2021 Ghidul ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice

Elaborat de către Grupul de Lucru pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice al Societății Europene de Cardiologie (ESC)

Cu contribuția specială a Asociației pentru Insuficiență Cardiacă (HFA) a ESC

Autori/Membri ai Grupului de Lucru: Theresa A. McDonagh* (Președinte) (Marea Britanie), Marco Metra* (Președinte) (Italia), Marianna Adamo (Coordonatorul Grupului de Lucru) (Italia), Roy S. Gardner (Coordonatorul Grupului de Lucru) (Marea Britanie), Andreas Baumbach (Marea Britanie), Michael Böhm (Germania), Haran Burri (Elveția), Javed Butler (SUA), Jelena Celutkiené (Lituania), Ovidiu Chioncel (Romania), John G.F. Cleland (Marea Britanie), Andrew J.S. Coats (Marea Britanie), Maria G. Crespo-Leiro (Spania), Dimitrios Farmakis (Grecia), Martine Gilard (Franța), Stephane Heymans (Olanda), Arno W. Hoes (Olanda), Tiny Jaarsma (Suedia), Ewa A. Jankowska (Polonia), Mitja Lainscak (Slovenia), Carolyn S.P. Lam (Singapore), Alexander R. Lyon (Marea Britanie), John J.V. McMurray (Marea Britanie), Alex Mebazaa (Franța), Richard Mindham (Marea Britanie), Claudio Muneretto (Italia), Massimo Francesco Piepoli (Italia), Susanna Price (Marea Britanie), Giuseppe M.C. Rosano (Marea Britanie), Frank Ruschitzka (Elveția), Anne Kathrine Skibelund (Danemarca), Grupul de documente științifice al ESC

Revizia Documentului: Rudolf A. de Boer (Coordonatorul CPG Review) (Olanda), P. Christian Schulze (Coordonatorul CPG Review) (Germania), Magdy Abdelhamid (Egipt), Victor Aboyans (Franța), Stamatis Adamopoulos (Grecia), Stefan D. Anker (Germania), Elena Arbelo (Spania), Riccardo Asteggiano (Italia), Johann Bauersachs (Germania), Antoni Bayes-Genis (Spania), Michael A. Borger (Germania), Werner Budts (Belgia), Maja Cikes (Croația), Kevin Damman (Olanda), Victoria Delgado (Olanda), Paul Dendale (Belgia), Polychronis Dilaveris (Grecia), Heinz Drexel (Austria), Justin Ezekowitz (Canada), Volkmar Falk (Germania), Laurent Fauchier (Franța), Gerasimos Filippatos (Grecia), Alan Fraser (Marea Britanie), Norbert Frey (Germania), Chris P. Gale (Marea Britanie), Finn Gustafsson (Danemarca), Julie Harris (Marea Britanie), Bernard Iung (Franța), Stefan Janssens (Belgia), Mariell Jessup (SUA), Aleksandra Konradi (Rusia), Dipak Kotecha (Marea Britanie), Ekaterini Lambrinou (Cipru), Patrizio Lancellotti (Belgia), Ulf Landmesser (Germania), Christophe Leclercq (Franța), Basil S. Lewis (Israel), Francisco Leyva (Marea Britanie), Aleis Linhart (Republica Cehă), Maja-Lisa Løchen (Norvegia), Lars H. Lund (Suedia), Donna Mancini (SUA), Josep Masip (Spania), Davor Milicic (Croația), Christian Mueller (Elveția), Holger Nef (Germania), Jens-Cosedis Nielsen (Danemarca), Lis Neubeck (Marea Britanie), Michel Noutsias (Germania), Steffen E. Petersen (Marea Britanie), Anna Sonia Petronio (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Eva Prescott (Danemarca), Amina Rakisheva (Kazakstan), Dimitrios J. Richter (Grecia), Evgeny Schlyakhto (Rusia), Petar Seferovic (Serbia), Michele Senni (Italia), Marta Sitges (Spania), Miguel Sousa-Uva (Portugalia), Carlo G. Tocchetti (Italia), Rhian M. Touyz (Marea Britanie), Carsten Tschoepe (Germania), Johannes Waltenberger (Germania)

Toți experții implicați în elaborarea acestor ghiduri au depus declarații de interes. Acestea au fost compilate într-un raport și publicate într-un document suplimentar, simultan cu ghidurile. Raportul este disponibil și pe site-ul web al ESC www.escardio.org/guidelines.

Pentru datele suplimentare, care includ informații de bază și discuții detaliate despre datele care au stat la baza ghidurilor, consultați European Heart Journal online.

*Autori de corespondență: Cei doi președinți au contribuit în mod egal la realizarea acestui document.

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

Marco Metra, Institute of Cardiology, ASST Spedali Civili di Brescia and Department of Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences and Public Health, University of Brescia, Brescia, Italy. Tel: þ39 303 07221, E-mail: metramarco@libero.it

Autori/Afilierea membrilor Grupului de Lucru: enumerate în Informații despre autori.

ESC Clinical Practice Guidelines Committee (CPG): enumerate în Apendix.

Comunitățile de subspecialități ESC care au participat la elaborarea acestui document:

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

Consilii: Council of Cardio-Oncology, Council on Basic Cardiovascular Science, Council on Valvular Heart Disease.

Grupuri de lucru: Adult Congenital Heart Disease, Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Regenerative and Reparative Medicine, Cardiovascular Surgery, e-Cardiology, Myocardial and Pericardial Diseases, Myocardial Function.

Forumul pacienților

Conținutul acestor Ghiduri ale Societății Europene de Cardiologie (ESC) a fost publicat numai pentru uz personal și educațional. Nu este autorizată nicio utilizare comercială. Nicio parte a Ghidurilor ESC nu poate fi tradusă sau reprodusă sub nicio formă fără permisiunea scrisă din partea ESC. Permisiunea poate fi obținută prin trimiterea unei cereri scrise către Oxford University Press, editorul European Heart Journal și partea autorizată să gestioneze astfel de permisiuni în numele ESC (journals.permissions@oup.com).

Declinarea responsabilității. Ghidurile ESC reprezintă punctele de vedere ale ESC și au fost elaborate după o analiză atentă a cunoștințelor științifice și medicale, precum și a dovezilor disponibile în momentul publicării lor. ESC nu este responsabil în cazul existenței unor contradicții, discrepanțe și/sau ambiguități între Ghidurile ESC și orice alte recomandări oficiale sau ghiduri emise de către autoritățile competente de sănătate publică, în special în ceea ce privește buna utilizare a strategiilor de asistență medicală sau terapeutice. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să țină seama întotdeauna de prevederile Ghidurilor ESC atunci când își exercită raționamentul clinic, precum și la determinarea și implementarea strategiilor medicale preventive, diagnostice sau terapeutice; cu toate acestea, Ghidurile ESC nu anulează, în niciun fel, responsabilitatea individuală a profesioniștilor din domeniul sănătății de a lua decizii adecvate și corecte, având în vedere starea de sănătate a fiecărui pacient în parte și în urma consultării pacientul respectiv și, acolo unde este cazul și/sau necesar, cu cel care îngrijește pacientul respectiv. Ghidurile ESC nu scutesc profesioniștii din domeniul sănătății nici de la luarea în considerare completă și atentă a recomandărilor oficiale relevante actualizate sau a ghidurilor emise de către autoritățile competente în domeniul sănătății publice, pentru a gestiona cazul fiecărui pacient în lumina datelor acceptate științific și în conformitate cu etica și obligațiile profesionale. De asemenea, este responsabilitatea profesionistului din domeniul sănătății să verifice dacă regulile și reglementările referitoare la utilizarea medicamentelor și a dispozitivelor medicale sunt aplicabile în momentul prescrierii acestora.

Acest articol a fost co-publicat cu permisiune în European Heart Journal și European Journal of Heart Failure. © Societatea Europeană de Cardiologie 2021. Toate drepturile sunt rezervate. Articolele sunt identice, cu excepția unor diferențe minore de stil și ortografie, în conformitate cu stilul fiecărei reviste. Oricare dintre cele două publicații poate fi folosită atunci când este citat acest articol. Pentru permisiuni, rugăm să trimiteți un e-mail la journals.permissions@oup.com.

Traducere realizată sub coordonarea prof. dr. Antoniu Octavian Petriș, de către un colectiv din cadrul GL de Insuficiență cardiacă: șef lucrări dr. Vlad Vintilă, dr. Dan Dărăbănțiu, prof. dr. Ciprian Rezuș, dr. Radu Lala, dr. Elena Laura Antohi, dr. Ana Maria Buburuz, dr. Mihai Trofenciuc, dr. Irina Demșa, dr. Sandra Ancuța-Lungavel, dr. Daniela Mocan, dr. Amalia Țimpău, dr. Diana Roșcăneanu.

Cuvinte cheie • ghiduri • insuficiență cardiacă • peptide natriuretice • fracție de ejecție • diagnostic • farmacoterapie • antagoniști neuro-hormonali • terapie de resincronizare cardiacă • suport circulator mecanic • transplant • aritmii • comorbidități • spitalizare • management multidisciplinar • insuficiență cardiacă avansată • insuficiență cardiacă acută

CUPRINS

Abrevieri și acronime 6
1. Preambul 9
2. Introducere 10
   2.1 Ce este nou 11
3. Definiție, epidemiologie și prognostic 15
   3.1 Definiția insuficienței cardiace 15
   3.2 Terminologie 15
      3.2.1 Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată, ușor redusă și redusă 15
      3.2.2 Disfuncția ventriculară dreaptă 15
      3.2.3 Alte terminologii comune folosite în insuficiența cardiacă 16
      3.2.4 Terminologie legată de severitatea simptomatică a insuficienței cardiace 16
   3.3 Epidemiologia și istoria naturală a insuficienței cardiace 16
      3.3.1 Incidența și prevalența 16
      3.3.2 Etiologia insuficienței cardiace 17
      3.3.3 Istoria naturală și prognosticul 17
4. Insuficiența cardiacă cronică 17
   4.1 Etape cheie în diagnosticul insuficienței cardiace cronice 17
   4.2 Peptidele natriuretice (PN) 21
      4.2.1 Utilizarea în condiții non-acute 21
   4.3 Investigații pentru a determina etiologia de bază a insuficienței cardiace cronice 21
5. Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă 23
   5.1 Diagnosticul insuficienței cardiace cu fracție de ejecție redusă 23
   5.2 Tratamente farmacologice pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă 23
      5.2.1 Obiectivele farmacoterapiei pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă 23
      5.2.2 Principii generale de farmacoterapie pentru insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă 23
   5.3 Medicamente recomandate tuturor pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă 24
      5.3.1 Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei 25
      5.3.2 Betablocantele 25
      5.3.3 Antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi 26
      5.3.4 Asocierea dintre antagonistul de receptor de angiotensină și inhibitorul de neprilizină .. 26
      5.3.5 Inhibitorii cotransportorului 2 sodiu-glucoză 26
   5.4 Alte medicamente recomandate sau de luat în considerare la pacienți selectați cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă 27
      5.4.1 Diuretice 28
      5.4.2 Blocanții receptorilor de tip I ai angiotensinei II 28

5.4.3 Inhibitorul de canal I_f ... 28
5.4.4 Combinația dintre hidralazină și isosorbid dinitrat ... 28
5.4.5 Digoxin ... 28
5.4.6 Progrese recente raportate în studii pentru tratamentul insuficienței cardiace cu fracție de ejecție redusă ... 30
6. Managementul ritmului cardiac în insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă ... 30
6.1 Cardioverter-defibrilatorul implantabil (ICD) ... 30
6.1.1 Prevenția secundară a morții cardiace subite ... 31
6.1.2 Prevenția primară a morții cardiace subite ... 31
6.1.3 Selecția pacienților pentru terapia cu cardioverter-defibrilator implantabil ... 31
6.1.4 Programarea cardioverter-defibrilatorului implantabil ... 32
6.1.5 Cardioverter-defibrilatorul implantabil subcutanat și cel portabil (wearable) ... 32
6.2 Terapia de resincronizare cardiacă ... 33
6.3 Dispozitive aflate în curs de evaluare ... 35
7. Insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție ușor redusă 35
7.1 Diagnosticul insuficienței cardiace cu fracție de ejecție ușor redusă ... 35
7.2 Caracteristici clinice ale pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție ușor redusă ... 35
7.3 Tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție ușor redusă ... 35
7.3.1 Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei ... 35
7.3.2 Blocanții receptorilor de tip 1 ai angiotensinei II ... 36
7.3.3 Betablocantele ... 36
7.3.4 Antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi ... 36
7.3.5 Asocierea dintre antagonistul de receptor de angiotensină și inhibitorul de neprilizină ... 36
7.3.6 Alte medicamente ... 36
7.3.7 Dispozitive ... 36
8. Insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată ... 37
8.1 Contextul insuficienței cardiace cu fracție de ejecție păstrată ... 37
8.2 Caracteristici clinice ale pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată ... 37
8.3 Diagnosticul insuficienței cardiace cu fracție de ejecție păstrată ... 37
8.4 Tratamentul insuficienței cardiace cu fracție de ejecție păstrată ... 39
9. Managementul multidisciplinar de echipă pentru prevenția și tratamentul insuficienței cardiace cronice 40
9.1 Prevenția insuficienței cardiace ... 40
9.2 Managementul multidisciplinar al insuficienței cardiace cronice ... 40
9.2.1 Modele de îngrijire ... 40
9.2.2 Caracteristici și componente ale programului de management al insuficienței cardiace ... 41
9.3 Educația pacientului, autoîngrijirea și sfaturi privind stilul de viață ... 41
9.4 Exerciții de condiționare fizică ... 44
9.5 Monitorizarea insuficienței cardiace cronice ... 44
9.5.1 Monitorizarea generală ... 44
9.5.2 Monitorizarea prin biomarkeri ... 45
9.6 Telemonitorizarea ... 45
10. Insuficiența cardiacă avansată ... 46
10.1 Epidemiologie, diagnostic și prognostic ... 46
10.2 Management ... 48
10.2.1 Terapia farmacologică și de substituție renală ... 48
10.2.2 Suportul circulator mecanic (SCM) ... 48
10.2.3 Transplantul cardiac ... 52
10.2.4 Controlul simptomelor și îngrijirea de la sfârșitul vieții ... 53
11. Insuficiența cardiacă acută ... 54
11.1 Epidemiologie, diagnostic și prognostic ... 54
11.2 Prezentările clinice ... 56
11.2.1 Insuficiența cardiacă acută decompensată ... 57
11.2.2 Edemul pulmonar acut ... 57
11.2.3 Insuficiența ventriculară dreaptă izolată ... 57
11.2.4 Șocul cardiogen ... 59
11.3 Management ... 62
11.3.1 Aspecte generale ... 62
11.3.2 Oxigenoterapia și suportul ventilator ... 64
11.3.3 Diureticele ... 64
11.3.4 Vasodilatatoarele ... 66
11.3.5 Medicația inotropă ... 66
11.3.6 Vasopresoarele ... 66
11.3.7 Opioide ... 67
11.3.8 Digoxinul ... 67
11.3.9 Profilaxia trombembolismului ... 68
11.3.10 Suportul circulator mecanic temporar ... 68
11.3.11 Evaluarea înainte de externare și planul de management de după externare ... 68
12. Comorbidități cardiovasculare ... 69
12.1 Aritmii și tulburări de conducere ... 69
12.1.1 Fibrilația atrială ... 69
12.1.2 Aritmii ventriculare ... 72
12.1.3 Bradicardia simptomatică, pauze, blocul atrio-ventricular ... 72
12.2 Sindroamele coronariene cronice ... 73
12.2.1 Tratamentul medicamentos ... 73
12.2.2 Revascularizarea miocardică ... 75
12.3 Boala cardiacă valvulară ... 75
12.3.1 Stenoza aortică ... 75
12.3.2 Regurgitarea aortică ... 78
12.3.3 Regurgitare mitrală ... 78
12.3.4 Regurgitarea tricuspidiană ... 79
12.4 Hipertensiunea arterială ... 79
12.5 Accidentul vascular cerebral ... 80
13. Comorbiditățile non-cardiovasculare ... 80
13.1 Diabetul zaharat ... 80
13.2 Tulburările tiroidiene ... 82
13.3 Obezitatea ... 82
13.4 Fragilitatea, cașexia, sarcopenia ... 82
13.5 Deficitul de fier și anemia ... 83

13.6 Disfuncția renală ... 84
13.7 Tulburările electrolitice: hipopotasemia, hiperpotasemia, hiponatremia, hipocloremia ... 85
13.8 Boli pulmonare, tulburări de respirație în somn .. 86
13.9 Hiperlipidemia si terapia de modificare a profilului lipidic ... 87
13.10 Guta și artrita ... 88
13.11 Disfuncția erectilă ... 88
13.12 Depresia ... 88
13.13 Cancerul ... 89
13.14 Infecția ... 91
14. Condiții speciale ... 92
14.1 Sarcina ... 92
14.1.1 Sarcina în condiții de IC preexistentă ... 92
14.1.2 Insuficiența cardiacă ca prim diagnostic în sarcină ... 92
14.2 Cardiomiopatii ... 94
14.2.1 Epidemiologie și diagnostic ... 94
14.2.2 Tratament ... 95
14.3 Noncompactarea ventriculară stângă ... 99
14.4 Boala atrială ... 99
14.4.1 Definiție ... 99
14.4.2 Diagnostic ... 99
14.4.3 Management ... 99
14.5 Miocardita ... 99
14.5.1 Epidemiologie și diagnostic ... 99
14.5.2 Tratament ... 99
14.6 Amiloidoza ... 102
14.6.1 Epidemiologie și diagnostic ... 102
14.6.2 Terapia amiloidozei și insuficienței cardiace 103
14.7 Cardiomiopatia prin supraîncărcare cu fier ... 104
14.8 Boala cardiacă congenitală la adulți ... 104
15. Mesaje cheie ... 106
16. Lacune în dovezi ... 107
17. Mesajele ghidului „Ce să fac" și „ce să nu fac" în IC . 108
18. Indicatori de calitate ... 111
19. Date suplimentare ... 111
20. Informații despre autori ... 111
21. Apendix ... 113
22. Bibliografie ... 114

Lista recomandărilor

Teste de diagnostic recomandate la toți pacienții cu suspiciune de insuficiență cardiacă cronică ... 21
Recomandări pentru teste diagnostice specializate indicate unor pacienții selectați cu insuficiență cardiacă cronică pentru a detecta cauzele reversibile/tratabile ale insuficienței cardiace ... 22
Tratamente farmacologice indicate pacienților cu insuficiență cardiacă (clasa NYHA II-IV) cu fracție de ejecție redusă (LVEF ≤40%) ... 24
Alte tratamente farmacologice indicate unor pacienți selectați cu insuficiență cardiacă clasa II-IV NYHA cu fracție de ejecție redusă (LVEF ≤40%) ... 27
Recomandări pentru implantarea unui cardioverter-defibrilator la pacienții cu insuficiență cardiacă ... 30
Recomandări pentru terapia de resincronizare cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă ... 33
Tratamente farmacologice care trebuie luate în considerare la pacienții cu insuficiență cardiacă (clasa II-IV NYHA) cu fracție de ejecție ușor redusă ... 35
Recomandări pentru tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată ... 39
Recomandări pentru prevenția primară a insuficienței cardiace la pacienții cu factori de risc pentru dezvoltarea acesteia ... 40
Intervenții multidisciplinare recomandate pentru managementul insuficienței cardiace cronice ... 41
Recomandări pentru reabilitarea la efort la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică ... 44
Recomandări pentru telemonitorizare ... 46
Recomandări pentru tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă avansată ... 53
Recomandări pentru tratamentul inițial al insuficienței cardiace acute ... 67
Recomandări pentru utilizarea suportului circulator mecanic pe termen scurt la pacienții cu șoc cardiogen ... 68
Recomandări pentru supravegherea pre-externare și imediat după externare a pacienților internați pentru insuficiență cardiacă acută ... 69
Recomandări pentru tratamentul fibrilației atriale la pacienții cu insuficiență cardiacă ... 73
Recomandări pentru revascularizarea miocardică la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă ... 75
Recomandări pentru managementul bolii valvulare cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă ... 78
Recomandări pentru tratamentul diabetului zaharat la pacienții cu insuficiența cardiacă ... 82
Recomandări pentru managementul anemiei și a deficitului de fier la pacienții cu insuficiență cardiacă .. 84
Recomandări pentru managementul pacienților cu cancer și insuficiență cardiacă ... 91
Recomandări pentru tratamentul amiloidozei cardiace de tip transtiretin ... 104

Lista tabelelor

Tabelul 1. Clase de recomandări ... 10
Tabelul 2. Niveluri de evidență ... 10
Tabelul 3. Definiția insuficienței cardiace cu fracție de ejecție redusă, fracție de ejecție ușor redusă și fracție de ejecție păstrată ... 16
Tabelul 4. Clasificarea funcțională New York Heart Association pe baza severității simptomelor și a activității fizice ... 16

Tabelul 5. Cauzele insuficienței cardiace, modalități uzuale de prezentare și investigații specifice 19
Tabelul 6. Simptome și semne tipice insuficienței cardiace 20
Tabelul 7. Cauzele concentrațiilor crescute de peptide natriuretice 21
Tabelul 8. Dozele bazate pe dovezi ale medicamentelor modificatoare de boală stabilite în cadrul studiilor-cheie randomizate la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă 28
Tabelul 9. Dovezile obiective ale anomaliilor cardiace structurale, funcționale și serologice asociate cu prezența disfuncției diastolice a ventriculului stâng/umplerea crescută a ventriculului stâng 38
Tabelul 10. Factorii de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace și potențialele acțiuni corective 39
Tabelul 11. Caracteristicile și componentele importante ale unui program de management al insuficienței cardiace 41
Tabelul 12. Educația și autoîngrijirea pacientului 42
Tabelul 13. Criterii pentru definirea insuficienței cardiace avansate 46
Tabelul 14. Descrierea în Registrul Interagenții a profilului pacienților cu insuficiență cardiacă avansată care necesită suport circulator asistat mecanic 47
Tabelul 15. Termeni care descriu diferite indicații pentru suportul circulator mecanic 51
Tabelul 16. Pacienți potențial eligibili pentru implantarea unui dispozitiv de asistență ventriculară stângă 51
Tabelul 17. Transplantul cardiac: indicații și contraindicații 52
Tabelul 18. Pacienții cu insuficiență cardiacă la care trebuie luată în considerare îngrijirea de tip terminal (end-of-life) 53
Tabelul 19. Componentele cheie ale serviciului de îngrijire paliativă la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată .. 53
Tabelul 20. Teste diagnostice la pacienții cu insuficiență cardiacă acută 56
Tabelul 21. Prezentări clinice ale insuficienței cardiace acute 57
Tabelul 22. Agenți inotropi și/sau vasopresori utilizați pentru a trata insuficiența cardiacă acută 66
Tabelul 23. Medicamente anti-neoplazice care pot cauza insuficiență cardiacă 89
Tabelul 24. Infecții ale pacienților cu insuficiență cardiacă 91
Tabelul 25. Cauzele posibile și modificatorii de boală a celor mai frecvente cardiomiopatii 95
Tabelul 26. Evaluarea diagnostică inițială a pacienților cu suspiciune de cardiomiopatie 96
Tabelul 27. Cardiomiopatia dilatativă sau cardiomiopatia hipokinetică fără dilatare: aspecte specifice ale diagnosticului și tratamentului 96
Tabelul 28. Cardiomiopatia hipertrofică: aspecte specifice de diagnostic și tratament 97
Tabelul 29. Cardiomiopatia aritmogenă: aspecte specifice de diagnostic și tratament 98
Tabelul 30. Etiologii ce pot declanșa miocardită acută 100
Tabelul 31. Evaluarea diagnostică în cazul suspiciunii de miocardită acută 100
Tabelul 32. Biopsia endomiocardică la pacienții cu suspiciune de miocardită 101
Tabelul 33. Rezonanța magnetică cardiacă la pacienții cu suspiciune de miocardită 102
Tabelul 34. Tratamentul și monitorizarea miocarditei acute 102
Tabelul 35. „Semnalele de alarmă" pentru cele mai frecvente forme de amiloidoză cardiacă 103
Tabelul 36. Tratamentul bolilor cardiace congenitale la adulți și a insuficienței cardiace în centre specializate 104
Tabelul 37. Principalii indicatori de calitate ai Societății Europene de Cardiologie pentru evaluarea îngrijirii și a evoluției pacientului cu insuficiență cardiacă 112

Lista figurilor

Figura 1. Algoritmul de diagnostic al insuficienței cardiace 18
Figura 2. Algoritmul pentru stabilirea indicațiilor terapeutice de clasa I în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție redusă 24
Figura 3. Ilustrația centrală Rezumatul managementului fenotipic al insuficienței cardiace cu fracție de ejecție redusă 29
Figura 4. Algoritmul pentru tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă avansată 49
Figura 5. Triajul pacienților cu insuficiență cardiacă avansată și momentul adecvat al trimiterii către un centru specializat 50
Figura 6. Evaluarea diagnostică a insuficienței cardiace acute nou apărute 55
Figura 7. Managementul insuficienței cardiace acute decompensate 58
Figura 8. Managementul edemului pulmonar 59
Figura 9. Managementul insuficienței ventriculare drepte ... 60
Figura 10. Managementul șocului cardiogen 61
Figura 11. Etapele managementului pacienților cu insuficiență cardiacă acută 62
Figura 12. Managementul inițial al insuficienței cardiace acute 63
Figura 13. Terapia diuretică (furosemid) în insuficiența cardiacă acută 65
Figura 14. Managementul fibrilației atriale la pacienții cu insuficiență cardiacă 70
Figura 15. Algoritm pentru tratamentul medical al sindromului coronarian cronic la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă 74

Figura 16. Managementul pacienților cu stenoză aortică severă tip „debit scăzut - gradient scăzut" cu insuficiență cardiacă 76
Figura 17. Managementul insuficienței mitrale secundare la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție redusă..... 77
Figura 18. Managementul pacienților cu cancer și insuficiență cardiacă 90
Figura 19. Managementul pacienților cu insuficiență cardiacă înainte de și în cursul sarcinii 93
Figura 20. Managementul pacienților cu insuficiență cardiacă și miocardită acută 101
Figura 21. Diagnosticul și tratamentul amiloidozei cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă..... 105

Abrevieri și acronime

6MWT	testul de mers de 6-minute
99mTc-PYP	pirofosfat marcat cu tehnețiu
AATAC	Ablation vs. Amiodarone for Treatment of Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted ICD/CRTD (studiu)
CA	cardiomiopatie aritmogenă
ECA	enzima de conversie a angiotensinei
IECA	inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei
BCCA	boala cardiacă congenitală la adult
SCA	sindrom coronarian acut
ICAD	insuficiență cardiacă acută decompensată
FA	fibrilația atrială
AF-CHF	Atrial fibrillation - Congestive Heart Failure (studiu)
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (studiu)
AFFIRM-AHF	A Randomized, Double-blind Placebo-controlled Trial Comparing the Effect of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Hospitalizations and Mortality in Iron-deficient Subjects Admitted for Acute Heart Failure (studiu)
ICA	insuficiență cardiacă acută
AL	imunoglobulină cu lanț ușor
AL-CA	amiloidoza cardiacă cu imunoglobulină cu lanț ușor
AMICA	Atrial Fibrillation Management in Congestive Heart Failure With Ablation (trial)
ANCA	anticorp citoplasmatic antineutrofil
BRA	blocant al receptorilor de angiotensină
ARNI	inhibitori ai receptorilor angiotensinei și neprilizinei
ARVC	cardiomiopatie ventriculară dreaptă aritmogenă
ATTR	amiloidoza transtiretinică
AV	atrio-ventricular
b.i.d.	bis in die (de două ori pe zi)
BAG3	atanogen 3 asociat cu Bcl2
BiVAD	dispozitiv de asistare biventriculară
IMC	indicele de masă corporală
BNP	peptidul natriuretic de tip B
TA	tensiune arterială
b.p.m.	bătăi pe minut
BTB	Bridge to bridge (punte către punte)
BTC	Bridge to candidacy (punte către candidatură)
BTD	Bridge to decision (punte către decizie)
BTR	Bridge to recovery (punte către recuperare)
BTT	Bridge to transplantation (punte către transplant)
AC	amiloidoză cardiacă (sau cardiomiopatie cu amiloid)
CABANA	Catheter ABlation vs. ANti-arrhythmic drug therapy for Atrial fibrillation (studiu)
CABG	bypass coronarian
CAD	boala arterelor coronare
CANVAS-R	CANagliflozin cardioVascular Assessment Study – Renal (studiu)
CARE-HF	CArdiac REsynchronization in Heart Failure (studiu)
CASTLE-AF	Catheter Ablation versus Standard conventional Treatment in patients with LEft ventricular and Atrial Fibrillation (studiu)
BCC	blocant al canalelor de calciu
SCC	sindrom coronarian cronic
CHA_2DS_2-VASc	Insuficiență cardiacă congestivă sau disfuncție ventriculară stângă, Hipertensiune arterială, Vârsta ≥75 (dublată), Diabet, Accident vascular cerebral (dublat) - Boală vasculară, Vârsta 65-74, categoria de sex (feminin) (scor)
CHAMPIT	sindrom coronarian acut / urgență hipertensivă / aritmie / cauză mecanică acută / embolie pulmonară / infecții / tamponadă cardiacă
CHARM	Candesartan in Heart Failure - Assessment of moRtality and Morbidity (studiu)
ICC	insuficiență cardiacă cronică
CI	interval de încredere
BRC	boală renală cronică
CMP	cardiomiopatie
RMC	rezonanța magnetică cardiacă
CMV	citomegalovirus
COAPT	Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for HF patients with functional mitral regurgitation (trial)
COC	Consiliul de Cardio-Oncologie (parte a Societății Europene de Cardiologie)
COMMANDER-HF	A Study to Assess the Effectiveness and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Death, Myocardial Infarction or Stroke in Participants With Heart Failure and Coronary Artery Disease Following an Episode of Decompensated Heart Failure (studiu)
COMPASS	Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease (studiu)
COPD	bronhopneumopatie obstructivă cronică
CORONA	COntrolled ROsuvastatin multiNAtional (studiu)
COVID-19	boala coronavirus 2019
CR	eliberare controlată
CREDENCE	Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (studiu)
CRT	terapie de resincronizare cardiacă
CRT-D	terapie de resincronizare cardiacă cu defibrilator
CRT-P	terapie de resincronizare cardiacă cu pacemaker

CSA	apnee de somn de tip central
CT	tomografie computerizată
CTCA	tomografia computerizată coronariană
CV	cardiovascular
DAPA-HF	Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (studiu)
CMD	cardiomiopatie dilatativă
DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events (Thrombolysis in Myocardial Infarction) (studiu)
DIAMOND	Patiromer for the Management of Hyperkalemia in Subjects Receiving RAASi Medications for the Treatment of Heart Failure (studiu)
DIG	Digitalis Investigation Group (studiu)
ADN	acid dezoxiribonucleic
DOAC	anticoagulant oral cu acțiune directă
DPD	acid 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxilic
DPP-4	dipeptidil peptidase-4
DSC2	desmocolina 2
DSG2	desmogleina 2
DSP	desmoplakin
TD	terapia de destinație
E/e' (raportul)	viteza precoce de umplere prin Doppler transmitral/viteza precoce de relaxare prin Doppler tisular
EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging (parte a Societății Europene de Cardiologie)
EAST-AFNET 4	Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial 4 (studiu)
ECG	electrocardiograma
EchoCRT	Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy (studiu)
ECLS	suport vital extracorporeal
ECMO	oxigenare extracorporeală cu membrană
FE	fracție de ejecție
eGFR	rata de filtrare glomerulară estimată
EHRA	European Heart Rhythm Association
EMA	European Medicines Agency
BEM	biopsie endomiocardică
EMPA-REG OUTCOME	Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (trial) EMPEROR-Reduced EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction (trial)
EROA	Effective regurgitant orifice area
ESC	Societatea Europeană de Cardiologie
EU	Uniunea Europeană
EuroSCORE II	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II (scor)
FDA	Food and Drug Administration
FDG	fluorodezoxiglucoză
FiO_2	fracția de oxigen inspirat
FLN	filamina
FLNC	filamina C
GGT	gama-glutamil transferaza
GISSI-HF	Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico - Heart Failure (studiu)
GLP-1	peptidul asemănător glucagonului-1
GUIDE-HF	Hemodynamic-GUIDEd Management of Heart Failure (studiu)
h	oră/ore
H2FPEF	Obezitate (IMC >30 kg/m^2), Hipertensiune (utilizarea a ≥2 medicamente antihipertensive), Fibrilație atrială (paroxistică sau persistentă), hipertensiune Pulmonară (presiunea sistolică în artera pulmonară estimată prin ecocardiografie Doppler >35 mmHg), Vârstnic (>60 ani), presiunea de umplere (ecocardiografie Doppler E/e' >9) (scor)
HbA1c	hemoglobina glicată
CMH	cardiomiopatie hipertrofică
HEART	Heart Failure Revascularisation Trial (studiu)
HER2	receptorul 2 al factorului de creștere epidermică uman
IC	insuficiență cardiacă
HFA	Heart Failure Association
HFA-PEFF	algoritmul de diagnostic al HFA al ESC, P evaluare inițială (Pasul 1: Evaluare pretestare), E - Evaluare diagnostică (Pasul 2: scorul ecocardiografic și al peptidelor natriuretice), F1 Evaluare avansată (Pasul 3: Testare funcțională în caz de incertitudine), F2 Evaluare etiologică (Pasul 4: Etiologia finală)
PM-IC	Program de management al insuficienței cardiace
IC-FEUR	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție ușor redusă
IC-FEP	Insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejecție păstrată
IC-FER	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă
HHV	virusul herpesului uman
HIV	virusul imunodeficienței umane
HLA-DR	antigen leucocitar uman izotip DR
HMDP	hidroxil-metilen-difosfonat
HR	Hazard ratio
TC	transplant cardiac
HTM	telemonitorizare la domiciliu
i.v.	intravenos
IABP	balon intraaortic de contrapulsație
ICCU	unitate de terapie intensivă coronarieni
ICD	cardioverter-defibrilator implantabil
ICU	unitate de terapie intensivă
BCI	boală cardiacă ischemică
INR	International normalized ratio
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
INTrEPID	Investigation of Nontransplant-Eligible Patients Who Are Inotrope Dependent (studiu)
CMSF	cardiomiopatie prin supraîncărcare cu fier
IPD	Datele Individuale ale Pacientului
I-PRESERVE	Irbesartan in Patients with Heart Failure and PRESERVEd Ejection Fraction (studiu)
KCNH2	membru 2 din subfamilia H de canale de potasiu voltaj-dependente
KCNQ1	membru 1 din subfamilia Q de canale de potasiu voltaj-dependente
AS	atriul stâng
LAE	dilatarea atriului stâng
BRS	bloc de ram stâng

LDB3	legarea domeniului LIM 3
LFT	testul funcției hepatice
LGE	amplificare tardivă cu gadoliniu
LMNA	lamina A/C
HGMM	heparine cu greutate moleculară mică
LUS	ultrasonografie pulmonară
VS	ventricul stâng
LVAD	dispozitiv de asistare ventriculară stângă
LVEDP	presiunea tele-diastolică din ventricul stâng
FEVS	fracția de ejecție a ventriculului stâng
LVESD	diametrul tele-sistolic al ventriculului stâng
LVH	hipertrofia ventriculară stângă
LVNC	necompactare aventriculară stângă
LVOT	tractul de ejecție al ventriculului stâng
LVOTO	obstrucția tractului de ejecție a ventriculului stâng
MADIT-CRT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (studiu)
MADIT-II	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (studiu)
MADIT-RIT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial - Reduce Inappropriate Therapy (studiu)
MAGGIC	Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure
SCM	suport circulator mecanic
MEK	Protein kinaza activată de mitogen
IM	infarct miocardic
MITRA-FR	Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary Mitral Regurgitation (studiu)
MMR	reparația nepotrivirii (mismatch)
RM	insuficiență mitrală
ARM	antagonist al receptorilor mineralocorticoizi
IRM	imagistica prin rezonanță magnetică
mRNA	acid ribonucleic mesager
MR-proANP	regiunea de mijloc a pro-peptidului natriuretic atrial
TM	terapie medicamentoasă
VM	valva mitrală
mOMS	modified World Health Organization
MYPC	proteina C care leagă miozina
NICM	cardiomiopatie non-ischemică
NKX2-5	NK2 legat de factorul de transcripție, locus 5
PN	peptide natriuretice
NSAID	medicament antiinflamator nesteroidian
TVNS	tahicardie ventriculară nesusținută
NT-proBNP	peptid natriuretic de tip pro-B azot terminal
NYHA	New York Heart Association
o.d.	omne in die (o dată pe zi)
TMO	terapie medicamentoasă optimă
ASO	apnee de somn obstructivă
AP	artera pulmonară
PaO_2	presiunea parțială a oxigenului
PARADIGM-HF	Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure (studiu)
pCO_2	presiunea parțială a dioxidului de carbon
PCI	intervenție coronariană percutanată
PCR	reacția în lanț a polimerazei
PCWP	presiune capilară pulmonară
PEP-CHF	Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure (studiu)
PET	tomografie cu emisie de pozitroni
PKP2	placofilin 2
PLN	fosfolamban
PPCM	cardiomiopatie peripartum
PREVEND	Prevention of REnal and Vascular ENd-stage Disease (studiu)
VP	vena pulmonară
PVC	contracție ventriculară prematură
PVI	izolarea venei pulmonare
pVO_2	consumul maxim de oxigen la efort
IQ	indicator de calitate
QOL	calitatea vieții
QRS	unde Q, R și S pe ECG
SRAA	sistemul renină-angiotensină-aldosteron
RACE II	Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation: a Comparison between Lenient versus Strict Rate Control II (studiu)
RAFT	Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (studiu)
iSRA	inhibitorul sistemului renină-angiotensină
RATE-AF	Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (studiu)
RBM20	acidul ribonucleic legat de motivul 20
RCT	studiu controlat randomizat
REMATCH	Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (studiu)
REVERSE	REsynchronization reVErses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (trial) REVIVED REVascularization for Ischaemic VEntricular Dysfunction (studiu)
ARN	acid ribonucleic
TSR	terapia de substituție renală
VD	ventricul drept
RVAD	dispozitiv de asistență pentru ventricul drept
RVEDP	presiunea tele-diastolică a ventriculului drept
SARS-CoV-2	sindromul respirator acut sever coronavirus 2
SAVR	înlocuirea chirurgicală a valvei aortice
TAS	tensiunea arterială sistolică
SCORED	Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk (trial)
SCN5a	subunitatea 5 alfa a canalului de sodiu
SENIORS	Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalizations in Seniors with Heart Failure (studiul)
SERVE-HF	Treatment of Sleep-Disordered Breathing with Predominant Central Sleep Apnea by Adaptive Servo Ventilation in Patients with Heart Failure (studiul)
SGLT2	co-transportatorul sodiu-glucoză 2
S-ICD	cardioverter-defibrilator implantabil subcutanat
RMS	regurgitare mitrală secundară
SPECT	tomografie computerizată cu emisie de foton unic
SpO_2	saturația transcutanată de oxigen
RS	ritm sinusal

STEMI	infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST
STICH	Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (trial)
STICHES	Extended follow-up of patients from the STICH trial
STS-PROM	Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality
SZC	ciclosilicat de sodiu zirconiu
DZ2	diabet zaharat tip 2
TAVI	implantare transcateter al valvei aortice
TFT	testul funcției tiroidiene
t.i.d.	ter in die (de trei ori pe zi)
TKI	inhibitor de tirozin kinaza
TMEM43	proteina transmembranară 43
TNNT	troponina-T
RT	regurgitare tricuspidiană
TRPM4	membru 4 al subfamiliei M al canalului cationic al potențialului receptor tranzitoriu
TSAT	saturația transferinei
TSH	hormonul de stimulare a tiroidei
TTN	titina
TTR	transtiretina
UK	Marea Britanie
SUA	Statele Unite ale Americii
VAD	Ventricular assist device Val-HeFT Valsartan Heart Failure Trial (studiu)
VEGF	factorul de creștere al endoteliului vascular
VERTIS-CV	Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease (studiu)
VEST	Vest Prevention of Early Sudden Death Trial (studiu)
AVK	antagonist al vitaminei K
VO_2	consumul de oxigen
VPB	bătaie ventriculară prematură
vs	versus
VV	intervalul de întârziere interventriculară
WARCEF	Warfarin and Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction (studiu)
wtTTR-CA	amiloidoza cardiacă transtiretină de tip sălbatic
XL	eliberare extinsă

1. Preambul

Ghidurile sintetizează și evaluează dovezile disponibile cu scopul de a ajuta profesioniștii din domeniul sănătății să propună cele mai bune strategii individuale de management pentru un pacient cu o anumită afecțiune. Ghidurile și recomandările lor ar trebui să faciliteze luarea deciziilor de către profesioniștii din domeniul sănătății în practica lor zilnică. Cu toate acestea, deciziile finale referitoare la un anumit pacient trebuie luate de către profesioniștii responsabili din domeniul sănătății în consultare cu pacientul și cu cei ce îl îngrijesc, după caz.

Un număr mare de ghiduri au fost emise în ultimii ani de către Societatea Europeană de Cardiologie (ESC), precum și de către alte societăți și organizații de profil. Datorită impactului lor asupra practicii clinice, au fost stabilite criterii de calitate pentru elaborarea ghidurilor pentru ca toate deciziile să fie transparente pentru utilizatorul acestora. Recomandările pentru formularea și emiterea Ghidurilor ESC pot fi găsite pe site-ul ESC (https://www.escardio.org/Guidelines). Ghidurile ESC reprezintă poziția oficială a ESC pe o anumită temă și sunt actualizate în mod regulat. Pe lângă publicarea ghidurilor de practică clinică, ESC desfășoară programul de cercetare EURObservational Research Programme of international registries of cardiovascular (CV) diseases and interventions care este esențial pentru evaluarea intervențiilor/proceselor diagnostice/terapeutice, utilizarea resurselor și aderarea la ghiduri. Aceste registre urmăresc să ofere o mai bună înțelegere a practicii medicale din Europa și din întreaga lume, pe baza datelor de înaltă calitate colectate în cursul practicii clinice de rutină.

În plus, ESC a dezvoltat și încorporat în acest document un set de indicatori de calitate (QI), care sunt instrumente de evaluare a nivelului de implementare a ghidurilor care pot fi utilizați de către ESC, spitale, furnizori de servicii medicale și profesioniștii din domeniul medical pentru a cuantifica activitatea clinică și pot fi utilizați și în cadrul programelor educaționale, alături de mesajele cheie cuprinse în aceste Ghiduri, cu scopul de a îmbunătăți calitatea îngrijirii și evoluția clinică a acestor pacienți.

Membrii acestui grup operativ au fost selectați de către ESC, incluzând reprezentanți din grupurile sale relevante de subspecialități, pentru a cuprinde profesioniștii implicați în îngrijirea medicală a pacienților cu această patologie. Experții în domeniu astfel selectați au efectuat o trecere cuprinzătoare în revistă a dovezilor publicate referitoare la gestionarea unei anumite afecțiuni, conform politicii Comitetului ESC pentru Ghidurile de Practică Clinică (CPG). S-a realizat o evaluare critică a procedurilor diagnostice și terapeutice efectuate, inclusiv o evaluare a raportului risc/beneficiu. Nivelul dovezilor și puterea recomandării anumitor opțiuni de management medical au fost analizate și clasificate în funcție de scale predefinite, după cum se va arăta mai jos.

Experții comisiilor de redactare și revizuire au completat formularele de declarație de interese pentru toate relațiile care ar putea fi percepute ca surse reale sau potențiale de conflicte de interese. Declarațiile de interese ale acestora au fost revizuite în conformitate cu regulile ESC privind declarația de interese și pot fi găsite pe site-ul web al ESC (http://www.escardio.org/

guidelines), fiind compilate într-un raport și publicate într-un document suplimentar simultan cu ghidurile.

Acest proces asigură transparența și previne potențialele părtiniri în procesele de elaborare și revizuire. Orice modificări ale declarațiilor de interese care au apărut în perioada de redactare au fost notificate de către ESC și au fost actualizate în baza de date online. Grupul operativ a primit întregul sprijin financiar de la ESC fără nicio implicare din partea industriei Farma. CPG al ESC a supravegheat și coordonat pregătirea noilor ghiduri. Comitetul este, de asemenea, responsabil pentru procesul de aprobare a acestor ghiduri. Ghidurile ESC sunt supuse unei revizuiri ample de către CPG și de către experții externi. După revizuirile corespunzătoare, ghidurile sunt aprobate de către toți experții implicați în grupul operativ. Documentul finalizat este aprobat de CPG pentru publicare în European Heart Journal. Ghidurile au fost elaborate după o analiză atentă a cunoștințelor științifice și medicale și a dovezilor disponibile la momentul redactării lor.

Sarcina elaborării Ghidurilor de practică clinică ale ESC include, de asemenea, crearea de instrumente educaționale și programe de implementare pentru recomandări, inclusiv versiuni condensate de ghid de buzunar, diapozitive cu rezumate, fișe cu rezumate pentru nespecialiști și o versiune electronică pentru aplicații digitale (smartphone-uri etc.).

Aceste versiuni sunt prescurtate și, prin urmare, pentru informații mai detaliate, utilizatorul trebuie să acceseze întotdeauna versiunea de text integral a ghidurilor, care este disponibilă gratuit pe site-ul web ESC și este găzduită pe site-ul European Heart Journal. Societățile Naționale de Cardiologie ale ESC sunt încurajate să aprobe, să adopte, să traducă și să implementeze toate Ghidurile ESC. Sunt necesare programe de implementare deoarece s-a demonstrat că evoluția acestei patologii poate fi influențată favorabil prin aplicarea minuțioasă a recomandărilor clinice. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să ia în totalitate în considerare Ghidurile ESC atunci când își exercită raționamentul clinic, precum și în determinarea și implementarea strategiilor medicale preventive, diagnostice sau terapeutice. Cu toate acestea, aceste ghiduri ESC nu anulează în niciun fel responsabilitatea individuală a profesioniștilor din domeniul sănătății de a lua decizii adecvate și precise, ținând cont de starea de sănătate a fiecărui pacient și în acord cu dorința acelui pacient sau a celui care îl are în îngrijire, atunci când această abordare este adecvată și/sau necesară. De asemenea, este responsabilitatea profesioniștilor din domeniul sănătății să verifice regulile și reglementările aplicabile în fiecare țară referitoare la regimul medicamentelor și al dispozitivelor medicale la momentul prescrierii acestora.

2. Introducere

Scopul acestui ghid ESC este de a ajuta profesioniștii din domeniul sănătății să abordeze persoanele cu insuficiență cardiacă (IC) conform celor mai bune dovezi disponibile. Din fericire, acum avem la dispoziție o mulțime de studii clinice care ne ajută să selectăm cea mai bună abordare pentru a îmbunătăți evoluția pacienților cu IC; în numeroase cazuri, această patologie este acum atât prevenibilă cât și tratabilă. Acest ghid oferă recomandări practice, bazate pe dovezi.

