомни камерни аритмии. ICD се препоръчва при тези пациенти, когато целта е да се увеличи преживяемостта; решението за имплантация трябва да вземе предвид мнението на пациента и качеството на живота му, LVEF (ползата по отношение на преживяемостта е несигурна, когато LVEF >35%) и отсъствието на други болести, за които е вероятно да причинят смърт през следващата година.<sup>223–225</sup>

### 8.1.2. Първична превенция на внезапната сърдечна смърт

Въпреки че амиодарон вероятно е намалил смъртността в по-стари изпитвания върху HF,<sup>242,243</sup> съвременни проучвания проведени след широко въвеждане на бета-блокери подсказва, че той най-вероятно не намалява смъртността при пациенти със HFrEF.<sup>227,244,245</sup> Дронедарон<sup>246,247</sup> и клас I антиаритмични средства<sup>246,248</sup> не трябва да се използват за превенция на аритмиите в тази популация.

Някои препоръчвани терапии, включително бета-блокери, MRAs, сакубитрил/валсартан и пейсмейкъри със CRT (CRT-Ps), намаляват риска от внезапна смърт (вижте раздел 7).

ICD намалява честотата на внезапната смърт от аритмия при пациенти със HFrEF.<sup>249,250</sup> При пациенти с умерена или тежка HF намалението на внезапната смърт може да бъде частично или напълно заличено от повишението на смъртността дължащо се на влошена HF.<sup>227</sup> При пациенти с лека HF (NYHA II), ICD предотвратява към два смъртни случая годишно на всеки 100 имплантирани уреда.<sup>227</sup> Като цяло, пациентите с IHD имат по-висок риск от внезапна смърт, отколкото пациентите с DCM и следователно, въпреки че относителните ползи са сходни, абсолютната полза е по-голяма при пациенти с IHD.<sup>249</sup> Пациентите с по-широк QRS комплекс може да имат по-голяма полза от ICD, но при тези пациенти има показания и за CRT.<sup>227,251</sup>

Две RCTs не са доказали полза при пациенти с имплантация на ICD до 40 дни след миокарден инфаркт.<sup>158,228</sup> Въпреки че внезапната аритмична смърт е намаляла, ползата се заличава, поради повишаване на не-ритъмната смъртност. Във връзка с това, имплантацията на ICD е противопоказана през този период от време. Може да се обсъди преносим дефибрилатор, ако се сметне че пациентът има висок риск от камерно мъждене, въпреки че липсват данни от рандомизирани изпитвания.<sup>239–241</sup>

Имплантацията на ICD се препоръчва, само ако след достатъчно дълъг период на изпробване (минимум 3 месеца) оптималната медикаментозна терапия (OMT) не е довела до повишаване на LVEF до >35%. Единият от двата основополагащи доклада, на които се базират тези препоръки обаче е включвал пациенти с LVEF >30%. По-малко от 400 пациента с LVEF 30–35% са били включени в основните проучвания и, въпреки че няма статистическа връзка между ефекта от лечението и LVEF, данните за полза са по-неубедителни в тази група пациенти.

Консервативното програмиране с голямо забавяне<sup>252</sup> между улавянето и включването на ICD терапия драматично намалява риска от неправилни (в резултат на артефакти или AF) и правилни, но ненужни [при самоограничаваща се камерна тахикардия (VT)] шокове.<sup>252–254</sup>

При пациенти с продължителност на QRS  $\geq 130$  ms трябва да се има предвид по-скоро дефибрилатор със CRT (CRT-D), отколкото ICD. За допълнителни подробности, вижте препоръките за CRT (точка 8.2).

ICD терапия не се препоръчва при пациенти в NYHA клас IV с тежка симптоматика рефрактерна на фармакологична терапия, които не са кандидати за CRT, апарат за камерна поддръжка или сърдечна трансплантация, тъй като тези пациенти имат много ограничена очаквана продължителност на живота и вероятно ще умрат от помпена недостатъчност.

При пациенти със сериозна коморбидност, с малка вероятност да преживеят значително по-дълъг период от 1 година, съществува малка вероятност за значима полза от ICD.<sup>229–233</sup>

Пациентите трябва да бъдат запознати с предназначението на ICD, усложненията свързани с имплантацията му и активирането на уреда (преди всичко неправилни шокове) и при какви обстоятелства той може да бъде инактивиран (терминално състояние) или експлантиран (инфекция, възстановяване на LV функция).<sup>255</sup>

При задълбочаване на HF, деактивация на ICD на пациента може да се има предвид след съответно обсъждане с пациента или придружителя/придружителите.

Когато генераторът на ICD достигне края на живота си или трябва да се експлантира, той не трябва да се подменя автоматично.<sup>234–238</sup> Пациентите трябва да бъдат оценени внимателно от опитен кардиолог преди подмяната на генератора. Целите на лечението може да са се променили, а рискът от фатална аритмия може да е по-нисък или рискът от неаритмогенна смърт да е по-висок. Има известна несигурност дали на пациенти, при които е настъпило значително подобрене на LVEF и при които не е имало нужда от включване на апарата през целия период на функциониране на ICD, трябва да се имплантира нов уред.<sup>234–238</sup>

Подкожните дефибрилатори могат да бъдат толкова ефективни, колкото конвенционалните ICDs при по-нисък риск от имплантационната процедура.<sup>256,257</sup> Те може да са предпочитан вариант при пациенти с труден достъп или при нуждаещи се от експлантация, поради инфекция. Пациентите трябва да бъдат подбрани внимателно, тъй като тези апарати имат ограничени възможности за овладяване на сериозни брадиаритмии и не могат да служат нито за антитахикардно пейсиране, нито за CRT. Очакват се значими RCTs с тези апарати и повече данни за безопасност и ефикасност.<sup>258,259</sup>

Преносим ICD (външен дефибрилатор с жици и електродни пластинки прикрепени към предназначена за обличане жилетка), който е в състояние да разпознава и прекъсва VT/камерно мъждене, може да се има предвид за ограничен период от време при избрани пациенти със HF, които са с повишен риск от внезапна смърт, но в други отношения не са подходящи за имплантация на ICD (т.е. тези с лоша LVEF след остра миокардна некроза до възстановяване на LV функция, пациенти включени в списъка за сърдечна трансплантация).<sup>239–241,260</sup> Не са публикувани обаче никакви проспективни RCTs правещи оценка на този апарат.

За подробни препоръки относно употребата/показанията за ICD читателя се насочва към препоръките на ESC/European Heart Rhythm Association (EHRA) за поведение при камерни тахикардии и внезапна сърдечна смърт.<sup>260</sup>

## 8.2. Сърдечна ресинхронизираща терапия

CRT подобрява сърдечното съкращение при правилно подбрани пациенти, облекчава симптоматиката<sup>286</sup> и самочувствието<sup>286</sup> и намалява заболяемостта и смъртността.<sup>266</sup> Две трети от подобрението на показателя качество-коригирани



**Препоръки за имплантация на апарат за сърдечна ресинхронизираща терапия при пациенти със сърдечна недостатъчност**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт. <sup>c</sup>
CRT се препоръчва при симптомни пациенти със HF в синусов ритъм с продължителност на QRS $\geq 150$ msec, QRS морфология на LBBB и с LVEF $\leq 35\%$ , въпреки OMT, с цел подобряване на симптоматиката и намаляване на морбидността и смъртността.	I	A	261–272
CRT трябва да се има предвид при симптомни пациенти със HF в синусов ритъм с продължителност на QRS $\geq 150$ msec, без QRS морфология на LBBB и с LVEF $\leq 35\%$ , въпреки OMT, с цел подобряване на симптоматиката и намаляване на морбидността и смъртността.	IIa	B	261–272
CRT се препоръчва при симптомни пациенти със HF в синусов ритъм с продължителност на QRS 130–149 msec, QRS морфология на LBBB и с LVEF $\leq 35\%$ , въпреки OMT, с цел подобряване на симптоматиката и намаляване на морбидността и смъртността.	I	B	266, 273
CRT може да се има предвид при симптомни пациенти със HF в синусов ритъм с продължителност на QRS 130–149 msec, без QRS морфология на LBBB и с LVEF $\leq 35\%$ , въпреки OMT, с цел подобряване на симптоматиката и намаляване на морбидността и смъртността.	IIb	B	266, 273
По-скоро CRT отколкото RV пейсиране се препоръчва при пациенти с HFref, независимо от класа по NYHA, които имат показания за камерно пейсиране и високостепенен AV блок, с цел намаляване на морбидността. Това се отнася и за пациенти с AF (вижте точка 10.1).	I	A	274–277
CRT трябва да се има предвид при пациенти с LVEF $\leq 35\%$ в NYHA клас III–IVd, въпреки OMT с цел подобряване на симптоматиката и намаляване на морбидността и смъртността, ако те са в предсърдно мъждене, продължителността на QRS е $\geq 130$ msec, при условие че е уместно осигуряване на стратегия за бивентрикулно захващане или се очаква пациентът да възстанови синусов ритъм.	IIa	B	275, 278–281
Пациенти с HFref, които са получили конвенционален пейсмейкър или ICD и впоследствие развиват влошаваща се HF, въпреки OMT и които имат висок процент RV пейсиране може да се вземат предвид за преустройство до CRT. Това не се отнася за пациенти със стабилна HF.	IIb	B	282
CRT е противопоказана при пациенти с продължителност на QRS $< 130$ msec.	III	A	266, 283–285

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

<sup>d</sup>Да се направи преценка при пациенти с краен стадий на HF, които биха могли да бъдат лекувани по-скоро консервативно, отколкото с методи подобряващи симптоматиката и прогнозата

AF = предсърдно мъждене; AV = атриовентрикуларен; CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; HF = сърдечна недостатъчност; HFref = сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; LBBB = ляв бедрен блок; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; NYHA = New York Heart Association; OMT = оптимална медикаментозна терапия; QRS = Q, R и S зъбец (комбинация от тези три графични отклонения); RV = деснокамерно.

години живот (quality-adjusted life-years, QALYs) със помощта на CRT сред пациенти с умерена до тежка HF се дължи на подобро качество на живота, а една трета – на повишена продължителност на живота.<sup>287</sup>

Само изпитванията COMPANION<sup>265</sup> и CARE-HF<sup>262,263</sup> са направили сравнение между ефекта от CRT и посочената от препоръките медикаментозна терапия. Повечето други изпитвания сравняват CRT-D с ICD, а малък брой сравняват CRT-P с охраняващо пейсиране. Превенцията на летална брадикардия най-вероятно е една от важните причини за полза от всички възможни пейсиращи уреди. В CARE-HF 25% от пациентите са имали предварително сърдечна честота в покой  $\leq 60$  bpm.<sup>262–264</sup> Ако приемем, че превенцията на брадикардията има важно значение, ефектът от CRT ще се окаже по-голям, когато се използва контролна група без никакво устройство.

Повечето проучвания на CRT определят, че LVEF трябва да бъде  $< 35\%$ ; RAFT267 и MADIT-CRT<sup>268,269</sup> изискват LVEF  $> 30\%$ , докато REVERSE<sup>270–272</sup> допускат  $> 40\%$ , а BLOCK-HF<sup>274</sup>  $> 50\%$ . Рандомизирани са относително малък брой пациенти с LVEF 35–40%, но мета-анализът на индивидуални данни на участниците (individual participant data, IPD) не показва намаляване на ефекта от CRT в тази група.<sup>266</sup>

Не всички пациенти имат благоприятен отговор към CRT.<sup>286</sup> Няколко характеристики предсказват подобряване на морбидността и смъртността, а процесът на обратно ремоделиране е един от най-важните механизми на действие на CRT. Пациенти с исхемична етиология имат по-слабо подобрене на LV функция, което се дължи на циркатризираща

миокардна тъкан, при която има по-малка вероятност за благоприятно ремоделиране.<sup>288</sup> От друга страна, възможността за положителен резултат е по-голяма при жените, вероятно поради по-малките телесни и сърдечни размери.<sup>273,285,289</sup> Ширината на QRS предсказва отговора към CRT и е била включващ критерий във всички рандомизирани изпитвания. Морфологията на QRS е също свързана с благоприятния отговор към CRT. Няколко проучвания са показали, че при пациенти с морфология на ляв бедрен блок (LBBB) вероятността за благоприятен отговор към CRT е по-голяма, докато при пациенти с не-LBBB морфология е по-непредвидима. Пациентите с морфология на LBBB обаче имат често по-широк QRS-комплекс, поради което в момента има спорове дали продължителността на QRS или морфологията е основният предиктор на благоприятен отговор към CRT. Данни от два мета-анализа на IPD показват, че след като се отчете времетраенето на QRS остават малко основания да се предположи, че морфологията на QRS или етиологията на болестта влияят на ефекта от CRT върху морбидността и смъртността.<sup>266,273</sup> Допълнително, в нито едно от основополагащите проучвания не е правен избор за включване на пациента според морфологията на QRS, половата принадлежност или исхемичната етиология, нито проучванията са имали достатъчно статистическа сила позволяваща подгрупови анализи.

Изпитването Echo-CRT<sup>283,284</sup> и един мета-анализ на IPD<sup>266</sup> показват възможна вреда от CRT, когато ширината на QRS е  $< 130$  ms; и така, имплантация на CRT не се препоръчва, ако продължителността на QRS е  $< 130$  ms.<sup>266,283,284</sup>

Ако пациентът е планиран за поставяне на ICD и е в синусов ритъм с продължителност на QRS  $\geq 130$  ms, при QRS между 130 и 149 ms трябва да се има предвид CRT-D, а при QRS  $\geq 150$  ms има показания за CRT-D. Ако обаче основната причина за имплантиране на CRT е облекчаване на симптоматиката, клиницистите трябва да изберат дали е по-подходящ CRT-P или CRT-D. Има широки вариации на клиничната практика в различните държави. Единственото рандомизирано изпитване за сравняване на CRT-P със CRT-D<sup>265</sup> не е успяло да демонстрира разлика по отношение на заболяемостта или смъртността между тези две технологии.<sup>288</sup> Ако основната причина за имплантиране на CRT е подобряване на прогнозата, по-голямата част от доказателствения материал за CRT-D е при пациенти в NYHA клас II, а за CRT-P – при пациенти в NYHA класове III–IV. Не е изяснено, дали CRT намалява нуждата от ICD (чрез редуциране на обременяването с аритмия) или повишава ползата от ICD (чрез намаляване на смъртността от влошаваща се HF, което води до по-голяма продължителност на експонацията на риск от аритмия).

При понижена LVEF, RV пейсиране може да засили сърдечната дисинхрония. Това може да се предотврати със CRT, което би могло да подобри клиничния изход при пациента.<sup>274,275,277,290</sup> Не са наблюдавани обаче разлики в клиничния изход между CRT и RV пейсиране в подгрупов анализ на данни от RAFT<sup>267</sup> или при пациенти без HFrEF в BioPACE.<sup>291</sup> Като цяло, при пациенти със HFrEF, които имат показания за камерно пейсиране, независимо от класа по NYHA, с цел намаляване на морбидността се препоръчва по-скоро CRT, отколкото RV пейсиране, въпреки че не е бил наблюдаван ясен ефект върху смъртността. При пациенти със HFrEF, които са получили конвенционален пейсмейкър или ICD и впоследствие развиват влошаваща се HF при висок дял на RV пейсиране въпреки OMT, може да се има предвид подобрене на подхода чрез CRT.

Само две малки изпитвания са сравнили самостоятелната фармакологична терапия vs. CRT при пациенти с AF, с противоречиви резултати. Няколко проучвания показват, че CRT превъзхожда RV пейсиране при пациенти подложени на нодална атрио-вентрикуларна (AV) аблация.<sup>275,277,290</sup> CRT обаче не е показание за извършване на аблация на AV възел, с изключение на редки случаи, когато камерната честота остава постоянно висока ( $>110$  bpm), въпреки опитите за фармакологичен контрол на честотата. Подгруповият анализ при пациенти с AF от проучването RAFT е установил липса на полза от CRT-D в сравнение с ICD, въпреки че половината от пациентите са имали  $>90\%$  двукамерно захващане.<sup>276</sup> Обсервационни проучвания докладват, че когато двукамерното захващане е  $<98\%$ , прогнозата при пациенти със CRT се влошава.<sup>277</sup> Дали тази зависимост е отражение на загубата на ресинхронизация, която може да се коригира чрез препрограмиране на апарата, лошо поставен LV електрод (което може да се избегне по време на имплантацията) или затрудненото пейсиране на много болен миокард (което би могло да не е податливо на корекция с горните мерки) остава неясно. Това наблюдение не е потвърдено с рандомизирано изпитване.

Все още не е доказано, че образните тестове за дисинхрония имат някаква стойност при избора на пациенти за CRT.<sup>292</sup> Пациенти с обширен миокарден цикатрикс имат по-малко подобрене на LV функция със CRT, но това се отнася за всякакъв вид лечение при HFrEF и не предсказва непременно по-малка клинична полза.<sup>293</sup> Праговете на пейсиране са по-високи при цикатрициален миокард и пласирането на

електрода трябва по възможност да избегне тези зони.<sup>294,295</sup> Въпреки че пациентите с обширна цикатризация имат сами по себе си по-лоша прогноза, съществуват малко доказателства, че те получават по-малка прогностична полза от CRT.<sup>266</sup>

Читателят се насочва към препоръките посветени на пейсирането и CRT за указанията относно процедурите за имплантация на този уред. Стойността на опитите за оптимизиране на AV или VV интервалите с помощта на ехо- или електрокардиографски критерии или отговора на кръвното налягане е неясна, но може да се има предвид при пациенти, които са имали разочароващ отговор към CRT.<sup>296,297</sup>

### 8.3. Други имплантируеми електрически апарати

При пациенти със HFrEF, които остават симптомни въпреки OMT и нямат показания за CRT, в няколко страни от Европейския съюз (EU) са предложени и одобрени нови терапевтични устройства, които все още се оценяват в изпитвания.

Сърдечната контрактилна модулация (cardiac contractility modulation, CCM) е подобна по начин на въвеждане на CRT, но включва не-възбудна електрическа стимулация на камерата по време на абсолютния рефрактерен период с цел засилване на контракцията без активиране на екстрасистолни контракции. Оценка на CCM е направена при пациенти със HFrEF в NYHA класове II–III при нормална продължителност на QRS ( $<120$  ms).<sup>221,222</sup> Мета-анализът на индивидуалните пациентски данни е показал подобрене на поносимостта към натоварване (пикова стойност на  $VO_2$ ) и на качеството на живота (въпросник Minnesota Living with Heart Failure). По тази причина, CCM може да се има предвид при избрани пациенти със HF. Ефектът от CCM върху морбидността и смъртността от HF все още подлежи на уточняване.

Повечето други апарати в процес на проучване изпробват модификация на активността на автономната нервна система (ANS) чрез насочена електрическа стимулация.<sup>298,299</sup> Те включват стимулация на вагусовия нерв, гръбначно-мозъчна стимулация, аблация на каротидното телце и ренална денервация, но нито едно от устройствата засега не е довело до подобряване на симптоматиката или клиничния изход в RCTs.

Апаратите за дистанционно мониториране се обсъждат в раздел 14.

## 9. Лечение на сърдечната недостатъчност със запазена изтласкваща фракция.

Докато има безспорно съгласие, че диагнозата HFrEF означава LVEF  $<40\%$ , точното определение на HFrEF е по-неустановено. Съгласно дефиницията използвана в този документ (вижте раздел 3), диагнозата HFrEF изисква LVEF  $\geq 50\%$ , докато за пациентите с LVEF между 40 и 49% се приема HFmrEF (за подробности, моля вижте раздел 3). Пациентите със HFmrEF по принцип са включвани в изпитвания за HFrEF. Съответно, насоките в този раздел се отнасят едновременно за пациенти с HFmrEF и HFrEF. Когато бъдат получени нови данни и анализи, би могло да стане възможно даването на отделни указания за всеки фенотип.

В клиничната практика и клинични изпитвания, процентът на пациентите със HFrEF и HFmrEF получаващи диуретици, бета-блокери, MRAs и ACEIs или ARBs е съвсем малко

по-нисък от този при пациентите със HFrEF.<sup>166,300–302</sup> Това явление вероятно се дължи на лечение на сърдечно-съдови коморбидности, като хипертония, CAD и AF, или на съобразяване с резултатите от изпитвания при тези състояния показващи намаляване на новопоявилата се HF,<sup>127</sup> или на недостатъчно разграничаване между препоръките отнасящи се за HFrEF и за HFmrEF/HFrEF, или на убеденост, че проведените клинични изпитвания дават известни доказателства за полза от тези средства.

Обобщение на данните от клинични изпитвания фаза II и III при пациенти със HFrEF и HFmrEF е дадено в *Уеб-таблица 9.1*.

Подлежащата патофизиология при HFrEF и HFmrEF е хетерогенна и те са свързани с различни фенотипове, включително разнообразни придружаващи сърдечно-съдови състояния (напр. AF, артериална хипертония, CAD, пулмонална хипертония) и не-сърдечно-съдови болести [диабет, хронична бъбречна болест (CKD), анемия, железен дефицит, COPD и затлъстяване].<sup>303,304</sup> В сравнение с пациентите със HFrEF, хоспитализациите и смъртните случаи при пациенти със HFmrEF/HFrEF са по-често свързани с не-сърдечно-съдови причини.<sup>305,306</sup> Следователно, пациентите трябва да бъдат подложени на скрининг за сърдечно-съдови и не-сърдечно-съдови коморбидности, които, ако са налице, трябва да бъдат овладяни с намеси, за които е доказано че подобряват симптоматиката, самочувствието или клиничния изход при съответната коморбидност, без да обострят HF (вижте раздел 11).

Все още няма лечение, за което да е доказано убедително, че намалява морбидността или смъртността при пациенти със HFrEF или HFmrEF. Все пак, тъй като тези пациенти са често по-възрастни и с изразена симптоматика, а често имат и лошо качество на живота,<sup>307</sup> важна цел на терапията е облекчаване на симптомите и подобряване на самочувствието.<sup>308</sup>

### 9.1. Ефект от лечението върху симптоматиката при сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция

Диуретиците обикновено намаляват конгестията, ако е налице, като по този начин подобряват симптомите и признаците на HF. Данните, че диуретиците подобряват симптоматиката, са сходни в целия спектър от стойности на LVEF.<sup>178,179</sup>

Липсват данни дали бета-блокери и MRAs подобряват симптоматиката при тези пациенти. Има противоречиви данни за подобряване на симптоматиката при лекувани с ARBs (само с кандесартан е настъпило подобрение на класа по NYHA)<sup>309,310</sup> и ACEIs.<sup>311</sup>

### 9.2. Ефект от лечението върху хоспитализацията за сърдечна недостатъчност при сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция

При пациенти в синусов ритъм има някои данни, че небиволол,<sup>173,312,313</sup> дигоксин,<sup>314</sup> спиронолактон<sup>301</sup> и кандесартан<sup>310</sup> биха могли да намалят хоспитализациите за HF. При пациенти в AF, бета-блокери изглеждат не са ефективни, а дигоксин не е проучен. Данните в подкрепа на ARBs<sup>315</sup> или ACEIs<sup>311</sup> са неокончателни.

### 9.3. Ефект от лечението върху смъртността при сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция

Изпитванията с ACEIs, ARBs, бета-блокери и MRAs не са успели да докажат намаляване на смъртността при пациенти със HFrEF или HFmrEF. При по-възрастни пациенти със HFrEF, HFrEF или HFmrEF обаче небиволол е намалил комбинирания краен показател смърт или сърдечно-съдова хоспитализация,<sup>173,312</sup> без значима връзка между терпевтичния ефект и началната LVEF.<sup>313</sup>

### 9.4. Други съображения

Пациентите в AF трябва да получават антикоагулант с цел намаляване на риска от тромбо-емболични усложнения (за подробности вижте препоръките при AF<sup>316</sup>). Антитромбоцитните средства са неефективни за тази цел. Бъбречната дисфункция, която е честа сред тази популация, може да бъде противопоказание или да увеличи риска от хеморагия при прием на NOACs.

Оптималната камерна честота при пациенти с HFmrEF/HFrEF и AF е неуточнена, а агресивният контрол на честотата може да има неблагоприятен ефект. Дали трябва да се отдаде предпочитание на дигоксин, бета-блокери или брадикардни CCBs, или комбинация от тях остава неизвестно. Верапамил или дилтиазем не трябва да се комбинират с бета-блкер. Няма достатъчно данни за препоръчване на аблационни подходи (пулмонални вени или AV възел) при HFrEF и HFmrEF.

Косвени данни показват, че лечението на хипертонията, често предимно систолна, има важна роля при HFmrEF/HFrEF.<sup>127,317</sup> Диуретици, ACEIs, ARBs и MRAs – всичките изглеждат подходящи, но бета-блокерите могат да бъдат по-неефективни за понижаване на SBP. Скорешно проучване внушава, че пациенти с хипертония и HFrEF или HFmrEF не трябва да получават ARB (олмесартан), ако приемат ACEIs и бета-блокери.<sup>318</sup>

Перорално хипогликемично лекарство на първи избор при пациенти със HFrEF и HFmrEF трябва да бъде метформин<sup>319</sup> (вижте и точка 11.6). Напоследък, едно изпитване с емпаглифлозин показва намаляване на кръвното налягане и телесното тегло, вероятно чрез индуциране на глюкозурия и осмотична диуреза. Употребата му е била свързана с намаляване на хоспитализацията за HF и на сърдечно-съдовата смъртност.<sup>130</sup> Агресивният подход към дисгликемията обаче може да бъде вреден.<sup>153,320</sup>

Миокардната исхемия може да повиши симптоматиката, морбидността и смъртността и трябва да се има предвид при оценката на пациента. Има обаче само единични данни, че реваскуларизацията подобрява симптоматиката или клиничния изход. Пациенти с ангина трябва да спазват същите предписания, както пациентите с HFrEF.<sup>112</sup>

Пациентите със HFrEF и HFmrEF имат намалена поносимост към физически натоварвания, често придружена от прекомерен отговор на кръвното налягане при усилие и хронотропна недостатъчност. Комбинираната тренировка за издръжливост/съпротивление изглежда безопасна при пациенти със HFrEF и HFmrEF и подобрява физическия капацитет (което се изразява в нарастване на пиковата кислородна консумация), физическия функционален скор и диастолната функция.<sup>307,321</sup>

### Препоръки за лечение при пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция и сърдечна недостатъчност с междинна (mid-range) изтласкваща фракция

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
Препоръчва се скрининг при пациенти със HF <sub>rEF</sub> или HF <sub>mEF</sub> за сърдечно-съдови и същевременно не-сърдечносъдови коморбидности, които, ако са налице, трябва да бъдат лекувани, при условие че съществуват безопасни и ефективни методи за подобряване на симптоматиката, самочувствието и/или прогнозата.	I	C	
Диуретици се препоръчват при пациенти с конгестия с HF <sub>rEF</sub> или HF <sub>mEF</sub> с цел облекчаване на симптоматиката и проявите.	I	B	178, 179

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

HF<sub>mEF</sub> = сърдечна недостатъчност с междинна (mid-range) изтласкваща фракция; HF<sub>rEF</sub> = сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция.

## 10. Аритмии и проводни нарушения

Амбулаторното електрокардиографско мониториране може да се използва за уточняване на симптоматика, която би могла да се дължи на аритмии,<sup>322–324</sup> но липсват данни подкрепящи рутинното системно мониториране на всички пациенти със HF за идентификация на тахи- и брадиаритмии. Няма доказателства, че клиничните решения базиращи се на рутинното електрокардиографско мониториране подобряват клиничния изход при пациенти със HF.

Амбулаторният електрокардиографски запис открива на практика камерни екстрасистоли при всички пациенти със HF. Епизодите с безсимптомна непродължителна VT са често, нарастващи по честота с тежестта на HF и камерната дисфункция и показват неблагоприятна прогноза при пациенти със HF, но имат малка роля за разграничаване между внезапна смърт и смърт поради прогресираща HF.<sup>316,325</sup> Брадикардия и паузи също се наблюдават често, особено през нощта, когато симпатиковата активност е често по-ниска, а парасимпатиковата активност по-висока; пусков механизъм може да бъде сънната апнея.<sup>326–328</sup> Паузите са свързани с лоша прогноза при пациенти с CAD и левокамерна дисфункция.<sup>329</sup> Брадиаритмията може да има важен принос за внезапната смърт при HF.<sup>330</sup>

### 10.1. Предсърдно мъждене

AF е най-честата аритмия при HF, независимо от съпътстващата LVEF; то увеличава риска от тромбо-емболични усложнения (особено инсулт) и могат да нарушат сърдечната функция водейки до влошаване на симптомите на HF.<sup>316</sup> Инцидентната HF провокирана от AF е свързана с по-благоприятна прогноза,<sup>331</sup> но новопоявилото се AF при пациент с установена HF е свързано с по-лоша прогноза, вероятно

защото е от една страна маркер за по-тежка болест, а от друга страна нарушава сърдечната функция.<sup>332,333</sup> Пациенти с хронична HF и перманентно AF имат по-лоша прогноза от тези в синусов ритъм, но това се обяснява до голяма степен с по-напредналата възраст и тежестта на HF.<sup>332,333</sup> Персистираща камерна честота >150 bpm може да причини HF<sub>rEF</sub>, която претърпява обратно развитие след контрол на честотата или корекция на ритъма („тахикардиомиопатия“).<sup>334,335</sup> AF трябва да бъде класифицирано, а подходът към него да съответства на настоящите препоръки при AF (т.е. първи диагностициран епизод, пароксизмално, персистиращо, продължително персистиращо или перманентно), като си даваме сметка за несигурността относно действителната продължителност на епизода и за предшестващи неоткрити епизоди.<sup>316</sup>

Следните моменти трябва да се имат предвид при пациенти със HF представящи се с AF, независимо от LVEF, особено с първи диагностициран епизод на AF или пароксизмално AF:<sup>316</sup>

- идентификация на потенциално коригиреми причини (напр. хипотиреоидизъм, електролитни нарушения, неконтролирана хипертония, митрална клапна болест) и провокиращи фактори (напр. скоростна хирургия, инфекция в гръдния кош или обостряне на COPD/астма, остра миокардна исхемия, алкохолен запой), тъй като те могат да определят стратегията на поведение;
- оценка на риска от инсулт и нуждата от антикоагулация;
- оценка на камерната честота и нуждата от честотен контрол;
- оценка на симптомите на HF и AF.

За подробности читателят трябва да се обърне към препоръките на ESC 2016 г. при AF.<sup>316</sup>

#### 10.1.1. Превенция на предсърдно мъждене при пациенти със сърдечна недостатъчност

Много видове лечение за HF, включително ACEIs,<sup>336</sup> ARBs,<sup>337</sup> бета-блокери<sup>177,338</sup> и MRAs,<sup>339,340</sup> намаляват честотата на AF, но ивабрадин може да я увеличи.<sup>341</sup> CRT има слаб ефект върху честотата на AF.<sup>342</sup>

Амиодарон понижава честотата на AF, предизвиква фармакологична кардиоверсия, задържа повечето пациенти в синусов ритъм след кардиоверсия и може да се използва за контрол на симптоматиката при пациенти с пароксизмално AF при неуспех от бета-блокери.<sup>343–346</sup> Амиодарон трябва по принцип да се ограничи до кратки срокове на употреба (<6 месеца) при пациенти с пароксизмално или персистиращо AF с цел да подпомогне задържането на синусов ритъм и да намали високата честота при рекурентно AF веднага след кардиоверсия. Дронедарон е противопоказан при пациенти със HF и AF.<sup>246,247,347</sup>

#### 10.1.2. Поведение при пристъп от бързо предсърдно мъждене при пациенти със сърдечна недостатъчност

Ако пациентът е без обезпокоителни симптоми на HF, може да бъде започнато лечение с перорални бета-блокери с цел постигане на контрол на камерната честота. При пациенти с изразена конгестия, които въпреки това имат лека симптоматика в покой, предпочитаното лечение е с перорален или интравенозен (i.v.) дигоксин. При пациенти с хемодинамична нестабилност трябва да се приложи i.v. болус дигоксин или амиодарон<sup>348,349</sup> в периферна вена при изключително внимание да бъде избегната екстравазация в тъканите; при несигурен венозен достъп амиодарон не трябва да се прилага.



**Препоръки за начални мерки при бърза камерна честота при пациенти със сърдечна недостатъчност и предсърдно мъждене в остри или хронични условия**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
Срочна електрическа кардиоверсия се препоръчва, ако се счита че AF допринася за хемодинамичното компрометиране при пациента, с цел подобряване на клиничното състояние на пациента.	I	C	
При пациенти в NYHA клас IV, в допълнение към лечението за АНФ, трябва да се има предвид интравенозен болус амиодарон или при дигоксин-наивни пациенти интравенозен болус дигоксин с цел намаляване на камерната честота.	IIa	B	348, 349
При пациенти в NYHA клас I–III, лечението с бета-блокери, обикновено даден перорално, е безопасно и следователно се препоръчва като лечение на първи избор за контрол на камерната честота, при условие че пациентът е еуволемичен.	I	A	177
При пациенти в NYHA клас I–III, дигоксин трябва да се има предвид, когато камерната честота остава висока, въпреки бета-блокерите, или когато бета-блокерите не се толерират или са противопоказани.	IIa	B	197
AV нодална катетърна аблация може да се има предвид за контрол на камерната честота и облекчаване на симптоматиката при пациенти без отговор или нетолериращи интензивна фармакологична терапия за контрол на честотата или ритъма, приемащи да станат пейсмейкър-зависими.	IIb	B	290
Лечение с дронедазон за подобряване на контрола на камерната честота не се препоръчва, поради съображения за сигурност.	III	A	347

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

<sup>d</sup>Оптималната камерна честота при пациенти със HF и AF не е установена, но преобладаващите данни подсказват, че стриктният контрол на честотата може да бъде вреден. Въз основа на актуалното мнение на работната група може да се има предвид камерна честота в покой в границите на 60–100 bpm,<sup>350,351</sup> въпреки че едно изпитване приема, че камерна честота в покой до 110 bpm би могла да бъде приемлива, което се предлага сега в препоръките на ESC за AF.<sup>198,316</sup> Необходими са допълнителни изследвания за проверка и прецизиране на този въпрос.

AF = предсърдно мъждене; АНФ = остра сърдечна недостатъчност; AV = атриовентрикуларна; bpm = удара в минута; HF = сърдечна недостатъчност; NYHA = New York Heart Association.

По-дълги инфузии с амиодарон трябва да се прилагат само през централен или дългосрочен венозен път с цел избягване на флебит на периферни вени. При пациенти с хемодинамичен колапс се препоръчва незабавна електрическа кардиоверсия (вижте също раздел 12).

**10.1.3. Честотен контрол**

Оценката на камерната честота по радиалния пулс не е съвършена, особено при пациенти със HF, тъй като камерната активация не винаги поражда доловим пулс. Честотният контрол трябва да се документира електрокардиографски. Преносимият апарат позволява преценка на камерната честота в покой, при усилие и по време на сън, но стойността на рутинното мониториране все още не е уточнена. Имплантираните уреди, като пейсмейкър, CRT или ICDs могат също да бъдат използвани за измерване на камерната честота.

Оптималната камерна честота в покой при пациенти с AF и HF е несигурна, но може би е 60–100 bpm.<sup>350,352–354</sup> Едно изпитване приема, че камерна честота в покой до 110 bpm би могла все пак да бъде приемлива,<sup>198,202</sup> а препоръките на ESC 2016 при AF посочват тази граница като прицелна за контролиращата честотата терапия.<sup>316</sup> Тази работна група обаче смята, че при пациенти със HF се предпочита по възможност по-ниска честота (60–100 bpm). Камерни честоти <70 bpm са свързани с по-лош клиничен изход.<sup>351</sup> Това може би обяснява защо бета-блокери титрирани до препоръчаните прицелни дози не са успели да намалят морбидността или смъртността при пациенти със HF<sub>rEF</sub> и AF,<sup>177</sup> а би могло да обясни връзката на дигоксин с неблагоприятен изход докладвана в някои наблюдателни проучвания при AF.<sup>355–357</sup> Оптималната камерна честота по време на физически усилия е също неясна, но вероятно е <110 bpm при леки натоварвания.<sup>354</sup> За контрол на камерната честота могат да се използват бета-блокери, дигоксин и комбинацията от тях.<sup>358</sup> Не е сигурно, кой е оптималният подход, но изглежда бета-блокерите са безопасно средство на първи избор, въпреки че не е ясно дали те намаляват заболяемостта и смъртността при пациенти с AF. Бета-блокерите намаляват камерната честота в периодите на активност, докато дигоксин упражнява по-силен ефект през нощта.<sup>358</sup> Персистиращо високата камерна честота може да означава тиреотоксикоза или висока симпатикова активност поради конгестия и би могла да се повлияе от диуретици. Въпреки че амиодарон и недихидропиридинови CCBs могат да понижат камерната честота, те имат повече нежелани ефекти и по принцип трябва да се избягват при пациенти със HF<sub>rEF</sub> и, с по-малка степен на сигурност, при пациенти със HF<sub>rEF</sub> и HF<sub>mEF</sub>. Рядко камерната честота не може да бъде намалена под 100–110 bpm само с фармакологични средства и в тази ситуация може да се има предвид нодална аблация с камерно пейсирание при пациенти със HF<sub>rEF</sub>, трябва да се има предвид CRT вместо конвенционално RV пейсирание. Малко са данните, извън тези от регистри, в подкрепа на стратегия на AV нодална аблация и CRT в сравнение с изолираната фармакологична терапия при пациенти с AF и камерна честота в покой <100–110 bpm (вижте точка 8.2).<sup>281</sup> При пациенти с бърза камерна честота и неповлияващи се симптоми обаче може да се има предвид аблация на AV възел. Също така, ако пациентът е показан за ICD, предпочитан подход може да бъде AV нодална аблация с имплантация на CRT-D, особено ако пациентът е с умерена до тежка симптоматика.

**10.1.4. Ритъмен контрол**

При пациенти с хронична HF не е доказано превъзходство на стратегията за възстановяване на ритъма (включваща фармакологична или електрическа кардиоверсия) над стратегията за честотен контрол с цел намаляването на смъртността или морбидността.<sup>359</sup> Неотложна кардиоверсия е показана само при животозастрашаващо AF, а в останалите случаи, преди

кардиоверсия, трябва да бъде постигнат контрол и на HF, и на камерната честота. Стратегията за ритъмен контрол трябва вероятно да бъде запазена за пациенти с обратими вторични причини за AF (напр. хипертиреоидизъм) или очевидна провокираща причина (напр. пресна пневмония) и при пациенти с обезпокоителни симптоми дължащи се на AF след постигане на оптимален честотен контрол и терапия за HF. Употребата на клас I антиаритмични средства и дронедарон повишава заболяемостта и смъртността при пациенти със HF и AF и трябва да се избягва.<sup>246,247,347</sup> Амiodарон може да възстанови синусовия ритъм при някои пациенти с хронично AF, може да редуцира симптомните пристъпи на AF и да спомогне за задържане на синусовия ритъм при пациенти след спонтанна или електрическа кардиоверсия.<sup>343-346</sup> Когато се използва амiodарон, нуждата от продължаване на приложението му трябва редовно да се преразглежда и обосновава.

Безопасността и ефикасността на катетърната аблация на предсърдията и пулмоналните вени (PV) като стратегия за контрол на ритъма са понастоящем недокрай изяснени, с изключение на случаите с тахикардно-индуцирана кардиомиопатия.<sup>316</sup> Едно малко проучване предполага, че аблацията на AF превъзхожда AV нодалната аблация със CRT.<sup>360</sup> Друго проучване включващо 203 пациенти с персистираща AF, HF и ICD или CRT апарат показва, че аблацията на AF вероятно превъзхожда амiodарон за коригиране на AF, а това се изразява в по-редки хоспитализации за HF и по-ниска смъртност. Две малки проучвания сравняващи аблацията на AF с честотния контрол показват смесени резултати по отношение на процедурните усложнения и успешното повлияване на симптоматиката.<sup>278,279</sup> Най-новите данни от метаанализ включващ 914 пациенти показва окуражително чест успех при аблация на PV за AF при пациенти LV дисфункция, с подобряване на LVEF и функционалния капацитет.<sup>361</sup> Тези резултати трябва да бъдат потвърдени в провеждащите се RCTs, а именно CASTLE AF,<sup>362</sup> AMICA и CABANA.

### Препоръки за начални мерки при бърза камерна честота при пациенти със сърдечна недостатъчност и предсърдно мъждене в остри или хронични условия

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм <sup>c</sup>
Електрическа кардиоверсия или фармакологична кардиоверсия с амiodарон може да се има предвид при пациенти с персистираща симптоматика и/или признаци на HF, въпреки ОМТ и достатъчен контрол на камерната честота, с цел подобряване на клиничния/симптомния статус.	IIb	B	344
Аблация на AF може да се има предвид за възстановяване на синусовия ритъм и подобряване на симптоматиката при пациенти с персистираща симптоми и/или признаци на HF, въпреки ОМТ и достатъчния контрол на камерната честота, с цел подобряване на клиничния/симптомния статус.	IIb	B	279, 363
Амiodарон може да се има предвид преди (и след) успешна електрическа кардиоверсия с цел поддържане на синусов ритъм.	IIb	B	342, 360
Дронедарон не се препоръчва, поради повишен риск от хоспитализация за сърдечно-съдови проблеми и повишен риск от преждевременна смърт при пациенти в NYHA клас III-IV.	III	A	247, 347
Клас I антиаритмични средства не се препоръчват, поради повишен риск от преждевременна смърт.	III	A	248, 364, 365

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

AAF = предсърдно мъждене; HF = сърдечна недостатъчност; NYHA = New York Heart Association, OMT = оптимална медикаментозна терапия. Пациентите трябва по принцип да бъдат лекувани с антикоагуланти 6 седмици преди електрическа кардиоверсия.

### Препоръки за имплантация на апарат за сърдечна ресинхронизираща терапия при пациенти със сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм <sup>c</sup>
Скорвете CHA2DS2-VASc и HAS-BLED се препоръчват при пациенти със HF като средства за оценка на риска от тромбоемболизъм и съответния хеморагичен риск свързан с перорална антикоагулация.	I	B	376, 377
Перорален антикоагулант се препоръчва за превенция на тромбоемболизъм при всички пациенти с пароксизмално или персистиращо/перманентно AF и CHA2DS2-VASc скор $\geq 2$ , без противопоказания и независимо дали се използва стратегия за контрол на честотата или на ритъма (включително след успешна кардиоверсия).	I	A	372-375, 378, 379
Лечение с NOAC е противопоказано при пациенти с механични клапи или умерена и по-тежка митрална стеноза.	III	B	380
При пациенти с AF с продължителност $\geq 48$ h или когато продължителността на AF е неизвестна, преди електрическа или фармакологична кардиоверсия се препоръчва перорален антикоагулант в терапевтична доза за срок от $\geq 3$ седмици.	I	B	
Интравенозен хепарин или LMWH и проверка с TOE се препоръчва при пациенти, които не са били лекувани с антикоагулант за $\geq 3$ седмици и се нуждаят от електрическа или фармакологична кардиоверсия, поради животозастрашаваща аритмия.	I	C	
Комбинация от перорален антикоагулант и антиромбоцитно средство не се препоръчва при пациенти с хронична (>12 месеца след остър епизод) коронарна или друга артериална болест, поради висок риск от сериозна хеморагия. Монотерапия с перорален антикоагулант се предпочитаният подход след 12 месеца.	III	C	
При пациенти с HF и неклапно AF показани за антикоагуланти въз основа на техния CHA2DS2-VASc скор, за антикоагулация трябва да се имат предвид по-скоро NOACs, отколкото варфарин, тъй като NOACs са свързани с по-нисък риск от инсулт, интракраниална хеморагия и смърт, с което се надхвърля повишения риск от гастро-интестинална хеморагия.	IIa	B	367

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

AF = предсърдно мъждене; CHA2DS2-VASc = Застойна сърдечна недостатъчност или левокамерна дисфункция, Хипертония, Възраст  $\geq 75$  (по две), Диабет, Инсулт (по две)-Съдова болест, Възраст 65-74, Полова категория (жени); HAS-BLED = Хипертония, Нарушена бъбречна/чернодробна функция, Инсулт, Хеморагична анамнеза или предиспозиция, Лабилен международно нормализирано отношение, Напреднала възраст (>65 години), Едновременна употреба на лекарства/алкохол (по 1 точка); HF = сърдечна недостатъчност; LMWH = нискомолекулен хепарин; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; NYHA = New York Heart Association; TOE = трансезофагеална ехокардиография.

### 10.1.5. Профилактика на тромбоемболизъм

Пациенти със HF и AF трябва по принцип да бъдат антикоагулирани, а отношението между полза и хеморагичен риск трябва да бъде оценено (с помощта на CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc скор и HAS-BLED скор; за подробности вижте *Уеб-таблицы 10.1* и *10.2.*), както се препоръчва в указанията на ESC при AF.<sup>316</sup> Значителен дял от пациенти със HF имат едновременно скорове за полза и риск  $\geq 3$ , което показва, че преди предписване на перорален антикоагулант е необходима внимателна преценка и че след това са необходими редовни прегледи (и повлияване на коригируемите рискови фактори), когато е включен перорален антикоагулант.

NOACs се предпочитат при пациенти със HF при неклапно AF, тъй като в сравнение с витамин К антагонистите NOACs показват минимум еквивалента ефективност при по-голяма безопасност (по-редки интракраниални хеморагии) сред пациенти със HF спрямо пациенти без HF,<sup>316,366,367</sup> въпреки съществуващите опасения относно тяхната безопасност при по-възрастни пациенти със HF и нарушена бъбречна функция<sup>368,369</sup> [за подробно описание на зависимостите между NOAC и бъбречната функция, вижте Heidebuchel *et al.*<sup>370</sup>]. Пациенти със HF и AF, които имат механични клапни протези или в най-добрия случай умерена митрална стеноза, трябва с цел превенция на тромбоемболичния инсулт да ползват само перорални витамин К антагонисти.<sup>370</sup>

Дозата на дабигатран трябва да бъде намалена до 110 mg b.i.d. при креатининов клирънс 30–49 mL/min, на ривароксабан до 15 mg дневно, на едоксабан до 30 mg дневно при креатининов клирънс 30–50 mL/min, а на аликсабан до 2.5 mg два пъти дневно, когато пациентът има две или повече от следните характеристики: възраст  $\geq 80$  години, серумен креатинин  $\geq 1.5$  mg/dL и телесно тегло  $\leq 60$  kg.<sup>370–375</sup> Резюме на препоръките за превенция на тромбоемболизма при пациенти със симптомна HF и пароксизмално или персистиращо/перманентно AF е представено в съответната приложена таблица. За допълнителни подробности вижте новите препоръки на ESC при AF.<sup>316</sup>

Левопредсърдно оклудиращо устройство би могло да се обсъди, като алтернатива на пероралния антикоагулант, при пациенти с AF които са с едновременно повишен риск от тромбоемболизъм и от хеморагия с цел избягване на риска от хеморагия във връзка с антикоагулацията.<sup>381,382</sup>

## 10.2. Камерни аритмии

Началният подход при безсимптомни камерни аритмии е корекция на електролитните нарушения, особено при нисък серумен калий и магнезий, спиране на средства, които биха могли да провокират аритмии и – при пациенти със HFrEF – оптимизиране на фармакологичната терапия с ACEIs, бета-блокери и MRAs и сакубитрил/валсартан, всеки от които намалява риска от внезапна смърт.<sup>174,177,383,384</sup>

Клиничното значение на миокардната исхемия за провокиране на камерни аритмии е неуточнено, въпреки че са описани отделни случаи на исхемично-индуцирани аритмии. Рандомизирани изпитвания на реваскуларизацията при пациенти със HFrEF не са довели до по-ниска смъртност като цяло,<sup>107,385</sup> даже и в подгрупи пациенти с ангина или миокардна исхемия,<sup>115,386</sup> но допълнителният анализ е показал възможно намаляване на внезапната смърт.<sup>387</sup>

Амиодарон (често в комбинация с бета-блокери) може да се използва за потискане на симптомни камерни аритмии, но може да повлияе неблагоприятно прогнозата, особено

### Препоръки за овладяване на камерни тахиаритмии при сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
Потенциално агравирани/провокиращи фактори (напр. нисък серумен калий/магнезий, продължаваща исхемия) трябва да бъдат търсени и коригирани при пациенти с камерни аритмии.	IIa	C	
Лечението с бета-блокери, MRA и сакубитрил/валсартан намалява риска от внезапна смърт и се препоръчва при пациенти със HFrEF и камерни аритмии (както и при други пациенти) (вижте раздел 7).	I	A	162, 170–175
Имплантация на ICD или апарат за CRT-D се препоръчва при избрани пациенти със HFrEF (вижте раздел 8).	I	A	223–226, 388
Няколко стратегии трябва да се имат предвид за намаляване на рецидивиращите симптомни аритмии при пациенти с ICD (или при тези, които не покриват критериите за ICD), включително повишено внимание към рисковите фактори и оптимално фармакологично лечение на HF, амиодарон, катетърна аблация и CRT.	IIa	C	
Рутинна употреба на антиаритмични средства не се препоръчва при пациенти със HF и симптомни камерни аритмии, поради съображения за сигурност (влошаване на HF, проаритмия и смърт).	III	A	247, 248, 364, 365

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

ACEI = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; ARB = ангиотензин-рецепторен блокери; CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; CRT-D = дефибрилатор със сърдечна ресинхронизираща терапия; HF = сърдечна недостатъчност; HFrEF = сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; MRA = минералкортикоид-рецепторен антагонист.

при пациенти с по-тежка HF.<sup>227,244</sup> Другите анти-аритмични лекарства трябва да се избягват.<sup>247</sup> Транскатетърната радиофреквентна модификация на аритмогенния субстрат може да намали броя на правилните разряди от ICD и може да се използва за прекъсване на аритмична буря при пациенти с HF и чести рецидивиращи камерни тахиаритмии и следователно трябва да се има предвид при такива пациенти. Препоръчва се при пациенти с упорити камерни аритмии да се търси мнението на членове на тима по HF с експертиза в областта на електрофизиологията. За допълнителни подробности, читателя се насочва към публикуваните препоръки на ESC/EHRA при камерни аритмии и внезапна сърдечна смърт.<sup>260</sup>

## 10.3. Симптомна брадикардия, паузи и атриовентрикуларен блок

Насоките на ESC за пейсиране и CRT препоръчват намеса, когато паузите надхвърлят 6 s, дори когато не са свързани със симптоматика.<sup>389</sup> Тези препоръки обаче са съставени главно за пациенти без доловима миокардна дисфункция, а при пациенти със HFrEF може и по-кратки паузи да налагат намеса.<sup>329</sup> Ако при електрокардиографско мониториране се установят паузи  $> 3$  s, трябва да се направи ревизия на медикацията и следните средства трябва да бъдат спрени или дозата им да

## Препоръки за овладяване на брадиаритмии при сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
Когато бъдат идентифицирани паузи >3секунди в ECG или ако брадикардията е симптомна, а камерната честота в покой е <50 bpm при синусов ритъм или <60 bpm при AF, трябва да се прецени дали има изобщо нужда от предписване на намаляваща честотата медикация; при пациенти в синусов ритъм дозата на бета-блокери трябва да се намали или те да бъдат използвани само при крайна нужда.	IIa	C	
При пациенти със симптомни дълги или чести паузи, въпреки корекцията на намаляващата честотата медикация, като следваща стъпка може да се има предвид спиране на бета-блокера или пейсиране.	IIb	C	
Пейсиране с единствената цел да стане възможно започване или титриране на бета-блокерна терапия при липса на конвенционални показания за пейсиране не се препоръчва.	III	C	
При пациенти със HFrEF, които имат нужда от пейсиране и които имат високостепенен AV блок, препоръките са по-скоро за CRT, отколкото за RV пейсиране.	I	A	274, 275, 290
При пациенти със HFrEF, които имат нужда от пейсиране, но нямат високостепенен AV блок, трябва да се имат предвид варианти на пейсиране, които не водят до предизвикване или обостряне на камерната дисинхрония.	IIa	C	

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

AAF = предсърдно мъждене; AV = атриовентрикуларен; bpm = удара в минута; CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; ECG = електрокардиограма; HFrEF = сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция; RV = деснокамерно.

се намали, като се започне с брадикардните CCBs и се продължи с амиодарон, дигоксин и ивабрадин. При пациенти в AF може да се обсъди намаляване на дозата на бета-блокери, позволяващо камерната честота в покой през деня да се покачи до 70–90 bpm, тъй като няма данни, които да показват, че бета-блокери подобряват клиничния изход при пациенти с AF.<sup>177</sup> При пациенти с паузи, но в синусов ритъм, трябва да се избягва намаляване на дозата на бета-блокера, освен когато паузите са симптомни, продължителни или чести, във връзка с което би могла да се обсъди относителната полза при намаляване на дозата на бета-блокера, спирането му и (двакамерно) пейсиране. Няма обаче данни в подкрепа на стратегията за пейсиране единствено с цел започване или титриране на бета-блокерна терапия при липса на конвенционални показания за пейсиране; тази стратегия не се препоръчва. При пациенти със HFrEF и високостепенен AV блок се предпочитат CRT пред RV пейсиране (точка 8.2). Когато причината за брадикардия или паузи е болест на синусовия възел с интактна AV проводимост, терапевтичните стратегии избягващи индуцирането на камерна дисинхрония се предпочитат, въпреки че данните от клинични изпитвания в подкрепа на това експертно мнение при пациенти със HF са оскъдни. Относно други индикации за пейсиране, моля направете справка в препоръките на ESC за пейсиране и CRT.<sup>389</sup>

## 11. Коморбидности

### 11.1. Сърдечна недостатъчност и коморбидности

Коморбидностите имат голямо значение при HF (Таблица 11.1) и могат да повлияят върху лечението, което се прилага при HF (напр. при някои пациенти с тежка бъбречна дисфункция може да е невъзможно да се използват ренин-ангиотензин-алдостеронови инхибитори) (вижте раздел 7). Лекарствата използвани за лечение на придружаващите болести могат да доведат до влошаване на HF (напр. NSAIDs давани при артрит, някои онкологични лекарства) (вижте раздел 7). Лечението на коморбидностите е ключов компонент от цялостните грижи при пациенти със HF (вижте раздел 14). Много от придружаващите болести се лекуват активно от специалисти в съответната област и те се ръководят от техните специализирани препоръки. Настоящите препоръки идентифицират в какви случаи наличието на HF трябва да доведе до промяна на обичайното лечение на придружаващата болест. Тя може да е свързана с обмисления за безопасност или ефикасност, които са различни при наличие на HF (или няма достатъчно данни в подобна ситуация) или с данни за полезни или вредни ефекти в популацията със HF. При HFrEF даже има още по-често коморбидности, отколкото при HFef и много от тях могат да играят роля за еволюцията на синдрома.<sup>398</sup>

### 11.2. Ангина и коронарна артериална болест

#### 11.2.1. Фармакологично лечение

Бета-блокери, а при избрани пациенти ивабрадин,<sup>180</sup> са ефективни средства за контрол на ангина, както и ос-

**Таблица 11.1: Значение на коморбидностите при пациенти със сърдечна недостатъчност**

1. Затрудняват диагностичния процес при HF (напр. COPD като потенциално обхващаща причина за диспнея). <sup>390, 391</sup>
2. Агравират симптомите на HF и допълнително нарушават качеството на живота. <sup>391, 392</sup>
3. Имат принос за по-голяма честота на хоспитализациите и по-висока смъртност <sup>393</sup> и са основна причина за повторен болничен прием до 1 и 3 месеца. <sup>394</sup>
4. Могат да оказват влияние върху употребата на лекарства за HF (напр. инхибиторите на системата ренин-ангиотензин са противопоказани при някои пациенти с тежка бъбречна дисфункция, бета-блокери са относително противопоказани при астма). <sup>395, 396</sup>
5. Доказателствената основа при лечението на HF е по-ограничена, тъй като коморбидностите обикновено са били изключващите критерии в изпитванията; по тази причина при наличие на коморбидности липсват данни за ефикасност и безопасност.
6. Лекарствата използвани за лечение на коморбидностите могат да доведат до влошаване на HF (напр. NSAIDs давани при артрит, някои онкологични лекарства). <sup>397</sup>
7. Взаимодействията между лекарствата използвани за лечение на HF и тези използвани за лечение на коморбидности водят до по-слаба ефикасност, по-ниска безопасност и настъпване на нежелани ефекти (напр. бета-блокери за HFrEF и бета-агонисти за COPD и астма). <sup>391, 395, 396</sup>

HF = сърдечна недостатъчност; COPD = хронична обструктивна белодробна болест; HFrEF = сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция; NSAIDs = нестероидни противовъзпалителни лекарства.



новен компонент на терапията при HFrEF. При пациенти със HFpEF те могат да бъдат използвани за облекчаване на ангината, въпреки че това никога не е било формално тествано.<sup>399</sup>

Има данни, че триметазидин упражнява някои благоприятни ефекти като допълнително средство към бета-блокери при пациенти със HF и ангина.<sup>400–406</sup> Има данни, които водят до предположение, че той може да подобри функционалния капацитет по NYHA, времетраенето на физическото натоварване и LV функция при пациенти със HFpEF.<sup>402–406</sup> Някои други ефективни анти-ангинозни лекарства са проучени при достатъчен брой пациенти със HFpEF/LV дисфункция и са се оказали безопасни [напр. амлодипин,<sup>215,407</sup> никорандил<sup>408</sup> и нитрати<sup>183,184,409</sup>]. Безопасността на други анти-ангинозни средства при HFpEF, като ранолазин, са несигурни, докато други лекарства, по-специално дилтиазем и верапамил, се считат за не безопасни при пациенти със HFpEF (въпреки че могат да се използват при HFpEF).<sup>214</sup> Всички дихидропиридинови CCBs могат да повишат симпатиковия тонус и тяхната безопасност при HFpEF [с изключение на амлодипин<sup>215</sup> и фелодипин<sup>216</sup>] и HFpEF е несигурна.

### 11.2.2. Миокардна реваскуларизация

Относно показанията за инвазивна коронарна ангиография при пациенти със HF, моля вижте точка 5.8.

Перкутанната и хирургичната реваскуларизация са взаимно допълващи се подходи за симптомно облекчаване на ангината при HFpEF, но не е напълно изяснено дали тези интервенции подобряват клиничния изход. Скорошните насоки на ESC за миокардна реваскуларизация препоръчват коронарен артериален байпас (coronary artery bypass grafting, CABG) при пациенти със сигнификантна стеноза на ствола на лявата коронарна артерия и ствол еквивалент (проксимални стенози едновременно на лявата предна десцендентна и на циркумфлексната артерия) с цел подобряване на прогнозата.<sup>112,113</sup> Трябва обаче да си дадем сметка за липсата на проучвания включващи пациенти с добре дефинирана HF, следователно, тази препоръка се базира само на експертно мнение. Въз основа на резултатите от изпитване STICH [което изключва пациенти със стволова болест и с ангина класове III–IV по класификацията на Canadian Cardiovascular Society (CCS)], CABG се препоръчва и при пациенти със HFpEF, сигнификантна CAD (болест на лявата предна десцендентна артерия или многоклонова болест) и LVEF ≤35% с цел намалява-

**Препоръки за лечение на стабилна ангина пекторис със симптоми (NYHA клас II–IV) на сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция.**<sup>112,113</sup>

Препоръки	Класа	Нивоб	Изм.с
<b>Стъпка 1</b>			
Бета-блокери ( в доказана или максимална толерирана доза) се препоръчват като лечение на първи избор за облекчаване на ангина, поради съпътстващата полза от това лечение (намаляване на риска от хоспитализация за HF и риска от преждевременна смърт).	I	A	167–173
<b>Стъпка 2: Към бета-блокера или ако пациентът не толерира бета-блокери</b>			
Ивабрадин трябва да се има предвид като анти-ангинозно лекарство при подходящи пациенти с HFpEF (синусов ритъм и HR ≥70 bpm), като препоръчан и при HFpEF подход.	IIa	B	180, 410, 411
<b>Стъпка 3: За допълнително облекчаване на ангинозна симптоматика – с изключение на непрепоръчвани комбинации</b>			
Бързо-действащ или транскутанен нитрат трябва да се има предвид (ефективно анти-ангинозно лечение, безопасен при HF).	IIa	A	183, 184, 409
Дългодействащ перорален или транскутанен нитрат трябва да се има предвид (ефективно анти-ангинозно лечение, безопасен при HF).	IIa	B	183, 184
Триметазидин може да се има предвид, когато ангината персистира, въпреки лечението с бета-блокери (или негова алтернатива), за облекчаване на ангината (ефективно анти-ангинозно лечение, безопасен при HF).	IIb	A	400–403
Амлодипин може да се има предвид при пациенти нетолериращи бета-блокери за облекчаване на ангината (ефективно анти-ангинозно лечение, безопасен при HF).	IIb	B	215, 407
Никорандил може да се има предвид при пациенти нетолериращи бета-блокери за облекчаване на ангината (ефективно анти-ангинозно лечение, но безопасността при HF е несигурна).	IIb	C	
Ранолазин може да се има предвид при пациенти нетолериращи бета-блокери за облекчаване на ангината (ефективно анти-ангинозно лечение, но безопасността при HF е несигурна).	IIb	C	
<b>Стъпка 4: Миокардна реваскуларизация</b>			
Миокардна реваскуларизация се препоръчва, когато ангината персистира въпреки лечението с анти-ангинозни лекарства.	I	A	385, 412, 413
Алтернативи на миокардната реваскуларизация: комбинация от ≥3 анти-ангинозни лекарства (от изброените по-горе) може да се има предвид, когато ангината персистира въпреки лечението с бета-блокери, ивабрадин и допълнително анти-ангинозно лекарство (с изключение на непрепоръчаните комбинации посочени по-долу).	IIb	C	
Следните комбинации НЕ се препоръчват: (1) Всяка комбинация от ивабрадин, ранолазин и никорандил, поради неугочнена безопасност. (2) Комбинация от никорандил и нитрат (поради липса на допълнителна ефикасност).	III	C	
Дилтиазем и верапамил не се препоръчват, поради негативния им инотропен ефект и риска от влошаване на HF.	III	C	214

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

bpm = удара в минута; HF = сърдечна недостатъчност; HFpEF = сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция; NYHA = New York Heart Association.

не на смъртността и хоспитализацията по сърдечно-съдови причини.<sup>385</sup> Пациенти с >10% дисфункционален, но витален LV миокард може би имат по-големи шансове за полза от миокардната реваскуларизация (а тези с ≤10% имат по-малки шансове за полза), въпреки че този подход към подбора на пациенти не е доказан. В изпитване STICH, нито наличието на виталитет, нито тежестта на LV ремоделиране е идентифицирало пациенти, които са имали полза от CABG по отношение на смъртността.<sup>118</sup> Относно значението на методите за оценка на миокардния виталитет, моля вижте раздел 5. Post hoc анализи на изпитването STICH разкриват, че наличието на индуцируема миокардна исхемия (при радионуклиден стрес-тест или добутаминова стрес-ехокардиограма) или ангина не идентифицира пациентите с най-лоша прогноза и по-голяма полза от CABG спрямо ОМТ.<sup>115,386</sup> CABG обаче наистина подобрява ангина в по-голяма степен от самостоятелната медикаментозна терапия.

Изборът между CABG и PCI трябва да бъде направен от сърдечния тим след внимателна оценка на клиничния статус на пациента и коронарната анатомия, очакваната пълнота на реваскуларизацията, едновременното съществуване на клапна болест и коморбидности.

### 11.3. Кахексия и саркопения (относно изтощението, моля вижте в раздел 14)

Кахексията е генерализиран процес на измършавяване, засягащ всички части на тялото [т.е. мускулната тъкан (скелетната мускулатура), мастната тъкан (енергийния резерв) и костната тъкан (остеопороза)]. Може да настъпи при 5–15% от пациентите със HF, особено тези със HFrEF и по-напреднала фаза на болестта.<sup>414–416</sup> Това сериозно усложнение е свързано с по-тежка симптоматика и намален функционален капацитет, по-честа хоспитализация и намалена преживяемост. Кахексията при HF може да бъде диагностицирана и дефинирана като неволева неоточна загуба на ≥6% от общото телесно тегло през предходните 6–12 месеца.<sup>414–417</sup>

Причините са многофакторни и при конкретни пациенти – трудни за определяне. Могат да включват провъзпалителна имунна активация, невро-хормонални разстройства, малнутриция и малабсорбция, нарушен калориен и протеинов баланс, резистентност към анаболните хормони, нарушен анаболен стимул, продължителна имобилизация и физическо декондициониране, всичките характеризирани се с катаболен/анаболен дисбаланс.<sup>418</sup> Загубата на скелетна мускулатура, която е свързана с нарушена подвижност и симптоматика (наречена саркопения или миопения), настъпва при 30–50% от пациентите със HFrEF.<sup>419</sup> В най-тежката си форма тя е свързана с изтощение и голяма морбидност и смъртност.<sup>420</sup>

Потенциалното лечение включва средства стимулиращи апетита, физически тренировки<sup>120</sup> и анаболни средства, включително тестостерон, в комбинация с приложение на хранителни добавки и анти-катаболни намеси, въпреки че при нито едно от тези средства не е доказана полза, а безопасността им е неизвестна.<sup>421</sup>

### 11.4. Карцином

Някои химиотерапевтични средства могат да причинят (или да влошат) LV систолна дисфункция и HF. Най-познатите от тях са антрациклините (напр. доксорубицин), трастузумаб

и тирозин-киназните инхибитори.<sup>397,422</sup> Скорошен кохранов (Cochrane) обзор установи, че дексразоксан може да окаже известна кардиопротекция при пациенти получаващи антрациклин.<sup>423</sup> Предварителната и последващата оценка на LVEF, по възможност с изобразяване на миокардния стрейн, има основно значение при пациенти получаващи кардиотоксична химиотерапия, както се разглежда подробно на друго място.<sup>397,422</sup> На базата на възрастта, детайлите на химиотерапията, предварителния сърдечно-съдов статус и другите коморбидности е разработен рисков скор за идентификация на жени с карцином на гърдата с повишен риск от развитие на HF по време на лечение с трастузумаб, който може да бъде от полза.<sup>424</sup> При пациенти развиващи умерена до тежка LV систолна дисфункция химиотерапията трябва да бъде спряна и да се включи лечение за HFrEF. При подобряване на LV функция трябва да се направи нова оценка на рисковете и ползите от допълнителна химиотерапия.<sup>397,425,426</sup> Облъчването на медиастинума може също да доведе до редица дългосрочни сърдечни усложнения. Сърдечните биомаркери (NPs и тропонини) могат да се използват за идентификация на пациенти с по-висок риск от кардиотоксичност и могат да помогнат за контролиране на употребата и дозирането на кардиотоксични цитостатици.<sup>397,425,426</sup>

### 11.5. Централна нервна система (включително депресия, инсулт и автономна дисфункция)

Инсултът и HF често се съчетават, поради припокриване на рискови фактори. И двете състояния допринасят за влошаване на прогнозата. Инсултът може да направи самообслужването на пациентите със HF по-трудно. Подходът при високорискови пациенти с инсулт може да наложи балансиране между рисковете от антикоагулантна и антитромботична терапия.

Автономната дисфункция е честа при HFrEF, особено когато последната е тежка.<sup>427</sup> В комбинация с ниско кръвно налягане, тя може да направи по-вероятни синкопите и нараняванията и да наруши оптималното дозиране на бета-блокери, ACEIs, ARBs и MRAs. Диуретичната доза може да бъде редуцирана с цел намаляване на тежестта на постуралната хипотония.

Депресията е честа и е свързана с по-лош клиничен статус и лоша прогноза при HF.<sup>428–430</sup> Тя може да допринесе за недостатъчно придържане към лечението и социална изолация. Необходимо е по-високо ниво на суспекция за поставяне на диагнозата, особено при по-възрастни. Рутинният скрининг използващ валидизиран въпросник е част от добрата практика. До този момент, като надеждно средство за оценка на депресивните нагласи при пациенти с HF официално са одобрени Beck Depression Inventory (BDI) и Cardiac Depression Scale,<sup>431,432</sup> но в тази група пациенти широко се използват и други въпросници (напр. Geriatric Depression Scale, Hamilton Depression Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale).

Психосоциалните интервенции и фармакологичното лечение са от полза, както и физическите тренировки, при пациенти със HFrEF и депресия.<sup>433</sup> Когнитивната поведенческа терапия, проведена при пациенти със HF и голяма депресия освен стандартните грижи, както и програмите за организирано обучение са довели до намаляване на тежестта на депресията, и оплакванията от безпокойство и лесна умо-

ра, както и за подобряване на социалното функциониране и свързаното с мисловната дейност и HF качество на живота.<sup>434</sup>

Селективните инхибитори на обратното захващане на серотонин се считат за безопасни, въпреки че Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial не е потвърдило, че сертралин осигурява по-голямо намаление на депресивните симптоми или подобрене на сърдечно-съдовия статус в сравнение с плацебо при пациенти със HFrEF, но това изпитване не е имало достатъчна статистическа сила за потвърждаване на тази теза.<sup>435</sup> По подобен начин, есциталопрам не е показал ефект нито върху депресията, нито върху клиничния изход през 24-месечния срок на проследяване в сравнение с плацебо при пациенти със HFrEF и депресия. Важно да се отбележи е, че трицикличните антидепресанти трябва да се избягват, защото могат да причинят хипотония, влошаване на HF и аритмии.<sup>429,435</sup>

## 11.6. Диабет

Дисгликемията и диабетът са много чести при HF, а диабетът е свързан с по-лош функционален статус и по-лоша прогноза. При пациенти със HFrEF, намесите намаляващи морбидността и смъртността носят подобна полза при наличие или отсъствие на диабет.<sup>320</sup> Бета-блокери например подобряват клиничния изход в еднаква степен, независимо дали пациентът има или няма диабет, макар че различните бета-блокери могат да имат различни ефекти върху гликемичните показатели.<sup>436</sup>

Дали стриктният гликемичен контрол променя риска от сърдечно-съдови инциденти при пациенти със HF е неясно.<sup>437</sup> Сред пациентите със HF, които не са били лекувани за диабет, по-високите стойности на HbA1c са били свързани с по-голям риск от сърдечно-съдови събития,<sup>438,439</sup> но това може и да не е така след започване на лечението за диабет.<sup>439</sup>

При пациенти с диабет и HF гликемичният контрол трябва да се осъществява постепенно и умерено, като се дава предимство на тези лекарства, като метформин, за които е доказано, че са безопасни и ефективни. За разлика от предишните схващания, метформин е безопасен за употреба при пациенти със HFrEF и трябва да бъде средство на избор при пациенти със HF,<sup>440,441</sup> но е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно или чернодробно увреждане, поради риска от лактацидоза.

Инсулин е необходим при пациенти с диабет тип 1 и за лечение на симптомната хипергликемия при пациенти с диабет тип 2 и изчерпване на островните  $\beta$ -клетки на панкреаса. Инсулинът е обаче мощен натрий-задържащ хормон и когато се комбинира с намаляване на гликозурията, може да обостри задръжката на течности водейки до влошаване на HF. Производните на сулфонилуреята също се свързват с повишен риск от влошаване на HF и трябва да се използват с повишено внимание.

Тиазолидиндионите (глитазони) предизвикват задръжка на натрий и течности и повишават риска от влошаване на HF и хоспитализация, поради което не се препоръчват при пациенти със HF.<sup>209,210</sup>

Дипептидилпептидаза-4 инхибиторите (DPP4i; глитини), които повишават инкретиновата секреция, като по този начин стимулират освобождаване на инсулин, и дългодействащите глюкагоноподобни пептид 1 (GLP-1) рецепторни агонисти, които действат като инкретинови миметици, подобряват гликемичните показатели, но не намаляват и даже могат да повишат риска от сърдечно-съдови събития

и да влошат HF.<sup>320,442,443</sup> Важното е, че няма никакви данни относно безопасността на глиптините и аналозите на GLP-1 при пациенти със HF.

Напоследък, емпаглифлозин, инхибитор на натриево-глюкозния котранспортър 2 е намалил хоспитализациите за HF и смъртността, но не и миокардния инфаркт или инсульта при пациенти с диабет с висок сърдечно-съдов риск, някои от които са имали HF.<sup>130</sup> В отсъствие на други проучвания с лекарства от тази група, резултатите получени с емпаглифлозин не могат да се считат като доказателство за ефект на лекарствения клас.

С прогресиране на гликемичното разстройство, оценката на гликемичния контрол трябва да се прави в зависимост от сърдечните състояния, и ако трябва да се предпишат нови анти-диабетни лекарства, пациентите трябва да бъдат стриктно следени от тим по HF.

## 11.7. Еректилна дисфункция

Еректилната дисфункция е чест и важен компонент на качеството на живота при мъже със HF.<sup>444,445</sup> Лечението ѝ трябва да включва оптимална терапия на подлежащите сърдечно-съдови болести и други участващи коморбидности (напр. диабет) и намаляване на безпокойството и депресивната симптоматика. Някои лекарства прилагани за лечение на HF напр. тиазидни диуретици, спиронолактон и бета-блокери могат да увеличат еректилната дисфункция.<sup>444,445</sup> Доказано е, че фосфодиестераза тип 5 инхибиторите (PDE5Is) имат благоприятни хемодинамични и анти-ремоделиращи ефекти и подобряват физическия капацитет и качеството на живота при пациенти със HFrEF,<sup>446,447</sup> но те са противопоказани при пациенти приемащи нитрати.

## 11.8. Подагра и артрит

Хиперурикемията и подагратата са чести при HF и може да се дължат или да се влошат от диуретично лечение. Хиперурикемията е свързана с по-лоша прогноза при HFrEF.<sup>448</sup> Настоящите препоръки за поведение при подагра на European League Against Rheumatism (EULAR) указват, че урат-понижаваща терапия (urate-lowering therapy, ULT) е показана при пациенти с рецидивиращи пристъпи, артропатия, тофи или рентгенови промени характерни за подагратата с цел поддържане на серумни уратни нива под точката на сатурация на мононатриевия урат [ $<357 \mu\text{mol/L}$  ( $<6 \text{ mg/dL}$ )].<sup>449</sup>

Ксантин оксидазните инхибитори (алопуринол, оксипуринол) може да се използват за превенция на подагра, въпреки че безопасността им при HFrEF е несигурна.<sup>450</sup> Подагрозните пристъпи се лекуват най-добре по-скоро с колхицин, отколкото с NSAIDs (въпреки че колхицин не трябва да се използва при пациенти с много тежка бъбречна дисфункция и може да причини диария). Вътреставното приложение на кортикостероиди са алтернатива при моноартикуларна подагра, но системните кортикостероиди причиняват натриева и водна задръжка.

Артритът е честа коморбидност и честа причина за самолечение и прием на предписани лекарства, които могат да влошат бъбречната функция и HF, особено NSAIDs. Ревматоидният артрит е свързан с повишен риск от HFrEF. Безопасността на болест-модифициращите лекарства използвани често от пациенти с ревматоиден артрит не е уточнена при тези със HF.

## 11.9. Хипокалиемия и хиперкалиемия

И хипокалиемията, и хиперкалиемията имат връзка със HF и с много лекарства използвани за лечение на HF.<sup>451</sup> И двете състояния могат утежняват камерните аритмии.

Бримковите и тиазидните диуретици понижават серумния калий, докато ACEIs, ARBs и MRAs могат да повишат серумния калий. Понякога при резистентни отоци и с цел подпомагане на превенцията на хипокалиемията, като допълнителни диуретици се използват амилорид и триамтерен. Лечението на хипокалиемията може да включи препоръки за прием на храна с високо съдържание на калий или предписване на калиеви добавки.

Овлаждането на острата хиперкалиемия (>6.0 mmol/L) може да наложи краткотрайно спиране на калий-задържащите средства и инхибиторите на RAAS, но то трябва да се сведе до минимум, а RAAS инхибиторите трябва да бъдат възобновени внимателно, колкото може по-скоро, при едновременно следене на калиевите нива. Кохрановият (Cochrane) анализ<sup>452</sup> на изпитвания не намира доказателства за полза по отношение на клиничния изход от прилаганите спешни терапевтични режими при хиперкалиемия. Две нови калий-свързващи средства (патиромер и натрий цирконий циклосиликат) са в момента в процес на разглеждане с цел регулаторно одобрение.<sup>453,454</sup> Налице са начални данни от пациенти със HF, които потвърждават ефикасността на тези средства за намаляване на серумния калий<sup>455</sup> и превенция на рекурентната хиперкалиемия при пациенти със HF и СКД в контекста на лечението с RAAS инхибитори.<sup>456</sup>

## 11.10. Хиперлипидемия

Повишението на холестерола в липопротеина с ниска плътност не е обичайно за HF<sub>REF</sub>; пациентите с напреднал стадий на HF<sub>REF</sub> често имат ниски концентрации на липопротеина с ниска плътност, което е свързано с по-лоша прогноза. Розувастатин не е намалил комбинираният краен изход смъртност/морбидност в две големи RCTs при пациенти със HF с или без ИБС (IHD), но не е увеличил и риска, а може би намалява хоспитализациите.<sup>205,457</sup> Следователно, няма основания да се препоръча започване на статини при повечето пациенти със HF. При пациенти приемащи вече статини за CAD обаче може да се има предвид продължаване на тази терапия.

## 11.11. Хипертония

Хипертонията е свързана с повишен риск от развитие на HF; антихипертензивната терапия рязко намалява честотата на HF (с изключение на  $\alpha$ -адрено-рецепторните блокери, които са по-слабо ефективни от другите антихипертензивни средства в превенцията на HF).<sup>458</sup> Скорошно проспективно кохортно проучване потвърждава, че сред популация с инцидентна HF по-високите начални стойности на систолно, диастолно и пулсово налягане са били свързани с по-висока честота на неблагоприятните събития, което допълнително подкрепя значението на оптимизирания контрол на кръвното налягане в тази популация.<sup>459</sup> Контролът на кръвното налягане е елемент от цялостния подход при пациенти със HF.

Негативните инотропни CCBs (т.е. дилтиазем и верапамил) не трябва да се използват за лечение на хипертонията при пациенти със HF<sub>REF</sub> (но се приемат за безопасни при HF<sub>REF</sub>), а и моксонидин трябва да се избягва при пациенти

### Препоръки за лечение на хипертония при пациенти със симптоми (NYHA клас II-IV) на сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм. <sup>c</sup>
<b>Стъпка 1</b>			
ACE-I (или ARB), бета-блокери или MRA (или в комбинация) се препоръчват за понижаване на кръвното налягане като лечение на съответно първи, втори и трети избор поради съчетаните ползи от тях при HF <sub>REF</sub> (намаляват риска от смърт и хоспитализация за HF). Те са безопасни и при HF <sub>REF</sub> .	I	A	2, 164, 165, 167, 168, 171-174, 182, 461-463
<b>Стъпка 2</b>			
Тиазиден диуретик (или ако пациентът е бил лекуван с тиазиден диуретик – смяна с бримков диуретик) се препоръчва за понижаване на кръвното налягане, когато хипертонията персистира въпреки лечението с комбинация от ACE-I (или алтернативно ARB, но НЕ едновременно с ACE-I), бета-блокери и MRA.	I	C	
<b>Стъпка 3</b>			
Амлодипин или хидралазин се препоръчва за понижаване на кръвното налягане, когато хипертонията персистира въпреки лечението с комбинация от ACE-I (или алтернативно ARB, но НЕ едновременно с ACE-I), бета-блокери, MRA и диуретик.	I	A	183, 184, 215, 409
Фелодипин трябва да се има предвид за понижаване на кръвното налягане, когато хипертонията персистира въпреки лечението с комбинация от ACE-I (или алтернативно ARB, но НЕ едновременно с ACE-I), бета-блокери, MRA и диуретик.	IIa	B	216
Моксонидин не се препоръчва за понижаване на кръвното налягане, поради съображения за сигурност при пациенти със HF <sub>REF</sub> (повишена смъртност).	III	B	460
Алфа-адренорецепторни антагонисти не се препоръчват за понижаване на кръвното налягане, поради съображения за сигурност при пациенти със HF <sub>REF</sub> .	III	A	458, 464, 465
Дилтиазем и верапамил не се препоръчват за понижаване на кръвното налягане при пациенти със HF <sub>REF</sub> , поради негативното им инотропно действие и риска от влошаване на HF.	III	C	214

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

ACE-I = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; ARB = ангиотензин-рецепторен блокери; HF = сърдечна недостатъчност; HF<sub>REF</sub> = сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция; MRA = минералкортикоид-рецепторен антагонист; NYHA = New York Heart Association.



със HF<sub>rEF</sub>, тъй като е повишил смъртността при пациентите в едно RCT.<sup>460</sup> Ако кръвното налягане не се контролира достатъчно с ACEI (или ARB), бета-блокер, MRA и диуретик, средства за понижаване на кръвното налягане са хидралазин и амлодипин<sup>215</sup> [или фелодипин<sup>216</sup>], за които е доказано, че са безопасни при систолна HF. Прицелните стойности на кръвното налягане указани в препоръките при хипертония<sup>317</sup> са приложими при HF. Неконтролираната хипертония е много рядка при пациенти със HF<sub>rEF</sub>, при условие че те се лекуват оптимално за HF. От друга страна, хипертонията е важен проблем при пациенти със HF<sub>rEF</sub>. При пациенти с AHF се препоръчват i.v. нитрати (или натриев нитропрусид) с цел понижаване на кръвното налягане (вижте раздел 12).

### 11.12. Железен дефицит и анемия

Железен дефицит се среща често при HF, което се отнася и за други хронични заболявания, и той може да доведе до анемия и/или дисфункция на скелетната мускулатура без анемия.<sup>466</sup> В популацията със HF железният дефицит е свързан с по-лоша прогноза.<sup>467,468</sup> Интравенозното желязо е специално проучено в две RCTs при пациенти със HF и железен дефицит (серумен феритин <100 µg/L или феритин между 100 и 299 µg/L и трансфериново насищане <20%)<sup>469,470</sup> с или без анемия. Интравенозното приложение на желязна карбоксималтоза (FCM) подобрява декларираната от самите пациенти обща оценка за качество на живота и класа по NYHA (за период от 6 месеца) в изпитване FAIR-HF<sup>469</sup> при пациенти с или без анемия и със HF,<sup>471</sup> а в изпитването CONFIRM-HF<sup>470</sup> физическият капацитет се е подобрил за 24 седмици. В анализа на вторичните крайни показатели на изпитване CONFIRM-HF, i.v. желязо е намалило риска от хоспитализации за HF при пациенти с железен дефицит и HF<sub>rEF</sub>.<sup>470</sup> Мета-анализ на i.v. терапия с желязо при пациенти със HF<sub>rEF</sub> и железен дефицит с период на наблюдение до 52 седмици показва намалена честота на хоспитализациите и подобрение на симптомите на HF, физическия капацитет и качеството на живота.<sup>472</sup> В тази връзка, лечението с FCM може да доведе до продължително подобряване на функционалния капацитет, симптоматиката и качеството на живота. Лечението е било свързано и със сигнификантно намаление на хоспитализациите за влошена HF. Броят на смъртните случаи и честотата на нежеланите събития са били сходни. Нито едно от изпитванията с i.v. желязо не е имало достатъчна статистическа сила за проверка на ефекта върху големите клинични събития или за разделна оценка на ефектите при анемични и неанемични пациенти. Ефектът от лечението на железния дефицит при HF<sub>rEF</sub>/HF<sub>mEF</sub> и дългосрочната безопасност на желязната терапия при HF<sub>rEF</sub>, HF<sub>mEF</sub> или HF<sub>rEF</sub> са неизяснени. Безопасността на i.v. желязо е неизвестна при пациенти със HF и хемоглобин >15 g/dL.<sup>469,470</sup> Пациентите с железен дефицит трябва да бъдат подложени на скрининг за потенциално лечими/обратими причини (напр. гастро-интестинални източници на кръвене).

Анемия (дефинирана като хемоглобинова концентрация <13.0 g/dL при мъже и <12.0 g/dL при жени) се среща често при HF, особено при хоспитализирани пациенти. Тя е по-честа при жените, по-възрастните и при пациенти с бъбречно увреждане и е свързана с напреднало миокардно ремоделиране, възпаление и обемно обременяване.<sup>474</sup> Анемията е свързана с напреднала симптоматика, по-лош функционален статус, по-висок риск от хоспитализация за HF и намалена преживяемост. Препоръчват се диагностични мерки за

### Препоръки за лечение на други коморбидности при пациенти със сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт. <sup>c</sup>
<b>Железен дефицит</b>			
Интравенозна FCM трябва да се има предвид при симптомни пациенти със HF <sub>rEF</sub> и железен дефицит (серумен феритин <100 µg/L или феритин в диапазон 100–299 µg/L и трансфериново насищане <20%) с цел облекчаване на симптомите на HF и подобряване на физическия капацитет и качеството на живота.	IIa	A	469, 470
<b>Диабет</b>			
Метформин трябва да се има предвид за контролиране при пациенти с диабет и HF, ако не е противопоказан.	IIa	C	440, 441

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

FCM = желязна карбоксималтоза; HF = сърдечна недостатъчност; HF<sub>rEF</sub> = сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция.

търсене на причината за анемия (напр. окултна кръвозагуба, железен дефицит, B12/фолатен дефицит, кръвни дискразии), но при много от пациентите не се открива никаква специфична причина. Еритропоетин-стимулиращото средство дарбепоетин-алфа не е подобрил клиничния изход при пациенти със HF<sub>rEF</sub> и лека до умерена анемия, но е довел до излишък от тромбо-емболични събития и следователно не се препоръчва.<sup>475</sup>

### Препоръки за лечение на други коморбидности при пациенти със сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт. <sup>c</sup>
<b>Сънна апнея</b>			
Адаптивна серво-вентилация не се препоръчва при пациенти със HF <sub>rEF</sub> и преобладаваща централна сънна апнея, поради повишена обща и сърдечно-съдова смъртност.	III	B	473
<b>Диабет</b>			
Тиазолидиндиони (глитазони) не се препоръчват при пациенти със HF, тъй като те повишават риска от влошаване на HF и хоспитализация за HF.	III	A	209, 210
<b>Артрит</b>			
NSAIDs или COX-2 инхибитори не се препоръчват при пациенти със HF, тъй като те повишават риска от влошаване на HF и хоспитализация за HF.	III	B	211–213

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

COX-2 = циклооксигеназа 2; HF = сърдечна недостатъчност; HF<sub>rEF</sub> = сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция; NSAID = нестероидно противовъзпалително лекарство.

### 11.13. Бъбречна дисфункция (включително хронична бъбречна болест, остро бъбречно увреждане, кардио-ренален синдром и простатна обструкция)

HF и СКД често съществуват едновременно, имат много общи рискови фактори (диабет, хипертония, хиперлипидемия) и си взаимодействат за влошаване на прогнозата.<sup>476,477</sup> СКД най-общо се дефинира като eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> и/или наличие на албуминурия (висока 30–300 или много висока >300 mg albumin/1 g креатинин в урината). Пациентите с тежка бъбречна дисфункция (eGFR P<30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) са изключвани системно от рандомизирани клинични изпитвания, поради което липсват доказани терапии при тези пациенти.