Tabelul 1. Clase de recomandări

Clasele de recomandare	Definiție	Sugestii pentru utilizare
Clasa I	Dovezi sau/și acord general cu privire la faptul că un anumit tratament sau procedură sunt benefice, utile, eficiente.	Este recomandată/ este indicată
Clasa II	Dovezi contradictorii sau/și divergență de opinii asupra utilității/eficienței unui anumit tratament sau proceduri.	
Clasa IIa	Ponderea dovezii/opiniei este mai degrabă în favoarea utilității/eficienței.	Ar putea fi luată în considerare
Clasa IIb	Utilitatea/eficiența este mai puțin susținută de dovezi/opinii.	Poate fi luată în considerare
Clasa III	Dovezi sau acord general că un anume tratament sau procedură nu este utilă/eficientă și în anumite cazuri poate fi chiar dăunătoare.	Nu este recomandată

Tabelul 2. Niveluri de evidență

Nivel de evidență A	Date derivate din multiple trialuri clinice randomizate sau meta-analize.
Nivel de evidență B	Date derivate dintr-un singur trial clinic randomizat sau din studii largi non-randomizate.
Nivel de evidență C	Consens de opinii ale experților sau/și studii mici, studii retrospective, registre.

Am revizuit formatul anterior al Ghidului ESC din 2016,[1] pentru a face ca fiecare fenotip al IC să fie individualizat în ceea ce privește diagnosticul și abordarea sa terapeutică. Recomandările terapeutice menționează efectul tratamentului respectiv în funcție de clasă și de nivelul de evidență iar acestea sunt grupate în tabele. Pentru IC cu fracție de ejecție redusă (IC-FER), recomandările din tabel se concentrează pe efectele lor asupra mortalității și morbidității. Acolo unde există beneficii simptomatice, acestea sunt evidențiate în text și/sau în anexele web. În anexele web sunt disponibile rezumate detaliate ale studiilor care stau la baza acestor recomandări. Pentru indicațiile diagnostice, am sugerat investigații pe care ar trebui să le efectueze toți pacienții cu IC și investigații care pot fi destinate doar unor circumstanțe specifice. Întrucât testele de diagnostic au fost rareori supuse unor studii randomizate controlate (RCT), majoritatea dovezilor sunt considerate a fi de nivel C. Cu toate acestea, asta nu înseamnă că nu a fost efectuată o evaluare adecvată și riguroasă a testelor de diagnostic.

În acest ghid am decis să ne concentrăm pe diagnosticul și tratamentul IC și nu pe prevenirea acesteia. Managementul riscului CV și al multor afecțiuni CV [în special hipertensiunea arterială sistemică, diabetul zaharat, boala coronariană, infarctul miocardic (IM), fibrilația atrială (FA) și disfuncția sistolică ventriculară stângă asimptomatică] va reduce riscul dezvoltării IC, așa cum se arată în numeroase alte ghiduri ale ESC precum și în secțiunea 9.1 a ghidului actual.[2-7]

Acest ghid este rezultatul colaborării dintre grupul de lucru (incluzând și doi reprezentanți ai pacienților), revizori și Comitetul CPG al ESC. Ca atare, acesta reprezintă o opinie consensuală/majoritară a experților consultați.

2.1 Ce este nou

Pe lângă recomandările enumerate mai jos, următorul tabel prezintă câteva concepte noi în comparație cu versiunea din 2016.

Concepte noi

O înlocuire a termenului „insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție intermediară" cu cel de „insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție ușor redusă" (IC-FEUR).
Un nou algoritm simplificat de tratament pentru IC-FER.
Adăugarea unui algoritm de tratament pentru IC-FER în funcție de fenotipuri.
Modificarea clasificării IC acute.
Tratamente actualizate pentru majoritatea comorbidităților non-cardiovasculare ale IC inclusiv diabet zaharat, hiperkaliemie, deficit de fier și cancer.
Actualizări referitoare la cardiomiopatii, inclusiv rolul testelor genetice și al noilor tratamente.
Adăugarea unor indicatori-cheie ai calității.

IC = insuficiență cardiacă.

Noi recomandări

Recomandări	Clasa
Recomandări pentru diagnosticul IC	
Cateterismul inimii drepte trebuie luat în considerare la pacienți la care se consideră că IC se datorează pericarditei constrictive, cardiomiopatiei restrictive, bolilor cardiace congenitale și stărilor de debit crescut.	IIa
Cateterismul inimii drepte poate fi luat în considerare la pacienții selectați cu IC-FEP pentru a confirma diagnosticul.	IIb
Recomandări pentru tratamentul IC cronice	
IC-FER	
Dapagliflozinul sau empagliflozinul sunt recomandate în cazul pacienților cu IC-FER pentru a reduce riscul de spitalizare și de deces.	I
Vericiguatul poate fi luat în considerare la pacienții din clasa NYHA II-IV care au prezentat o agravare a IC în pofida tratamentului cu un IECA (sau ARNI), un beta-blocant și un ARM pentru a reduce riscul de mortalitate de cauză CV sau de spitalizare.	IIb
IC-FEUR	
Un IECA poate fi luat în considerare în cazul pacienților cu IC-FEUR pentru a reduce riscul de spitalizare din cauza IC și de deces.	IIb
Un BRA poate fi luat în considerare în cazul pacienților cu IC-FEUR pentru a reduce riscul de spitalizare din cauza IC și de deces.	IIb
Un beta-blocant poate fi luat în considerare în cazul pacienților cu IC-FEUR pentru a reduce riscul de spitalizare din cauza IC și de deces.	IIb
Un ARM poate fi luat în considerare în cazul pacienților cu IC-FEUR pentru a reduce riscul de spitalizare din cauza IC și de deces.	IIb
Sacubitril/valsartan poate fi luat în considerare în cazul pacienților cu IC-FEUR pentru a reduce riscul de spitalizare din cauza IC și de deces.	IIb
IC-FEP	
Screening-ul și tratamentul etiologiilor și comorbidităților CV și non-CV sunt recomandate la pacienții cu IC-FEP (a se vedea secțiunile referitoare la acest subiect ale acestui document).	I

Prevenție și monitorizare	
Strategiile de auto-management sunt recomandate pentru a reduce riscul de spitalizare din cauza IC și de deces.	I
Programele medicale la domiciliu și/sau la clinică îmbunătățesc rezultate și sunt recomandate pentru a reduce riscul de spitalizare din cauza IC și de deces.	I
Vaccinările antigripală și antipneumococică trebuie luate în considerare pentru a preveni spitalizările pentru IC.	IIa
Un program supravegheat de reabilitare cardiacă, bazat pe exerciții fizice, ar trebui luat în considerare în cazul pacienților cu boală mai severă, fragilitate sau cu comorbidități.	IIa
Monitorizarea tensională neinvazivă poate fi luată în considerare în cazul pacienților cu IC pentru a reduce riscul de spitalizări recurente de cauză CV sau a IC și a riscului de deces.	IIb
Recomandări pentru managementul pacienților cu IC avansată	
Pacienții luați în considerare pentru SCM pe termen lung trebuie să aibă o bună complianță, o înțelegere adecvată a modului de manipulare a dispozitivului și suport psihosocial.	I
Transplantul cardiac este recomandat pacienților cu IC avansată, refractară la terapia medicală/cu dispozitiv și care nu prezintă contraindicații absolute.	I
Poate fi luată în considerare administrarea continuă a medicației inotrope și/sau vasopresoare la pacienții cu debit cardiac scăzut și cu dovezi de hipoperfuzie de organ ca punte către SCM sau transplant cardiac.	IIb
Recomandări pentru managementul pacienților după spitalizarea pentru IC	
Se recomandă ca pacienții internați pentru IC să fie evaluați cu atenție pentru a exclude înainte de externare semnele de persistență a congestiei și pentru a li se optimiza tratamentul oral.	I
Se recomandă ca tratament medical oral bazat pe dovezi să fie administrat înainte de externare.	I
Se recomandă o vizită de urmărire precoce la 1-2 săptămâni după externare pentru a evalua semnele de congestie, toleranța la medicamente și pentru a inița și/sau a crește dozele terapiei bazate pe dovezi.	I
Recomandări pentru managementul pacienților cu IC și fibrilație atrială	
Tratamentul pe termen lung cu un anticoagulant oral ar trebui să fie luat în considerare pentru prevenția accidentului vascular cerebral în cazul pacienților cu FA cu un scor CHA2DS2-VASc de 1 la bărbați sau 2 la femei.	IIa
Recomandări pentru managementul pacienților cu IC și SCC	
CABG trebuie să fie considerată a fi strategia de revascularizare de primă alegere în cazul pacienților eligibili pentru intervenția chirurgicală, mai ales dacă aceștia prezintă diabet zaharat precum și în cazul pacienților cu boală multivasculară.	IIa
Trebuie evitată efectuarea CABG, dacă este posibil, în cazul candidaților la LVAD care necesită revascularizare coronariană.	IIa
Revascularizarea coronariană poate fi luată în considerație pentru a îmbunătăți evoluția pacienților cu IC-FER, SCC și anatomie coronariană adecvată pentru revascularizare, după o evaluare atentă a raportului individual risc/beneficiu, inclusiv a anatomiei coronariene (de exemplu, stenoză proximală >90% a vaselor coronare mari, stenoza trunchiului principal sau a porțiunii proximale a ADA), a comorbidităților, a speranței de viață și a perspectivelor pacientului.	IIb
Efectuarea PCI poate fi considerată a fi o alternativă la CABG, pe baza evaluării efectuată de către *Heart Team*, luând în considerare anatomia coronariană, comorbiditățile și riscul chirurgical.	IIb
Recomandări pentru managementul pacienților cu IC și patologie valvulară	
Intervenția la nivelul valvei aortice, TAVI sau SAVR este recomandată la pacienții cu IC și stenoză aortică severă cu gradient înalt pentru a reduce mortalitatea și a îmbunătăți simptomatologia.	I
Este recomandat ca opțiunea pentru TAVI sau SAVR să fie decisă de către *Heart Team*, în cazul fiecărui pacient în parte, în funcție de preferințele și caracteristicile acestuia, inclusiv de vârstă, risc chirurgical, aspectele clinice, anatomice și procedurale, cu o cântărire a riscurilor și a beneficiilor fiecăreia dintre aceste abordări.	I
Repararea percutanată *edge-to-edge* a valvei mitrale trebuie luată în considerare la pacienții selectați cu atenție care prezintă o insuficiență mitrală secundară, care nu sunt eligibili pentru intervenția chirurgicală și care nu au nevoie de revascularizare coronariană, care sunt simptomatici în pofida TMO și care îndeplinesc criteriile pentru obținerea unei reduceri a spitalizărilor pentru IC.	IIa
Repararea percutanată *edge-to-edge* a valvei mitrale poate fi luată în considerare pentru ameliorarea simptomatologiei în cazul pacienților cu insuficiență mitrală secundară selectați cu atenție, care nu sunt eligibili pentru intervenție chirurgicală, care nu au nevoie de revascularizare coronariană, care sunt intens simptomatici în pofida TMO și care nu îndeplinesc criteriile pentru reducerea spitalizărilor pentru IC.	IIb
Recomandări pentru managementul pacienților cu IC și diabet	
Inhibitorii SGLT2 (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) sunt recomandați la pacienții cu DZ2 cu risc de evenimente CV, pentru a reduce spitalizările pentru IC, evenimentele CV majore, disfuncția renală în stadiu terminal și decesul de cauză CV.	I
Inhibitorii SGLT2 (dapagliflozin, empagliflozin și sotagliflozin) sunt recomandați la pacienții cu DZ2 și IC-FER pentru a reduce spitalizările pentru IC și decesul de cauză CV.	I
Inhibitorul DPP-4 saxagliptin nu este recomandat la pacienții cu IC.	III

Recomandări pentru managementul pacienților cu IC și deficit de fier	
Se recomandă ca toți pacienții cu IC să fie supuși periodic unui screening pentru evidențierea prezenței anemiei și a deficitului de fier printr-o hemoleucogramă completă, determinarea concentrației serice de fier și a TSAT.	I
Trebuie luată în considerare o suplimentare intravenoasă de fier prin carboximaltoza ferică la pacienții cu IC simptomatică recent internați, cu FEVS ≤50% și deficit de fier, definit prin feritină serică <100 ng/mL sau feritină serică 100-299 ng/mL cu TSAT <20%, pentru a reduce riscul de spitalizare din cauza IC.	IIa
Tratamentul anemiei în IC cu agenți de stimulare a eritropoietinei nu este recomandat în absența altor indicații pentru administrarea aceastei terapii.	III
Recomandări pentru managementul pacienților cu IC și cancer	
Se recomandă ca pacienții cu cancer cu un risc crescut de cardiotoxicitate, definit prin antecedente sau factori de risc de boală CV, cardiotoxicitate anterioară sau expunere la agenți cardiotoxici, să fie evaluați CV înainte de inițierea terapiei antineoplazice programate, de preferință de către un cardiolog cu experiență/cu interes în cardio-oncologie.	I
Tratamentul cu IECA și cu un beta-blocant (de preferință carvedilol) trebuie luat în considerare la pacienții cu cancer care dezvoltă în timpul chimioterapiei cu antracicline o disfuncție sistolică de VS, definită ca o scădere cu 10% sau mai mult a FEVS la o valoare sub 50%.	IIa
O evaluare inițială a riscului CV ar trebui luată în considerare la toți pacienții cu cancer programați să primească un tratament oncologic cu potențial de a genera IC.	IIa
Recomandări pentru tratamentul pacienților cu IC și amiloidoză	
Tafamidis este recomandat pacienților cu teste genetice pentru hTTR-CA și simptomatologie de clasa NYHA I sau II pentru a reduce simptomele, spitalizarea și mortalitatea de cauză CV.	I
Tafamidis este recomandat la pacienții cu wtTTR-CA și simptomatologie de clasa NYHA I sau II pentru a reduce simptomele, spitalizarea și mortalitatea de cauză CV.	I

IECA = inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; BRA = blocant al receptorilor de angiotensină; ARNI = inhibitor a receptorilor angiotensinei și neprilizinei; CABG = coronary artery bypass graft; SCC = sindromul coronarian cronic; CHA_2DS_2-VASc = Insuficiență cardiacă congestivă sau disfuncție ventriculară stângă, Hipertensiune arterială, Vârsta ≥75 (dublată), Diabet zaharat, Accident vascular cerebral (dublat) - Boală vasculară, Vârsta 65-74, categoria de sex (feminin) (scor); CMP = cardiomiopatie; CV = cardiovascular; DPP-4 = dipeptidil peptidaza-4; IC = insuficiența cardiacă; IC-FEUR = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție ușor redusă; IC-FEP = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată; IC-FER = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă; HTM = telemonitorizare la domiciliu; hTTR = transtiretina ereditară; ADA = artera descendentă anterioară; VS = ventriculul stâng; LVAD = dispozitiv de asistare ventriculară; FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; SCM = suport circulator mecanic; ARM = antagonist al receptorului de mineralocorticoid; NYHA = New York Heart Association; TMO = terapie medicală optimă; PCI = intervenție coronariană percutană; SAVR = înlocuirea chirurgicală a valvei aortice; SGLT2 = co-transportatorul sodiu-glucoză 2; DZ2 = diabet zaharat tip 2; TAVI = implantarea transcateter a valvei aortice; TSAT = coeficientul de saturație a transferinei; wtTTR-CA = amiloidoza cardiacă transtiretină de tip sălbatic.

Modificări ale recomandărilor

2021	Clasa	2016	Class
Recomandări pentru diagnosticul IC			
Angiografia coronariană invazivă poate fi luată în considerare la pacienții cu IC-FER cu o probabilitate intermediară până la mare pre-test de CAD și prezența ischemiei la testele de stres neinvazive.	IIb	Angiografia coronariană invazivă ar trebui luată în considerare la pacienții cu IC și probabilitate intermediară până la mare pre-test de CAD și prezența ischemiei la testele de stres non-invazive (care sunt considerate adecvate pentru potențiala revascularizare coronariană) pentru a stabili diagnosticul de CAD și severitatea acesteia.	IIa
CTCA ar trebui luat în considerare la pacienții cu o probabilitate pre-test scăzută până la intermediară de CAD sau la cei cu teste de stres non-invazive echivoce cu scopul de a exclude stenoza arterei coronare.	IIa	CT cardiacă invazivă ar trebui luată în considerare la pacienții cu IC și probabilitate intermediară până la mare pre-test de CAD și prezența ischemiei la testele de stres non-invazive (care sunt considerate potrivite pentru potențiala revascularizare coronariană) pentru a stabili diagnosticul de CAD și severitatea acesteia.	IIb
Cateterismul inimii drepte poate fi luat în considerare la pacienții cu hipertensiune pulmonară probabilă, evaluată prin eco pentru a confirma diagnosticul și a evalua reversibilitatea acesteia înainte de a se tenta corectarea bolii valvulare/structurale cardiace.	IIb	Cateterismul inimii drepte cu un cateter de arteră pulmonară trebuie luat în considerare la pacienții cu hipertensiune pulmonară probabilă evaluată prin ecocardiografie pentru a confirma prezența hipertensiunii pulmonare și a reversibilității acesteia înainte de de a se tenta corectarea bolii valvulare/structurale cardiace.	IIa
Recomandări pentru terapia cu dispozitive în IC-FER			

Ar trebui luat în considerare un ICD pentru a reduce riscul de moarte subită și de mortalitate de orice cauză la pacienții cu IC simptomatică (clasa NYHA II-III), de etiologie non-ischemică și cu o FEVS ≤35%, în pofida a □3 luni de TMO, cu condiția ca speranța lor de supraviețuire să fie substanțial mai mare decât 1 an, cu o stare funcțională bună.	**IIa**	Prevenție primară Se recomandă un ICD pentru a reduce riscul de moarte subită și de mortalitate de orice cauză în cazul pacienților cu IC simptomatică (clasa NYHA II-III) și cu o FEVS ≤35% în pofida a ≥3 luni de TMO, cu condiția ca speranța lor de supraviețuire să fie substanțial mai mare decât 1 an, cu o stare funcțională bună și care să prezinte o CMD.	**I**
CRT ar trebui luată în considerare la pacienții simptomatici cu IC, aflați în ritm sinusal, cu o durată QRS de 130-149 ms, cu o morfologie a QRS de tip BRS și cu FEVS ≤35% în pofida TMO, cu scopul de a ameliora simptomatologia și a reduce morbiditatea și mortalitatea.	**IIa**	CRT este recomandată la pacienții simptomatici cu IC, în ritm sinusal, cu o durată a QRS de 130-149 ms, cu o morfologie a QRS de tip BRS și cu FEVS ≤35%, în pofida TMO, cu scopul de a ameliora simptomatologia și a reduce morbiditatea și mortalitatea.	**I**
Pacienții cu FEVS ≤35% care au primit un stimulator cardiac convențional sau un ICD și care, ulterior, dezvoltă o agravare a IC în pofida TMO și care au o proporție semnificativă de stimulare a VD ar trebui luați în considerare pentru un *upgrade* la CRT.	**IIa**	Pacienții cu IC-FER care au primit un stimulator cardiac convențional sau un ICD și care, ulterior, dezvoltă o agravare a IC în pofida TMO și care au o proporție mare de stimulare a VD pot fi luați în considerare pentru un *upgrade* la CRT. Acesta nu se aplică pacienților cu IC stabilă.	**IIb**
Recomandări pentru managementul pacienților cu IC acută			
Asocierea unui diuretic de ansă cu un diuretic de tip tiazidic trebuie luată în considerare la pacienții cu edem rezistent la tratament și care nu răspund la creșterea dozelor de diuretic de ansă.	**IIa**	Asocierea diureticului de ansă fie cu diuretic tiazidic, fie cu spironolactonă poate fi luată în considerare la pacienții cu edem rezistent sau cu un răspuns simptomatic insuficient.	**IIb**
În cazul pacienților cu ICA și TAS >110 mmHg, administrarea vasodilatatoarelor i.v. poate fi luată în considerare ca terapie inițială pentru ameliorarea simptomelor și reducerea congestiei.	**IIb**	La pacienții cu ICA hipertensivă administrarea vasodilatatoarelor i.v. ar putea fi luată în considerare ca terapie inițială pentru ameliorarea simptomelor și reducerea congestiei.	**IIa**
Utilizarea de rutină a opiaceelor nu este recomandată, cu excepția pacienților selectați care prezintă durere severă/intratabilă sau anxietate.	**III**	Opiaceele pot fi luate în considerare pentru a fi utilizate cu prudență în scopul de a reduce dispneea și anxietatea la pacienții cu dispnee severă, dar pot determina apariția grețurilori și a hipopneei.	**IIb**
SCM pe termen scurt trebuie luat în considerare la pacienții cu șoc cardiogen ca BTR, BTD, BTB. Alte indicații includ tratamentul etiologiei șocului cardiogen sau SCM pe termen lung sau transplant.	**IIa**	SCM pe termen scurt poate fi luat în considerare în șocul cardiogen refractar în funcție de vârsta pacientului, de comorbidități și de statusul neurologic.	**IIb**
Recomandări pentru managementul pacienților cu IC și FA			
DOAC sunt preferate față de AVK la pacienții cu IC, cu excepția pacienților cu stenoză mitrală moderată sau severă sau cu proteze valvulare cardiace mecanice.	**I**	Pentru pacienții cu IC și FiA non-valvulară eligibili pentru anticoagularea orală pe baza scorului CHA2DS-VASc, NOAC-urile ar fi de preferat față de warfarină deoarece acestea sunt asociate unui risc mai scăzut de AVC, de hemoragie intracraniană și de deces, ce depășește riscul mai crescut de hemoragie digestivă.	**IIa**
Beta-blocantele trebuie luate în considerare pentru controlul frecvenței cardiace pe termen scurt și lung la pacienții cu IC și FA.	**IIa**	Pentru pacienții din clasa NYHA I-III, un beta-blocant, de obicei administrat pe cale orală, este sigur și, prin urmare, este recomandat ca tratament de primă linie pentru controlul frecvenței ventriculare, cu condiția ca pacientul să fie euvolemic.	**I**
În cazul unei asocieri clare între FA paroxistică sau persistentă și agravarea simptomelor de IC, care persistă în pofida terapiei medicale, ablația pe cateter trebuie luată în considerare pentru prevenția sau tratamentul FA.	**IIa**	Ablația pe cateter a nodului AV poate fi luată în considerație pentru a controla frecvența cardiacă și pentru a ameliora simptomele la pacienții care nu răspund sau care sunt intoleranți la terapia farmacologică intensivă de control a frecvenței și ritmului, acceptând faptul că acești pacienți vor deveni dependenți de cardiostimulator.	**IIb**
Recomandări pentru managementul pacienților cu IC și SCC			
Revascularizarea coronariană ar trebui luată în considerare pentru ameliorarea simptomelor persistente de angină (sau a echivalentelor de angină) la pacienții cu IC-FER, SCC și anatomie coronariană adecvată pentru revascularizare, în pofida TMO inclusiv a medicației anti-anginoase.	**IIa**	Revascularizarea miocardică este recomandată atunci când angina persistă în pofida tratamentului cu medicație antianginoasă.	**I**

Recomandări pentru managementul pacienților cu IC și diabet			
Inhibitorii SGLT2 (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) sunt recomandați la pacienții cu DZ2 cu risc de evenimente CV pentru a reduce spitalizările pentru IC, evenimentele cardiovasculare majore, disfuncția renală în stadiu terminal și decesul de cauză CV.	I	Empagliflozin ar trebui luat în considerare la pacienții cu DZ2 pentru a preveni sau pentru a întârzia apariția IC și a le prelungi supraviețuirea.	IIa

FA = fibrilație atrială; ICA = insuficiență cardiacă acută; AV = atrio-ventricular; BTB = Bridge to bridge (punte către punte); BTD = Bridge to decision (punte către decizie); BTR = Bridge to recovery (punte către recuperare); CAD = boala arterelor coronare; SCC = sindrom coronarian cronic; CHA_2DS_2-VASc = Insuficiență cardiacă congestivă sau disfuncție ventriculară stângă, Hipertensiune arterială, Vârsta ≥75 (dublată), Diabet zaharat, Accident vascular cerebral (dublat) - Boală vasculară, Vârsta 65-74, categoria de sex (feminin) (scor); CRT = terapia de resincronizare cardiacă; CT = tomografie computerizată; CTCA = tomografie computerizată coronariană; CV = cardiovascular; CMD = cardiomiopatie dilatativă; DOAC = anticoagulante orale directe; IC = insuficiența cardiacă; IC-FER = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă; ICD = cardioverter-defibrilator implantabil; BRS = bloc de ramură stângă; FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; SCM = suport circulator mecanic; NOAC = anticoagulante orale non-vitamină K antagonist; NYHA = New York Heart Association; TMO = terapie medicamentoasă optimă; QRS = Q, R, și S unde pe ECG; VD = ventricul drept; TAS = tensiunea arterială sistolică; SGLT2 = co-transportator sodiu-glucoză 2; DZ2 = diabet zaharat tip 2; AVK = antagonist al vitaminei K.

3. Definiție, epidemiologie și prognostic

3.1 Definiția insuficienței cardiace

Insuficiența cardiacă nu este un diagnostic patologic unic, ci un sindrom clinic constând din simptome cardinale (de exemplu, dispneea, umflarea gleznelor și oboseală) care pot fi însoțite de semne (de exemplu, presiune venoasă jugulară crescută, raluri pulmonare și edem periferic). Aceasta se datorează unei anomalii structurale și/sau funcționale a inimii care are ca rezultat prezența unor presiuni intracardiace crescute și/sau un debit cardiac inadecvat în repaus și/sau în timpul efortului.

Identificarea etiologiei disfuncției cardiace de bază este obligatorie pentru diagnosticul IC deoarece patologia specifică poate determina tratamentul ulterior. Cel mai frecvent, IC se datorează disfuncției miocardice: fie sistolică, diastolică sau ambele. Cu toate acestea, patologia valvelor, pericardului și endocardului, precum și anomalii ale ritmului cardiac și ale conducerii pot provoca sau contribui, de asemenea, la IC.

3.2 Terminologie

3.2.1 Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată, ușor redusă și redusă

În mod tradițional, IC a fost împărțită în fenotipuri distincte pe baza măsurării fracției de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) (*Tabelul 3*). Motivul care a stat la baza acestui lucru este legat de primele studii asupra terapiei IC care au demonstrat o evoluție substanțial ameliorată în cazul pacienților cu o FEVS ≤40%. Cu toate acestea, IC se poate regasi pe întreaga scală de valori ale FEVS (o variabilă cu distribuție normală), măsurarea ecocardiografică a acesteia fiind supusă unor variații substanțiale. S-a stabilit următoarea clasificare a HF (*Tabelul 3*):

- FEVS redusă este definită ca fiind ≤40% (de exemplu, o reducere semnificativă a funcției sistolice a VS). Acesta este desemnată ca IC-FER.
- Pacienții cu o FEVS cuprinsă între 41% și 49% au o funcție sistolică VS ușor redusă, adică IC-FEUR. Analizele retrospective ale studiilor RCT în cazul IC-FER sau a IC cu fracție de ejecție păstrată (IC-FEP) care au inclus pacienți cu fracții de ejecție cuprinse în intervalul 40-50% sugerează că acești pacienți pot beneficia de terapii similare celor cu FEVS ≤40%.[8-13] Acest lucru sprijină redenumirea IC-FEUR de la „insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție de moderat redusă" la „insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție ușor redusă".[14]
- Pacienții cu simptome și semne de IC, cu dovezi ale unor anomalii cardiace structurale și/sau funcționale și/sau peptide natriuretice (NP) crescute și cu o FEVS ≥50%, au IC-FEP.

Diagnosticul de IC-FER, IC-FEUR și IC-FEP este tratat mai detaliat în secțiunile respective din acest ghid (*secțiunile 5, 7* și, respectiv, *8*). Aceste definiții sunt în concordanță cu un raport recent privind Definiția Universală a Insuficienței Cardiace.[15]

Pacienții cu afecțiuni non-CV, de ex. anemie, boli pulmonare, renale, tiroidiene sau hepatice pot avea simptome și semne foarte asemănătoare cu cele ale IC, dar în absența disfuncției cardiace, acestea nu îndeplinesc criteriile pentru IC. Cu toate acestea, aceste patologii pot coexista cu IC și pot exacerba sindromul IC.

3.2.2 Disfuncția ventriculară dreaptă

Insuficiența cardiacă poate fi, de asemenea, un rezultat al disfuncției ventriculului drept (VD). Mecanica și funcția VD sunt modificate în condițiile atât a supraîncărcării de presiune cât și a celei de volum.16 Deși etiologia principală a insuficienței cronice a VD este hipertensiunea pulmonară indusă de disfuncția VS, există o serie și de alte cauze ale disfuncției VD [de ex. IM, cardiomiopatia aritmogenă a ventriculului drept (ARVC) sau valvulopatii].[17] Diagnosticul este

Tabelul 3. Definiția insuficienței cardiace cu fracție de ejecție redusă, fracție de ejecție ușor redusă și fracție de ejecție păstrată

Tipuri de IC		IC-FER	IC-FEUR	IC-FEP
CRITERIUL	1	Simptome ± Semne[a]	Simptome ± Semne[a]	Simptome ± Semne[a]
	2	FEVS ≤40%	FEVS 41-49%[b]	FEVS ≥50%
	3	-	-	Dovezi obiective ale prezenței unor anomalii cardiace structurale și/sau funcționale în concordanță cu prezența disfuncției diastolice a VS /presiuni de umplere crescute ale VS, inclusiv creșterea nivelelor peptidelor natriuretice

IC = insuficiență cardiacă; IC-FER=insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă; IC-FEI=insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție ușor redusă; IC-FEP=insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată; VS =ventricul stâng; FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng.
[a]Semnele pot să nu fie prezente în stadiile incipiente ale IC (în special în IC-FEP) și la pacienții tratați optim.
[b]Pentru diagnosticul de IC-FEUR, prezența altor dovezi de boală cardiacă structurală (de exemplu, dimensiunile crescute ale atriului stâng, hipertrofia VS sau disfuncția diastolică a VS) face ca acest diagnostic să fie mai probabil.
[c]Pentru diagnosticul de IC-FEP, cu cât este mai mare numărul de anomalii prezente, cu atât este mai mare probabilitatea de IC-FEP.

stabilit printr-o evaluare cantitativă a funcției globale a VD, cel mai frecvent prin ecocardiografie, folosind cel puțin una dintre următoarele măsurători: modificarea fracțională a ariei (FAC); excursia sistolică a planului inelului tricuspidian (TAPSE); și velocitatea sistolică S' a inelului tricuspidian determinat prin imagistica Doppler-tisular. Diagnosticul și abordarea terapeutică a disfuncției VD sunt prezentate într-un mod cuprinzător într-un document recent de poziție al Heart Failure Association (HFA).[18]

3.2.3 Alte terminologii comune folosite în insuficiența cardiacă

Insuficiența cardiacă se prezintă de obicei sub două forme: insuficiența cardiacă cronică (ICC) și insuficiența cardiacă acută (ICA). ICC se referă la cei care au deja un diagnostic stabilit de IC sau care au prezentat un debut gradual al simptomelor. Daca ICC se deteriorează, fie brusc, fie lent, episodul poate fi descris ca fiind o IC „decompensată". Această situație poate conduce la o internare a pacientului în spital sau la administrarea unui tratament diuretic intravenoas (i.v.) în ambulatoriu. În plus, IC se poate manifesta și acut. Ambele forme sunt discutate în secțiunea privind ICA (*secțiunea 11*).

Unii pacienți cu IC se pot recupera complet [de ex. IC datorată cardiomiopatiei induse de alcool, miocarditei virale, sindromului Takotsubo, cardiomiopatiei peripartum (PPCM) sau tahicardiomiopatiei]. Alți pacienți cu disfuncție sistolică a VS pot prezenta o recuperare substanțială sau chiar completă a funcției sistolice VS după ce au primit tratament medicamentos și terapie prin dispozitive.

3.2.4 Terminologie legată de severitatea simptomatică a insuficienței cardiace

Cea mai simplă terminologie folosită pentru a descrie severitatea IC este clasificarea funcțională New York Heart Association (NYHA) (*Tabelul 4*). Cu toate acestea, această clasificare se bazează numai pe simptome și există numeroși alți indicatori mai buni de prognostic ai IC.[19] Este important de reținut că pacienții cu simptome ușoare pot avea în continuare un risc ridicat de spitalizare și deces.[20] Predicția evoluției este deosebit de importantă în IC avansată pentru a ghida selecția pacienților pentru transplant cardiac și pentru terapiile cu dispozitive. Acest lucru va fi tratat în detaliu în secțiunea IC avansată (*secțiunea 10*).

3.3 Epidemiologia și istoria naturală a insuficienței cardiace

3.3.1 Incidența și prevalența

În țările dezvoltate, incidența IC ajustată în funcție de vârstă pare a fi în scădere, reflectând probabil un management mai bun al bolii CV dar, din cauza îmbătrânirii, incidența generală este în creștere.[21-24] În prezent,

Tabelul 4. Clasificarea funcțională New York Heart Association pe baza severității simptomelor și a activității fizice

Clasa I	Nicio limitare a activității fizice. Activitatea fizică obișnuită nu provoacă dispnee, oboseală sau palpitații excesive.
Clasa II	Ușoară limitare a activității fizice. Confortabil în repaus, dar activitatea fizică obișnuită determină dispnee, oboseală sau palpitații.
Clasa III	Limitare marcată a activității fizice. Confortabil în repaus, dar activitatea mai redusă decât cea obișnuită determină dispnee, oboseală sau palpitații.
Clasa IV	Incapabil să desfășoare orice activitate fizică fără apariția vreunui discomfort. Pot fi prezente simptome în repaus. Disconfortul se accentuează la efectuarea oricărei activități fizice.

incidența IC în Europa este de aproximativ 3/1000 persoane-ani (toate grupele de vârstă) sau aproximativ 5/1000 persoane-ani la adulți.[25,26] Prevalența IC pare să fie de 1-2% din adulți.[21,27-31] Deoarece studiile includ de obicei doar cazuri de IC recunoscute/diagnosticate, este probabil ca prevalența reală să fie mai mare.32 Prevalența crește odată cu vârsta: de la aproximativ 1% pentru cei cu vârsta <55 ani până la >10% la cei cu vârsta de 70 de ani sau peste.[33-36] În general, în principal pe baza studiilor efectuate la pacienții internați, se crede că, dintre pacienții cu IC, aproximativ 50% au IC-FER și 50% au IC-FEP/IC-FEUR,.[32,35,37,38] The ESC Long-Term Registry raportează, în ceea ce privește pacienții din ambulator, că 60% dintre aceștia au IC-FER, 24% au IC-FEUR și 16% au IC-FEP.[39] Puțin peste 50% dintre pacienții cu IC sunt femei.[21,40,41]

3.3.2 Etiologia insuficienței cardiace

Cele mai frecvente cauze (precum și unele investigații cheie) ale IC sunt prezentate în Tabelul 5. Etiologia IC variază în funcție de arealul geografic al pacienților. În țările de tip occidental și dezvoltate, boala coronariană (CAD) și hipertensiunea arterială sunt factorii predominanți.[27]

În ceea ce privește etiologia ischemică, IC-FEUR seamănă cu IC-FER, cu o frecvență mai mare a CAD subiacente în comparație cu cei cu IC-FEP.[38,42,43]

3.3.3 Istoria naturală și prognosticul

Prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă s-a îmbunătățit considerabil de la publicarea primelor studii de tratament cu câteva decenii în urmă. Cu toate acestea, el a rămas redus iar calitatea vieții (QOL) a rămas, de asemenea, semnificativ redusă. Îmbunătățirea prognosticului nu s-a produs în cazul pacienților cu IC-FER.

Ratele de mortalitate sunt mai mari în studiile observaționale decât în studiile clinice.[44] În cohorta provenind din Comitatul Olmsted, ratele mortalității la 1 an și 5 ani după diagnostic, pentru toate tipurile de pacienți cu IC, au fost de 20%, respectiv 53%, între anii 2000 și 2010.[45] Un studiu care a combinat datele din *Framingham Heart Study* (FHS) și cohortele din *Cardiovascular Health Study* (CHS) a raportat o rată a mortalității de 67% în decurs de 5 ani după diagnostic.[46] În pofida faptului că primesc un tratament mai puțin bazat pe dovezi, femeile au prezentat o supraviețuire mai bună decât bărbații.[47]

Prognosticul general este mai bun în IC-FEUR comparativ cu IC-FER.[39] De remarcat faptul că tranziția valorilor fracției de ejecție în timp este obișnuită, iar pacienții care regresează de la IC-FEUR la IC-FER au un prognostic mai rezervat decât cei care rămân stabili sau trec la o categorie superioară a fracției de ejecție.[48-52]

În general, se consideră că IC-FEP conferă o supraviețuire mai bună decât IC-FER, dar majoritatea studiilor observaționale arată că această diferență este neglijabilă.[45,46] În schimb, meta-analiza MAGGIC, cuprinzând un lot mare, a concluzionat că riscul de mortalitate ajustat pentru pacienții cu IC-FEP a fost considerabil mai mic decât cel al pacienților cu IC-FER.[53]

Studiile din mai multe țări au arătat că între anii 1980 și 2000 supraviețuirea pacienților cu IC s-a îmbunătățit considerabil.[41,54-57] Totuși, această tendință pozitivă s-ar putea să se fi stabilizat de atunci.[45]

După diagnosticul inițial, pacienții cu IC sunt internați în medie o dată pe an.[54] Din 2000 până în 2010, rata medie de spitalizare în cohorta Comitatului Olmsted a fost de 1,3 pe persoană-an. Este interesant că majoritatea (63%) dintre spitalizări au fost legate de cauze non-CV.[45] Studiile din mai multe țări europene și din Statele Unite (SUA) au arătat că ratele de spitalizare pentru IC au atins vârful în anii 1990, iar apoi au scăzut.[54,55*58-60] Cu toate acestea, într-un studiu recent asupra incidențelor IC realizat între 1998 și 2017 în Marea Britanie, ratele ajustate în funcție de vârstă ale primelor spitalizări au crescut cu 28% atât pentru toate cauzele cât și pentru internarea determinată de IC și cu 42% pentru internări de cauză non-CV.[64] Aceste creșteri au fost mai mari la femei, probabil legate de rate mai mari de comorbiditate. Riscul de spitalizare pentru IC este de 1,5 ori mai mare la pacienții cu diabet comparativ cu lotul de control. FA, un indice de masă corporală (IMC) crescut și hemoglobina glicată (HbA1c) crescută precum și o rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) scăzută sunt predictori puternici ai spitalizărilor pentru IC.[29]

Datorită creșterii populației, îmbătrânirii acesteia și prevalenței crescânde a comorbidităților, se așteaptă ca numărul absolut de internări în spital pentru IC să crească considerabil în viitor, poate cu până la 50% în următorii 25 de ani.[24,62]

4. Insuficiența cardiacă cronică

4.1 Etape cheie în diagnosticul insuficienței cardiace cronice

Diagnosticul de ICC necesită prezența simptomelor și/sau semnelor de IC și dovezi obiective de disfuncție cardiacă (*Figura 1*). Simptomele tipice includ dispnee, oboseală și edeme gambiere (*Tabelul 6*). Simptomele și

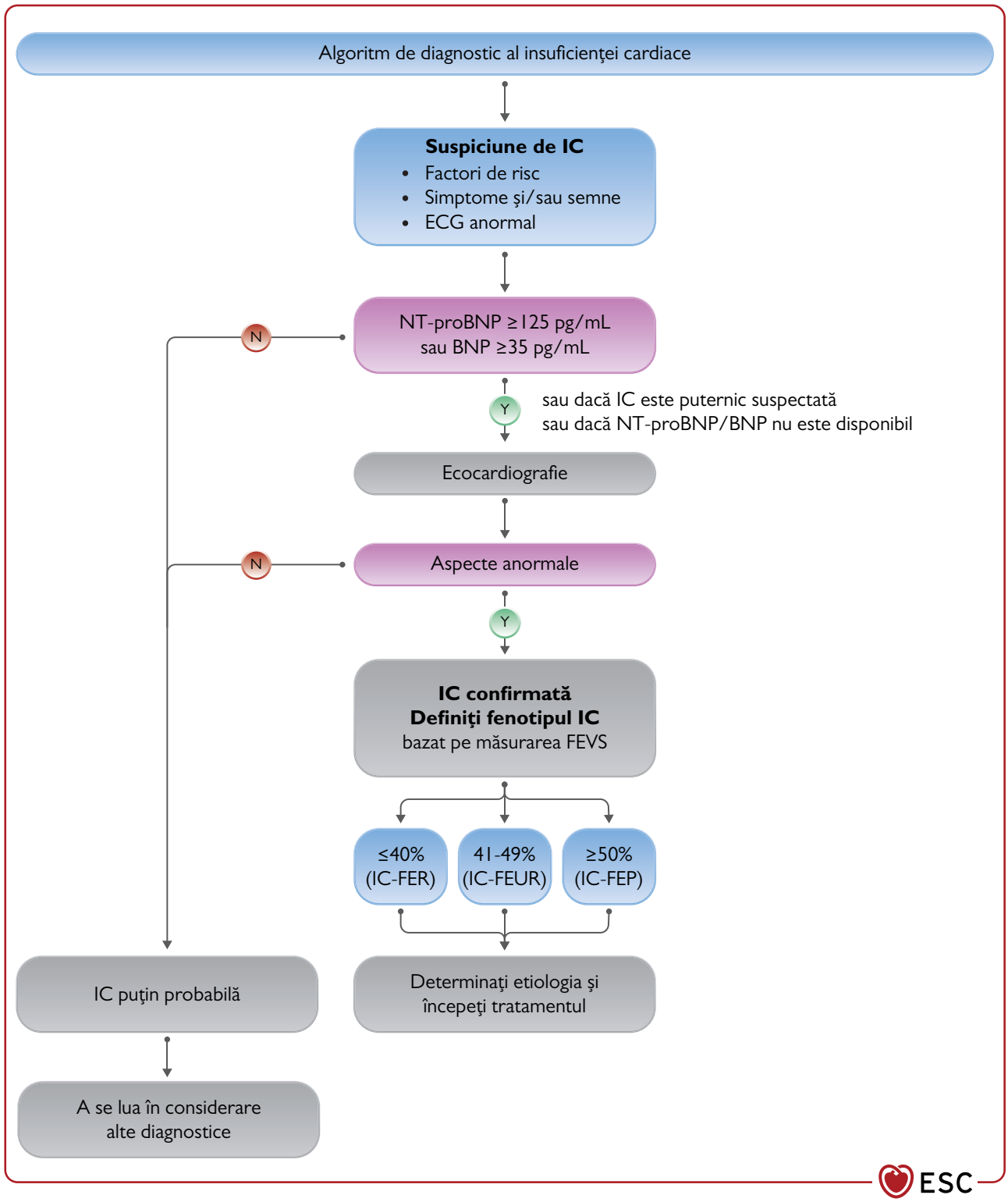

Figura 1. Algoritmul de diagnostic pentru insuficiența cardiacă. IC = insuficiență cardiacă; BNP = peptidul natriuretic de tip B; ECG = electrocardiograma; IC-FEUR = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție ușor redusă; IC-FEP = insuficienta cardiaca cu fracție de ejecție păstrată; IC-FER = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă; FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; NT-proBNP = peptidul natriuretic tip pro-B azot-terminal. Rezultatele ecocardiografice anormale sunt descrise mai detaliat în secțiunile respective referitoare la IC-FER (*secțiunea 5*), IC-FEUR (*secțiunea 7*) și IC-FEP (*secțiunea 8*).

Tabelul 5. Cauzele insuficienței cardiace, moduri comune de prezentare și investigații specifice

Cauze	Exemple de prezent\ri clinice	Investiga]ii specifice
Boala arterelor coronare (CAD)	Infarct miocardic Angina pectorală sau „echivalent de angină" Aritmii	Angiografia coronariană invazivă Angiografia CT coronariană Teste de stres imagistice (eco, nucleare, IRMc)
Hipertensiunea arterială	Insuficiență cardiacă cu funcție sistolică păstrată Hipertensiune arterială malignă/edem pulmonar acut	TA ambulatorie 24 h Metanefrine plasmatice, imagistica arterelor renale Renină și aldosteron
Valvulopatii	Boala valvulară primară, de exemplu, stenozâ aortică. Boala valvulară secundară, de ex. regurgitare funcțională Boala valvulară congenitală	Eco – transesofagian/ de stres
Aritmii	Tahiaritmii atriale Aritmii ventriculare	Înregistrare ECG ambulatoriu Studiu electrofiziologic, dacă este indicat
Cardiomiopatii (CMP)	Toate Dilatativă Hipertrofică Restrictivă ARVC Peripartum Sindromul Takotsubo Toxică: alcool, cocaina, fier, cupru	IRMc, teste genetice Cateterism cardiac drept și stâng IRMc, angiografie Determinarea oligoelementor, toxicologie, LFT, GGT
Cardiopatii congenitale	Transpoziție congenitală corectată/reparată a arterelor mari Leziuni de șunt Tetralogie Fallot reparată Boala Ebstein	IRMc
Infecțioase	Miocardită virală Boala Chagas HIV Boala Lyme	IRMc, BEM serologie
Drog-induse	Antracicline Trastuzumab Inhibitori VEGF Inhibitori ai punctelor de control imun Inhibitori de proteozom Inhibitori RAF+MEK	
Infiltrative	Amiloidoză Sarcoidoză Neoplazie	Electroforeza serică și a lanțurilor ușoare libere din ser, proteina Bence Jones, scintigrafia osoasă, IRMc, CT-PET, BEM ECA serică, IRMc, FDG-PET, CT toracic, BEM IRMc, BEM
Tulburări de stocare (tezaurismoze)	Hemocromatoza Boală Fabry Boli de stocare a glicogenului	Studii de fier, genetică, IRMc (imagini T2*), BEM α-galactozidaza A, genetică, IRMc (mapping T1)
Afecțiuni endomiocardice	Radioterapie Fibroză endomiocardică/ eozinofilie Sindrom carcinoid	IRMc BEM 5-HIAA în urina din 24 h
Afecțiuni pericardice	Calcificare Infiltrativă	CT toracic, IRMc, cateterism cardiac drept și stâng
Metabolice	Boală endocrină Boală nutrițională (deficiențe de tiamină, vitamina B1 și seleniu) Boală autoimună	TFT, metanefrine plasmatice, renină și aldosteron, cortizol Nutrienți plasmtici specifici ANA, ANCA, evaluare reumatologică
Afecțiuni neuromusculare	Ataxia Friedreich Distrofia musculară	Studii ale conducerii nervoase, electromiograma, genetică CK, electromiograma, genetică

5-HIAA = acid 5-hidroxiindoleacetic; ECA = enzima de conversie a angiotensinei; ANA = anticorp antinuclear; ANCA = anticorp citoplasmatic antinuclear; ARVC = cardiomiopatie ventriculară dreaptă aritmogenă; TA = tensiunea arterială; CAD = boala arterelor coronare; CMP = cardiomiopatie; IRMc = rezonanță magnetică cardiacă; CK = creatinkinaza; CT = tomografie computerizată; ECG = electrocardiograma; Eco = ecocardiografie; BEM = biopsie endomiocardică; FDG = fluorodeoxiglucoză; GGT = gama-glutamil transferază; HIV = virusul imunodeficienței umane; h = oră; LFT = testul funcției hepatice; LGE = intensificare tardivă cu gadolinium; MEK = proteinkinaza activată de mitogen; PET = tomografie cu emisie de pozitroni; TFT = testul funcției tiroidiene; VEGF = factor de creștere a endoteliului vascular.

semnele nu au suficientă acurateţe pentru a fi utilizate singure pentru a stabili diagnosticul de IC.[63-66]

Diagnosticul de ICC se face mai probabil la pacienţii cu antecedente de IM, hipertensiune arterială, BCI, diabet zaharat, abuz de alcool, boală renală cronică (BRC), chimioterapie cardiotoxică și la cei cu antecedente familiale de cardiomiopatie indusă de alcool sau moarte subită.

Următoarele teste de diagnostic sunt recomandate pentru evaluarea pacienţilor cu suspiciune de IC cronică:

(1) Electrocardiograma (ECG). Un ECG normal face ca diagnosticul de IC să fie puţin probabil.[63] ECG poate evidenţia anomalii cum ar fi FA, undele Q, hipertrofia VS (HVS) și complexe QRS lărgite (*Tabelul 7*) care cresc probabilitatea unui diagnostic de IC și, de asemenea, poate ghida terapia.

(2) Se recomandă determinarea nivelelor peptidelor natriuretice, dacă aceasta este disponibilă. O concentraţie plasmatică a peptidului natriuretic de tip B (BNP) <35 pg/mL, a peptidului natriuretic de tip pro-B N-terminal (NT-proBNP) <125 pg/mL sau regiunea medie a peptidului natriuretic pro-atrial (MR-proANP) <40 pmol/L[68] face ca diagnosticul de IC să fie improbabil. Acestea vor fi discutate mai detaliat în secţiunea 4.2.[69,70]

(3) Investigaţii de bază, cum ar fi ureea și electroliţii serici, creatinina, hemoleucograma, testele funcţiei hepatice și tiroidiene sunt recomandate pentru a diferenţia IC de alte afecţiuni, pentru a oferi informaţii de prognostic și pentru a ghida terapia potenţială.

(4) Ecocardiografia este recomandată ca investigaţie cheie pentru evaluarea funcţiei cardiace. Pe lângă determinarea FEVS, ecocardiografia oferă și informaţii despre alţi parametri precum dimensiunile cavităţilor cardiace, HVS excentric sau concentric, anomalii ale mișcării peretelui regional (care pot sugera CAD subiacentă, sindromul Takotsubo sau miocardită), funcţia VD, hipertensiunea pulmonară, funcţia valvulară și markerii funcţiei diastolice.[16,71]

(5) Se recomandă efectuarea unei radiografii toracică pentru a investiga alte cauze potenţiale de dispnee (de exemplu, afecţiunile pulmonare). De asemenea, poate oferi dovezi suplimentare ale prezenţei IC (de exemplu, prezenţa congestiei pulmonare sau a cardiomegaliei).

Tabelul 6. Simptome și semne tipice ale insuficienţei cardiace

Simptome	Semne
Tipice	**Mai specifice**
Dificultăţi de respiraţie (dispnee) Ortopnee Dispnee paroxistică nocturnă Toleranţă redusă la efort Fatigabilitate, oboseală, timp crescut de recuperare după efort Umflarea gleznelor	Presiune venoasă jugulară crescută Reflux hepatojugular Zgomot III cardiac (galop) Șoc apexian deplasat lateral
Mai puţin tipice	**Mai puţin specifice**
Tuse nocturnă Wheezing Senzaţie de balonare Pierderea poftei de mâncare Confuzie (mai ales la vârstnici) Depresie Palpitaţii Ameţeală Sincopă Bendopnee[a]	Creștere în greutate (>2 kg/săptămână) Scădere în greutate (în IC avansată) Topirea ţesuturilor (caşexie) Suflu cardiac Edem periferic (glezna, sacral, scrotal) Raluri crepitante pulmonare Revărsat pleural Tahicardie Puls neregulat Tahipnee Respiraţia Cheyne-Stokes Hepatomegalie Ascită Extremităţi reci Oliguria Presiunea pulsului scăzută

IC = insuficienţă cardiacă.
[a]Acest simptom al insuficienţei cardiace avansate corespunde apariţiei dificultăţilor de respiraţie atunci când pacientul se aplecă în faţă.[67]

Teste de diagnostic recomandate la toți pacienții cu suspiciune de ICC

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
BNP/NT-proBNP[c]	I	B
ECG 12-derivații	I	C
Ecocardiografia transtoracică	I	C
Radiografia toracică (raze X)	I	C
Teste de sânge de rutină pentru comorbidități, inclusiv hemoleucograma completă, uree și electroliți, funcția tiroidană, glucoza a jeun și HbA1c, lipidele, starea fierului (TSAT și feritina)	I	C

BNP = peptidul natriuretic de tip B; ECG = electrocardiograma; HbA1c = hemoglobina glicată; NT-proBNP = peptidul natriuretic tip pro-B N-terminal; TSAT = saturația transferinei.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.
[c]Referințele pentru acest subiect sunt enumerate în *secțiunea 4.2*.

4.2 Peptidele natriuretice (PN)

Concentrațiile plasmatice ale PN sunt recomandate ca teste de diagnostic inițial la pacienții cu simptome care sugerează IC pentru a exclude acest diagnosticul. Concentrațiile crescute susțin un diagnostic de IC, sunt utile pentru prognostic[72] și pot ghida investigațiile cardiace ulterioare.[73] Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că există multe cauze ale creșterii valorilor PN – atât CV cât și non-CV – care ar putea reduce acuratețea diagnosticului acestora (*Tabelul 7*). Aceste cauze includ FA, vârsta înaintată și boala renală acută sau cronică.[74] În schimb, concentrațiile PN pot fi disproporționat scăzute la pacienții obezi.[75]

4.2.1 Utilizarea în condiții non-acute

Valoarea diagnostică a PN, în plus față de semnele și simptomele IC și alte teste de diagnostic, cum ar fi ECG, a fost evaluată în mai multe studii efectuate în cadrul asistenței medicale primare.[68,76-80] Scopul acestor studii a fost fie de a exclude, fie de a stabili un diagnostic de IC. Grupul de lucru a luat în considerare anumite studii care au inclus valori limită (cut-off) ale PN în algoritmii lor de diagnosticare, sub care probabilitatea de a avea IC era extrem de scăzută. Limitele superioare ale normalului în condiții clinice non-acute sunt 35 pg/mL pentru BNP și 125 pg/mL pentru NT-proBNP. În aceste studii, valorile predictive negative ale concentrațiilor de PN sub aceste praguri variază de la 0,94 la 0,98.[76-78] Sunt disponibile mai puține date pentru MR-proANP în ICC decât în ICA. O concentrație <40 pmol/L poate fi utilizată pentru a exclude IC.[68]

4.3 Investigații pentru a determina etiologia de bază a insuficienței cardiace cronice

Testele recomandate pentru a determina etiologia de bază a ICC sunt rezumate în Tabelul 5.

Ecocardiografia de efort sau de stres farmacologic pot fi utilizate pentru evaluarea ischemiei inductibile

Tabelul 7. Cauzele concentrațiilor crescute al peptidelor natriuretice[86-88]

Cardiace	Insuficiența cardiacă SCA Embolia pulmonară Miocardita Hipertrofia ventriculară stângă Cardiomiopatie hipertrofică sau restrictivă Boala cardiacă valvulară Boală cardiacă congenitală Tahiaritmii atriale și ventriculare Contuzia cardiacă Cardioversie, șoc al ICD Proceduri chirurgicale care implică cordul Hipertensiunea pulmonară
Non-cardiace	Vârsta avansată Accidentul vascular cerebral ischemic Hemoragia subarahnoidiană Disfuncția renală Disfuncția hepatică (în principal ciroza hepatică cu ascită) Sindromul paraneoplazic BPOC Infecții severe (inclusiv pneumonie și sepsis) Arsuri severe Anemie Anomalii metabolice și hormonale severe (de exemplu, tireotoxicoză, cetoză diabetică)

SCA = sindrom coronarian acut; BPOC = boală pulmonară obstructivă cronică; ICD = cardioverter-defibrilator implantabil.

la pacienții care sunt considerați a fi adecvați pentru revascularizare coronariană.[81] La pacienții cu IC-FEP, cu boală valvulară sau cu dispnee inexplicabilă, ecocardiografia de stres poate ajuta la clarificarea diagnosticului.[82]

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (IRMc) cu creșterea tardivă a gadoliniului (LGE), mappingul T1 și volumul extracelular vor identifica prezența fibrozei/cicatricea miocardică, care sunt de obicei localizate subendocardic la pacienții cu boală cardiacă ischemică (BCI), spre deosebire de cicatricea medio-parietală tipică pentru o cardiomiopatie dilatativă (CMD). În plus, IRMc permite caracterizarea miocardică de ex. în miocardită, amiloidoză, sarcoidoză, boala Chagas, boala Fabry, miocardul non-compact, hemocromatoză și cardiomiopatia aritmogenă (AC).[83-84]

Tomografia computerizată coronariană (CTCA) poate fi luată în considerare la pacienții cu o probabilitate scăzută până la intermediară de apariție a bolii coronariene sau la cei cu teste de stres neinvazive echivoce pentru a exclude diagnosticul de CAD.[5]

CT cu emisie unică de foton (SPECT) poate fi, de asemenea, utilizată pentru a evalua ischemia și viabi-

Recomandări pentru teste de diagnostic specializate la pacienții cu ICC selectați pentru a detecta cauzele reversibile/tratabile ale IC

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
IRMc		
IRMc este recomandat pentru evaluarea structurii și funcției miocardice la cei cu ferestre acustice slabe/deficitare pentru ecocardiogramă.	I	C
IRMc este recomandat pentru caracterizarea țesutului miocardic în suspiciunea de boală infiltrativă, boală Fabry, boală inflamatorie (miocardită), necompactarea VS, amiloidoză, sarcoidoză, supraîncărcare cu fier/hemocromatoză.	I	C
IRMc cu LGE ar trebui luat în considerare în CMD pentru a distinge între afectarea miocardică ischemică și non-ischemică.	IIa	C
Angiografia coronariană invazivă (la cei care sunt considerați eligibili pentru o potențială revascularizare coronariană)		
Angiografia coronariană invazivă este recomandată la pacienții cu angină, în pofida terapiei farmacologice sau la cei cu aritmii ventriculare simptomatice.[5]	I	B
Angiografia coronariană invazivă poate fi luată în considerare la pacienții cu IC-FER cu o probabilitate pre-test intermediară până la mare de CAD și prezența ischemiei la testele non-invazive de stres.[89]	IIb	B
Testarea non-invazivă		
CTCA ar trebui luat în considerare la pacienții cu o probabilitate pre-test scăzută până la intermediară de CAD sau la cei cu teste non-invazive de stres echivoce pentru a exclude stenoza arterei coronare.	IIa	C
Imagistica neinvazivă de stres (IRMc, ecocardiografia de stres, SPECT, PET) poate fi luată în considerare pentru evaluarea ischemiei miocardice și a viabilității la pacienții cu CAD considerați adecvați pentru revascularizarea coronariană.[90-93]	IIb	B
Testarea de efort poate fi luată în considerare pentru a detecta ischemia miocardică reversibilă și pentru a investiga cauza dispneei.[94-96]	IIb	C
Testul de efort cardiopulmonar		
Testarea de efort cardiopulmonară este recomandată ca parte a evaluării pentru transplantul cardiac și/sau SCM.[94-96]	I	C
Testul de efort cardiopulmonar ar trebui să fie luat în considerare pentru a optimiza prescrierea antrenamentului fizic.[94-96]	IIa	C
Testul de efort cardiopulmonar ar trebui să fie luat în considerare pentru a identifica cauza dispneei și/sau a intoleranței la efort inexplicabile.[94-96]	IIa	C
Cateterismul inimii drepte		
Se recomandă cateterizarea inimii drepte la pacienții cu IC severă evaluați pentru transplantul de cord sau MCS.	I	C
Cateterizarea inimii drepte ar trebui luată în considerare la pacienții la care se crede că IC s-ar datora pericarditei constrictive, cardiomiopatiei restrictive, bolilor cardiace congenitale și stărilor cu debit cardiac crescut.	IIa	C
Cateterizarea inimii drepte trebuie luată în considerare la pacienții cu hipertensiune pulmonară probabilă, evaluată prin eco pentru a confirma diagnosticul și a evalua reversibilitatea acesteia înainte de corectarea bolii valvulare/structurale cardiace.	IIa	C
Cateterizarea inimii drepte poate fi luată în considerare la pacienți cu IC-FEP selectați pentru a confirma diagnosticul.	IIb	C
Biopsia endomiocardică		
Biopsia endomiocardică trebuie luată în considerare la pacienții cu IC rapid progresivă, în pofida terapiei standard, atunci când există probabilitatea unui diagnostic specific care poate fi confirmat numai în cadrul probelor de țesut miocardic.[97-98]	IIa	C

CAD = boala coronariană; IRMc= rezonanță magnetică cardiacă; CTCA = angiografie coronariană tomografie computerizată; CMD = cardiomiopatie dilatativă; BEM = biopsie endomiocardică; IC = insuficiență cardiacă; IC-FEP = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată; IC-FER = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă; LGE = intensificare tardivă cu gadoliniu; VS = ventricul stâng; SCM = suport circulator mecanic; PET = tomografie cu emisie de pozitroni; SPECT = tomografie computerizată cu emisie de foton unic.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivelul dovezilor.

litatea miocardică, inflamația sau infiltrația miocardică. Scintigrafia cu bifosfonat marcat cu tehnețiu (Tc) a demonstrat o sensibilitate și o specificitate ridicate pentru imagistica amiloidului transtiretin cardiac.[85]

Angiografia coronariană este recomandată la pacienții cu IC, care prezintă angină pectorală sau „echivalente de angină" în pofida terapiei farmacologice administrate, pentru a stabili diagnosticul de CAD și severitatea acesteia. Angiografia coronariană poate fi luată în considerare și la pacienții cu IC-FER care au o probabilitate pre-test intermediară până la mare de apariție a bolii coronariene și care sunt considerați a fi potențial potriviți pentru revascularizarea coronariană.[5]

5. Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă

5.1 Diagnosticul insuficienței cardiace cu fracție de ejecție redusă

Diagnosticul de IC-FER necesită prezența simptomelor și/sau semnelor de IC și o fracție de ejecție redusă (FEVS ≤40%). Aceasta se determină cel mai adesea prin examinare ecocardiografică. Detalii despre standardele de calitate care trebuie respectate atunci când se determină ecocardiografic prezența funcției sistolice reduse a VS prin pot fi găsite în documentul de poziție al Asociației Europene de Imagistică Cardiovasculară (EACVI).[99] Dacă evaluarea FE nu este posibilă prin ecocardiografie, pot fi utilizate tehnici IRMc sau, rar, tehnici nucleare.

Un algoritm pentru diagnosticul IC-FER este prezentat în Figura 1. Pentru investigarea etiologiei de bază, vă rugăm să consultați Tabelul 5.

5.2 Tratamente farmacologice pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă

5.2.1 Obiectivele farmacoterapiei pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă

Farmacoterapia este piatra de temelie a tratamentului IC-FER și ar trebui implementată înainte de a lua în considerare terapia cu dispozitive și alături de intervenții non-farmacologice.

Sunt trei obiective majore ale tratamentului pentru pacienții cu IC-FER: (i) reducerea mortalității, (ii) prevenirea spitalizărilor recurente din cauza agravării IC și (iii) îmbunătățirea statusului clinic, a capacității funcționale și a calității vieții (QOL).[100-102]

Dovezile cheie care susțin recomandările din această secțiune pentru pacienții cu IC-FER simptomatici sunt prezentate în Tabelul suplimentar 1.

Figura 2 prezintă algoritmul referitor la strategia de terapeutică în cazul pacienților cu IC-FER, inclusiv utilizarea medicamentelor și a dispozitivelor, pentru indicațiile de Clasa I pentru reducerea mortalității (fie toate cauzele, fie de cauză CV). Recomandările pentru fiecare tratament sunt rezumate mai jos.

5.2.2 Principii generale de farmacoterapie pentru insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă

Modularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) și a sistemului nervos simpatic cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), cu un inhibitor al receptorului angiotensinei-neprilizină (ARNI), beta-blocante și antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi (ARM) s-a demonstrat că îmbunătățește supraviețuirea, reduce riscul de spitalizări pentru IC și reduce simptomatologia în cazul pacienților cu IC-FER. Aceste medicamente servesc ca elemente fundamentale ale farmacoterapiei pentru pacienții cu IC-FER. Triada constituită din IECA/ARNI, un beta-blocant și un ARM este recomandată ca terapie de bază pentru acești pacienți, cu excepția cazului în care aceste medicamentele sunt contraindicate sau nu sunt tolerate.[103-105] Acestea trebuie ajustate la dozele utilizate în studiile clinice (sau la dozele maxim tolerate dacă acest lucru nu este posibil). Acest ghid recomandă utilizarea ARNI ca înlocuitor pentru IECA la pacienții potriviți care rămân simptomatici în cursul tratamentului cu IECA, beta-blocante și ARM; cu toate acestea, un ARNI poate fi considerat a fi o terapie de primă linie în locul unui IECA.[106-107] Dozele recomandate ale acestor medicamente sunt menționate în Tabelul 8. Blocanții receptorilor de angiotensină (BRA) își păstrează încă un rol la cei care sunt intoleranți la IECA sau ARNI.

Inhibitorii cotransportatorului sodiu-glucoză 2 (SGLT2) dapagliflozin și empagliflozin adăugați la terapia cu IECA/ARNI/beta-blocant/ARM au redus riscul de deces CV și de agravare a IC la pacienții cu IC-FER.[108,109] Cu excepția cazului în care sunt contraindicate sau nu sunt tolerate, dapagliflozinul sau empagliflozinul sunt recomandate pentru toți pacienții cu IC-FER deja tratați cu un IECA/ARNI, un beta-blocant și un ARM, indiferent dacă acești pacienți au diabet zaharat sau nu.

Alte medicamente pot fi utilizate de asemenea în cazul pacienților cu IC-FER selectați. Acestea sunt discutate în *secțiunea 5.4*.

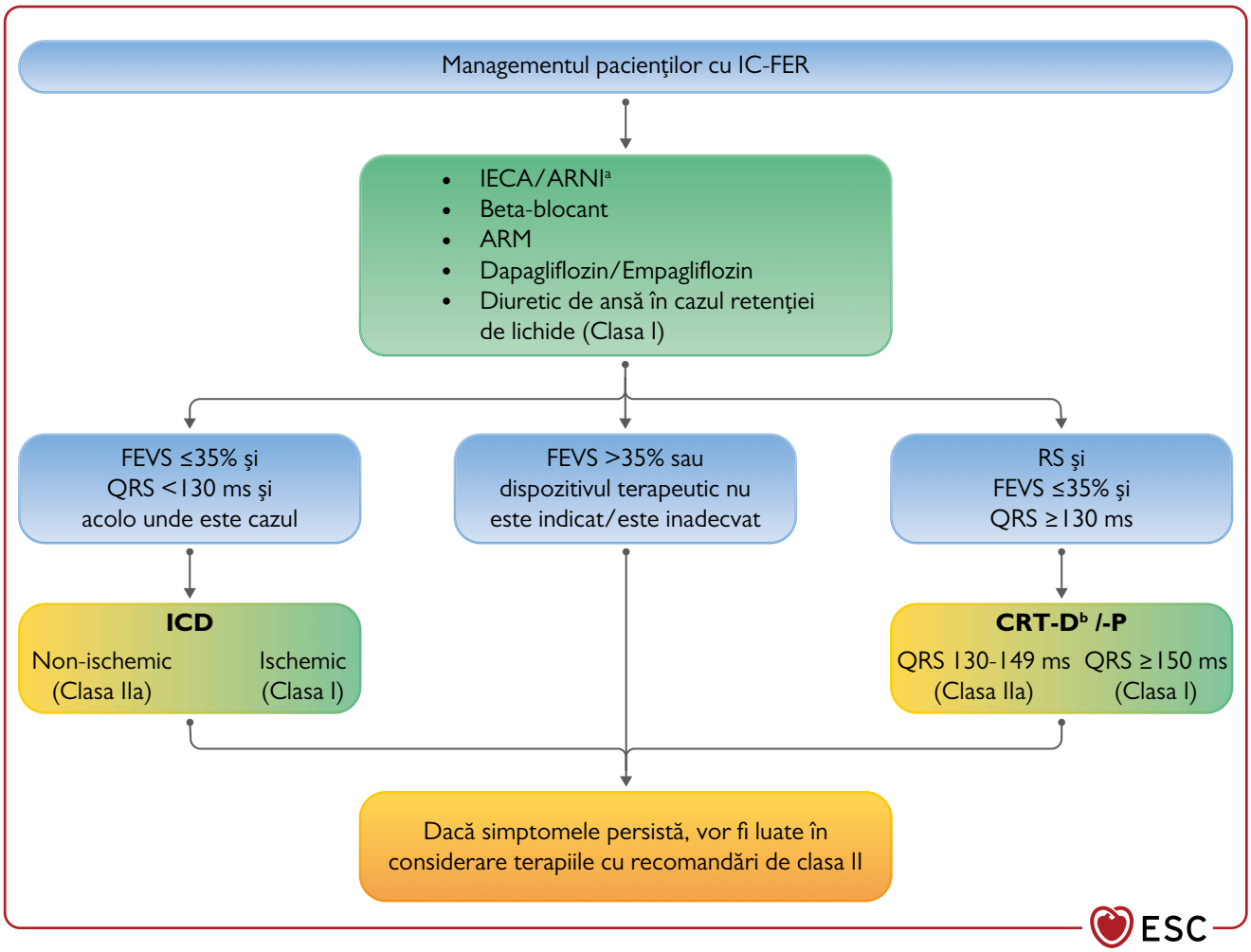

Figura 2. Algoritmul terapeutic al terapiei de clasa I. Indicații pentru pacientul cu IE-FER. IECA = inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; ARNI = inhibitor a receptorilor angiotensinei și neprilizinei; CRT-D = terapie de resincronizare cardiacă cu defibrilator; CRT-P = terapie de resincronizare cardiacă cu pacing (cardiostimulare); ICD = cardioverter-defibrilator implantabil; IC-FER= insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă; ARM = antagonist al receptorilor mineralocorticoizi; QRS = undele Q, R și S ale unui ECG; RS = ritm sinusal.
[a]Ca un înlocuitor pentru IECA. [b]Acolo unde este cazul. Clasa I = verde. Clasa IIa = galben.

5.3 Medicamente recomandate tuturor pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă

Tratamentele farmacologice indicate pacienților cu insuficiență cardiacă (clasa NYHA II-IV) cu fracție de ejecție redusă (FEVS ≤40%)

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Un IECA este recomandat pacienților cu IC-FER pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și deces.[110-113]	I	A
Un betablocant este recomandat pacienților cu IC-FER stabilă pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și deces.[114-120]	I	A
Un ARM este recomandat pacienților cu IC-FER pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și deces.[121,122]	I	A
Dapagliflozina sau empagliflozina sunt recomandate pacienților cu IC-FER pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și deces.[108,109]	I	A
Sacubitril/valsartanul este recomandat ca înlocuitor al IECA la pacienții cu IC-FER pentru reducerea riscului de spitalizarea pentru IC și deces.[105]	I	B

IECA=inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei; IC=insuficiență cardiacă; IC-FER=insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă; ARM=antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi; NYHA=New York Heart Association.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

Tabelul 8. Doze bazate pe dovezi din studiile cheie randomizate ale medicamentelor modificatoare de boală la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă

	Doza de inițiere	Doza țintă
IECA		
Captopril[a]	6.25 mg t.i.d.	50 mg t.i.d.
Enalapril	2.5 mg b.i.d.	10 - 20 mg b.i.d.
Lisinopril[b]	2.5-5 mg o.d.	20 - 35 mg o.d.
Ramipril	2.5 mg b.i.d.	5 mg b.i.d.
Trandolapril[a]	0.5 mg o.d.	4 mg o.d.
ARNI		
Sacubitril/valsartan	49/51 mg b.i.d.[c]	97/103 mg b.i.d.
Betablocante		
Bisoprolol	1.25 mg o.d.	10 mg o.d.
Carvedilol	3.125 mg b.i.d.	25 mg b.i.d.[e]
Metoprolol succinat (CR/XL)	12.5 - 25 mg o.d.	200 mg o.d.
Nebivolol[d]	1.25 mg o.d.	10 mg o.d.
ARM		
Eplerenonă	25 mg o.d.	50 mg o.d.
Spironolactonă	25 mg o.d.[f]	50 mg o.d.
Inhibitor de SGLT2		
Dapagliflozină	10 mg o.d.	10 mg o.d.
Empagliflozină	10 mg o.d.	10 mg o.d.
Alte medicamente		
Candesartan	4 mg o.d.	32 mg o.d.
Losartan	50 mg o.d.	150 mg o.d.
Valsartan	40 mg b.i.d.	160 mg b.i.d.
Ivabradine	5 mg b.i.d.	7.5 mg b.i.d.
Vericiguat	2.5 mg o.d.	10 mg o.d.
Digoxin	62.5 µg o.d.	250 µg o.d.
Hidralazină/Isosorbid dinitrat	37.5 mg t.i.d./20 mg t.i.d.	75 mg t.i.d./40 mg t.i.d.

IECA=inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei; ARNI= inhibitor a receptorilor angiotensinei și neprilizinei; b.i.d = bis in a day (de două ori pe zi); CR=eliberare prelungită; CV=cardiovascular; ARM=antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi; o.d.=omne in die (o dată pe zi); SGLT2= cotransportorul 2 de sodiu-glucoză; t.i.d.=ter in die (de trei ori pe zi); XL=eliberare prelungită.
[a]Indică un IECA pentru care doza țintă este stabilită din studii post-infact miocardic.
[b]Indică medicamente pentru care o doză mai crescută a arătat reducerea morbidității/mortalității comparativ cu doza scăzută, dar nu există studii robuste randomizate, placebo-controlate și doza țintă este incertă.
[c]Sacubitril/valsartan ar putea avea o doză de inițiere opțională mai redusă, de 24/26 mg b.i.d. la cei cu istoric de hipotensiune simptomatică.
dIndică un tratament care nu a demonstrat reducerea mortalității cardiovasculare (CV) sau de orice cauză la pacienții cu insuficiență cardiacă (sau care este non-inferior unui tratament care reduce mortalitatea CV sau de orice cauză la acești pacienți)
[e]O doză maximă de 50 mg de două ori pe zi poate fi administrată pacienților cu o greutate peste 85 kg.
[f]Spironolactona are o doză de inițiere opțională de 12,5 mg la pacienții la care statusul renal sau hiperkaliemia impun precauții.

5.3.1 Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei

IECA au fost prima clasă de medicamente care au arătat reducerea mortalității și morbidității la pacienții cu IC-FER.[110-113] Aceștia au arătat de asemenea ameliorarea simptomelor.[111] Sunt recomandați la toți pacienții dacă nu sunt contraindicați sau netoleraţi. Dozele ar trebui crescute progresiv până la doza maximă tolerată recomandată.

O serie de recomandări practice pentru utilizarea IECA sunt oferite în Tabelul Suplimentar 2.

5.3.2 Betablocantele

Betablocantele au arătat reducerea mortalității și morbidității la pacienții cu IC-FER, când sunt adăugate la tratamentul cu IECA și diuretice.[114-120] De asemenea, aceștia ameliorează simptomele.[123] Există un consens că IECA și betablocantele pot fi inițiate împreună cât mai precoce de la stabilirea diagnosticului de IC-FER simptomatică. Nu există dovezi care să favorizeze inițierea betablocantului înaintea IECA sau vice-versa.[124] Betablocantele ar trebui inițiate la pacienții stabili clinic, euvolemici, cu doze mici și crescute

progresiv până la doza maximă tolerată. La pacienții internați cu ICA, betablocantele ar trebui inițiate cu precauție pe durata spitalizării, după ce pacientul este stabilizat hemodinamic.

O metaanaliză cu datele individuale ale pacienților (IPD) incluși în cadrul tuturor studiilor majore cu betablocante administrate în IC-FER nu a arătat niciun beneficiu asupra spitalizărilor și mortalității la pacienții cu IC-FER și FiA.[125] Cu toate acestea, deoarece această analiză este una de subgrup, retrospectivă și pentru că betablocantele nu au crescut riscul, grupul de redactare al ghidului a decis să nu emită o recomandare separată cu privire la tipul de ritm cardiac.

Un ghid practic referitor la cum se utilizează betablocantele este prezentată în Tabelul Suplimentar 3.

5.3.3 Antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi

ARM (spironolactona și eplerenona) sunt recomandați, adăugate la tratamentul cu IECA și betablocant, la toți pacienții cu IC-FER pentru reducerea mortalității și a riscului de spitalizare pentru IC.[121,122] De asemenea, aceștia ameliorează simptomele.[121] ARM blochează receptorii de legare a aldosteronului și, cu diferite grade de afinitate, alți receptori ale hormonilor steroidieni (corticosteroizi și androgeni). Eplerenona este mai specifică pentru blocarea aldosteronului și, de aceea, generează mai puțină ginecomastie.

Trebuie precauție când sunt utilizați ARM la pacienții cu funcție renală afectată și la cei cu concentrații ale potasiului seric >5,0 mmol/l.

Un ghid practic referitor la cum se utilizează ARM este oferit în Tabelul Suplimentar 4.

5.3.4 Asocierea dintre antagonistul de receptor de angiotensină și inhibitorul de neprilizină

În studiul PARADIGM-HF, sacubitril/valsartan, un ARNI, a arătat superioritate față de enalapril în reducerea spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă agravată, mortalitatea de cauză CV și mortalitatea de orice cauză, la pacienții ambulatori cu IC-FER și FEVS ≤40% (modificată la ≤35% în cursul studiului). Pacienții din studiu prezentau concentrații plasmatice crescute ale peptidelor natriuretice (PN), o RFGe ≥30 ml/min/1,73 m^2 și au putut tolera enalaprilul și apoi sacubitril/valsartanul pe durata de desfășurare a studiului.[105] Beneficiile adiționale ale sacubitril-valsartanului au constat din ameliorarea simptomelor și a QOL,[105] o reducere a incidenței diabetului zaharat insulino-necesitant,[126] o reducere a declinului RFGe,[127] precum și o rată redusă de apariție a hiperkaliemiei.[128] Suplimentar, utilizarea sacubitril/valsartanului poate permite o reducere a necesarului de diuretic de ansă.[129] Hipotensiunea simptomatică a fost raportată mai frecvent la pacienții cu sacubitril/valsartan comparativ cu enalaprilul, dar în pofida dezvoltării hipotensiunii, acești pacienți au obținut beneficii clinice în urma tratamentului cu sacubitril/valsartan.[128,130]

Așadar, se recomandă ca IECA sau BRA să fie înlocuiți cu sacubitril/valsartan la pacienții ambulatori cu IC-FER, care rămân simptomatici în pofida tratamentului optim menționat mai sus. Două studii au evaluat utilizarea ARNI la pacienții spitalizați, o parte dintre aceștia neavând tratament anterior cu IECA. Inițierea în aceste circumstanțe pare sigură și reduce mortalitatea CV asociată sau spitalizările pentru IC cu 42% comparativ cu enalaprilul.[106,107,131] Ca urmare, inițierea sacubitril/valsartan la pacienții cu IC-FER naivi la IECA (adică de novo) poate fi luată în considerație (clasă de recomandare IIb, nivel de evidență B). Pacienții cărora li se inițiază tratamentul cu sacubitril/valsartan ar trebui să aibă o tensiune arterială (TA) adecvată și o RFGe ≥30 ml/min/1,73 m^2. Pentru a minimiza riscul de angioedem este necesară o perioadă de eliminare de cel puțin 36 de ore după tratamentul cu IECA.

Un ghid practic referitor la cum se utilizează ARNI este oferit în Tabelul Suplimentar 5.

5.3.5 Inhibitorii cotransportorului 2 sodiu-glucoză

Studiul DAPA-HF a investigat efectele pe termen lung ale dapagliflozinei (inhibitor de SGLT2) comparativ cu placebo, în plus față de terapia medicală optimă (TMO), asupra morbidității și mortalității la pacienții ambulatorii cu IC-FER.[108] Pacienții au fost incluși în studiu dacă erau în clasa II-IV NYHA și aveau o FEVS ≤40% în pofida TMO. Pacienții trebuiau, de asemenea, să aibă nivele plasmatice crescute ale NT-proBNP și o RFGe ≥30 ml/min/1,73 m^2.[108]

Tratamentul cu dapagliflozină a condus la o reducere cu 26% a obiectivului primar compus din IC agravată (spitalizare sau prezentare în urgență ce a necesitat tratament i.v. pentru IC) sau deces de cauză CV. Ambele componente au fost semnificativ reduse. Mai mult decât atât, dapagliflozina a redus mortalitatea de orice cauză,[108] a ameliorat simptomele de IC, a îmbunătățit performanța fizică și QOL la pacienții simptomatici cu IC-FER.[132] Beneficiile au fost observate precoce după inițierea dapagliflozinei și reducerea riscului absolut a fost mai mare. Beneficiile asupra supraviețuirii au fost similare la pacienții cu IC-FER cu sau fără diabet zaharat și asupra întregului spectru de valori ale HbA1c.[108]

Ulterior, studiul EMPEROR-Reduced a arătat că empagliflozina reduce cu 25% obiectivul primar compus din deces de cauză CV sau spitalizare pentru IC la pacienții cu simptome în clasa II-IV NYHA și o FEVS ≤40% în pofida TMO.[109] Acest studiu a inclus pacienți cu o RFGe >20 ml/min/1,73 m^2 și a evidențiat, de asemenea, o reducere în declinul RFGe la pacienții care au primit empagliflozină. Totodată, s-a asociat și o îmbunătățire a QOL.[133] Cu toate că în studiul EMPEROR-Reduced nu a fost prezentă o reducere semnificativă a mortalității CV, o metaanaliză recentă a studiilor DAPA-HF și EMPEROR-Reduced nu a evidențiat heterogenitate în mortalitatea CV.[134]

Așadar, dapagliflozina și empagliflozina sunt recomandate, în plus față de TMO cu IECA/ARNI, betablocant și ARM, la pacienții cu IC-FER indiferent de prezența diabetului zaharat. Proprietățile diuretice/natriuretice ale inhibitorilor de SGLT2 pot oferi beneficii adiționale în reducerea congestiei și pot permite reducerea necesarului de diuretic de ansă.[135]

Inhibitorul combinat de SGLT-1 și 2, sotagliflozina, a fost de asemenea studiat la pacienții cu diabet zaharat care erau spitalizați pentru IC.[136] Este discutat ulterior în secțiunile de ICA și comorbidități.

Tratamentul cu inhibitori de SGLT2 poate crește riscul de infecții genitale fungice recurente. O ușoară reducere a RFGe după inițiere este posibilă, dar aceasta este reversibilă și nu ar trebui să conducă la întreruperea prematură a medicamentului.

Un ghid practic referitor la cum se utilizează inhibitorii SGLT2 dapagliflozina și empagliflozina este oferit în Tabelul Suplimentar 6.

5.4 Alte medicamente recomandate sau de luat în considerare la pacienți selectați cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă

Alte tratamente farmacologice indicate pacienților selectați cu insuficiență cardiacă clasa NYHA II-IV, cu fracție de ejecție redusă (FEVS ≤40%)

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Diuretice de ansă		
Diureticele sunt recomandate pacienților cu IC-FER cu semne și/sau simptome de congestie pentru ameliorarea simptomelor de IC, îmbunătățirea capacității de efort și reducerea spitalizărilor pentru IC.[137]	I	C
BRA		
Un BRAc este recomandat pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și deces CV la pacienții simptomatici ce nu pot tolera IECA sau ARNI (pacienții ar trebui să fie sub tratament cu betablocant și ARM).[138]	I	B
Inhibitorul de canal If		
Ivabradina ar trebui luată în considerare la pacienții simptomatici cu FEVS ≤35%, în RS și cu o frecvență cardiacă de repaus ≥70 bpm. în pofida tratamentului cu o doză recomandată de betablocant (sau cu o doză maximă tolerată), IECA/(sau ARNI) și un ARM, pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și decesului CV.[139]	IIa	B
Ivabradina ar trebui luată în considerare la pacienții simptomatici cu FEVS ≤35%, în RS și cu o frecvență cardiacă de repaus ≥70 bpm. care nu pot tolera sau care au contraindicații pentru betablocante, pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și decesului CV. Pacienții ar trebui să fie sub tratament cu IECA (sau ARNI) și un ARM.[140]	IIa	C
Stimulatorul guanilat-ciclazei solubile		
Vericiguatul poate fi luat în considerare la pacienții în clasă NYHA II-IV care au avut IC agravată în pofida tratamentului cu IECA (sau ARNI), betablocant și un ARM pentru reducerea riscului de mortalitate CV sau spitalizare pentru IC.[141]	IIb	B
Hidralazina și isosorbid dinitratul		
Hidralazina și isosorbid dinitratul ar trebui luate în considerație la pacienții de rasă neagră cu FEVS ≤35% sau FEVS <45% și ventricul stâng dilatat, aflați în clasa NYHA III-IV în pofida tratamentului cu IECA (sau ARNI), betablocant și un ARM, pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și deces.[142]	IIa	B
Hidralazina și isosorbid dinitratul ar putea fi luate în considerație la pacienții simptomatici cu IC-FER care nu pot tolera niciunul dintre IECA, BRA sau ARNI (sau acestea sunt contraindicate) pentru reducerea riscului de deces.[143]	IIb	B
Digoxin		
Digoxinul ar putea fi luat în considerare la pacienții cu IC-FER simptomatică în ritm sinusal în pofida tratamentului cu IECA (sau ARNI), betablocant și un ARM, pentru reducerea riscului de spitalizare (atât de orice cauză, cât și pentru IC).[144]	IIb	B

IECA = inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei; BRA = blocant al receptorului de angiotensină; ARNI = inhibitor a receptorilor angiotensinei și neprilizinei; bpm = bătăi pe minut; CV = cardiovascular; IC = insuficiență cardiacă; IC-FER = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă; FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; ARM = antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi; NYHA = New York Heart Association; RS = ritm sinusal.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivel de evidență.
[c]BRA cu dovezi în IC-FER sunt candesartan, losartan și valsartan.

5.4.1 Diuretice

Diureticele de ansă sunt recomandate pentru reducerea semnelor și/sau simptomelor de congestie la pacienții cu IC-FER. Calitatea dovezilor cu privire la diuretice este redusă și efectele lor pe morbiditate și mortalitate nu au fost studiate în trialuri controlate randomizate (RCT). Cu toate acestea, trebuie reamintit că studiile tratamentelor majore modificatoare de boală pentru IC-FER s-au desfășurat având ca substrat considerabil utilizarea diureticelor de ansă. O metaanaliză a arătat că la pacienții cu IC-FER, diureticele de ansă și diureticele tiazidice par să reducă riscul de deces și agravare a IC comparativ cu placebo și comparativ cu un control activ, diureticele au îmbunătățit capacitatea de efort.[137]

Diureticele de ansă produc o diureză mai intensă și mai scurtă comparativ cu diureticele tiazidice, deși acționează sinergic (blocada nefronică seriată) și combinația acestora poate fi utilizată în tratamentul rezistenței la diuretice. Cu toate acestea, efectele adverse sunt mai frecvente și utilizarea combinației trebuie utilizată cu precauție. De menționat și că ARNI, ARM și inhibitorul SGLT2 pot avea proprietăți diuretice.[129,145]

Scopul tratamentului diuretic este obținerea și menținerea euvolemiei cu doza cea mai mică de diuretic. La unii pacienți euvolemici/hipovolemici, utilizarea medicamentelor diuretice poate fi redusă sau întreruptă.[146] Pacienții ar trebui educați să își auto-ajusteze doza de diuretice pe baza simptomelor/semnelor de congestie sau măsurarea zilnică a greutății.

Un ghid practic referitor la cum se utilizează diureticele este oferit în Tabelul Suplimentar 7.

5.4.2 Blocanții receptorilor de tip I ai angiotensinei II

Locul BRA în tratamentul IC-FER s-a schimbat de-a lungul ultimilor ani. În prezent sunt recomandați pentru pacienții care nu pot tolera IECA sau ARNI datorită efectelor adverse semnificative. Candesartanul a redus în studiul CHARM-Alternative decesele de cauză CV și spitalizarea pentru IC la pacienții care nu primeau IECA datorită intoleranței.[138] Valsartan, în plus față de tratamentul standard, inclusiv IECA, a redus spitalizările pentru IC în studiul Val-HeFT.[147] Totuși, niciun studiu cu BRA nu a demonstrat reducerea mortalității de orice cauză.

5.4.3 Inhibitorul de canal I_f

Ivabradina încetinește frecvența cardiacă prin inhibarea canalului I_f la nivelul nodului sinusal și, așadar, este eficientă doar la pacienții aflați în RS. Ivabradina a redus obiectivul combinat format din mortalitate CV și spitalizare pentru IC la pacienții simptomatici cu IC-FER și FEVS ≤35%, cu spitalizări pentru IC în ultimele 12 luni, aflați în ritm sinusal (RS) și cu o frecvență cardiacă ≥70 bpm, care primeau tratament standard cu IECA (sau BRA), betablocant și un ARM.[139,140] Recomandarea se bazează pe frecvența cardiacă ≥70 bpm, conform datelor din studiul SHIFT. Cu toate acestea, Agenția Europeană a Medicamentelor (AEM) a aprobat ivabradina pentru utilizare în Europa la pacienții cu IC-FER cu FEVS ≤35% în RS cu o frecvență cardiacă de repaus ≥75 bpm, deoarece în acest grup ivabradina a demonstrat beneficii în ceea ce privește supraviețuirea,[148] conform unei analize retrospective de subgrup. Toate eforturile ar trebui făcute pentru inițierea și titrarea progresivă a tratamentului betablocant până la dozele maxime recomandate de ghid/tolerate înainte de inițierea ivabradinei.

Un ghid practic referitor la cum se utilizează ivabradina este oferit în Tabelul Suplimentar 8.

5.4.4 Combinația dintre hidralazină și isosorbid dinitrat

Nu sunt dovezi certe care să sugereze utilizarea acestei combinații fixe în tratamentul tuturor pacienților cu IC-FER. Un mic studiu randomizat controlat efectuat la pacienții de rasă neagră a arătat că adăugarea combinației de hidralazină cu isosorbid dinitrat la tratamentul convențional (IECA, betablocant și ARM) a redus mortalitatea și spitalizările pentru IC la pacienții cu IC-FER aflați în clasele NYHA III-IV.[142] Aceste rezultate sunt dificil de translat altor rase sau origini etnice.

Suplimentar, combinația dintre hidralazină și isosorbid dinitrat poate fi luată în considerație la pacieții simptomatici cu IC-FER care nu pot tolera niciunul dintre: IECA, ARNI sau BRA (sau acestea sunt contraindicate) pentru reducerea mortalității. Cu toate acestea, recomandarea se bazează pe studiul relativ mic Veterans Administration Cooperative Study, care a inclus doar pacienți de gen masculin cu IC-FER simptomatică, tratați cu digoxin și diuretice.[143]

5.4.5 Digoxin

Digoxinul ar putea fi luat în considerare la pacienții cu IC-FER în RS pentru a reduce riscul de spitalizări,[144] deși efectul său asupra celor tratați de rutină cu betablocante nu a fost testat. În studiul DIG, efectul global al digoxinului pe mortalitate a fost neutru.

Efectele digoxinului la pacienții cu IC-FER și FiA nu au fost studiate în RCT. Unele studii au sugerat un potențial risc crescut de evenimente la pacienții cu FiA

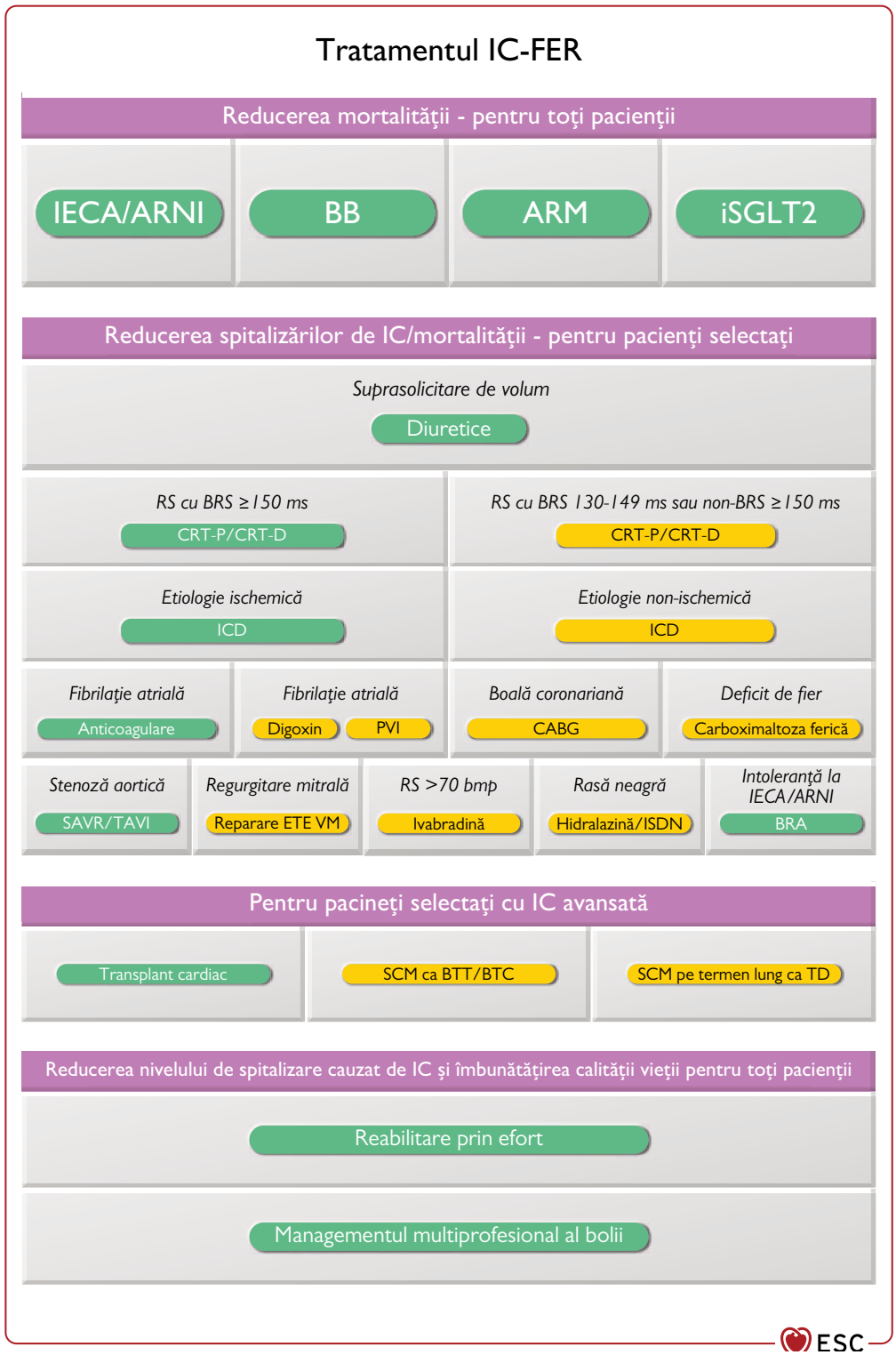

Figura 3. Ilustrație centrală. Rezumatul managementului fenotipic al insuficienței cardiace cu fracție de ejecție redusă. IECA = inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; BRA = blocant al receptorului de angiotensină; ARNI = inhibitor a receptorilor angiotensinei și neprilizinei; BB = betablocant; bpm = bătăi pe minut; BTC = bridge to candidacy (punte către candidatură); BTT = bridge to transplantation (punte către transplant); CABG = bypass aorto-coronarian; CRT-P/D = terapie de resincronizare cardiacă cu cardiostimulator/ defibrilator; TD = terapie de destinație; IC = insuficiență cardiacă; IC-FER = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă; ICD = cardioverter-defibrilator implantabil; ISDN = isosorbid dinitrat; BRS = bloc de ram stâng; MCS = suport circulator mecanic; ARM = antagonist al receptorului de mineralocorticoid; VM = valva mitrală; PVI = izolare de vene pulmonare; QOL = calitatea vieții; SAVR = înlocuirea chirurgicală a valvei aortice; iSGLT2 = inhibitorul de cotransportor 2 sodiu-glucoză; RS = ritm sinusal; TAVI = înlocuire transcateter a valvei aortice; TEE = transcatheter edge to edge. Cod de culori pentru clasele de recomandări: Verde – Clasa I de recomandări; Galben – Clasa IIa de recomandări (vezi *Tabelul 1* pentru detalii suplimentare despre clasele de recomandări). Figura arată managementul cu privire la recomandările de Clasa I sau IIa. Vezi tabelele specifice pentru recomandările de Clasa IIb.

ce primesc digoxin,[149,150] în timp ce altă metaanaliză a concluzionat, în baza unor studii non-randomizate controlate, că digoxinul nu are efecte nefavorabile asupra mortalității la pacienții cu FiA și IC, majoritatea având IC-FER.[151] Așadar, la pacienții cu IC simptomatică și FiA, digoxinul ar putea fi folositor pentru tratamentul pacienților cu IC-FER și FiA cu frecvență ventriculară crescută, atunci când alte opțiuni terapeutice nu pot fi folosite.[150,152-155]

Digoxinul are o fereastră terapeutică îngustă și nivelele serice ar trebui verificate, având ca scop obținerea unei digoxinemii <1,2 ng/ml.[156,157] Trebuie precauție când se folosește digoxinul la pacienții de gen feminin, vârstnici, fragili, cu hipopotasemie sau cu malnutriție. La pacienții cu afectare renală, digitoxina ar putea fi luată în considerație. Utilizarea digitoxinei la pacienții cu IC în RS este în curs de investigare.[158]

5.4.6 Progrese recente raportate în studii pentru tratamentul insuficienței cardiace cu fracție de ejecție redusă

Stimulatorul solubil al guanilat-ciclazei

Studiul VICTORIA a evaluat eficiența și siguranța stimulatorului oral al guanilat-ciclazei solubile, vericiguat, la pacienții cu FEVS redusă și ICC recent decompensată. Incidența obiectivului primar de deces de cauză CV sau spitalizare pentru IC a fost mai scăzută în rândul celor care au primit vericiguat comparativ cu cei care au primit placebo.[141] Nu au fost identificate reduceri ale mortalității de orice cauză sau cea CV. Așadar, vericiguat ar putea fi administrat în plus față de terapia standard a IC-FER, pentru reducerea riscului de mortalitate CV și a spitalizărilor pentru IC.