Допълнително влошаване на бъбречната функция, (влошаваща се бъбречна функция, worsening renal function, WRF) обикновено се нарича повишаването на серумния креатинин с >26.5 μmol/L (0.3 mg/dL), и/или нарастването му с 25%, или спадането с 20% на GFR. Значението на тези на пръв поглед неголеми промени е че те са чести и улесняват развитието и прогресията на СКД,<sup>478</sup> в резултат на което могат да влошат прогнозата при HF. Покачването на креатинина по време на хоспитализация за AHF не винаги има клинични последиствия, особено когато е свързано със значителна деконгестия, диуреза и хемоконцентрация.<sup>479</sup>

Големите покачвания на серумния креатинин, обозначени с термина остро бъбречно увреждане (acute kidney injury, AKI), са относително редки при HF и вероятно са свързани с комбинацията от диуретична терапия и други потенциално нефротоксични лекарства, като някои антибиотици (гентамицин и триметоприм), контрастни субстанции, ACEIs, ARBs, NSAIDs и т.н. От значение е, че някои от тези лекарства могат да акумулират, ако имат бъбречно излъчване. При HF относително често се среща WRF, особено при включването и постепенното повишаване на дозата на RAAS инхибиторите. Въпреки факта, че блокиращите RAAS лекарства могат често да причинят намаляване на GFR при пациенти със HF, то обикновено е малко и не трябва да води до прекратяване, освен когато има голямо намаление, тъй като ползата от лечението вероятно се запазва до голяма степен при тези пациенти.<sup>480</sup> При големи покачвания на серумния креатинин, трябва да се вземат мерки за подробна оценка на пациента, която трябва да включи търсене на възможна бъбречна артериална стеноза, прекомерна хипер- или хиповолемия, придружаваща медикация и хиперкалиемия, която често съвпада с WRF.

Диуретиците, особено тиазидите, но също и бримковите диуретици, могат да бъдат по-слабо ефективни при пациенти с много ниска GFR и ако се използват трябва да бъдат подходящо дозирани (по-високи дози за постигане на еднакъв ефект). Лекарствата с бъбречна екскреция (напр. дигоксин, инсулин и нискомолекулен хепарин) могат да се акумулират при пациенти с бъбречно увреждане и при влошаване на бъбречната функция може да се наложи коригиране на дозата. Пациенти със HF и коронарна или периферна съдова болест имат повишен риск от остра бъбречна дисфункция, когато се подлагат на ангиография с контрастни вещества [контраст-индуцирано остро бъбречно увреждане (contrast-induced acute kidney injury, CI-AKI)]. Бъбречната дисфункция и влошаващата се бъбречна функция са обсъдени допълнително в раздела посветен на AHF (вижте раздел 12).

Простатната обструкция е честа при по-възрастни мъже и може да наруши бъбречната функция; следователно, такава трябва да се изключи при мъже със HF и влошаваща се бъбречна функция. Алфа-адрено-рецепторните блокери предизвикват хипотония и задръжка на натрий и вода и може да не са безопасни при HFrEF.<sup>458,464,465</sup> По тази причина, за медикаментозно лечение на простатната обструкция при пациенти със HF по принцип се предпочитат 5-α-редуктазните инхибитори.

### 11.14. Белодробна болест (включително астма и хронична обструктивна белодробна болест)

Диагностиката на COPD и астмата може да бъде затруднена при HF, поради припокриване на симптомите и признаците, но и проблеми в интерпретацията на спирометрията, особено при HFrEF.<sup>48,49,391</sup> COPD (и астмата) при пациенти със HF могат да бъдат свръхдиагностицирани.<sup>481</sup> Спирометрията трябва да се извърши, когато пациентите са били стабилизирани и еуволемични най-малко 3 месеца, за да се избегне обвързващият ефект на белодробната конгестия причиняваща външна обструкция на алвеолите и бронхиолите.<sup>482</sup> Както правилно, така и неправилно диагностицираната COPD са свързани с по-лош функционален статус и по-лоша прогноза при HFrEF.

Бета-блокери са само относително противопоказани при астма, но не и при COPD, а по-селективните β<sub>1</sub>-адренорецепторни антагонисти (т.е. бисопролол, метопролол сукцинат или небиволол) са за предпочитане.<sup>48,49,391</sup> Противопоказани за бета-блокери при астма, упоменати във фармацевтичните листовки, се базират на малки серии от случаи публикувани през 1980-те години и края на 1990-те години с много високи начални дозировки при млади пациенти с тежка астма. В клиничната практика започването с ниски дози кардиоселективни бета-блокери съпроводено от внимателно проследяване за признаци на обструкция на дихателните пътища (свиркащи хрипове, недостиг на въздух с удължаване на експириума) може да направи възможна употребата на силно ефективни бета-блокери при HFrEF, особено при по-възрастни пациенти, при които истинска тежка астма е рядка. По тази причина, съгласно доклада за глобална стратегия на GINA от 2015 г.,<sup>395,396</sup> астмата не е абсолютно противопоказание, но тези медикации трябва да се използват само при строг медицински надзор от специалист и с отчитане на рисковете при употребата и неупотребата им. Дългосрочната безопасност на кардиоактивните инхалаторни белодробни лекарства е несигурна и нуждата от употребата им трябва да се преразгледа при пациенти със HFrEF, особено като се има предвид, че ползата от тях при астма и COPD може да е само симптомна без сигурен ефект върху смъртността. Пероралните кортикостероиди могат да доведат до задръжка на натрий и вода, което потенциално води до влошаване на HF, но това не се счита за проблем при използване на инхалаторни кортикостероиди. Тежката дълготрайна COPD може да се усложни с пулмонална хипертония, която от своя страна да направи по-вероятна десностранната HF с конгестия. Неинвазивната вентилация, добавена към конвенционална терапия, подобрява изхода при пациенти с остра респираторна недостатъчност дължаща се на хиперкапнична екзацербация на COPD или HF в условията на остър белодробен едем.

## 11.15. Затлъстяване

Затлъстяването е рисков фактор за HF<sup>141</sup> и затруднява диагнозата, защото може да причини диспнея, непоносимост към натоварвания и отичане на глезените и може да бъде причина за ниско качество на ехокардиографските образи. Обезните лица имат и понижени нива на NP.<sup>62</sup> Затлъстяването е по-често при HFrEF, отколкото при HF, въпреки че е възможно разликата в честотата да се дължи донякъде на неправилна диагностика. Въпреки че затлъстяването е независим рисков фактор за развитие на HF, добре известно е, че след диагностициране на HF затлъстяването е свързано с по-ниска смъртност в широк диапазон от индекси на телесната маса (BMIs) (вижте също кахексия в точка 11.3) – така нареченият парадокс на затлъстяването, който се наблюдава и при други хронични заболявания.<sup>414,416</sup> Затлъстяването трябва да се третира както е указано в препоръките на ESC за превенция на сърдечно-съдовата болест,<sup>483</sup> когато целта е превенция на бъдещо развитие на HF. Тези препоръки обаче не се отнасят за пациентите със HF, при които по-високият BMI не носи вреда и, макар че отслабването като намеса е полезно и безопасно при HFrEF и често се препоръчва за цел облекчаване на симптоматиката и контрол на рисковите фактори, това никога не е потвърждавано по проспективен начин. Загубата на тегло, когато настъпва при HF, е свързана с висока смъртност и морбидност, по-лош симптомен статус и лошо качество на живота. При пациенти със HF с умерени степени на затлъстяване (BMI <35 kg/m<sup>2</sup>) не може да се препоръча намаляване на телесното тегло. При по-изразени степени (BMI 35–45 kg/m<sup>2</sup>) загубата на тегло може да се има предвид с цел повлияване на симптоматиката и работния капацитет.

## 11.16. Нарушение на съня и дихателни нарушения по време на сън

Дихателните нарушения по време на сън (sleep-disordered breathing, SDB) се срещат при една трета от пациентите със HF,<sup>484</sup> а са даже и още по-чести при пациенти с AHF.<sup>485</sup> Най-срещаните видове са: централна сънна апнея (CSA, дишане подобно на Cheyne Stokes, CSR), обструктивна сънна апнея (OSA) и комбинация от тези два вида дишане. Други причини за нарушение на съня са безпокойство, депресия, декубитус или пароксизмална пулмонална конгестия (ортопнея и пароксизмална нощна диспнея) и нощна диуреза предизвикана от диуретици. Снемането на анамнеза за съня (включително чрез разпитване на партньора) е част от цялостните грижи за пациенти със HF (вижте раздел 14). Има данни, че CSA и OSA са свързани с по-лоша прогноза при HF.<sup>485,486</sup> OSA е свързана с повишен риск от придружаваща HF при мъже.<sup>487</sup> CSA е най-честата форма на SDB при HFrEF, а HFrEF е най-честата причина за CSA, така че те са в тясна връзка. Скринингът и диагностиката и лечението на сънната апнея се обсъждат по-подробно на друго място.<sup>484,488</sup> Диагностиката изисква използване на полисомнография, но е разработена модерна апаратура за домашно изследване, която позволява разграничение на типа сънна апнея.

Както се препоръчва в други ръководства<sup>489,490</sup> с цел лечение на нощната хипоксемия при OSA може да се има предвид допълнително подаване на кислород през нощта, непрекъснато позитивно налягане в дихателните пътища (CPAP), двустепенно позитивно налягане в дихателните пътища (BiPAP) и адаптивна серво-вентилация (ASV). При индекс

на апнея/хипопнея над 30 на час може да се лекува с използване на което и да е от следните: CPAP, BiPAP, ASV и нощни добавки на кислород, за които е доказано, че са ефективни в тази ситуация. Трябва да се отбележи обаче, че никоя от тези намеси не е доказана по проспективен начин ефективна мярка за намаляване на клиничния изход при HFrEF.

Има данни за CPAP, че при CSA във връзка със HF намалява честотата на епизодите на апнея и хипопнея и подобрява LVEF и разстоянието при 6-минутен тест с ходене, но не подобрява прогнозата или честотата на хоспитализациите за HF.<sup>491</sup>

Наскоро публикуваното изпитване SERVE-HF<sup>473</sup> показва, че ASV, използвана при пациенти със HFrEF и преобладаваща CSA, е показала неутрални резултати по отношение на комбинирания първичен краен показател (обща смъртност, животоспасяваща сърдечно-съдова интервенция, т.е. сърдечна трансплантация, имплантация на апарат за камерна поддръжка, ресусцитация след внезапен сърдечен арест, правилен животоспасяващ шок или непланирана хоспитализация за влошена HF), но за съжаление е довела до повишение на общата и сърдечно-съдовата смъртност. По тази причина ASV не се препоръчва при пациенти със HFrEF и преобладаваща CSA.

Безопасността и ефикасността на алтернативни подходи за лечение на CSA при пациенти със HFrEF, като имплантируема стимулация на диафрагмалния нерв,<sup>219,220,492</sup> се намират в момента в процес на клинично изпитване и може да се наложи допълнително дългосрочно проучване.

## 11.17. Клапна сърдечна болест

Клапните сърдечни болести могат да причинят или влошат HF. В този текст се разглеждат проблеми свързани най-вече със HF, а за повече информация на читателя се препоръчват последните препоръки при клапни болести.<sup>493,494</sup>

Пациентите със HF и придружаваща клапа сърдечна болест представляват високорискова популация. Поради това, целият процес на вземане на решение чрез изчерпателна оценка на отношението риск–полза на различни терапевтични стратегии трябва да бъде направен от мултидисциплинарен „сърдечен тим“ със специална експертиза в областта на клапната сърдечна болест, включващ кардиолози с експертиза в областта на HF, сърдечни хирурзи, структурен клапен интервенционалист, когато се има предвид катетър-базирана терапия, специалист по образна диагностика, анестезиолог и, при нужда, общопрактикуващ лекар, гериатър или специалист по интензивни грижи. Това може да бъде много полезно при пациенти със HF обсъждани за хирургично лечение, транскатетърна аортна клапна имплантация или транскатетърна митрална клапна интервенция.

Всички пациенти трябва да получават ОМТ. При тези със HFrEF фармакологичната терапия трябва да бъде планирана в съответствие с по-горе описания алгоритъм (вижте раздел 7 за подробности). При пациенти с тежка аортна стеноза, с цел да не бъде провокирана хипотония, трябва да се обърне специално внимание на употребата на вазодилатори (ACEI, ARBs, CCBs, хидралазин и нитрати).

### 11.17.1. Аортна стеноза

Основно значение при пациенти с тежка аорта стеноза и понижена LVEF има вариантът аортна стеноза тип „нисък кръвоток – нисък градиент“ (low-flow, low-gradient) (клапна площ <1 cm<sup>2</sup>, LVEF <40%, среден градиент на налягане <40 mmHg). При тези лица трябва да се има предвид ниско-

дозова добутамина стес-ехокардиография за диференциране между пациенти с умерена аортна стеноза и тези с тежка стеноза и малък кръвоток през клапата, поради нисък ударен обем и с цел оценка на кантрактилния резерв и резерва на кръвотока.

Ако средният градиент е  $>40$  mmHg, теоретично няма долна граница на LVEF за протезиране на аортната клапа при симптомни пациенти с тежка аортна стеноза. Трансаортна клапна имплантация (TAVI) се препоръчва при пациенти с тежка аортна стеноза, които не са подходящи за хирургия по преценка на „сърдечния тим“ и имат предсказана пост-TAVI преживяемост  $>1$  година. TAVI трябва да се има предвид и при високорискови пациенти с тежка аортна стеноза, които все пак са може би подходящи за хирургия, но при които „сърдечният тим“ отдава предпочитание на TAVI въз основа на индивидуалния рисков профил и подходящите анатомични особености.<sup>495,496</sup> В скорошно изпитване при пациенти с тежка аортна стеноза, TAVI на саморазгъваща се транскатетърна аортна клапна биопротеза е била свързана със сигнификантно по-висока 1-годишна преживяемост, каквато е била установена и след 2 години.<sup>497,498</sup>

### 11.17.2. Аортна регургитация

При пациенти с тежка аортна регургитация аортна клапна пластика или протезиране се препоръчва при всички симптомни пациенти и при безсимптомни пациенти с LVEF в покой  $\leq 50\%$ , които в други отношения са подходящи за хирургия.<sup>499,500</sup>

### 11.17.3. Митрална регургитация

Този текст се отнася за хронични случаи, докато острите случаи се обсъждат в раздел 12.

### Първична (органична) митрална регургитация

Хирургия е показана при симптомни пациенти с тежка органична митрална регургитация без противопоказания за хирургия. Решението дали да се направи протезиране или

пластика зависи най-вече от клапната анатомия, наличната хирургична експертиза и състоянието на пациента.

При LVEF  $<30\%$  трайната хирургична корекция може да подобри симптоматиката, въпреки че ефектът ѝ върху преживяемостта е неизвестен. В тази ситуация решението за операция трябва да вземе предвид терапевтичния отговор към приложените медикаменти, коморбидностите и вероятността да е възможна по-скоро пластична корекция на клапата (вместо протезиране).

### Вторична митрална регургитация

Тя настъпва, защото LV дилатация и ремоделиране водят до непълноценно затваряне на платната. Ефективната медикаментозна терапия (включително CRT при подходящи пациенти), водейки до обратно ремоделиране на LV може да намали функционалната митрална регургитация и при тези пациенти трябва да се направи всичко възможно за оптимизиране на медикаментозното лечение.

Комбинирана клапна и коронарна хирургия трябва да се има предвид при симптомни пациенти с LV систолна дисфункция (LVEF  $<30\%$ ), коронарни артерии подходящи за реваскуларизация и данни за виталитет. Хирургия се препоръчва и при пациенти с тежка митрална регургитация подложени на CABG с LVEF  $>30\%$ .

Скорошно проучване при пациенти с умерена вторична исхемична митрална регургитация обаче не доказа, че добавянето на корекция на митралната клапа към CABG води до по-висока степен на обратно LV ремоделиране.<sup>501</sup> Няма и данни за превъзходство на митралната клапна корекция пред протезирането в контекста на по-добрия клиничен изход и величината на LV ремоделиране.<sup>502</sup> При наличие на AF може да се има предвид предсърдна аблация и затваряне на ухото на LA по време на митралната клапна хирургия.

Ролята на изолираната митрална клапна хирургия при пациенти с тежка функционална митрална регургитация и тежка LV систолна дисфункция (LVEF  $<30\%$ ), които не могат да

## Препоръки за лечение на клапни болести при пациенти със сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт. <sup>c</sup>
При симптомни пациенти с понижена LVEF и аортна стеноза тип „нисък дебит–нисък градиент“ (клапна площ $<1$ cm <sup>2</sup> , LVEF $<40\%$ , среден градиент на налягане $<40$ mmHg), трябва да се има предвид нискодозова добутамина стес-ехокардиография за идентификация на тези с тежка аортна стеноза подходящи за клапно протезиране.	IIa	C	
TAVI се препоръчва при пациенти с тежка аортна стеноза, които по преценка на сърдечен тим не са подходящи за хирургия и имат прогнозирана преживяемост след TAVI $>1$ година.	I	B	495, 496, 509
TAVI трябва да се има предвид при високорискови пациенти с тежка аортна стеноза, които все пак са може би подходящи за хирургия, но при които сърдечният тим дава предпочитания на TAVI на базата на индивидуалния рисков профил и подходящи анатомични особености.	IIa	A	497, 498
При пациенти с тежка аортна регургитация се препоръчва пластика на аортната клапа или протезиране при всички симптомни пациенти и при безсимптомни пациенти с LVEF $\leq 50\%$ , които по отношение на останалите фактори са подходящи за хирургия.	I	C	317
Доказана при пациенти със HFGrEF медикаментозна терапия се препоръчва с цел намаляване на функционалната митрална регургитация.	I	C	
Комбинирана хирургия за вторична митрална регургитация и коронарен артериален байпас трябва да се обсъди при симптомни пациенти с LV систолна дисфункция (LVEF $<30\%$ ), нуждаещи се от коронарна реваскуларизация поради резистентна на медикаментозна терапия ангина.	IIa	C	
Изолирана хирургия на неисхемично регургитираща митрална клапа при пациенти с тежка функционална митрална регургитация и тежка LV систолна дисфункция (LVEF $<30\%$ ) може да се има предвид при избрани пациенти с цел избягване или отлагане на трансплантацията.	IIb	C	

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

HFGrEF = сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция; LV = левокамерна; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; TAVI = трансаортна клапна имплантация.



бъдат ревазуларизирани или имат неискемична кардиомиопатия е под въпрос и при повечето пациенти се предпочита конвенционална медикаментозна и апаратна терапия. В избрани случаи може да се има предвид пластика с цел избягване или отлагане на трансплантацията. Решението трябва да се базира на подробна оценка (включително стрейн-ехокардиография или образна диагностика с магнитен резонанс<sup>499,503</sup>) и обсъждане в рамките на „сърдечния тим“.

При пациенти със HF с умерено-тежка вторична митрална регургитация, които се преценяват като иноперабилни или имат висок хирургичен риск, може да се има предвид перкутанна митрална клапна интервенция (перкутанна edge-to-edge корекция) с цел подобряване на симптоматиката и качеството на живота, въпреки че няма публикувани данни от RCT за подобрене, а само регистри.<sup>504–506</sup>

### 11.17.4. Трикуспидална регургитация

Естествената еволюция на HF често се усложнява от вторична (функционална) трикуспидална регургитация (TR), поради ануларна дилатация и увеличено разстояние между трикуспидалните платна във връзка с RV тензионно и/или обемно обременяване. Тежката TR причинява/влошава симптомите и признаците на десностранна HF, налагаща използване на диуретици с цел намаляване на периферните отоци. Тъй като при тези пациенти често има чернодробна конгестия (която има допълнителен принос за хипералдостеронизъм), добавянето на MRA (в по-високи натриуретични дози) може да подобри деконгестията.<sup>507</sup> Мерките насочени към HF, която стои в основата на вторичната TR, трябва да се оптимизират, тъй като TR може да стане по-малка в резултат на лечението на причиняващите я фактори. Показанията за хирургична корекция на вторичната TR усложняваща HF не са ясно определени.<sup>493,494</sup> Необходимостта от корекция на TR обичайно се обсъжда във връзка с хирургично лечение при левостранни клапни лезии.<sup>493,494</sup> Скоросен първи доклад показва, че има варианти за катетър-базирана интервенция при TR.<sup>508</sup>

## 12. Остра сърдечна недостатъчност

### 12.1. Определение и класификация

АНФ се нарича бързата поява или влошаване на симптоми и/или признаци на HF. Тя е животозастрашаващо медицинско състояние изискващо незабавна оценка и лечение свързани в типичните случаи със спешна хоспитализация.

АНФ може да представлява първа проява (de novo) или по-често е последствие от остра декомпенсация на хронична HF и може да бъде причинена от първична сърдечна дисфункция или да бъде провокирана от външни фактори, най-често при пациенти с хронична HF. Острата миокардна дисфункция (искемична, възпалителна или токсична), острата клапна инсуфициенция или перикардната тампонада са сред най-честите остри първични причини за АНФ. Декомпенсация на хроничната HF може да настъпи и без разпознаваеми провокиращи фактори, но по-често при един или повече фактори, като инфекция, неконтролирана хипертония, ритъмни нарушения или непридържане към назначеното лечение/диета (Таблица 12.1).

Предложени са голям брой припокриващи се класификации на АНФ на базата на различни критерии.<sup>510–513</sup> На практика, най-полезните класификации са тези, които се основават на клиничната картина по време на прегледа, което дава въз-

**Таблица 12.1: Фактори провокиращи остра сърдечна недостатъчност**

Остър коронарен синдром.
Тахикардия (напр. предсърдно мъждене, камерна тахикардия).
Прекомерно покачване на кръвното налягане.
Инфекция (напр. пневмония, инфекциозен ендокардит, сепсис).
Неспазване на препоръчания прием на сол/течности или медикацията.
Брадикардия.
Токсични вещества (алкохол, стимуланти).
Лекарства (напр. NSAIDs, кортикостероиди, негативни инотропни субстанции, кардиотоксични химиотерапевтици).
Изостряне на хронична обструктивна белодробна болест.
Хирургия и периперативни усложнения.
Повишена симпатикова стимулация, стрес-индуцирана кардиомиопатия.
Метаболитни/хормонални нарушения (напр. тиреоидна дисфункция, диабетна кетоза, надбъбречна дисфункция, нарушения по време на бременност и перипартални нарушения).
Церебро-васкуларен инсулт.
Остра механична причина: миокардна руптура усложняваща ACS (руптура на свободната стена, дефект на междуклапната преграда, остра митрална регургитация), гръдна травма или сърдечна интервенция, остра инсуфициенция на нативна или протезна клапа в резултат на ендокардит, аортна дисекация или тромбоза.

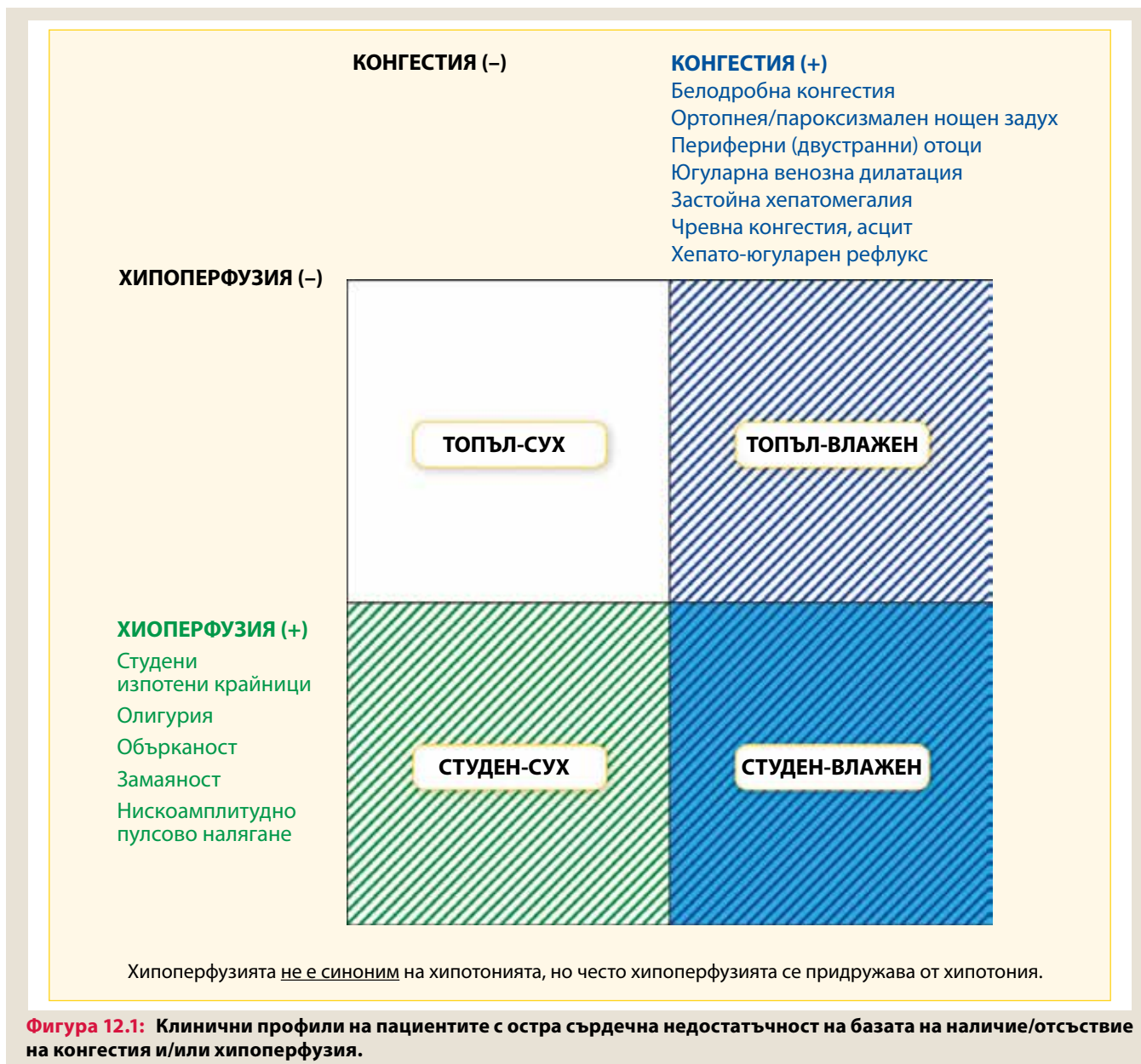
ACS = остър коронарен синдром; NSAIDs = нестероидни противовъзпалителни лекарства.

можност на клиника да идентифицира пациентите с най-висок риск от усложнения и за директно прилагане на мерки срещу специфични прицелни прояви, като по този начин се постига индивидуализиран подход в условията на АНФ. В повечето случаи пациентът с АНФ има нормално (90–140 mmHg) или повишено (>140 mmHg; хипертонична АНФ) систолно кръвно налягане (SBP). Само 5–8% от всички пациенти се представят с ниско SBP (т.е. <90 mmHg; хипотонична АНФ), което е свързано с лоша прогноза, особено когато е налице и хипоперфузия.<sup>514,515</sup>

Друг вид подход е класифицирането на пациентите в зависимост от наличието на следните провокиращи фактори/причини водещи до декомпенсация, които трябва да се лекуват/коригират незабавно (вижте точка 12.3.1): ACS, хипертонична криза, тахикардия или тежка брадикардия/проводно нарушение, остра механична причина стояща в основата на АНФ или остър белодробен емболизъм.

Клиничната класификация може да се базира на физикалния преглед до леглото на болния с цел откриване на наличие на клинични симптоми/признаци на конгестия („влажен“ vs. „сух“, съответно има vs. няма конгестия) и/или периферна хипоперфузия („студен“ vs. „топъл“, съответно има vs. няма хипоперфузия) (Фигура 12.1).<sup>514,515</sup> Комбинацията от тези варианти идентифицира четири групи пациенти: топъл и влажен (с добра перфузия и с конгестия) – най-често срещания вариант; студен и влажен (с хипоперфузия и конгестия); студен и сух (с хипоперфузия и без конгестия); топъл и сух (компенсиран, с добра перфузия и без конгестия). Тази класификация може да бъде полезна за насочване на терапията в началната фаза и носи прогностична информация.<sup>510,514,515</sup>

Пациенти със HF усложняваща AMI могат да бъдат класифицирани по Killip и Kimball<sup>13</sup> в клас I, без клинични признаци на HF; клас II, HF с влажни хрипове и S3-галоп; клас III, с разгърнат остър белодробен едем; клас IV, кардиогенен шок,



хипотония (SBP <90 mmHg) и данни за периферна вазоконстрикция, а именно олигурия, цианоза и потене.

Дефинициите на терминологията използвана в този раздел посветен на клиничната картина при пациенти с АНФ са дадени в Таблица 12.2.

## 12.2. Диагностика и начална прогностична оценка

Диагностичният процес трябва да започне в предболничната фаза и да продължи в спешното отделение (emergency department, ED) с цел на своевременно установяване на диагнозата и започване на подходящо лечение. По-голяма полза от ранното лечение е категорично доказана при ACS и трябва да се има предвид в условията на АНФ.<sup>516,517</sup> Успоредно с това, придружаващите животозастрашаващи клинични състояния и/или провокиращи фактори за АНФ, които налагат спешно лечение/корекция,

трябва да бъдат идентифицирани и лекувани незабавно (Фигура 12.2). Типичната начална стъпка в диагностичния процес при АНФ е да бъдат изключени алтернативни причини за симптоматиката и признаците при пациента (напр. белодробна инфекция, тежка анемия, остра бъбречна недостатъчност).

След потвърждаване на АНФ е задължително да се направи клинична преценка с цел определяне на по-нататъшното поведение.

Препоръчва се началната диагноза АНФ да бъде основана на подробна анамнеза за оценка на симптоматиката, миналата сърдечно-съдова анамнеза и потенциалните сърдечни и извънсърдечни провокиращи фактори, както и на преценка за признаци/симптоми на конгестия и/или хипоперфузия чрез физикално изследване и след това да бъде потвърдена с допълнителни изследвания, като ECG, рентген на гръдния кош, лабораторни изследвания (на специфични биомаркери) и ехокардиография.

**Таблица 12.2: Дефиниции на термините използвани в раздел 12 посветен на острата сърдечна недостатъчност**

Термин	Дефиниция
Симптоми/признаци на конгестия (левоостранна)	Ортопнея, пароксизмална нощна диспнея, влажни хрипове (двустранно), периферни отоци (двустранно).
Симптоми/признаци на конгестия (десноостранна)	Разширени югуларни вени, периферни отоци (двустранно), застойна хепатомегалия, хепато-югуларен рефлукс, асцит, симптоми на чревна конгестия.
Симптоми/признаци на хипоперфузия	Клинични: студени изпотени крайници, олигурия, обърканост, замаяност, малка амплитуда на пулсовото налягане. Лабораторни данни: метаболитна ацидоза, повишен серумен лактат, повишен серумен креатинин. Хипоперфузията не е синоним на хипотонията, но често хипоперфузията е съпроводена от хипотония.
Хипотония	Систолно BP <90 mmHg.
Брадикардия	Сърдечна честота <40 bpm.
Тахикардия	Сърдечна честота >120 bpm.
Нарушена дихателна дейност	Дихателна честота >25 в min с използване на допълнителна мускулатура при дишане или дихателна честота <8 в min, въпреки диспнеята.
Ниска O <sub>2</sub> сатурация	O <sub>2</sub> сатурация (SaO <sub>2</sub> ) <90% при пулсова оксиметрия. Нормалната SaO <sub>2</sub> не изключва нито хипоксемия (ниско PaO <sub>2</sub> ), нито тъканна хипоксия.
Хипоксемия	Парциално налягане на O <sub>2</sub> (PaO <sub>2</sub> ) в артериалната кръв <80 mmHg (<10,67 kPa) (кръвно-газов анализ).
Хипоксемична респираторна недостатъчност (тип I)	PaO <sub>2</sub> <60 mmHg (<8 kPa).
Хиперкапния	Парциално налягане на CO <sub>2</sub> (PaCO <sub>2</sub> ) в артериалната кръв >45 mmHg (>6 kPa) (кръвно-газов анализ).
Хиперкапнична респираторна недостатъчност (тип II)	PaCO <sub>2</sub> >50 mmHg (>6,65 kPa).
Ацидоза	pH <7.35.
Повишен кръвен лактат	>2 mmol/L
Олигурия	Диуреза <0.5 mL/kg/h

BP = кръвно налягане; bpm = удара в минута; PaCO<sub>2</sub> = парциално налягане на въглеродния диоксид в артериалната кръв; PaO<sub>2</sub> = парциално налягане на кислород в артериалната кръв; SaO<sub>2</sub> = кислородна сатурация.

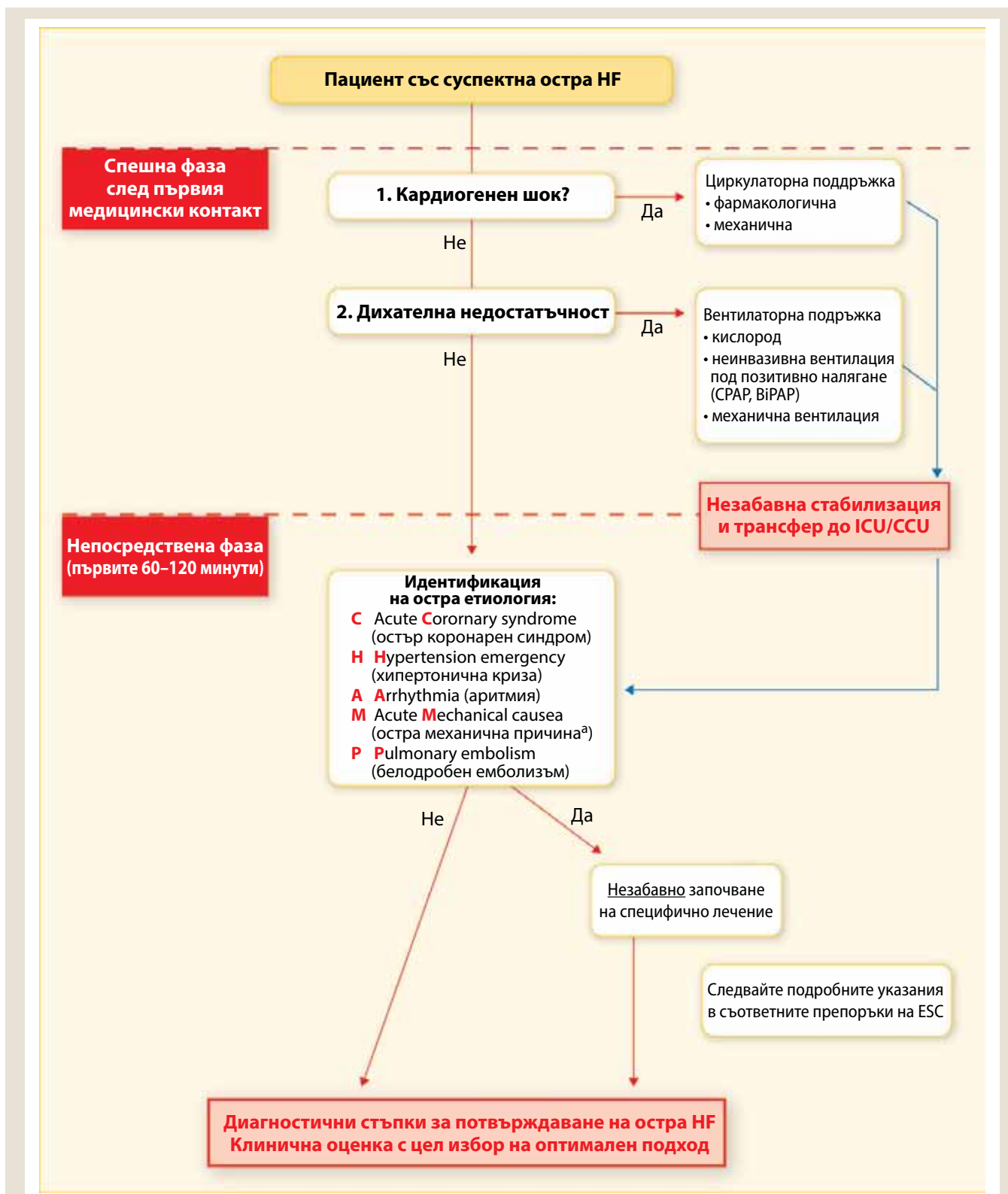
При пациенти с клинична картина на АНФ ранното започване на подходяща терапия (едновременно със съответните изследвания) играе ключова роля.<sup>516-518</sup>

Типичните признаци и симптоми на АНФ са израз на обременяване с течности (пулмонална конгестия и/или периферни отоци) или по-рядко на намален сърдечен дебит с периферна хипоперфузия (Таблица 12.2). Тъй като чувствителността и специфичността на симптомите и признаците са често незадоволителни, внимателната клинична оценка трябва да бъде последвана от следните допълнителни изследвания:

- Рентгенът на гръдния кош може да бъде полезно изследване в диагностиката на АНФ. Най-специфичните находки при АНФ са венозна конгестия, плеврален излив, интерстициален или алвеоларен оток и кардиомегалия, но в до 20% от пациентите с АНФ рентгенът на гръдния кош е почти нормален.<sup>519</sup> Кугеловите рентгенографи в лежащо положение имат ограничена стойност при АНФ. Рентгенът на гръдния кош е полезен и за идентификация на алтернативни несърдечни болести, които могат да причинят или да допринесат за симптоматиката на пациента (напр. пневмония, неконсолидирани белодробни инфекции).
- ЕСГ рядко е нормална при АНФ (висока негативна предсказваща стойност).<sup>520</sup> Тя е полезна и за идентификация на подлежаща сърдечна болест и потенциални провокиращи фактори (бързо АФ, остра миокардна исхемия).
- Незабавна ехокардиография е наложителна само при пациенти с хемодинамична нестабилност (особено кардиогенен шок) и при пациенти със suspectия за остри живото-заставащи структурни или функционални сърдечни нарушения (механични усложнения, остра клапна регургитация, аорна дисекация). Ранна ехокардиография трябва да се има предвид при всички пациенти с de novo АНФ и при тези с неизяснена сърдечна функция; оптималният

момент на изследване е неуточнен (за предпочитане до 48 ч. след постъпването, ако има образен специалист). Ако на място има такава възможност, като продължение на физикалния преглед може да се направи изследване с преносим ехокардиограф. Повторна ехокардиография обикновено не е нужна, освен когато настъпи значително влошаване на клиничния статус. Торакалният ултразвук до леглото на болния за признаци на интерстициален едем и плеврален излив може да бъде полезен за откриване на АНФ, ако има такива възможности.

- Лабораторни изследвания:
  - Натриуретични пептиди.
  - При постъпването в ED или CCU/ICU при всички пациенти с остра диспнея и suspectна АНФ трябва да се изследва плазмен NP (BNP, NT-proBNP или MR-proANP) с цел да се помогне за разграничаване на АНФ от извънсърдечни причини за остра диспнея. NPs имат висока чувствителност, а нормалните стойности при пациенти със suspectна АНФ прави диагнозата малко вероятна (граница: BNP <100 pg/mL, NT-proBNP <300 pg/mL, MR-proANP <120 pg/mL).<sup>57-61,77,78,521</sup> Повишените стойности на NPs не потвърждават автоматично диагнозата АНФ, тъй като могат да бъдат свързани с широк кръг сърдечни и несърдечни причини (Таблица 12.3). Неочаквано ниски стойности на NPs могат да бъдат установени при някои пациенти с декомпенсирана терминална HF, внезапен белодробен едем или десноостранна АНФ.
- Други лабораторни изследвания при приемането.
  - Следните лабораторни изследвания на кръвта трябва да бъдат направени при приемането на всички пациенти с АНФ: сърдечен тропонин, уреен азот в кръвта (BUN) (или урея), креатинин, електролити (натрий, калий), чернодробни функционални проби,



**Фигура 12.2: Начален подход към пациенти с остра сърдечна недостатъчност.**

<sup>а</sup>Остра механична причина: миокардна руптура усложняваща остър коронарен синдром (руптура на свободната стена, дефект на междукамерната преграда, остра митрална регургитация), гръдна травма или сърдечна интервенция, остра нативна или протезна клапна инсуфициенция в резултат на ендокардит, аортна дисекация или тромбоза, вижте по-горе.

тироид-стимулиращ хормон (TSH), глюкоза и пълна кръвна картина; изследване на D-димер е показано

при пациенти със suspectия за остър белодробен емболизъм.



**Таблица 12.3: Причини за повишени концентрации на натриуретичните пептиди**<sup>522-524</sup>

<b>Сърдечни</b>	Сърдечна недостатъчност Остри коронарни синдроми Белодробен емболизъм Миокарит Левокамерна хипертрофия Хипертрофична или рестриктивна кардиомиопатия Клапна сърдечна болест Вродена сърдечна болест Предсърдни и камерни тахиаритмии Сърдечна контузия Кардиоверсия, ICD-шок Хирургична процедура включваща сърцето Пулмонална хипертония
<b>Несърдечни</b>	Напреднала възраст Исхемичен инсулт Субарахноидален кръвоизлив Бъбречна дисфункция Чернодробна дисфункция (главно чернодробна цироза с асцит) Паранеопластичен синдром Хронична обструктивна белодробна болест Тежка инфекция (включително пневмония и сепсис) Тежки изгаряния Анемия Тежки метаболитни и хормонални нарушения (напр. тиреотоксикоза, диабетна кетоза)

HFrEF = сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция; HFpEF = сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор.

- ◇ Рутинен артериален кръвно-газов анализ не е необходим и трябва да се ограничи до пациенти, при които оксигенацията не може да се изследва с пулсова оксиметрия. Артериалният кръвно-газов анализ може обаче да бъде полезен, когато е необходимо прецизно изследване на парциалното налягане на O<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub>. Пробата от венозна кръв може да даде приемлива информация за pH и CO<sub>2</sub>.
- ◇ Трябва да е отбележи, че изследването на сърдечните тропонини е полезно за откриване на

ACS като подлежаща причина за AHF. Повишени стойности на циркулиращите сърдечни тропонини обаче се откриват при преобладаващата част от пациентите с AHF, често без очевидна миокардна исхемия или остър коронарен инцидент, което подсказва, че при тези пациенти има увреждане на миоцити или некроза.<sup>525</sup> Повишените тропонини са полезни за рисковата стратификация и вземане на решение и при пациенти с остър белодробен емболизъм като подлежаща причина за остра декомпенсация.<sup>526</sup>

- ◇ Изследване на креатинин, BUN и електролити се препоръчва всеки ден или през ден по време на болничното лечение и преди изписване от болницата. За отбелязване, в зависимост от тежестта на конкретния случай може да е оправдано по-често изследване. С прогностична цел преди изписването може да се има предвид контролно изследване на NPs.
- ◇ Изследване на прокалцитонин може да се има предвид при пациенти с AHF и suspectна придружаваща инфекция, особено при диференциална диагноза пневмония и за водене на антибиотична терапия,<sup>527</sup> ако се обсъжда такава.
- ◇ Чернодробните функционални тестове са често нарушени при пациенти с AHF, поради хемодинамични промени (включително намален дебит и увеличена венозна конгестия). Патологичните чернодробни функционални тестове идентифицират пациенти с риск от лоша прогноза и могат да бъдат полезни за оптимално лечение.<sup>528-530</sup>
- ◇ Тъй като хипотиреоидизмът, но и хипертиреоидизмът могат да провокират AHF, при новодиагностицирана AHF трябва да се направи изследване на TSH.
- ◇ Множество други биомаркери, включително тези за възпаление и оксидативен стрес, невро-хормонално разстройство и миокардно и матрично ремоделиране, са проучени за диагностична и прогностична стойност при AHF; нито един от тях обаче не е достигнал стадий на препоръчване за рутинна клинична употреба.