Activatorul miozinei cardiace

Studiul GALACTIC-HF a evaluat eficiența și siguranța activatorului miozinei cardiace, omecamtiv mecarbil, la pacienții cu IC-FER, înrolând pacienți spitalizați și din ambulatoriu. Obiectivul primar al unui prim eveniment al IC sau mortalității CV a fost redus cu 8%. Nu s-a produs o reducere semnificativă a mortalității CV. În prezent, acest medicament nu are licență de utilizare în IC. Cu toate acestea, în viitor ar putea fi considerat în adiție față de terapia standard în IC-FER, pentru reducerea riscului de mortalitate CV și spitalizărilor pentru IC.[159]

6. Managementul ritmului cardiac în insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă

Această secțiune oferă recomandări pentru utilizarea cardioverter-defibrilatorului implantabil (ICD) și terapiei de resincronizare cardiacă (CRT). Alte dispozitive implantabile vor fi discutate la finalul acestei secțiuni.

6.1 Cardioverter-defibrilatorul implantabil (ICD)

Un procent crescut de decese în rândul pacienților cu IC, în special la cei cu simptome mai ușoare, apar brusc și pe neașteptate. Multe din acestea pot fi cauzate de tulburări electrice, inclusiv aritmii ventriculare, bradicardie și asistolă, deși unele sunt datorate altor evenimente acute cardiovasculare. Tratamentele care îmbunătățesc sau întârzie progresia bolii CV au arătat reducerea ratei anuale de moarte subită,[105,160] dar acestea nu tratează evenimentele aritmice atunci când apar. ICD sunt eficiente în corecția potențialelor aritmii ventriculare letale și în cazul sistemelor transvenoase, previn de asemenea bradicardia. Unele medicamente antiaritmice pot reduce rata tahiaritmiilor și morții subite, dar acestea nu reduc mortalitatea totală,[161] pe care o pot chiar crește.

Recomandări pentru cardioverter-defibrilatorul cardiac implantabil la pacienții cu insuficiență cardiacă

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Prevenție secundară		
Un ICD este recomandat pentru reducerea riscului de moarte subită și a mortalității de orice cauză la pacienții care s-au recuperat după o aritmie ventriculară cauzatoare de instabilitate hemodinamică și care au o speranță de viață >1 an, cu status funcțional bun, în absența cauzelor reversibile sau dacă aritmia ventriculară nu a suvenit în <48 ore după IMA.[162-164]	I	A
Prevenție primară		
Un ICD este recomandat pentru reducerea riscului de moarte subită și a mortalității de orice cauză la pacienții cu IC simptomatică (NYHA II-III) de etiologie ischemică (cu excepția celor care au avut un IM în ultimele 40 de zile – vezi mai jos) și o FEVS ≤35% în pofida a ≥3 luni de TMO, cu o speranță de viață >1 an și status functional bun.[161,165]	I	A
Un ICD ar trebui luat în considerație pentru reducerea riscului de moarte subită și a mortalității de orice cauză la pacienții cu IC simptomatică (NYHA II-III) de etiologie non-ischemică și o FEVS ≤35% în pofida a ≥3 luni de TMO, cu o speranță de viață >1 an și status functional bun.[161,166,167]	IIa	A
Pacienții ar trebui reevaluați de către un cardiolog cu experiență înainte de înlocuirea generatorului aparatului montat anterior deoarece obiectivele terapeutice, nevoile și statusul clinic al pacientului este posibil să se fi modificat.[168-172]	IIa	B

Un ICD portabil poate fi luat în considerare la pacienți cu IC care au risc de moarte subită pentru o perioadă limitată de timp sau ca și punte până la implantarea unui dispozitiv.[173-176]	IIb	B
ICD nu este recomandat la pacienții ce au suferit un infarct miocardic în primele 40 de zile post-infarct, deoarece implantarea sa în acest interval nu ameliorează prognosticul.[177,178]	III	A
ICD nu este recomandat la pacienții cu clasa NYHA IV cu simptome severe refractare la tratamentul farmacologic, exceptând pacienții care sunt candidați pentru CRT, VAD sau transplant cardiac.[179-183]	III	C

CRT = terapie de resincronizare cardiacă; IC = insuficiență cardiacă; ICD = cardioverter-defibrilatorul implantabil; FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; IM = infarct miocardic; NYHA = New York Heart Association; TMO = terapie medicamentoasă optimă; VAD = dispozitiv de asistare ventriculară.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

6.1.1 Prevenția secundară a morții cardiace subite

Comparativ cu tratamentul cu amiodaronă, ICD reduce mortalitatea la supraviețuitorii unui stop cardiac și la pacienții care au prezentat aritmii ventriculare simptomatice susținute. Un ICD este recomandat acestor pacienți când există intenția de a crește supraviețuirea; decizia de implant ar trebui să ia în considerare perspectiva pacientului și QOL, FEVS (beneficiul asupra supraviețuirii este incert când FEVS >35%) și absența altor boli cu probabilitate de mortalitate în următorul an.[162-164,184]

6.1.2 Prevenția primară a morții cardiace subite

Într-o analiză ce a cuprins peste 40000 de pacienți din 12 studii importante ale IC, rata morții subite a scăzut cu 44% în perioada evaluată de 20 ani (de la mijlocul lui 1990 până în 2015).[160] Acest lucru se datorează cu certitudine progreselor în tratamentul IC, precum terapiilor cheie recomandate de ghid, incluzând betablocantele, ARM, sacubitril/valsartanul și utilizarea CRT (CRT-P), multe din acestea cu potențial de reducere a riscului de moarte subită. În timp ce terapiile IC menționate anterior au demonstrat reducerea mortalității la pacienții cu IC-FER, amiodarona nu a dovedit același lucru.[161] Cu toate acestea, dacă amiodarona este necesar să fie utilizată, aceasta trebuie administrată cu precauție datorită numeroaselor sale efecte adverse. Pe de altă parte, dronedarona[185] și antiaritmicele de clasă I precum disopiramida, encainida și flecainida[186] nu ar trebui utilizate pentru prevenția aritmiilor datorită creșterii mortalității, așa cum s-a observat în studiile clinice.

Cu toate că un ICD reduce rata morților subite aritmice la pacienții cu IC-FER,[187] ar fi de așteptat ca, la pacienții tratați adecvat, beneficiul adițional al ICD să fie scăzut. În studiul DANISH, rata morții subite a fost scăzută la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică (CMNI); doar 70 de pacienți din 1 116 urmăriți timp de 5 ani au prezentat moarte subită.[166] S-a observat o reducere absolută modestă a morții subite ca urmare a implantării unui defibrilator implantabil, iar acesta nu a îmbunătățit semnificativ riscul global de mortalitate. Cu toate acestea, analiza de subgrup a sugerat un beneficiu pentru pacienții ≤70 ani.[188] Într-o metaanaliză recentă a studiilor care au examinat efectul ICD în CMNI, un beneficiu asupra supraviețuirii a putut fi încă observat, deși efectul a fost semnificativ scăzut ca urmare a includerii în analiză și a studiului DANISH.[167]

În medie, pacienții cu boală cardiacă ischemică (BCI) au un risc mai crescut de moarte subită comparativ cu pacienții cu CMNI și prin urmare, deși beneficiile relative sunt similare, beneficiul absolut este mai mare la pacienții cu BCI.[187] Două studii randomizate controlate au arătat că nu există niciun beneficiu pentru implantarea unui ICD în primele 40 zile post IM.[177,178] Cu toate că morțile subite aritmice au fost reduse, aceasta a fost contrabalansată de creșterea morților non-aritmice. Drept urmare, un ICD este contraindicat în prevenție primară pentru această perioadă de timp. Suplimentar, implantarea ICD este recomandată doar dacă nu s-a reușit creșterea FEVS la >35% după minim 3 luni de TMO. TMO include în mod ideal medicamentele de Clasă I recomandate pentru IC-FER. Cu toate acestea, studiile cu ICD citate pledează pentru utilizarea ARNI și inhibitorilor SGLT2. Nu se cunoaște dacă implantarea unui ICD reduce mortalitatea la cei cu FEVS >35%. Există un studiu în derulare care evaluează terapia cu ICD la asemenea pacienți, în prezența unei cicatrici/fibrozei la imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă.[189]

6.1.3 Selecția pacienților pentru terapia cu cardioverter-defibrilator implantabil

Pacienții cu IC-FER și o durată a QRS ≥130 ms pot fi luați în considerare pentru CRT cu defibrilator (CRT-D) mai degrabă decât pentru ICD. Vezi secțiunea despre CRT pentru detalii suplimentare (*secțiunea 6.2*).

La pacienții cu IC moderată sau severă, o reducere a morții subite poate fi parțial sau total contrabalansată de o creștere a deceselor prin agravarea IC.[161] Drept urmare, terapia cu ICD nu este recomandată la pacienții aflați în clasa IV NYHA, cu simptome severe refractare la tratamentul farmacologic, care nu sunt candidați pentru un dispozitiv de asistare ventriculară

(VAD) sau transplant cardiac. Asemenea pacienți au o speranță de viață foarte limitată și o probabilitate crescută de deces prin insuficiență de pompă. Similar, pacienții cu comorbidități severe care au o probabilitate scăzută de supraviețuire mai mult de 1 an cu o bună QOL au o șansă scăzută de a obține beneficii substanțiale de la un ICD.[179-183]

Cu toate că studiul DANISH nu a arătat un beneficiu semnificativ al terapiei cu ICD la pacienții cu CMNI, ar trebui să se ia în considerare că CMNI este o condiție heterogenă și anumite subgrupuri (ex. laminopatii, sarcoidoza) sunt la risc mai crescut de moarte subită și necesită o analiză atentă a necesarului unui ICD. Unele aspecte legate de stratificarea riscului (ex. aspectul cicatricial/fibroza la imagistica prin rezonanță magnetică) pot fi utile în acest sens.[190-192]

Pacienții ar trebui să fie consiliați referitor la scopul montării unui ICD și implicați în decizia terapeutică. Aceștia trebuie să fie informați asupra potențialelor complicații legate de implantare, implicațiile adiționale asupra șofatului și riscului administrare a unor șocuri inadecvate. Suplimentar, pacienții ar trebui informați referitor la circumstanțele în care defibrilatorul (sau componenta de defibrilator a CRT-D) poate fi dezactivat (ex. boală terminală) sau explantat (ex. infecție sau recuperarea funcției VS).[193] Trebuiesc purtate cu pacientul și cu cei care îl îngrijesc pe acesta discuții suplimentare periodice cu privire la dezactivarea defibrilatorului.

Când un generator ICD ajunge la finalul duratei de funcționare sau necesită explantare, acesta nu trebuie să fie înlocuit în mod automat. Mai degrabă, trebuie luată o decizie referitoare la acest subiect împreună cu pacientul.[168-172] Pacienții trebuie evaluați cu atenție de către un cardiolog cu experiență pentru că țintele tratamentului se pot schimba la un moment dat față de momentul implantării (riscul de aritmii fatale poate să fi scăzut sau riscul de moarte non-aritmică poate să crească). Există o dispută dacă pacienților cu o FEVS mult îmbunătățită care nu au beneficiat de intervenția ICD ar trebui sau nu să li se reimplanteze un alt dispozitiv.[168-172]

6.1.4 Programarea cardioverter-defibrilatorului implantabil

Testarea de rutină a pragului de defibrilare nu este realizată ulterior implantării unui ICD sau CRT-D deoarece nu îmbunătățește eficiența șocurilor și nu reduce moartea de cauză aritmică.[194] Programarea conservatoare cu întârzieri prelungite[195] între detecția și începerea terapiei ICD reduce dramatic riscurile administrării de șocuri inadecvate, dar și a celor adecvate dar care nu sunt necesare.[194,196,197] În general, pentru prevenția primară, defibrilatoarele sunt programate pentru minimizarea stimulării (ex. stimulare ventriculară VVI la 40/min) și cu o zonă de tratament a tahicardiei >200/min.[194,198] Pentru prevenția secundară, programarea ar trebui să fie adaptată nevoilor specifice ale pacientului.

6.1.5 Cardioverter-defibrilatorul implantabil subcutanat și cel portabil (wearable)

ICD subcutanate (S-ICD) par a fi la fel de eficiente ca și ICD transvenoase convenționale cu o rată similară de complicații. Deși rata șocurilor inadecvate a părut a fi mai mare inițial, îmbunătățirea selecției pacienților a arătat că S-ICD sunt non-inferioare din acest punct de vedere ICD-urilor transvenoase.[199-202] Acestea pot fi o opțiune preferată pentru pacienții cu acces venos dificil sau pentru cei care necesită explantarea ICD datorită infecției. Pacienții trebuie selectați cu atenție, deoarece S-ICD nu pot trata bradiaritmiile (cu excepția stimulării post-șoc) și nu pot oferi stimulare antitahicardică sau CRT. Sunt așteptate studii ample cu aceste dispozitive și informații pe termen lung privind siguranța și eficiența acestora.

Utilizarea unui cardioverter-defibrilator portabil (defibrilator extern cu derivații și padele atașate unei veste) care este capabil să recunoască și să trateze aritmiile ventriculare poate fi luată în considerație pentru o perioadă de timp limitată la pacienții selectați cu IC care sunt la risc crescut de moarte subită dar nu sunt candidați pentru implantarea ICD.[162,175,176,203] Cu toate acestea, amplul studiul VEST nu a reușit să demonstreze că acest cardioverter-defibrilator portabil reduce moartea aritmică la pacienții cu FEVS ≤35% după un infarct miocardic recent.[204]

Pentru recomandări mai detaliate cu privire la utilizarea/indicațiile ICD recomandăm Ghidul ESC/European *Heart Rhythm Association* (EHRA) cu privire la tahiaritmiile ventriculare și la moartea cardiacă subită.[201]

6.2 Terapia de resincronizare cardiacă

Recomandări pentru terapia de resincronizare cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
CRT este recomandată la pacienții simptomatici cu IC, în RS, cu o durată a QRS ≥150 ms, morfologie a QRS de BRS și o FEVS ≤35% în pofida administrării TMO pentru ameliorarea simptomelor și reducerea morbidității și mortalității.[205-215]	I	A
Este recomandată utilizarea CRT în defavoarea pacingului VD la pacienții cu IC-FER indiferent de clasa NYHA sau durata QRS ce au indicație de pacing ventricular pentru bloc AV de grad înalt pentru a reduce morbiditatea. Sunt incluși și pacienții cu FiA.[216-219]	I	A
CRT ar trebui luată în considerare la pacienții simptomatici cu IC, în RS, cu durata QRS ≥150 ms, cu morfologie a QRS non-BRS și FEVS ≤35% în pofida administrării TMO pentru ameliorarea simptomelor și reducerea morbidității și mortalității.[205-215]	IIa	B
CRT ar trebui luată în considerare la pacienții simptomatici, cu IC, în RS, cu durata QRS între 130-149 ms, morfologie a QRS de BRS și FEVS ≤35% în pofida administrării TMO pentru ameliorarea simptomelor și reducerea morbidității și mortalității.[211,220]	IIa	B
Pacienții cu FEVS ≤35% care au primit un cardiostimulator convențional sau un ICD și ulterior dezvoltă agravarea IC în pofida administrării TMO și care au o proporție crescută de pacing al VD ar trebui luați în considerare pentru utilizarea CRT.[221]	IIa	B
CRT poate fi luată în considerare la pacienții simptomatici, cu IC, în RS cu durata QRS cuprinsă între 130-149 ms, morfologie QRS non-BRS și FEVS ≤35% în pofida administrării TMO pentru ameliorarea simptomelor și reducerea morbidității și mortalității.[208,213]	IIb	B
CRT nu este recomandată la pacienții cu durata QRS <130 ms care nu au indicație de pacing pentru un bloc atrioventricular de grad înalt.[222-224]	III	A

FiA = fibrilație atrială; AV = atrioventricular; CRT = terapie de resincronizare cardiacă; IC = insuficiență cardiacă; IC-FER = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă; ICD = cardioverter-defibrilator implantabil; BRS = bloc de ramură stângă; FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; NYHA=New York Heart Association; TMO = terapia medicamentoasă optimă (terapii medicamentoase din clasa I de recomandare pentru minim 3 luni); QRS = undele Q, R,S pe ECG; VD = ventricul drept; RS = ritm sinusal.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

La pacienții selectați corespunzător, CRT reduce morbiditatea și mortalitatea.[211] Suplimentar, CRT îmbunătățește funcția cardiacă și crește QOL.[209,225]

În timp ce studiile CARE-HF[206,208] și COMPANION[210] au comparat efectul CRT cu terapia medicală (TM), majoritatea studiilor referitoare la CRT au comparat CRT-D cu ICD și câteva au comparat CRT-P cu pacingul de bază. Prevenția bradicardiei fatale poate fi un mecanism benefic important al tuturor dispozitivelor de stimulare cardiacă. În studiul CARE-HF, inițial, 25% din pacienți aveau o frecvență cardiacă de repaus ≤60 bpm.[206,208,209] Dacă prevenția bradicardiei este importantă, efectul CRT va apărea mai important în studiile în care nu există niciun dispozitiv în lotul de control. Cu toate acestea, în MADIT-II, la 35% din cei care au decedat având ICD, moartea a survenit subit, deși aceștia erau protejați atât de bradi- cât și de tahiaritmii.[226]

Majoritatea studiilor cu CRT au specificat ca FEVS ar trebui să fie ≤35%, dar studiile RAFT212 și MADIT-CRT[213,214] au inclus pacienți cu FEVS ≤30%, în timp ce REVERSE[207,215,227] FEVS ≤40% și BLOCK-HF[216] FEVS ≤50%. Relativ puțini pacienți cu FEVS de 35-40% au fost randomizați, dar o metaanaliză IPD sugerează un efect nediminuat al CRT în acest grup.[211]

Evaluarea „răspunsului" CRT este o provocare. Într-adevăr, mulți care nu par a avea un „răspuns" favorabil în ceea ce privește simptomatologia sau funcția VS pot avea beneficii asupra mortalității. Câteva caracteristici prezic îmbunătățirea morbidității și mortalității. Amploarea revers-remodelării este una din cele mai importante mecanisme de acțiune ale CRT. Pacienții cu IC-FER de etiologie ischemică au o îmbunătățire redusă a funcției VS datorită țesutului cicatricial miocardic, care are o probabilitate scăzută de remodelare favorabilă.[228] Pe de altă parte, femeile au o probabilitate mai crescută de răspuns comparativ cu bărbații, probabil datorită dimensiunilor corporale și cardiace mai reduse.[220,224,229] Durata QRS prezice răspunsul la CRT și a fost criteriul de includere în toate studiile randomizate,[211] dar morfologia QRS a fost de asemenea corelată cu răspunsul favorabil la CRT. Câteva studii au arătat că pacienții cu morfologie de bloc de ram stâng (BRS) au o probabilitate mai crescută de răspuns favorabil la CRT, în timp ce în cazul morfologiei non-BRS există mai puțină certitudine.[230] Acest ultim grup de pacienți este totodată mai slab reprezentat în studiile mari referitoare la CRT.[206,210,213] Cu toate acestea, pacienții cu morfologie de tip BRS au deseori o durată a QRS mai mare și există o dezbatere actuală referitoare la predictorul principal al răspunsului la CRT care este poate fi durata sau poate fi morfologia QRS. Dovezile din două metaanalize IPD indică faptul că, după luarea în considerare a duratei QRS, există puține alte dovezi care să sugereze că morfologia QRS sau etiologia bolii ar influența efectul pe care îl are CRT asupra morbidității și mortalității.[211,220] Suplimentar, niciunul dintre studiile de bază nu a inclus pacienții ținând cont de morfologia QRS,

sexul sau etiologia ischemică și nici nu a fost conceput pentru a permite asemenea analize de subgrup.

Studiul Echo-CRT[222,223] și o metaanaliză IPD[213] sugerează un posibil efect negativ al CRT când durata QRS este sub 130 ms și astfel, implantarea CRT nu este recomandată dacă durata QRS este sub 130 ms.

Dacă un pacient este programat să primească un ICD și se află în RS, cu BRS, CRT-D ar putea fi luată în considerare dacă durata QRS este suprinsă între 130-149 ms și este recomandată dacă QRS ≥150 ms. Cu toate acestea, practica clinică prezintă mari variații în funcție de țară, iar dacă principalul motiv de implantare a CRT este ameliorarea simptomelor, atunci clinicianul ar trebui să aleagă între CRT-P sau CRT-D, în funcție de ceea ce consideră a fi mai potrivit. Singurul studiu randomizat care a comparat CRT-P cu CRT-D210 nu a demonstrat o diferență între aceste tehnologii în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea (totuși, studiul respectiv nu a avut drept scop investigarea acestei diferențe). Suplimentar, în studiul DANISH la pacienții cu CMNI, dintre care 58% au primit CRT, nu au existat date sugestive din analiza de subgrup care să ateste faptul că CRT-P ar fi inferioară față de CRT-D.[166,167]

Când FEVS este redusă, stimularea VD poate exacerba asincronismul cardiac. Aceasta poate fi prevenită prin CRT, ceea ce poate îmbunătăți prognosticul pacienților.[216-218,231] Cu toate acestea, nu a fost observată nicio diferență asupra prognosticului între CRT și stimularea VD într-o analiză de subgrup a studiului RAFT.[212] Astfel, CRT este recomandată în detrimentul stimulării VD la pacienții cu IC-FER, indiferent de clasa NYHA, care au indicație de stimulare ventriculară pentru reducerea morbidității, deși nu a fost observat un efect cert asupra mortalității. Pacienții cu IC-FER care au primit un pacemaker convențional sau un ICD și ulterior dezvoltă, în pofida TMO, agravarea IC cu o proporție crescută de pacing VD ar trebui să fie luați în considerare pentru un „upgrade" la CRT.

Doar două studii mici au comparat tratamentul farmacologic versus CRT la pacienții cu FiA, cu rezultate contradictorii. Câteva studii au indicat că CRT este superioară stimulării VD la pacienții cu ablație de nod atrioventricular (AV).[217,218,231] Cu toate acestea, FiA nu este o indicație pentru realizarea ablației de nod AV la pacienții cu CRT, cu excepția câtorva cazuri la care frecvența ventriculară rămâne persistent crescută în pofida tentativelor de control medicamentos. O analiză de subgrup a pacienților cu FiA din studiul RAFT nu a arătat niciun beneficiu al CRT-D comparativ cu ICD, deși mai puțin de jumătate din pacienți au avut >90% captură biventriculară.[219] Luând în considerare dovezile reduse referitoare la eficiența CRT la pacienții cu FiA, aceasta poate fi o opțiune doar la pacienții selectați – în mod special cei cu o durată a QRS ≥150 ms – asigurând o proporție de stimulare biventriculară pe cât de mare posibilă.

Studii observaționale raportează că la o captură biventriculară <98% prognosticul pacienților cu CRT se agravează.[218,232] Este neclar dacă această asociere reflectă o pierdere a resincronizării (care poate fi remediată prin reprogramarea dispozitivului), o poziționare deficitară a sondei de VS sau o dificultate mai mare de stimulare a unui miocard ventricular sever afectat. Această observație nu a fost însă confirmată în niciun studiu randomizat.

Studiile inițiale au sugerat că testele imagistice de identificare a asincronismului nu sunt utile pentru selecția pacienților pentru CRT.[223] Cu toate acestea, un studiu recent a sugerat că doi noi markeri de asincronism (rocking-ul apical și flash-ul septal) sunt asociați cu răspunsul la CRT, dar aceștia nu au fost testați ca și criterii de selecție sau subgrupuri prespecificate în cadrul unui studiu randomizat.[234] Pacienții cu cicatrice miocardică extinsă vor avea după CRT o îmbunătățire limitată a funcției VS, dar acest aspect este valabil pentru orice tratament al IC-FER și nu prezice cu acuratețe un beneficiu clinic mai scăzut. Pragurile de stimulare sunt mai crescute în miocardul cicatricial și, dacă este posibil, plasarea sondelor de stimulare ar trebui să ocolească aceste regiuni.[235,236] Cu toate că pacienții cu cicatrici miocardice întinse au un prognostic intrinsec mai nefavorabil, există puține dovezi că în cazul lor se va obține un beneficiu prognostic mai redus în urma CRT.[211]

Este incertă valoarea tentativei de optimizare a intervalelor AV sau interventriculare (intervalele VV) după implantare, utilizând ecocardiografia sau criteriile electrocardiografice și răspunsul TA, dar aceasta poate fi luată în considerare în cazul pacienților care au un răspuns dezamăgitor la CRT.[237,238] Alte opțiuni de luat în considerație în vederea optimizării răspunsului la CRT sunt ilustrate într-un articol practic publicat recent.[239]

Ulterior implantării CRT, o revizuire a terapiei diuretice este recomandată deoarece poate fi necesară o reducere a dozelor sau întreruperea acesteia. De asemenea, implantarea CRT poate oferi posibilitatea de a optimiza suplimentar TM în IC-FER.[240]

Cititorul este direcționat către ghidul de pacing și CRT pentru recomandări privind procedurile de implantare ale acestor dispozitive.[240a]

6.3 Dispozitive aflate în curs de evaluare

Modularea contractilității cardiace (MCC) a fost evaluată la pacienții cu IC clasa NYHA III-IV, cu o FEVS ≥25% și ≤45%, cu o durată a QRS <130 ms și a fost asociată doar cu o mică îmbunătățire a toleranței la efort și a QOL.[241,242]

Tehnologiile care implică modificarea activității sistemului nervos autonom, ex. terapia de activare baroreflexă,[243,244] au determinat de asemenea o îmbunătățire modestă a capacității de efort și a QOL. Cu toate acestea, în prezent dovezile sunt considerate insuficiente pentru a susține recomandări de ghid pentru reducerea mortalității și spitalizărilor în ceea ce privește aceste tehnologii și o varietate de alte tehnologii electrice terapeutice implantabile (vezi de asemenea *secțiunea 16*).

7. Insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție ușor redusă

7.1 Diagnosticul insuficienței cardiace cu fracție de ejecție ușor redusă

Diagnosticul IC-FEUR necesită prezența simptomelor și/sau semnelor de IC și o FE ușor diminuată (41-49%). Prezența nivelelor crescute ale peptidelor natriuretice (BNP ≥35 pg/ml sau NT-proBNP ≥125 pg/ml) și a altor dovezi de afectare cardiacă structurală (ex. dimensiuni crescute ale atriului stâng (AS), HVS sau măsurători ecocardiografice ale umplerii VS) fac diagnosticul mai probabil dar nu sunt obligatorii dacă există o certitudine cu privire la măsurarea FEVS.

Un algoritm de diagnostic al IC-FEUR este ilustrat în Figura 1. Pentru investigarea etiologiei cauzatoare, vă rugăm să consultați Tabelul 5 (care se referă la o serie de investigații indiferent de FEVS).

7.2 Caracteristici clinice ale pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție ușor redusă

Există o suprapunere semnificativă a caracteristicilor clinice, factorilor de risc, tiparelor remodelării cardiace și prognosticului în rândul categoriilor de FEVS ale IC. Pacienții cu IC-FEUR au, în medie, caracteristici mai asemănătoare cu IC-FER decât cu IC-FEP, în sensul că sunt mai frecvent de gen masculin, mai tineri, au o probabilitate mai mare de a avea CAD (50-60%),[38,42,43] și o probabilitate mai mică de a avea FiA sau comorbidități noncardice (Tabelul Suplimentar 10). Cu toate acestea, pacienții din ambulatoriu cu IC-FEUR au o mortalitate mai scăzută comparativ cu pacienții cu IC-FER și mai apropiată de a celor cu IC-FEP.

Pacienții cu IC-FEUR sunt cei la care FEVS s-a îmbunătățit de la ≤40% sau cei la care FEVS a scăzut de la ≥50%.[50]

7.3 Tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție ușor redusă

Ca și în alte forme de IC, diureticele ar trebui să fie utilizate pentru controlul congestiei. Niciun RCT substanțial prospectiv nu a fost efectuat exclusiv în cazul pacienților cu IC-FEUR (*Tabelul Suplimentar 11*). Unele date pot fi obținute din analizele de subgrup ale studiilor cu IC-FEP, dintre care niciunul nu a atins obiectivul primar. Cu toate că, în acest moment, nu pot fi emise recomandări solide referitoare la terapiile specifice, am inclus un Tabel de Recomandări pentru a ajuta la ghidarea terapiei în cazul aceastei categorii de pacienți.

Tratamente farmacologice de luat în considerație la pacienții cu insuficiență cardiacă (clasa NYHA II-IV) și fracție de ejecție ușor redusă

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Diureticele sunt recomandate la pacienții cu IC-FEUR pentru ameliorarea simptomelor și a semnelor de congestie.[137]	I	C
Un IECA poate fi luat în considerare la pacienții cu IC-FEUR pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și deces.[11]	IIb	C
Un BRA poate fi luat în considerare la pacienții cu IC-FEUR pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și deces.[245]	IIb	C
Un betablocant poate fi luat în considerare la pacienții cu IC-FEUR pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și deces.[12,119]	IIb	C
Un ARM poate fi luat în considerare la pacienții cu IC-FEUR pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și deces.[246]	IIb	C
Sacubitril/valsartanul poate fi luat în considerare la pacienții cu IC-FEUR pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și deces.[13,247]	IIb	C

IECA = inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei; BRA = blocant al receptorului de angiotensină; IC = insuficiență cardiacă; IC-FEUR = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție ușor redusă, FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; ARM = antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi, NYHA = New York Heart Association; RS = ritm sinusal.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

7.3.1 Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei

Nu există studii specifice referitoare la utilizarea IECA la pacienții cu IC-FEUR. Deși, studiul PEP-CHF a fost desfășurat asupra IC-FEP și a inclus pacienți cu FEVS >40%, nu a raportat rezultate legate de FEVS.[11]

Cu toate acestea, dintre pacienții cu IC-FEUR, mulți vor avea BCI, hipertensiune arterială sau disfuncție sistolică post-infarct miocardic și vor fi deja tratați cu IECA.

Așadar, utilizarea IECA poate fi considerată la pacienții cu IC-FEUR.

7.3.2 Blocanții receptorilor de tip 1 ai angiotensinei II

Nu există studii specifice referitoare la utilizarea BRA la pacienții cu IC-FEUR. Studiul CHARM-Preserved nu a atins obiectivul primar de deces CV și spitalizări pentru IC.[245] Cu toate acestea, o analiză retrospectivă a arătat că candesartanul a redus numărul pacienților spitalizați pentru IC din rândul celor cu IC-FEUR (cu tendințe similare pentru mortalitatea CV și de orice cauză).[8] Suplimentar, o analiză a evenimentelor recurente a sugerat o reducere a spitalizărilor pentru IC în rândul întregii cohorte a CHARM-Preserved, inclusiv al pacienților cu IC-FEUR.[248]

Ca și în cazul IECA, mulți din cei cu IC-FEUR vor fi deja pe BRA pentru alte indicații CV. Așadar, utilizarea tratamentului cu BRA poate fi luată în considerare la pacienții cu IC-FEUR.

7.3.3 Betablocantele

Nu există studii specifice referitoare la utilizarea betablocantelor la pacienții cu IC-FEUR. O metaanaliză IPD a studiilor de bază ale betablocantelor a sugerat o reducere similară a mortalității CV și de orice cauză (de 50%) pentru pacienții în RS și IC-FER sau IC-FEUR.[12] Această metaanaliză IPD a inclus pacienții din studiul SENIORS unde nebivololul a redus obiectivul primar compozit de mortalitate de orice cauză sau spitalizările pentru IC în întreaga populație. Nu s-au observat vreo legătură între FEVS (35% din pacienți aveau o FEVS de 35-50%) și efectul nebivololului pe obiectivul primar.[119,249] Mulți pacienți cu IC-FEUR pot avea altă indicație CV pentru betablocant, precum FiA sau angina pectorală. Așadar, utilizarea tratamentului cu betablocant poate fi luată în considerare la pacienții cu IC-FEUR.

7.3.4 Antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi

Nu există studii specifice referitoare la utilizarea ARM la pacienții cu IC-FEUR. Într-o analiză retrospectivă a studiului TOPCAT la pacienții cu FEVS ≥45%,[9] spironolactona a redus spitalizările pentru IC la cei cu FEVS <55%. A fost observată o tendință similară pentru mortalitatea de cauză CV, dar nu și pentru cea de orice cauză.

Tratamentul cu ARM poate fi luat în considerare la pacienții cu IC-FEUR.

7.3.5 Asocierea dintre antagonistul de receptor de angiotensină și inhibitorul de neprilizină

Nu există studii specifice referitoare la utilizarea ARNI la pacienții cu IC-FEUR. În studiul PARAGON-HF, care a inclus pacienți cu FE ≥45%, deși nu s-a atins obiectivul primar global, a fost observată o interacțiune semnificativă între FE și tratament. Sacubitril/valsartanul, comparativ cu valsartanul, a redus cu 22% probabilitatea atingerii obiectivului primar composit de deces de cauză CV și de spitalizari totale determinate de IC la cei cu FE sub sau egală cu mediana de 57%.[13] Date suplimentare sunt disponibile dintr-o analiză combinată a studiilor PARADIGM-HF și PARAGON-HF, ce a arătat că sacubitril/valsartanul, comparativ cu alte blocante ale SRAA, are un efect benefic în mod special asupra spitalizărilor pentru IC la pacienții cu IC-FEUR.[247]

Tratamentul cu ARNI poate fi luat în considerare la pacienții cu IC-FEUR.

7.3.6 Alte medicamente

În studiul DIG,[10] pentru pacienții cu IC-FEUR care sunt în RS, s-a observat o tendință de reducere a spitalizărilor determinate de IC la cei care primeau digoxin, dar fără a fi observată o reducere a mortalității și o tendință spre un exces de mortalitate de cauză CV. Prin urmare, sunt date insuficiente pentru recomandarea acestui medicament.

Similar, sunt date insuficiente pentru a putea formula concluzii referitoare la utilizarea ivabradinei în IC-FEUR.

7.3.7 Dispozitive

În timp ce analizele post hoc ale studiilor de bază ale CRT sugerează că CRT poate fi benefică la pacienții cu FEVS >35%, studiile asupra CRT în IC-FEUR au fost abandonate datorită unei recrutări scăzute.[250] Nu sunt studii semnificative referitoare la utilizarea ICD în prevenția primară a aritmiilor ventriculare în IC-FEUR; studii desfășurate cu mai mult de 20 ani în urmă sugerând că nu există niciun beneficiu al implantării ICD pentru prevenția secundară a aritmiilor ventriculare în IC-FEUR.

Așadar, nu sunt date suficiente pentru recomandarea CRT sau ICD la pacienții cu IC-FEUR.

La pacienții cu IC cu FEVS ≥40%, implantarea unui dispozitiv pentru șunt interatrial s-a dovedit a fi sigură, iar acest dispozitiv este investigat într-un studiu mare înainte de a putea fi formulată vreo recomandare privind utilizarea sa în IC-FEP sau IC-FEUR.[251]

8. Insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată

8.1 Contextul insuficienței cardiace cu fracție de ejecție păstrată

Ghidul recunoaște schimbarea istorică în nomenclatură și lipsa unui consens asupra valorii optime prag a FEVS care să definească grupul pacienților cu IC fără FE redusă clar definită. Termenul „păstrată" a fost inițial propus în *Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity* (CHARM) Programme, făcând referire la pacienții cu FE (>40%) care nu era clar „redusă" sau complet „normală".[252] În timp ce ghidul curent a încadrat pacienții cu FEVS 41-49% ca IC-FEUR, recunoaștem că pot fi controverse referitoare la ceea ce este o FE „ușor redusă", care ar trebui să fie pragul acestei FE și dacă ar trebui ca valorile sale să fie diferită pentru bărbați și femei.[14,253] EACVI definește disfuncția sistolică ca fiind prezentă la <52% dintre bărbați și la <54% dintre femei.[16]

De asemenea, s-a discutat dacă pacienții cu valori mai mari ale FE și IC ar trebuie încadrați în IC cu „FE normală".[14,254] Cu toate acestea, având în vedere variabilitatea cunoscută a măsurătorilor ecocardiografice ale FEVS, dificultățile în interpretarea măsurătorilor FEVS utilizând diferite metode imagistice și controversele cu privire la valoarea prag exactă a FEVS care definește „normalul" ce poate varia în funcție de sex, dar și alți factori precum vârsta sau etnia,[255] Ghidul actual a păstrat nomenclatura de IC-FEP utilizând o valoare prag a FE de 50%. Este important ca medicii să aibă în vedere că FEVS este o variabilă continuă cu o distribuție normală în populația generală și valorile prag ale FE utilizate în definiții sunt arbitrare. Suplimentar, în timp ce valoarea prag a FEVS care definește „normalul" este cel mai probabil peste 50%, prezența unei FE foarte crescute (ex. peste 65-70%) ar trebui să determine o căutare a etiologiei, precum amiloidoza cardiacă (AC) sau cardiomiopatia hipertrofică (CMH), unde o FE „supranormală" poate rezulta din reducerea volumului telediastolic al VS (numitor al FE).[256,257]

8.2 Caracteristici clinice ale pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată

IC-FEP diferă de IC-FER și IC-FEUR prin faptul că pacienții cu IC-FEP sunt mai în vârstă și mai frecvent de gen feminin. FiA, boala renală cronică (BRC), și comorbiditățile non-CV sunt mai frecvente la pacienții cu IC-FEP decât la cei cu IC-FER.[258]

Sunt numeroase cauze potențiale de IC-FEP (*Tabelul 5*). Fiziopatologia variatelor sindroame de IC-FEP diferă și necesită, așadar, tratamente distincte. Indicatori sugestivi ai prezenței unei potențiale AC includ TA normală sau scăzută la pacienții cu istoric de hipertensiune arterială, intoleranța la betablocante și IECA, istoric de sindrom de tunel carpian bilateral, microvoltaj pe ECG sau modificări ecocardiografice precum îngroșarea septului, a peretelui posterior sau a peretelui VD, atrii dilatate, lichid pericardic în cantitate mică, îngroșare valvulară [pentru detalii suplimentare vezi secțiunea dedicată CMP (*secțiunea 14.2*)]. Suplimentar, este importantă excluderea altor boli ce pot mima IC-FEP (ex. boli pulmonare, anemie, obezitate sau decondiționare fizică). Pentru o privire de ansamblu mai comprehensivă asupra IC-FEP vezi documentul ESC/HFA.[259]

8.3 Diagnosticul insuficienței cardiace cu fracție de ejecție păstrată

Diagnosticul IC-FEP rămâne o provocare. Diferite criterii diagnostice au fost propuse de către societățile de profil și de către studiile clinice.[260] Aceste criterii au o variabilitate crescută a sensibilității și specificității de diagnostic pentru IC-FEP. Recent, două algoritme pe bază de scor (H2FPEF și HFA-PEFF) au fost propuse pentru a fi de ajutor în diagnostic.[259,261] Generalizarea scorurilor a fost testată în variate studii și cohorte observaționale, dar performanța diagnostică a acestora a variat.[262-269]

Ambele scoruri desemnează o proporție substanțială de pacienți cu suspiciune de IC-FEP cu o probabilitate intermediară, pentru care sunt propuse diagnostice adiționale. Așadar, în funcție de scorul de risc utilizat, diferiții pacienți vor fi trimiși pentru teste suplimentare sau încadrați ca având IC-FEP. Adițional, este posibil ca medicii să nu aibă acces la testele specializate recomandate de algoritmul diagnostic. Acest lucru limitează aplicabilitatea clinică a scorurilor la scară largă și demonstrează incertitudinea diagnostică în IC-FEP.[267]

Pentru a facilita aplicarea clinică largă, Ghidul recomandă o abordare pragmatică simplificată care distinge elementele comune majore în criterii de diagnostic inițiale și subliniază cele mai frecvente variabile disponibile pe scară largă pentru clinician. Unele dintre acestea, în mod particular, dimensiunile AS (volumul indexat al AS >32 ml/m^2), velocitatea undei E mitrale <90 cm/s, velocitatea undei e' septale <9 cm/s, raportul E/e' >9 s-au dovedit a fi elemente de bază care indică un risc crescut de mortalitate CV, subliniindu-se valoarea acestora.[270] Această recomandare este similară celei din consensul HFA și nu reprezintă un

nou algoritm sau scor de diagnostic, ci mai degrabă o abordare mai simplificată. Medicii cu experiență pot utiliza întreaga abordare diagnostică recomandată de HFA.[259]

Abordarea terapeutică simplificată pornește de la determinarea probabilității pretest (vezi *caracteristicile clinice mai sus*). Diagnosticul ar trebui să includă următoarele:

(1) Simptome și semne de IC.
(2) FEVS ≥50%*
(3) Dovezi obiective ale modificărilor cardiace structurale și/sau funcționale sugestive pentru disfuncția diastolică a VS/ presiuni de umplere crescute ale VS, inclusiv peptide natriuretice crescute (Tabel 9)

*De notat, pacienții cu istoric de FEVS redusă (≤40%), care se prezintă ulterior cu FEVS ≥50% ar trebui să fie considerați ca având IC-FER cu recuperare sau „IC cu FEVS îmbunătățită" (față de IC-FEP). Este recomandată în cazul acestor pacienți continuarea tratamentului pentru IC-FER.[271] Nu se cunoaște dacă este benefică inițierea tratamentului adresat IC la pacienții cu FEVS îmbunătățită. Pacienții cu IC-FEP tind să aibă o traiectorie stabilă în timp a valorilor FEVS.[272] Cu toate acestea, la cei care există o indicație clinică pentru repetarea ecocardiografiei pe parcursul monitorizării, aproximativ o treime au o reducere a FEVS.[273]

În prezența FiA, pragul pentru volumul indexat al AS este >40 ml/m^2. Valorile prag la testul de efort includ raportul E/e' ≥15 la momentul de vârf al stresului sau velocitatea regurgitării tricuspidiene (RT) >3.4 m/s la momentul de vârf al stresului.[275] Strain-ul global longitudinal al VS <16% prezintă o sensibilitate de 62% și o specificitate de 56% pentru diagnosticul de IC-FEP obiectivată prin testare invazivă.[261]

Abordarea diagnostică ar trebui să includă teste de confirmare adiționale pentru cazurile incerte, precum testul de efort cardiopulmonar (pentru confirmarea reducerii capacității de efort și pentru a ajuta în diferențierea cauzelor de dispnee), testul de efort și teste invazive hemodinamice.[259]

Dacă datele ecocardiografice și de laborator din repaus sunt echivoce, un test de stres diastolic este recomandat.[259,274] Testul de confirmare pentru diagnosticul de IC-FEP este testul de efort cu determinări hemodinamice invazive. O presiune medie în capilarul pulmonar (PCWP) determinată invaziv ≥15 mmHg (în repaus) sau ≥25 mmHg (la efort) sau presiunea telediastolică a VS ≥16 mmHg (în repaus) sunt considerate în general a fi diagnostice.[266] Totuși, în loc de valoarea prag a PCWP la efort, unii au folosit un index al PCWP față de debitul cardiac pentru diagnosticul invaziv al IC-FEP.[260,276] Ținând cont că testul de efort cu monitorizare hemodinamică invazivă nu este disponibil în multe centre din lume și efectuarea sa este asociată cu riscuri, principala sa utilitate rămâne pentru domeniul cercetării. În absența unor tratamente modificatoare de boală, ghidul prezent nu impune testarea fiecărui pacient conform standardului de aur pentru stabilirea diagnosticului, dar cu cât numărul de

Tabelul 9. Dovezi obiective ale modificărilor cardiace structurale, funcționale și serologice sugestive pentru prezența disfuncției diastolice ventriculare stângi/ a presiunilor de umplere ventriculară stângă crescute[259,261]

Parametrua	Valoare prag	Comentarii
Masa indexată a VS **Grosimea parietală relativă**	**≥95** g/m^2 (femeie), **≥115** g/m^2 (bărbat) **>0,42**	Deși prezența remodelării concentrice a VS sau hipertrofiei este sugestivă pentru IC-FEP, absența HVS nu exclude diagnosticul
Volumul indexat al ASa	**>34** mL/m^2 (RS)	În absența FiA sau a bolilor valvulare, dilatarea AS reflectă presiunile de umplere ale VS crescute cronic (în prezența FiA, valoarea prag este >40 ml/m^2)
Raport E/e' în repausa	**>9**	Sensibilitate 78%, specificitate 59% pentru prezența IC-FEP prin testare de efort invazivă, deși acurateța raportată a fost variabilă. O valoare prag mai crescută de 13 a avut o sensibilitate mai scăzută (46%), dar specificitate mai crescută (86%).[71,259,274]
NT-proBNP **BNP**	**>125** (RS) sau **>365** (FiA) pg/mL **>35** (RS) sau **>105** (FiA) pg/mL	Până la 20% dintre pacienții cu IC-FEP diagnosticată invaziv au peptide natriuretice sub valorile prag diagnostice, mai ales în caz de obezitate.
Presiunea sistolică în AP **Velocitatea RT în repaus**[a]	**>35** mmHg **>2,8** m/s	Sensibilitate 54%, specificitate 85% pentru prezența IC-FEP demonstrată prin testare de efort invazivă.[259,261]

FiA = fibrilație atrială; BNP = peptid natriuretic de tip B; E/e' = velocitatea de umplere ventriculară rapidă la evaluarea Doppler transmitral/ velocitatea de relaxare precoce la Doppler tisular; IC-FEP = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată; AS = atriu stâng; VS = ventricul stâng; NT-proBNP = fragmentul N-terminal al peptidului natriuretic de tip B; AP = artera pulmonară; RS = ritm sinusal; RT = regurgitare tricuspidiană.
Notă: cu cât este mai mare numărul de modificări prezente, cu atât este mai probabil diagnosticul de IC-FEP.
[a]Doar indicatorii folosiți curent sunt listați în tabel; pentru indicatorii mai rar utilizați consultați documentul consens al ESC/HFA.[259]

markeri non-invazivi de presiuni crescute de umplere a VS este mai mare (*Tabel 9*), cu atât probabilitatea de diagnostic al IC-FEP este mai mare.