**Препоръки по отношение на прилаганите диагностични изследвания**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт. <sup>c</sup>
При първата среща с пациента се препоръчва изследване на натриуретичните пептиди (BNP, NT-proBNP или MR-proANP) при всички случаи с остра диспнея и suspectна AHF с цел разграничаване на AHF от несърдечни причини за остра диспнея.	I	A	531-534
При приемането на всеки пациент със suspectна клинична картина на AHF се препоръчват следните диагностични изследвания: a. 12-канална ECG; b. рентген на гърдния кош с цел оценка на признаците на пулмонална конгестия и откриване на други сърдечни или несърдечни болести, които могат да причинят или да допринесат за симптоматиката на пациента; c. следните лабораторни изследвания на кръвта: сърдечни тропонини, BUN (или урея), креатинин, електролити (натрий, калий), глюкоза, пълна кръвна картина, чернодробни функционални тестове и TSH.	I	C	
Ехокардиография се препоръчва незабавно при хемодинамично нестабилни пациенти с AHF и в рамките на 48 часа, когато сърдечната структура и функция са неизяснени или може да са се променили след последните изследвания.	I	C	

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

AHF = остра сърдечна недостатъчност; BNP = B-тип натриуретичен пептид; BUN = уреен азот в кръвта; ECG = електрокардиограма; MR-proANP = средно-регионален про-A-тип натриуретичен пептид; NT-proBNP = N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид; TSH = тироид-стимулиращ хормон.

- Рутинна инвазивна хемодинамична оценка с катетър в белодробната артерия не е показана за диагностициране на АНФ. Тя може да е от полза в случаите на нестабилна хемодинамика при неизвестен механизъм на влошаването. Не е показана и рутинна употреба на артериална канюла или централен венозен път с диагностична цел. Редица клинични и лабораторни параметри са независими предиктори на вътреболнични усложнения и по-отдалечения клиничен изход при синдроми на АНФ, но тяхното значение за терапевтичното поведение не е достатъчно изяснено.

## 12.3. Лечение

АНФ е животозастрашаващо медицинско състояние, така че трябва да има стремеж за бърз трансфер към най-близката болница, за предпочитане към център с кардиологично отделение и/или звено за коронарни грижи/интензивни грижи (CCU/ICU).

Ранната диагноза е важна при АНФ. Следователно, всички пациенти със суспектна АНФ трябва да бъдат подложени на диагностично уточняване, а фармакологичното и нефармакологичното лечение трябва да започне незабавно и паралелно с него.

Началната оценка и продължителното неинвазивно мониториране на жизнените кардио-респираторни функции на пациента, включително пулсова оксиметрия, кръвно налягане, дихателна честота и непрекъснатата ECG, осигурени в рамките на минути, играят основна роля за преценка дали вентилацията, периферната перфузия, оксигенацията, сърдечната честота и кръвното налягане са адекватни. Диурезата също трябва да се следи, въпреки че не се препоръчва рутинна уретрална катетеризация.

Пациенти с респираторен дистрес/недостатъчност или компрометирана хемодинамика трябва да бъдат сортирани и насочени към център, в който може да се осигури незабавна ресираторна и сърдечно-съдова поддръжка (Фигура 12.2).

### 12.3.1. Идентификация на провокиращи фактори/причини водещи до декомпенсация, която се нуждае от спешно овладяване

Следващата стъпка трябва да включва идентификация на основните провокиращи фактори/причини водещи до декомпенсация, която трябва да бъде овладяна незабавно с цел избягване на още по-голямо влошаване. (Фигура 12.2). Те може да бъдат следните:

- **Остър коронарен синдром.** Пациентите с клиника на ACS трябва да бъдат лекувани съгласно препоръките на ESC при остри коронарни синдроми без ST-елевация (non-ST elevation ACS, NSTEMI-ACS) и STEMI.<sup>114,535</sup> Съчетаването на тези две клинични състояния (ACS и АНФ) винаги обхваща група пациенти с много висок риск, при която се препоръчва неотложна (т.е. <2 ч. след хоспитализацията при пациенти с NSTEMI, подобно на поведението при STEMI) инвазивна стратегия с намерение за извършване на реваскуларизация, независимо от ECG или биомаркерната находка.<sup>114,535</sup> Вижте по-долу за пациенти явяващи се с персистираща хемодинамична нестабилност дължаща се на механични усложнения при ACS.
- **Хипертонична криза.** АНФ предизвикана от бързо и прекомерно покачване на артериалното кръвно налягане се манифестира типично с остър белодробен оток. Като основна терапевтична мярка трябва да се има предвид

бързо понижаване на кръвното налягане, което да се предприеме веднага. Препоръчва се агресивно понижаване на кръвното налягане (в границите на 25% през първите 1–2 часа и внимателно след това) с i.v. вазодилатори в комбинация с бримкови диуретици.<sup>317,536,537</sup>

- **Високочестотни аритмии или тежка брадикардия/проводно нарушение.** Тежките ритъмни нарушения при пациенти с АНФ и нестабилна хемодинамика трябва да бъдат коригирани спешно с медикаментозна терапия, електрическа кардиоверсия или временно пейсиране<sup>260,316,389</sup> (вижте и точка 10.1 за поведение при AF). Електрическа кардиоверсия се препоръчва, ако се приеме че предсърдната или камерна аритмия допринася за хемодинамично компрометиране при пациента, с цел възстановяване на синусов ритъм и подобряване на клиничното състояние на пациента. Пациенти с АНФ и непрекъснати камерни аритмии са предизвикателен сценарий, тъй като аритмиите и хемодинамичната нестабилност действат като порочен кръг, при който едната поражда другата. В избрани случаи може да се има предвид незабавна ангиография (с цел евентуална реваскуларизация) и електрофизиологично изследване с радиофреквентна аблация.<sup>260</sup>
- Остра механична причина стояща в основата на АНФ. Тя може да бъде механично усложнение на ACS (руптура на свободната стена, дефект на медукамерния септум, остра митрална регургитация), гръдна травма или сърдечна интервенция или да се представи под формата на остра инсуфициенция на нативна клапа или клапна протеза в резултат на ендокардит, аортна дисекация или тромбоза и обхваща редки причини за обструкция (напр. сърдечни тумори). Ехокардиографията има основно значение за диагностиката, а лечението изисква в типичните случаи циркулаторна поддръжка с хирургична или перкутанна интервенция.
- Остър белодробен емболизъм. След потвърждаване на остър белодробен емболизъм, като причина за шок или хипотония, се препоръчва незабавно специфично лечение включващо първична реперфузия с тромболиза, катетър-базиран подход или хирургична емболектомия.<sup>526</sup> Пациенти явяващи се с остър белодробен емболизъм трябва да бъдат лекувани съгласно специфичните препоръки.<sup>526</sup> Идентификацията на остри етиологични/провокиращи фактори с последващо започване на специфично лечение трябва да се осъществи в непосредствената фаза на лечение на АНФ (началните 60–120 min) (Фигура 12.2).

### 12.3.2. Критерии за хоспитализация в болнично отделение vs звено за интензивни грижи/коронарни грижи

- Пациенти с персистираща значителна диспнея или хемодинамична нестабилност трябва да бъдат разпределени към център с възможности при нужда да бъдат приложени средства за животоспасяваща поддръжка.
- При високорискови пациенти (т.е. с персистираща значителна диспнея, хемодинамична нестабилност, рецидивиращи аритмии, АНФ свързана с ACS) началните грижи трябва да се осъществят във високо-специализирани условия (ICU/CCU). Алгоритмите за клиничен риск, разработени с цел предсказване на болничната смъртност при пациенти с АНФ, могат да помогнат за определяне кои

- пациенти прегледани в ED се нуждаят от най-високата степен на болнични грижи.<sup>538,539</sup>
- Критериите за приемане в ICU/CCU включват наличие на някоя от следните особености:
    - нужда от интубация (или вече осъществена интубация);
    - признаци/симптоми на хипоперфузия;
    - кислородна сатурация (SpO<sub>2</sub>) <90% (въпреки допълнителното подаване на кислород);
    - включване на допълнителна мускулатура при дишане, дихателна честота >25/min;
    - сърдечна честота <40 или >130 bpm, SBP <90 mmHg.<sup>540</sup>
  - Останалите пациенти с ANH обикновено имат нужда от хоспитализация в обикновено отделение. Малка част от пациентите с ANH прегледани в ED (главно със симптоми на екзацербация на HF с дискретни признаци на конгестия) след малка доза диуретици и известна корекция на пероралната терапия могат да бъдат изписани директно вкъщи от ED с препоръки за проследяване в амбулаторни условия.
  - Превеждането в звено за по-обичайни грижи от ICU/CCU се диктува от клиничната стабилизация и преминаване на болестотворните състояния. Допълнителното лечение продължава с участие на мултидисциплинарен тим и планиране на дехспитализацията.

### 12.3.3. Лечение в ранната фаза

#### Кислородолечение и/или вентилаторна поддръжка

При ANH не трябва рутинно да се използва кислород при не-хипоксемични пациенти, тъй като той води до вазоконстрикция и намаляване на сърдечния дебит.<sup>546,547</sup> При COPD хипероксигенацията може да повиши несъответствието вентилация–перфузия с потискане на вентилацията и предизвикване на хиперкапния. По време на кислородотерапия трябва да се следи киселинно-алкалното равновесие и транскутанната SpO<sub>2</sub>.

Неинвазивната вентилация с позитивно налягане включва както CPAP, така и вентилация под позитивно налягане на две нива (bi-level positive pressure ventilation, PPV). PPV на две нива позволява и инспираторна тензионна подкрепа, която подобрява минутната вентилация и е особено полезна при

пациенти с хиперкапния, която е най-типична при пациенти с COPD.

Конгестията засяга белодробната функция и увеличава вътребелодробното шънтиране, което води до хипоксемия. Фракцията на вдишвания кислород (FiO<sub>2</sub>) трябва да се увеличи при нужда до 100%, в зависимост от SpO<sub>2</sub> при липса на противопоказания. Трябва обаче да се избягва хипероксия.<sup>546,547</sup> Вентилацията под позитивно налягане намалява респираторния дистрес<sup>541–545</sup> и може да намали нуждата от интубация и смъртността,<sup>543</sup> въпреки че по отношение на смъртността данните са по-несигурни. CPAP е метод приложим в доболнични условия, защото е по-прост от тензионната поддръжка с позитивно крайно експираторно налягане (pressure support positive end-expiratory pressure, PS-PEEP) и изисква минимална тренировка и оборудване. След пристигане в болницата пациентите, които все още показват признаци на респираторен дистрес, трябва да бъдат поставени на неинвазивна вентилация, за предпочитане PS-PEEP, в случай на ацидоза и хиперкапния, особено при тези с предшестваща анамнеза за COPD или признаци на умора.<sup>540</sup>

Повишено внимание е необходимо по отношение на нежеланите ефекти на анестетиците, от които пропофол може да индуцира хипотония и има кардиодепресивни странични ефекти. Напротив, мидазолам вероятно има по-малко сърдечни странични ефекти и поради това се предпочита при пациенти с ANH или кардиогенен шок.

Алгоритъм на поведение по време на ранната фаза при пациенти с ANH въз основа на клиничния профил е представен във *Фигура 12.3*.

#### Фармакологична терапия

##### Диуретици

Диуретиците са основен стълб при лечението на пациентите с ANH и признаци на обременяване с течности и конгестия. Диуретиците повишават бъбречната екскреция на сол и вода и имат известен вазодилатативен ефект. При пациенти с ANH и признаци на хипоперфузия, диуретиците трябва да се избягват преди постигане на достатъчна перфузия.

Началният подход за овладяване на конгестията включва i.v. диуретици с добавяне на вазодилататори за облекчаване на диспнеята, ако кръвното налягане го позволява. За засил-

**Препоръки за поведение при пациенти с остра сърдечна недостатъчност: кислородна терапия и вентилаторна поддръжка**

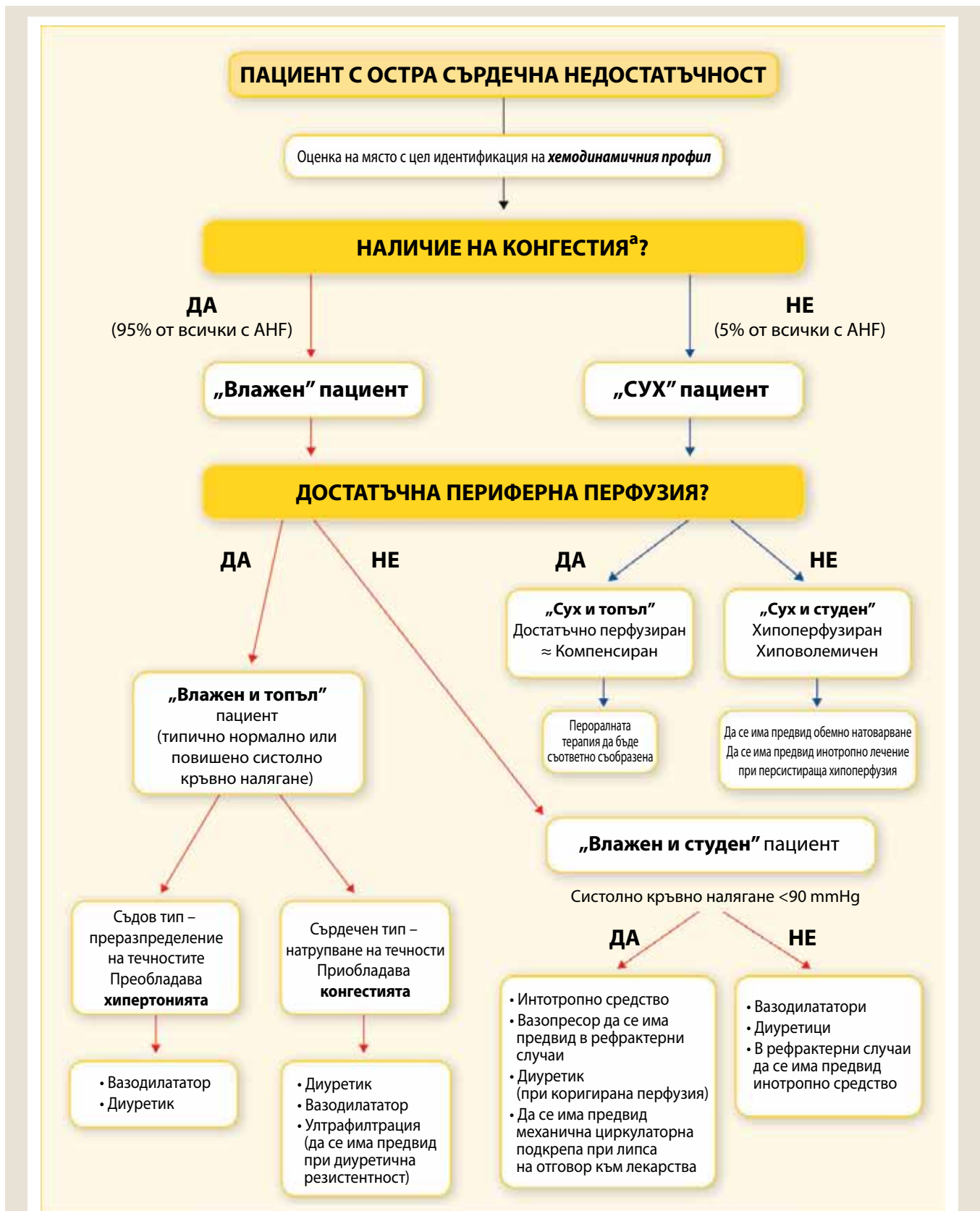
Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм. <sup>c</sup>
Контролиране на транскутанната кислородна сатурация (SpO <sub>2</sub> ) се препоръчва.	I	C	
Измерване на pH и налягането на въглеродния диоксид (по възможност и лактат) в проба от венозна кръв трябва да се има предвид, особено при пациенти с остър белодробен едем или предшестваща анамнеза за COPD. При пациенти в кардиогенен шок се предпочита артериална кръв.	IIa	C	
Кислородна терапия се препоръчва при пациенти с ANH и SpO <sub>2</sub> <90% или PaO <sub>2</sub> <60 mmHg (8.0 kPa) с цел корекция на хипоксемията.	I	C	
Неинвазивна вентилация с позитивно налягане (CPAP, BiPAP) трябва да се има предвид при пациенти с респираторен дистрес (дихателна честота >25/min, SpO <sub>2</sub> <90%) и да бъде започната при първа възможност с цел потискане на респираторния дистрес и намаляване на вергятността за механична ендотрахеална интубация. Неинвазивна вентилация с позитивно налягане може да намали кръвното налягане и трябва да се използва с повишено внимание при хипотензивни пациенти. Кръвното налягане трябва да се измерва редовно, когато се използва това лечение.	IIa	B	541–545
Интубация се препоръчва, когато респираторната недостатъчност водеща до хипоксемия (PaO <sub>2</sub> <60 mmHg (8.0 kPa)), хиперкапния (PaCO <sub>2</sub> >50 mmHg (6.65 kPa)) и ацидоза (pH <7.35) не може да бъде овладяна неинвазивно.	I	C	

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

ANH = остра сърдечна недостатъчност; BiPAP = двустепенно позитивно налягане в дихателните пътища; COPD = хронична обструктивна белодробна болест; CPAP = непрекъснато позитивно налягане в дихателните пътища; PaCO<sub>2</sub> = парциално налягане на въглероден диоксид в артериалната кръв; PaO<sub>2</sub> = парциално налягане на кислород в артериалната кръв; SpO<sub>2</sub> = транскутанна кислородна сатурация.



**Фигура 12.3:** Поведение при пациенти с остра сърдечна недостатъчност в зависимост от клиничния профил по време на ранната фаза.

<sup>а</sup>Симптоми/признаци на конгестия: ортопнея, пароксизмален нощен задъх, недостиг на въздух, влажни хрипове в двете основни, патологичен отговор на кръвното налягане при проба на Valsalva (левостранна конгестия); симптоми на чревна конгестия, разширени шийни вени, хепато-югуларен рефлекс, хепатомегалия, асцит и периферни отоци (десностранна конгестия).



## Препоръки за поведение при пациенти с остра сърдечна недостатъчност: фармакотерапия

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт. <sup>c</sup>
<b>Диуретици</b>			
Интравенозни бримкови диуретици се препоръчват при всички пациенти с АНФ приети с признаци/симптоми на обременяване с течности с цел подобряване на симптоматиката. Препоръчва се редовно следене на симптоматиката, диурезата, бъбречната функция и електролитите по време на приложение на i.v. диуретици.	I	C	
При пациенти с нововъзникнала АНФ или тези с хронична декомпенсирана HF без перорални диуретици началната препоръчвана доза трябва да бъде 20–40 mg i.v. фуросемид (или еквивалент); при тези на хронична диуретична терапия, началната i.v. доза трябва да бъде най-малко еквивалентна на пероралната доза.	I	B	540, 548
Препоръчва се диуретиците да се прилагат или в интермитентни болуси, или под формата на непрекъсната инфузия, а дозата и продължителността трябва да бъдат съобразени със симптоматиката и клиничния статус на пациента.	I	B	548
Комбинация от бримкови диуретици и тиазиден тип диуретици или спиронолактон може да се има предвид при пациенти с резистентен едем или недостатъчно повлияване на симптоматиката.	IIb	C	549
<b>Вазодилатори</b>			
i.v. вазодилатори трябва да се имат предвид с цел облекчаване на симптоматиката при АНФ със SBP >90 mmHg (и без симптоми на хипотония). Симптоматиката и кръвното налягане трябва да бъдат контролирани често по време на i.v. приложение на вазодилатори.	IIa	B	537, 550–555
При пациенти с хипертонична АНФ, i.v. вазодилатори трябва да се имат предвид като начална терапия с цел подобряване на симптоматиката и намаляване на конгестията.	IIa	B	537, 551–554
<b>Инотропни средства – добутамин, допамин, левосимендан, фосфодиестераза III (PDE III) инхибитори</b>			
Краткотрайна i.v. инфузия на инотропни средства може да се има предвид при пациенти с хипотония (SBP <90 mmHg) и/или признаци/симптоми на хипоперфузия, въпреки оптималния статус на пълнене, с цел повишаване на сърдечния дебит и кръвното налягане, подобряване на периферната перфузия и поддръжка на органната функция.	IIb	C	
Интравенозна инфузия на левосимендан или PDE III инхибитор може да се има предвид за неутрализиране на ефекта от бета-блокадата, ако се приеме че тя причинява хипотония с последваща хипоперфузия.	IIb	C	
Инотропни средства не се препоръчват, ако пациентът не е със симптомна хипотония или хипоперфузия, от съображения за безопасност.	III	A	556, 557
<b>Вазопресори</b>			
Вазопресор (за предпочитане норадреналин) може да се има предвид при пациенти в кардиогенен шок, въпреки лечението с друг инотроп, с цел повишаване на кръвното налягане и перфузията на виталните органи.	IIb	B	558
Препоръчва се проследяване на ECG и кръвното налягане, когато се прилагат инотропни средства и вазопресори, тъй като те могат да провокират аритмия, миокардна исхемия и в случая с левосимендан и PDE III инхибитори – и хипотония.	I	C	540, 559–563
В такива случаи може да се има предвид интра-артериално измерване на кръвното налягане.	IIb	C	
<b>Профилактика на тромбо-емболизма</b>			
Профилактика на тромбо-емболизма (т.е. с LMWH) се препоръчва при пациенти, които не са били на антикоагуланти и без противопоказания за антикоагулация, с цел намаляване на риска от дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм.	I	B	564
<b>Други лекарства</b>			
За незабавен контрол на камерната честота при пациенти с предсърдно мъждене: а. дигоксин и/или бета-блокери трябва да се имат предвид като терапия на първи избор. <sup>d</sup> б. може да се има предвид амиодарон.	IIa IIb	C B	565–567
Опиати могат да се имат предвид с повишено внимание с цел облекчаване на диспнеята и безпокойството при пациенти с тежък задух, но могат да предизвикат гадене и потискане на дишането.	IIb	B	568, 569

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

<sup>d</sup>Бета-блокерите трябва да се използват предпазливо, ако пациентът е хипотензивен.

АНФ = остра сърдечна недостатъчност; ECG = електрокардиограма; HF = сърдечна недостатъчност; i.v. = интравенозно/и; LMWH = нискомолекулен хепарин; SBP = систолно кръвно налягане.

ване на диурезата или преодоляване на диуретична резистентност, възможностите включват двойна нефронна блокада с бримкови диуретици (т.е. фуросемид или тораземид) и тиазидни диуретици или MRAs в натриуретични дози.<sup>570,571</sup> Тази комбинация обаче налага внимателно проследяване за избягване на хипокалиемия, бъбречна дисфункция и хиповолемия.

Данните определящи оптималната дозировка, подходящия момента и метода на приложение са непълни. Във „високодозовото“ рамо на проучването DOSE приложението на фуросемид в 2.5 пъти по-голяма от предшестващата перорална доза е довело до по-голямо облекчаване на диспнеята, по-големи промени в телесното тегло и загуба на течности на цената на преходно влошаване на бъбречната функция.<sup>548</sup>

**Таблица 12.4: Интравенозни вазодилатори използвани за лечение на остра сърдечна недостатъчност**

Вазодилатор	Дозировка	Главни странични ефекти	Други ефекти
Нитроглицерин	Започва се с 10–20 µg/min, покачване до 200 µg/min	Хипотония, главоболие	Развитие на толеранс при продължително приложение
Изосорбид динитрат	Започва се с 1 mg/h, покачване до 10 mg/h	Хипотония, главоболие	Развитие на толеранс при продължително приложение
Нитропрусид	Започва се с 0.3 µg/kg/min, покачване до 5 µg/kg/min	Хипотония, изоцианатна токсичност	Светлочувствителност
Несиритида	Болус 2 µg/kg + инфузия 0.01 µg/kg/min	Хипотония	

<sup>a</sup>Не е наличен в много европейски страни.

При АНФ i.v. фуросемид е най-често използваният диуретик на първи избор. Дозата трябва да бъде ограничена до най-малкото количество предизвикващо достатъчен клиничен ефект и модифицирана в зависимост от предшестващата бъбречна функция и предишната доза на диуретиците. Началната i.v. доза трябва да бъде най-малко равна на предшестващата перорална доза използвана вкъщи. Следователно, пациентите с появила се за първи път АНФ или тези с хронична HF без анамнеза за бъбречна недостатъчност и предшестваща употреба на диуретици могат да отговорят на i.v. болуси 20–40 mg, докато тези с предшестваща употреба на диуретици обикновено се нуждаят от по-високи дози. Като алтернатива може да се има предвид болус с 10–20 mg i.v. тораземид.

#### Вазодилатори

Интравенозните вазодилатори (Таблица 12.4) са вторите най-често използвани средства за симптомно облекчение при АНФ; няма обаче солидни доказателства подкрепящи благоприятните им ефекти.

Те носят двойна полза чрез намаляване на венозния тонус (оптимизиране на преднатоварването) и артериалния тонус (намаляване на следнатоварването). По този начин те могат да повишат ударния обем. Вазодилаторите са полезни при пациенти с хипертонична АНФ, докато при тези със SBP <90 mmHg (или със симптомна хипотония) те трябва да се избягват. Дозировката трябва внимателно да се контролира с цел избягване на прекомерно понижаване на кръвното налягане, което е свързано с влошен клиничен изход. Вазодилаторите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със сигнификантна митрална или аортна стеноза.

Употребата на инотропни средства (Таблица 12.5) трябва да бъде сведена до пациенти с тежко намаление на сърдечния дебит водещо до влошена перфузия на витални органи, което се наблюдава най-често при хипотонична АНФ. Инотропни средства не се препоръчват в случаите на хипотензивна АНФ, когато подлежащата причина е хиповолемия или други потенциално коригируеми фактори преди елиминацията на тези причини. Левосимендан се предпочита пред добутамин за неутрализиране на ефекта от бета-блокада, ако се приеме, че бета-блокадата допринася за хиперперфузия.<sup>572</sup> Левосимендан обаче е вазодилатор и по тази причина не е подходящ за лечение на пациенти с хипотония (SBP <85 mmHg) или кардиогенен шок, освен в комбинация с други инотропи или вазопресори.<sup>559,573,574</sup> Инотропите, особено тези с адренергично действие, могат да причинят синусова тахикардия и могат да индуцират миокардна исхемия и аритмии, поради което е необходимо ECG мониториране. Има дългогодишно безпокойство, че те може би увеличават смъртността, което идва от проучвания, в които са правени

интермитентни или продължителни инфузии на инотропи.<sup>559–563,575</sup> Във всеки случай, инотропи трябва да се използват с повишено внимание, като се започва с много ниски дози, които се повишават на фона на строго мониториране.

#### Вазопресори

Лекарства с изразено периферно артериално вазоконстриктивно действие, като норадреналин или допамин в по-високи дози (>5 µg/kg/min) се прилагат при пациенти с тежка хипотония. Тези средства се използват с цел повишаване на кръвното налягане и преразпределят кръвта към виталните органи. Това става обаче за сметка на повишено LV следнатоварване.

Правено е сравнение между допамин и норадреналин при лечението на различни шокови пациенти. Подгрупов анализ показва, че норадреналин вероятно има по-малко странични ефекти и е свързан с по-ниска смъртност.<sup>558</sup> Епинефрин (адреналин) трябва да се използва само при па-

**Таблица 12.5: Позитивни инотропни средства и/или вазопресори използвани за лечение на остра сърдечна недостатъчност**

Вазодилатор	Болус	Инфузия – скорост
Добутамина <sup>a</sup>	Не	2–20 µg/kg/min (бета+)
Допамин	Не	3–5 µg/kg/min; инотропно действие (бета+)
		>5 µg/kg/min: (бета+), вазопресорно действие (алфа+)
Милринон <sup>a,b</sup>	25–75 µg/kg за 10–20 min	0.375–0.75 µg/kg/min
Еноксимон <sup>a</sup>	0.5–1.0 mg/kg за 5–10 min	5–20 µg/kg/min
Левосимендан <sup>a</sup>	12 µg/kg за 10 min (незадължително) <sup>c</sup>	0.1 µg/kg/min, може да бъде намалена до 0.05 или повишена до 0.2 µg/kg/min
Norepinephrine	Не	0.2–1.0 µg/kg/min
Адреналин	Болус: 1 mg може да се приложи i.v. по време на ресусцитация и да се повтори на всеки 3–5 min	0.05–0.5 µg/kg/min

<sup>a</sup>Също и вазодилатор.

<sup>b</sup>Не се препоръчва при остро влошена исхемична сърдечна недостатъчност.

<sup>c</sup>Болус не се препоръчва при хипотензивни пациенти. i.v. = интравенозно.

циенти с персистираща хипотония, въпреки достатъчните налягания на пълнене и употребата на други вазоактивни средства, както и в протоколите за ресусцитация.<sup>576</sup>

### Профилактика на тромбоемболизма

Препоръчва се включване на профилактика на тромбоемболизма с хепарин или друг антикоагулант, освен при противопоказания или когато не е необходимо (поради провеждащо се лечение с перорални антикоагуланти).

### Дигоксин

Дигоксин е показан най-вече при пациенти с АФ и бърза камерна честота (>110 bpm) и се прилага в болуси с 0.25–0.5 mg i.v., ако не е използван преди това, (0.0625–0.125 mg може да бъде достатъчна доза при пациенти с умерена до тежка бъбречна дисфункция). При пациенти с коморбидности или други фактори засягащи дигоксиновия метаболизъм (в т.ч. други лекарства) и/или напреднала възраст, поддържащата доза е трудна за теоретично определяне и в тази ситуация трябва да се определи емпирично, въз основа на измерванията на дигоксиновата концентрация в периферната кръв.

### Вазопресинови антагонисти

Вазопресиновите антагонисти, като толваптан, блокират действието на аргинин-вазопресин (AVP) на ниво V2-рецептори в бъбречните тубули и стимулират аквареза. Толваптан може да се използва за лечение на пациенти с обемно обременяване и резистентна хипонатриемия (жажда и дехидратация са познатите нежелани ефекти).<sup>577</sup>

### Опиати

Опиатите облекчават диспнеята и възбудата. При АНФ не се препоръчва рутинна употреба на опиати, а те могат да се имат предвид с повишено внимание само при пациенти с тежка диспнея, предимно с белодробен едем. Дозо-зависимите странични ефекти включват гадене, хипотония, брадикардия и потискане на дишането (потенциално повишаващо нуждата от инвазивна вентилация). Съществуват противоречиви мнения относно потенциалното повишаване на смъртността при пациенти получаващи морфин.<sup>568,569</sup>

### Анксиолитици и седативни средства

Анксиолитици или седативни средства може да бъдат необходими при пациенти с възбуда или делириум. Внимателната употреба на бензодиазепини (дiazepam или lorazepam) е може би най-безопасният подход.

### Апаратна терапия

#### Препоръки относно бъбречно-заместителната терапия при пациенти с остра сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
Ультрафилтрация може да се има предвид при пациенти с рефрактерна конгестия, при които почистваща на диуретици стратегия не е успешна.	IIb	B	578–580
Бъбречно-заместителна терапия трябва да се има предвид при пациенти с рефрактерно обемно обременяване и остро бъбречно увреждане.	IIa	C	

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

### Бъбречна заместваща терапия

Ультрафилтрацията включва отстраняване на плазмена вода през полупропусклива мембрана в отговор на трансмембранен градиент на налягане. Няма данни в полза на ультрафилтрацията съпоставена с диуретиците като терапия на първи избор при пациенти с АНФ.<sup>571,578</sup> Понастоящем не се препоръчва рутинна употреба на ультрафилтрация; тя трябва да бъде сведена до пациенти, които не получават достатъчен отговор с диуретична стратегия.

Следните критерии показват евентуална нужда от започване на бъбречна заместителна терапия при пациенти с рефрактерно обемно обременяване: олигурия нереагираща на мерки за възстановяване на течностите, тежка хиперкалиемия (K<sup>+</sup> >6.5 mmol/L), тежка ацидоза (pH <7.2), стойности на серумната урея >25 mmol/L (150 mg/dL) и серумен креатинин >300 μmol/L (>3.4 mg/dL).

### Апарати за механична поддръжка

#### Интра-аортна балонна помпа

Конвенционалните показания за интра-аортна балонна помпа (IABP) са подпомагане на циркулацията преди хирургична корекция на специфични остри механични проблеми (напр. руптура на междукамерния септум и остра митрална регургитация), по време на тежък остър миокардит и при избрани пациенти с остра миокардна исхемия или инфаркт преди, по време на и след перкутанна или хирургична реваскуларизация. Няма убедителни доказателства, че IABP е полезна при други причини за кардиогенен шок (за подробности вижте по-долу).

#### Апарати за камерна поддръжка

Апарати за камерна поддръжка и други форми на механична циркулаторна подкрепа (mechanical circulatory support, MCS) може да се използват като „мост към решение“ или по-продължително при избрани пациенти (вижте раздел (13).

#### Други интервенции

При пациенти с АНФ и плеврален излив може да се има предвид плевроцентеза с евакуация на течност, ако е оправдана с цел облекчаване на диспнеята.

При пациенти с асцит може да се обсъди асцитна парацентеза с цел облекчаване на симптоматиката. Тази процедура може чрез намаляване на интра-абдоминалното налягане отчасти да нормализира и трансреналния градиент на налягане, като по този начин се подобрява бъбречната филтрация.<sup>581</sup>

### 12.3.4. Лечение при пациенти с кардиогенен шок

Кардиогенният шок се дефинира като хипотония (SBP <90 mmHg), въпреки нормалния статус на пълнене с признаци на хипоперфузия (Таблица 12.2). Патогенетичните варианти на кардиогенен шок варират от нискодебитна напреднала терминална хронична HF до de novo кардиогенен шок с остро начало, най-често причинен от STEMI, но и от редица етиологии различни от ACS. Пациентът с кардиогенен шок трябва да бъде подложен незабавно на подробна оценка. При всички пациенти със suspectен кардиогенен шок е необходимо незабавно да се направят ECG и ехокардиография. При пациенти с кардиогенен шок усложняващ ACS се препоръчва неотложна коронарна ангиография (в рамките на 2 ч. след хоспитализацията) с готовност за извършване на коронарна реваскуларизация.<sup>114,535</sup> Трябва да се има предвид и инвазивно мониториране с артериална канюла.

Липсва консенсус относно оптималния метод за хемодинамично мониториране при оценката и лечението на кардиогенния шок, включително катетеризация на белодробната артерия. Фармакологичната терапия цели подобрене на органната перфузия чрез увеличаване на сърдечния дебит и кръвното налягане. След насищане с течности, фармакологичният подход включва при нужда инотропно средство и вазопресор. Лечението се води на фона на непрекъснато проследяване на органната перфузия и хемодинамиката. Може да се има предвид поставяне на катетър в белодробната артерия. Като вазопресор, норадреналин се препоръчва, когато средното артериално налягане се нуждае от фармакологична поддръжка. Добутамин е най-често използваното адренергично инотропно средство. Левосимендан може също да се използва, но в комбинация с вазопресор.<sup>582,583</sup> Инфузията с левосимендан при кардиогенен шок след AMI на фона на добутамин и норадреналин е подобрила сърдечно-съдовата хемодинамика, без да предизвика хипотония.<sup>582,583</sup> Друга възможност могат да бъдат PDE3 инхибиторите, особено при неischemични пациенти.<sup>561,584</sup>

Когато обаче отговорът е недостатъчен, вместо комбинация от няколко инотропни средства, може да се обсъди апаратна терапия. Изпитването IABP-SHOCK II показва напоследък, че употребата на IABP не подобрява клиничния изход при пациенти страдащи от AMI и кардиогенен шок.<sup>585,586</sup> По тази причина, не може да бъде препоръчана рутинна употреба на IABP.

## 12.4. Приложение на доказана перорална терапия

Пероралната болест-модифицираща терапия при HF трябва да бъде продължена след постъпване за ANF, освен при наличие на хемодинамична нестабилност (симптомна хипотония, хипоперфузия, брадикардия), хиперкалиемия или силно нарушена бъбречна функция. В тези случаи дневният прием на пероралната терапия може да бъде намален или временно спрял до стабилизиране на пациента. По-конкретно, бета-блокери могат да бъдат безопасно продължени на фона на ANF, освен при наличие на кардиогенен шок. Скорошен мета-анализ показва, че спирането на бета-блокери при пациенти хоспи-

тализирани за ANF е било свързано със сигнификантно повишение на вътреболничната смъртност, краткосрочната смъртност и комбинацията скорошна рехоспитализация или смърт.<sup>587</sup>

### Препоръки относно поведението при пациенти с кардиогенен шок

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
При всички пациенти със суспектен кардиогенен шок се препоръчва незабавно ECG и ехокардиография.	I	C	
Всички пациенти с кардиогенен шок трябва да бъде транспортиран бързо до третичен център разполагащ с денонощно функционираща сърдечна катетеризация и специализирано ICU/CCU с възможности за бързо организиране на механична циркулаторна поддръжка.	I	C	
При пациенти с кардиогенен шок усложняващ ACS се препоръчва незабавна коронарна ангиография (в рамките на 2 часа след хоспитализацията) с готовност за извършване на коронарна реваскуларизация.	I	C	
Препоръчва се непрекъснат контрол на ECG и кръвното налягане.	I	C	
Препоръчва се поставяне на артериална канюла за постоянно проследяване.	I	C	
Вливания (физиологичен серум или Рингер лактат >200 ml/15–30 min) се препоръчват като лечение на първи избор при липса на признаци за манифестно обемно обременяване.	I	C	
Интравенозни инотропни средства (добутамин) могат да се имат предвид за повишаване на сърдечния дебит.	IIb	C	
Вазопресори (норадреналин се предпочита пред допамин) могат да се имат предвид, ако има нужда от поддръжане на SBP при наличие на персистираща хипоперфузия.	IIb	B	558
IABP не се препоръчва рутинно при кардиогенен шок.	III	B	585, 586
Краткотрайна механична циркулаторна поддръжка може да се има предвид при рефрактерен кардиогенен шок, в зависимост от възрастта на пациента, коморбидностите и неврологичната функция.	IIb	C	

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

ACS = остър коронарен синдром; CCU = звено за коронарни грижи; ECG = електрокардиограма; IABP = интрааортна балонна помпа; ICU = звено за интензивни грижи; SBP = систолно кръвно налягане.

### Препоръки относно доказаната перорална болест-модифицираща терапия при пациенти с остра сърдечна недостатъчност.

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
В случай на влошаване на хронична HFrEF трябва да се направи всичко възможно да бъде продължена доказаната болест-модифицираща терапия при липса на хемодинамична нестабилност или противопоказания.	I	C
В случай на de novo HFrEF трябва да се направи всичко възможно след хемодинамично стабилизиране да бъде започната такава терапия.	I	C

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

HFrEF = сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция.



## 12.5. Мониторирана клиничния статус на пациенти хоспитализирани за остра сърдечна недостатъчност

### Препоръки относно проследяването на клиничния статус на пациенти хоспитализирани поради остра сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
Препоръчва се стандартно неинвазивно мониториране на сърдечна честота, ритъм, дихателна честота, кислородна сатурация и кръвно налягане.	I	C
Препоръчва се ежедневен контрол на телесното тегло на пациента и точно попълване на таблицата за баланс на течности.	I	C
Препоръчва се оценка на признаците и симптомите имащи отношение към HF (т.е. диспнея, влажни хрипове, периферни отоци, телесно тегло).	I	C
Препоръчва се честа, обикновено ежедневна, проверка на бъбречната функция (урея, креатинин в кръвта) и електролитите (калий, натрий) по време на i.v. терапия и когато се включат антагонисти на ренин-ангиотензин-алдостероновата система.	I	C
Интра-артериална катетърна канюла трябва да се има предвид при пациенти с хипотония и персистираща въпреки лечението симптоматика.	IIa	C
Катетър в пулмоналната артерия може да се има предвид при пациенти, които въпреки фармакологичното лечение показват рефрактерна симптоматика (особено хипотония и хипоперфузия).	IIb	C

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

HF= сърдечна недостатъчност; i.v. = интравенозна.

Пациентите трябва да бъдат преценявани ежедневно и трябва да се попълва таблица за точния баланс на течности. Бъбречната функция трябва да бъде контролирана преди всичко чрез ежедневни измервания на BUN/урея, креатинин и електролити. Рутинна употреба на уретрален катетър на се препоръчва. Обикновено бъбречната функция е нарушена при постъпването, но може да се подобри или влоши с диурезата. Трябва да продължи рутинно проследяване на пулса, дихателната честота и кръвното налягане. Няма проучване показващо полза от инвазивно хемодинамично мониториране при пациенти с АНФ, с изключение на тези с кардиогенен шок. Има данни, че стойностите на NPs по време на болничния престой могат да помогнат за планиране на дехоспитализацията. Пациенти, чиито стойности на NP спадат по време на болничния престой, са с по-ниска сърдечно-съдова смъртност и 6-месечна честота на реадмисиите.<sup>588-590</sup>

## 12.6. Критерии за дехоспитализация и проследяване през високорисковия период

Пациенти приети с АНФ са медицински готови за изписване<sup>552</sup>

- когато са хемодинамично стабилни, еуволемични, на доказана перорална медикация и със стабилна бъбречна функция най-малко 24 часа преди изписване;

- след като са получили конкретна информация и съвети как да се грижат за себе си.  
За предпочитане е пациентите да бъдат
- включени в програма за овладяване на болестта; преди изписването трябва да има готова програма за наблюдение, с която да бъде подробно запознат съответният екип от първичната помощ;
- прегледани от общопрактикуващия им лекар до 1 седмица след изписването;
- ако е необходимо, разгледани от болничния кардиологичен тим до 2 седмици след изписването.

Пациенти с хронична HF трябва да бъдат следени от мултипрофесионална служба по HF. Мерките преди и след изписване трябва да бъдат съобразени с медицинските стандарти на HFA.<sup>540,591,592</sup>

## 12.7. Цели на лечението по време на различните стадии на овладяване на остра сърдечна недостатъчност

По време на лечението при пациенти с АНФ могат да се разграничат последователни фази, които изискват различни терапевтични подходи (описани в предишните точки на този раздел). Целите на лечението в различни етапи на овладяване на състоянието на пациенти с АНФ също се различават и са обобщени в Таблица 12.6.

**Таблица 12.6: Цели на лечението при остра сърдечна недостатъчност**

<b>Незабавни (ED/ICU/CCU)</b>
Подобряване на хемодинамиката и органната перфузия.
Възстановяване на оксигенацията.
Облекчаване на симптоматиката.
Ограничаване на сърдечното и бъбречното увреждане.
Превенция на тромбо-емболизъм.
Минимизиране на престоя в ICU.
<b>Междинни (в болницата)</b>
Идентификация на етиологията и значимите коморбидности.
Постепенно титриране на терапията с цел контрол на симптоматиката и конгестията и оптимизиране на кръвното налягане.
Започване и повишаване на дозата на болест-модифициращата фармакологична терапия.
Обсъждане на апаратна терапия при подходящи пациенти.
<b>Преди изписване и дългосрочно лечение</b>
Разработване на план за необходимите грижи, който включва: <ul style="list-style-type: none"> <li>• График за повишаване и контролиране на фармакологичната терапия.</li> <li>• Нужда и определяне на момента за обсъждане на необходимостта от апаратна терапия.</li> <li>• Кой ще прави контролните прегледи на пациента и кога.</li> </ul>
Включване в програми за овладяване на болестта, обучение и започване на необходимите корекциите в начина на живот.
Превенция на ранната рехоспитализация.
Подобряване на симптоматиката, качеството на живота и преживяемостта.

CCU = звено за коронарни грижи; ED = спешно отделение; ICU = звено за интензивни грижи.

## 13. Механична циркулаторна поддръжка и сърдечна трансплантация

### 13.1. Механична циркулаторна поддръжка

При пациенти с хронична или остра HF, които не могат да бъдат стабилизирани с медикаментозна терапия, могат да бъдат използвани системи за MCS с цел отбремяване на отслабналата камера и поддържане на достатъчна перфузия на крайните органи. Пациентите с остър кардиогенен шок се лекуват първоначално чрез краткотрайно подпомагане с помощта на екстракорпорални временни системи за жизнена поддръжка, така че да има възможност за планиране на по-окончателна терапия. Пациенти с хронична рефрактерна HF въпреки медикаментозното лечение могат да бъдат лекувани с перманентен имплантируем апарат за левокамерна поддръжка (left ventricular assist device, LVAD). В Таблица 13.1 са изброени актуалните показания за употреба на апарати за механична циркулаторна поддръжка.<sup>593</sup>

#### 13.1.1. Механична циркулаторна поддръжка при остра сърдечна недостатъчност

За лечение на пациенти с ANF или кардиогенен шок (INTERMACS ниво 1) могат да се използват системи за краткотрайна механична подкрепа, включително перкутанни уреди за съдечна поддръжка, екстракорпорална жизнена подкрепа (extracorporeal life support, ECLS) и екстракорпорална мембранна оксигенация (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO), с цел поддръжка при пациенти с левокамерна или двукамерна слабост до възстановяване на функцията на сърцето и другите органи. В типичните случаи, употребата на тези устройства е ограничена до броени дни или седмици. Скорът SAVE (Survival After Venous-arterial ECMO) може да помогне за предсказване на преживяемостта при пациенти получаващи ECMO поради рефрактерен кардиогенен шок (онлайн калкулатор на адрес <http://www.save-score.com>).<sup>594</sup>

Допълнително, системи за MCS, по-специално ECLS и ECMO, могат да се използват като „мост към решение“ („bridge to decision“, BTD) при пациенти с остра и бързо влошаваща се HF или кардиогенен шок с цел стабилизиране на хемодинамиката, възстановяване на функцията на крайните органи, което да позволи пълна клинична преценка на възможностите за сърдечна трансплантация или по-постоянен апарат за MCS.<sup>595</sup>

Данните относно ползата от временните перкутанни MCS при пациенти неповлияващи се от стандартна терапия, включително инотропи, са ограничени. В мета-анализ на три рандомизирани клинични изпитвания сравняващи перкутанен MCS vs. IABP при общо 100 пациенти в кардиогенен шок, перкутанният MCS се е оказал безопасен и е осигурил подобря хемодинамика, но не е намалил 30-дневната смъртност и е бил свързан с повече хеморагични усложнения.<sup>596</sup> В рандомизирано изпитване върху високорискова PCI при пациенти с нарушена LV функция (изпитване PROTECT II) 30-дневната честота на големи неблагоприятни събития не е била различна от тази при пациенти с IABP или апарат за хемодинамична поддръжка.<sup>597</sup> Въз основа на тези резултати, временната перкутанна MCS не може да бъдат препоръчана като доказано или ефикасно лечение при остър кардиогенен шок. При избрани пациенти тя може да послужи като мост

Таблица 13.1: Термини описващи различни показания за механична циркулаторна поддръжка

<b>Мост към решение (BTD)/ Мост към мост (BTV)</b>	Краткосрочно приложение на MCS (напр. ECLS или ECMO) при пациенти с кардиогенен шок до стабилизиране на хемодинамиката и органната перфузия, изключване наличие на противопоказания за дългосрочна MCS (мозъчно увреждане след ресуситация) и извършване на оценка за допълнителни терапевтични възможности, включително дългосрочна терапия с VAD.
<b>Мост към кандидатура (BTC)</b>	Приложение на MCS (обиковено LVAD) за подобряване на функцията на крайните органи с цел превръщане на неподходящи пациенти в подходящи за сърдечна трансплантация.
<b>Мост към трансплантация (BTT)</b>	Приложение на MCS (LVAD или BiVAD) с цел поддържане на живота на пациент, който е иначе с висок риск от смърт преди трансплантация до поява на донорен орган.
<b>Мост към възстановяване (BTR)</b>	Приложение на MCS (типично LVAD) с цел поддържане на живота на пациента до възстановяване на сърдечната функция позволяващо отстраняване на MCS.
<b>Дестинационна терапия (DT)</b>	Дългосрочно приложение на MCS (LVAD) като алтернатива на трансплантацията при пациенти с краен стадий на HF неподходящи за трансплантация или при продължително чакане на сърдечна трансплантация.

BiVAD = biventricular assist device (апарат за двукамерна поддръжка); BTV = bridge to bridge (мост до мост); BTC = bridge to candidacy (мост към кандидатура); BTD = bridge to decision (мост към решение); BTR = bridge to recovery (мост към възстановяване); BTT = bridge to transplantation (мост към трансплантация; DT = destination therapy (дестинационна терапия); ECLS = extracorporeal life support (екстракорпорална жизнена поддръжка); ECMO = extracorporeal membrane oxygenation (екстракорпорална мембранна оксигенация); HF = сърдечна недостатъчност; LVAD = left ventricular assist device (апарат за левокамерна поддръжка); MCS = mechanical circulatory support (механична циркулаторна поддръжка); VAD = ventricular assist device (апарат за камерна поддръжка).

към окончателна терапия. Трудното решение за оттегляне на MCS може да се наложи да бъде взето, когато пациентът няма потенциал за сърдечно възстановяване и не е подходящ за по-дълготрайна MCS или сърдечна трансплантация.

#### 13.1.2. Механична циркулаторна поддръжка при краен стадий на хронична сърдечна недостатъчност

Сърдечната трансплантация е била винаги ограничена терапевтична възможност при пациенти с хронична HF в краен стадий. Нарастващият брой пациенти с рефрактерна хронична HF и намаляващото желание за органно дарство доведе до разширяване на листите на чакащите и удължаване на времето на чакане на пациентите предвидени за сърдечна трансплантация (средно 16 месеца в района покриван от Eurotransplant).<sup>598</sup> Повече от 60% от пациентите се трансплантират в състояние на крайна спешност, което оставя малки шансове за включени в листата пациенти с по-малко спешен статус. В списъците за сърдечна трансплантация се включват ежегодно три пъти повече пациенти, отколкото тези, които получават трансплантант, а смъртността в листата на чакащите на Eurotransplant е била 21.7% през 2013 г.<sup>598</sup>

По-нови данни подсказват, че пациенти поставени на поддръжка с LVAD може би имат по-добра преживяемост след включване в листата на чакащите трансплантация.<sup>599</sup>

**Таблица 13.2: Стадии на INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) за класификация на пациенти с напреднала сърдечна недостатъчност**

INTERMACS ниво	NYHA клас	Описание	Апарат	1-г преживяемост с LVAD терапия
1. Кардиогенен шок „Crash and burn“ („Сблъсък и изгаряне“)	IV	Хемодинамична нестабилност, въпреки нарастващите дози катехоламини и/или механичната циркулаторна поддръжка, с критична хиперфузия на крайните органи (тежък кардиогенен шок).	ECLS, ECMO, устройства за перкутанна подкрепа	52.6±5.6%
2. Прогресивно влошаване, въпреки инотропната подкрепа „Sliding on inotropes“ („Плъзгане върху инотропи“)	IV	Интравенозна инотропна поддръжка с приемливо кръвно налягане, но бързо влошаване на бъбречната функция, хранителния статус или признаците на конгестия.	ECLS, ECMO, LVAD	63.1±3.1%
3. Стабилен, но инотропно-зависим „Dependent stability“ („Зависима стабилност“)	IV	Хемодинамична стабилност с ниски или умерени дози инотропни средства, но те са необходими поради хипотония, влошаване на симптоматиката или прогресивна бъбречна недостатъчност.	LVAD	78.4±2.5%
4. Симптоми в покой „Frequent flyer“ („Често летящ“)	IV амбулаторен	Възможно е временно спиране на инотропното лечение, но пациентът получава чести рецидиви на симптоматиката и типично е свръховоднен.	LVAD	78.7±3.0%
5. Непонасящ физически усилия „Housebound“ („Домошар“)	IV амбулаторен	Пълно спиране на физическата активност, стабилен в покой, но често със задръжка на течности и някаква степен на бъбречна дисфункция.	LVAD	93.0±3.9% <sup>a</sup>
6. Физически ограничен „Walking wounded“ („Вървящ ранен“)	III	Незначително ограничена активност и липса на конгестия в покой. Лесна умора при леки усилия.	LVAD / LVAD се обсъжда като възможност	-
7. „Placeholder“ („Стоящ на място“)	III	Пациент в NYHA клас III, без настоящ или скорошен обемен дисбаланс.	LVAD се обсъжда като възможност	-

<sup>a</sup> Оценки по Kaplan-Meier със стандартна грешка на средната стойност на 1-годишната преживяемост на фона на терапия с LVAD. Пациентите са изключвани по време на последния контакт, при възстановяване или сърдечна трансплантация. Поради малкия брой, данните за клиничния изход при INTERMACS нива 5, 6, 7 са комбинирани.<sup>610</sup>  
 HECLS = extracorporeal life support (екстракорпорална жизнена поддръжка); ECMO = extracorporeal membrane oxygenation (екстракорпорална мембранна оксигенация); INTERMACS = Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support; LVAD = left ventricular assist device (апарат за левокамерна поддръжка); NYHA = New York Heart Association.

Съответно, апаратите за MCS, особено LVADs с непрекъснат кръвоток, все по-често се разглеждат като алтернатива на сърдечната трансплантация. Първоначално, LVADs бяха разработени за употреба като краткотраен BTT подход (Таблица 13.1),<sup>600</sup> но сега те се използват за месеци до години или при пациенти, които са изправени пред продължителен период на чакане в трансплантационната листа (понастоящем само 10% от пациентите с апарат за MCS имплантиран за BTT показание получават орган в рамките на 1 година след включването в листата), или при пациенти, които не са избираеми за трансплантация като постоянна терапия или дестинационна терапия. Броят на пациентите с перманентен LVAD, които не са нито прекалено стари, нито подходящи за трансплантация нараства непрекъснато. При множествеността от тези пациенти доживотната терапия с LVAD, въпреки избираемостта за трансплантация, се превърна в клинична реалност. Сегашната 2–3-годишна преживяемост при внимателно подбрани пациенти получаващи най-новите апарати с непрекъснат кръвоток е отлична и сравнима с ранната преживяемост след сърдечна трансплантация.<sup>595</sup> Все пак, по отношение на дългосрочната преживяемост данните са оскъдни. Сред пациенти с LVADs с непрекъснат кръвоток, актуариялната преживяемост е 80% след 1 година и 70% след 2 години при предимно неизбираеми за трансплантация пациенти. За отбелязване е, че при пациенти на възраст до 70 години без диабет, бъбречно увреждане или кардиогенен шок е регистрирана преживяемост 85% след 2 години.<sup>601,602</sup>

Пациенти получаващи апарат за LVAD като BTT имат преживяемост след трансплантация подобна или по-добра от тези, при които не е била необходима мостова терапия или не са получили такава.<sup>599</sup> Въпреки технологичните подобрения, хеморагиите, тромбоемболизъмът (и двете усложнения могат да причинят инсулт), тромбозата на помпата, инфекциите на електродите и повредата на апарата представляват значителен проблем и се отразяват на дългосрочната прогноза при пациенти с MCS.<sup>599,603–606</sup> Препоръчва се тези апарати да бъдат имплантирани и поддържани само в центрове с достатъчно обучени лекари–специалисти по HF и хирурзи, както и доболнични кабинети за LVAD с обучен сестрински състав.<sup>607</sup>

При някои пациенти обратното LV ремоделиране и функционалното подобрене по време на MCS може да позволи отстраняване на LVAD („мост към възстановяване“ („bridge to recovery“, BTR)). Такова развитие е по-вероятно при помлади пациенти с остра фулминантна, но обратима причина за HF, като остър миокардит или перипартална кардиомиопатия.<sup>608,609</sup> LVADs могат да бъдат използвани и като „мост към кандидатура“ („bridge to candidacy“, BTC) с цел възстановяване на дисфункцията на крайните органи, подобряване на RV функция и облекчаване на пулмоналната хипертония, което може да позволи първоначално неизбираеми пациенти да станат избираеми за сърдечна трансплантация.

По-ранната имплантация на апарат за камерно подпомагане (ventricular assist device, VAD) при не толкова тежко болни пациенти, т.е. при тези, които все още не са на ино-

**Таблица 13.3: Пациенти потенциално подходящи за имплантация на апарат за левокамерна поддръжка**

<b>Пациенти с тежка симптоматика &gt;2 месеца, въпреки оптималната медикаментозна и апаратна терапия, плюс повече от една от следните характеристики:</b>
LVEF <25% и, ако е измерен, пиков VO <sub>2</sub> <12 mL/kg/min.
≥3 хоспитализации за HF в последните 12 месеца без видима провокираща причина.
Зависимост от i.v. инотропна терапия.
Прогресивна дисфункция на крайни органите (влошаващо се бъбречна и/или чернодробна функция (поради намалена перфузия, а не поради недостатъчно налягане на камерното пълнене (PCWP ≥20 mmHg и SBP ≤80–90 mmHg или CI ≤2 L/min/m <sup>2</sup> ).
Липса на тежка деснокамерна дисфункция с тежка придружаваща трикуспидална регургитация.

CI = сърдечен индекс; HF = сърдечна недостатъчност; i.v. = интравенозна; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; PCWP = вклинено белодробно-капиллярно налягане; SBP = систолно кръвно налягане; VO<sub>2</sub> = кислородна консумация.

тропна поддръжка, беше тествана в скорошно изпитване, което установи по-добър клиничен изход при тях, отколкото при пациенти с продължаваща медикаментозна терапия.<sup>605</sup> Регистър INTERMACS показва подобни по-добри резултати при пациенти с по-висок (по-добър) клас по INTERMACS, въпреки че имплантиране на VAD се прави при INTERMACS нива 1–3.<sup>604,610</sup> Допълнително, трябва да се има предвид, че не съществуват RCTs сравняващи медикаментозна терапия vs. MCS апарати при тези избираеми за трансплантация пациенти (Таблица 13.2).

В типичните случаи, пациенти в краен стадий на HF обсъждани за MCS имат много от характерни клинични прояви

### Препоръки за имплантация на устройство за механична циркулаторна поддръжка при пациенти с рефрактерна сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
LVAD трябва да се има предвид при пациенти, които са в краен стадий на HFref, въпреки оптималното медикаментозно и апаратно лечение и които са подходящи за сърдечна трансплантация, с цел подобряване на симптоматиката, намаляване на риска от хоспитализация за HF и риска от преждевременна смърт (Показания за мост към трансплантация).	IIa	C	
LVAD трябва да се има предвид при пациенти, които са в краен стадий на HFref, въпреки оптималното медикаментозно и апаратно лечение и които не са подходящи за сърдечна трансплантация, с цел намаляване на риска от преждевременна смърт.	IIa	B	605, 612, 613

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

HF = сърдечна недостатъчност; HFref = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; LVAD = апарат за левокамерна поддръжка.

на влошаващата се сърдечно-съдова функция<sup>593</sup> и може вече да са на непрекъсната инотропна поддръжка или да показват влошаване на функцията на крайните органи. Показателите за чернодробна и бъбречна дисфункция, хематологични и коагулационни нарушения и ниският серумен албумин са свързани с по-лош клиничен изход.<sup>611,612</sup>

Оценката на RV функция има много важно значение, тъй като следоперативната RV недостатъчност покачва силно периперативната смъртност и намалява преживяемостта до и след трансплантация. Съществуват обаче редица подходи за оценка на RV функция (вижте точка 5.2.3). При очаквания, че RV недостатъчност е потенциално обратима, може да се обсъди временна (дни до седмици) поддръжка с екстракорпорален апарат за деснокамерно подпомагане (right ventricular assist device, RVAD) с центрифужна помпа, в допълнение към имплантацията на LVAD. При пациенти с хронична двукамерна недостатъчност или с висок риск за персистиране на RV недостатъчност след имплантация на LVAD може да е необходима имплантация на апарат за двукамерна поддръжка (biventricular assist device, BiVAD). Пациенти нуждаещи се от дългосрочна поддръжка с BiVAD трябва да са подходящи за трансплантация, тъй като BiVAD не е подходящ за дестинационна терапия. Клиничният изход от терапията с BiVAD е по-лош от този при терапия с LVAD и по тази причина показанията за терапия с VAD трябва да се обсъдят преди да настъпи влошаване на RV функция. Имплантацията на тотално изкуствено сърце с отстраняване на нативното сърце трябва да бъде ограничено до избрани пациенти, които не могат да бъдат лекувани с LVAD (неоперабилен дефект на междукамерната преграда, сърдечна руптура).

Пациенти с активна инфекция, тежка бъбречна, белодробна или чернодробна дисфункция или несигурен неврологичен статус след сърдечен арест или поради кардиогенен шок обикновено не са кандидати за BTT или DT, но могат да бъдат кандидати за BTC (Таблица 13.3).

## 13.2. Сърдечна трансплантация

Сърдечната трансплантация е утвърдено лечение на HF в краен стадий.<sup>614,615</sup> Въпреки че контролирани изпитвания никога не са провеждани, съществува консенсус, че трансплантацията – при условие че се приложат правилни критерии за избор – увеличава значимо преживяемостта, работния капацитет, качеството на живота и връщането на работа в сравнение с конвенционалното лечение.

Освен недостига на донорни сърца, основни предизвикателства пред трансплантацията са последствията от ограничената ефективност и усложненията на имunosупресивната терапия в дългосрочен план (т.е. антияло-медирана реакция на отхвърляне, инфекция, хипертония, бъбречна недостатъчност, злокачествени болести и коронарна артериална васкулопатия). Показанията и противопоказанията за сърдечна трансплантация напоследък бяха актуализирани и са обобщени в Таблица 13.4.<sup>616</sup> Трябва да се има предвид, че някои противопоказания са преходни и лечими. Докато активната инфекция остава относително противопоказание за сърдечна трансплантация, пациентите с HIV, хепатит, болест на Chagas и туберкулоза могат да бъдат считани за подходящи кандидати, при условие че съответните тимове спазват някои строги принципи на подход. При пациенти с онкологична болест нуждаещи се от сърдечна трансплантация, трябва да се осъществи тясна колаборация със спе-



**Таблица 13.4: Сърдечна трансплантация: показания и противопоказания**

<b>Пациенти, които трябва да се имат предвид</b>	Краен стадий на HF с тежка симптоматика, лоша прогноза и липса на повече алтернативни възможности за лечение. Мотивиран, добре информиран и емоционално стабилен пациент. Способен да спазва необходимото интензивно следоперативно лечение.
<b>Противопоказания</b>	Активна инфекция. Тежка периферна артериална или мозъчно-съдова болест. Фармакологично необратима пулмонална хипертония (трябва да се има предвид LVAD с последваща преоценка за установяване дали е подходящ кандидат). Онкологична болест (трябва да се осъществи колаборация с онкологичен специалист с цел стратификация на всеки пациент в зависимост от риска за туморен рецидив). Необратима бъбречна дисфункция (т.е. креатининов клирънс <30 mL/min). Системна болест със засягане на повече органи. Други сериозни коморбидности с лоша прогноза. Предтрансплантационен BMI >35 kg/m <sup>2</sup> (препоръчва се редукция на телесното тегло до BMI <35 kg/m <sup>2</sup> ). Настояща злоупотреба с алкохол или наркотици. Всеки пациенти, за когото се прецени, че жизнената му среда не дава гаранции, че в извънболнични условия ще се полагат подходящи грижи.

BMI = индекс на телесната маса; HF = сърдечна недостатъчност; LVAD = апарат за левокамерно поддръжка.

циалисти по онкология за стратификация на всеки пациент в зависимост от неговия риск за рецидивирание на тумора.<sup>616</sup>

Употреба на механична циркулаторна поддръжка, особено LVAD, трябва да се има предвид при пациенти с потенциално обратими или лечими коморбидности, като карцином, затлъстяване, бъбречна недостатъчност, тютюнопушене и фармакологично обратима пулмонална хипертония с последваща преоценка за потвърждаване на кандидатурата

## 14. Мултидисциплинарен тимов подход

Нефармакологичните не-апаратни/хирургични намеси използвани при HF (HFrEF и HFpEF) са обобщени в Таблица 14.1 и 14.2, а подробните практически препоръки за употребата им са публикувани от HFA на ESC.<sup>591,592</sup> Няма доказателства, че те сами по себе си намаляват смъртността, морбидността или качеството на живота. По тази причина, препоръките за тези мерки не са дадени с ниво на доказателственост. Изключение правят препоръките за осъществяване на грижите в мултидисциплинарна рамка, мониторирането и физическите тренировки (вижте таблицата с препоръки), които се обсъждат по-долу.

### 14.1. Организация на грижите

Целта на лечението на HF е да бъде осигурена „безпрепятствена“ система от грижи, която обхваща общността и болницата в последователност на здравните грижи. Стандартните мерки, които трябва да се приложат при пациентите със HF, са публикувани от HFA на ESC.<sup>591</sup> За постигане

**Таблица 14.1: Характеристики и компоненти на програмите от мерки при пациенти със сърдечна недостатъчност**

<b>Характеристики</b>	Трябва да включват мултидисциплинарен подход (кардиолози, лекари от първичната помощ, сестри, фармацевти, физиотерапевти, диетолози, социални работници, хирурзи, психолози и т.н.).
	Трябва да са насочени към високорискови симптомни пациенти.
	Трябва да включва компетентен и професионално обучен персонал. <sup>617</sup>
<b>Компоненти</b>	Оптимизиран медикаментозен и апаратен подход.
	Подходящо обучение на пациента със специален акцент върху придържането и грижите за себе си.
	Участие на пациента в следенето на симптоматиката му и гъвкав диуретичен режим.
	Проследяване след изписване (редовни амбулаторни прегледи и/или домашни посещения; по възможност телефонна подкрепа или дистанционно мониториране).
	Улеснен достъп до здравни грижи (чрез персонализирано проследяване и чрез телефонни контакти; по възможност чрез телемониториране).
	Улеснен достъп до грижи по време на епизодите на декомпенсация.
	Оценка при (и подходяща намеса в отговор на) необяснима промяна в телесното тегло, храненето, функционалния статус, качеството на живота или лабораторните параметри).
	Достъп до съвременни методи на лечение.
Осигуряване на психо-социална подкрепа на пациентите и семействата или/или придружителите им.	

на целта за цялостно обслужване на пациентите със HF в системата трябва да бъдат интегрирани и други звена като сърдечна рехабилитация и палиативни грижи. Основно значение за осигуряване на този пълен пакет от грижи са програмите за мултидисциплинарно обслужване създадени с цел подобряване на клиничния изход чрез организирано наблюдение с обучение на пациента, оптимизация на медикаментозното лечение, психологическа подкрепа и улеснен достъп до грижи (Таблица 14.1). Тези стратегии намаляват хоспитализацията за HF и смъртността при пациенти изписани от болница.<sup>624,625</sup>

Ключова роля за успеха на тези програми играе координацията на грижите през континуума на HF и по веригата от грижи осигурявани от различни служби в рамките на здравната система. Тя налага тясна колаборация между специалистите по HF (преди всичко кардиолози, медицински сестри със специализация по HF и общопрактикуващи лекари) и други експерти, включително фармацевти, диетолози, физиотерапевти, психолози, специалисти по палиативни грижи и социални работници. Съдържанието и структурата на програмите за лечение на HF варира в зависимост от организацията на здравните грижи в конкретната страна. Препоръчаните компоненти са дадени в Таблица 14.1. Службите по HF трябва да бъдат леснодостъпни за пациентите, семействата им и придружителите. Достъпът до професионални съвети може да се улесни с телефонна линия за помощ. Уебсайтът <http://www.heartfailurematters.org> дава възможности за професионална информация на тези пациенти и семейство, които имат достъп до Интернет.

## Препоръки за имплантация на устройство за механична циркулаторна поддръжка при пациенти с рефрактерна сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
Препоръчва се насърчаване на редовни аеробни упражнения при пациенти със HF с цел подобряване на функционалния капацитет и симптоматиката.	I	A	321, 618–621
Препоръчва се насърчаване на редовни аеробни упражнения при стабилни пациенти със HF с цел намаляване на риска от хоспитализация за HF.	I	A	618, 619
Препоръчва се пациенти със HF да се включват в програми за мултидисциплинарни мерки с цел намаляване на риска от хоспитализация за HF и смъртността.	I	A	622–625
Насочване към първичната помощ за дългосрочно проследяване може да се има предвид при стабилни пациенти със HF, които са на оптимална терапия с цел контролиране на ефективността от лечението, прогресията на болестта и послушанието на пациента.	IIb	B	626, 627
Контролиране на наляганята в пулмоналната артерия с помощта на безжична имплантируема мониторираща система (CardioMems) може да се има предвид при симптомни пациенти със HF с предшестваща хоспитализация с цел намаляване на риска от повторна хоспитализация.	IIb	B	628, 629
Мултипараметърно мониториране на базата на ICD (IN-TIME подход) може да се има предвид при симптоматични пациенти със HF (LVEF ≤35%) с цел подобряване на клиничния изход.	IIb	B	630

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

HF = сърдечна недостатъчност; HFREF = сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; IN-TIME = Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (базиращо се на имплантиран апарат телемониториране на пациенти със сърдечна недостатъчност).

## 14.2. Планиране на дехоспитализацията

Ранната рехоспитализация след изписване е често явление и

може да бъде предотвратена чрез координирано планиране на дехоспитализацията. Стандартите на обгрижването, което трябва да бъде осигурено за пациентите, са публикувани от HFA и Acute Cardiac Care Association.<sup>540,631</sup> Планирането на дехоспитализацията трябва да започне веднага след стабилизирането на състоянието на пациента. Предоставянето на информация на пациента и обучението му как да полага грижи за себе си по време на престоя в болницата подобрява клиничния изход. Дехоспитализация трябва да се направи, когато пациентът е еуволемичен и след лечение на всички провокиращи фактори. Болници с ранно лекарско наблюдение на пациента след изписване показват намалена честота на рехоспитализацията през първите 30 дни, а тези, в които се прилагат програми за изписване на пациента с планиране на амбулаторното проследяване показват по-ниска честота на повторните хоспитализации, отколкото тези, които не използват такава стратегия.<sup>632</sup>

## 14.3. Съвети за начина на живот

Малко са данните, че специфични съвети за начина на живот подобряват качеството на живота или прогнозата; предоставянето на такава информация обаче стана ключов компонент от обучението как пациентът да се грижи сам за себе си. На пациента трябва да бъде дадена изчерпателна съвременна информация позволяваща му да вземе решение как да адаптира начина си на живот и грижите за себе си. В идеалните случаи при хоспитализирани пациенти съвети относно начина на живот трябва да бъдат дадени преди изписване. Информацията трябва да бъде индивидуализирана в зависимост от нуждите на пациента и отчита съответните коморбидности, които могат да окажат влияние върху запаметяването на информацията (като паметови нарушения и депресия). Практически препоръки са публикувани от HFA.<sup>591</sup> Основните теми за включване са препоръчани в Таблица 14.2.

## 14.4. Физическа тренировка

Няколко системни обзора и мета-анализа на малки проучвания са показали, че поддържането на физическа кондиция с тренировки подобрява поносимостта към натоварвания, здравното качество на живота и честотата на хоспитализациите за HF при пациенти със HF. Едно голямо RCT<sup>618</sup> показва скромно и несигнификантно намаление на основния комбиниран показател обща смъртност или обща хоспитализация. Не е настъпило намаление на смъртността и не са повдигнати въпроси за безопасността.<sup>618,633</sup> Най-скорошният кохранов преглед на физическата тренировка<sup>619</sup> включва 33 изпитвания с 4740 пациенти със HF (предимно HFREF). В изпитвания с >1-годишен срок на проследяване е установена тенденция към пониже-

**Таблица 14.2:** Ключови въпроси и умения подлежащи на включване в обучението на пациента как да се грижи сам за себе си и професионални подходи позволяващи оптимизиране на знанията му и улесняващи съвместното вземане на решение

Тема на обучението	Умения на пациента	Професионални подходи
Дефиниция, етиология и еволюция на HF (включително прогноза).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Да разбере причините за HF, симптоматиката и развитието на болестта.</li> <li>Да вземе реалистични решения, включително решения относно лечението в края на живота.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Даване на устна и писмена информация при отчитане на образованието и здравната култура на пациента.</li> <li>Разпознаване на пречките пред комуникацията свързани със HF и редовно осигуряване на информация.</li> <li>Деликатно информиране относно прогнозата към момента на поставяне на диагноза, по време на вземането на решение относно терапевтичните възможности, при промяна в клиничното състояние и винаги когато пациентът пожелае да получи информация.</li> </ul>

Таблица 14.2: Продължение

Тема на обучението	Умения на пациента	Професионални подходи
Следене на симптоматиката и полагане на грижи за себе си.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Да следи и разпознава промените в признаците и симптоматиката.</li> <li>• Да знае как и кога да влезе в контакт със здравния специалист.</li> <li>• В съответствие с професионалните съвети да знае как да регулира сам диуретичната терапия и приема на течности.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Осигуряване на индивидуализирана информация как пациентът да се грижи сам за себе си, като например: <ul style="list-style-type: none"> <li>- В случай на нарастваща диспнея или оточност или рязко необяснимо наддаване с &gt;2 kg за 3 дни, пациентите могат да увеличат диуретичната си доза и/или да съобщят на медицинския си тим.</li> <li>- Прилагане на гъвкав диуретичен режим.</li> <li>- Указания за самообслужване, като евентуално използване на дозировъчна кутийка.</li> </ul> </li> </ul>
Фармакологично лечение.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Да разбере показанията, дозирането и нежеланите ефекти на лекарствата.</li> <li>• Да разпознава обичайните нежелани ефекти и да знае кога да съобщи за тях на здравния специалист.</li> <li>• Да разбере ползата от вземане на лекарствата, както е предписано.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Осигуряване на писмена и устна информация относно дозирането, ползата и нежеланите ефекти (вижте онлайн таблици 7.4–7.8 – практически насоки относно употребата на фармакологичните средства).</li> </ul>
Имплантирани апарати и перкутанти/хирургични интервенции.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Да разбере показанията и целите на процедурите/имплантираните апарати.</li> <li>• Да разпознава обичайните усложнения и да знае кога да съобщи за тях на здравния специалист.</li> <li>• Да разбере значението и ползата от процедурите/имплантираните апарати.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Осигуряване на писмена и устна информация относно ползата и нежеланите ефекти.</li> <li>• Осигуряване на писмена и устна информация относно редовната проверка на функцията на апаратите, заедно с документацията за отбелязване на редовните проверки.</li> </ul>
Имунизация	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Да се имунизира срещу грип и пневмококова болест.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Съвети свързани с местните препоръки за имунизационните практики.</li> </ul>
Диета и алкохол	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Да избягва прекомерния прием на течности.</li> <li>• Да разпознава ситуациите, които налагат промяна в приема на течности, като: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Повишаване на приема при високи температури и влажност, при гадене/повръщане</li> <li>- Ограничаване на приема на течности до 1.5–2 L/ден могат да се имат предвид при пациенти с тежка HF с цел облекчаване на симптомите на конгестия.</li> </ul> </li> <li>• Да следи телесното си тегло и да се предпазва от недохранване.</li> <li>• Да се храни здравословно, да избягва прекомерен прием на сол (&gt;6 g/ден) и да поддържа здравословно телесно тегло.</li> <li>• Да се въздържа от прием или до избягва прекомерен прием на алкохол, особено при алкохол-индуцирана кардиомиопатия.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Индивидуализиране на информацията относно приема на течности в зависимост от телесното тегло и периоди на големи горещини и висока влажност. Съобразяване на препоръките с периодите на остра декомпенсация и обсъждане на промени в тези ограничения към края на живота.</li> <li>• Съобразяване на съветите относно алкохолния прием с етиологията на HF; напр. въздържание при алкохолна кардиомиопатия.</li> <li>• Прилагане на препоръките за нормален прием на алкохол (2 единици дневно при мъже или 1 единица на ден при жени). Една единица се равнява на 10 mL чист алкохол ( т.е. 1 чаша вино, 1/2 пинта бира, 1 мерна единица концентриран алкохол).</li> <li>• Относно контрола на затлъстяването – вижте точка 11.15.</li> </ul>
Тютюнопушене и употреба на стимулиращи вещества.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Да спре тютюнопушенето и приема на стимулиращи субстанции.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Насочване за съвет от специалист относно спиране на тютюнопушенето и приема на наркотици и заместителна терапия.</li> <li>• Да се има предвид насочване за познавателна поведенческа теоретична и психологическа подкрепа, ако пациентът пожелае помощ за да спре тютюнопушенето.</li> </ul>
Физически упражнения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Да започне редовни физически тренировки водещи до провокиране на лек до умерен недостиг на въздух.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Съвети относно физическите натоварвания, съобразно наличната физическа и функционална ограниченост, като изчерпване и коморбидности.</li> <li>• Насочване по възможност към програми за физически упражнения.</li> </ul>
Пътуване и почивка	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Да се подготвя за пътувания и развлечения, съобразени с физическия му капацитет.</li> <li>• Да следи и съобразява приема на течности с влажността (полети и влажен климат).</li> <li>• Да се съобрази с нежеланите реакции към слънчево излагане при някои лекарства (като амиодарон).</li> <li>• Да има предвид ефекта от голяма надморска върху оксигенацията.</li> <li>• Да си взема лекарствата в ръчния багаж в самолета, да има в себе си списък на лекарствата и дозировката им с генеричните имена.</li> </ul>	

Таблица 14.2: Продължение

Тема на обучението	Умения на пациента	Професионални подходи
Сън и дишане (вижте коморбидности, точка 11.16).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Да знае за проблемите със съня, отношението им към HF и как да оптимизира съня си.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Даване на съвети, като подходящи часове за прием на диуретици, обстановка подходяща за сън, апарати за подпомагане.</li> <li>При наличие на дихателни нарушения по време на сън да се дадат съвети за отслабване/контролиране на телесното тегло.</li> </ul>
Сексуална активност (вижте коморбидности, точка 11.17).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Да се чувства уверен относно сексуалната си активност, при условие че тя не провокира неблагоприятна симптоматика.</li> <li>Да познава проблемите възникващи при сексуална активност, отношението им към HF и прилаганото лечение и как се лекува еректилна дисфункция.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Даване на съвети относно елиминирането на фактори предразполагащи към еректилна дисфункция и възможното фармакологично лечение на еректилната дисфункция.</li> <li>Насочване при нужда от съвети към специалист по сексология.</li> </ul>
Психо-социални аспекти	<ul style="list-style-type: none"> <li>Да знае, че депресивни симптоми и когнитивна дисфункция се срещат по-често при лица със HF и че те могат да повлияят на придържането към назначенията.</li> <li>Да знае за психологическите проблеми, които могат да настъпят в хода на болестта във връзка с променения начин на живот, фармакотерапията, имплантираните апарати и други процедури (включително механична поддръжка и сърдечна трансплантация).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Редовно даване на информация относно болестта, възможностите за лечение и самостоятелни мерки.</li> <li>Включване на семейството и лицата полагащи грижи за пациента в мерките и самостоятелните действия при HF</li> <li>Насочване при нужда към специалист с цел психологическа подкрепа.</li> </ul>

HF = сърдечна недостатъчност; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор.

ние на смъртността при физически тренировки. В сравнение с контролната група, физическата тренировка е намалила общата честота на хоспитализациите и тези за HF и е подобрила качеството на живота. Практически препоръки за физически тренировки са публикувани от HFA.<sup>120</sup>

Има данни, че при пациенти със HFpEF физическите упражнения носят редица ползи, включително подобрение на физическия капацитет, според обективни измервания на максималната кислородна консумация, качеството на живота и диастолната функция изследвана с ехокардиография.<sup>321,620,621,634</sup>

При пациенти със HF, независимо от LVEF, се препоръчва извършване на правило планирани физически тренировки (вижте таблицата с препоръките).

## 14.5. Проследяване и мониториране

При пациенти със HF е полезно да се правят редовни прегледи и мониториране на биометричните параметри с цел осигуряване на безопасно и оптимално дозиране на лекарствата и откриване на развиващи се усложнения или болестна прогресия, които вероятно налагат промени в поведението (напр. начало на AF или развитие на анемия). Мониториране може да се прави от самите пациенти, по време на домашни посещения, в районната или болничната амбулатория, по дистанционен начин с или без имплантирани апарати или чрез организирана телефонна подкрепа (structured telephone support, STS). Оптималният метод на мониториране зависи от местните организации и ресурси и е различен за конкретните пациенти. Например, по-често мониториране е необходимо по време на периоди на нестабилност или оптимизация на медикацията. По-възрастните пациенти също могат да имат полза от по-често мониториране. Някои пациенти са склонни и способни да участват в само-мониториране. Високите стойности на циркулиращи NPs предсказват неблагоприятен изход при

пациенти със HF, а понижението на стойностите на NP в периода на възстановяване от циркулаторна декомпенсация е свързано с по-добра прогноза.<sup>588-590</sup> Въпреки че проследяването на клиничния статус и модификацията на лечението на базата на промените в циркулиращите NPs при пациенти със HF изглежда приемливо, публикуваните проучвания дават противоречиви резултати.<sup>635-638</sup> Тези данни не ни позволяват да препоръчаме широко приложение на този подход.

Телемедицината при HF, която се нарича още дистанционно лечение на пациента, дава разнообразни резултати в клинични изпитвания.<sup>639</sup> Няколко мета-анализа показват данни за клинична полза, но редица проспективно започнати клинични изпитвания, включващи >3700 пациенти, не потвърждават такава полза. Тези клинични изпитвания са Tele-HF,<sup>640</sup> TIM-HF,<sup>641</sup> INH,<sup>642</sup> WISH<sup>643</sup> и TENAF.<sup>644</sup> Ясно е, че няма просто един вид телемедицина, а всеки подход трябва да бъде оценен на индивидуална основа.

Напоследък беше показано, че два отделни подхода са успешни в подобряването на клиничния изход, когато се използват при пациенти със HFpEF или HFrEF. Тези подходи включват системата CardioMems (тестувана при 550 пациенти със HFrEF и HFpEF)<sup>628</sup> и подходът IN-TIME (тестуван при 664 пациенти със HFrEF),<sup>630</sup> които може да се имат предвид при избрани пациенти със HF (вижте таблицата с препоръките).

## 14.6. По-възрастният пациент, изчерпване и умствени нарушения

Лечението на HF и самообгрижването се усложняват от остаряването, коморбидни състояния, умствените нарушения, изчерпването и ограничената социална подкрепа. HF е и водеща причина за хоспитализация на по-възрастните лица, при това тя е свързана с по-продължителен болничен престой и повишена смъртност.<sup>645</sup>



Изчерпването е често при по-възрастни пациенти със HF, а скорошно проучване подсказва, че то може да е налице при >70% от пациентите със HF на възраст >80 години.<sup>645</sup> Системите за измерване на изчерпаността дават обективна оценка и идентифицират наличието на или промяна в степента на изчерпване. Пациенти с висок скор на изчерпване имат полза от по-тесен контакт със специализирания тим по HF, по-чести прегледи, мониториране и индивидуализирана подкрепа за самообслужване.

Скоростите за изчерпаност включват<sup>646</sup> скорост на ходене (тест за скорост на ходене), измерено време на стаяване и тръгване, въпросник PRISMA 7, Frail Score,<sup>647</sup> Short Score<sup>647,648</sup> и Short Physical Performance Battery (SPPB).

HF се съчетава често с умствени нарушения. Острият делириум е свързан и с декомпенсирана HF и може да е налице при болничния прием. Познавателната функция може да бъде оценена с помощта на Mini-Mental State Examination<sup>649</sup> или с когнитивния метод за оценка Montreal.<sup>650</sup> Наличието на делириум и HF се установява по-често при по-възрастни пациенти и е свързано с повишена смъртност, по-лоша способност за самообгрижване и удължава всеки болничен престой.<sup>651</sup> Понастоящем няма клинични доказателства, че медикацията на HF влошава или подобрява познавателната функция. Ефектът ѝ върху клиничния изход при HF обаче подсказва, че тези лекарства трябва да се употребяват. Подкрепата от мултидисциплинарен тим по HF в колаборация със специализирани тимове за помощ при деменция, успоредно с инструкциите за спазване на медикаментозното лечение, съветите за индивидуализирано самообгрижване и включването на семейството и придружаващите лица, могат да подобрят придържането към сложната медикация за HF и режимите на самообслужване (за обучението на пациента, вижте Таблица 14.2) (Таблица 14.3).

## 14.7. Палиативни грижи и грижи в края на живота

Подходът към палиативни грижи включва фокусиране върху овладяване на симптоматиката, емоционална подкрепа и комуникация между пациента и неговото/нейното семейство. В идеалния случай, те трябва да започнат рано в хода на болестта и да нараснат с прогресирането на болестта. Решението за промяна на фокуса от модификация на развитието на болестта към оптимизация на качеството на живота трябва да бъде взето в обсъждане между пациента, кардиолога медицинската сестра и общопрактикуващия лекар. Семейството на пациента трябва да бъде включено в такива обсъждания, ако пациентът поиска това<sup>652,653</sup> (Таблица 14.4).

Ключовите компоненти на службата за палиативни грижи са дадени в Таблица 14.5. Палиативните грижи са обсъдени подробно в Становището на HFA към ESC.<sup>654</sup>

Връзките между службите за палиативни грижи и тима по HF, и/или лекаря от първичната помощ чрез споделен подход на обгрижване са необходими с цел осъществяване и оптимално координиране на грижите за пациента. Скорошно пилотно проучване подсказва подобрене на симптоматиката и качеството на живота,<sup>653,655</sup> но данните са твърде малки за формулиране на препоръки. Специфични терапевтични мерки и действия могат да спомогнат за облекчаване на симптоматиката и подобряване на качеството на живота, но имат ограничена доказателствена основа.

**Таблица 14.3: Специфични препоръки относно контрола и проследяването на по-възрастни пациенти със сърдечна недостатъчност**

Контрол върху изчерпването и търсене с цел преодоляване на обратими причини (сърдечно-съдови и не-сърдечносъдови) за влошаване на оценката за изчерпаност.

Анализ на приложената медикация: постепенно оптимизиране на дозировките на медикаментите за сърдечна недостатъчност с чест контрол на клиничния статус. Ограничаване на политерапията; броя, дозите и сложността на прилагания лекарствен режим. Да се има предвид спиране на лекарства, които нямат непосредствен ефект върху симптоматиката или качеството на живота (например статините). Ревизия на часовете на прилагане и дозировката на диуретичната терапия с цел намаляване на риска от инконтиненция.

Обсъждане на нуждата от насочване към тим за специализирани грижи на пациенти в напреднала възраст и към общопрактикуващ лекар, социален работник, и т.н. за проследяване и подкрепа на пациентите и техните семейства.

**Таблица 14.4: Пациенти със сърдечна недостатъчност, при които трябва да се има предвид края на живота**

Прогресивен функционален упадък (физически и умствен) и невъзможност за самостоятелно извършване на повечето ежедневни дейности.