8.4 Tratamentul insuficienței cardiace cu fracție de ejecție păstrată

Până în prezent, niciun tratament nu a demonstrat o reducere convingătoare a mortalității și morbidității la pacienții cu IC-FEP, deși au fost observate ameliorări la anumite fenotipuri de pacienți din întreg spectrul de IC-FEP. Cu toate acestea, niciunul dintre RCT conduse în IC-FEP nu și-a atins obiectivele primare. Acestea includ PEP-CHF (perindopril),[277] CHARM-Preserved (candesartan)[245], I-PRESERVE (irbesartan),[278] TOPCAT (spironolactonă),[246] DIG-Preserved (digoxin),[279] PARAGON-HF (sacubitril/valsartan)[13] (vezi *Tabelul 12 Suplimentar* pentru detalii privind acestea și alte studii). Spitalizările pentru IC au fost reduse de candesartan și spironolactonă și a fost observată o tendință de reducere cu sacubitril/valsartan, deși aceste studii s-au dovedit neutre privind obiectivele primare, acestea fiind doar studii generatoare de ipoteze. Deși nebivololul a redus semnificativ obiectivul primar composit de mortalitate de orice cauză sau spitalizare pentru IC în studiul SENIORS, acesta a inclus doar 15% dintre pacienți cu o FEVS >50%.[119,249] Studiile cu privire la stimulatorii căii guanozinei monofosfat ciclic-oxid de azot au eșuat în a demonstra creșterea capacității de efort și a QOL în IC-FEP, ex. NEAT-HFpEF,[280] INDIE-HFpEF,[281] VITALITY-HFpEF,[282] CAPACITY-HFpEF (praliciguat).[283]

În pofida lipsei dovezilor privind terapii specifice modificatoare de boală în IC-FEP, cum majoritatea pacienților cu IC-FEP au hipertensiune arterială și/sau CAD, mulți sunt deja sub tratament cu IECA/BRA, betablocante sau ARM. În studiul PARAGON-HF la debut, mai mult de 86% dintre pacienți primeau deja IECA/BRA, 80% primeau betablocante și mai mult de 24% ARM.[13]

Grupul de lucru recunoaște că opțiunile terapeutice ale IC-FEP erau în curs de revizie în momentul publicării ghidului. Menționăm că *Food and Drug Administration* (FDA) susține utilizarea sacubitril/valsartan și a spironolactonei la pacienții cu o FEVS „mai mică decât normal". Această recomandare se adresează pacienților din ambele categorii: IC-FEUR și IC-FEP. Pentru sacubitril/valsartan decizia s-a bazat pe analiza de subgrup a studiului PARAGON-HF, care a arătat o reducere a spitalizărilor pentru IC la cei cu o FEVS <57% și pe o metaanaliză a studiilor PARADIGM-HF și PARAGON-HF, ce a arătat o reducere a deceselor de cauză CV și a spitalizărilor pentru IC la cei cu FEVS sub limita normală.[247] Cu privire la spironolactonă, subgrupul de pacienți din studiul TOPCAT incluși în America a avut o reducere semnificativă a obiectivului primar de deces de cauză CV și de spitalizări pentru IC și o analiză post hoc în funcție de FE a arătat o reducere semnificativă a rezultatelor pentru cei cu FEVS <55%.[9,247] Sunt studii în desfășurare cu inhibitorii SGLT2. Aceste progrese pot accelera în viitor redefinirea IC-FEP și au implicații terapeutice.

În absența recomandărilor privind terapiile modificatoare de boală, tratamentul ar trebui să țintească reducerea cu diuretice a simptomelor determinate de congestie. Diureticele de ansă sunt preferate, deși diureticele tiazidice pot fi utile pentru controlul hipertensiunii arteriale. Scăderea ponderală la pacienții obezi și exercițiile fizice pot ulterior ameliora simptomele și capacitatea de efort și trebuie luate în considerare la pacienții adecvați.[284,285]

Este importantă identificarea și tratarea factorilor de risc, a etiologiei și a comorbidităților existente în IC-FEP (ex. hipertensiune arterială în *secțiunea 12.4*, CAD în *secțiunea 12.2*, amiloidoză în *secțiunea 14.6*, FiA în *secțiunea 12.1.1* și boala valvulară în *secțiunea 12.3*). Fără dubii, tratamentul anumitor fenotipuri ale IC-FEP conduce la un prognostic îmbunătățit.

Recomandări de tratament a pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Screeningul pentru stabilirea și tratamentul etiologiei, comorbidităților cardiovasculare și noncardiovasculare este recomandat la pacienții cu IC-FEP (vezi *secțiunile relevante ale acestui document*).	I	C
Diureticele sunt recomandate la pacienții cu IC-FEP și congestie pentru ameliorarea simptomelor și semnelor.[137]	I	C

IC-FEP = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

Tabelul 10. Factori de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace și potențialele acțiuni de corectare

Factori de risc pentru insuficiența cardiacă	Strategii preventive
Stil de viață sedentar	Activitate fizică regulată
Fumat	Stoparea fumatului
Obezitate	Activitate fizică și regim alimentar sănătos

Consum excesiv de alcool[286]	Populația generală fără consum / cu un consum moderat de alcool: consumul este benefic Pacienții cu CMP indusă de alcool nu ar trebui să consume alcool
Influenza	Vaccin pentru Influenza
Microoganisme (ex. *Trypanosoma cruzi, Streptococi*)	Diagnostic precoce, terapie antimicrobiană specifică de prevenție și/sau tratament
Medicamente cardiotoxice (ex. antracicline)	Monitorizarea funcției cardiace și a efectelor adverse, adaptarea dozei, schimbarea chimioterapicului
Iradiere torace	Monitorizarea funcției cardiace și a efectelor adverse, adaptarea dozei
Hipertensiune arterială	Schimbarea stilului de viață, terapie antihipertensivă
Dislipidemie	Regim alimentar sănătos, statine
Diabet zaharat	Activitate fizică și regim alimentar sănătos, inhibitori de SGLT2
CAD	Schimbarea stilului de viață, statine

CAD = boală cardiacă ischemică; CMP = cardiomiopatie; SGLT2 = cotransportorul 2 de sodiu-glucoză.

Recomandări pentru prevenția primară a insuficienței cardiace la pacienții cu factori de risc pentru dezvoltarea acesteia

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Tratamentul hipertensiunii arteriale este recomandat pentru prevenția sau întârzierea apariției IC și pentru prevenția spitalizărilor pentru IC.[287-290]	I	A
Tratamentul cu statine este recomandat la pacienții cu risc crescut de boală CV sau cu boală CV pentru prevenirea sau întârzierea apariției IC și pentru prevenția spitalizărilor pentru IC.[291,292]	I	A
Inhibitorii de SGLT2 (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) sunt recomandați la pacienții cu diabet zaharat cu risc crescut de boală CV sau cu afectare CV pentru prevenția spitalizărilor pentru IC.[293-297]	I	A
Consilierea pentru reducerea sedentarismului, obezității, fumatului și a consumului excesiv de alcool este recomandată pentru prevenția și întârzierea apariției IC.[298-302]	I	C

CV = cardiovascular; IC = insuficiență cardiacă, SGLT2 = cotransportorul 2 de sodiu-glucoză.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

9. Managementul multidisciplinar de echipă pentru prevenția și tratamentul insuficienței cardiace cronice

9.1 Prevenția insuficienței cardiace

Sfaturi generale referitoare la factorii de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace (vezi *Figura 1 Suplimentară*) și strategiile de prevenție precoce a IC în continuumul CV sunt sumarizate în Tabelul 10.

Este în general recunoscut faptul că, adițional optimizării terapiei medicamentoase și cu dispozitive pentru IC, o atenție deosebită trebuie acordată modului de acordare a îngrijirilor în IC. HFA a ESC a publicat câteva documente care se referă la managementul nonfarmacologic, planificarea la externare și standardele de îngrijire în IC.[303-305] A subliniat de asemenea nevoia formării de cardiologi specializați în IC și de asistente specializate pentru IC în vederea acordării îngrijirilor adecvate. Curricula detaliată, pentru a ajuta la specializarea în acest domeniu, este disponibilă și poate fi adaptată și implementată la fiecare nivel național.[306,307] Această secțiune se adresează zonelor unde pot fi oferite recomandări cu nivel de evidență: managementul multidisciplinar în echipă privind stilul de viață, activitatea fizică, urmărirea periodică și monitorizare.

9.2 Managementul multidisciplinar al insuficienței cardiace cronice

9.2.1 Modele de îngrijire

Pentru reducerea spitalizărilor și mortalității, ghidurile anterioare1 recomandă utilizarea programelor de management multidisciplinar al IC (PM-IC), care permit pacienților să fie investigați corect, să aibă un diagnostic precis, terapie adecvată bazată pe dovezi, educație și urmărire ulterioară adecvată. Implementarea optimă a PM-IC necesită o echipă multidisciplinară care este activă pe tot parcursul IC; de la debut, în perioadele critice, în aparenta stabilitate și stadiile terminale.[303] De la ghidul din 2016, noi studii au fost publicate care subliniază nevoia de PM-IC și arată mai multe detalii despre cum pot fi oferite aceste îngrijiri.

O metaanaliză în rețea, publicată în 2017, ce a inclus 53 studii randomizate a concluzionat că atât abordarea terapeutică în clinică dar și vizitele la domiciliu ale asistentelor au redus mortalitatea de orice cauză comparativ cu îngrijirea uzuală; vizitele la domiciliu fiind cele mai eficiente.[308] O metaanaliză IPD a 20 de studii, incluzând 5624 de pacienți, a concluzionat că intervențiile în managementul personal la pacienții cu IC a îmbunătățit prognosticul în pofida heterogenității privind frecvența, conținutul și personalul care a oferit aceste îngrijiri.[309]

PM-IC variază în ceea ce privește componentele și poate oferi diferite modele de servicii, cum sunt abordarea bazată pe clinică (în îngrijirea primară, secundară sau terțiară), programe de monitorizare la domiciliu, management individual sau variante hibrid ale acestora. Componentele utilizate în servicii va-

riază, ex. unele PM-IC utilizează telemonitorizarea care poate fi aplicabilă local, regional sau la nivel național. Niciun fel de model de servicii nu și-a dovedit superioritatea în fața celorlalte.[310] În timp ce vizitele la domiciliu și clinicile de IC reduc spitalizările de orice cauză și mortalitatea, programele educaționale utilizate exclusiv nu le reduc.[308,309] PM-IC ar trebui să fie centrate pe pacient, să aibă o abordare globală a pacientului, și nu să se focalizeze exclusiv asupra IC; managementul comorbidităților, precum aritmiile, hipertensiunea, diabetul zaharat, disfuncția renală și depresia, ameliorează starea de bine a pacientului și autoîngrijirea, conducând la un prognostic mai bun.[309,311] Organizarea unui PM-IC trebuie adaptată sistemului de sănătate, resurselor disponibile (infrastructură, facilități, personal și finanțe), politicilor administrative și nevoilor pacientului.

Mulți pacienți cu insuficiență cardiacă ar avea beneficii din integrarea precoce a îngrijirii paliative și suportive în cadrul asistenței medicale oferite de toți membrii echipei multidisciplinare a IC.[312,313] Îngrijirea paliativă și suportivă trebuie gândită pentru toți pacienții cu IC, indiferent de stadiul bolii acestora. Pacienții aflați în stadii avansate ale bolii și cei selectați pentru suport circulator mecanic (SCM) sau transplant cardiac ar trebui să primească consiliere paliativă înaintea acestor intervenții, conform protocolului (vezi *secțiunea 10.2.4*).

9.2.2 Caracteristici și componente ale programului de management al insuficienței cardiace

Studiile clinice au inclus intervenții complexe, asociate, făcând dificilă determinarea eficienței și eficacității fiecărei componente specifice. Tabelul 11 prezintă o privire de ansamblu asupra caracteristicilor și componentelor care sunt important de luat în considerație într-un PM-IC.

Intervenții multidisciplinare recomandate pentru managementul insuficienței cardiace cronice

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Este recomandat ca pacienții cu IC să fie înrolați într-un program de manangement multidisciplinar al IC pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și a mortalității.[309,314,315,316]	I	A
Strategiile de management individual sunt recomandate pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și a mortalității.[309]	I	A
Programele de îngrijire la domiciliu și/sau în clinici îmbunătățesc prognosticul și sunt recomandate pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și a mortalității.[310,317]	I	A
Vaccinările pentru influenza și pneumococ ar trebui luate în considerare pentru prevenția spitalizărilor determinate de IC.[315,316]	IIa	B

IC=insuficiență cardiacă.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

Tabelul 11. Caracteristici și componente importante în programul de management al insuficienței cardiace

Caracteristici
1. Centrat pe pacient/persoană[318]
2. Multidisciplinaritate
3. Obiectivul programului ar trebui să fie flexibil și să includă:
- prevenirea progresiei bolii
- ținerea sub control a simptomelor
- îngrijirea pacienților în cadrul stadiului final al insuficienței cardiace în locul preferat de către aceștia
4. Personal competent și educat profesional
5. Încurajarea implicării pacientului/celui care îl îngrijește pentru înțelegerea și managementul afecțiunii

Componente
1. Management optimizat; opțiuni de stil de viață, tratament medical și dispozitive
2. Educarea pacientului, cu accent special pe auto-îngrijire și pe gestionarea simptomelor
3. Asigurarea suportului psihologic pentru pacient și familia pacientului care îl îngrijește
4. Reevaluare după externare (în clinică; vizite la domiciliu; suport telefonic sau telemonitorizare)
5. Accesul facil la asistență medicală, în special pentru prevenirea și gestionarea decompensărilor
6. Evaluarea (și intervenția adecvată ca răspuns la) creșterea inexplicabilă în greutate, a statusului nutrițional și funcțional, a calității vieții, a problemelor legate de somn, aproblemelor psihosociale sau a altor parametri (ex., valorile de laborator)
7. Accesul la opțiuni avansate de tratament; tratament de susținere și îngrijire paliativă

9.3 Educația pacientului, autoîngrijirea și sfaturi privind stilul de viață

Autoîngrijirea adecvată a pacientului este esențială pentru managementul eficient al IC și permite pacienților să înțeleagă ce este benefic pentru ei și să fie de acord cu automonitorizarea și planurile de îngrijire.[319] Pacienții cu IC care raportează o autoîngrijire mai eficientă au o QOL mai bună, rate de respitalizare mai scăzute și mortalitate mai redusă.[309]

Neînțelegerile, interpretarea greșită și lipsa cunoașterii, toate contribuie la o autoîngrijire insuficientă, așadar educația pacientului este vitală. Îmbunătățirea cunoștințelor pacienților despre afecțiunea lor este fundamentală pentru dezvoltarea abilităților de autoîngrijire.[304]

Educația pentru îmbunătățirea autoîngrijirii ar trebui să fie adaptată fiecărui pacient și să fie bazată pe dovezi științifice sau pe opiniile experților, oricând este posibil. Sunt puține dovezi că sfaturile specifice legate de stilul de viață îmbunătățesc QOL sau pro-

gnosticul; cu toate acestea, oferirea acestor informații a devenit o componentă cheie a educației privind autoîngrijirea.

Abordările educaționale generale includ:

- Furnizarea de informații într-o varietate de forme care iau în considerare nivelul de studii și educația în domeniul sănătății. Trebuie luată în considerare atribuirea de roluri active pentru pacient și cel care îl îngrijește de tipul „întreabă-răspunde-întreabă", „a învăța înapoi" (*teach back*) sau interviul motivațional. Consolidarea mesajelor trebuie făcută la intervale regulate de timp.
- Recunoașterea barierelor de comunicare (limbă, abilități sociale, anxietate/depresie, auz sau tulburări vizuale).
- Recomandarea frecventării site-ului '*HFmatters.org*'. Oferirea de ajutor și îndrumare în utilizarea acestuia, de asemenea oferirea de răspunsuri la întrebările care apar pe parcurs.
- Invitarea unui membru al familiei sau a unui prieten pentru a însoți pacientul.

Tabel 12. Educația pacientului și auto-îngrijirea

Tematică educațională	Obiective pentru pacient și pentru cel care îl îngrijește	Comportamentul profesional și instrumentele educaționale
Explicații referitoare la IC	Înțelegerea cauzei IC, a simptomelor și a opțiunilor terapeutice.	Furnizarea de informației personalizate.
Traiectoria evoluției IC	Înțelegerea prognosticului și a diferitelor faze din cadrul traiectoriei evolutive a IC. Luarea împreună a deciziilor referitoare la tratament bazate pe identificarea poziției pacientului în cadrul traiectoriei evolutive a IC.	Comunicarea cu compasiune a informațiior legate de prognostic în momentul diagnosticului, în timpul luării deciziilor cu privire la opțiunile terapeutice, când există o modificare a stării clinice sau în orice moment în care pacientul solicită acest lucru.
Tratamentul medical		
Tratament farmacologic	Să fie capabil să participe la luarea în comun a deciziilor privitoare la tratament. Să înțeleagă indicațiile, beneficiile, nevoia de aderență pe termen lung față de un anumit medicament, a dozelor și a efectelor adverse ale medicației. Să fie capabil să cunoască cele mai frecvente efecte adverse ale medicamentelor și a conduitei pe care să o adopte în acest caz.	Oferirea de informații scrise si verbale privind indicația, beneficiile, doza, efectele și reacțiile adverse. Discutarea aspectelor practice legate de programul optim de administrare a tratamentului și de conduită de urmat în cazul omiterii unei doze, etc. Discutarea impedimentelor posibile asociate administrării medicamentelor. Recomandarea unor metode ajutătoare precum organizatorul de medicamente, a notificărilor electronice, etc. la nevoie.[320]
Dispozitive implantabile	Să fie capabil să participe la luarea deciziilor referitoare la dispozitivele implantabile. Să înțeleagă indicațiile, importanța, așteptările și controlul de rutină a dispozitivelor implantate, a orării excepții de la managmentul de rutină. Să fie capabil să recunoască complicațiile frecvente (inclusiv riscul șocurilor electrice inadecvate) și să cunoască ce conduită să adopte în acest caz.	Oferirea de informații scrise și verbale referitoare la importanța și așteptările legate de dispozitivele implantabile și de modalitățile de urmărire (monitorizare de la distanță). Discutarea așteptărilor și a eventualelor influențe pe care dispozitivele le-ar putea avea asupra condusului auto. Identificarea clară a situațiilor în care dispozitivul ar putea fi dezactivat sau explantat. Implicarea pacientului și a îngrijitorului acestuia în luarea deciziilor.
Aspecte legate de autoîngrijire		
Activitate și efort fizic	Efectuarea regulată de exerciții fizice și un stil de viață activ. Adaptarea activității fizice în funcție de simptomatologie și de circumstațe personale.	Oferirea de sfaturi privind exercițiul fizic care să țină cont de limitările fizice și funcționale, precum fragilitatea și comorbiditățile. Recomandarea de programe de exerciții fizice sau alte tipuri de efectuare a activității fizice. Discutarea impedimentelor posibile, efectelor secundare și a oportunităților.
Somnul și respirația	Efectuarea regulată de exerciții fizice și un stil de viață activ. Adaptarea activității fizice în funcție de simptomatologie și situațiile personale.	Anamneză referitoare la somn. Recomandări și discuții referitoare la importanța unui somn bun și sfaturi referitoare la „sănătatea somnului" (inclusiv momentul administrării diureticelor). Analizarea și discutarea atentă a beneficiilor și a efectelor nocive ale somniferelor.

Fluide	Evitarea aportului excesiv de fluide. Restricția de fluide la 1,5-2 L/zi se poate lua în considerare la pacienții cu IC severă/ hiponatremie pentru ameliorarea simptomatologiei și a congestiei. Pentru a evita deshidratarea în cazul în care fluidele sunt restricționate, se va crește consumul de lichide în sezoanele foarte călduroase/umede și/sau în cazul prezenței greșurilor/vărsăturilor.	Asigurarea de informații și discutarea avantajelor și dezavantajelor restricției de fluide. Recomandarea de a ajusta aportul lichidian în funcție de greutate și în sezoanele foarte călduroase/umede și/sau în cazul prezenței greșurilor/vărsăturilor. Adaptarea recomandărilor pe durata perioadelor de decompensări acute și modificarea recomandărilor în apropierea sfârșitului vieții.
Dietă sănătoasă	Să fie capabil să prevină malnutriția și să cunoască cum să-și asigure un regim alimentar sănătos, evitând excesul de sare (>5 g/zi) și menținând o greutate corporală normală.	Discuții referitoare la regimul alimentar actual, a rolului sării, a rolului micronutrienților. Discuții referitoare la necesarul de suplimente în caz de deficiențe nutriționale, dar nu există un beneficiu clar în suplimentarea de rutină a micronutrienților.[32] Discutarea importanței menținerii unei greutăți corporale normale.
Alcool	Abstinența de la alcool sau evitarea consumului excesiv, în special în cardiomiopatia indusă de alcool. Limitarea consumului de alcool în conformitate cu ghidurile de prevenție a bolilor cardiovasculare.	Individualizarea recomandărilor cu privire la alcool în funcție de etiologia IC; e.x. abstinența în cardiomiopatia alcoolică. Informarea și discutarea privind aportul de alcool în conformitate cu ghidurile de prevenție a boliilor CV (2 unități pe zi la bărbați și 1 unitate pe zi la femei)[a].
Imunizarea	Să fie informat referitor la necesitatea imunizării împotriva gripei și a patologiei de tip pneumococic.	Discutarea beneficiilor și posibilelor bariere. Sfaturi privind practica imunologică locală.
Fumatul și utilizarea de substanțe recrea- ționale	Să fie avizat referitor la consecințele fumatului și a utilizării drogurilor recreaționale asupra sănătății. Renunțarea la fumat (inclusiv la tigaretele electronice) și la consumul de droguri recreaționale.	Informare, discutarea și consiliere în privința luării deciziilor. A se trimite către un specialist pentru recomandări privind oprirea fumatului, întreruperea consumului de droguri, precum și pentru terapie de substituție. A se lua în considerare trimiterea către terapie cognitiv-comportamentală și suport psihologic dacă pacientul dorește să întrerupă fumatului sau consumul de droguri.
Călătorii, activități recreaționale, condusul autoturismului	Să fie capabil să pregătească plecarea în călătorii și a activităților recreaționale în funcție de capacitatea de efort. Să fie capabil să ia o decizie în cunoștință de cauză cu privire la condusul auto.	Informarea și discutarea aspectelor practice legate de călătoriile pe distanțe lungi, sejururile în străinătate, expunerea la soare (efectul amiodaronei), umiditate crescută sau căldură (deshidratare), și altitudine crescută (efectul asupra oxigenării). Oferirea de sfaturi practice în legătură cu medicația/dispozitivele medicale recomandate (păstrarea medicației în bagajul de mână, pregătirea de a avea la îndemână o listă cu propriul tratament, cu denimirea dispozitivelor medicale implantate/cardul acestora precum și a centrelor de tratament). Informare legată de reglementările locale/naționale/internaționale referitoare la condusul auto.
Activitatea sexuală	Să fie capabil să își reia sau să își adapteze activitatea sexuală în funcție cu capacitatea de efort. Recunoașterea posibilelor tulburări ale viații sexuale și relația acestora cu IC și cu tratamentul acesteia.	Informarea și discutarea faptului că activitatea sexuală este sigură pentru pacienții stabili cu IC. Oferirea de sfaturi pentru eliminarea factorilor predispozanți ai tulburărilor sexuale. Discutarea și oferirea de soluții terapeutice farmacologice pentru tulburările sexuale. Trimiterea către specialist pentru consiliere sexuală la nevoie.
Monitorizarea simptomatologiei și autoîngrijirea în funcție de simptomatologie	Monitorizarea și recunoașterea modificărilor semnelor și simptomelor. Capacitatea de a reacționa adecvat la modificări ale semnelor și simptomelor. Cunoașterea modului și a momentului de contactare a serviciilor medicale.	Oferirea de informații individualizate privind auto-managementul, cum ar fi: În cazul creșterii gradului de dispnee sau de edem sau a creșterii neașteptate a greutății mai mult de >2 kg in 3 zile, pacienții pot crește dozele de diuretic și/sau să alerteze serviciile medicale.

A trăi cu IC		
Aspecte psiho-sociale	Să fie capabil să trăiască o viață cât mai bună în condițiile IC. Să fie capabil să solicite ajutor în cazul problemelor psihologice, de exemplu a simptomelor depresive, a anxietății, a tulburările de dispoziție care pot apărea în cursul evoluției IC. Recunoașterea faptului că cei care îl îngrijesc sau membrii familiei pot fi foarte afectați și au nevoie de ajutor .	Comunicarea regulată a informațiilor referitoare la boală, la opțiunile terapeutice și la auto-îngrijire. Discutarea regulată a nevoii de susținere. Tratarea pacientului sau trimiterea acestuia la nevoie către specialist pentru suport psihologic.
Familia și îngrijitorii pacientului	Să fie capabil să solicite ajutor.	Discutarea preferințelor de implicare cu cei care îngrijesc/familia pacientului. Implicarea pacienților și a îngrijitorilor acestuia într-o manieră respectuoasă.

CMP = cardiomiopatie; CV = cardiovascular; IC = insuficiență cardiacă.
[a]1 unitate este 10 mL alcool pur (e.x., 1 pahar de vin, 1/2 halbă de bere, 1 măsură de băutură spirtoasă).

Subiectele cheie de discutat sunt incluse în Tabelul 12.

9.4 Exerciții de condiționare fizică

Există dovezi consistente ale faptului că exercițiul fizic îmbunătățește capacitatea de efort, calitatea sănătății și a vieții pacienților cu IC. Trialurile clinice și meta-analizele la pacienții cu IC-FER au arătat faptul că recuperarea fizică îmbunătățește capacitatea de efort și calitatea vieții (QOL). O serie de alte meta-analize au arătat că reduce spitalizările de IC și spitalizările de orice tip, deși există incertitudini cu privire la efectele asupra mortalității.[322-328] Efectele asupra spitalizării sunt observate la pacienții foarte aderenți la programul de exerciții.[29] Un program de antrenament intensiv la pacienții care sunt apți și doritori ar putea îmbunătății consumul maxim de oxigen (VO_2). Recuperarea cardiacă supervizată bazată pe exerciții ar trebui luată în considerare la pacienții fragili, cu boală avansată și comorbidități.

Condiționarea fizică îmbunătățește de asemenea capacitatea de efort și QOL.[332-335] Nu există date disponibile pentru IC-FEUR, dar beneficiile observate în alte grupuri de IC ar trebui aplicate și la acest grup.

Recomandări pentru exerciții de reabilitare fizică la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Exercițiul fizic este recomandat la toți pacienții apți pentru aceasta cu scopul de a îmbunătății capacitatea de efort, calitatea vieții și de a reduce spitalizările pentru IC.[c] [324-328,335-337]	I	A
Un program supravegheat bazat pe exerciții de reabilitare cardiacă ar trebui luat în considerare la pacienții cu boală avansată, fragilitate sau cu comorbidități.[95,324-327,338]	IIa	C

IC = insuficiență cardiacă; QOL = calitatea vieții.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.
[c]La cei care sunt capabili să adere la programul de exerciții.

9.5 Monitorizarea insuficienței cardiace cronice

9.5.1 Monitorizarea generală

Acest subiect a fost puțin studiat până în prezent. Pacienții cu IC, chiar dacă simptomele sunt bine controlate și stabile, necesită monitorizare pentru asigurarea optimizării continue a tratamentului, detecția progresiei asimptomatice a bolii sau a comorbidităților ei și luarea în considerație a eventualelor progrese privind îngrijirea acestei boli. Ghidul actual recomandă controlul la intervale mai scurte de 6 luni pentru evaluarea simptomelor, frecvenței și ritmului cardiac, TA, hemoleucogramei, electroliților și a funcției renale. Pacienții recent externați din spital sau cei cărora le este necesară titrarea dozelor de medicamente ar trebui sa aibă un ritm mai frecvent al controalelor. Cu privire la pacienții stabili, nevoia monitorizării acestora de către medicul specialist cardiolog este incertă. Unele studii au arătat că monitorizarea în cadrul serviciului de medicină primară este de ajuns.[303,339] Totuși, implementarea intervențiilor bazate pe dovezi este deficitară în multiple situații[340,104] și numeroase studii sugerează că asistența și monitorizarea oferită de specialistul în IC, precum și utilizarea registrelor de creștere a calității actului medical au dus la rate mai mari de terapie optimă și au îmbunătățit evoluția acestor pacienți.[341-343]

ECG ar trebui efectuată anual pentru a se detecta lărgirea complexului QRS[344] deoarece acești pacienți

ar putea deveni candidați pentru CRT. În plus, se pot identifica tulburări de conducere și prezența fibrilației atriale.

Efectuarea de ecocardiografii seriate nu este necesară în mod uzual, dar ecocardiografia ar trebui repetată dacă a apărut o deteriorare a statusului clinic. De asemenea, se recomandă efectuarea unei ecocardiografii după 3-6 luni de tratament standard optim în ICF-FER pentru a evalua necesarul de a adăuga noi agenți terapeutici farmacologici sau de implantare de dispozitive.

9.5.2 Monitorizarea prin biomarkeri

Trialurile care au investigat folosirea biomarkerilor (în special BNP și/sau NT-proBNP) pentru a ghida tratamentul farmacologic pentru IC-FER au evidențiat rezultate controversate.[345-352] Acești biomarkeri sunt indiscutabil utili pentru prognostic.[72,353,354] Nu este foarte clar dacă o strategie bazată pe utilizarea biomarkerilor ar putea oferi beneficii în plus față de aplicarea cu exactitate a recomandărilor terapeutice din ghid. Dovezile actuale nu încurajează, prin urmare, determinarea de rutină a BNP sau a NT-proBNP pentru a ghida titrarea dozelor medicației.

9.6 Telemonitorizarea

Telemonitorizarea oferă posibilitatea pacienților să trimită de la distanță informații digitale referitoare la starea lor de sănătate, pentru a sprijini și optimiza îngrijirea acestora. Informațiile transmise precum cele referitoare la simptome, la greutate, la frecvența cardiacă și TA pot fi colectate frecvent, stocate într-un registru electronic de sănătate și utilizate pentru a ghida pacienții (direct sau prin intermediul unui cadru medical) să își ajusteze terapia sau să primească recomandări suplimentare. Telemonitorizarea la domiciliu (HTM) poate ajuta la menținerea calității îngrijirii medicale, facilitează accesul rapid la îngrijire atunci când acesta devine necesară, reduce cheltuielile de transport ale pacientului și reduce frecvența prezentărilor la spital.[355] Întreruperea forțată în multe țări în cursul pandemiei COVID-19 a consultațiilor față-în-față a evidențiat unele dintre posibilele avantaje ale HTM.[356]

Există diverse studii referitoare la HTM. Pacienții sunt solicitați de obicei să facă o serie de măsurători și, ca și pentru multe alte aspecte ale managementului IC, aderența poate fi incompletă. HTM poate fi furnizată ca și serviciu local, regional sau național. Sistemele care se concentrează mai degrabă pe optimizarea managementului decât pe detectarea și gestionarea urgențelor medicale necesită personal medical doar pe durata orelor standard de lucru. De asemenea, unele sisteme sunt proiectate să ofere în orice moment suportul solicitat de către pacient. Eficacitatea comparativă și eficiența costurilor fiecărei strategii sunt neclare. Sistemele care se concentrează mai degrabă pe optimizarea continuă a îngrijirii (o abordare de întreținere a sănătății) decât pe anticiparea și gestionarea episoadelor de decompensare (o strategie afectată de un număr mare de alerte fals-pozitive) par a fi mai de succes.[357] HTM este o metodă eficientă de a asigura educarea și motivarea pacientului și de a sprijini furnizarea asistenței medicale, dar aceasta ar trebui adaptată pentru a acționa în sinergie cu furnizorii de asistență medicală existenți.[358]

O analiză sistematică Cochrane efectuată în 2017 a identificat 39 de trialuri relevante despre HTM, bazate în mare parte pe evaluări ale simptomelor, a greutății, a frecvenței cardiace și a TA și a constatat că HTM s-a asociat cu o reducere cu 20% a mortalității de orice cauză și cu 37% a spitalizărilor pentru IC.[359] De atunci au fost publicate mai multe studii neutre și cel puțin unul pozitiv.[357,360-364] Este puțin probabil ca acestea să schimbe rezultatele pozitive ale analizei sistematice. Dacă distanțarea socială și agenda „verde" sunt importante, HTM are nevoie să demonstreze doar că nu este inferioară metodelor contemporane de asistență a îngrijirii, pentru a fi un mijloc adecvat de susținere a acestei îngrijiri.[356]

Este incertă posibilitatea ca tehnologiile portabile pentru monitorizarea frecvenței cardiace, ritmului sau congestiei pulmonare (bio-impedanța sau radarul pulmonar) să ofere beneficii suplimentare față de HTM conventională descrisă mai sus.[365-367] Multe dispozitive implantabile pot furniza, în mod wireless și de la distanță, informații fie despre dispozitiv (funcționarea generatorului și a sondelor), despre aritmii sau despre fiziologia pacientului (frecvența cardiacă, activitatea cardiacă, zgomotele cardiace, bio-impedanța). Există dovezi solide că acest tip de monitorizare poate detecta funcționarea defectuoasă a dispozitivelor mai precoce decât monitorizarea convențională și poate fi mai utilă pentru detectarea aritmiilor, cum ar fi FiA. Cu toate acestea, există puține dovezi că monitorizarea prin dispozitive reduce numărul de internări pentru IC și mortalitatea.[368-370,371]

Sunt disponibile, de asemenea, dispozitive care asigură doar funcția de monitorizare. Dispozitive implantabile de tip loop-recorders pot fi introduse subcutan și utilizate pentru monitorizarea frecvenței, ritmului cardiac, activității cardiace și a bio-impedanței. Dispozitivele de monitorizare pot fi plasate de asemenea în artera pulmonară pentru monitorizarea

de la distanță a presiunii, cu toate că cititorul extern necesar pentru a detecta semnalul dispozitivului este voluminos și este necesară cooperarea pacientului. O creștere a presiunii diastolice din artera pulmonară poate fi unul dintre primele semne ale congestiei. Un studiu inițial, însă destul de substanțial, a arătat o reducere a riscului de spitalizări recurente pentru IC.[372] Un studiu mult mai amplu a completat deja recrutările (GUIDE-HF).[373]

Așadar, HTM non-invazivă poate fi luată în considerare la pacienții cu IC pentru a reduce riscul de internări recurente pentru boli CV și IC și de deces de cauză cardiacă. Sunt așteptate dovezi suplimentare privind managementul ghidat de sistemele implantabile.[374]

Recomandări privind telemonitorizarea

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
HTM non-invazivă poate fi luată în considerarea la pacienții cu IC cu scopul de a reduce riscul de spitalizări recurente pentru boli CV și IC și mortalitatea de cauză CV.[374]	IIb	B
Monitorizarea presiunii din artera pulmonară utilizând un sistem de monitorizare hemodinamică wireless poate fi luată în considerare la pacienții simptomatici cu IC cu scopul de a îmbunătăți evoluția lor clinică.[372]	IIb	B

CV = cardiovascular; IC = insuficiență cardiacă; IC-FER = insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă; HTM = telemonitorizarea de la domiciliu; FEVS = fracția de ejecție a VS.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

10. Insuficiența cardiacă avansată

10.1 Epidemiologie, diagnostic și prognostic

Mulți pacienți cu IC progresează către stadiul de IC avansată, caracterizată prin persistența simptomelor în pofida tratamentului maximal.[375-377] Prevalența IC avansate este în creștere datorită numărului crescând de pacienți cu IC, îmbătrânirii populației, tratamentelor mai eficiente și supraviețuirii crescute a pacienților cu IC. Prognosticul rămâne rezervat, mortalitatea la 1 an variind între 25% și 75%.[378-380]

Criteriile actualizate ale HFA-ESC 2018 pentru definirea IC avansate sunt redate în Tabelul 13.[376] FE a ventriculului stâng sever redusă este întâlnită uzual, dar nu este obligatorie pentru diagnosticul de IC avansată, deoarece aceasta poate să apară și la pacienții cu IC-FEP. În plus față de criteriile raportate, disfuncția organelor extra-cardiace datorată IC (ex. cașexia cardiacă, disfuncția hepatică sau renală) sau hipertensiunea pulmonară tip II, pot fi prezente, dar nu sunt necesare pentru definirea IC avansate.[376]

Profilele INTERMACS (*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*) create pentru clasificarea pacienților cu indicație potențială pentru dispozitive SCM, descriu parametrii clinici și caracteristicile pacienților în concordanță cu necesitatea de a se recurge la terapii avansate (*Tabel 14*).[381] S-a demonstrat că această clasificare este utilă și pentru estimarea prognosticului pacienţiilor cu necesar urgent de transplant cardiac[382] sau de implantare de dispozitive

Tabel 13. Criteriile de definire a insuficienței cardiace avansate

Toate criteriile următoare trebuie să fie prezente în pofida tratamentului medical optim:
1. Simptome severe și persistente de insuficiență cardiacă [NYHA clasa III (avansată) sau IV].
2. Disfuncție cardiacă severă definită prin una dintre următoarele: • FEVS ≤30% • Insuficiență izolată a VD (ex., ARVC) • Anomalii valvulare severe inoperabile • Anomalii congenitale inoperabile • Valori crescute persistente (sau în creștere) ale BNP sau NT-proBNP și disfuncție diastolică severă de VS sau anomalii structurale (în conformitate cu definiția IC-FEP)
3. Episoade de congestie pulmonară sau sistemică care necesită doze mari de diuretic i.v. (sau combinație de diuretice) sau episoade de debit cardiac scăzut care necesită medicație inotrop pozitivă sau vasopresoare sau aritmii maligne care a cauzat în ultimele 12 luni >1 vizită medicală neprevăzută sau spitalizare
4. Afectare severă a capacității de efort cu incapacitatea de a face exerciții fizice sau reducerea distanței parcurse la testul de mers la 6 minute (<300 m) sau pVO_2 <12 mL/kg/min sau <50% din valoarea prevăzută, estimată a fi de etiologie cardiacă.

6MWT = testul de mers de 6-minute; ARVC = cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept; BNP = peptid natriuretic tip B; IC-FEP = insuficiență cardică cu fracție de ejecție păstrată; i.v. = intravenos; VS = ventricul stâng; FEVS = fracția de ejecție a VS; NT-proBNP = peptid natriuretic pro-B-N-terminal, NYHA = New York Heart Association; pVO2 = consumul maxim de oxigen; VD = ventriculul drept. Modificat din 376.

de asistare a VS (LVAD)[383] ca și pentru evaluarea riscului pacienților din ambulator cu IC avansată.[384]

Stratificarea prognosticului este importantă pentru identificarea momentului ideal pentru trimiterea pacientului către un centru adecvat (un centru capabil să ofere terapii pentru IC avansată), pentru prezentarea adecvată pacienților și aparținătorilor acestora a estimării legate de evoluție și pentru planificarea tratamentului și a strategiilor de monitorizare (*Figura 4*).[376] Pacienții cu contraindicații pentru SCM sau transplant cardiac ar trebui luați în considerare pentru îngrijiri paliative (vezi *secțiunea 10.2.4*).

Tabel 14. Registrul interdepartamental al profilelor descriptive ale pacienților cu insuficiență cardiacă avansată pentru suportul circulației mecanice asistate

Profil	Intervalul de timp pentru intervenție
Profilul 1. Șoc cardiogen critic Pacient cu hipotensiune amenințătoare vital în pofida creșterii rapide a dozelor medicației inotrope, cu hipoperfuzia critică a organelor, des confirmată de agravarea acidozei și/sau a valorilor lactatului „*Crash and burn*" („Prăbușire și ardere").	Intervenția definitivă necesară în câteva ore.
Profilul 2. Declinul progresiv Pacient cu declin funcțional în pofida suportului inotrop i.v., manifestat prin agravarea funcției renale, depleție nutrițională, incapacitatea de a restaura echilibrul volemic. „*Sliding on inotropes*" („Alunecă pe inotrop"). De asemenea descrie declinul statusului clinic în cazul pacienților care nu pot tolera tratamentul inotrop.	Intervenția definitivă este necesară în câteva zile
Profilul 3. Stabil sub tratamentul inotrop sau inotrop-dependent Pacient cu tensiune arterială stabilă, la fel ca și funcția organelor, nutriție și simptomatologie aflați pe suport inotrop i.v. continuu (sau dispozitiv de suport circulator temporar sau ambele), dar la care se evidențiază eșecul repetat al tentativelor de desprindere de la suportul inotrop datorită hipotensiunii simptomatice recurente sau disfuncției renale. „*Dependent stability*" („Stabilitate dependentă").	Intervenția definitivă electivă este necesară într-o perioadă de câteva săptămâni până la câteva luni.
Profilul 4. Frequent Flyer („Pasager cu călătorii frecvente") Pacientul poate fi stabilizat aproape de statusul volemic normal, dar experimentează zilnic simptome de congestie în repaus sau în cursul activităților cotidiene. Dozele de diuretic fluctuează în general la nivele foarte ridicate. Ar trebui luate în considerare strategii mai intensive de management și supraveghere, care pot în unele cazuri să demaște compliança scăzută care compromite rezultatele indiferent de tratament. Unii dintre acești pacienți pot oscila între clasele 4 și 5.	Intervenția definitivă electivă este necesară într-o perioadă de câteva săptămâni până la câteva luni.
Profilul 5. Housebound („Legat de casă") Comfortabil în repaus sau la activitățile cotidienele, dar incapabil să se angajeze în alte activități, locuiește predominant în interiorul locuinței. Pacientii se simt comfortabili în repaus, fără simptome congestive, dar pot avea subjacent un status volemic crescut, deseori cu disfuncție renală. Dacă statusul nutrițional subiacent și funcția organelor sunt reduse, pacienții pot fi la risc mai mare decât INTERMACS 4 și necesită o intervenție definitivă.	Urgență variabilă, depinde de menținerea nutriției, funcționarea organelor și a nivelului de activitate.
Profilul 6. Efort limitat Pacientul fără semne de supraîncărcare volemică, comfortabil în repaus, la activități cotidiene și la activități ușoare în afara casei, dar care obosește după primele minute de efort susținut. Încadrarea aici necesită o determinare atentă a consumului maxim de oxigen, în unele cazuri cu monitorizare hemodinamică, pentru a confirma severitatea IC. „*Walking wounded*" („Rănitul care umblă").	Variabilă, depinde de menținerea nutriției, funcționarea organelor și de nivelul de activitate.
Profilul 7. Simptome avansate clasa NYHA III Pacient fără episoade curente sau recente de instabilitate a echilibrului hidric, trăind confortabil cu o limitare marcată a activității la eforturi fizice mici.	Transplantul cardiac sau SCM nu sunt indicate momentan.
Modificări ale profilelor	**Posibile profiluri care se pot modifica**
SCM temporar poate modifica profilul doar la pacienții spitalizați. Aceasta include IABP, ECMO, TandemHeart, LVAD, Impella.	1, 2, 3
Apariția aritmiilor poate modifica oricare profil. Aceasta include tahicardiile ventriculare recurente care au contribuit substanțial la decompensarea clinică, șocurile frecvente date de ICD sau necesitatea defibrilării externe, de obicei mai des de două ori pe săptămână.	1-7
Episoadele frecvente de decompensare a IC caracterizează pacienții care necesită frecvent vizite sau internări de urgență pentru administrarea tratamentului diuretic, ultrafiltrare sau tratament vaso-activ i.v. temporar. Episoadele frecvente sunt considerate cele care impun cel puțin 2 vizite în urgență/ internare în ultimele 3 luni sau 3 astfel de vizite în ultimele 6 luni	3 dacă la domiciliu, 4, 5, 6. Rar pentru profilul 7.

ECMO = oxigenare prin membrană extracorporeală; IC= insuficiență cardiacă; IABP = balon intraaortic de contrapulsație; ICD =cardioverter-defibrilator implantabil; INTERMACS = Registru Interdepartamental pentru Suportul Circulator Mecanic; i.v. = intravenos; LVAD = dispozitiv de asistare ventriculară stângă; SCM = suportul circulator mecanic; NYHA = New York Heart Association. Modificat [381]

În pofida numeroșilor parametri de prognostic (*Tabelul Suplimentar 13*), estimarea prognosticului rămâne dificilă și pacienții sunt deseori îndrumați prea târziu către centrele avansate de IC. Identificarea semnelor de avertizare la pacienții cu simptomatologie neavansată poate duce la îndrumarea precoce către centre avansate, astfel încât SCM și transplantul cardiac să poată fi asigurate înainte de dezvoltarea disfuncției severe de organ (*Figura 5; Tabel Suplimentar 14*).[376,386] Un model organizațional bazat pe existența unei rețele „*Hub and Spoke*" între centre cu diferite nivele de complexitate a îngrijirii este cheia unui bun management a pacientului.[376]

10.2 Management

La pacienții cu IC avansată, poate fi necesară terapia farmacologică și SCM pe termen scurt până la implantarea de SCM pe termen lung sau până când transplantul de cord devine disponibil.

10.2.1 Terapia farmacologică și de substituție renală

Terapia inotropă poate îmbunătăți parametrii hemodinamici prin reducerea congestiei, creșterea debitului cardiac și îmbunătățirea perfuziei periferice. Deși nu este dovedit, aceasta poate ajuta în cursul prevenției agravării disfuncției de organ. Pe de altă parte, medicamentele inotrope tradiționale pot favoriza ischemia miocardică și /sau apariția tahiaritmiilor, cu înrăutățirea stării clinice.[387,388] Acestea pot fi utilizate ca și terapie paliativă pentru ameliorarea simptomatologiei la pacienții fără alte opțiuni de tratament. Utilizarea intermitentă pe termen lung a medicației inotroape poate fi luată în considerare la pacienții din ambulator pentru îmbunătățirea clasei funcționale și a QOL.[389,390]

Cel mai adesea evoluția clinică a pacienților cu IC avansată este caracterizată prin disfuncție renală și rezistență la diureticele de ansă. În primă instanță, se indică dublarea dozei de diuretic de ansă, urmată de administrarea concomitentă a diureticelor tiazidice sau metolazonei (vezi *secțiunea 11.3.3*).[145] La pacienții care nu răspund la strategiile terapeutice bazate pe diuretic, trebuie luată în considerare terapia de substituție renală. Ultrafiltrarea este una dintre cele mai frecvente abordări. Poate fi luată în considerare la acei pacienți cu rezistență la diuretice chiar dacă datele despre efectele sale asupra prognosticului sunt neclare.[391,392]

10.2.2 Suportul circulator mecanic (SCM)

SCM poate îmbunătăți supraviețuirea și simptomatologia pacienților cu IC avansată.[376,393] Utilizarea SCM ar trebui luată în considerare în diferitele scenarii detaliate în Tabelul 15. Indicațiile SCM pe termen scurt și pe termen lung trebuie să se bazeze pe profilurile INTERMACS (*Tabelul 14, Figura 4*).