Тежки симптоми на сърдечна недостатъчност с лошо качество на живота, въпреки приложената оптимална фармакологична и не-фармакологична терапия.

Чести хоспитализации или други сериозни епизоди на декомпенсация, въпреки оптималното лечение.

Отхвърлена е сърдечна трансплантация и механична циркулаторна поддръжка.

Сърдечна хахексия.

Клинична преценка, че края на живота приближава.

**Таблица 14.5: Ключови компоненти на палиативните грижи при пациенти със сърдечна недостатъчност**

Фокус върху подобряването и запазването на качеството на живота на пациентите и техните семейства по възможност до края на живота им.

Честа оценка на симптоматиката (включително диспния и болка) в резултат на напреднала сърдечна недостатъчност и други коморбидности и фокусиране върху облекчаването на симптомите.

Достъп до психологическа помощ и духовна подкрепа в зависимост от нуждите на пациентите и семействата им.

Квалифицирано планиране на грижите, вземащо предвид предпочитанията относно мястото на смъртта и ресусцитацията (кое-то може да включва деактивиране на апарати, като пейсмейкър и/или имплантируеми кардиовертер-дефибрилатори).

- Морфин (с еметик, когато са необходими високи дози) може да се използва за намаляване на недостига на въздух, болката и възбудата.<sup>656</sup>
- Повишаването на концентрацията на вдишвания кислород може да облекчи диспнеята.
- Модификация на диуретичното лечение може да се има предвид за облекчаване на тежката конгестия или симптоматиката (конгестия и жажда).

- Ограничаване на лекарствата за HF, които понижават кръвното налягане, с цел поддържане на достатъчно кислородно снабдяване и намаляване на риска от синкопи.

Идеално е, ако тези мерки могат да се приложат в домашни условия. В мнозинството от случаите е необходима социална подкрепа на цялото семейство.<sup>652</sup>

Трябва да се разработи план за поведение след обсъждане с пациента и семейството му. Той трябва да включи:

- Обсъждане на спирането на лекарства, които нямат непосредствен ефект върху симптоматиката или здравно обусловеното качество на живота, като средства за понижаване на холестерола или лечение на остеопорозата.
- Документирани на решението на пациента относно евентуални опити за ресусцитация.
- Деактивиране на ICD в края на живота (в съответствие с локалните регулаторни разпоредения).
- Предпочитано място за полагане на грижи и смърт.
- Емоционална подкрепа на пациента и семейството/придружителя със съответно насочване към психологическа или духовна подкрепа.

Ясно е, че симптоматиката и качеството на живота се променят във времето и затова се препоръчва периодична преоценка. Палиативните скорове дават обективна оценка на симптоматиката на пациента и неговите нужди и могат да помогнат за установяване на ефективността на терапията.

Скорове за палиативен резултат включват Palliative Care Outcome Scale,<sup>657</sup> Karnofsky Performance Status<sup>658</sup> и Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Palliative Care (FACIT-Pal).<sup>659</sup>

## 15. Празноти в наличните доказателства

Клиницистите отговарящи за лечението на пациенти със HF трябва често да вземат терапевтични решения без достатъчни данни или консенсус на експертни мнения за тях. Следва кратък списък на избрани често срещани въпроси, които трябва да бъдат решени в бъдещи клинични проучвания.

1. Дефиниция, диагностика, епидемиология
  - По отношение на HFmrEF/HFrEF – изследване на подлежащите характеристики, патофизиология и диагностика (с нови методи).
  - Актуализирана епидемиология на заболяемостта и болестността от HF включваща пациенти от всички континенти.
  - По отношение на образната диагностика и биомаркерите – проучвания върху ефектите на специфични образни изследвания и биомаркери за подобряване на клиничния изход (напр. биомаркер-насочени терапии, откриване на CAD/миокардна исхемия, CMR с късно гадолиниево усилване, ехокардиографски измервания на стрейна, стрес-ехокардиография и т.н.).
  - Повишено внимание към HF в медицинската общност, обществото и сред политиците.
2. Стратегии целящи превенция и скрининг за HF
  - Оценяване на сравнителната клинична ефективност и икономическа ефективност на различни скринингови стратегии за HF.
3. Фармакотерапия
  - Идентификация на нон-респондери към настоящите препоръчвани лекарствени средства.

- Таргетни терапии при специфични етиологии на HFrEF (напр. миокардит, перипартална кардиомиопатия).
- Терапии подобряващи директно кардиомиоцитната функция (напр. активация на акто-миозините кръстосващи връзки, активация на сарко/ендоплазматичната ретикулумна Ca<sub>2+</sub>-АТФ-аза, рианодин-рецепторна стабилизация, енергетична модулация) или насочени към не-миоцитната съставка (напр. анти-фиброзно/матриксно ремоделиране).
- Терапии при HFmrEF/HFrEF (ARNIs, бета-блокери, разтворими гуанил циклазни инхибитори, i.v. желязо).

### 4. Апарати и интервенции

- Показания за ICDs при специфични подгрупи (напр. ARVC и HFmrEF/HFrEF) и оптимална селекция на кандидатите за ICD.
- Морфологията или продължителността на QRS като предиктор на отговора към CRT.
- CRT при пациенти с AF.
- Ефикасност на аблацията на PV като стратегия за контрол на ритъма при пациенти с AF
- Интервенционален подход при рецидивиращи живото-застрашаващи камерни тахиаритмии.
- Роля на стратегиите за дистанционно мониториране при HF
- Нехирургична (перкутанна) корекция на функционалната митрална и трикуспидална регургитация.
- Идентификация на показанията за коронарна ангиография/реваскуларизация при пациенти със HF и хронична стабилна CAD.
- Ефекти на новите LVADs като дестинационна терапия и мост към трансплантация.

### 5. Коморбидности

- По-добро разбиране на патофизиологията и потенциалното лечение при специфични популации със HF, включително
  - много възрастни,
  - млади пациенти,
  - eGFR <30 mL/min,
  - диабетици,
  - HF индуцирана от кардиотоксична химиотерапия,
  - мускулни дистрофии,
  - кахексия и депресия.
- Терапии при свързано със HF сънно-нарушено дишане при HFrEF/HFrEF/HFmrEF.

### 6. Остра сърдечна недостатъчност

- Проспективна оценка на концепцията „време до лечението“ при АНФ.
- Оценка доколко недостатъчното фенотипизиране е отговорно за неспособността на лечението да подобри клиничния изход при АНФ.
- По-добро дефиниране и лечение на диуретичната резистентност.
- Роля на нитратите в лечението на АНФ.
- Видове лечение подобряващи смъртността и заболяемостта.
- Стратегии и терапии за превенция на ранната рехоспитализация след дехоспитализация при АНФ.

### 7. Други/останали аспекти

- Алгоритъм на лечение при пациенти със HF изключени от основните клинични изпитвания.
- Палиативни мерки и мерки в края на живота и оценка на резултатите от тях.
- Оптимална интеграция на мултидисциплинарните грижи, самообгрижването на пациентите и придържането им към тях.

## 16. Послания „какво да правим и какво да не правим“ от препоръките

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
TTE се препоръчва за оценка на миокардната структура и функция при лица със суспектна HFc цел установяване на диагнозата HFrEF, HFmrEF или HFpEF.	I	C
TTE се препоръчва за оценка на LVEF с цел идентификация на пациенти със HF, които са показани за доказано в проучвания фармакологично и апаратно (ICD, CRT) лечение препоръчвано при HFrEF.	I	C
<b>Препоръки целящи превенция или забавяне на развитието на манифестна сърдечна недостатъчност или превенция на смърт преди поява на симптоматика</b>	<b>Клас<sup>a</sup></b>	<b>Ниво<sup>b</sup></b>
Лечение на хипертонията се препоръчва с цел превенция или забавяне на началото на HF и удължаване на живота.	I	A
ACE-I се препоръчва при пациенти с безсимптомна LV систолна дисфункция и анамнеза за миокарден инфаркт с цел превенция или забавяне на началото на HF и удължаване на живота.	I	A
Бета-блокери се препоръчват при пациенти с безсимптомна LV систолна дисфункция и анамнеза за миокарден инфаркт с цел превенция или забавяне на началото на HF и удължаване на живота.	I	B
<b>Фармакологично лечение показано при пациенти със симптомна сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция</b>	<b>Клас<sup>a</sup></b>	<b>Ниво<sup>b</sup></b>
ACE-I <sup>c</sup> се препоръчва в допълнение към бета-блокери при симптомни пациенти със HFpEF с цел намаляване на риска от хоспитализация за HF и смърт.	I	A
Бета-блокери се препоръчват в допълнение към ACE-I <sup>c</sup> при пациенти със стабилна симптомна HFpEF с цел намаляване на риска от хоспитализация за HF и смърт.	I	A
MRA се препоръчва при пациенти със HFpEF, които остават симптомни въпреки лечението с ACE-I <sup>c</sup> и бета-блокери, с цел намаляване на риска от хоспитализация за HF и смърт.	I	A
<b>Други видове фармакологично лечение препоръчвано при избрани пациенти със симптомна сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция</b>	<b>Клас<sup>a</sup></b>	<b>Ниво<sup>b</sup></b>
Диуретици се препоръчват с цел подобряване на симптоматиката и физическия капацитет при пациенти с признаци и/или симптоми на конгестия.	I	B
Сакубитрил/валсартан се препоръчват като заместител на ACE-I с цел допълнително намаляване на риска от хоспитализация за HF и смърт при амбулаторни пациенти със HFpEF, които остават симптомни въпреки оптималното лечение с ACE-I, бета-блокери и MRA.	I	B
<b>Лечения (или комбинации от лечения), които могат да причинят вреда при пациенти със симптомна (New York Heart Association клас II–IV) сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция</b>	<b>Клас<sup>a</sup></b>	<b>Ниво<sup>b</sup></b>
Дилтиазем или верапамил не се препоръчват при пациенти със HFpEF, тъй като повишават риска от влошаване на HF и хоспитализация за HF.	III	C
Добавянето на ARB (или ренинови инхибитори) към комбинацията от ACE-I и MRA не се препоръчва при пациенти със HF, поради повишен риск от бъбречна дисфункция и хиперкалиемия.	III	C
<b>Препоръки за имплантируем кардиовертер-дефибрилатор при пациенти със сърдечна неостатъчност</b>	<b>Клас<sup>a</sup></b>	<b>Ниво<sup>b</sup></b>
<b>Вторична превенция</b> ICD се препоръчва с цел намаляване на риска от внезапна смърт и обща смъртност при пациенти, които са преживели камерна аритмия предизвикваща хемодинамична нестабилност и които са с очаквана преживяемост >1 година в добър функционален статус.	I	A
<b>Първична превенция</b> ICD се препоръчва с цел намаляване на риска от внезапна смърт и обща смъртност при пациенти със симптомна HF (NYHA клас II–III) и LVEF ≤35%, въпреки ≥3-месечната ОМТ, при условие че очакваната им преживяемост е значително по-голяма от 1 година в добър функционален статус и които са с: • IHD (освен при прекаран MI през последните 40 дни) • DCM	I I	A B
Имплантация на ICD не се препоръчва през първите 40 дни от MI, тъй като имплантацията му през този период не подобрява прогнозата.	III	A
<b>Препоръки за имплантация на апарат за сърдечна ресинхронизираща терапия при пациенти със сърдечна недостатъчност</b>	<b>Клас<sup>a</sup></b>	<b>Ниво<sup>b</sup></b>
CRT се препоръчва при симптомни пациенти със HF в синусов ритъм с продължителност на QRS ≥150 msec, QRS-морфология на LBBB и LVEF ≤35% въпреки ОМТ с цел подобряване на симптоматиката и понижаване на болестността и смъртността.	I	A
CRT се препоръчва при симптомни пациенти със HF в синусов ритъм с продължителност на QRS 130–149 msec, QRS морфология на LBBB и LVEF ≤35% въпреки ОМТ с цел подобряване на симптоматиката и понижаване на болестността и смъртността.	I	B
По-скоро CRT, а не RV пейсиране, се препоръчва при пациенти със HFpEF, независимо от NYHA клас, които имат показания за камерно пейсиране и високостепенен AV блок с цел намаляване на болестността. Това е валидно и за пациенти с предсърдно мъждене (вижте точка 10.1).	I	A
CRT е противопоказана при пациенти с продължителност на QRS <130 msec.	III	A
<b>Лечение за коморбидности, което не се препоръчва при пациенти със сърдечна недостатъчност</b>	<b>Клас<sup>a</sup></b>	<b>Ниво<sup>b</sup></b>
Адаптивна серво-вентилация не се препоръчва при пациенти със HFpEF и преобладаваща централна сънна апнея, поради повишена обща и сърдечно-съдова смъртност.	III	B
Тиазолидиндиони (глитазони) не се препоръчват при пациенти със HF, тъй като повишават риска от влошаване на HF и хоспитализация за HF.	III	A
NSAIDs или COX-2 инхибитори не се препоръчват при пациенти със HF, тъй като повишават риска от влошаване на HF и хоспитализация за HF.	III	B

Продължение

Препоръки за диагностични изследвания при пациенти със съмнение за остра сърдечна недостатъчност	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
При началния преглед изследване на плазмените натриуретични пептиди (BNP, NT-proBNP или MR-proANP) се препоръчва при всички пациенти с остра диспнея и съмнителна AHF с цел подпомагане на разграничаването на AHF от несърдечни причини за остра диспнея.	I	A
Препоръки за поведение при пациенти с остра сърдечна недостатъчност – фармакотерапия	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
Интравенозни бримкови диуретици се препоръчват при всички пациенти с AHF явяващи се с признаци/симптоми на обемно обременяване с цел облекчаване на симптоматиката. Препоръчва се редовен контрол на симптоматиката, диурезата, бъречната функция и електролитите по време на лечение с i.v. диуретици.	I	C
При пациенти с новопоявила се AHF или тези с хронична декомпенсирана HF, които не получават перорални диуретици, началната препоръчвана доза трябва да бъде 20–40 mg i.v. фуросемид (или еквивалент); при тези на хронична диуретична терапия началната i.v. доза трябва да бъде минимум еквивалентна на пероралната доза.	I	B
Препоръчва се диуретиците да се дават или под формата на интермитентни болуси или под формата на непрекъсната инфузия, а дозировката и продължителността трябва да бъдат съобразени със симптоматиката на пациента и клиничния му статус.	I	B
Инотропни средства не се препоръчват, освен когато пациентът е със симптомна хипотония или с хипоперфузия, поради съображения за сигурност.	III	A
Препоръки за поведение при пациенти с кардиогенен шок	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
При всички пациенти със съмнителен кардиогенен шок се препоръчва незабавно ECG и ехокардиография.	I	C
Всички пациенти с кардиогенен шок трябва да бъдат бързо транспортирани до третичен медицински център с денонощни възможности за сърдечна катетеризация и специализирани ICU/CCU с възможности за краткосрочна механична циркулаторна поддръжка.	I	C
Препоръки отнасящи се за пероралните доказани в проучвания болест-модифициращи терапии при пациенти с остра сърдечна недостатъчност	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
В случай на влошаване на хронична HF трябва да се направи всичко възможно за продължаване на доказаната в проучвания болест-модифицираща терапия, ако няма хемодинамична нестабилност или противопоказания.	I	C
Препоръки за физически тренировки, мултидисциплинарен подход и мониториране при пациенти със сърдечна недостатъчност	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
Препоръчва се насърчаване на редовни аеробни натоварвания при пациенти със HF с цел подобряване на функционалния капацитет и симптоматиката.	I	A
Препоръчва се насърчаване на редовни аеробни натоварвания при стабилни пациенти със HF с цел намаляване на риска от хоспитализация за HF.	I	A
Препоръчва се пациенти със HF да бъдат включвани в програми за мултидисциплинарни грижи с цел намаляване на риска от хоспитализация за HF и смърт.	I	A

<sup>a</sup>Клас на препоръките.<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.<sup>c</sup>Или ARB при непоносимост/противопоказания за ACEI.

ACE-I = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; AHF = остра сърдечна недостатъчност; ARB = ангиотензин-рецепторен блокатор; AST = аспартат аминотрансфераза; AV = атриовентрикуларен; BNP = B-тип натриуретичен пептид; CCU = зveno за коронарни грижи; COX-2 = циклооксигеназа 2; CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; CT = компютърна томография; DCM = дилатативна кардиомиопатия; ECG = електрокардиограма; HF = сърдечна недостатъчност; HFmrEF = сърдечна недостатъчност с междинна изтласкваща фракция; HFpEF = сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция; HFGrEF = сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; ICU = зveno за интензивни грижи; i.v. = интравенозен/а/о/и; LBBB = ляв бедрен блок; LV = левокамерна; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; MI = миокарден инфаркт; MR = минералокортикоид-рецепторен антагонист; MR-proANP = средно регионален про-A-тип натриуретичен пептид; NSAIDs = нестероидни противовъзпалителни лекарства; NT-proBNP = N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид; NYHA = New York Heart Association; OMT = оптимална медикаментозна терапия; QRS = Q, R и S зъбци (комбинация от трите графични отклонения); RV = деснокамерна; TTE = трансторакална ехокардиография.

## 17. Уeb-приложения

Всички уeb-фигури и уeb-таблици са налични в Web addenda намираща се в European Heart Journal онлайн, а също и в уeb-сайта на ESC.

## 18. Приложение

**Комитет за практически препоръки (Committee for Practice Guidelines, CPG) на ESC:** Jose Luis Zamorano (Председател) (Испания), Victor Aboyans (Франция), Stephan Achenbach (Германия), Stefan Agewall (Норвегия), Lina Badimon (Испания), Gonzalo Varón-Esquívias (Испания), Helmut Baumgartner (Германия), Jeroen J. Vax (Холандия), Héctor Bueno (Испания), Scipione Carerj (Италия), Veronica Dean (Франция), Çetin Erol (Турция), Donna Fitzsimons (Обединено кралство), Oliver Gaemperli (Швейцария), Paulus Kirchhof (Обединено кралство/Германия), Philippe Kolh (Белгия), Patrizio Lancellotti (Белгия), Gregory Y. H. Lip (Обединено кралство), Petros Nihoyannopoulos (Обединено крал-

ство), Massimo F. Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Полша), Marco Roffi (Швейцария), Adam Torbicki (Полша), António Vaz Carneiro (Португалия), Stephan Windecker (Швейцария).

**Национални кардиологични дружества членове на ESC** участвали активно в рецензирането на препоръките на ESC 2016 за диагностика и лечение на остра и хронична сърдечна недостатъчност:

**Армения:** Armenian Cardiologists Association, Hamayak S. Sisakian; **Азербайджан:** Azerbaijan Society of Cardiology, Elnur Isayev; **Беларус:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Alena Kurlianskaya; **Белгия:** Belgian Society of Cardiology, Wilfried Mullens; **България:** Bulgarian Society of Cardiology, Mariya Tokmakova; **Кипър:** Cyprus Society of Cardiology, Petros Agathangelou; Чешка република: Czech Society of Cardiology,



Vojtech Melenovsky; **Дания:** Danish Society of Cardiology, Henrik Wiggers; **Египет:** Egyptian Society of Cardiology, Mahmoud Hassanein; **Естония:** Estonian Society of Cardiology, Tiina Uuetoa; **Финландия:** Finnish Cardiac Society, Jyri Lommi; **Бивша югославска република Македония:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Elizabeta Srbinovska Kostovska; **Франция:** French Society of Cardiology, Yves Juillière; **Грузия:** Georgian Society of Cardiology, Alexander Aladashvili; **Германия:** German Cardiac Society, Andreas Luchner; **Гърция:** Hellenic Cardiological Society, Christina Chrysohoou; **Унгария:** Hungarian Society of Cardiology, Noémi Nyolczas; **Исландия:** Icelandic Society of Cardiology, Gestur Thorgeirsson; **Израел:** Israel Heart Society, Jean Marc Weinstein; **Италия:** Italian Federation of Cardiology, Andrea Di Lenarda; **Казахстан:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Nazipa Aidargaliyeva; **Косово:** Kosovo Society of Cardiology, Gani Bajraktari; **Киргизстан:** Kyrgyz Society of Cardiology, Medet Beishenkulov; **Латвия:** Latvian Society of Cardiology, Ginta Kamzola; **Ливан:** Lebanese Society of Cardiology, Tony Abdel-Massih; **Литва:** Lithuanian Society of Cardiology, Jelena Čelutkienė; **Люксем-**

**бург:** Luxembourg Society of Cardiology, Stéphanie Noppe; **Малта:** Maltese Cardiac Society, Andrew Cassar; **Молдова:** Moldavian Society of Cardiology, Eleonora Vataman; **Мароко:** Moroccan Society of Cardiology, Saadia Abir-Khalil; **Холандия:** Netherlands Society of Cardiology, Petra van Pol; **Норвегия:** Norwegian Society of Cardiology, Rune Mo; **Полша:** Polish Cardiac Society, Ewa Straburzyńska-Migaj; **Португалия:** Portuguese Society of Cardiology, Cândida Fonseca; **Румъния:** Romanian Society of Cardiology, Ovidiu Chioncel; **Руска федерация:** Russian Society of Cardiology, Evgeny Shlyakhto; **Сан Марино:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Сърбия:** Cardiology Society of Serbia, Petar Otasevic; **Словакия:** Slovak Society of Cardiology, Eva Goncalvesová; **Словения:** Slovenian Society of Cardiology, Mitja Lainscak; **Испания:** Spanish Society of Cardiology, Beatriz Díaz Molina; **Швеция:** Swedish Society of Cardiology, Maria Schaufelberger; **Швейцария:** Swiss Society of Cardiology, Thomas Suter; **Турция:** Turkish Society of Cardiology, Mehmet Birhan Yilmaz; **Украйна:** Ukrainian Association of Cardiology, Leonid Voronkov; **Обединено кралство:** British Cardiovascular Society, Ceri Davies.

## 19. Източници

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

- treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur J Heart Fail* 2012;**14**:803–869.
- McMurray JJ V. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010;**362**:228–238.
  - Chen J, Normand S-LT, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998–2008. *JAMA* 2011;**306**:1669–1678.
  - Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, Roger VL. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:1695–1702.
  - Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJ V, Gavazzi A, Bergh C-H, Fraser AG, Jaarsma T, Pitsis A, Mohacs P, Böhm M, Anker S, Dargie H, Brutsaert D, Komajda M. Advanced chronic heart failure: a position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 9:684–694.
  - Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ V, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;**128**:1810–1852.
  - Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;**20**:457–464.
  - Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;**93**:1137–1146.
  - Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;**289**:194–202.
  - Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JCM, Stricker BHC. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J England*; 2004;**25**:1614–1619.
  - Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, De Sousa A, Oliveira AG. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002;**4**:531–539.
  - van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail* 2014;**16**:772–777.

19. Filippatos G, Parissis JT. Heart failure diagnosis and prognosis in the elderly: the proof of the pudding is in the eating. *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:467–471.
20. Rutten FH, Cramer M-JM, Grobbee DE, Sachs APE, Kirkels JH, Lammers J-WJ, Hoes AW. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005;**26**:1887–1894.
21. Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, Cramer MJM, Landman MJ, Liem AH, Rutten GEHM, Hoes AW. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012;**55**:2154–2162.
22. van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016;
23. Abhayaratna WP, Smith WT, Becker NG, Marwick TH, Jeffery IM, McGill DA. Prevalence of heart failure and systolic ventricular dysfunction in older Australians: the Canberra Heart Study. *Med J Aust* 2006;**184**:151–154.
24. Tiller D, Russ M, Greiser KH, Nuding S, Ebel H, Kluttig A, Kors JA, Thiery J, Bruegel M, Haerting J, Werdan K. Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population – the CARLA study. *PLoS One* 2013;**8**:e59225.
25. Mureddu GF, Agabiti N, Rizzello V, Forastiere F, Latini R, Cesaroni G, Masson S, Cacciarelli G, Colivicchi F, Uguccioni M, Perucci CA, Bocconelli A. Prevalence of preclinical and clinical heart failure in the elderly. A population-based study in Central Italy. *Eur J Heart Fail* 2012;**14**:718–729.
26. Badano LP, Albanese MC, De Biaggio P, Rozbowski P, Miani D, Fresco C, Fioretti PM. Prevalence, clinical characteristics, quality of life, and prognosis of patients with congestive heart failure and isolated left ventricular diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;**17**:253–261.
27. Philbin EF, Rocco TA, Lindenmuth NW, Ulrich K, Jenkins PL. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 2000;**109**:605–613.
28. Magaña-Serrano JA, Almahmeed W, Gomez E, Al-Shamiri M, Adgar D, Sosner P, Herpin D. Prevalence of heart failure with preserved ejection fraction in Latin American, Middle Eastern, and North African Regions in the I PREFER study (Identification of Patients With Heart Failure and PREServed Systolic Function: an epidemiological regional study). *Am J Cardiol* 2011;**108**:1289–1296.
29. Peyster E, Norman J, Domanski M. Prevalence and predictors of heart failure with preserved systolic function: community hospital admissions of a racially and gender diverse elderly population. *J Card Fail* 2004;**10**:49–54.
30. Hellermann JP, Jacobsen SJ, Reeder GS, Lopez-Jimenez F, Weston SA, Roger VL. Heart failure after myocardial infarction: prevalence of preserved left ventricular systolic function in the community. *Am Heart J* 2003;**145**:742–748.
31. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015;**175**:996–1004.
32. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *NEngl J Med* 2006;**355**:251–259.
33. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;**33**:1750–1757.
34. Lam CSP, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with midrange ejection fraction (40–50%). *Eur J Heart Fail* 2014;**16**:1049–1055.
35. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L, Crespo Leiro M, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;**15**:808–817.
36. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JVV, Maggioni A, Køber L, Squire IB, Swedberg K, Dobson J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013;**34**:1404–1413.
37. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, Woodward M, Patel A, McMurray J, MacMahon S. Risk prediction in patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2014;**2**:440–446.
38. Ouwerkerk W, Voors AA, Zwiderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart-failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2014;**2**:429–436.
39. Lupón J, de Antonio M, Vila J, Peñañel J, Galán A, Zamora E, Urrutia A, Bayes-Genis A. Development of a novel heart failure risk tool: the Barcelona bio-heart failure risk calculator (BCN bio-HF calculator). *PLoS One* 2014;**9**:e85466.
40. Levy WC. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;**113**:1424–1433.
41. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, Linker DT, Sullivan MD, Cleland JGF, Carson PE, Maggioni AP, Mann DL, Pitt B, Poole-Wilson PA, Levy WC. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation* 2007;**116**:392–398.
42. Davie P, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 1997;**90**:335–339.
43. Mant J, Doust J, Roaloe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, Mant D, McManus RJ, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Sanders S, Hobbs FDR. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;**13**:1–207, iii.
44. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, VanVelzen E, Wielders JP, Zuithoff NP, Rutten FH, Hoes AW. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:518–527.
45. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev* 2006;**11**:95–107.
46. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KGM, Lammers JW, Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011;**124**:2865–2873.
47. Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Zuithoff NPA, Liem AH, Hoes AW. Efficiently screening heart failure in patients with type 2 diabetes. *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:187–195.
48. Rutten FH, Moons KGM, Cramer M-JM, Grobbee DE, Zuithoff NPA, Lammers J-WJ, Hoes AW. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005;**331**:1379.
49. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JVV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;**11**:130–139.
50. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AHB, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA, Maisel AS. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006;**151**:999–1005.
51. Wong CM, Hawkins NM, Jhund PS, MacDonald MR, Solomon SD, Granger CB, Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Petrie MC, McMurray JVV. Clinical characteristics and outcomes of young and very young adults with heart failure: the CHARM programme (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity). *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:1845–1854.
52. Wong CM, Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Gardner RS, Ariti CA, Poppe KK, Earle N, Whalley GA, Squire IB, Doughty RN, McMurray JVV. Heart failure in younger patients: the Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). *Eur Heart J* 2014;**35**:2714–2721.
53. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD, Patel PC, Mammen PPA, Markham DW, Levine BD, Drazner MH. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendorpnea. *JACC Heart Fail* 2014;**2**:24–31.
54. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JVV, Mant J. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 2015;**350**:h910.
55. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, DiSomma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;**10**:824–839.
56. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, Hardman SMC, Dargie HJ, Cowie MR. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NT-proBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005;**7**:537–541.
57. Fuat A, Murphy JJ, Hungin APS, Curry J, Mehrzad AA, Hetherington A, Johnston JI, Smellie WSA, Duffy V, Cawley P. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract* 2006;**56**:327–333.
58. Yamamoto K, Burnett JC, Bermudez EA, Jougasaki M, Bailey KR, Redfield MM. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. *J Card Fail* 2000;**6**:194–200.
59. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;**350**:1349–1353.
60. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, Gardetto N, Garcia A, DeMaria A, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001;**111**:274–279.
61. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail* 2011;**17**:729–734.
62. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: Mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol* 2014;**176**:611–617.

63. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TR, Sutherland GR, McMurray JJ. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996;**312**:222.
64. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, Calvin JE. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 2002;**112**:437–445.
65. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;**28**:2539–2550.
66. Marwick TH, Raman SV, Carrió I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;**3**:429–439.
67. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, Goswami R, Lakkis NM. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr* 2011;**12**:857–864.
68. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:381–396.
69. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, Krim SR, Sarvari SI, Russell K, Edvardsen T, Smiseth OA, Estep JD. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;**4**:220–227.
70. Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Gomez de Diego JJ, Oliva MJ, Hagendorff A, Hristova K, Lopez T, Magne J, Martinez C, delaMorena G, Popescu BA, Penicka M, Ozyigit T, Rodrigo Carbonero JD, Salustri A, Van De Veire N, Von Bardeleben RS, Vineraneanu D, Voigt J-U, Zamorano JL, Bernard A, Donal E, Lang RM, Badano LP, Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**:1031–1041.
71. Garbi M, McDonagh T, Cosyns B, Bucciarelli-Ducci C, Edvardsen T, Kitsiou A, Nieman K, Lancellotti P. Appropriateness criteria for cardiovascular imaging use in heart failure: report of literature review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**:147–153.
72. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**:233–270.
73. Gimelli A, Lancellotti P, Badano LP, Lombardi M, Gerber B, Plein S, Neglia D, Edvardsen T, Kitsiou A, Scholte AJHA, Schroder S, Cosyns B, Gargiulo P, Zamorano JL, Perrone-Filardi P. Non-invasive cardiac imaging evaluation of patients with chronic systolic heart failure: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J* 2014;**35**:3417–3425.
74. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Kolias TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**:1–11.
75. Ewald B, Ewald D, Thakkinian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J* 2008;**38**:101–113.
76. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 2004;**164**:1978–1984.
77. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail* 2005;**11**:S15–S20.
78. Nielsen OW, Rasmussen V, Christensen NJ, Hansen JF. Neuroendocrine testing in community patients with heart disease: plasma N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts morbidity and mortality stronger than catecholamines and heart rate variability. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;**64**:619–628.
79. Kelly JP, Mentz RJ, Mebazaa A, Voors AA, Butler J, Roessig L, Fiuzat M, Zannad F, Pitt B, O'Connor CM, Lam CSP. Patient selection in heart failure with preserved ejection fraction clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1668–1682.
80. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;**27**:1753–1760.
81. Gilman G, Nelson TA, Hansen WH, Khandheria BK, Ommen SR. Diastolic function: a sonographer's approach to the essential echocardiographic measurements of left ventricular diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;**20**:199–209.
82. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;**10**:165–193.
83. Nishimura RA, Appleton CP, Redfield MM, Ilstrup DM, Holmes DR, Tajik AJ. Noninvasive doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Coll Cardiol* 1996;**28**:1226–1233.
84. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;**102**:1788–1794.
85. Erdei T, Smiseth OA, Marino P, Fraser AG. A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group. *Eur J Heart Fail* 2014;**16**:1345–1361.
86. Donal E, Lund LH, Oger E, Reynaud A, Schnell F, Persson H, Drouet E, Linde C, Daubert C, KaRen investigators. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a substudy from the KaRen study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;**17**:106–113.
87. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CSP, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;**3**:588–595.
88. Elliott PM, Anastakis A, Borgers MA, Borggreve M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;**35**:2733–2779.
89. Cosyns B, Plein S, Nihoyannopoulos P, Smiseth O, Achenbach S, Andrade MJ, Pepi M, Ristic A, Imazio M, Paelinck B, Lancellotti P. European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) position paper: multimodality imaging in pericardial disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**:12–31.
90. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Helio T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss H-P, Seggewiss H, Tavazzi L, Thieme G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;**34**:2636–2648.
91. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. *Curr Heart Fail Rep* 2015;**12**:276–283.
92. Peix A, Mesquita CT, Paez D, Pereira CC, Felix R, Gutierrez C, Jaimovich R, Ianni BM, Soares J, Olaya P, Rodriguez MV, Flotats A, Giubbini R, Travin M, Garcia E V. Nuclear medicine in the management of patients with heart failure: guidance from an expert panel of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Nucl Med Commun* 2014;**35**:818–823.
93. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;**28**:3076–3093.
94. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, Helio T, Keren A, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Perrot A, Rapezzi C, Ristic A, Seggewiss H, Van Langen I, Tavazzi L. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;**31**:2715–2728.
95. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, Faletta FF, Franke A, Hung J, PérezdeLlslal, Kamp O, Kasprzak JD, Lancellotti P, Marwick TH, McCulloch ML, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Pandian NG, Pellikka PA, Pepi M, Roberson DA, Sherman SK, Shirali GS, Gungeng L, Ten Cate FJ, Vannan MA, Zamorano JL, Zoghbi WA. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;**25**:3–46.
96. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;**23**:685–713.
97. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2015;**37**:ehv317.



98. Smith BCF, Dobson G, Dawson D, Charalampopoulos A, Grapsa J, Nihoyannopoulos P. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:41–51.
99. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement—Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009;**30**:278–289.
100. Garnier F, Eicher J-C, Jazayeri S, Bertaux G, Bouchot O, Aho L-S, Wolf J-E, Laurent G. Usefulness and limitations of contractile reserve evaluation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis eligible for cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2014;**16**:648–654.
101. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Ho VB, Jerosch-Herold M, Kramer CM, Manning WJ, Patel M, Pohost GM, Stillman AE, White RD, Woodard PK, Harrington RA, Anderson JL, Bates ER, Bridges CR, Eisenberg MJ, Ferrari VA, Grines CL, Hlatky MA, Jacobs AK, Kaul S, Lichtenberg RC, Lindner JR, Moliterno DJ, Mukherjee D, Rosenson RS, Schofield RS, Shubrooks SJ, Stein JH, Tracy CM, Weitz HH, Wesley DJ. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American college of cardiology foundation task force on expert consensus documents. *Circulation* 2010;**121**:2462–2508.
102. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitler J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010;**31**:794–805.
103. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, Gatehouse PD, Arai AE, Friedrich MG, Neubauer S, Schulz-Menger J, Schelbert EB. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;**15**:92.
104. Yoshida A, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Kanzaki H, Hasegawa T, Takahama H, Amaki M, Asakura M, Kitakaze M. Direct comparison of the diagnostic capability of cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013;**15**:166–175.
105. Bonow RO, Castelvichio S, Panza JA, Berman DS, Velazquez EJ, Michler RE, She L, Holly TA, Desvigne-Nickens P, Kosevic D, Rajda M, Chrzanowski L, Deja M, Lee KL, White H, Oh JK, Doenst T, Hill JA, Rouleau JL, Menicanti L. Severity of remodeling, myocardial viability, and survival in ischemic LV dysfunction after surgical revascularization. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;**8**:1121–1129.
106. McDiarmid AK, Loh H, Nikitin N, Cleland JG, Ball SG, Greenwood JP, Plein S, Sparrow P. Predictive power of late gadolinium enhancement for myocardial recovery in chronic ischaemic heart failure: a HEART sub-study. *ESC Heart Fail* 2014;**1**:146–153.
107. Cleland JGF, Calvert M, Freemantle N, Arrow Y, Ball SG, Bonser RS, Chattopadhyay S, Norell MS, Pennell DJ, Senior R. The heart failure revascularisation trial (HEART). *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:227–233.
108. Haneder S, Kucharczyk W, Schoenberg SO, Michaely HJ. Safety of magnetic resonance contrast media: a review with special focus on nephrogenic systemic fibrosis. *Top Magn Reson Imaging* 2015;**24**:57–65.
109. Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J Cardiovasc Transl Res* 2011;**4**:416–424.
110. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, Bornstein B, Salas C, Lara-Pezzi E, Alonso-Pulpon L, García-Pavia P. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;**36**:2585–2594.
111. Beanlands RSB, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, Gulenchyn KY, Garrard L, deKemp R, Guo A, Ruddy TD, Benard F, Lamy A, Iwanochko RM. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:2002–2012.
112. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann F-J, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;**35**:2541–2619.
113. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot J-S, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJM, Zamorano JL, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Valgimigli M, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hämilos M, Husted S, James SK, Kervinen K, Kristensen SD, Maggioni A, Pietro, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Steg PG, Timmis A, Yildirim A. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;**34**:2949–3003.
114. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen S, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2015;ehv320.
115. Jolicœur EM, Dunning A, Castelvichio S, Dabrowski R, Waclawski MA, Petrie MC, Stewart R, Jhund PS, Desvigne-Nickens P, Panza JA, Bonow RO, Sun B, San TR, Al-Khalidi HR, Rouleau JL, Velazquez EJ, Cleland JGF. Importance of angina in patients with coronary disease, heart failure, and left ventricular systolic dysfunction: insights from STICH. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:2092–2100.
116. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelsohn JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1151–1158.
117. Ling LF, Marwick TH, Flores DR, Jaber WA, Brunken RC, Cerqueira MD, Hachamovitch R. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction inducible ischemia versus hibernating myocardium. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:363–372.
118. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, Drozd J, Farsky PS, Feldman AM, Doenst T, Michler RE, Berman DS, Nicolau JC, Pellikka PA, Wrobel K, Alotti N, Asch FM, Favaloro LE, She L, Velazquez EJ, Jones RH, Panza JA. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;**364**:1617–1625.
119. Corrà U, Piepoli MF, Adamopoulos S, Agostoni P, Coats AJS, Conraads V, Lambrianou E, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid J-P, Seferović PM, Anker SD, Filippatos G, Ponikowski PP. Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 2014: the evolving prognostic role: a position paper from the committee on exercise physiology and training of the heart failure association of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2014;**16**:929–941.
120. Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, McMurray J, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid J-P, Anker SD, Solal AC, Filippatos GS, Hoes AW, Gielen S, Giannuzzi P, Ponikowski PP. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:347–357.
121. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, Melniker L, Gargani L, Noble VE, Via G, Dean A, Tsung JW, Soldati G, Copetti R, Bouhemad B, Reissig A, Agricola E, Rouby J-J, Arbelot C, Liteplo A, Sargsyan A, Silva F, Hoppmann R, Breitkreutz R, Seibel A, Neri L, Storti E, Petrovic T. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012;**38**:577–591.
122. Roma-Rodriguez C, Fernandes AR. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: advances and pitfalls in molecular diagnosis and therapy. *Appl Clin Genet* 2014;**7**:195–208.
123. McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2013;**123**:19–26.
124. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C. HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEP in June 2013. *Heart Rhythm* 2013;**10**:1932–1963.
125. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, Serio A, Grasso M, Favalli V, Bellazzi R, Tajik JA, Bonow RD, Fuster V, Narula J. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:304–318.
126. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH, Berge KG, Cohen JD, Lacy CR, Perry HM, Blafox MD, Wassertheil-Smoller S, Black HR, Schron E, Berkson DM, Curb JD, Smith WM, McDonald R, Applegate WB, SHEP Cooperative Research Group. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997;**278**:212–216.
127. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;**358**:1887–1898.
128. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension. *Arch Intern Med* 2011;**171**:384–394.
129. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocca M V, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT, SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;**373**:2103–2116.
130. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUT-COME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;**373**:2117–2128.



131. Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:1677–1682.
132. Dorans KS, Mostofsky E, Levitan EB, Håkansson N, Wolk A, Mittleman MA. Alcohol and incident heart failure among middle-aged and elderly men: the cohort of Swedish men. *Circ Heart Fail* 2015;**8**:422–427.
133. Gonçalves A, Claggett B, Jhund PS, Rosamond W, Deswal A, Aguilar D, Shah AM, Cheng S, Solomon SD. Alcohol consumption and risk of heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J* 2015;**36**:939–945.
134. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:367–373.
135. Pandey A, Garg S, Khunger M, Darden D, Ayers C, Kumbhani DJ, Mayo HG, de Lemos JA, Berry JD. Dose-response relationship between physical activity and risk of heart failure: a meta-analysis. *Circulation* 2015;**132**:1786–1794.
136. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, Watson C, O'Hanlon R, Birmingham M, Patle A, Badabagnhi MR, Murtagh G, Voon V, Tilson L, Barry M, McDonald L, Maurer B, McDonald K. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013;**310**:66–74.
137. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:2326–2331.
138. Afialo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2007;**93**:914–921.
139. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyörälä K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;**3**:249–254.
140. Protection H, Collaborative S, Emberson JR, Ng LL, Armitage J, Bowman L, Parish S, Collins R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, vascular disease risk, and cholesterol reduction among 20,536 patients in the MRC/BHF Heart Protection Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:311–319.
141. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;**347**:305–313.
142. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;**368**:581–588.
143. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, Adlbrecht C, Prager R, Luger A, Pacher R, Clodi M. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:1365–1372.
144. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003;**361**:1843–1848.
145. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau JL, Rouleau JLL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;**327**:669–677.
146. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;**357**:1385–1390.
147. Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, Hamm CW, Flather M, Verheugt F, Shi H, Turgonyi E, Orri M, Vincent J, Zannad F, Noll G, Weir R, O'Neill B, Bohm M, Hillis WS, Grieve A, Rouleau J-L, Gerasimos F, Fitchett D, Lepage S, Madan M, Sussex B, Tremblay G, Welsh R, Wong G, Hutrya M, Kettner J, Ostadal P, Spinar J, Vojacek J, Barboteu M, Collet J-P, Coste P, Cottin Y, Ducos D, Galinier M, Teiger E, Zemor G, Bauersachs J, Hambrecht R, Hauf G, Heuer H, Mudra H, Munzel T, Steiner S, Strasser R, Sydow K, Tschope C, Wachter R, Werner N, Alexopoulos D, Babalis D, Pyrgakis V, Dezi C, Lupkovic G, Polgar P, Tomcsanyi J, Herrman J, ten Berg JM, Gorny J, Kubica J, Lewczuk J, Zmuda W, Hranai M, Kovar F, Margoczy R, Micko K, Sumbal J, Genover XB, Ortiz AF, Sala MF, Garcia CG, Munoz CP, Rey Blas JR, Soriano FR, Adamson D, Alamgir F, Chauhan A, Lip G, Martin T, McCann G, Newby D, Smith D. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J* 2014;**35**:2295–2302.
148. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gattin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;**348**:1309–1321.
149. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;**346**:877–883.
150. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;**358**:1887–1898.
151. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 2011;**171**:384–394.
152. Preiss D, Campbell RT, Murray HM, Ford I, Packard CJ, Sattar N, Rahimi K, Colhoun HM, Waters DD, LaRosa JC, Amareno P, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Koren MJ, Poulter NR, Sever PS, Ridker PM, MacFadyen JG, Solomon SD, Davis BR, Simpson LM, Nakamura H, Mizuno K, Marfisi RM, Marchioli R, Tognoni G, Athyros VG, Ray KK, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, McMurray JJ. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. *Eur Heart J* 2015;**36**:1536–1546.
153. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;**3**:356–366.
154. Padwal R, McAlister F, McMurray JJ V, Cowie MR, Rich M, Pocock S, Swedberg K, Maggioni A, Gamble G, Ariti C, Earle N, Whalley G, Poppe KK, Doughty RN, Bayes-Genis A. The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. *Int J Obes* 2014;**38**:1110–1114.
155. Held C, Gerstein HC, Yusuf S, Zhao F, Hilbrich L, Anderson C, Sleight P, Teo K, ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk. *Circulation* 2007;**115**:1371–1375.
156. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004;**292**:2874–2879.
157. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaeffer A, Levine JH. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;**350**:2151–2158.
158. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;**351**:2481–2488.
159. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJJV. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;**4**:361–371.
160. Gheorghide M, Shah AN, Vaduganathan M, Butler J, Bonow RO, Rosano GMC, Taylor S, Kupfer S, Misselwitz F, Sharma A, Fonarow GC. Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes: academics', clinicians', industry's, regulators', and payers' perspectives. *Heart Fail Clin* 2013;**9**:285–290, v-vi.
161. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, Nodari S, Lam CSP, Sato N, Shah AN, Gheorghide M. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:1123–1133.
162. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;**371**:993–1004.
163. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;**273**:1450–1456.
164. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF, Rydén L, Thygesen K, Uretsky BF, ATLAS Study Group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;**100**:2312–2318.
165. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;**325**:293–302.
166. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, Amir O, Chioncel O, Leiro MC, Drozdov J, Erglis A, Fazlibegovic E, Fonseca C, Fruhwald F, Gatzov P, Goncalvesova E, Hassanein M, Hradec J, Kavaliuniene A, Lainscak M, Logeart D, Merkely B, Metra M, Persson H, Seferovic P, Temizhan A, Tousoulis D, Tavazzi L. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;**15**:1173–1184.
167. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, ElAlf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Jánosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, KuchJ, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and wellbeing in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000;**283**:1295–1302.

168. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–1658.
169. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349–1355.
170. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–2007.
171. Packer M. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation* 2002;106:2194–2199.
172. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
173. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA, SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–225.
174. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
175. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
176. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, Ponikowski P, Skene A, van de Ven L, Verkenne P, Lechat P, CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112:2426–2435.
177. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF, Lip GYH, Coats AJS, Andersson B, Kirchhof P, von Lueter TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD. Efficacy of beta-blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235–2243.
178. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003838.
179. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149–158.
180. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Fordl, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–885.
181. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, Ford I. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1938–1945.
182. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772–776.
183. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049–2057.
184. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Francis JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, Goldman S, Cobb FR, Shah PM, Saunders R, Fletcher RD, Loeb HS, Hughes VC, Baker B. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986;314:1547–1552.
185. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525–533.
186. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223–1230.
187. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Nephilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2015;35:823–837.
188. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J* 2013;34:886–893.
189. Vodovar N, Paquet C, Mebazaa A, Launay J-M, Hugon J, Cohen-Solal A. Nephilysin, cardiovascular, and Alzheimer's diseases: the therapeutic split? *Eur Heart J* 2015;36:902–905.
190. Yasojima K, McGeer EG, McGeer PL. Relationship between beta amyloid peptide generating molecules and nephilysin in Alzheimer disease and normal brain. *Brain Res* 2001;919:115–121.
191. Vepsäläinen S, Helisalmi S, Mannermaa A, Pirttilä T, Soininen H, Hiltunen M, Vepsäläinen S, Helisalmi S, Mannermaa A, Pirttilä T, Soininen H, Hiltunen M. Combined risk effects of IDE and NEP gene variants on Alzheimer disease. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1268–1270.
192. Langenickel TH, Tsubouchi C, Ayalomasayajula S, Pal P, Valentin M-A, Hinder M, Jhee S, Gevorkyan H, Rajman I. The effect of LCZ696 on amyloid-b concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2015 Dec 12. doi:10.1111/bcp.12861 [Epub ahead of print]
193. Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, Reil J-C, Swedberg K, Tavazzi L. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013;102:11–22.
194. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–1675.
195. Ouyang A-J, Lv Y-N, Zhong H-L, Wen J-H, Wei X-H, Peng H-W, Zhou J, Liu L-L. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115:901–906.
196. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015;36:1831–1838.
197. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GYH, Steeds RP, Townend J, Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451.
198. Van Gelder IC, Groenewald HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tiekke R, Bosker HA, Van VeldhuisenDJ, Vanden Berg MP, RACEIIInvestigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363–1373.
199. Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;188:99–101.
200. Freeman JV, Reynolds K, Fang M, Udaltsova N, Steimle A, Pomernacki NK, Borowsky LH, Harrison TN, Singer DE, Go AS. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN Study. *Circ Arrhythmia Electro-physiol* 2015;8:49–58.
201. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE, Mahaffey KW, Hankey GJ, Berkowitz SD, NesselCC, FoxKAA, CaliffRM, Piccini JP, Patel MR. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet* 2015;385:2363–2370.
202. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, Tijssen JGP, Hillege HL, Alings M, Rienstra M, Groenewald HF, Van den Berg MP, Van Gelder IC, RACE II Investigators. Lenient vs. strict rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a post-hoc analysis of the RACE II study. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1311–1318.
203. Lucas M, Kimmig M, Karalis G. Do omega-3 polyunsaturated fatty acids prevent cardiovascular disease? A review of the randomized clinical trials. *Lipid Insights* 2013;6:13–20.
204. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hobbs R, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Reviewers: D, Funck-Brentano C, Poldermans D, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, GuidaGF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglu L, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818.
205. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JGF, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarsen Å, Hradec J, Jánosi A, Kamenský G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJV, RanjithN, SchaufelbergerM, Vanhaecke J, vanVeldhuisenDJ, WaagsteinF, Wedel H, Wikstrand J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248–2261.
206. Homma S, Thompson JLP, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, Ammon SE, Graham S, Sacco RL, Mann DL, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Anker SD, Lok DJ, Ponikowski P, Estol CJ, Lip GYH, Di Tullio MR, Sanford AR, Mejia V, Gabriel AP, del Valle ML, Buchsbaum R, Shunichi H, Thompson JLP, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, Ammon SE, Graham S, Sacco RL, Mann DL, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Lip GYH, Tullio MR, Di, Sanford AR, Mejia V, Gabriel AP, Valle ML, Buchsbaum R, Investigators W. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012;366:1859–1869.
207. Lip GYH, Ponikowski P, Andreotti F, Anker SD, Filippatos G, Homma S, Morais J, Pullicino P, Rasmussen LH, Marin F, Lane DA. Thrombo-embolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur J Heart Fail* 2012;14:681–695.

208. Gheorghiadu M, Böhm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, Solomon SD, Baschiera F, Botha J, Hua TA, Gimpelewicz CR, Jaumont X, Lesogor A, Maggioni AP, ASTRONAUT Investigators and Coordinators. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA* 2013;**309**:1125–1135.
209. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;**11**:115–128.
210. Komajda M, McMurray JJV, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Pocock SJ, Curtis PS, Jones NP, Home PD. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J* 2010;**31**:824–831.
211. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, Rochon PA, Kopp A, Naglie G, Austin PC, Laupacis A, Stukel TA. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004;**363**:1751–1756.
212. Huerta C, Varas-Lorenzo C, Castellsague J, García Rodríguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. *Heart* 2006;**92**:1610–1615.
213. Scott P a, Kingsley GH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2008;**10**:1102–1107.
214. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation* 1991;**83**:52–60.
215. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberger GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL, Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;**335**:1107–1114.
216. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, Cintron G, Boden W, Baruch L, Rochin P, Loss L. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997;**96**:856–863.
217. Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, Butter C, Ducharme A, Halbach M, Klug D, Lovett EG, Muller-Ehmsen J, Schafer JE, Senni M, Swarup V, Wachter R, Little WC. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2015;**3**:487–496.
218. Zannad F, De Ferrari GM, Tuinenburg AE, Wright D, Brugada J, Butter C, Klein H, Stolen C, Meyer S, Stein KM, Ramuzat A, Schubert B, Daum D, Neuzil P, Botman C, Castel MA, D'Onofrio A, Solomon SD, Wold N, Ruble SB. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015;**36**:425–433.
219. Ponikowski P, Javaheri S, Michalkiewicz D, Bart BA, Czarnecka D, Jastrzebski M, Kusiak A, Augustini R, Jagielski D, Witkowski T, Khayat RN, Oldenburg O, Gutleben K-J, Bitter T, Karim R, Iber C, Hasan A, Hibler K, Germany R, Abraham WT. Transvenous phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnoea in heart failure. *Eur Heart J* 2012;**33**:889–894.
220. Abraham WT, Jagielski D, Oldenburg O, Augustini R, Krueger S, Kolodziej A, Gutleben K-J, Khayat R, Merliss A, Harsch MR, Holcomb RG, Javaheri S, Ponikowski P. Phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea. *JACC Heart Fail* 2015;**3**:360–369.
221. Kadish A, Nademane K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N, Obel O, Weiner S, Wish M, Carson P, Ellenbogen K, Bourge R, Parides M, Chiacchierini RP, Goldsmith R, Goldstein S, Mika Y, Burkhoff D, Abraham WT. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J* 2011;**161**:329–337.e2.
222. Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, Schmidinger H, Lunati M, Pieske B, Misier AR, Curnis A, Böcker D, Remppis A, Kautzner J, Stühlinger M, Leclercq C, Táborský M, Frigerio M, Parides M, Burkhoff D, Hindricks G. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2008;**29**:1019–1028.
223. Wyse DG, Friedman PL, Epstein AE. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997;**337**:1576–1583.
224. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000;**21**:2071–2078.
225. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;**101**:1297–1302.
226. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;**102**:748–754.
227. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidovson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;**352**:225–237.
228. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, Kornacewicz-Jach Z, Sredniawa B, Lupkovich G, Hofgärtner F, Lubinski A, Rosenqvist M, Habets A, Wegscheider K, Senges J. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;**361**:1427–1436.
229. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2005;**353**:1471–1480.
230. Steinberg BA, Al-Khatib SM, Edwards R, Han J, Bardy GH, Bigger JT, Buxton AE, Moss AJ, Lee KL, Steinman R, Dorian P, Hallstrom A, Cappato R, Kadish AH, Kudenchuk PJ, Mark DB, Inoue LYT, Sanders GD. Outcomes of implantable cardioverter-defibrillator use in patients with comorbidities: results from a combined analysis of 4 randomized clinical trials. *JACC Heart Fail* 2014;**2**:623–629.
231. Raphael CE, Finegold JA, Barron AJ, Whinnett ZI, Mayet J, Linde C, Cleland JGF, Levy WC, Francis DP. The effect of duration of follow-up and presence of competing risk on lifespan-gain from implantable cardioverter defibrillator therapy: who benefits the most? *Eur Heart J* 2015;**36**:1676–1688.
232. Miller RJH, Howlett JG, Exner DV, Campbell PM, Grant ADM, Wilton SB. Baseline functional class and therapeutic efficacy of common heart failure interventions: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2015;**31**:792–799.
233. Hess PL, Al-Khatib SM, Han JY, Edwards R, Bardy GH, Bigger JT, Buxton A, Cappato R, Dorian P, Hallstrom A, Kadish AH, Kudenchuk PJ, Lee KL, Mark DB, Moss AJ, Steinman R, Inoue LYT, Sanders G. Survival benefit of the primary prevention implantable cardioverter-defibrillator among older patients: does age matter? An analysis of pooled data from 5 clinical trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;**8**:179–186.
234. Merchant FM, Jones P, Wehrenberg S, Lloyd MS, Saxon LA. Incidence of defibrillator shocks after elective generator exchange following uneventful first battery life. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**:e001289.
235. Yap S-C, Schaer BA, Bhagwandien RE, Kuhne M, Dabiri Abkenari L, Oswald S, Szili-Torok T, Sticherling C, Theuns DA. Evaluation of the need of elective implantable cardioverter-defibrillator generator replacement in primary prevention patients without prior appropriate ICD therapy. *Heart* 2014;**100**:1188–1192.
236. Kini V, Soufi MK, Deo R, Epstein AE, Bala R, Riley M, Groeneveld PW, Shalaby A, Dixit S. Appropriateness of primary prevention implantable cardioverterdefibrillators at the time of generator replacement: are indications still met? *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2388–2394.
237. Erkapic D, Sperzel J, Stiller S, Meltendorf U, Mermi J, Wegscheider K, Hügl B. Long-term benefit of implantable cardioverter/defibrillator therapy after elective device replacement: Results of the INCidence free SURvival after ICD REplacement (INSURE) trial – a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2013;**34**:130–137.
238. Alsheikh-Ali AA, Homer M, Maddukuri PV, Kalsmith B, Estes NAM, Link MS. Time-dependence of appropriate implantable defibrillator therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;**19**:784–789.
239. Opreanu M, Wan C, Singh V, Salehi N, Ahmad J, Szymkiewicz SJ, Thakur RK. Wearable cardioverter-defibrillator as a bridge to cardiac transplantation: a national database analysis. *J Heart Lung Transplant* 2015;**34**:1305–1309.
240. Zishiri ET, Williams S, Cronin EM, Blackstone EH, Ellis SG, Roselli EE, Smedira NG, Gillinov AM, Glad JA, Tchou PJ, Szymkiewicz SJ, Chung MK. Early risk of mortality after coronary artery revascularization in patients with left ventricular dysfunction and potential role of the wearable cardioverter defibrillator. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;**6**:117–128.
241. Chung MK, Szymkiewicz SJ, Shao M, Zishiri E, Niebauer MJ, Lindsay BD, Tchou PJ. Aggregate national experience with the wearable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:194–203.
242. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. *Lancet* 1997;**350**:1417–1424.
243. Andrey JL, Gomez-Soto FM, Romero SP, Escobar MA, Garcia-Egido AA, Garcia-Arjona R, Gomez F, GAMIC (Grupo para Atención Médica Integrada de Cadiz). Mortality of newly diagnosed heart failure treated with amiodarone: a propensity-matched study. *Int J Cardiol* 2011;**151**:175–181.
244. Torp-Pedersen C, Metra M, Spark P, Lukas MA, Mullet C, Scherhag A, Komajda M, Cleland JGF, Remme W, Di Lenarda A, Swedberg K, Poole-Wilson PA. The safety of amiodarone in patients with heart failure. *J Card Fail* 2007;**13**:340–345.
245. Piepoli M, Villani GQ, Ponikowski P, Wright A, Flather MD, Coats AJ. Overview and meta-analysis of randomised trials of amiodarone in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1998;**66**:1–10.



246. Chatterjee S, Ghosh J, Lichstein E, Aikat S, Mukherjee D. Meta-analysis of cardiovascular outcomes with dronedarone in patients with atrial fibrillation or heart failure. *Am J Cardiol* 2012;**110**:607–613.
247. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJV, Gøtzsche O, Lyyvy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;**358**:2678–2687.
248. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, Huthier ML, Richardson DW. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;**324**:781–788.
249. Theuns DAMJ, Smith T, Hunink MGM, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2010;**12**:1564–1570.
250. Cook NR, Ridker PM. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the role of reclassification measures. *Ann Intern Med* 2009;**150**:795–802.
251. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Sakseena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;**335**:1933–1940.
252. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes NAM, Greenberg H, Hall WJ, Huang DT, Kautzner J, Klein H, McNitt S, Olshansky B, Shoda M, Wilber D, Zareba W. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* 2012;**367**:2275–2283.
253. Gasparini M, Proclemer A, Klersy C, Kloppe A, Lunati M, Ferrer JBM, Hersi A, Gulaj M, Wijfels MCEF, Santi E, Manotta L, Arenal A. Effect of long-detection interval vs standard-detection interval for implantable cardioverter-defibrillators on antitachycardia pacing and shock delivery: the ADVANCE III randomized clinical trial. *JAMA* 2013;**309**:1903–1911.
254. Cleland JGF, Buga L. Device therapy: defibrillators – a shocking therapy for cardiomyopathy? *Nat Rev Cardiol* 2010;**7**:69–70.
255. Stewart GC, Weintraub JR, Pratibhu PP, Semigran MJ, Camuso JM, Brooks K, Tsang SW, Anello MS, Nguyen VT, Lewis EF, Nohria A, Desai AS, Givertz MM, Stevenson LW. Patient expectations from implantable defibrillators to prevent death in heart failure. *J Card Fail* 2010;**16**:106–113.
256. Bardy GH, Smith WM, Hood M, Crozier IG, Melton IC, Jordaens L, Theuns D, Park RE, Wright DJ, Connelly DT, Fynn SP, Murgatroyd FD, Sperzel J, Neuzner J, Spitzer SG, Ardashev AV, Oduro A, Boersma L, Maass AH, Van Gelder IC, Wilde AA, van Dessel PF, Knops RE, Barr CS, Lupo P, Cappato R, Grace AA. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med* 2010;**363**:36–44.
257. Aziz S, Leon AR, El-Chami MF. The subcutaneous defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:1473–1479.
258. Olde Nordkamp LRA, Knops RE, Bardy GH, Blaauw Y, Boersma LVA, Bos JS, Delnoy PPHM, van Dessel PFHM, Driessen AHG, de Groot JR, Herrman JPR, Jordaens LJM, Kooiman KM, Maass AH, Meine M, Mizusawa Y, Molhoek SG, van Opstal J, Tijssen JGP, Wilde AAM. Rationale and design of the PRAETORIAN trial: a Prospective, RANdomizEd comparison of subcutaneous and transvenous implantable cardioverter-defibrillator therapy. *Am Heart J* 2012;**163**:753–760.e2.
259. Burke MC, Gold MR, Knight BP, Barr CS, Theuns DAMJ, Boersma LVA, Knops RE, Weiss R, Leon AR, Herre JM, Husby M, Stein KM, Lambiase PD. Safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the IDE Study and EFFORTLESS Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1605–1615.
260. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck K-H, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2015;**36**:2793–2867.
261. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Mabo P, Lazarus A, Ritter P, Levy T, McKenna W, Daubert J-C. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;**344**:873–880.
262. Cleland J, Daubert J, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;**352**:1539–1549.
263. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;**27**:1928–1932.
264. Cleland JGF, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Daubert J-C. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail* 2012;**14**:628–634.
265. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;**350**:2140–2150.
266. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA, Tang ASL. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013;**34**:3547–3556.
267. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;**363**:2385–2395.
268. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NAM, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;**361**:1329–1338.
269. Goldenberg I, Kutiyafa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes NAM, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeffer MA, Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, Moss AJ. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med* 2014;**370**:1694–1701.
270. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:1834–1843.
271. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Török T, Linde C, REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac re-synchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:1837–1846.
272. Linde C, Gold MR, Abraham WT, St John Sutton M, Ghio S, Cerkenvenik J, Daubert C. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the RESynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Eur Heart J* 2013;**34**:2592–2599.
273. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, Klein H, Sculpher M, Plummer CJ, Cowie MR. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart* 2015;**101**:1800–1806.
274. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, Shinn T, St John Sutton M. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013;**368**:1585–1593.
275. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, Luzi M, Tolosana JM, Navazio A, Menozzi C. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J* 2011;**32**:2420–2429.
276. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Bailleul C, Daubert J-C. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;**23**:1780–1787.
277. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace* 2012;**14**:1490–1497.
278. MacDonald MR, Connolly DT, Hawkins NM, Steedman T, Payne J, Shaw M, Denvir M, Bhagra S, Small S, Martin W, McMurray JJ, Petrie MC. Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomized controlled trial. *Heart* 2011;**97**:740–747.
279. Jones DG, Haldrup SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, McDonagh TA, Underwood SR, Markides V, Wong T. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1894–1903.
280. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:1239–1246.
281. Gasparini M, Leclercq C, Lunati M, Landolina M, Auricchio A, Santini M, Boriani G, Lamp B, Proclemer A, Curnis A, Klersy C, Leyva F. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation. The CERTIFY Study (Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry). *JACC Heart Fail* 2013;**1**:500–507.
282. Gage RM, Burns KV, Bank AJ. Echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with and without previous right ventricular pacing. *Eur J Heart Fail* 2014;**16**:1199–1205.
283. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013;**369**:1395–1405.
284. Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J, Brugada J, Ruschitzka F. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization



- therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J* 2015;**36**:1983–1989.
285. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Caños DA, O'Callaghan KM, Carpenter JL, Piña IL, Strauss DG. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med* 2014;**174**:1340–1348.
  286. Sohaib SMMA, Finegold JA, Nijjer SS, Hossain R, Linde C, Levy WC, Sutton R, Kanagaratnam P, Francis DP, Whinnett ZI. Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: evidence from randomized controlled trials. *JACC Heart Fail* 2015;**3**:327–336.
  287. Cleland JGF, Calvert MJ, Verboven Y, Freemantle N. Effects of cardiac resynchronization therapy on long-term quality of life: an analysis from the Cardiac Resynchronisation-Heart Failure (CARE-HF) study. *Am Heart J* 2009;**157**:457–466.
  288. Cleland JGF, Mareev Y, Linde C. Reflections on EchoCRT: sound guidance on QRS duration and morphology for CRT? *Eur Heart J* 2015;**36**:1948–1951.
  289. Linde C, Stahlberg M, Benson L, Braunschweig F, Edner M, Dahlstrom U, Alehagen U, Lund LH. Gender, underutilization of cardiac resynchronization therapy, and prognostic impact of QRS prolongation and left bundle branch block in heart failure. *Europace* 2015;**17**:424–431.
  290. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA, PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;**16**:1160–1165.
  291. Funck RC, Mueller H-H, Lunati M, Piorkowski C, De Roy L, Paul V, Wittenberg M, Wuensch D, Blanc J-J. Characteristics of a large sample of candidates for permanent ventricular pacing included in the Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization Study (BioPace). *Europace* 2014;**16**:354–362.
  292. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun J-P, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu C-M, Gorcsan J, StJohn Sutton M, De Sutter J, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation* 2008;**117**:2608–2616.
  293. Wikstrom G, Blomström-Lundqvist C, Andren B, Lönnnerholm S, Blomström P, Freemantle N, Remp T, Cleland JGF. The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial. *Eur Heart J* 2009;**30**:782–788.
  294. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elisk M, Read P a, Begley D, Fynn SP, Dutka DP. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:1509–1518.
  295. Saba S, Marek J, Schwartzman D, Jain S, Adelstein E, White P, Oyenuga OA, Onishi T, Soman P, Gorcsan J. Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region Trial. *Circ Heart Fail* 2013;**6**:427–434.
  296. Kosmala W, Marwick TH. Meta-analysis of effects of optimization of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, exercise capacity, and quality of life in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2014;**113**:988–994.
  297. Whinnett ZI, Francis DP, Denis A, Willson K, Pascale P, Van Geldorp I, De Guillebon M, Ploux S, Ellenbogen K, Haïssaguerre M, Ritter P, Bordachar P. Comparison of different invasive hemodynamic methods for AV delay optimization in patients with cardiac resynchronization therapy: Implications for clinical trial design and clinical practice. *Int J Cardiol* 2013;**168**:2228–2237.
  298. Kuck K-H, Bordachar P, Borggrefe M, Boriani G, Burri H, Leyva F, Schwaertje P, Theuns D, Thibault B, Kirchhof P, Hasenfuss G, Dickstein K, Leclercq C, Linde C, Tavazzi L, Ruschitzka F. New devices in heart failure: an European Heart Rhythm Association report: developed by the European Heart Rhythm Association; endorsed by the Heart Failure Association. *Europace* 2014;**16**:109–128.
  299. Singh JP, Kandala J, Camm AJ. Non-pharmacological modulation of the autonomic tone to treat heart failure. *Eur Heart J* 2014;**35**:77–85.
  300. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, Shi V, Bransford T, Takeuchi M, Gong J, Lefkowitz M, Packer M, McMurray JJ. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;**380**:1387–1395.
  301. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfeld JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;**370**:1383–1392.
  302. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, LeWinter MM, Rouseau JL, Bull DA, Mann DL, Deswal A, Stevenson LW, Givertz MM, Ofili EO, O'Connor CM, Felker GM, Goldsmith SR, Bart BA, McNulty SE, Ibarra JC, Lin G, Oh JK, Patel MR, Kim RJ, Tracy RP, Velazquez EJ, Anstrom KJ, Hernandez AF, Mascette AM, Braunwald E, RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;**309**:1268–1277.
  303. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Diez J, Solomon SD, Smiseth OA, Guazzi M, Lam CSP, Maggioni AP, Tschope C, Metra M, Hummel SL, Edelmann F, Ambrosio G, Stewart Coats AJ, Filippatos GS, Gheorghiade M, Anker SD, Levy D, Pfeffer MA, Stough WG, Pieske BM. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J* 2014;**35**:2797–2815.
  304. Ferrari R, Böhm M, Cleland JGF, Paulus WJS, Pieske B, Rapezzi C, Tavazzi L. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:665–671.
  305. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, Wehrens XHT, Deswal A. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:998–1005.
  306. Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, Gerber Y, Roger VL. Death in heart failure: a community perspective. *Circ Heart Fail* 2008;**1**:91–97.
  307. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2016;**23**:78–85.
  308. Lewis EF, Lamas GA, O'Meara E, Granger CB, Dunlap ME, McKelvie RS, Probstfeld JL, Young JB, Michelson EL, Halling K, Carlsson J, Olofsson B, McMurray JJV, Yusuf S, Swedberg K, Pfeffer MA. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *Eur J Heart Fail* 2007;**9**:83–91.
  309. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;**359**:2456–2467.
  310. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ V, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;**362**:777–781.
  311. Cleland JGF, Tendera M, Adams J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;**27**:2338–2345.
  312. Mulder BA, van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, Böhm M, Cohen-Solal A, Babalis D, Roughton M, Flather MD, Coats AJS, Van Gelder IC. Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from SENIORS. *Eur J Heart Fail* 2012;**14**:1171–1178.
  313. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJS, Poole-Wilson PA, Flather MD. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:2150–2158.
  314. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF, Gheorghiade M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;**114**:397–403.
  315. McMurray JJ V, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;**362**:767–771.
  316. Kirchof P, Benussi S *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210. Forthcoming.
  317. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsoufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Rydén L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsoufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;**34**:2159–2219.
  318. Sakata Y, Shiba N, Takahashi J, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Takada T, Saga C, Shinozaki T, Sugi M, Nakagawa M, Sekiguchi N, Komaru T, Kato A, Fukuchi M, Nozaki E, Hiramoto T, Inoue K, Goto T, Ohe M, Tamaki K, Ibayashi S, Ishide N, Maruyama Y, Tsuji I, Shimokawa H. Clinical impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure: the supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial. *Eur Heart J* 2015;**36**:915–923.
  319. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes H-P, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C,

- Seferovic P, Uva MS, Taskinen M-R, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoeks AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, De Backer G, Ezquerro EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Beteridge J, Ceriello A, Funck-Brentano C, Gulba DC, Kjekshus JK, Lev E, Mueller C, Neyens L, Nilsson PM, Perk J, Reiner Z, Sattar N, Schächinger V, Scheen A, Schirmer H, Strömberg A, Sudzhaeva S, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xue RB. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013;**34**:3035–3087.
320. Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet* 2015;**385**:2107–2117.
321. Edelmann F, Gelbrich G, Düring H-D, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Töpper A, Lashki DJ, Schwarz S, Herrmann-Lingen C, Löffler M, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:1780–1791.
322. Katritsis DG, Siontis GCM, Camm AJ. Prognostic significance of ambulatory ECG monitoring for ventricular arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 2013;**56**:133–142.
323. Camm AJ, Corbucci G, Padeletti L. Usefulness of continuous electrocardiographic monitoring for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;**110**:270–276.
324. Turakhia MP, Ullal AJ, Hoang DD, Than CT, Miller JD, Friday KJ, Perez M V, Freeman JV, Wang PJ, Heidenreich PA. Feasibility of extended ambulatory electrocardiogram monitoring to identify silent atrial fibrillation in high-risk patients: the Screening Study for Undiagnosed Atrial Fibrillation (STUDY-AF). *Clin Cardiol* 2015;**38**:285–292.
325. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, DeCaterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, Agladze V, Alriot E, Balabanski T, Blomstrom-Lundqvist C, Capucci A, Crijns H, Dahlöf B, Foglietti G, Glikson M, Goethals M, Gulba DC, Ho SY, Kautz RJM, Kose S, McMurray J, Perrone-Filardi P, Raatikainen P, Salvador MJ, Schali J, Shpektor A, Sousa J, Stepinska J, Uetova H, Zamorano JL, Zupan I. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;**31**:2369–2429.
326. Cintra FD, Leite RP, Storti LJ, Bittencourt LA, Poyares D, Castro L de S, Tufik S, Paola A de. Sleep apnea and nocturnal cardiac arrhythmia: a populational study. *Arq Bras Cardiol* 2014;**103**:368–374.
327. Gilat H, Vinker S, Buda I, Soudry E, Shani M, Bachar G. Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidities: a large epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 2014;**93**:e45.
328. Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, D'Aloia A, Curnis A, Metra M. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and arrhythmias. *J Cardiovasc Med* 2014;**1**.
329. Bloch Thomsen PE, Jons C, Raatikainen MJ, MoerchJoergensen R, Hartikainen J, Virtanen V, Boland J, Anttonen O, Gang UJ, Hoest N, Boersma LVA, Platou ES, Becker D, Messier MD, Huikuri HV. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study. *Circulation* 2010;**122**:1258–1264.
330. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Gardini A, Giordano A. Mechanisms and immediate outcome of in-hospital cardiac arrest in patients with advanced heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001;**87**:655–657, A10–A11.
331. Smit MD, Moes ML, Maass AH, Achekar ID, Van Geel PP, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. *Eur J Heart Fail* 2012;**14**:1030–1040.
332. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, Metra M, Torp-Pedersen C, Poole-Wilson P. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J* 2005;**26**:1303–1308.
333. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, Hagemann A, Cleland JGF, Freemantle N, Erdmann E. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation* 2006;**114**:18–25.
334. Calvo N, Bisbal F, Guiu E, Ramos P, Nadal M, Tolosana JM, Arbelo E, Berrueto A, Sitges M, Brugada J, Mont L. Impact of atrial fibrillation-induced tachycardiomyopathy in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Int J Cardiol* 2013;**168**:4093–4097.
335. Morris PD, Robinson T, Channer KS. Reversible heart failure: toxins, tachycardiomyopathy and mitochondrial abnormalities. *Postgrad Med J* 2012;**88**:706–712.
336. Pedersen OD, Bagger H, Køber L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;**100**:376–380.
337. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ V, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006;**152**:86–92.
338. McMurray J, Køber L, Robertson M, Dargie H, Colucci W, Lopez-Sendon J, Remme W, Sharpe DN, Ford I. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:525–530.
339. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Vincent J, Pitt B. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:1598–1603.
340. Han M, Zhang Y, Sun S, Wang Z, Wang J, Xie X, Gao M, Yin X, Hou Y. Renin – angiotensin system inhibitors prevent the recurrence of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;**62**:405–415.
341. Martin RIR, Pogoryelova O, Koref MS, Bourke JP, Teare MD, Keavney BD. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2014;**100**:1506–1510.
342. Hess PL, Jackson KP, Hasselblad V, Al-Khatib SM. Is cardiac resynchronization therapy an antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *Curr Cardiol Rep* 2013;**15**:330.
343. Brodsky MA, Allen BJ, Walker CJ, Casey TP, Luckett CR, Henry WL. Amiodarone for maintenance of sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation in the setting of a dilated left atrium. *Am J Cardiol* 1987;**60**:572–575.
344. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1998;**98**:2574–2579.
345. Shelton RJ, Clark AL, Goode K, Rigby AS, Houghton T, Kaye GC, Cleland JGF. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFE-II Study). *Heart* 2009;**95**:924–930.
346. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Rosi A, Piepoli MF. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000;**21**:66–73.
347. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum A, Blomström P, Borggrefe M, Budaj A, Chen S-A, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy J-M, Delacrétaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian F, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbüchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanus F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parikhomenko A, Peters NS, Sim K-H, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsányi J, Torp-Pedersen C, Tse H-F, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J-R, Zhu J-R, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH. Dronedronarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:2268–2276.
348. Hofmann R, Steinwender C, Kammler J, Kypta A, Leisch F. Effects of a high dose intravenous bolus amiodarone in patients with atrial fibrillation and a rapid ventricular rate. *Int J Cardiol* 2006;**110**:27–32.
349. Hofmann R, Wimmer G, Leisch F. Intravenous amiodarone bolus immediately controls heart rate in patients with atrial fibrillation accompanied by severe congestive heart failure. *Heart* 2000;**84**:635.
350. Li S-J, Sartipy U, Lund LH, Dahlström U, Adiels M, Petzold M, Fu M. Prognostic significance of resting heart rate and use of b-blockers in atrial fibrillation and sinus rhythm in patients with heart failure and reduced ejection fraction: findings from the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail* 2015;**8**:871–879.
351. Mareev Y, Cleland JGF. Should b-blockers be used in patients with heart failure and atrial fibrillation? *Clin Ther* 2015;**37**:2215–2224.
352. Hagens VE, Crijns HJGM, Van Veldhuisen DJ, Van Den Berg MP, Rienstra M, Rancho AV, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JGP, Veeger NJGM, Van Gelder IC. Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: results from the RATE Control versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *Am Heart J* 2005;**149**:1106–1111.
353. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJM, Tijssen JGP, Crijns HJGM. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;**347**:1834–1840.
354. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, Crijns HJGM, RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006;**8**:935–942.
355. Allen LA, Fonarow GC, Simon DN, Thomas LE, Marzec LN, Pokorney SD, Gersh BJ, Go AS, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Chang P, Peterson ED, Piccini JP. Digoxin use and subsequent outcomes among patients in a contemporary atrial fibrillation cohort. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:2691–2698.
356. Gheorghide M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, Cleland JGF, Butler J, Epstein AE, Patel K, Aban IB, Aronow WS, Anker SD, Ahmed A. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J* 2013;**34**:1489–1497.
357. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayr WC, Xu X, Ullal AJ, Than CT, Schmitt S, Holmes TH, Frayne SM, Phibbs CS, Yang F, Hoang DD, Ho PM, Heidenreich PA. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:660–668.

358. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JGF. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1944–1951.
359. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JMO, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey J-Y, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau J-L, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;**358**:2667–2677.
360. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Dello Russo A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviela A, Haissaguerre M, Natale A. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;**359**:1778–1785.
361. Ganesan AN, Nandal S, Lüker J, Pathak RK, Mahajan R, Twomey D, Lau DH, Sanders P. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with concomitant left ventricular impairment: a systematic review of efficacy and effect on ejection fraction. *Heart Lung Circ* 2015;**24**:270–280.
362. Marrouche NF, Brachmann J. Catheter ablation versus standard conventional treatment in patients with left ventricular dysfunction and atrial fibrillation (CASTLE-AF) – study design. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;**32**:987–994.
363. Khan AR, Khan S, Sheikh MA, Khuder S, Grubb B, Moukarbel GV. Catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy as first-or second-line therapy in the management of atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;**7**:853–860.
364. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann J-F, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;**5**:CD005049.
365. A multicentre, randomized trial on the benefit/risk profile of amiodarone, flecainide and propafenone in patients with cardiac disease and complex ventricular arrhythmias. Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (A.D.E.G.). *Eur Heart J* 1992;**13**:1251–1258.
366. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffmann EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;**383**:955–962.
367. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, Lane DA, Hong K, Lip GYH. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:1192–1200.
368. Sardar P, Chatterjee S, Lavie CJ, Giri JS, Ghosh J, Mukherjee D, Lip GYH. Risk of major bleeding in different indications for new oral anticoagulants: insights from a meta-analysis of approved dosages from 50 randomized trials. *Int J Cardiol* 2015;**179**:279–287.
369. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GYH. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc* 2014;**62**:857–864.
370. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;**17**:1467–1507.
371. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener H-C, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**361**:1139–1151.
372. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KAA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:883–891.
373. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špiran J, Ruzylo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;**369**:2093–2104.
374. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ V, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Ghalib J, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FWA, Zhu J, Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:981–992.
375. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim K-H, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GYH, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**364**:806–817.
376. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;**137**:263–272.
377. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R. A novel user-friendly score (HAS BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation. *Chest J* 2010;**138**:1093–1100.
378. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;**363**:1875–1876.
379. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;**146**:857–867.
380. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobbmeyer MT, Maas H, Voigt J-U, Simoons ML, Van de Werf F. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;**369**:1206–1214.
381. Holmes DR, Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, Valderrabano M, Reddy VY. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:2614–2623.
382. Price MJ, Reddy VY, Valderrabano M, Halperin JL, Gibson DN, Gordon N, Huber KC, Holmes DR. Bleeding outcomes after left atrial appendage closure compared with long-term warfarin: a pooled, patient-level analysis of the WATCHMAN randomized trial experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;**8**:1925–1932.
383. Cleland JG, Massie BM, Packer M. Sudden death in heart failure: vascular or electrical? *Eur J Heart Fail* 1999;**1**:41–45.
384. Desai AS, McMurray JJ V, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, Gong J, Rizkala AR, Brahimi A, Claggett B, Finn P V, Hartley LH, Liu J, Lefkowitz M, Shi V, Zile MR, Solomon SD. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur J Heart J* 2015;**36**:1990–1997.
385. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yui M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau J-L, STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;**364**:1607–1616.
386. Panza JA, Holly TA, Asch FM, She L, Pellikka PA, Velazquez EJ, Lee KL, Borges-Neto S, Farsky PS, Jones RH, Berman DS, Bonow RO. Inducible myocardial ischemia and outcomes in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1860–1870.
387. Carson P, Wertheimer J, Miller A, O'Connor CM, Pina IL, Selzman C, Sueta C, She L, Greene D, Lee KL, Jones RH, Velazquez EJ. The STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure): mode-of-death results. *JACC Heart Fail* 2013;**1**:400–408.
388. Oseroff O, Retyk E, Bochoeyer A. Subanalyses of secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator trials: antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), and Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Curr Opin Cardiol* 2004;**19**:26–30.
389. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O-A, Cleland J, Deharo J-C, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendra M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aiyev F, Bånsch D, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert J-C, Dobreaanu D, Faerestrands S, Le Heuzey J-Y, Mavrakīs H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Van Gelder IC, Wilson CM. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2013;**34**:2281–2329.
390. Blondé-Cynober F, Morineau G, Estrugo B, Fillie E, Aussel C, Vincent J-P. Diagnostic and prognostic value of brain natriuretic peptide (BNP) concentrations in very elderly heart disease patients: specific geriatric cut-off and impacts of age, gender, renal dysfunction, and nutritional status. *Arch Gerontol Geriatr* 2011;**52**:106–110.
391. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *Eur Heart J* 2013;**34**:2795–2807.
392. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, Cladellas M, Ponikowski P, Banasiak W, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Jankowska EA, Comin-Colet J. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol* 2014;**174**:268–275.
393. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, Wu AW. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1226–1233.
394. Muzzarelli S, Leibundgut G, Maeder MT, Rickli H, Handschin R, Gutmann M, Jeker U, Buser P, Pfisterer M, Brunner-La Rocca H-P. Predictors of early readmission or death in elderly patients with heart failure. *Am Heart J* 2010;**160**:308–314.



395. Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet L-P, Cruz AA, Drazen JM, Haastela T, Hurd SS, Inoue H, de Jongste JC, Lemanske RF, Levy ML, O'Byrne PM, Paggiaro P, Pedersen SE, Pizzichini E, Soto-Quiroz M, Szefer SJ, Wong GWK, FitzGerald JM. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J* 2015;**46**:622–639.
396. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at <http://ginasthma.org/gina-report-global-strategy-for-asthmanagement-and-prevention> (date last accessed 12 February 2016).
397. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, De Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, Avkiran M, De Azambuja E, Balligand JL, Brutsaert DL, Condorelli G, Hansen A, Heymans S, Hill J a, Hirsch E, Hilfiker-Kleiner D, Janssens S, De Jong S, Neubauer G, Pieske B, Ponikowski P, Pirmohamed M, Rauchhaus M, Sawyer D, Sugden PH, Wojta J, Zannad F, Shah AM. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:1–10.
398. Paulus WJ, Tschoepe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:263–271.
399. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif J-C, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;**371**:1091–1099.
400. Marazzi G, Wajngarten M, Vitale C, Patrizi R, Pelliccia F, Gebara O, Pierri H, Ramires JAF, Volterrani M, Fini M, Rosano GMC. Effect of free fatty acid inhibition on silent and symptomatic myocardial ischemia in diabetic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2007;**120**:79–84.
401. Vitale C, Spoleitini I, Malorni W, Perrone-Filardi P, Volterrani M, Rosano GMC. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina – the VASCO-angina study. *Int J Cardiol* 2013;**168**:1078–1081.
402. Vitale C, Wajngarten M, Sposato B, Gebara O, Rossini P, Fini M, Volterrani M, Rosano GMC. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004;**25**:1814–1821.
403. Gao D, Ning N, Niu X, Hao G, Meng Z. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart* 2011;**97**:278–286.
404. Tuunanen H, Engblom E, Naum A, Nägren K, Scheinin M, Hesse B, Juhani Airaksinen KE, Nuutila P, Iozzo P, Ukkonen H, Opie LH, Knuuti J. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2008;**118**:1250–1258.
405. Marazzi G, Gebara O, Vitale C, Caminiti G, Wajngarten M, Volterrani M, Ramires JAF, Rosano G, Fini M. Effect of trimetazidine on quality of life in elderly patients with ischemic dilated cardiomyopathy. *Adv Ther* 2009;**26**:455–461.
406. Rosano G, Vitale C, Sposato B, Mercurio G, Fini M. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study. *Cardiovasc Diabetol* 2003;**2**:16.
407. Wijeyesundera HC, Hansen MS, Stanton E, Cropp a. S, Hall C, Dhalla NS, Ghali J, Rouleau JL. Neurohormones and oxidative stress in nonischemic cardiomyopathy: Relationship to survival and the effect of treatment with amlodipine. *Am Heart J* 2003;**146**:291–297.
408. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;**359**:1269–1275.
409. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M, Bhat G, Goldman S, Fletcher RD, Doherty J, Hughes CV, Carson P, Cintron G, Shabetai R, Haakenson C. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;**325**:303–310.
410. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;**372**:807–816.
411. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009;**30**:2337–2345.
412. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, Bangalore S. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;**5**:476–490.
413. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet* 2009;**373**:911–918.
414. von Haehling S, Anker SD. Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers – update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;**5**:261–263.
415. von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther* 2009;**121**:227–252.
416. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008;**27**:793–799.
417. Akashi YJ, Springer J, Anker SD. Cachexia in chronic heart failure: prognostic implications and novel therapeutic approaches. *Curr Heart Fail Rep* 2005;**2**:198–203.
418. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997;**96**:526–534.
419. Fülster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschöpe C, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J* 2013;**34**:512–519.
420. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology-update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;**5**:253–259.
421. von Haehling S, Anker SD. Treatment of cachexia: an overview of recent developments. *J Am Med Dir Assoc* 2014;**15**:866–872.
422. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD, Plummer CJ, Wardley AM, Verrill MW. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer* 2009;**100**:684–692.
423. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;**6**:CD003917.
424. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**:e000472.
425. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: Importance and management. *Eur Heart J* 2013;**34**:1102–1111.
426. Zamorano J-L, Lancelotti P et al. 2016 Position paper on anticancer treatments and cardiovascular toxicity. *Eur Heart J*. 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211. Forthcoming.
427. Tjeerdsma G, Szabó BM, van Wijk LM, Brouwer J, Tio RA, Crijs HJ, van Veldhuisen DJ. Autonomic dysfunction in patients with mild heart failure and coronary artery disease and the effects of add-on beta-blockade. *Eur J Heart Fail* 2001;**3**:33–39.
428. Fan H, Yu W, Zhang Q, Cao H, Li J, Wang J, Shao Y, Hu X. Depression after heart failure and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Prev Med* 2014;**63**:36–42.
429. Diez-Quevedo C, Lupón J, González B, Urrutia A, Cano L, Cabanes R, Altamir S, Coll R, Pascual T, de Antonio M, Bayes-Genis A. Depression, antidepressants, and long-term mortality in heart failure. *Int J Cardiol* 2013;**167**:1217–1225.
430. Newhouse A, Jiang W. Heart failure and depression. *Heart Fail Clin* 2014;**10**:295–304.
431. Lahlou-Lafore't K, Ledru F, Niarra R, Consoli SM. Validity of beck depression inventory for the assessment of depressive mood in chronic heart failure Patients. *J Affect Disord* 2015;**184**:256–260.
432. Ski CF, Thompson DR, Hare DL, Stewart AG, Watson R. Cardiac Depression Scale: Mokken scaling in heart failure patients. *Health Qual Life Outcomes* 2012;**10**:141.
433. Tu R-H, Zeng Z-Y, Zhong G-Q, Wu W-F, Lu Y-J, Bo Z-D, He Y, Huang W-Q, Yao L-M. Effects of exercise training on depression in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2014;**16**:749–757.
434. Blumenthal JA, Babyak MA, O'Connor C, Keteyian S, Landzberg J, Howlett J, Kraus W, Gottlieb S, Blackburn G, Swank A, Whellan DJ. Effects of exercise training on depressive symptoms in patients with chronic heart failure: the HF-ACTION randomized trial. *JAMA* 2012;**308**:465–474.
435. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, Silva SG, Cuffe MS, Callwood DD, Zakhary B, Stough WG, Arias RM, Rivelli SK, Krishnan R. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SAD-HART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:692–699.
436. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT, Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DSH, GEMINI Investigators for the. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**292**:2227–2236.
437. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:422–428.
438. Gerstein HC, Swedberg K, Carlsson J, McMurray JJ V, Michelson EL, Olofsson B, Pfeffer MA, Yusuf S. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Arch Intern Med* 2008;**168**:1699–1704.
439. Goode KM, John J, Rigby AS, Kilpatrick ES, Atkin SL, Bragadeesh T, Clark AL, Cleland JGF. Elevated glycated haemoglobin is a strong predictor of mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction who are not receiving treatment for diabetes mellitus. *Heart* 2009;**95**:917–923.



440. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, Lewsey JD, Bhagra S, Jhund PS, Petrie MC, McMurray JJ V, Petrie JR, McAlister FA. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care* 2010;**33**:1213–1218.
441. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cuherat M, Boissel J-P, Kassai B, Moreau A, Gueyffier F, Cornu C. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;**9**:e1001204.
442. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;**24**:689–697.
443. Savarese G, Perrone-Filardi P, D'Amore C, Vitale C, Trimarco B, Pani L, Rosano GMC. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetic patients: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;**181**:239–244.
444. Giagulli VA, Moghetti P, Kaufman JM, Guastamacchia E, Iacoviello M, Trigiani V. Managing erectile dysfunction in heart failure. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2013;**13**:125–134.
445. Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C, Montorsi P. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J* 2013;**34**:2034–2046.
446. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail* 2011;**4**:8–17.
447. Giannetta E, Feola T, Gianfrilli D, Pofi R, Dall'Armi V, Badagliacca R, Barbagallo F, Lenzi A, Isidori AM, Dall'Armi V, Badagliacca R, Barbagallo F, Lenzi A, Isidori AM. Is chronic inhibition of phosphodiesterase type 5 cardioprotective and safe? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med* 2014;**12**:185.
448. Anker SD. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003;**107**:1991–1997.
449. Zhang W. EULAR evidence-based recommendations for gout. Part II: management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006;**65**:1312–1324.
450. Uric acid and xanthine oxidase in heart failure -Emerging data and therapeutic implications. Doehner W, Jankowska EA, Springer J, Lainscak M, Anker SD. *Int J Cardiol*. 2015 Aug 11. pii: S0167-5273(15)30319-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.089. [Epub ahead of print]
451. Desai AS. Hyperkalemia in patients with heart failure: incidence, prevalence, and management. *Curr Heart Fail Rep* 2009;**6**:272–280.
452. Mahoney BA, Smith WA, Lo D, Tsoi K, Tonelli M, Clase C. Emergency interventions for hyperkalaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;**2**:CD003235.
453. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SD, Block G, Qunibi W, Pergola P, Singh B. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med* 2015;**372**:222–231.
454. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Wittes J, Christ-Schmidt H, Berman L, Pitt B. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2015;**372**:211–221.
455. Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, Piña IL, McCullough PA, Filippatos G, van der Meer P, Ponikowski P, Rasmussen HS, Lavin PT, Singh B, Yang A, Deedwania P. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:1050–1056.
456. Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, Garza D, Mayo MR, Stasiv Y, Christ-Schmidt H, Berman L, Weir MR. Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:1057–1065.
457. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;**372**:1231–1239.
458. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000;**283**:1967–1975.
459. Lip GYH, Skjøth F, Overvad K, Rasmussen LH, Larsen TB. Blood pressure and prognosis in patients with incident heart failure: the Diet, Cancer and Health (DCH) cohort study. *Clin Res Cardiol* 2015;**104**:1088–1096.
460. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, Wiltse C, Wright TJ, MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail* 2003;**5**:659–667.
461. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:1414–1421.
462. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang I-Z. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J* 2011;**32**:820–828.
463. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH, U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;**334**:1349–1355.
464. Dorszewski A, Göhmann E, Dorszewski B, Werner GS, Kreuzer H, Figulla HR. Vasodilation by urapidil in the treatment of chronic congestive heart failure in addition to angiotensin-converting enzyme inhibitors is not beneficial: results of a placebo-controlled, double-blind study. *J Card Fail* 1997;**3**:91–96.
465. Bayliss J, Norell MS, Canepa-Anson R, Reid C, Poole-Wilson P, Sutton G. Clinical importance of the renin-angiotensin system in chronic heart failure: double blind comparison of captopril and prazosin. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;**290**:1861–1865.
466. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J* 2013;**34**:816–826.
467. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, Bronisz M, Nawrocka S, Oleśkowska-Florek W, Zymliński R, Biegus J, Siwołowski P, Banasiak W, Anker SD, Filipatos G, Cleland JGF, Ponikowski P. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J* 2014;**35**:2468–2476.
468. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, Macdougall IC, Weiss G, McMurray JJV, Anker SD, Gheorghiadu M, Ponikowski P. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2013;**34**:827–834.
469. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Luscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;**361**:2436–2448.
470. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Mori C, Roubert B, Filipatos G, Ruschitzka F, Anker SD. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;**36**:657–668.
471. Filippatos G, Farmakis D, Colet J, Dickstein K, Lüscher TF, Willenheimer R, Parisis J, Gaudesius G, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Greenlaw N, Ford I, Ponikowski P, Anker SD. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2013;**15**:1267–1276.
472. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, Banasiak W, Filippatos G, Anker SD, Ponikowski P. *Eur J Heart Fail*. 2016 Jan 28. doi: 10.1002/ejhf.473. [Epub ahead of print].
473. Angermann C, Pia M, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, D'Ortho M-P, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2015;**373**:1095–1105.
474. O'Meara E, Rouleau JL, White M, Roy K, Blondeau L, Ducharme A, Neagoe P-E, Sirois MG, Lavoie J, Racine N, Liszkowski M, Madore F, Tardif J-C, de Denus S, ANCHOR Investigators. Heart failure with anemia: novel findings on the roles of renal disease, interleukins, and specific left ventricular remodeling processes. *Circ Heart Fail* 2014;**7**:773–781.
475. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, Maggioni AP, McMurray JJV, O'Connor C, Pfeffer MA, Solomon SD, Sun Y, Tendera M, van Veldhuisen DJ. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013;**368**:1210–1219.
476. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;**35**:455–469.
477. Filippatos G, Farmakis D, Parisis J. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. *Eur Heart J* 2014;**35**:416–418.
478. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014;**371**:58–66.
479. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J* 2015;**36**:1437–1444.
480. Clark H, Krum H, Hopper I. Worsening renal function during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2014;**16**:41–48.
481. Brenner S, Güder G, Berliner D, Deubner N, Fröhlich K, Ertl G, Jany B, Angermann CE, Störk S. Airway obstruction in systolic heart failure – COPD or congestion? *Int J Cardiol* 2013;**168**:1910–1916.
482. Güder G, Brenner S, Störk S, Hoes A, Rutten FH. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure: accurate diagnosis and treatment. *Eur J Heart Fail* 2014;**16**:1–10.
483. Perk J, DeBacker G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syväne M, Scholtz op, Reimer WJM, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation

- (EACPR), ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2012;**33**:1635–1701.
484. McKelvie RS, Moe GW, Cheung A, Costigan J, Ducharme A, Estrella-Holder E, Ezekowitz JA, Floras J, Giannetti N, Grzeslo A, Harkness K, Heckman GA, Howlett JG, Kouz S, Leblanc K, Mann E, O'Meara E, Rajda M, Rao V, Simon J, Swigum E, Zieroth S, Arnold JMO, Ashton T, D'Astous M, Dorian P, Haddad H, Isaac DL, Leblanc M-H, Liu P, Sussex B, Ross HJ. The 2011 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on sleep apnea, renal dysfunction, mechanical circulatory support, and palliative care. *Can J Cardiol* 2011;**27**:319–338.
485. Khayat R, Jarjoura D, Porter K, Sow A, Wannemacher J, Dohar R, Pleister A, Abraham WT. Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure. *Eur Heart J* 2015;**36**:1463–1469.
486. Nakamura S, Asai K, Kubota Y, Murai K, Takano H, Tsukada YT, Shimizu W. Impact of sleep-disordered breathing and efficacy of positive airway pressure on mortality in patients with chronic heart failure and sleep-disordered breathing: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2015;**104**:208–216.
487. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2010;**122**:352–360.
488. Imadojemu VA, Sinoway LI, Leuenberger UA. Vascular dysfunction in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**169**:328–329.
489. Randerath WJ, Nothofer G, Priegnitz C, Anduleit N, Tremel M, Kehl V, Galetke W. Long-term auto-servoventilation or constant positive pressure in heart failure and coexisting central with obstructive sleep apnea. *Chest* 2012;**142**:440–447.
490. Yumino D, Kasai T, Kimmerly D, Amirthalingam V, Floras JS, Bradley TD. Differing effects of obstructive and central sleep apneas on stroke volume in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;**187**:433–438.
491. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smlilovitch M, Tomlinson G, Floras JS. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005;**353**:2025–2033.
492. Costanzo MR, Augostini R, Goldberg LR, Ponikowski P, Stellbrink C, Javaheri S. Design of the remede System Pivotal Trial: a prospective, randomized study in the use of respiratory rhythm management to treat central sleep apnea. *J Card Fail* 2015;**21**:892–902.
493. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers H-J, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Popescu BA, Von Segesser L, Badano LP, Bunc M, Claeys MJ, Drinkovic N, Filippatos G, Habib G, Kappetein AP, Kassab R, Lip GYH, Moat N, Nickenig G, Otto CM, Pepper J, Piazza N, Pieper PG, Rosenhek R, Shuka N, Schwammenthal E, Schwitler J, Mas PT, Trindade PT, Walther T. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012;**33**:2451–2496.
494. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, Thomas JD, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2438–2488.
495. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;**364**:2187–2198.
496. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;**363**:1597–1607.
497. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Lee JS, Hermiller JB, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn GL, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Maini B, Mumtaz M, Conte JV, Resar JR, Aharonian V, Pfeffer T, Oh JK, Qiao H, Popma JJ. 2-Year outcomes in patients undergoing surgical or self-expanding transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:113–121.
498. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;**370**:1790–1798.
499. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;**14**:611–644.
500. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, Scott CG, Schaff H V, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation* 2002;**106**:2687–2693.
501. Smith PK, Puskas JD, Ascheim DD, Voisine P, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Hung JW, Parides MK, Ailawadi G, Perrault LP, Acker MA, Argenziano M, Thourani V, Gammie JS, Miller MA, Pagé P, Overby JR, Bagiella E, Dagenais F, Blackstone EH, Kron IL, Goldstein DJ, Rose EA, Moquete EG, Jeffries N, Gardner TJ, O'Gara PT, Alexander JH, Michler RE. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2014;**371**:2178–2188.
502. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Voisine P, Smith PK, Hung JW, Blackstone EH, Puskas JD, Argenziano M, Gammie JS, Mack M, Ascheim DD, Bagiella E, Moquete EG, Ferguson TB, Horvath KA, Geller NL, Miller MA, Woo YJ, D'Alessandro DA, Ailawadi G, Dagenais F, Gardner TJ, O'Gara PT, Michler RE, Kron IL. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2014;**370**:23–32.
503. De Bonis M, Al-Attar N, Antunes M, Borger M, Casselman F, Falk V, Folliguet T, Jung B, Lancellotti P, Lentini S, Maisano F, Messika-Zeitoun D, Muneretto C, Pibarot P, Pierard L, Punjabi P, Rosenhek R, Suwalaki P, Vahanian A. Surgical and interventional management of mitral valve regurgitation: a position statement from the European Society of Cardiology Working Groups on Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2016;**37**:133–139.
504. D'Ascenzo F, Moretti C, Marra WG, Montefusco A, Omede P, Taha S, Castagno D, Gaemperli O, Taramasso M, Freja S, Pidello S, Rudolph V, Franzen O, Braun D, Giannini C, Ince H, Perl L, Zoccai G, Marra S, D'Amico M, Maisano F, Rinaldi M, Gaita F. Meta-analysis of the usefulness of mitralclip in patients with functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2015;**116**:325–331.
505. Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, Tamburino C, Vanderheyden M, Lüscher TF, Moat N, Price S, Dall'Ara G, Winter R, Corti R, Grasso C, Snow TM, Jeger R, Blankenberg S, Settergren M, Tiroch K, Balzer J, Petronio AS, Büttner H-J, Etti F, Sievert H, Fiorino MG, Claeys M, Ussia GP, Baumgartner H, Scandura S, Alamgir F, Keshavarzi F, Colombo A, Maisano F, Ebelt H, Aruta P, Lubos E, Plicht B, Schueler R, Pighi M, Di Mario C. Transcatheter Valve Treatment Sentinel Registry Investigators of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011–2012 pilot European Sentinel Registry. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:875–884.
506. Puls M, Lubos E, Boekstegers P, von Bardeleben RS, Ouarrak T, Butter C, Zuern CS, Bekeredjian R, Sievert H, Nickenig G, Eggebrecht H, Senges J, Schillinger W. One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur Heart J* 2016;**37**:703–12.
507. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F, Rimola A, Rivera F, Rodes J. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology* 1983;**84**:961–968.
508. Schofer J, Bijklic K, Tiburtius C, Hansen L, Groothuis A, Hahn RT. First-in-human transcatheter tricuspid valve repair in a patient with severely regurgitant tricuspid valve. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1190–1195.
509. Herrmann HC, Pibarot P, Hueter I, Gertz ZM, Stewart WJ, Kapadia S, Tuzcu EM, Babaliaros V, Thourani V, Szeto WY, Bavaria JE, Kodali S, Hahn RT, Williams M, Miller DC, Douglas PS, Leon MB. Predictors of mortality and outcomes of therapy in low-flow severe aortic stenosis: a Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) trial analysis. *Circulation* 2013;**127**:2316–2326.
510. Ponikowski P, Jankowska EA. Pathogenesis and clinical presentation of acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015;**68**:331–337.
511. Metra M, Felker GM, Zacà V, Bugatti S, Lombardi C, Bettari L, Voors AA, Gheorghide M, Dei Cas L. Acute heart failure: multiple clinical profiles and mechanisms require tailored therapy. *Int J Cardiol* 2010;**144**:175–179.
512. Filippatos G, Zannad F. An introduction to acute heart failure syndromes: definition and classification. *Heart Fail Rev* 2007;**12**:87–90.
513. Alla F, Zannad F, Filippatos G. Epidemiology of acute heart failure syndromes. *Heart Fail Rev* 2007;**12**:91–95.
514. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, Stevenson LW. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:1797–1804.
515. Stevenson LW. Design of therapy for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;**7**:323–331.
516. Maisel AS, Peacock WF, McMullin N, Jessie R, Fonarow GC, Wynne J, Mills RM. Timing of immunoreactive B-type natriuretic peptide levels and treatment delay in acute decompensated heart failure: an ADHERE (Acute De-

- compensated Heart Failure National Registry) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:534–540.
517. Peacock WF, Emerman C, Costanzo MR, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow GC. Early vasoactive drugs improve heart failure outcomes. *Congest Heart Fail* 2015;**15**:256–264.
518. Wuerz RC, Meador SA. Effects of prehospital medications on mortality and length of stay in congestive heart failure. *Ann Emerg Med* 1992;**21**:669–674.
519. Chakko S, Woska D, Martinez H, de Marchena E, Futterman L, Kessler KM, Myerberg RJ. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991;**90**:353–359.
520. Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA* 2005;**294**:1944–1956.
521. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SM, Grobbee DE, Cost B, Hoes AW. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart* 2011;**97**:959–963.
522. Gupta DK, Wang TJ. Natriuretic peptides and cardiometabolic health. *Circ J* 2015;**79**:1647–1655.
523. Zois NE, Bartels ED, Hunter I, Kousholt BS, Olsen LH, Goetze JP. Natriuretic peptides in cardiometabolic regulation and disease. *Nat Rev Cardiol* 2014;**11**:403–412.
524. Nishikimi T, Kuwahara K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol* 2011;**57**:131–140.
525. Felker GM, Mentz RJ, Teerlink JR, Voors AA, Pang PS, Ponikowski P, Greenberg BH, Filippatos G, Davison BA, Cotter G, Prescott MF, Hua TA, Lopez-Pintado S, Severin T, Metra M. Serial high sensitivity cardiac troponin T measurement in acute heart failure: insights from the RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:1262–70.
526. Konstantinides S V, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JSR, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M, Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;**35**:3033–3073.
527. Maisel A, Neath SX, Landsberg J, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, Ponikowski P, Möckel M, Hogan C, Wu AHB, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng LL, Daniels LB, Christenson RH, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Hartmann O, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail* 2012;**14**:278–286.
528. van Deursen VM, Damman K, Hillege HL, van Beek AP, van Veldhuisen DJ, Voors AA. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *J Card Fail* 2010;**16**:84–90.
529. Biegus J, Zymliński R, Sokolski M, Nawrocka S, Siwołowski P, Szachniewicz J, Jankowska EA, Banasiak W, Ponikowski P. Liver function tests in patients with acute heart failure. *Pol Arch Med Wewne?trzej* 2012;**122**:471–479.
530. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, Seronde M-F, Kivikko M, Laribi S, Paugam-Burtz C, Cai D, Pohjanjousi P, Lateralre P-F, Deye N, Pöder P, Cohen-Solal A, Mebazaa A. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2013;**34**:742–749.
531. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multi-center IMPROVE-CHF study. *Circulation* 2007;**115**:3103–3110.
532. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AHB, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath S-X, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, Hartmann O, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD, Di Somma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath S-X, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, Hartmann O, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:2062–2076.
533. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M, Perrerouchou AP. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004;**350**:647–654.
534. Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AHB, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;**347**:161–167.
535. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömlstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq C, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;**33**:2569–2619.
536. Levy P, Compton S, Welch R, Delgado G, Jennett A, Penugonda N, Dunne R, Zalenski R. Treatment of severe decompensated heart failure with high-dose intravenous nitroglycerin: a feasibility and outcome analysis. *Ann Emerg Med* 2007;**50**:144–152.
537. Cotter G, Metzko E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simovitz A, Shaham O, Marghitay D, Koren M, Blatt A, Moshkovitz Y, Zaidenstein R, Golik A. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998;**351**:389–393.
538. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, Albert NM, Hernandez AF, Peterson ED, Fonarow GC, Masoudi FA. A validated risk score for in-hospital mortality in patients with heart failure from the American Heart Association get with the guidelines program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;**3**:25–32.
539. Adams KF, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure classification and regression tree analysis. *JAMA* 2015;**293**:572–580.
540. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, Ristic AD, Lambrinou E, Masip J, Riley JP, McDonagh T, Mueller C, DeFilippi C, Harjola V-P, Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray J, Dickstein K, Damman K, Seferovic PM, Ruschitzka F, Leite-Moreira AF, Bellou A, Anker SD, Filippatos G. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the HFA of the ESC, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:544–558.
541. Weng C-L, Zhao Y-T, Liu Q-H, Fu C-J, Sun F, Ma Y-L, Chen Y-W, He Q-Y. Meta-analysis: noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med* 2010;**152**:590–600.
542. Gray AJ, Goodacre S, Newby DE, Masson MA, Sampson F, Dixon S, Crane S, Elliott M, Nicholl J. A multicentre randomised controlled trial of the use of continuous positive airway pressure and non-invasive positive pressure ventilation in the early treatment of patients presenting to the emergency department with severe acute cardiogenic pulmonary oedema: the 3CPO Trial. *Health Technol Assess* 2009;**13**:1–106.
543. Vital FMR, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**5**:CD005351.
544. Park M, Sangean MC, Volpe MDS, Feltrim MIZ, Nozawa E, Leite PF, Passos Amato MB, Lorenzi-Filho G. Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med* 2004;**32**:2407–2415.
545. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J, 3CPO Trialists. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 2008;**359**:142–151.
546. Rawles JM, Kenmore AC. Controlled trial of oxygen in uncomplicated myocardial infarction. *Br Med J* 1976;**1**:1121–1123.
547. Park JH, Balmain S, Berry C, Morton JJ, McMurray JJV. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2010;**96**:533–538.
548. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;**364**:797–805.
549. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:1527–1534.
550. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, Heizer GM, Komajda M, Massie BM, McMurray JJ V, Nieminen MS, Reist CJ, Rouleau JL, Swedberg K, Adams KF, Anker SD, Atar D, Battler A, Botero R, Bohidar NR, Butler J, Clause N, Corbalán R, Costanzo MR, Dahlstrom U, Deckelbaum LI, Diaz R, Dunlap ME, Ezekowitz JA, Feldman D, Felker GM, Fonarow GC, Gennevois D, Gottlieb SS, Hill JA, Hollander JE, Howlett JG, Hudson MP, Koci RD, Krum H, Laucevicius A, Levy WC, Méndez GF, Metra M, Mittal S, Oh B-H, Pereira NL, Ponikowski P, Tang WHW, Wilson WH, Tanomusp S, Teerlink JR, Triposkiadis F, Troughton RW, Voors AA, Whellan DJ, Zannad F, Califf RM. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;**365**:32–43.
551. Wakai A, McCabe A, Kidney R, Brooks SC, Seupaul RA, Diercks DB, Salter N, Fermann GJ, Pospisil C. Nitrates for acute heart failure syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**8**:CD005151.
552. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, Gayat E, Nikolaou M, Boas FV, Delgado JF, Follath F. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med* 2011;**37**:290–301.
553. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, Moshkovitz Y, Milovanov O, Polak R, Blatt A, Simovitz A, Shaham O, Faigenberg Z, Metzger M, Stav D, Yogev R, Golik A, Krakover R, Vered Z, Cotter G. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:832–837.



554. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;**287**:1531–1540.
555. Cohn JN, Francis JA, Francis GS, Archibald D, Tristani F, Fletcher R, Montero A, Cintron G, Clarke J, Hager D, Saunders R, Cobb F, Smith R, Loeb H, Settle H. Effect of short-term infusion of sodium nitroprusside on mortality rate in acute myocardial infarction complicated by left ventricular failure: results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1982;**306**:1129–1135.
556. Elkayam U, Tasissa G, Binanay C, Stevenson LW, Gheorghide M, Warnica JW, Young JB, Rayburn BK, Rogers JG, DeMarco T, Leier C V. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure. *Am Heart J* 2007;**153**:98–104.
557. Belletti A, Castro ML, Silvetti S, Greco T, Biondi-Zoccai G, Pasin L, Zangrillo A, Landoni G. The effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Anaesth* 2015;**115**:656–675.
558. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent J-L. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;**362**:779–789.
559. Gong B, Li Z, Yat Wong PC. Levosimendan treatment for heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;**29**:1415–25.
560. Tang X, Liu P, Li R, Jing Q, Lv J, Liu L, Liu Y. Milrinone for the treatment of acute heart failure after acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;**117**:186–194.
561. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Benza R, Bourge R, Colucci WS, Massie BM, O'Connor CM, Pina I, Quigg R, Silver MA, Gheorghide M, Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;**287**:1541–1547.
562. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams KF, McNulty SE, Grossman SH, McKenna WJ, Zannad F, Swedberg K, Gheorghide M, Califf RM. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999;**138**:78–86.
563. Wang X-C, Zhu D-M, Shan Y-X. Dobutamine therapy is associated with worse clinical outcomes compared with nesiritide therapy for acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2015;**15**:429–37.
564. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther M. A meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007;**146**:278–288.
565. Clemons H, Wood M, Gilligan D, Ellenbogen K. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998;**81**:594–598.
566. Hou ZY, Chang MS, Chen CY, Tu MS, Lin SL, Chiang HT, Woosley RL. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J* 1995;**16**:521–528.
567. Delle Karth G, Geppert A, Neunteufl T, Priglinger U, Haumer M, Gschwandtner M, Siostroznek P, Heinz G. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. *Crit Care Med* 2001;**29**:1149–1153.
568. Iakobishvili Z, Cohen E, Garty M, Behar S, Shotan A, Sandach A, Gottlieb S, Mager A, Battler A, Hasdai D. Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary syndromes. *Acute Card Care* 2011;**13**:76–80.
569. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow G, Emerman CL. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J* 2008;**25**:205–209.
570. Cox ZL, Lenihan DJ. Loop diuretic resistance in heart failure: resistance etiology-based strategies to restoring diuretic efficacy. *J Card Fail* 2014;**20**:611–622.
571. Mentz RJ, Kjeldsen S, Rossi GP, Voors AA, Cleland JGF, Anker SD, Gheorghide M, Fiuzaat M, Rossignol P, Zannad F, Pitt B, O'Connor C, Felker GM. Decongestion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014;**16**:471–482.
572. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, Salon JE, Thakkar R, Padley RJ, Huang B, Cohen-Solal A. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on b-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail* 2009;**11**:304–311.
573. Pathak A, Lebrin M, Vaccaro A, Senard JM, Despas F. Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects. *J Clin Pharm Ther* 2013;**38**:341–349.
574. Papp Z, Edes I, Fruhwald S, De Hert SG, Salmenpera M, Leppikangas H, Mebazaa A, Landoni G, Grossini E, Caimmi P, Morelli A, Guarracino F, Schwinger RH, Meyer S, Algotsson L, Wikstrom BG, Jorgensen K, Filippatos G, Parissis JT, Gonzalez MJ, Parkhomenko A, Yilmaz MB, Kivikko M, Pollesello P, Follath F. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int J Cardiol* 2012;**159**:82–87.
575. Delaney A, Bradford C, McCaffrey J, Bagshaw SM, Lee R. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2010;**138**:281–289.
576. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI, Perkins GD, Soar J, Truhlar A, Wyllie J, Zideman DA. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2015;**95**:1–80.
577. Gheorghide M, Konstam MA, Burnett JC, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007;**297**:1332–1343.
578. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, Redfield MM, Deswal A, Rouleau JL, LeWinter MM, Ofili EO, Stevenson LW, Semigran MJ, Felker GM, Chen HH, Hernandez AF, Anstrom KJ, McNulty SE, Velazquez EJ, Ibarra JC, Mascette AM, Braunwald E. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012;**367**:2296–2304.
579. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, Jaski BE, Fang JC, Feller ED, Haas GJ, Anderson AS, Schollmeyer MP, Sobotka PA. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:675–683.
580. Costanzo MR, Saltzberg MT, Jessup M, Teerlink JR, Sobotka PA. Ultrafiltration is associated with fewer rehospitalizations than continuous diuretic infusion in patients with decompensated heart failure: results from UNLOAD. *J Card Fail* 2010;**16**:277–284.
581. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, Tang WHW. Prompt reduction in intra-abdominal pressure following large-volume mechanical fluid removal improves renal insufficiency in refractory decompensated heart failure. *J Card Fail* 2008;**14**:508–514.
582. Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR, Wunderlich C, Schoen SP, Rauwolf T, Weinbrenner C, Strasser RH. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2008;**36**:2257–2266.
583. Russ MA, Prondzinsky R, Christoph A, Schlitt A, Buerke U, Söffker G, Lemm H, Swyter M, Wegener N, Winkler M, Carter JM, Reith S, Werdan K, Buerke M. Hemodynamic improvement following levosimendan treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2007;**35**:2732–2739.
584. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, Gheorghide M, O'Connor CM. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:997–1003.
585. Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, Ferenc M, Olbrich H-G, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Böhm M, Ebel H, Schneider S, Schuler G, Werdan K. Intra-aortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;**367**:1287–1296.
586. Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, Ferenc M, Olbrich H-G, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Böhm M, Ebel H, Schneider S, Werdan K, Schuler G, De Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Böhm M, Ebel H, Schneider S, Werdan K, Schuler G. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;**382**:1638–1645.
587. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, Eckman PM, Duval S. Effects of beta-blocker withdrawal in acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2015;**3**:647–653.
588. Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, McKelvie R, Ali U, Hill SA, Balion C, Booth RA, Brown JA, Bustamam A, Sohnel N, Raina P. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev* 2014;**19**:453–470.
589. Savarese G, Musella F, D'Amore C, Vassallo E, Losco T, Gambardella F, Cecere M, Petraglia L, Pagano G, Fimiani L, Rengo G, Leosco D, Trimarco B, Perrone-Filardi P. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2014;**2**:148–158.
590. Volpe M, Rubattu S, Burnett J. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *Eur Heart J* 2014;**35**:419–425.
591. Lainscak M, Blue L, Clark AL, Dahlström U, Dickstein K, Ekman I, McDonagh T, McMurray JJ, Ryder M, Stewart S, Strömberg A, Jaarsma T. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:115–126.
592. McDonagh TA, Blue L, Clark AL, Dahlström U, Ekman I, Lainscak M, McDonald K, Ryder M, Strömberg A, Jaarsma T. European Society of Cardiology Heart Failure Association Standards for delivering heart failure care. *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:235–241.
593. Stewart GC, Givertz MM. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: patients and technology in evolution. *Circulation* 2012;**125**:1304–1315.
594. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, Sheldrake J, Rycus PT, Hodgson C, Scheinkestel C, Cooper DJ, Thiagarajan RR, Brodie D, Pellegrino V, Pilcher D. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J* 2015;**36**:1–11.



595. Riebandt J, Haberl T, Mahr S, Laufer G, Rajek A, Steinlechner B, Schima H, Zimpfer D. Preoperative patient optimization using extracorporeal life support improves outcomes of INTERMACS level I patients receiving a permanent ventricular assist device. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;**46**:486–492.
596. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, van der Ent M, Jewbali LSD, van Domburg RT, Serruys PW. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J* 2009;**30**:2102–2108.
597. O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, Henriques JPS, Dixon S, Massaro J, Palacios I, Maini B, Mulukutla S, Džavik V, Popma J, Douglas PS, Ohman M. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. *Circulation* 2012;**126**:1717–1727.
598. Rahmel A, ed. Eurotransplant International Foundation Annual Report 2013. Leiden, The Netherlands: CIP-Gegevens Koninklijke Bibliotheek, 2013.
599. Trivedi JR, Cheng A, Singh R, Williams ML, Slaughter MS. Survival on the heart transplant waiting list: impact of continuous flow left ventricular assist device as bridge to transplant. *Ann Thorac Surg* 2014;**98**:830–834.
600. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, Conte J V, Naka Y, Mancini D, Delgado RM, MacGillivray TE, Farrar DJ, Frazier OH. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med* 2007;**357**:885–896.
601. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Miller MA, Baldwin J, Young JB. Sixth INTERMACS annual report: a 10,000-patient database. *J Heart Lung Transplant* 2014;**33**:555–564.
602. Westaby S. Cardiac transplant or rotary blood pump: contemporary evidence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;**145**:24–31.
603. Teuteberg JJ, Slaughter MS, Rogers JG, McGee EC, Pagani FD, Gordon R, Rame E, Acker M, Kormos RL, Salerno C, Schleeter TP, Goldstein DJ, Shin J, Starling RC, Wozniak T, Malik AS, Silvestry S, Ewald GA, Jorde UP, Naka Y, Birks E, Najarian KB, Hathaway DR, Aaronson KD. The HVAD left ventricular assist device: risk factors for neurological events and risk mitigation strategies. *JACC Heart Fail* 2015;**3**:818–828.
604. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant* 2015;**34**:1495–1504.
605. Estep JD, Starling RC, Horstmannshof DA, Milano CA, Selzman CH, Shah KB, Loebe M, Moazami N, Long JW, Stehlik J, Kasirajan V, Haas DC, O'Connell JB, Boyle AJ, Farrar DJ, Rogers JG. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: results from the ROADMAP study. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:1747–1761.
606. Thompson JS, Matlock DD, McIvnenan CK, Jenkins AR, Allen LA. Development of a decision aid for patients with advanced heart failure considering a destination therapy left ventricular assist device. *JACC Heart Fail* 2015;**3**:965–976.
607. Lambrinou E, Kalogirou F, Lamnisos D, Sourtzi P. Effectiveness of heart failure management programmes with nurse-led discharge planning in reducing re-admissions: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2012;**49**:610–624.
608. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, George RS, Bowles CT, Burke M, Banner NR, Khaghani A, Yacoub MH. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med* 2006;**355**:1873–1884.
609. Dandel M, Knosalla C, Hetzer R. Contribution of ventricular assist devices to the recovery of failing hearts: a review and the Berlin Heart Center Experience. *Eur J Heart Fail* 2014;**16**:248–263.
610. Jorde UP, Kushwaha SS, Tatoes AJ, Naka Y, Bhat G, Long JW, Horstmannshof DA, Kormos RL, Teuteberg JJ, Slaughter MS, Birks EJ, Farrar DJ, Park SJ. Results of the destination therapy post-food and drug administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device: a prospective study using the INTERMACS registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:1751–1757.
611. Khazanie P, Rogers JG. Patient selection for left ventricular assist devices. *Congest Heart Fail* 2011;**17**:227–234.
612. Rose EA, Gelijs AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;**345**:1435–1443.
613. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte J V, Feldman D, Sun B, Tatoes AJ, Delgado RM, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;**361**:2241–2251.
614. Banner NR, Bonser RS, Clark AL, Clark S, Cowburn PJ, Gardner RS, Kalra PR, McDonagh T, Rogers CA, Swan L, Parameshwar J, Thomas HL, Williams SG. UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart* 2011;**97**:1520–1527.
615. Mehra M, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber P, Parameshwar J, Mohacs P, Augustine S, Aaronson K, Barr M. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates – 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;**25**:1024–1042. 2016
616. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklin JK, Kirk R, Kushwaha SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschuuren EAM, Zuckermann A. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016;**35**:1–23.
617. McDonagh TA, Gardner RS, Lainscak M, Nielsen OW, Parissis J, Filippatos G, Anker SD. Heart failure association of the European Society of Cardiology specialist heart failure curriculum. *Eur J Heart Fail* 2014;**16**:151–162.
618. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Piña IL, HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;**301**:1439–1450.
619. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, Lough F, Rees K, Singh S. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**4**:CD003331.
620. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, Gelbrich G, Dungen H-D, Duvinage A, Hoischen N, Von Oehsen K, Schwarz S, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B, Edelmann F. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. *Eur J Prev Cardiol* 2015;**22**:582–593.
621. Ismail H, McFarlane JR, Nojoumian AH, Dieberg G, Smart NA. Clinical outcomes and cardiovascular responses to different exercise training intensities in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2013;**1**:514–522.
622. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, Singa RM, Shepperd S, Rubin HR. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA* 2004;**291**:1358–1367.
623. Stewart S, Vandenbroek AJ, Pearson S, Horowitz JD. Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1999;**159**:257–261.
624. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:810–819.
625. Feltner C, Jones CD, Cené CW, Zheng Z-J, Suetta CA, Coker-Schwimmer EJLL, Arvanitis M, Lohr KN, Middleton JC, Jonas DE. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;**160**:774–784.
626. Schou M, Gustafsson F, Videbaek L, Tuxen C, Keller N, Handberg J, Sejr Knudsen A, Espersen G, Markensvard J, Egstrup K, Ulriksen H, Hildebrandt PR. Extended heart failure clinic follow-up in low-risk patients: a randomized clinical trial (NorthStar). *Eur Heart J* 2013;**34**:432–442.
627. Luttik MLA, Jaarsma T, van Geel PP, Brons M, Hillege HL, Hoes AW, de Jong R, Linssen G, Lok DJA, Berge M, van Veldhuisen DJ. Long-term follow-up in optimally treated and stable heart failure patients: primary care vs. heart failure clinic. Results of the COACH-2 study. *Eur J Heart Fail* 2014;**16**:1241–1248.
628. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, Strickland W, Neelaguru S, Raval N, Krueger S, Weiner S, Shavelle D, Jeffries B, Yadav JS. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;**377**:658–666.
629. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet* 2016;**387**:453–461.
630. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A, Brachmann J, Lewalter T, Goette A, Block M, Kautzner J, Sack S, Huser D, Piorkowski C, Sogaard P. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet* 2014;**384**:583–590.
631. Mueller C, Christ M, Cowie M, Cullen L, Maisel AS, Masip J, Miro O, McMurray J, Peacock FW, Price S, DiSomma S, Bueno H, Zeymer U, Mebazaa A. European Society of Cardiology-Acute Cardiovascular Care Association position paper on acute heart failure: a call for interdisciplinary care. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015 Jun 29. pii: 2048872615593279 [Epub ahead of print].
632. Bradley EH, Sipsma H, Horwitz LI, Nduemele CD, Brewster AL, Curry LA, Krumholz HM. Hospital strategy uptake and reductions in unplanned readmission rates for patients with heart failure: a prospective study. *J Gen Intern Med* 2015;**30**:605–611.
633. Conraads VM, Deaton C, Piotrowicz E, Santaularia N, Tierney S, Piepoli MF, Pieske B, Schimidt J-P, Dickstein K, Ponikowski PP, Jaarsma T. Adherence of heart failure patients to exercise: barriers and possible solutions: a position statement of the Study Group on Exercise Training in Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2012;**14**:451–458.
634. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, Morgan TM, Stewart KP, Hundley WG, Abdelhamed A, Haykowsky MJ. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:584–592.

635. Balion C, McKelvie R, Don-Wauchope AC, Santaguida PL, Oremus M, Kes-havarz H, Hill SA, Booth RA, Ali U, Brown JA, Bustamam A, Sohnel N, Raina P. B-type natriuretic peptide-guided therapy: a systematic review. *Heart Fail Rev* 2014;**19**:553–564.
636. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca H-P, Pfisterer M, Eurlings LWM, Ernttel H, Persson H, O'Connor CM, Moertl D, Karlstrom P, Dahlstrom U, Gaggin HK, Januzzi JL, Berger R, Richards AM, Pinto YM, Nicholls MG. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;**35**:1559–1567.
637. De Vecchis R, Esposito C, Di Biase G, Ariano C, Giasi A, Cioppa C. B-type natriuretic peptide-guided versus symptom-guided therapy in outpatients with chronic heart failure: a systematic review with meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014;**15**:122–134.
638. Troughton R, Michael Felker G, Januzzi JL. Natriuretic peptide-guided heart failure management. *Eur Heart J* 2014;**35**:16–24.
639. Anker SD, Koehler F, Abraham WT. Telemedicine and remote management of patients with heart failure. *Lancet* 2011;**378**:731–739.
640. Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, Spertus JA, Herrin J, Lin Z, Phillips CO, Hodshon B V, Cooper LS, Krumholz HM. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2010;**363**:2301–2309.
641. Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Böhm M, Boll H, Kim SS, Koehler K, Lücke S, Honold M, Heinze P, Schweizer T, Braecklein M, Kirwan B-A, Gelbrich G, Anker SD. Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure (TIM-HF), a randomized, controlled intervention trial investigating the impact of telemedicine on mortality in ambulatory patients with heart failure: study design. *Eur J Heart Fail* 2010;**12**:1354–1362.
642. Angermann CE, Störk S, Gelbrich G, Faller H, Jahns R, Frantz S, Loeffler M, Ertl G. Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patient with systolic heart failure. *Circ Heart Fail* 2012;**5**:25–35.
643. Lyng P, Persson H, Hgg-Martinell A, Hgglund E, Hagerman I, Langius-Eklf A, Rosenqvist M, Lynga P, Persson H, Hagg-Martinell A, Haggglund E, Hagerman I, Langius-Eklf A, Rosenqvist M. Weight monitoring in patients with severe heart failure (WISH). A randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2012;**14**:438–444.
644. Boyne JJJ, Vrijhoef HJM, Crijns HJGM, DeWeerd G, Kragten J, Gorgels APM. Tailored telemonitoring in patients with heart failure: results of a multicentre randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2012;**14**:791–801.
645. Vidán MT, Sánchez E, Fernández-Avilés F, Serra-Rexach JA, Ortiz J, Bueno H. FRAIL-HF, a study to evaluate the clinical complexity of heart failure in non-dependent older patients: rationale, methods and baseline characteristics. *Clin Cardiol* 2014;**37**:725–732.
646. Turner G, Clegg A. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing* 2014;**43**:744–748.
647. Woo J, Leung J, Morley JE. Comparison of frailty indicators based on clinical phenotype and the multiple deficit approach in predicting mortality and physical limitation. *J Am Geriatr Soc* 2012;**60**:1478–1486.
648. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;**56**:M146–M156.
649. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;**12**:189–198.
650. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;**53**:695–699.
651. Cannon JA, McMurray JJ, Quinn TJ. 'Hearts and minds': association, causation and implication of cognitive impairment in heart failure. *Alzheimers Res Ther* 2015;**7**:22.
652. Denvir MA, Murray SA, Boyd KJ. Future care planning: a first step to palliative care for all patients with advanced heart disease. *Heart* 2015;**101**:1002–1007.
653. Evangelista LS, Lombardo D, Malik S, Ballard-Hernandez J, Motie M, Liao S. Examining the effects of an outpatient palliative care consultation on symptom burden, depression, and quality of life in patients with symptomatic heart failure. *J Card Fail* 2012;**18**:894–899.
654. Jaarsma T, Beattie JM, Ryder M, Rutten FH, McDonagh T, Mohacsi P, Murray SA, Grodzicki T, Bergh I, Metra M, Ekman I, Angermann C, Leventhal M, Pitsis A, Anker SD, Gavazzi A, Ponikowski P, Dickstein K, Delacretaz E, Blue L, Strasser F, McMurray J. Palliative care in heart failure: a position statement from the palliative care workshop of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2009;**11**:433–443.
655. 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**:1142–1151.
656. Johnson MJ, McDonagh TA, Harkness A, McKay SE, Dargie HJ. Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure – a pilot study. *Eur J Heart Fail* 2002;**4**:753–756.
657. Palliative Care Outcome Scale (POS). Available at <http://pos-pal.org> (last accessed 2 December 2015).
658. Johnson MJ, Bland JM, Davidson PM, Newton PJ, Oxberry SG, Abernethy AP, Currow DC. The relationship between two performance scales: New York Heart Association Classification and Karnofsky Performance Status Scale. *J Pain Symptom Manage* 2014;**47**:652–658.
659. Lyons KD, Bakitas M, Hegel MT, Hanscom B, Hull J, Ahles TA. Reliability and validity of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Palliative care (FACIT-Pal) scale. *J Pain Symptom Manage* 2009;**37**:23–32.