Suportul circulator mecanic pe termen scurt

Dispozitivele MCS pe termen scurt sunt indicate pentru a îndepărta hipoperfuzia și hipoxia de la nivelul diverselor organe în context de șoc cardiogen. Ele pot fi utilizate pentru o perioadă scurtă și limitată de timp, de la câteva zile până la câteva săptămâni. Scopul este de a susține sistemul nervos central și perfuzia organelor, de a determina reversibilitatea acidozei și a insuficienței multiple de organ până când evoluția pacientului devine mai clară, fie către recuperare cardiacă, tranziție spre MCS de lungă durată sau transplant, iar în unele cazuri, către o abordare paliativă. Îngrijirea pacienților cu MCS pe termen scurt este complexă și necesită o expertiză dedicată care să includă abordari specifice pentru întreruperea acestui suport atunci când leziunile cardiace și cele cerebrale sunt irecuperabile. MCS pe termen scurt trebuie utilizat la pacienții cu profilurile INTERMACS 1 sau 2 ca punte către decizie (BTD), punte către recuperare (BTR), punte către punte (BTB) pentru MCS pe termen lung sau transplant de urgență (Figura 4).[394] Mai multe detalii despre SCM pe termen scurt sunt descrise în Textul suplimentar 11.4.

Suportul circulator mecanic pe termen lung

SCM pe termen lung este indicat la pacienți selectați atunci când terapia medicamentoasă este insuficientă sau când SCM pe termen scurt nu a condus la recuperarea cardiacă sau la ameliorarea clinică, pentru prelungirea vieții și îmbunătățirea QOL sau pentru menținerea pacientului în viață până la transplant (punte către transplant, BTT) sau pentru anularea contraindicațiilor pentru transplantul cardiac (punte către candidatură, BTC) sau ca terapie definitivă (TD) (*Tabelul 15*).

SCM pe termen lung ar trebui luat în considerare la pacienții cu profiluri INTERMACS 2 și 4 și la pacienții cu INTERMACS 5 și 6 când aceștia au caracteristici de risc înalt.

Pacienții fără insuficiență ireversibilă de organ alta decât cea cardiacă, care se recuperează de la nivelul 1 INTERMACS în timp ce se află pe SCM pe termen scurt, se pot încadra și pentru SCM pe termen lung

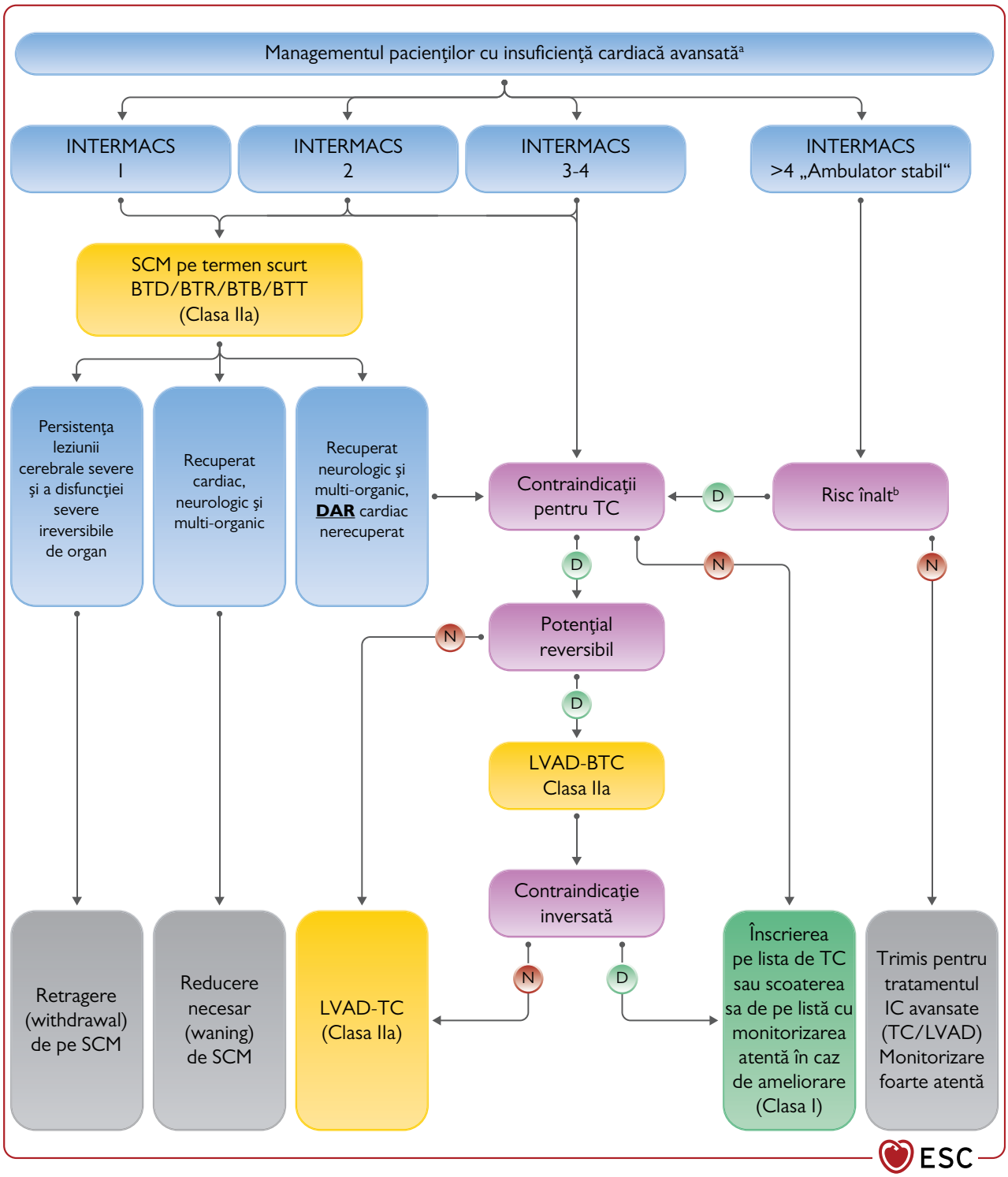

Figura 4. Algoritm de tratament pentru pacienții cu insuficiență cardiacă acută BTB = bridge to bridge (punte către punte); BTC = bridge to candidacy (punte către candidatură); BTD = bridge to decision (punte către decizie); BTR = bridge to recovery (punte către recuperare); BTT = bridge to transplantation (punte către transplant); AC = amiloidoză cardiacă; TD = terapie definitivă; ESC = European Society of Cardiology; CMH = cardiomiopatie hipertrofică; IC= insuficiență cardiacă; HFA = Heart Failure Association; TC = transplant cardiac; INTERMACS = Registru Interdepartamental pentru Suportul Circulator Mecanic; i.v. = intravenos; LVAD = dispozitiv de asistare ventriculară a VS; LVAD-BTC = dispozitiv de asistare ventriculară punte către candidatură; LVAD-TD = dispozitiv de asistare ventriculară terapie definitivă; SCM = suport circulator mecanic.
[a]Acest algoritm poate fi aplicat la toți pacienții cu IC avansată definită conform criterilor ESC/HFA[376] cu excepția CMH, AC, a furtunii electrice, bolilor congenitale, anginei refractare. [b]Spitalizări recurente, disfuncție progresivă de organ, congestie refractară, incapacitatea de a efectua test cardiopulmonar sau consum maxim de oxigen <12 mL/min/kg sau <50% din valoarea prezisă.[385] Codul culorilor pentru clasa de recomandare: Verde pentru clasa de recomandare I și Galben pentru clasa de recomandare IIa (vezi *Tabelul 1* pentru detalii suplimentare legate de clasele de recomandări).

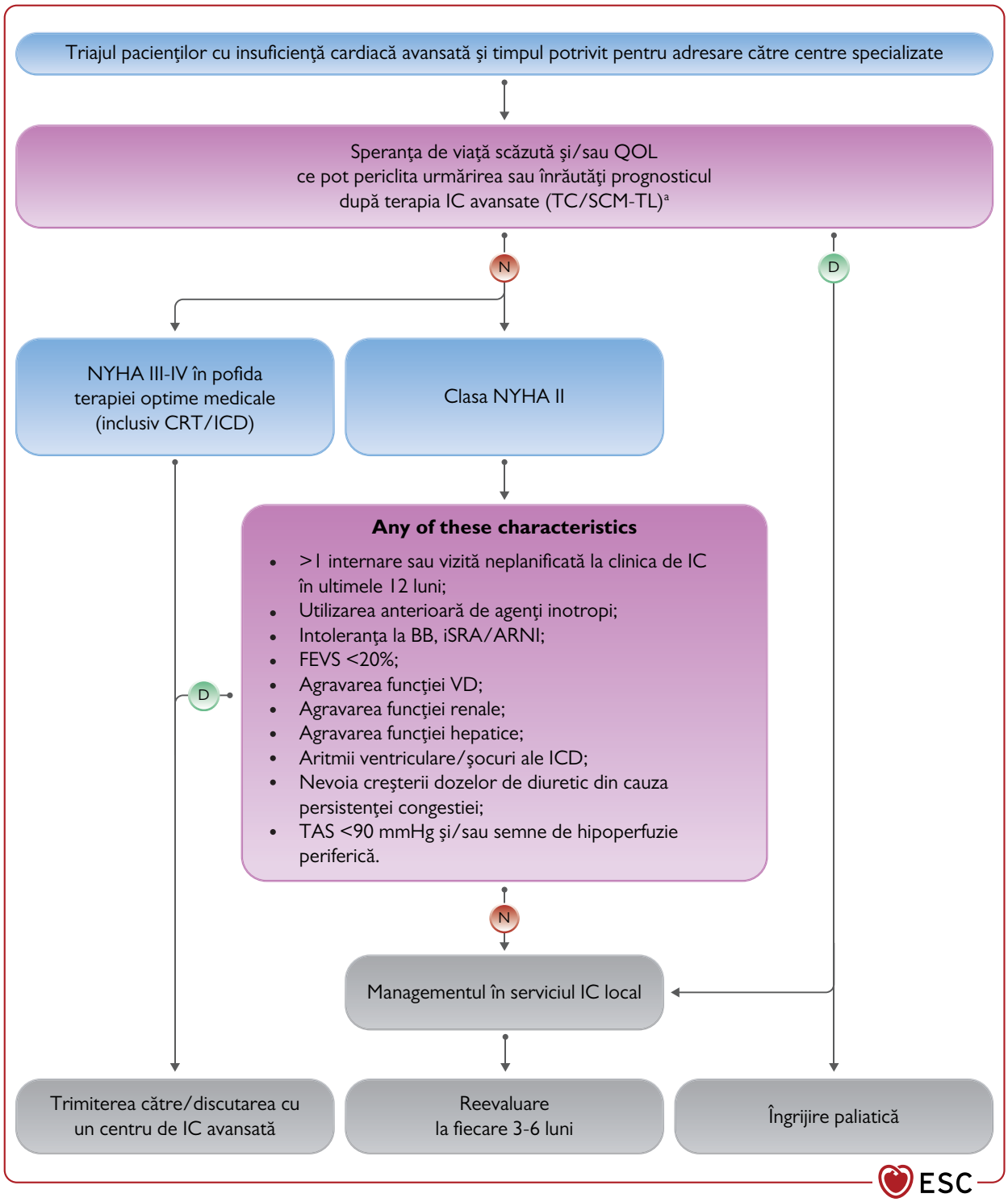

Figura 5. Triajul pacienților cu insuficiență cardiacă avansată și timpul optim de adresare a acestora către centre specializate.[376] ARNI = inhibitor a receptorilor angiotensinei și neprilizinei; CRT = terapie de resincronizare cardiacă; IC = insuficiență cardiacă; TC = transplant cardiac; ICD = cardioverter-defibrilator implantabil; SCM-TL = suport mecanic circulator pe termen lung; FEVS = fracție de ejecție a VS; NYHA = New York Heart Association; iSRA = inhibitori ai sistemului renină-angitensină; VD = ventricul drept; TAS = teniunea arterială sistolică; QOL = calitatea vieții.
[a]Speranța de viață redusă se poate datora comorbidităților majore cum ar fi cancerul, demența, disfuncția severă de organ; alte condiții care pot afecta monitorizarea sau înrăutăți prognosticul post-tratament includ fragilitatea, disfuncția cognitivă ireversibilă, tulburările psihice sau problemele psihosociale.

Tabel 15. Termeni care descriu diverse indicații pentru suportul circulator mecanic

Punte către decizie (BTD)/ Punte către punte (BTB)	Utilizarea SCM pe termen scurt (ex: ECMO sau Impella) la pacienții cu șoc cardiogen până când atât hemodinamica cât și perfuzia organelor este restabilită, cu excluderea contraindicațiilor SCM pe termen lung (leziuni cerebrale după resuscitare) și evaluarea opțiunilor terapeutice adiționale ce includ terapia VAD pe termen lung sau transplantul cardiac.
Punte către candidatură (BTC)	Utilizarea SCM (de obicei LVAD) pentru îmbunătățirea funcției organelor și/sau pentru a permite transformarea pacientului într-unul eligibil pentru transplantul cardiac.
Punte către transplant (BTT)	Utilizarea SCM (LVAD, BiVAD și TAH) pentru menținerea pacientului în viață până la momentul disponibilității unui donator, pacient care altfel ar avea un risc mare de deces înaintea transplantului.
Punte către recuperare (BTR)	Utilizarea SCM (pe termen scurt sau lung) pentru menținerea pacientului în viață până la recuperarea funcției cardiace suficient ca să permită înlăturarea SCM.
Terapia definitivă (TD)	Utilizarea pe temen lung a SCM (LVAD) ca o alternativă la transplant, la pacienții cu IC în stadii terminale ineligibili pentru transplant.

BiVAD = dispozitiv de asistare biventricular; ECMO = oxigenare transmembranară extracorporeală; IC = insuficiența cardiacă; LVAD = dispozitiv de asistare a ventriculului stîng; SCM = suport mecanic circulator; TAH = inimă artificială completă; VAD = dispozitiv de asistare ventriculară.

Tabel 16. Pacienți potențial eligibili pentru implantul unui dispozitiv de asistare ventriculară stângă

Pacienții cu persistența simptomatologiei severe în pofida tratamentului medical optimal și a dispozitivelor medicale, în absența disfuncției ventriculare dreapte severe și/sau a RT severe, cu un climat psihologic stabil și absența contraindicațiilor majore* și care prezintă cel cel puțin unul dintre următoarele:
• FEVS <25% și sunt incapabili de a face exerciții pentru IC sau, în cazul în care pot efectua exerciții cardiopulmonare, acestea se fac cu un VO_2 maxim <12 mL/kg/min și /sau <50% din valoarea prezisă.
• ≥3 internări pentru IC în ultimele 12 luni fără o cauză precipitantă evidentă.
• Dependența de terapia inotropă i.v. sau de SCM temporar.
• Disfuncție organică progresivă (alterarea funcției renale și/sau hepatice, hipertensiunea pulmonară tip II, cașexia cardiacă) datorită perfuziei reduse cât și datorită presiunii inadecvate de umplere ventriculară (PCWP ≥20 mmHg și TAS ≤90 mmHg sau indexul cardiac ≤2 L/min/m^2).

IC = insuficiența cardiacă; i.v. = intravenos; LVAD = dispozitiv de asistare ventriculară a VS; FEVS = fracție de ejecție a VS; SCM = suport circulator mecanic; PCWP = presiune pulmonară capilară; TAS = tensiune arteriala sistolică; RT = regurgitare tricuspidiană; VO_2 = consumul de oxigen.
*Fondul psihosocial stabil include înțelegerea tehnologiei și locuirea împreună cu pacientul a unui îngrijitor care îl va ajuta pe acesta la nevoie (i.e. condițiile izolate de locuință sau climatul psihosocial nesigur sunt contraindicații pentru LVAD). Contraindicațiile majore includ tratamentul anticoagulant oral pe termen lung, infecția, disfuncția renală severă, aritmiile ventriculare.

(*Figura 4*).[376,378,383,395-402] Caracteristicile pacienților potențial eligibili pentru implantul de LVAD sunt prezentate în Tabelul 16.

Detaliile dispozitivelor și studiile privind SCM pe termen lung sunt rezumate în Tabelul suplimentar 15.

Frecvențele actuale de supraviețuire la 2 ani la pacienții care primesc cele mai recente tipuri de LVAD cu flux continuu sunt comparabile cu cele după transplantul de cord, deși evenimentele adverse afectează negativ QOL. În cazul pacienților cu LVAD cu flux continuu, supraviețuirea a fost de 80% la 1 an și 70% la 2 ani.[403,404] In studiul MOMENTUM 3 la pacientii cu LVAD cu flux centrifug supraviețuirea la 2 ani a fost de 84,5%, iar supraviețuirea fără accident vascular cerebral invalidant sau necesitatea reintervenției datorată malfuncției LVAD a fost de 76,9%.[405] Folosirea LVAD cu levitație magnetică completă cu flux centrifugal a redus semnificativ rata trombozelor de pompă. În MOMENTUM 3, necesitatea reintervenției pentru a înlocui un dispozitiv malfuncțional a fost de 2,3% la 24 de luni, cu un risc de doar 0,6% la 24 de luni de înlocuire a pompei datorită trombozei acesteia. Accidentul vascular cerebral (și anume accidentul vascular cerebral invalidant), sângerările majore și hemoragiile gastro-intestinale au fost, de asemenea, mai rare în grupul celor cu pompe de tip flux centrifugal decât în grupul celor cu pompe de tip flux axial. Cu toate acestea, incidența evenimentelor hemoragice, a tromboembolismului și a infecției a rămas similară cu cea a dispozitivelor mai vechi.[402]

Datele privind utilizarea LVAD cu levitație magnetică completă cu flux centrifug în cadrul studiilor din viața reală cu evoluția la 2 ani din registrul ELEVATE, au arătat o supraviețuire globală de 74,5%, cu hemoragii gastrointestinale la 9,7% din cazuri, accidente vasculare cerebrale la 10,2% și tromboza de pompă la 1,5% dintre pacienți.[406]

Potrivit Registrului IMACS, a fost propus un nou endpoint compozit care să includă QOL și alte evenimente adverse pe lângă supraviețuire care să servească pentru ghidarea deciziilor finale. În acest sens, endpointul „a trăi bine la un an", definit ca lipsa decesului, a accidentului vascular cerebral, a sângerărilor majore ce necesită operație, a necesarului de dispo-

zitiv pentru asistarea VD, a înlocuirii sau infecției de pompă în primul an a fost de 56,8% după folosirea pompei LVAD cu flux centrifug.[383]

Deși studiul REMATCH este considerat acum a fi unul învechit, a fost singurul studiu randomizat care a comparat folosirea unui LVAD ca și TD asociată unei OMT la pacienții cu IC avansată, clasa NYHA IV și contraindicație pentru transplant. Studiul REMATCH a arătat o mortalitate mai mică de orice cauză asociată terapiei LVAD în comparație cu tratamentul medical (obiectiv principal). Cu toate acestea, mortalitatea la 2 ani a fost crescută în ambele brațe.[378] Alte studii nu au fost randomizate (INTrEPID, ROADMAP)[396,407,408] sau au comparat diferite dispozitive (ADVANCE, ENDURANCE, MOMENTUM 3).[399,402,409] Cele două strategii de implantare precoce a LVAD vs tratamentul medical cu implantarea LVAD numai în cazul unei deteriorări grave a stării pacientului sunt comparate în prezent în studiul prospectiv Early-VAD (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02387112). De asemenea, studiul suedez de evaluare a LVAD (SweVAD) compară supraviețuirea pacienților cu IC avansată neeligibili pentru tranplantul cardiac randomizați prospectiv către LVAD ca și terapie de destinație vs terapie medicală (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02592499).[410]

10.2.3 Transplantul cardiac

Transplantul cardiac rămâne standardul de aur pentru tratamentul IC avansate în absența contraindicațiilor. Supraviețuirea post-transplant cardiac la 1 an este de aproximativ 90%, cu o supraviețuire medie de 12,5 ani.[385,411,412] Transplantul îmbunătățește semnificativ QOL și starea funcțională, deși, din motive neclare, procentul pacienților care se întorc la muncă este mai mic decât cel așteptat.[412] În afara disfuncției primare de grefă, principalele provocări după transplantul de cord se referă fie la eficacitatea, fie la efectele secundare ale imunosupresiei (de exemplu, reject, infecție, vasculopatia alograftului cardiac, disfuncție tardivă a grefei, malignitate, insuficiență renală, hipertensiune, diabet zaharat).

Lipsa donatorilor de organe rămâne principala limitare a transplantului de cord. Astfel, criteriile donatorului de cord au fost acum extinse pentru a crește limita superioară de vârstă a donatorului, în special în Europa. Mai mult, este necesară o selecție atentă a destinatarului, pe baza speranței de viață pre-transplant și post-transplant (ambele sunt influențate de statusul pre-operator și de comorbidități).

Principalele indicații și contraindicații pentru transplantul de cord sunt enumerate în Tabelul 17.[376,385]

Tabelul 17. Transplantul cardiac: indicații și contraindicații

Indicații
IC avansată[376]
Absența opțiunilor terapeutice, excepție pentru LVAD ca și BTT
Contraindicații
Infecții activea
Boala periferică arterială sau cerebrovasculară severă
Hipertensiunea pulmonară secundară ireversibilă medicamentos (LVAD ar trebui luat în considerare pentru inversarea rezistenței vasculare pulmonare crescute cu reevaluări successive pentru stabilirea eligibilității)
Neoplasme cu prognostic rezervat (colaborarea cu oncologul pentru stratificarea riscului de progresie a tumorii sau recurenței în cazul utilizării medicației imunosupresoare)
Disfuncție hepatică ireversibilă (ciroză) sau disfuncție renală ireversibilă (e.x. clearance creatinină <30 mL/min/1,73 m^2). Transplantul combinat inimă-ficat sau inimă-rinichi poate fi luat în considerare
Boală sistemică cu afectare multiorganică.
Alte comorbidități severe cu prognostic rezervat
IMC pre-transplant >35 kg/m^2 (se recomandă scăderea ponderală până la un IMC <35 kg/m^2)
Consumul actual de alcool sau de droguri
Instabilitate psihologică care pune în pericol urmărirea adecvată și regimul terapeutic intens după transplantul cardiac
Suportul social insuficient pentru a asigura îngrijirea adecvată în ambulator

IMC = index de masă corporală; BTT = bridge to transplantation (punte către transplant); IC = insuficiență cardiacă; LVAD = dispozitiv de asistare ventriculară a VS.
[a]Infecția activă este o contraindicație relativă pentru transplant, deși în unele cazuri de infecție a LVAD poate fi o indicație. Adaptat după Crespo-Leiro et al.[376]

Infecția activă este o contraindicație relativă pentru transplant, dar în unele cazuri infecția dispozitivului LVAD poate fi de fapt o indicație. Vârsta înaintată nu este o contraindicație absolută. Deși pacienții cu vârsta <65 ani ar putea fi candidați mai potriviți datorită speranței de viață mai bune, majoritatea programelor acceptă pacienți cu vârstă de până la 70 de ani. Totuși, vârsta biologică precum și vârsta cronologică trebuie luate în considerare. Complexitatea chirurgicală [sternotomii anterioare, iradierea mediastinului și bolile cardiace congenitale la adulți (BCCA)] ar trebui de asemenea luată în considerare.

Luarea deciziei de efectuare a transplantului sau de utilizare a LVAD nu este niciodată simplă și este unică pentru fiecare pacient. Eligibilitatea pentru fiecare opțiune se poate modifica în funcție de condițiile particulare ale fiecărui pacient, care de asemenea se pot schimba pe parcurs. Alți factori, care nu au legătură cu pacientul, cum ar fi timpul de pe lista de așteptare pentru transplantul de cord, experiența chirurgicală și resursele centrului pot influența de asemenea luarea unei decizii.[413]

Recomandări terapeutice pentru pacienții cu insuficiență cardiacă avansată

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Pacienții consideraţi eligibili pentru SCM pe termen lung trebuie să fie complianți, să aibă capacitatea de a manipula dispozitivul și suport psihosocial.[414 416]	I	C
Transplantul cardiac este recomandat pentru pacienții cu IC, refractari la terapia medicamentoasă/dispozitive medicale și care nu au contraindicații absolute.	I	C
SCM pe termen lung ar trebui luat în considerare la pacienții cu IC-FER în pofida tratamentului optimal medicamentos și cu dispozitive, care nu sunt eligibili pentru transplantul cardiac sau pentru alte intervenții chirurgicale, în absența disfuncției ventriculare drepte severe, pentru reducerea riscului de deces și ameliorarea simptomatologiei.[378,396,397,401,402,404,417]	IIa	A
SCM pe termen lung ar trebui luat în considerare la pacienții cu IC-FER avansată refractară la tratamentul optimal medicamentos și cu dispozitive ca și punte către transplantul cardiac cu scopul de a ameliora simptomatologia, pentru reducerea riscului de internări pentru IC și a decesului prematur.[398-400,402,404]	IIa	B
Terapia de substituție renală ar trebui luată în considerare la pacienții cu supraîncărcare volemică refractară și cu insuficiență renală în stadiu terminal.	IIa	C
Medicația inotropă și/sau vasopresoare ar putea fi luată în considerare la pacienții cu debit cardiac scăzut și cu hipoperfuzie de organe, ca și punte spre SCM sau transplant cardiac.[389,390]	IIb	C
Ultrafiltrarea ar putea fi luată în considerare în caz de supraîncărcare volemică refractară la tratamentul diuretic.[391,392]	IIb	C

IC = insuficiență cardiacă; IC-FER = insuficiență cardiac cu fracție de ejecție redusă; SCM = suport circulator mecanic.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

10.2.4 Controlul simptomelor și îngrijirea de la sfârșitul vieții

În timp ce evoluția bolii fiecărui pacient cu IC este unică, există un model generalizabil de declin progresiv, caracterizat prin episoade de decompensare acută care în final duc fie la moarte subită, fie la moarte datorită agravării progresive a insuficienței cardiace. Comunicarea privind evoluția bolii și planificarea anticipativă ar trebui să înceapă atunci când un pacient este diagnosticat cu IC avansată. Indicațiile și componentele cheie privind serviciile de îngrijiri paliative sunt prezentate în Tabelele 18 și 19.[312,418]

Tabelul 18. Pacienți cu insuficiența cardiacă la care trebuie luată în considerare îngrijirea paliativă

Declinul progresiv al funcțiilor (fizice și mentale) și dependența de alții în cazul majorității activităților sale zilnice.
Simptomatologie severă de insuficiență cardiacă cu calitatea vieții scăzută, în pofida tratamentului farmacologic și non-farmacologic optim.
Internări frecvente în spital sau alte episoade grave de decompensare în pofida tratamentului optim.
Excluderea posibilității de transplant și de SCM.
Cașexie de etiologie cardiacă.
Aprecierea clinică a apropierii finalului vieții acestuia.

SCM = suport circulator mecanic; QOL = calitatea vieții.

Tabelul 19. Componentele cheie ale serviciilor de îngrijire paliativă a pacienților cu IC avansată

Concentarea pe îmbunătățirea și menținerea QOL pacientului și a familiei acestuia, precum și conștientizarea posibilității decesului.
Evaluarea frecventă a simptomelor (inclusiv dispneea sau durerea) datorate insuficienței cardiace avansate și a altor comorbidități și preocupare pentru ameliorarea simptomatologiei.
Facilitarea accesului pacientului și/sau familiei acestuia la suport psihologic și spiritual în funcție de nevoie.
Planificarea îngrijirilor medicale avansate, luând în considerare preferințele legate de locul decesului, precum și posibilitatea resuscitării (inclusiv dezactivarea dispozitivelor precum ICD sau a SCM pe termen lung care ar necesita o decizie a unei echipe multidisciplinare).

ICD = cardioverter defibrilator implantabil; SCM = suport circulator mecanic; QOL = calitatea vieții.

Pentru pacienții cu IC a fost propusă o abordare bazată pe munca în echipă în ceea ce privește îngrijirea paliativă și cea a sfârșitului de viață.[419] Au fost raportate o serie de modele specifice de îngrijire paliativă aplicabile pentru pacienții cu IC avansată. Acestea reduc internările, fără un efect clar asupra supraviețuirii dar cu unele efecte asupra QOL și asupra simptomatologiei.[420,421]

Evaluarea simptomelor trebuie efectuată în mod regulat. În plus față de evaluarea clinică, simptomele pot fi evaluate folosind următoarele scale: *Numeric Rating Scale, Edmonton Symptom Assessment Scale* (ESAS) sau ESAS-HF sau *Integrated Palliative care Outcome Scale*.

Tratamentul simptomelor trebuie luat în considerare și poate include intervenții suplimentare față de TMO:

- Dispneea: pot fi luate în considerare doze repetate de opioide pentru ameliorarea dispneei; totuși, eficacitatea lor nu este demonstrată.[422,423] În timpul utilizării opioidelor, toți pacienții ar trebui să fie avertizați cu privire la efectele secundare ale opioidelor cum ar fi constipația și greața, retenția urinară și modificările stării

mentale. Benzodiazepinele pot fi considerate terapie de a doua sau a treia linie, atunci când opioidele și măsurile non-farmacologice nu au reușit să amelioreze dispneea. Creșterea concentrației inspiratorii de oxigen poate oferi o ameliorare a dispneei.

- Durerea: managementul non-farmacologic poate fi de ajutor. În plus, opioidul, oxicodona, hidromorfona și fentanilul sunt, în general, privite ca opțiuni sigure și pot fi administrate pe cale orală, intravenoasă și transdermică, în special în spital sau în centrele de îngrijire paliativă.[424]
- Anxietate și depresie: trebuie administrat un tratament convențional adecvat.

Deciziile proactive și planificarea avansată în ceea ce privește îngrijira paliativă și de sfârșit de viață ar trebui să fie documentate, revizuite în mod regulat și comunicate de rutină tuturor celor implicați în îngrijirea pacientului. Furnizorii de servicii medicale trebuie să se asigure că preferințele pacientului și ale celor care îl îngrijesc sunt respectate ori de câte ori este posibil. Ei ar trebui de asemenea să ia în considerare faptul că pacienții pot alege să nu își exprime preferințele, sau să nu fie în măsură să facă acest lucru (de exemplu, din cauza simptomelor de depresie sau a tulburărilor cognitive).

11. Insuficiența cardiacă acută

11.1 Epidemiologie, diagnostic și prognostic

ICA se referă la apariția rapidă sau treptată a simptomelor și/sau semnelor de IC, suficient de severe pentru ca pacientul să solicite asistență medicală urgentă, rezultând o internare în spital sau o prezentare neplanificată în departamentul de urgențe. Pacienții cu ICA necesită evaluare urgentă cu inițierea sau intensificarea cat mai rapidă a tratamentului, incluzând terapia intravenoasă sau unele proceduri. ICA este principala cauză de spitalizare la subiecții cu vârsta >65 de ani și este asociată cu o rată de mortalitate și de respitalizare crescute. Mortalitatea în spitale variază de la 4% la 10%.[425-428] După externare, mortalitatea la 1 an poate fi de 25-30% cu o rată de peste 45% decese sau reinternări.[104,426,427,429,430]

ICA poate fi prima manifestare a IC (*de novo*) sau, mai frecvent, se datorează unei decompensări acute a IC cronice. În comparație cu pacienții cu ICA decompensată, cei cu IC de novo pot avea o mortalitate mai mare intraspitalicească[425] dar cu o rată a mortalității și respitalizării post-externare mai scăzută.[425,428,431,432] Factori extrinseci specifici pot precipita, dar nu generează ICA la pacienții cu disfuncție cardiacă preexistentă (*Tabelul 16 suplimentar*). Severitatea clinică și evoluția în spital sunt determinate de interacțiunea complexă dintre factorii precipitanți, substratul cardiac și comorbiditățile pacientului.

Conturarea diagnosticului de ICA începe din momentul primului contact medical și se continuă pe parcursul inițiia al pacientului, cu scopul de a identifica prezentarea clinică și de a diagnostica, respectiv gestiona în timp util, orice cauză/factori precipitanți/condiții amenințătoare vital potențial reversibile (*Figura 6*).

Testele de diagnostic sunt prezentate în Tabelul 20. În plus față de semnele clinice și simptome, conturarea diagnosticului presupune efectuarea ECG și a ecocardiografiei, dacă este posibil. Investigații suplimentare, precum radiografia toracică sau ultrasonografia pulmonară pot fi utilizate pentru a confirma diagnosticul de ICA, mai ales atunci când testarea peptidelor natriuretice nu este disponibilă. Nivelurile plasmatice de peptide natriuretice (BNP, NT-proBNP sau MR-proANP) trebuie măsurate dacă diagnosticul este incert și dacă este disponibil un test-kit la punctul de îngrijire. Concentrațiile normale de peptide natriuretice fac diagnosticul de ICA puțin probabil. Limitele pentru IC acută sunt: BNP <100 pg/mL, NT-proBNP <300 pg/mL și MR-proANP <120 p/mL.[74,433-435] Cu toate acestea, valorile crescute ale peptidelor natriuretice sunt asociate cu o gamă largă de afecțiuni cardiace și non-cardiace (*Tabelul 6*). Concentrații scăzute pot fi detectate la unii pacienți cu IC decompensată avansată, obezitate, edem pulmonar acut sau IC dreaptă. Niveluri ridicate pot fi găsite la pacienții cu fibrilație atrială concomitentă și/sau funcție renală redusă.[74]

Printre alte teste de laborator, troponina este utilă pentru detecția sindromului coronarian acut (SCA), deși niveluri crescute sunt detectate la marea majoritate a pacienților cu ICA.[436-438] Ureea sanguină, creatinina serică, electroliții (sodiu, potasiu, clor) și antigenul carbohidrat 125 pot ajuta la adaptarea tratamentului.[439,440] Detecția disfuncției hepatice identifică pacienții cu un prognostic rezervat.[441] Deoarece atât hipotiroidismul cât și hipertiroidismul pot precipita apariția ICA, hormonul stimulator al tiroidei (TSH) trebuie evaluat la cei cu ICA nou diagnosticată. Analiza gazelor din sângele arterial trebuie efectuată atunci când este necesară o măsurare precisă a presiunii parțiale a O_2 și CO_2 (de exemplu la pacienții cu afecțiuni respiratorii). Nivelurile de lactat și pH-ul trebuie măsurate la pacienți cu șoc cardiogen. D-dimerii tre-

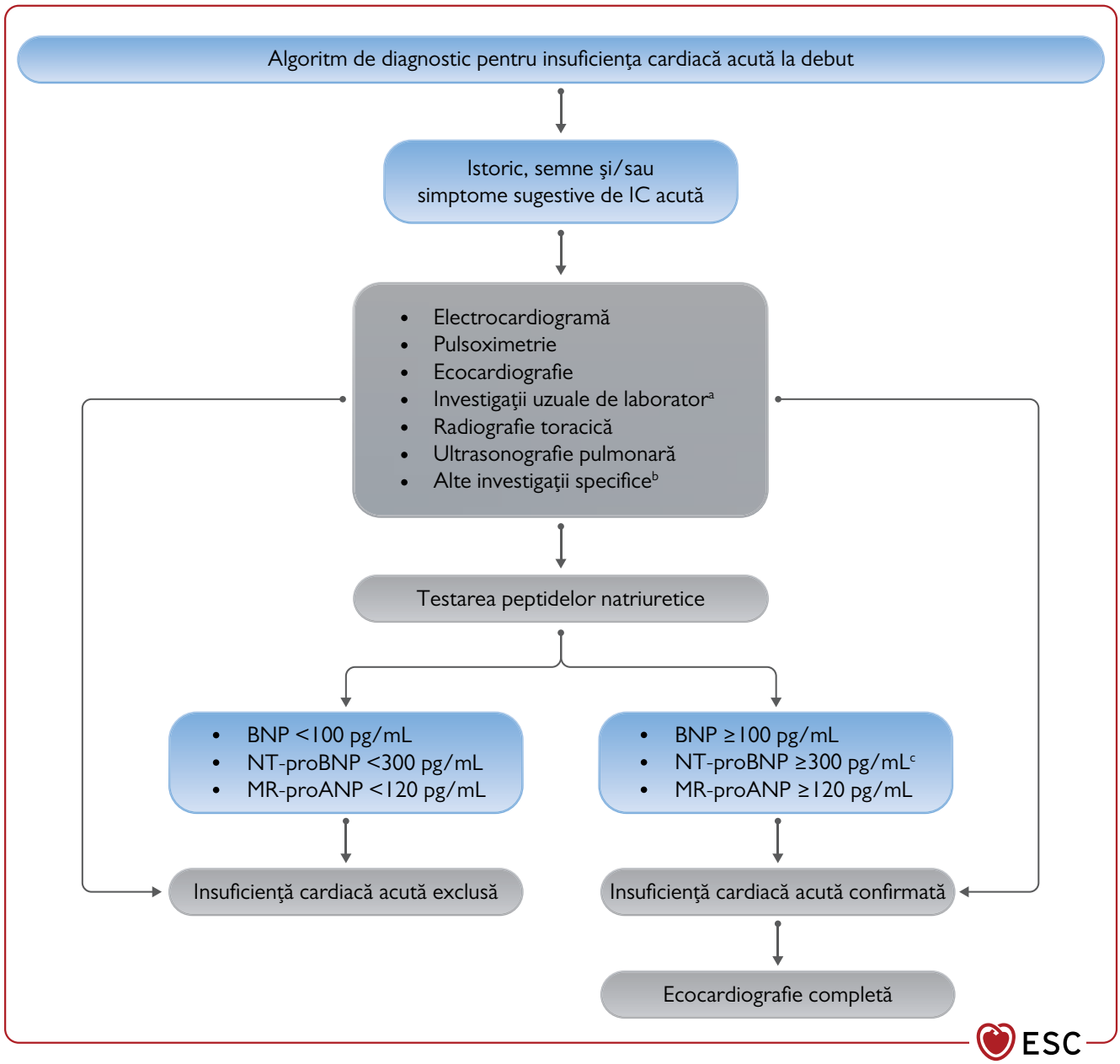

Figura 6. Algoritm de diagnostic pentru insuficiența cardiacă acută *de novo*. SCA = sindrom coronarian acut; BNP = peptidul natriuretic de tip B; CT = computer tomograf; IC = insuficiență cardiacă; MR-proANP = regiunea mediană a propeptidului natriuretic atrial; NT-proBNP = porțiunea N-terminală a peptidului natriuretic pro-B; TSH = hormonul de stimulare tiroidiană.
[a]Investigațiile de laborator inițiale includ troponina, creatinina serică, electroliți, urea serică (BUN) sau ureea, funcția hepatică, teste ca D-dimeri și procalcitonina când sunt suspectate embolia pulmonară sau infecția, gazele arteriale sanguine în cazul insuficienței respiratorii și lactatul în caz de hipoperfuzie. [b]Evaluările specifice includ angiografia coronariană în cazul de suspiciunii unui SCA și CT în cazul suspiciunii unei embolii pulmonară. [c]Criterile de includere pentru diagnosticul de IC acută: >450 pg/mL pentru vârsta <55 ani, >900 pg/mL pentru vârsta între 55 și 75 ani, și >1800 pg/mL pentru vârsta >75 ani.[433,434]

Tabelul 20. Teste diagnostice pentru pacienții cu insuficiență cardiacă acută

Examinare	Momentul determinării	Rezultatele posibile	Valoarea diagnostică pentru IC acută	Indicație
ECG	La internare, pe durata internării,[a,b] înaintea externării	Aritmii, ischemie miocardică	Excluderea SCA sau a aritmiilor	Recomandată
Radiografie toracică	La internare, pe durata internării[a]	Congestie, infecție pulmonară	Confirmare	Poate fi luat în considerare
Ecografie pulmonară (LUS)	La internare, pe durata internării,[a] înaintea externării	Congestie	Confirmare	Poate fi luat în considerare
Ecocardiografie	La internare, pe durata internării,[a] înaintea externării	Congestie, disfuncție cardiacă, cauze mecanice	Majoră	Recomandată
Peptide natriuretice (BNP, NT-proBNP, MR-proANP)	La internare, înaintea externării	Congestie	Valoare predictivă negativă înaltă	Ar putea fi luat în considerare
Troponina serică	La internare	Injurie miocardică	Excluderea SCA	Recomandată
Creatinină serică	La internare, pe durata internării,[a] înaintea externării	Disfuncție renală	Niciuna	Recomandat pentru evaluarea prognostică
Electroliți serici (sodiu, potasiu, clor)	La internare, pe durata internării,[a] înaintea externării	Dezechilibre electrolitice	Niciuna	Recomandat pentru evaluarea prognostică și tratament treatment
Statusul fierului (transferina, feritina)	Înaintea externării	Deficit de fier	Niciuna	Recomandat pentru evaluarea prognostică și tratament treatment
TSH	La internare	Hipo-, hipertiroidism	Niciuna	Recomandat când este suspectată prezența hipo-, hipertiroidismului
D-dimeri	La internare	Embolie pulmonară	Util pentru excluderea emboliei pulmonare	Recomandat când este suspectată embolia pulmonară
Procalcitonina	La internare	Pneumonie	Util pentru diagnosticarea pneumoniei	Se poate efectua când este suspectată pneumonia
Lactatul	La internare, pe durata internării,[a]	Acidoză lactică	Util pentru evaluarea statusului perfuziei	Recomandat când este suspectată hipoperfuzia periferică
Pulsoximetrie și analiza gazelor arteriale sanguine	La internare, pe durata internării,[a]	Insuficiență respiratorie	Util pentru evaluarea funcției respiratorii	Recomandat când este suspectată insuficiența respiratorie

SCA = sindrom coronarian acut; ICA = insuficiență cardiacă acută; BNP = peptid natriuretic tip B; ECG = electrocardiograma; LUS = ultrasonografie pulmonară; MR-proANP = regiunea mediană a propeptidului natriuretic atrial; NT-proBNP = porțiunea N-terminală pro-B peptidului natriuretic; TSH = hormon de stimulare tiroidiană.
[a]Bazat pe starea clinică. [b]Monitorizarea ECG continuă poate fi luată în considerare în funcție de starea clinică.

buie măsurați atunci când se suspectează embolia pulmonară acută. Procalcitonina poate fi utilizată pentru diagnosticul de pneumonie iar antibioterapia ar putea fi indicată când nivelurile plasmatice sunt >0,2 ug/L. Cu toate acestea, într-un studiu prospectiv controlat, strategia bazată pe măsurarea de rutină ale procalcitoninei nu a avut niciun impact asupra evoluției.[442] Pulsoximetria ar trebui să fie efectuată în mod curent în momentul primei prezentări a pacienților cu ICA și monitorizarea continuă poate fi necesară în primele ore sau zile.[443,444]

11.2 Prezentările clinice

Pot fi descrise patru prezentări clinice majore cu posibilitate de suprapunere între ele (*Tabelul 21*).[1,425,445] Prezentările clinice sunt în mare parte bazate pe prezența semnelor de congestie și/sau hipoperfuzie periferică și necesită tratamente diferite (*Tabelul 21*).[1,425-427,432,446,447]

11.2.1 Insuficiența cardiacă acută decompensată

Insuficiența cardiacă acută decompensată (ICAD) este cea mai frecventă formă de ICA, înregistrând 50-70% dintre prezentări.[426,427,432] De obicei, apare la pacienți cunoscuți cu istoric de IC și disfuncție cardiacă documentată anterior din spectrul afectării FEVS și poate include disfuncția de VD. Are debut mai progresiv, diferit de fenotipul edemului pulmonar acut, în care alterarea principală este retenția progresivă a fluidelor responsabilă pentru congestia sistemică. Uneori, congestia este asociată cu hipoperfuzia tisulară.[426] Obiectivele tratamentului sunt identificarea factorilor precipitanți, decongestia și în cazuri rare, corecția hipoperfuziei (*Figura 7*).

11.2.2 Edemul pulmonar acut

Edemul pulmonar acut este asociat congestiei pulmonare. Criteriile clinice pentru diagnosticul edemului pulmonar acut includ dispneea cu ortopnee, insuficiența respiratorie (hipoxemie-hipercapnie), tahipneea >25 respirații/min și travaliu respirator crescut.[448]

Trei terapii ar trebui inițiate, dacă este necesar. În primul rând, oxigenoterapia ar trebui administrată cu presiune pozitivă continuă, ventilație non-invazivă cu presiune pozitivă și/sau pe canulă nazală cu debit crescut. În al doilea rând, ar trebui administrate diuretice i.v. și în al treilea rând, vasodilatatoare i.v. pot fi administrate dacă TAS este crescută, pentru a reduce postsarcina VS (*Figura 8*). În unele cazuri de IC avansată, edemul pulmonar acut poate fi asociat cu debit cardiac scăzut, și, în aceste cazuri, pentru a restabili perfuzia de organ este recomandată medicația inotropă, vasopresoare și/sau SCM.

11.2.3 Insuficiența ventriculară dreaptă izolată

Insuficiența VD este asociată cu presiuni crescute ale VD și AD și cu o congestie sistemică. Insuficiența VD poate altera și umplerea VS și în final să reducă debitul cardiac sistemic prin interdependența interventriculară.[449]

Diureticele sunt frecvent utilizate ca primă linie de tratament pentru congestia venoasă. Noradrenalina și/sau agenții inotrop pozitivi sunt indicați în cazul unui debit cardiac scăzut și a instabilității hemodinamice. Pot fi preferați agenții inotropi ce reduc presiunile de umplere cardiacă (ex levosimendan, inhibitorii fosfodiesterazei tip III). Având în vedere faptul că agenții inotropi pot agrava hipotensiunea arterială, ei pot fi asociați, în caz de necesitate, cu noradrenalina (*Figura 9*).[449]

Tabelul 21. Prezentări clinice ale insuficienței cardiace acute

	Insuficiența cardiacă acută decompensată	Edemul pulmonar acut	Insuficiența ventriculară dreaptă izolată	Șocul cardiogen
Mecanismele principale	Disfuncție de VS Retenție renală de sodiu și apă	Postsarcină crescută și/sau predominant disfuncție diastolică de VS Boală cardiacă valvulară	Disfuncție de VD și/sau hipertensiune pulmonară precapilară	Disfuncție cardiacă severă
Principala cauză a simptomelor	Acumulare de lichide, presiuni intraventriculare crescute	Redistribuția fluidelor în plămâni și insuficiență respiratorie acută	Presiune venoasă centrală crescută și frecvent hipoperfuzie sistemică	Hipoperfuzie sistemică
Debut	Progresiv (zile)	Rapid (ore)	Progresiv sau rapid	Pregresiv sau rapid
Principalele anomalii hemodinamice	PTDVS și PCWP[a] crescute Debit cardiac scăzut sau normal TAS normală sau scăzută	PTDVS și PCWP[a] crescute Debit cardiac normal TAS normală sau crescută	PTDVD crescută Debit cardiac scăzut TAS scăzută	PTDVS și PCWP[a] crescute Debit cardiac scăzut TAS scăzută
Prezentarea clinică principală	Cald și umed SAU Rece și umed	Cald și umed	Rece și umed	Rece și umed
Tratamentul principal	Diuretice Agenți inotropi/vasopresori (dacă există hipoperfuzie periferică/hipotensiune) SCM de scurtă durată sau TSR dacă este necesar	Diuretice Vasodilatatoare[b]	Diuretice pentru congestia periferică Agenți inotropi/vasopresori (dacă există hipoperfuzie periferică/hipo-tensiune) SCM de scurtă durată sau TSR dacă este necesar	Agenți inotropi/ vasopresori SCM de scurtă durată TSR

VS = ventricul stâng; PTDVS = presiunea telediastolică a ventriculului stâng; SCM = suport circulator mecanic; PCWP = presiunea în capilarul pulmonar blocat; VD = ventricul drept; PTDVD = presiunea telediastolică ventriculului drept; TSR = terapie de substituție renală; TAS = tensiune arterială sistolică.
[a]Poate fi normal, dar cu debit cardiac scăzut.
[b]Profilul rece și umed cu necesar de medicație inotropă și/sau vasopresoare poate apărea rar.

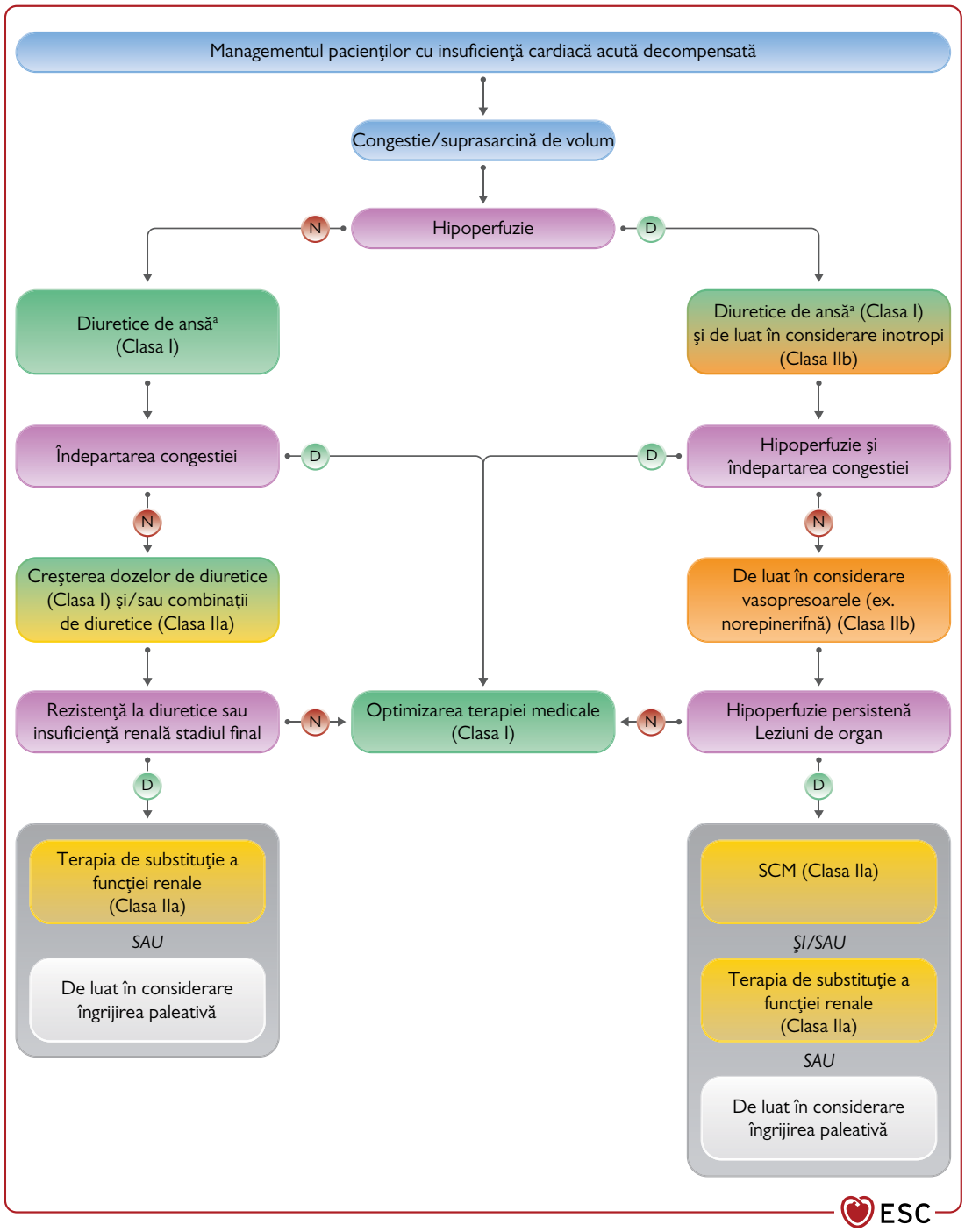

Figura 7. Managementul insuficienței cardiace acute decompensate. SCM = suport circulator mecanic.
[a]Doze adecvate de diuretic pentru ameliorarea congestiei și este recomandată, indiferent de statusul perfuziei tisulare, monitorizarea îndeaproape a diurezei (vezi *Figura 13*).

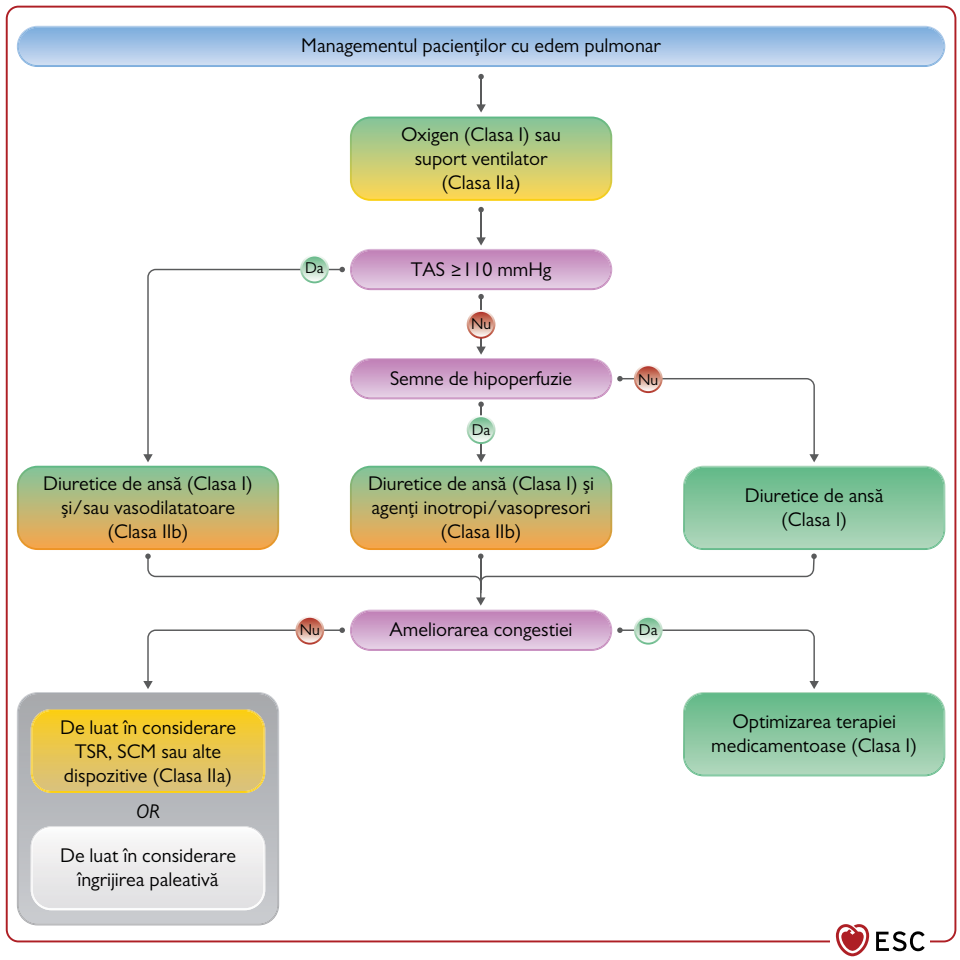

Figura 8. Managementul edemului pulmonar. SCM = suport circulator mecanic; TSR = terapie de substituție a funcției renale; TAS = tensiune arteriala sistolică.

11.2.4 Șocul cardiogen

Șocul cardiogen este un sindrom cauzat de disfuncția cardiacă primară ce conduce la debit cardiac inadecvat, fiind o situație de hipoperfuzie tisulară amenințătoare vital, ce poate conduce la disfuncție multiplă de organ și deces.[450-452] Injuria cardiacă ce determină afectarea severă a performanței cardiace poate fi acută, ca rezultat al unei pierderi acute de țesut miocardic (IM acut, miocardită) sau poate fi progresivă așa cum este la pacienții cu IC cronică decompensată care prezintă declinul bolii stabile ca rezultat al progresiei naturale a IC avansate și/sau a factorilor precipitanți specifici.[426]

Pentru diagnosticul șocului cardiogen sunt obligatorii prezența semnelor clinice de hipoperfuzie, precum extremitățile reci, transpirate, oliguria, confuzia mentală, amețeala, presiunea pulsului scăzută. În plus, sunt prezente modificările biochimice de hipoperfuzie precum valorile crescute ale creatininei, acidoza metabolică și valorile crescute ale lactatului seric, iar acestea reflectă hipoxia tisulară și alterările metabolice celulare ce conduc la disfuncția de organ.[437,453] De notat faptul că hipoperfuzia tisulară nu este întotdeauna însoțită de hipotensiune deoarece TA poate fi menținută prin vasoconstricția compensatorie (cu/fără agenți vasopresori), deși cu costul hipoperfuziei și oxigenării tisulare inadecvate.[426,427,450,454] Managementul șocului cardiogen trebuie început cât mai devreme posibil. Identificarea rapidă și tratamentul cauzei, concomitent cu stabilizarea hemodinamică și managementul disfuncției de organ, sunt componentele cheie de management (*Figura 10, text suplimentar 11.1; Figura suplimentară 2*).

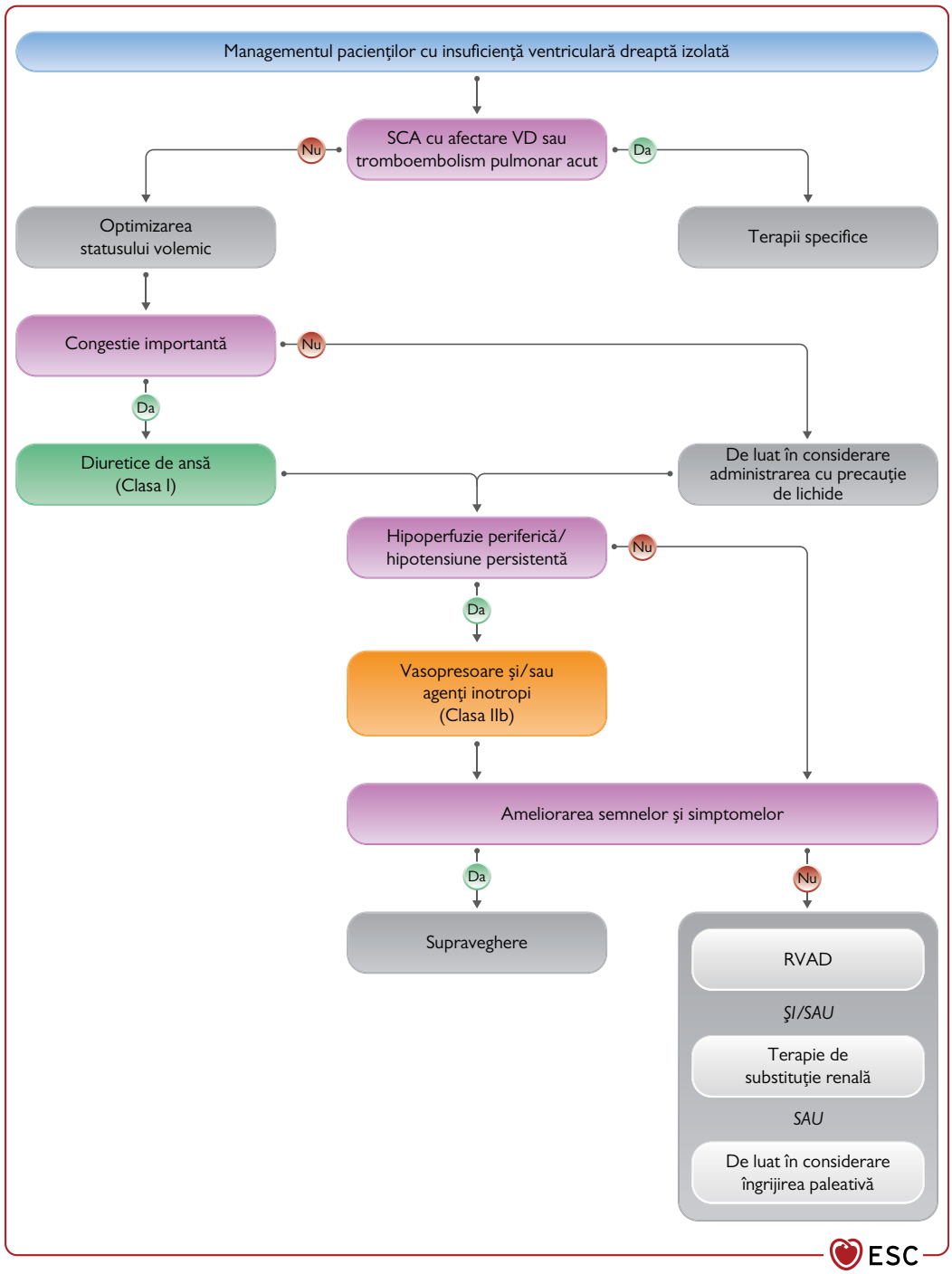

Figura 9. Managementul insuficienței ventriculare drepte. SCA = sindrom coronarian acut; VD = ventricul drept; RVAD = dispozitiv de asistare ventriculară dreaptă.
[a]Doar agenți inotropi în caz de hipoperfuzie fără hipotensiune.

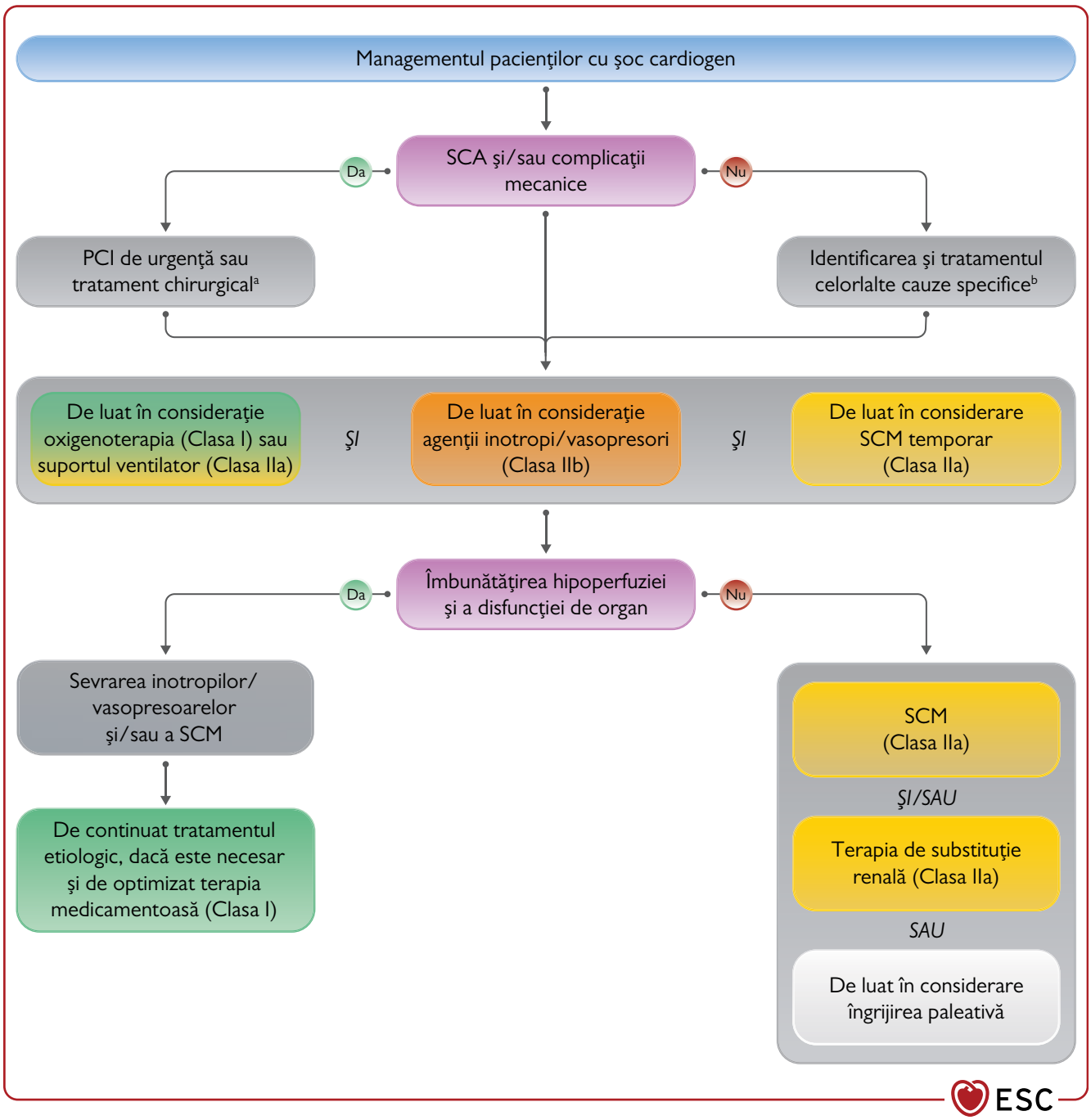

Figura 10. Managementul șocului cardiogen. SCA = sindrom coronarian acut; BTT = *bridge to transplantation* (punte către transplant); SCM = support circulator mecanic; PCI = intervenție coronariană percutană.
[a]PCI în SCA, pericardiocenteză în tamponadă, chirurgia valvei mitrale în ruptura de mușchi papilar. În cazul rupturii septului interventricular, SCM ca BTT ar trebui luat în considerare. [b]Alte cauze includ regurgitările valvulare acute, embolismul pulmonar, infecțiile, miocarditele acute, aritmiile (vezi *Figura 12*).

11.3 Management

11.3.1 Aspecte generale

Managementul poate fi subdivizat în trei etape (pre-spital, intraspitalicesc și înainte de externare), etape ce au scopuri diferite și necesită abordări diferite (*Figura 11*).

Faza pre-spital

În condițiile de pre-spital, pacienții cu ICA ar trebui să beneficieze de monitorizare non-invazivă, inclunzând pulsoximetrie, TA, frecvență cardiacă, frecvență respiratorie și monitorizare ECG continuă, instituite în primele minute de la contactul cu pacientul și în ambulanță dacă este posibil.[305] Oxigenoterapia poate

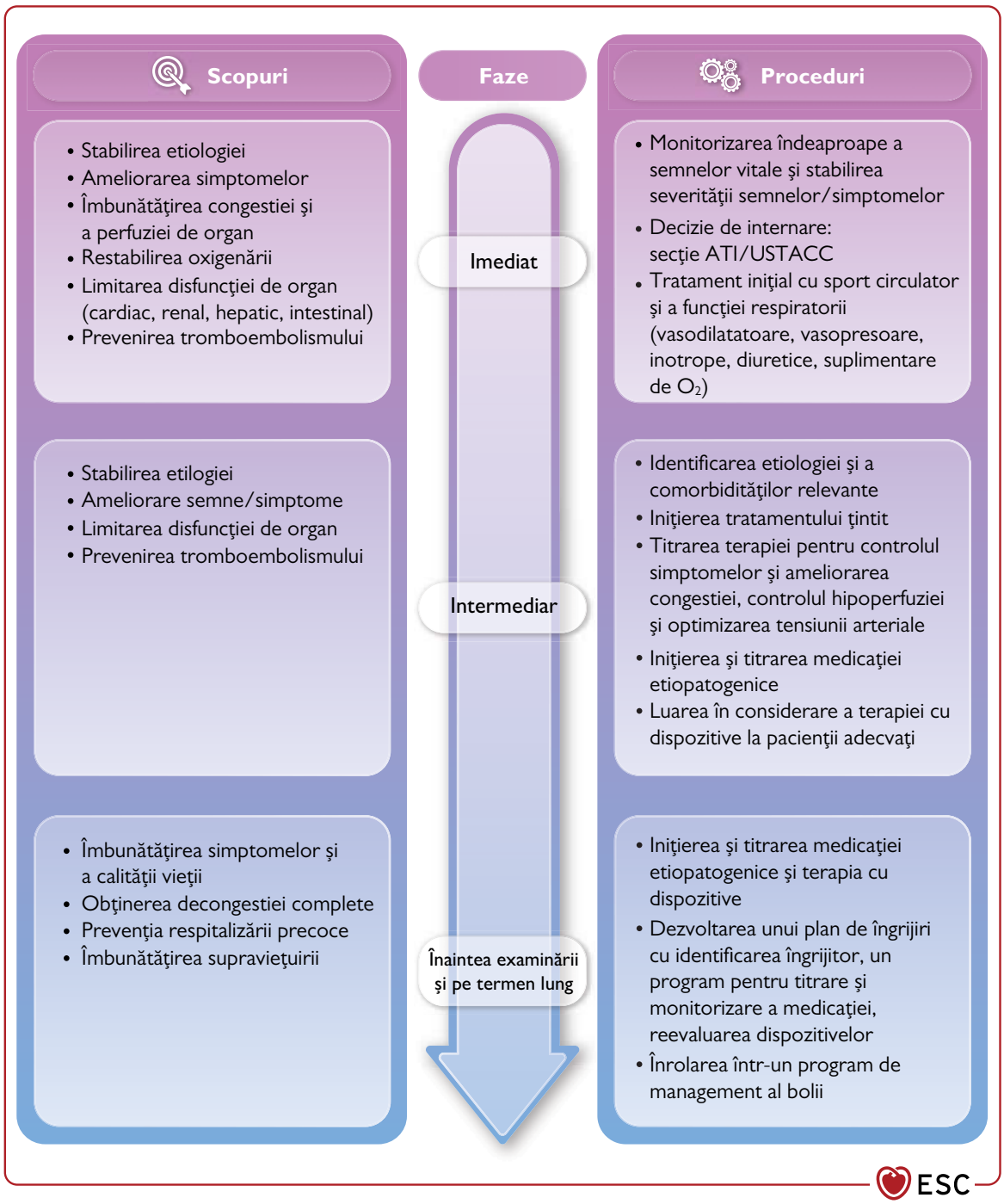

Figura 11. Etapele managementului pacienților cu insuficiență cardiacă acută. USTACC= unitate de terapie intensivă coronarieni; ATI = unitate de terapie intensivă.

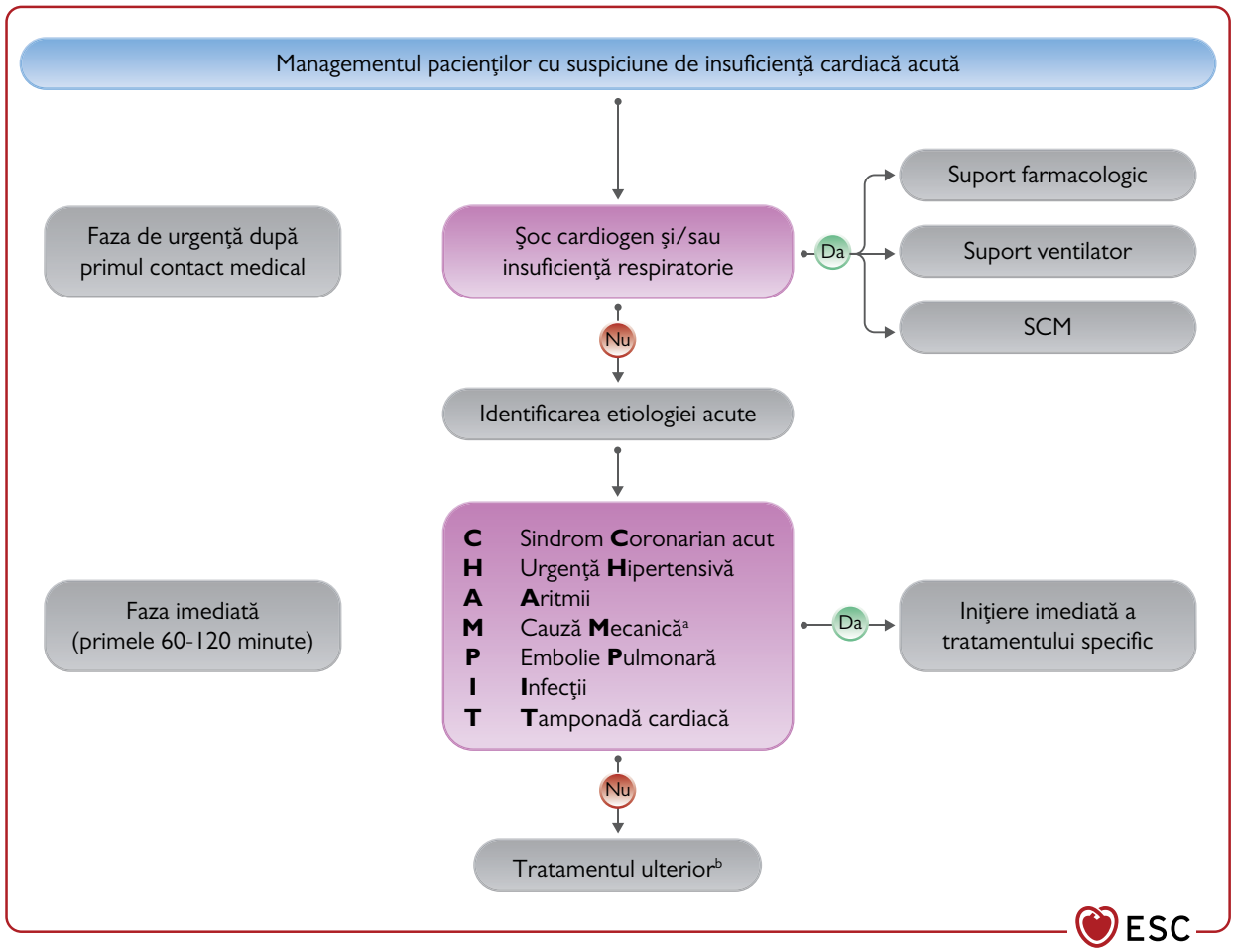

Figura 12. Managementul inițial al insuficienței cardiace acute. SCM = suport circulator mecanic.
[a]Cauză mecanică acută: sindromul coronarian acut complicat cu ruptură miocardică (ruptura peretului liber, ruptura septului interventricular, regurgitarea mitrală acută), traumatismul toracic sau intervenția cardiacă, insuficiență valvulară pe valvă nativă sau protetică secundar endocarditei, disecția aortică sau tromboza. [b]Vezi Figurile 7-10 pentru tratamentul specific corespunzător prezentărilor clinic diferite.

fi administrată pe baza raționamentului clinic, cu excepția situației în care saturația oxigenului este <90%, caz în care ar trebui să fie administrată. Ventilația non-invazivă ar trebui inițiată la pacienții cu detresă respiratorie, cu frecvență respiratorie >25 respirații/min, cu saturația oxigenului <90%.[444,448] Deși resursele terapeutice pot fi disponibile în condiții de prespital, rămâne de văzut în studiile viitoare dacă îngrijirile pre-spital mai eficiente ar putea influența rezultatele clinice.[455] În plus, managementul pre-spital nu ar trebui să întârzie transferul rapid al pacienților cu ICA către cel mai adecvat centru medical.[455,456]

Managementul intraspitalicesc

Evaluarea diagnostică și abordarea terapeutică farmacologică și non-farmacologică adecvată trebuiesc începute prompt și în paralel (*Figura 12*). Pacienții cu ICA sunt triați pentru cel mai adecvat nivel de îngrijire în funcție de gradul instabilității hemodinamice și al severității patologiei critice. Deciziile de internare sunt componente importante ale fazei inițiale ale managementului (vezi *Text suplimentar 11.2* și *Tabelele suplimentare 17-19*).

Tipul și intensitatea monitorizării intraspitalicești depind de severitatea clinică, condițiile de îngrijire și evoluția intraspitalicească (vezi *Text suplimentar 11.3*). Cum ICA este o condiție heterogenă, managementul poate fi diferit în funcție de prezentarea clinică principală. Managementul începe cu identificarea cauzelor specifice ale ICA.[1,305,430] Acestea includ SCA, urgențele hipertensive, aritmiile cu ritm rapid sau bradicardiile severe/tulburările de conducere, cauzele mecanice acute precum regurgitările valvulare acute sau tromboembolismul pulmonar acut, infecțiile, inclusiv

miocardita și tamponada cardiacă (CHAMPIT) (*Figura 12*). După excluderea acestor patologii, care necesită tratatament/corectare urgentă, managementul ICA diferă în funcție de prezentarea clinică (*Figurile 7-10*).

Etapa pre-externare

Detaliile acestei etape sunt expuse în *secțiunea 11.3.11*.

11.3.2 Oxigenoterapia și suportul ventilator

În ICA, administrarea de oxigen nu ar trebui utilizată de rutină la pacienții non-hipoxemici, deoarece determină vasoconstricție și reducerea debitului cardiac.[457] Oxigenoterapia este recomandată pentru corectarea hipoxemiei la pacienții cu ICA, la SpO_2 <90% sau PaO_2 <60 mmHg. În cazul bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC), hiperoxigenarea poate agrava dezechilibrul ventilație-perfuzie, cu suprimarea ventilației și poate conduce la hipercapnie. În timpul administrării oxigenoterapiei, echilibrul acidobazic și SpO_2 ar trebui monitorizate.

Ventilația non-invazivă cu presiune pozitivă, fie cu presiune continuă pozitivă în căile respiratorii sau cu suport de presiune, ameliorează insuficiența respiratorie, crește oxigenarea și pH-ul și scade presiunea parțială a dioxidului de carbon (pCO_2) și travaliul respirator. Chiar dacă există rezultate neutre ale unui studiu mare randomizat, metanalizele sugerează că aceasta poate îmbunătăți dispneea și reduce necesarul de intubare și mortalitatea, comparativ cu oxigenoterapia tradițională.[1,458,459] Ventilația non-invazivă cu presiune pozitivă ar trebui inițiată cât mai rapid posibil la pacienții cu detresă respiratorie (rată respiratorie >25 respirații/minut, SpO_2 <90%) pentru a îmbunăți schimburile gazoase și a reduce rata intubării endotraheale.[448,459] Fracția de oxigen inspirat (FiO_2) ar trebui crescută până la 100%, dacă este necesar, în raport cu nivelurile saturației de oxigen.

Tensiunea arterială ar trebui monitorizată periodic în timpul ventilației non-invazive cu presiune pozitivă. Creșterea presiunii intratoracice în timpul ventilației non-invazive cu presiune pozitivă scade reîntoarcerea venoasă și pre-sarcina ventriculară stângă și dreaptă. De asemenea, poate scădea debitul cardiac și TA și astfel, ar trebui utilizată cu precauție la pacienții cu rezerva presarcinii scazută și hipotensiune. Creșterea rezistențelor vasculare pulmonare și a postsarcinei VD pot fi de asemenea daunătoare disfuncției VD.[448]

Intubația este recomandată pentru insuficiența respiratorie progresivă în pofida administrării de oxigen sau a ventilației non-invazive (*Tabel suplimentar 20*).[448]

11.3.3 Diureticele

Diureticele intravenoase sunt piatra de temelie a tratamentului ICA. Acestea cresc excreția renală a sării și a apei și sunt indicate la marea majoritate a pacienților cu ICA pentru tratamentul suprasarcinii de volum și a congestiei.

Diureticele de ansă sunt frecvent utilizate datorită eficacității și a duratei lor rapide de acțiune. Există date limitate privind dozele, durata și metoda optimă de administrare a acestora. În studiul DOSE nu au fost evidențiată o eficacitate primară la evaluarea globală a simptomelor pacienților după administrarea diureticelor în regim cu doze crescute comparativ cu dozele scăzute. Cu toate acestea, în brațul cu doze crescute, a existat o ameliorare mai importantă a dispneei, a modificării greutății și a pierderilor nete de lichide (fără rol prognostic pentru creșterea creatininei serice).[460-462] Dozele crescute de diuretic pot determina activare neurohormonală crescută și diselectrolitemii și sunt frecvent asociate unui prognostic mai sever, deși nu a putut fi demonstrată în analizele retrospective o relație cauză-efect în acest sens.[463-466] Bazat pe aceste observații, poate fi adecvat, atunci când se inițiază tratamentul diuretic i.v., ca acesta să fie utilizat în doze mici, pentru aprecierea răspunsului diuretic și creșterea dozelor doar atunci când răspunsul este insuficient.

Tratamentul diuretic ar trebui început cu o doză inițială de furosemid sau cu doza echivalentă de bumetanid sau torasemid în doză corespunzătoare de 1-2 ori doza zilnică primită de pacient anterior internării. Dacă pacientul nu era sub diuretice orale, se poate utiliza o doză de început de 20-40 mg furosemid sau 10-20 mg torasemid i.v. bolus.[145,467] Furosemidul poate fi prescris ca 2-3 doze bolus pe zi sau în perfuzie continuă. Administrarea bolus într-o singura doză zilnică este descurajată din cauza posibilității de retenție sodică post-administrare.[145,461] În cazul perfuziei continue, o doză de încărcare poate fi utilizată pentru atingerea mai devreme a stării de echilibru. Răspunsul diuretic ar trebui evaluat la scurt timp după începerea terapiei diuretice și ar trebui apreciat prin dozarea concentrației de sodiu urinar spontan după 2 sau 6 ore și/sau prin măsurarea orară a diurezei. Un răspuns diuretic satisfăcător este definit ca o valoare a sodiului urinar >50-70 mEq/l la 2 ore sau diureză >100-150 ml/oră în primele 6 ore.[145,468] Dacă există un răspuns diuretic insuficient, doza diureticului de ansă administrat i.v. poate fi dublată, cu o evaluare ulterioară a răspunsului diuretic.[145] Dacă există un răspuns diuretic insuficient de exemplu <100 ml/h, în pofida

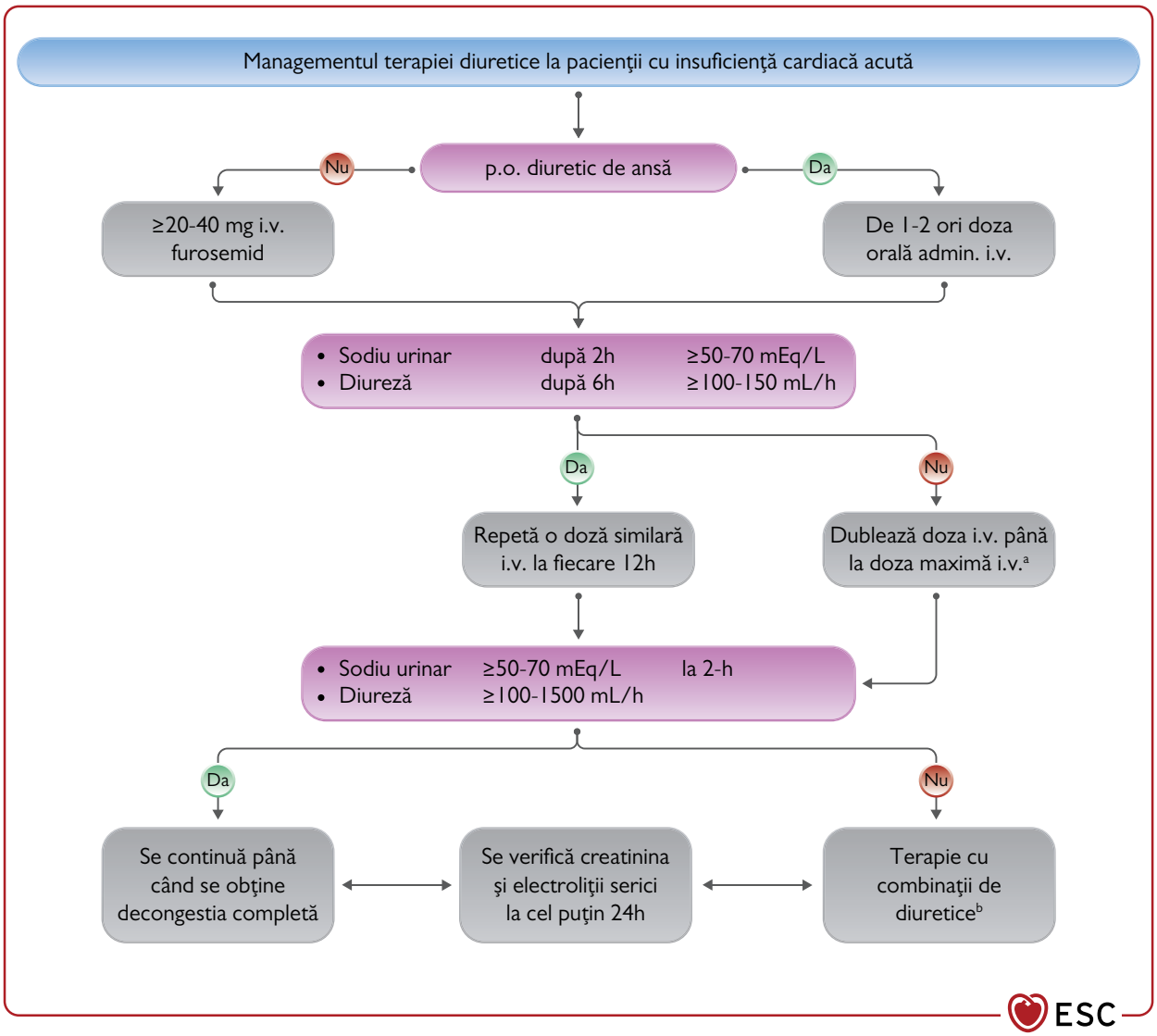

Figura 13. Terapia diuretică (furosemid) în insuficienţa cardiacă acută. i.v. = intravenos.
[a]Doza maximă zilnică pentru diureticele de ansă i.v. este considerată, în general, pentru furosemid 400-600 mg, deşi doze de până la 1000 mg pot fi luate în consideraţie la pacienţii cu disfuncţie renală severă. [b]Terapia combinată înseamnă adăugarea la diureticul de ansă a unui diuretic având acţiune cu localizare diferită, ex. tiazidicele sau metolazona sau acetazolamida. Modificat din [145].

dublării dozei de diuretic de ansă, ar putea fi luată in considerare administrarea concomitentă a alor diuretice cu alte mecanisme de acţiune cum ar fi tiazidele sau metolazona sau acetazolamida. Totuşi, această combinaţie necesită monitorizarea atentă a electroliţilor serici şi a funcţiei renale (*Figura 13*).[145,469,470] Strategia bazată pe cuantificarea precoce şi frecventă a răspunsului diuretic permite iniţierea tratamentului cu doze relativ scăzute de diuretice de ansă, cu ajustarea frecventă a dozelor, ceea ce generează mai rar deshidratare sau creştere a creatininei serice. Dozele de diuretic de ansă trebuie scăzute progresiv din momentul în care apare o balanţă semnificativ negativă a echilibrului hidric. În orice caz, trebuie punctat că acest algoritm este, până în prezent, bazat în totalitate pe opinia experţilor.[145,461]

Tranziţia la tratamentul oral trebuie începută când starea clinică a pacientului s-a stabilizat. Se recomandă ca, după obţinerea decongestiei, să fie continuat tratamentul cu doza cea mai mică de diuretic de ansă administrată oral care previne congestia.[463,471] De asemenea, trebuie avut grijă ca pacienţii să nu fie externaţi din spital având congestie persistentă, acest lucru fiind un predictor major al mortalităţii crescute şi al respitalizărilor.[462,472] De aceea, înainte de externare, atenţia trebuie îndreptată către atingerea decongestiei şi către stabilirea unei doze adecvate de diuretic de utilizat pe termen lung.[427,473]

11.3.4 Vasodilatatoarele

Vasodilatatoarele administrate intravenos, și anume nitrații și nitroprusiatul (*Tabelul 21 din Supliment*), au efect venodilatator și arteriodilatator ducând la reducerea întoarcerii venoase, congestie scăzută, postsarcină scăzută, volum bătaie crescut și, în consecință, ameliorarea simptomelor. Nitrații acționează în principal pe venele periferice, în timp ce nitroprusiatul este un vasodilatator arterial și venos echilibrat.4[74,475] Datorită mecanismului lor de acțiune, vasodilatatoarele i.v. pot fi mai eficiente ca diureticele la acei pacienți la care cauza edemului pulmonar acut este creșterea postsarcinii și redistribuția fluidelor la nivel pulmonar, în absența sau cu acumulare minimă de fluide.[427,476-478] Totuși, două studii randomizate recente care au comparat îngrijirea obișnuită cu administrarea intensivă, precoce și susținută a vasodilatatoarelor nu au reușit să arate existența unui efect benefic al vasodilatatoarelor i.v. comparativ cu dozele mari de diuretice.[479,480] De aceea, până în prezent, nu se poate face o recomandare care să favorizeze tratamentul cu vasodilatatoare i.v. comparativ cu îngrijirea obișnuită.

Vasodilatatoarele intravenoase pot fi luate în considerație pentru ameliorarea simptomatologiei ICA când TAS este >110 mmHg. Ele pot fi inițiate în doze mici, cu titrarea crescătoare a dozelor până la obținerea îmbunătățirii clinice sau până în momentul controlului TA. Nitrații se administrează în general cu un bolus inițial, după care în perfuzie continuă. În orice caz, ei se pot administra și ca bolusuri repetate. Nitroglicerina poate fi administrată în bolus de 1-2 mg la pacienții cu edem pulmonar acut cu hipertensiune severă.[477] Trebuie evitată cu grijă hipotensiunea determinată de scăderea excesivă a presarcinii și a postsarcinii. Din acest motiv, ele ar trebui folosite cu grijă extremă la pacienții cu IVS și/sau stenoza aortică severă. Pe de altă parte, când administrarea vasodilatatoarelor s-a făcut sub supraveghere atentă cu monitorizare hemodinamică, au fost descrise efecte favorabile la pacienți cu disfuncție sistolică de ventricul stâng și cu stenoză aortică.[481]

11.3.5 Medicația inotropă

Medicația inotrop pozitivă este în continuare necesară pentru tratamentul pacienților cu debit cardiac scăzut și hipotensiune (*Tabelul 22*). Ele ar trebui rezervate pentru pacienții cu disfuncție sistolică ventriculară stângă, debit cardiac mic și TAS scăzută (ex. <90 mmHg) care determină o perfuzie insuficientă a organelor vitale. În orice caz, ele trebuie folosite cu prudență, începând cu doze mici și titrate sub supraveghere strictă.[387,388] Medicația inotrop pozitivă, mai ales cea cu mecanism adrenergic, poate produce tahicardie sinusală, poate crește frecvența cardiacă la pacienții cu fibrilație atrială, poate induce ischemie miocardică si aritmii și poate crește mortalitatea.[387,388,430,478] Levosimendanul sau inhibitorii de fosfodiesterază de tip 3 ar putea fi preferați în locul dobutaminei pentru pacienții tratați cu beta-blocante deoarece acționează prin alte mecanisme.[482,483] Vasodilatația periferică excesivă și hipotensiunea pot fi factori majori care să limiteze folosirea inhibitorilor de fosfodiesterază de tip 3 sau a levosimendanului, mai ales când sunt utilizate doze mari și/sau când se începe administrarea lor cu un bolus.[482,484]

Tabelul 22. Inotropi și/sau vasopresoare utilizate pentru tratamentul insuficienței cardiace acute

Medicament	Rata de administrare
Dobutamină	2-20 μg/kg/min (beta+)
Dopamină	3-5 μg/kg/min; inotrop (beta+) >5 μg/kg/min: inotrop (beta+), vasopresor (alfa+)
Milrinină	0,375-0,75 μg/kg/min
Enoximonă	5-20 μg/kg/min
Levosimendan	0,1 μg/kg/min, care poate fi redus la 0,05 sau crescut la 0,2 μg/kg/min
Norepinefrină	0,2-1,0 μg/kg/min
Epinefrină	0,05-0,5 μg/kg/min

11.3.6 Vasopresoarele

Vasopresoarele folosite pentru tratarea ICA sunt prezentate în Tabelul 22. Dintre medicamentele care produc vasoconstricție arterială importantă, norepinefrina poate fi preferată în cazul pacienților cu hipotensiune severă. Scopul este creșterea perfuziei organelor vitale. Pe de altă parte, acest lucru se face cu costul creșterii postsarcinii VS. De aceea, asocierea dintre norepinefrină și un agent inotrop poate fi luate în considerare, mai ales la pacienții cu insuficiență cardiac avansată și șoc cardiogen.

Unele studii, desi cu limitări, susțin utilizarea norepinefirnei ca medicație de primă alegere, în comparație cu dopamina și epinefrina. Dopamina a fost comparată cu norepinefrina ca medicație vasopresoare de primă linie pentru pacienții cu șoc cardiogen și s-a asociat cu mai multe evenimente aritmice și cu o mortalitate mai mare la pacienții cu șoc cardiogen, dar nu și la pacienții cu hipovolemie sau șoc septic. Deși studiul a inclus 1679 pacienți, semnificatia statistică a fost demonstrată numai într-un subgrup de 280 de pacienți cu șoc cardiogen dintre care <10% din

pacienți au avut IM. Cum nu au existat date legate de revascularizare, asta limitează posibilitatea de a generaliza rezultatele.[485] În alt studiu randomizat, prospectiv, adrenalina a fost comparată cu noradrenalina la pacienți cu șoc cardiogen secundar IM acut. Studiul a fost oprit prematur din cauza incidenței crescute sub epinefrină a șocului refractar. De asemenea, epinefrina a fost asociată cu o frecvență cardiacă mai mare și cu acidoză lactică. În pofida limitărilor legate de existența unui lot relativ mic, timpului scurt de urmărire și lipsa datelor referitoare la dozele maxime folosite, studiul sugerează eficacitatatea și siguranța superioară a noradrenalinei. Aceste date sunt în concordanță cu o metaanaliză care a inclus 2583 pacienți cu șoc cardiogen care a arătat un risc de deces de trei ori mai mare asociat cu utilizarea adrenalinei, în comparație cu noradrenalina la pacienții cu șoc cardiogen.[487] Pe de altă parte, aceste rezultate sunt parțial utile din cauza lipsei de informații referitoare la doză, durata tratamentului și etiologie.

11.3.7 Opioide

Opioidele reduc dispneea și anxietatea. Ele pot fi utilizate ca agenți sedativi în timpul ventilației non invazive cu presiune pozitivă pentru a îmbunătății adaptarea pacientului. Efectele adverse sunt dependente de doză și includ greață, hipotensiune, bradicardie și depresie respiratorie. Analiza retrospectivă sugerează faptul că utilizarea morfinei este asociată cu o frecvență mai mare a ventilației mecanice, cu spitalizare prelungită, cu mai multe internări în unitatea de terapie intensivă și cu mortalitate crescută.[488-491] Prin urmare, utilizarea de rutină a opioidelor în ICA nu este recomandată, deși ele pot fi luate în considerație în cazul pacienților selectați în particular în caz de durere severă/refractară sau anxietate sau în situația paliației.

11.3.8 Digoxinul

Digoxinul ar trebui luat în considerare la pacienții cu FA cu frecvență ventriculară rapidă (>110 b.p.m.) în pofida terapiei cu beta-blocante (vezi și *secțiunea 12.1.1*).[151,492,493] Poate fi administrat în bolus de 0,25-0,5 mg i.v. dacă nu a fost administrat anterior. În orice caz, la pacienții care au comorbidități (ex. BRC) sau alți factori care afectează metabolismul digoxinului (incluzând alte medicamente) și/sau la vârstnici, doza de menținere poate fi dificil de estimat teoretic, de aceea ar trebui măsurată digoxinemia. Digitoxina este o alternativă potențială a digoxinei și este momentan în curs de evaluare într-un studiu randomizat, placebo-controlat (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03783429).[158]

Recomandări pentru tratamentul inițial al insuficienței cardiace acute

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Oxigenul și suportul ventilator		
Oxigenul este recomandat pentru pacienții cu SpO_2 <90% sau PaO_2 <60 mmHg pentru a corecta hipoxemia.	I	C
Intubația este recomandată pentru insuficiența respiratorie progresivă care persistă în pofida administrării de oxigen sau a ventilației non-invazive.[448]	I	C
Ventilația non-invazivă cu presiune pozitivă trebuie luată în considerație pentru pacienții cu suferință respiratorie (frecvența respiratorie >25 respirații/min, SpO_2 <90%) și inițiată de îndată ce este posibil pentru a reduce suferința respiratorie și pentru a reduce rata de intubare mecanică endotraheală.[448]	IIa	B
Diuretice		
Diureticele de ansă administrate intravenos sunt recomandate pentru toți pacienții cu ICA internați cu semne/simptome de încărcare volemică pentru imbunătățirea simptomelor.[145]	I	C
Combinația dintre diureticele de ansă și diureticele tiazidice trebuie luată în considerare pentru pacienții cu edeme rezistente care nu răspund la creșterea dozelor de diuretic de ansă.[145]	IIa	B
Vasodilatoare		
Pentru pacienții cu ICA și TAS >110 mmHg, vasodilatatoarele i.v. pot fi luate în considerație ca terapie inițială pentru a îmbunătății simptomatologia și pentru a reduce congestia.[475-477,479,480]	IIb	B
Agenți inotropi		
Agenții inotropi pot fi luați în considerație la pacienții cu TAS <90 mmHg și semne de hipoperfuzie care nu răspund la terapia standard, care include proba de umplere volemică, pentru a îmbunătăți perfuzia periferică și pentru a menține funcția organelor.[387]	IIb	C
Agenții inotropi nu sunt recomandați de rutină din cauza problemelor de siguranță, cu excepția situației în care există hipotensiune simptomatică și dovezi de hipoperfuzie.[387,467,478]	III	C
Vasopresoare		
Un vasopresor, de preferat noradrenalina, poate fi luat în considerație la pacienții cu șoc cardiogen pentru a crește tensiunea arterială și perfuzia organelor vitale.[485-487]	IIb	B
Alte medicamente		
Profilaxia tromboembolică (ex. cu HGMM) este recomandată la pacienții neanticoagulați deja și fără contraindicații la anticoagulare, pentru a reduce riscul de tromboză venoasă profundă și de trombembolism pulmonar.[494,495]	I	A
Utilizarea de rutină a opioidelor nu este recomandată decât la pacienți selectați cu durere severă/ refractară sau anxietate.[488,489]	III	C

ICA= insuficiență cardiacă acută; i.v. = intravenos; HGMM= heparină cu greutate moleculară mică; PaO_2 = presiunea parțială a oxigenului; TAS= tensiunea arterială sistolică; SpO_2 = saturația transcutanată a oxigenului.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

11.3.9 Profilaxia trombembolismului

Profilaxia trombembolismului cu heparină (ex. heparină cu greutate moleculară mică) sau cu un alt anticoagulant este întotdeauna recomandată, cu excepția situațiilor în care este contraindicată sau nu este necesară (datorită existenței deja a terapiei cu un anticoagulant oral).[494,495]

11.3.10 Suportul circulator mecanic temporar

La pacienții care se prezintă cu șoc cardiogen, SCM temporar poate fi necesar pentru a crește debitul cardiac și pentru a susține perfuzia organelor. SCM de scurtă durată poate fi utilizat sub forma BTR, BTD sau BTB.[450-452] Ameliorarea inițială a debitului cardiac, a TA și a lactatului arterial poate fi contrabalansată de complicațiile semnificative. Dovezile de calitate referitoare la evoluția pacienților sub SCM sunt puține. În consecință, utilizarea neselectată a SCM la pacienții cu șoc cardiogen nu este justificată și necesită o expertiză specială multidisciplinară pentru implantare și management, similar cu cea descrisă pentru centrele de IC avansată. (*Text din supliment 11.4; Tabel 22 din supliment,* vezi și *secțiunea 10.2.2*).[376,496] Studii recente arată că o abordare standardizată, în echipă, care utilizează algoritmi predefiniți pentru implantarea precoce a SMC, asociată cu o monitorizare atentă (hemodinamică invazivă, lactat, markeri de disfuncție de organ) poate fi asociată cu o îmbunătățire a supraviețuirii.[497-499]

Studiul *Intra-aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II* (IABP-HOCK-II) nu a arătat nicio diferență în mortalitatea la 30 de zile și pe termen lung între balonul de contrapulsație intraortic (IABP) și TMO la pacienții cu șoc cardiogen ca urmare a unui IMA la care s-a efectuat revascularizare precoce.[500-502] Conform acestor studii, IABP nu este recomandată de rutină în șocul cardiogen ce complică IM. Pe de altă parte, poate fi luată în considerație ca BTB, BTD sau BTR în șocul cardiogen refractar la terapia medicamentoasă, mai ales dacă acesta nu este provocat de un SCA. Alte tipuri de SMC de scurtă durată au fost comparate cu IABP în studii mici, randomizate și în analize comparative, rezultatele fiind neconcludente.[503-507] În mod similar, nu există sudii randomizate controlate care să compare ECMO cu IABP sau TM. O meta-analiză care a inclus studii observaționale a arătat rezultate favorabile la pacienții cu șoc cardiogen sau stop cardiac tratați cu ECMO veno-arterial (VA) comparativ cu grupul control.[508] De asemenea, ECMO-VA poate fi luată în considerație în miocardita fulminantă și în alte condiții care provoacă șoc cardiogen sever.[509] În funcție de severitatea disfuncției miocardice și/sau regurgitarea mitrală sau aortică concomitentă, ECMO-VA poate crește postsarcina VS cu creșterea presiunii tele-diastolice a VS și a congestiei pulmonare. În acest caz, scăderea presiunilor VS este obligatorie și poate fi obținută printr-un dispozitiv transeptal/apical ventricular sau prin utilizarea unui dispozitiv precum Impella.[510,511]

Recomandări pentru folosirea suportului circulator mecanic de scurtă durată la pacienții cu șoc cardiogen

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
SCM temporar trebuie luat în considerare la pacienții cu șoc cardiogen ca BTB, BTD, BTR. Indicațiile ulterioare includ tratarea cauzei de șoc cardiogen, SCM de lungă durată și transplantul cardiac.	IIa	C
IABP poate fi luată în considerație la pacienții cu șoc cardiogen ca BTB, BTD, BTR, incluzând tratarea cauzei de șoc cardiogen (ex. complicația mecanică a infarctului miocardic) sau SCM pe termen lung sau transplantul cardiac.[450]	IIb	C
IABP nu este recomandată de rutină pentru șocul cardiogen apărut după IM.[500-502]	III	B

BTB = bridge to bridge (punte către punte); BTD = bridge to decision (punte către decizie); BTR = bridge to recovery (punte către recuperare); IABP = balon de contrapulsație intra-aortic; SCM = suport circulator mecanic; IM= infarct miocardic.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

11.3.11 Evaluarea înainte de externare și planul de management de după externare

O proporție semnificativă a pacienților cu ICA se externează fără sau cu o scădere minimă în greutate și, mai important, cu persistența congestiei[427,472] Congestia persistentă la externare este asociată cu un risc crescut de reinternare și mortalitate.[426,472] Tratamentul, incluzând doza de diuretic, trebuie să fie astfel optimizat pentru a menține pacientul necongestiv.

Pentru pacienții internați pentru ICA decompensată, TMO trebuie continuată, exceptând posibilitatea reducerii dozelor sau oprirea terapiei în cazul instabilității hemodinamice (hipotensiune simptomatică), a disfuncției renale sau a hiperpotasemiei. O dată ce s-a obținut stabilizarea hemodinamică cu terapia i.v., tratamentul trebuie optimizat inainte de externare.[467] Optimizarea tratamentului are trei scopuri importante. În primul rând să elimine congestia. În al doilea rând să trateze comorbiditățile care au impact asupra evoluției de după externare, ca de exemplu defici-

tul de fier.[512] În al treilea rând, este cel de a reîncepe TMO cu beneficiu pentru evoluția ulterioară. Dozele pot fi crescute înainte de externare și/sau precoce după externare.

Studiile au arătat că optimizarea tratamentului medical, este asociată cu un risc scăzut de reinternare la 30 de zile deși, până în prezent, nu s-au efectuat studii prospective, randomizate.[103,467,513] Analizele retrospective au arătat că întreruperea sau reducerea dozelor terapiei beta-blocante în timpul spitalizării pentru ICA este asociată cu o evoluție mai rezervată.[514] Inițierea ARNI la pacienții stabili cu IC-FER recent spitalizați, incluzându-i pe cei fară tratament cu IECA/BRA, este sigură și poate fi luată în considerare în acest context.[106,107] Un studiu recent randomizat, prospectiv, a arătat că administrarea sotagliflozinei este sigură și îmbunătățește prognosticul pacienților diabetici cu insuficiență cardiacă, indiferent de valoarea FEVS.[136]

Este recomandat să se efectueze o reevaluare la 1-2 săptămâni de la externare.[515,516]

În cadrul acestei reevaluări trebuie să se monitorizeze existența semnelor și simptomelor de IC, să se evalueze statusul volemic, tensiunea arterială, frecvența cardiacă și să se efectueze măsurători de laborator, incluzând funcția renală, electroliții serici și posibil peptidele natriuretice. De asemenea, metabolismul fierului și funcția hepatică trebuie verificate, dacă acest lucru nu s-a efectuat înainte de externare. Continuarea optimizării și/sau inițierea terapiilor modificatoare de boală trebuie efectuate pentru IC-FER, pe baza evaluării clinice și a examenelor de laborator. Studiile retrospective arată că o abordare ca aceasta va determina scăderea ratei de respitalizare la 30 de zile deși, până în prezent, nu s-au făcut studii prospective, randomizate în acest sens.[513,516-518]

Recomandări privind urmărirea pacienților spitalizați pentru insuficiență cardiacă acută înainte de externare și imediat după externare

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Este recomandat ca pacienții spitalizați pentru IC să fie atent evaluați înainte de externare pentru a exclude semne persistente de congestie și pentru a optimiza tratmentul oral.[427,472]	I	C
Este recomandat ca tratamentul medical oral bazat pe dovezi să se administreze înainte de externare.[103,513]	I	C
O vizită de reevaluare precoce la 1-2 săptămâni de la externare este recomandată pentru a evalua semnele de congestie, toleranța la medicație și pentru inițierea/ creșterea dozelor terapiei bazate pe dovezi.[517,518]	I	C
Carboximaltoza ferică trebuie luată în considerare pentru corectarea deficitului de fier, definit ca feritina serică <100 ng/mL sau feritina serică între 100-299 ng/mL cu TSAT <20%, pentru a ameliora simptomele și pentru a reduce respitalizările.[512]	IIa	B

IC= insuficiență cardiacă; TSAT= saturația transferinei.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

12. Comorbidități cardiovasculare

12.1 Aritmii și tulburări de conducere

12.1.1 Fibrilația atrială

FA și IC se asociază frecvent.[519,520] Fiecare dintre ele poate fi cauza celeilalte sau se pot agrava reciproc prin mecanisme precum remodelarea cardiacă structurală, activarea sistemului neurohormonal și disfuncția de VS dependentă de frecvență.[519-523] Proporția pacienților cu IC care dezvoltă FA crește cu vârsta și cu severitatea IC. Când cauza IC este FA (așa numita tahicardiomiopatie), evoluția clinică este mai favorabilă față de alte cauze de IC.[524] În contrast, apariția FA la pacienții cu IC cronică este asociată cu prognostic mai sever, incluzând creșterea frecvenței accidentului vascular cerebral și a mortalității.[525,526]

Managementul pacienților care prezintă concomitent IC si FA este rezumat în Figura 14.7,[521] El include:

1. Identificarea și tratarea cauzelor posibile sau a factorilor declanșatori ai FA
2. Managementul IC
3. Prevenția evenimentelor embolice
4. Controlul frecvenței
5. Controlul ritmului

Identificarea factorilor declanșatori și managementul insuficienței cardiace

Cauzele potențiale sau factorii precipitanți, ca de exemplu hipertiroidismul, dezechilibrele hidroelectrolitice, hipertensiunea arterială necontrolată, boala valvulară mitrală și infecția, ar trebui identificate și corectate.

Înrăutățirea congestiei din cauza FA ar trebui tratată cu diuretice. Ameliorarea congestiei poate reduce acțiunea sistemului simpatic și frecvența ventriculară și poate crește șansa de revenire spontană la RS. Prezența FA poate reduce sau poate anula beneficiul beta-blocantelor și face ca ivabradina să devină ineficientă.[12,125] Unele terapii pentru IC scad șansele dezvoltării FiA, incluzând IECA (puțin) și CRT-ul (probabil).[7,527]

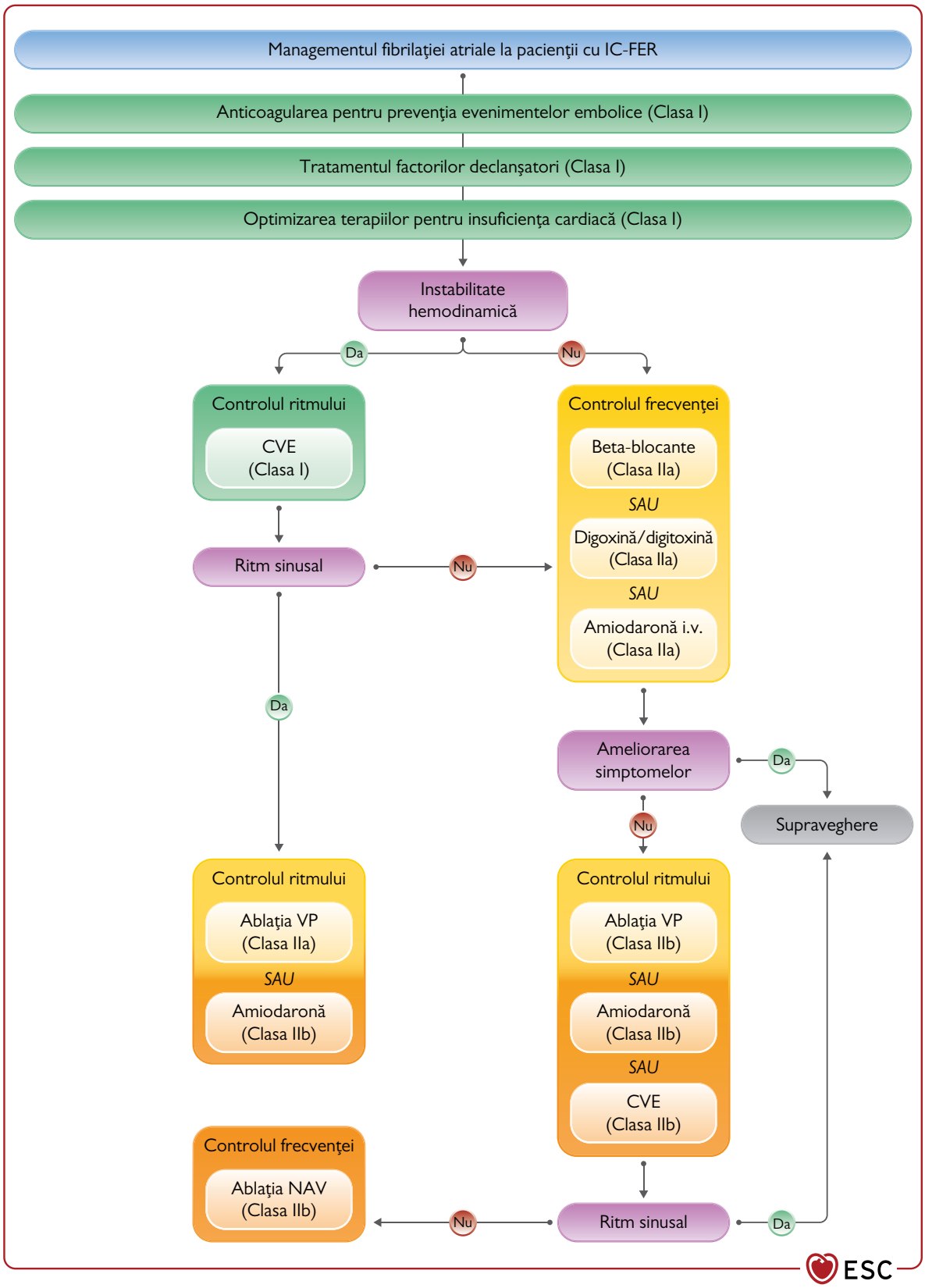

Figura 14. Managementul fibrilației atriale la pacienții cu insuficiență cardiacă. FA = fibrilație atrială; NAV = nod atrioventricular; CVE = cardioversie electrică; IC = insuficiență cardiacă; i.v. = intravenos; VP = vene pulmonare; Cod de culoare pentru clasele de recomandare; Verde pentru Clasa de recomandare I; Galben pentru clasa de recomandare IIa; Portocaliu pentru clasa de recomandare IIb; Roșu pentru clasa de recomandare III (vezi *Tabelul 1* pentru mai multe detalii despre clasele de recomandare).

Prevenția evenimentelor embolice

Dacă nu este contraindicată, anticoagularea orală de lungă durată este recomandată la toți pacienții cu IC și FA paroxistică, persistentă sau permanentă. Anticoagulantele orale cu acțiune directă (DOAC) sunt preferate pentru prevenția evenimentelor tromboembolice la pacinții cu FA fără stenoză mitrală severă și/sau proteză mecanică, deoarece ele au eficiență similară cu cea a antagoniștilor de vitamin K (AVK), dar cu un risc mai scăzut de hemoragie intracraniană.[528]

Închiderea urechiușei stangi poate fi luată în considerație la pacienții cu IC și FA care prezintă contraindicații pentru anticoagularea orală, deși în studiile randomizate nu au fost incluși pacienți care aveau contraindicații pentru anticoagularea orală.[529,530]

Controlul frecvenței cardiace

Datele legate de controlul frecvenței cardiace sunt neconcludente pentru pacienții cu FA și IC. În RACE II și într-o analiză comună a RACE și AFFIRM, o strategie de control mai puțin intens al frecvenței, definită ca o frecvență cardiacă de repaus <110 b.p.m., a fost comparată cu o strategie de control strict al frecvenței, definit ca <80 b.p.m. în repaus și <110 b.p.m. în timpul efortului moderat.[1562,531] Cele două studii nu au arătat nicio diferență de evoluție între cele două strategii. În orice caz, numai 10% din pacienții din RACE II și numai 17% din cei din analiza comună au avut istoric de spitalizare pentru IC sau NYHA clasă III-IV.[152,531] Frecvențele cardiace mai mari s-au asociat cu o evoluție mai nefavorabilă în studiile observaționale.[532,533] De aceea, abordarea inițială poate impune controlul mai blând al frecvenței cardiace, dar cu țintă spre frecvențe cardiace mai scăzute dacă persistă simptomele sau disfuncția cardiacă este, probabil, legată de tahicardie (e.g. cardiomiopatia indusă de tahicardie).[7,534]

Beta-blocantele pot fi utilizate pentru controlul frecvenței la pacienții cu IC-FER sau IC-FEUR deoarece au un profil de siguranță dovedit la acești pacienți (vezi *secțiunea 5.3.2*).[7,534,535] Digoxinul sau digitoxina pot fi luate în considerație atunci când frecvența ventriculară rămâne înaltă, în pofida beta-blocantului sau când beta-blocantele sunt contraindicate sau nu sunt tolerate. Deci, poate fi luat în considerare ca alternativă la beta-blocante. Pentru pacienții cu instabilitate hemodinamică/clasă NYHA IV, amiodarona i.v. poate fi luată în considerație pentru a reduce frecvența ventriculară.[537] Pentru IC-FEP, dovezile referitoare la eficacitatea oricărui medicament sunt reduse. Studiul RATE-AF a comparat digoxinul cu bisoprololul la pacienții cu FA persistentă și cu simptome încadrabile în clasele NYHA II-IV. În comparație cu bisoprololul, digoxinul a avut același efect la 6 luni asupra calității vieții (obiectivul final) și un efect mai bun asupra claselor funcționale EHRA și NYHA.[536] Numai 19% din pacienți au avut FEVS <50%, de aceea majoritatea pacienților pot fi considerați ca având IC-FEUR sau IC-FEP.[536]

Ablația de nod AV poate fi luată în considerație la pacienții care au control slab al frecvenței ventriculare, în pofida terapiei medicale și care nu sunt eligibili pentru controlul ritmului prin ablație pe cateter sau la pacienții cu stimulare biventriculară.[7,538-540]

Controlul ritmului

Cardioversia de urgență este recomandată în contextul înrăutățirii acute a IC la pacienții care prezintă frecvențe cardiace rapide și instabilitate hemodinamică, după luarea în calcul a riscului tromboembolic. De asemenea, cardioversia ar trebui luată în considerare pentru îmbunătățirea simptomelor la pacienții care au FA persistentă și simptomatică, în pofida tratamentului farmacologic optim. La pacienții care nu primesc terapie cronică cu anticoagulant oral și cu FA cu debut >48h, sunt necesare înainte de conversie fie cel puțin 3 săptămâni de terapie anticoagulantă, fie o examinare prin ecocardiografia transesofagiană.[7] Amiodarona este medicamentul de elecție în momentul în care cardioversia farmacologică este preferată, deoarece alte antiaritmice (i.e. propafenona, flecainida, dronedarona) se asociază cu evoluție mai proastă în IC-FER.[186,534,541-544] Amiodarona poate ajuta la menținerea pacienților cu IC în RS după conversie.[545,546]

Studiile care au inclus pacienți cu IC și care au comparat strategiile de control a frecvenței cu strategiile de control a ritmului nu au reușit să demonstreze beneficiul unei strategii față de cealaltă.[547-550] Recent, EAST-AFNET 4, care a înrolat pacienți cu FA recentă, dintre care 28,6% cu IC, a fost oprit precoce după o urmărire mediană de 5,1 ani deoarece obiectivul primar compus din mortalitate, accident vascular cerebral sau spitalizare pentru IC agravată sau SCA a survenit mai rar la pacienții la care s-a atribuit strategia de control precoce al ritmului vs cei la care s-a asigurat o îngrijire obișnuită.[551] În orice caz, pacienții desemnați pentru strategia de control al ritmului au avut parte de o urmărire mai atentă, care se poate să fi dus la evoluția lor mai bună. Ablația prin cateter s-a efectuat la o minoritate din pacienții din brațul cu control al ritmului (19,4%).[551]

Ablația prin cateter a AS a fost comparată cu TM, strategia de control a frecvenței sau a ritmului, la 363

pacienți cu FA persistentă sau paroxistică, cu FEVS <35% și cu un dispozitiv implantat (ICD sau CRT-D), înrolați în studiul CASLE-AF.[552] Obiectivul primar compus din mortalitatea de orice cauză sau spitalizarea pentru IC a fost atins la mai puțini pacienți din lotul celor care au beneficiat de ablație comparativ cu cei din lotul cu TM, 51 pacienți (28,5%) vs. 82 (44,6%) [HR; interval de încredere 95% (IC), 0,62: 0,43-0,87; P=0,007]. De asemenea, alte obiective precum mortalitatea de orice cauză sau mortalitatea de cauză CV sau agravarea IC, au fost reduse prin ablația prin cateter.[552] Acest studiu sugerează că ablația prin cateter poate îmbunătăți prognosticul pacienților cu IC-FER. În orice caz, a fost înrolată o populație de pacienți înalt selectată, 363 din 3013 pacienți, fără a fi dublu-orb, a existat o încrucisare între cele două strategii de tratament și numărul de evenimente observate a fost mic: decesele de orice cauză 24 (13,4%) vs 46 (25,0%) și spitalizările pentru IC 37 (20,7%) vs 66 (35,9%) în grupul cu ablație, respectiv în grupul cu TM.[552]

Studiul CABANA a fost un studiu inițiat de investigator, deschis, multicentric, randomizat care a înrolat 2204 de pacienți cu FA simptomatică. Per total, studiul nu a reușit să arate un beneficiu al strategiei de ablație a FA peste cea a îngrijirii medicale pe obiectivul primar de mortalitate, accident vascular cerebral invalidant, sângerare importantă sau stop cardiac.[553] În urma analizei a 778 pacienți (35%) cu simptome >clasa II NYHA, obiectivul primar a fost atins la 34 din pacienții (9,0%) din grupul cu ablație prin cateter vs 49 (12,3%) la pacienții din grupul tratat medicamentos (HR; 95% CI, 0,64;0,41-0,99). Pe de altă parte, tot în acest studiu, numărul evenimentelor a fost mic și definiția IC s-a bazat numai pe simptome, FEVS fiind disponibilă la numai 73% din pacienți, FEVS fiind peste 50% și 40-49% la 79% și respectiv 11.7% din cazuri.[554] Și studiul CASTE-AF și CABANA au arătat un efect semnificativ al ablației prin cateter asupra simptomatologiei pacienților.[552-554]

Alte două studii au inclus pacienți cu IC-FER și FA persistentă, randomizați fie spre ablație prin cateter, fie spre TM într-unul din studii (studiul AMICA, n=140) și fie spre ablație prin cateter, fie spre tratament cu amiodaronă în celălalt studiu (studiul AATAC, n=203).[555,556] Primul studiu nu a reușit să arate o creștere a FEVS în vreunul dintre cele două grupuri.[555]

Al doilea studiu a arătat superioritatea ablației prin cateter din punct de vedere al recurenței FA, obiectivul primar, cu o reducere a spitalizărilor neplanificate și a mortalității.[556] Spre deosebire de studiul AMICA,[555] dar în concordanță cu studiul CASTLE-AF,[552] studiul AATAC a arătat, de asemenea, că ablația prin cateter aduce beneficii în ceea ce privește FEVS.[556]

În concluzie, nu există dovezi suficiente care să favorizeze controlul ritmului cu antiaritmice vs controlul frecvenței la pacienții cu IC și FA. Rezultate studiilor randomizate cu ablație prin cateter vs TM au arătat o îmbunătățire consistentă a simptomelor, în timp ce datele referitoare la mortalitate și spitalizare nu au putut conduce la concluzii definitive, având în vedere numărul mic de evenimente înregistrate.[152,548-550,552-554,557]

12.1.2 Aritmii ventriculare

Aritmiile ventriculare pot fi o complicație și, în unele cazuri, o cauză a IC. Extrasistolele ventriculare (ESV) frecvente pot duce la disfuncție sistolică reversibilă. Printre factorii incriminați sunt dissincronia și anomalii ale metabolismului calciului.[560]

Managementul inițial al aritmiilor ventriculare în IC trebuie să includă corecția posibililor factori precipitanți (incluzând tulburările electrolitice, în particular hipo/hiperpotasemia, și medicamente antiaritmice), dar și optimizarea terapiei IC. Chiar dacă ischemia poate fi un factor declanșator, nu s-a dovedit că revascularizarea reduce riscul aritmiilor ventriculare.[561]

Amiodarona este, de asemenea, eficientă pentru supresia aritmiilor ventriculare. Pe de altă parte, ea nu reduce incidența morții cardiace subite sau nu reduce per total mortalitatea.[161] Pentru pacienții care au CMP indusă de ESV, administrarea amiodaronei poate fi luată în considerație pentru a reduce aritmiile recurente și pentru a ameliora simptomatologia și funcția VS, deși efectele ei secundare trebuie luate, de asemenea, în considerație. Alte medicamente sunt discutate în textul Suplimentar 12.1.

Ablația cu radiofrecvență a ESV poate îmbunătăți funcția VS și, posibil, evoluția acestor pacienți cu tahicardiomiopatie atunci când ESV contribuie la disfuncția VS.[562] O reducere susținută a numărului inițial de ESV, a fost asociată cu scăderea riscului de mortalitate, transplant cardiac sau de spitalizare pentru IC în cursul perioadei de urmărire.[563,564]

12.1.3 Bradicardia simptomatică, pauze, blocul atrio-ventricular

Indicațiile pentru cardiostimulare nu diferă la pacienții cu IC față de cei cu alte boli CV. Există multiple dovezi care susțin că stimularea din VD poate avea un efect advers asupra funcției sistolice a VS, pe termen lung ducând la apariția IC.[565] Studiul BLOCK-HF (stimulare biventriculară vs stimulare în ventriculul drept la pacienții cu insuficiență cardiacă cu bloc atrioventricular)

a arătat că, pentru pacienții cu IC-FER care necesită stimulare ventriculară frecventă, ex. cu bloc AV sau FA lentă, și care au disfuncție sistolică, ar trebui efectuată, mai curând, terapia de resincronizare cardiacă decât implantarea unui cardiostimulator standard, pentru a evita evoluția nefavorabilă.[216] În căutarea mai multor alternative la stimularea de VD, stimularea fiziologică este din ce în ce mai mult folosită.[566] Într-un studiu nerandomizat, au fost comparați 304 pacienți consecutivi cu stimulare de fascicul His cu 433 pacienți consecutivi cu stimulare de VD, primul grup având mai puține spitalizări pentru IC și o tendință de scădere a mortalității.[567] Chiar dacă tehnica este promițătoare, sunt necesare mai multe date pentru a confirma rolul acesteia.

Recomandări pentru tratamentul fibrilației atriale la pacienții cu insuficiență cardiacă

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Anticoagulare		
Tratamentul de lungă durată cu anticoagulante orale este recomandat pentru toți pacienții cu FA, IC și scor CHA_2DS_2-VASc ≥2 la bărbați și ≥3 la femei.[7]	I	A
DOAC-urile sunt preferate față de AVK la pacienții cu IC, exceptându-i pe cei cu stenoză mitrală moderat-severă sau cu proteză valvulară mecanică.[528,558]	I	A
Tratamentul de lungă durată cu anticoagulante orale trebuie luat în considerare pentru prevenția accidentului vascular cerebral la pacienții cu FA cu scor CHA_2DS_2-VASc 1 la bărbați și 2 la femei.[7,559]	IIa	B
Controlul frecvenței		
Beta-blocantele ar trebui luate în considerare pentru controlul de scurtă și de lungă durată a frecvenței la pacienții cu IC și FA.[535]	IIa	B
Digoxinul ar trebuie luat în considerare dacă frecvența ventriculară rămâne înaltă, în pofida tratamentului beta-blocant sau dacă beta-blocantele sunt contraindicate sau nu sunt tolerate.[536]	IIa	C
Cardioversia		
CVE de urgență este recomandată în contextul agravării acute a IC la pacienții care prezintă o frecvență ventriculară rapidă și instabilitate hemodinamică.	I	C
Cardioversia poate fi luată în considerare la pacienții la care există o asociere între FA și agravarea simptomelor de IC, în pofida tratamentului medical optim.[7,541]	IIb	B
Ablația prin cateter a FA		
În cazurile în care asocierea dintre FA paroxistică sau persistentă și agravarea simptomelor de IC este clară și care persistă în pofida TM, ablația prin cateter trebuie luată în considerare pentru tratarea FA.[552-554,557]	IIa	B

FA = fibrilație atrială; CHA_2DS_2-VASc = Insuficiență cardiacă congestivă sau disfuncție de ventricul stâng, Hipertensiune, Vârstă >75 (dublată), Diabet zaharat, Accident vascular cerebral (dublat), Boală vasculară, Vârsta 65-75, Sex (feminin) (scor); DOAC = anticoagulante orale cu acțiune directă; CVE = cardioversie electrică, IC = insuficiență cardiacă; TM = terapie medicală; AVK = antagonist de vitamină K.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

12.2 Sindroamele coronariene cronice

Boala coronariană reprezintă cea mai frecventă cauză de IC în țările industrializate, în curs de dezvoltare și este în creștere în țările cu venituri scăzute. Ar trebui considerată drept o posibilă cauză de IC la toți pacienții, mai ales la primul diagnostic.

Protocolul diagnostic a pacienților cu IC si sindroame coronariene cronice (SCC) este publicat în recentul Ghid ESC din 2019 pentru SCC.[5] Pacienții cu IC necesită evaluare atentă pentru semne și/sau simptome de SCC. Istoricul clinic, cel familial, examenul fizic, ECG și testele imagistice sunt recomandate.5 Documentarea ischemiei folosind teste non-invazive și invazive poate fi dificilă la pacienții cu IC datorită posibilei intoleranțe la efort și efectelor secundare creșterii presiunii telediastolice a VS. Coronarografia sau angioCT-ul coronarian pot fi efectuate pentru a stabili prezența și extensia SCC și pentru a evalua potențială indicație de revascularizare (vezi *secțiunea 4.3*).[5]

12.2.1 Tratamentul medicamentos

Beta-blocantele reprezintă principala terapie la pacienții cu IC-FER și boala coronariană datorită beneficiului prognostic.[116-120,568] Ivabradina poate reprezenta o alternativă la beta-blocante (când acestea sunt contraindicate) sau ca o terapie antianginoasă adjuvantă la pacienții în RS și cu frecvență cardiacă >70/minut.[139,569] Alte medicații antianginoase (ex. amlodipina, felodipina, nicorandilul, ranolazina și nitrații cu administrare orală sau transdermică) pot avea beneficiu simptomatic, deși date despre efectele prognostice sunt neutre sau lipsesc.[5,570-574] Trimetazidina pare a avea efecte aditive, precum ameliorarea funcției VS și a capacității de efort, la pacienți cu IC cu FEVS redusă și SCC care deja primesc tratament beta-blocant.[575-577] Trimetazidina și alte medicamente antianginoase pot fi luate în considerație la pacienții cu IC și angină în pofida tratamentului cu beta-blocante și/sau ivabradină. Nitrații cu durată de acțiune scurtă trebuie utilizați cu precauție în IC deoarece pot cauza hipotensiune ar-

terială. Diltiazemul și verapamilul sunt contraindicați deoarece cresc frecvența evenimentelor legate de IC la pacienți cu IC-FER.

Un algoritm privind folosirea medicației antianginoase la pacienții cu IC și FEVS redusă este ilustrat în Figura 15.

Beta-blocantele, nitrații cu durată de acțiune prelungită, blocantele canalelor de calciu (BCC), ivabradina, ranolazina, trimetazidina, nicorandilul și combinațiile dintre acestea pot fi administrate în IC-FEP în scop antianginos însă fără un beneficiu cert privind endpoint-urile IC și ale sindroamelor coronariene.

Doza scăzută de rivaroxaban [2,5 mg de două ori pe zi (b.i.d)] nu are beneficiu prognostic la pacienții cu IC-FER și SCC în trialul COMMANDER-HF, un studiu privind eficacitatea și siguranța rivaroxabanului în reducerea riscului de deces, IM sau accident vascular cerebral în IC și boala coronariană după un episod de decompensare al IC.[579] Acest trial a inclus pacienți cu IC-FER și un episod recent de agravare a IC survenit la mai puțin de 21 de zile de la înrolare. Acești pacienți prezintă un risc crescut de evenimente secundare IC, acestea reprezentând principala cauză de deces și spitalizare în acest trial. Rivaroxabanul nu a avut niciun efect pe aceste evenimente. Spre deosebire de aceasta, într-o analiză non-prespecificată a unui subgrup de pacienți din trialul COMPASS, doza scăzută de rivaroxaban adăugată aspirinei a fost asociată cu o scădere a evenimentelor ischemice la pacienții cu IC, mai ales la cei cu IC-FEUR sau IC-FEP.[580] Bazat pe aceste date, doza scăzută de rivaroxaban poate fi luată în considerare la pacienții cu boală coronariană (sau boală arterială periferică) și IC, cu FEVS >40% și RS, cu risc crescut de AVC și risc hemoragic scăzut.

12.2.2 Revascularizarea miocardică

Datele privind beneficiul revascularizării miocardice la pacienții cu IC sunt limitate.

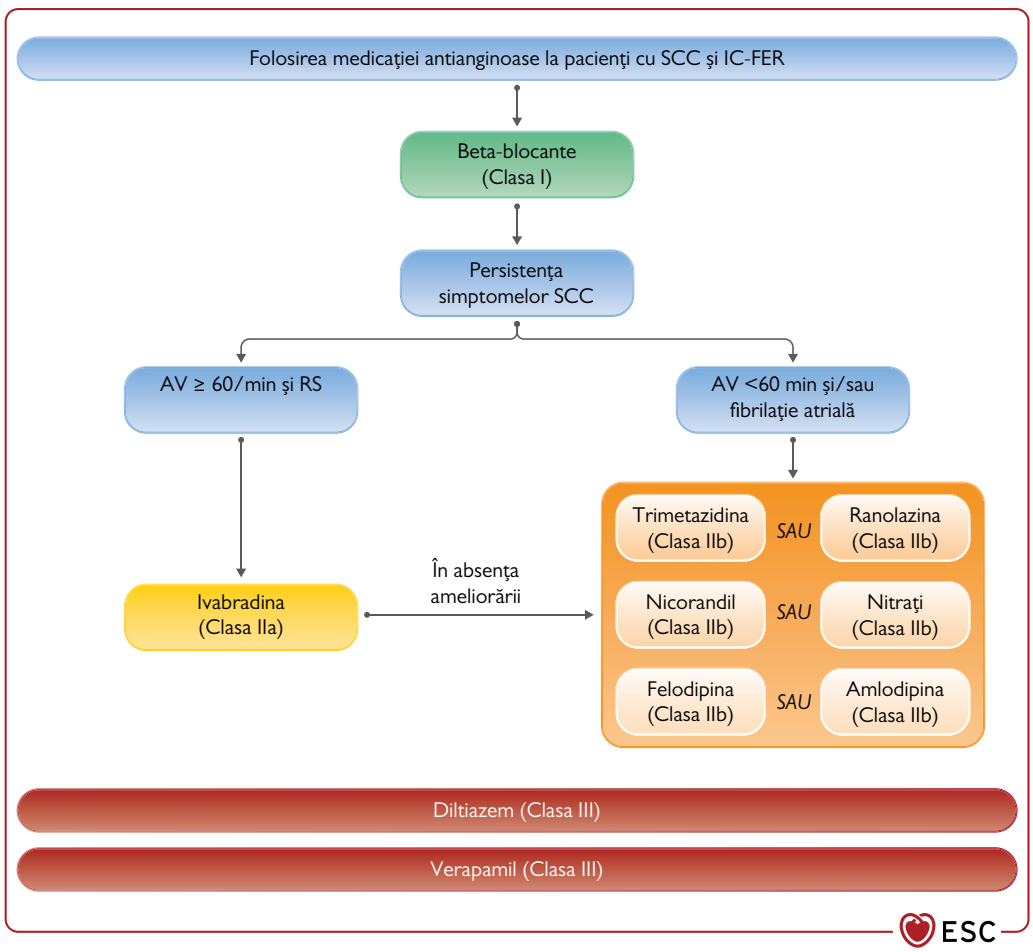

Figura 15. Algoritm pentru tratamentul medicamentos al sindroamelor coronariene cronice la pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție a ventriculului stâng redusă. CCS = sindrom coronarian cronic; IC-FER= insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă; FC = frecvența cardiacă. Cod de culoare pentru clasele de recomandare: Verde pentru clasa de recomandare I; Galben pentru clasa de recomandare IIa; Portocaliu pentru clasa de recomandare IIb; Roșu pentru clasa de recomandare III (vezi *Tabelul 1* pentru detalii suplimentare despre clasele de recomandare).

Studiul STICH a comparat bypass-ul aorto-coronarian (CABG) cu tratamentul farmacologic la pacienții cu boală coronariană aterosclerotică, cu indicație de CABG și cu funcție VS redusă (FE ≤35%). La o urmărire medie de 56 de luni, nu a existat nicio diferență semnificativă între grupul CABG și grupul cu tratament farmacologic în ceea ce privește rata decesului din orice cauză, acesta fiind obiectivul primar al studiului.[89] Raportul de urmărire extinsă a arătat o reducere semnificativă a ratelor de deces în grupul CABG față de grupul de control (58,9% față de 66,1%; HR 0,84; 95% CI, 0,73–0,97; P = 0,02) pe o perioadă de 10 ani. Spitalizările pentru cauze CV au fost, de asemenea, reduse semnificativ după CABG la 10 ani de urmărire.[581] Analizele post-hoc ale studiului STICH au sugerat că viabilitatea miocardică, angina pectorală și ischemia nu au avut legătură cu rezultatul revascularizării.[92,93,582] Trialul *The Heart Failure Revascularization* (HEART) nu a avut o putere statistică semnificativă, doar 138 dintre cei 800 de pacienți planificați fiind înrolați și nu a reușit să demonstreze diferențele de evoluție între pacienții cu IC care au primit CABG sau tratament farmacologic.[583]

În prezent, nu există studii clinice randomizate raportate care să compare intervenția coronariană percutană (PCI) cu tratamentul farmacologic la pacienții cu IC-FER. Cu toate acestea, studiul REVIVED-BCIS2 a încheiat recrutarea (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01920048).[584] De asemenea, nu există studii randomizate care să compare PCI cu CABG, deoarece astfel de studii randomizate au exclus pacienții cu IC-FER. Într-un registru prospectiv, care a inclus 4616 pacienți cu boală multivasculară și IC-FER, comparațiile pe baza scorului de propensiune au arătat o supraviețuire similară (urmărire medie 2,9 ani) în grupul PCI vs CABG cu PCI asociată cu un risc mai mare de IM, în special la pacienții cu revascularizare incompletă și CABG asociat cu un risc mai mare de accident vascular cerebral.[585] O analiză de tip propensity-match a arătat un risc semnificativ mai scăzut de deces sau de apariție a unor evenimente cardiovasculare majore la pacienții diabetici cu disfuncție VS și boală multivasculară tratați prin CABG comparativ cu PCI.[586] CABG a fost asociat cu un rezultat mai bun decât PCI, de asemenea, la pacienții cu disfuncție VS moderată sau severă și boală coronariană complexă sau de trunchi comun stâng.[587,588] Două meta-analize au confirmat că CABG este asociat cu rezultate mai bune, inclusiv pe mortalitate, IM și revascularizare repetată, în comparație cu PCI și/ sau tratamentul farmacologic.[589,590]

Recomandări pentru revascularizarea miocardică la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
CABG trebuie considerat ca strategie de revascularizare de primă alegere, la pacienții adecvați pentru acest tip de intervenție chirurgicală, mai ales dacă prezintă diabet zaharat sau boală multivasculară.[581,587,588,590]	IIa	B
Revascularizarea coronariană ar trebui luată în considerare pentru a ameliora simptomele persistente de angină (sau de echivalent al anginei) la pacienții cu IC-FER, SCC și anatomie coronariană adecvată pentru revascularizare, în pofida OTM care include si medicamente anti-anginoase.	IIa	C
La candidații pentru LVAD care necesită revascularizare coronariană, CABG trebuie evitat, dacă este posibil.	IIa	C
Revascularizarea coronariană poate fi luată în considerare pentru a îmbunătăți evoluția pacienților cu IC-FER, SCC și anatomie coronariană adecvată pentru revascularizare, după o evaluare atentă a raportului individual risc/beneficiu, inclusiv anatomie coronariană (adică stenoza proximală >90% din vasele mari, stenoza trunchiului comun stâng sau de IVA proximală), comorbidități, speranță de viață și perspectivele pacientului.	IIb	C
PCI poate fi considerată o alternativă la CABG, pe baza evaluării Heart Team, luând în considerare anatomia coronariană, comorbiditățile și riscul chirurgical	IIb	C

CABG = bypass aorto-coronarian; SCC = sindrom coronarian cronic; IC-FER = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă; IVA = artera interventriculară anterioară; LVAD = dispozitiv de asistare ventriculară stângă; OTM = terapie medicală optimă; PCI =intervenție coronariană percutanată.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

12.3 Boala cardiacă valvulară

12.3.1 Stenoza aortică

Stenoza aortică poate provoca sau agrava IC prin creșterea postsarcinii VS, determinând hipertrofie și remodelare a VS.

Când apar simptome de IC la pacienții cu stenoză aortică severă, prognosticul este extrem de rezervat. Nicio terapie farmacologică pentru stenoza aortică nu poate îmbunătăți rezultatele. Terapia farmacologică a IC trebuie administrată tuturor pacienților cu IC cu stenoză aortică severă simptomatică. Vasodilatatoarele ar trebui utilizate cu prudență pentru a evita hipotensiunea arterială. Important, posibila ameliorare a simptomelor după terapia farmacologică nu ar trebui să întârzie intervenția.

În prezența suspiciunii de stenoză aortică simptomatică și severă cu gradient înalt (aria valvei ≤1 cm^2, gradient mediu ≥40 mmHg), alte cauze de flux crescut

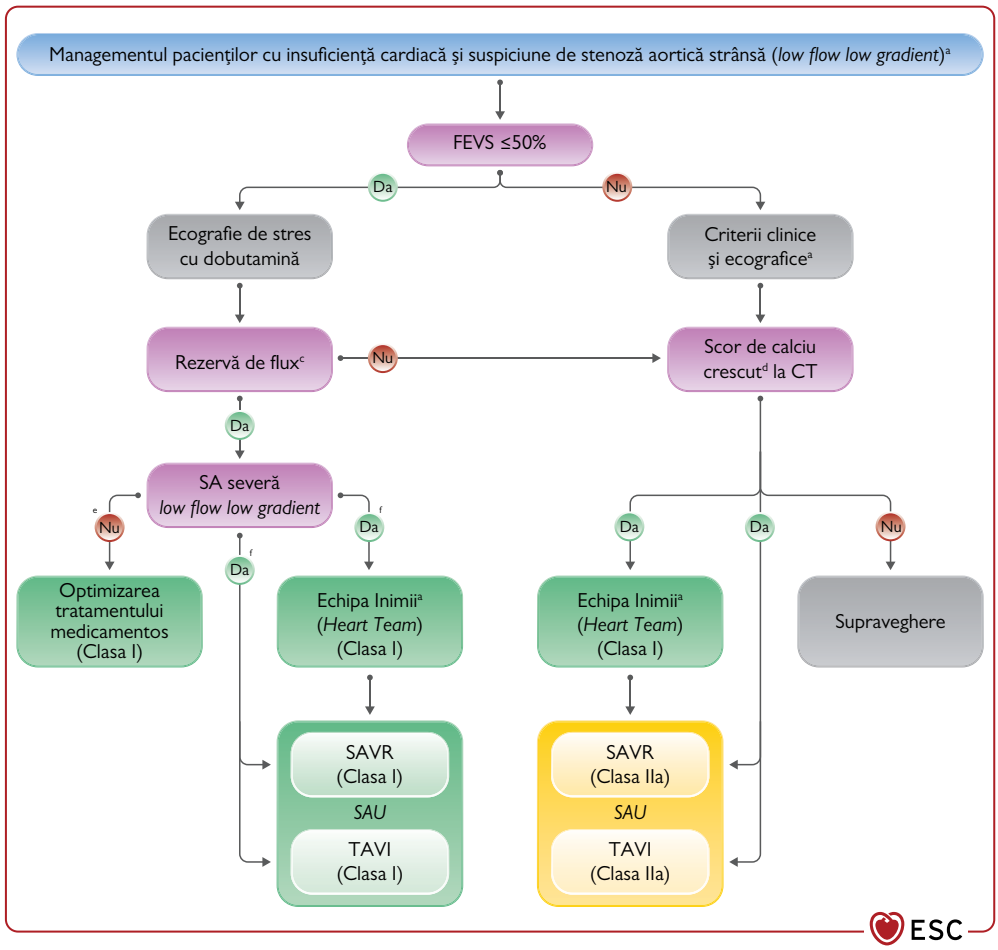

Figura 16. Managementul pacienților cu stenoză aortică severă cu „debit scăzut-gradient scăzut" și insuficiență cardiacă. SA = stenoza aortică; CT = tomografie computerizată; EuroSCORE II = Sistemul European de Evaluare a Riscului Operator Cardiac II; FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; OTM = terapie medicală optimă; SAVR = înlocuirea chirurgicală a valvei aortice; STS-PROM = Riscul prezis de mortalitate a Societății Chirurgilor Toracici; TAVI = implantarea transcateter a valvei aortice.
[a]Aria valvulara ≤1 cm^2, viteza maximă <4,0 m/s, gradient mediu <40 mmHg; indicele volumului bataie ≤35 ml/m^2. [b]Vârsta >70 de ani, simptome tipice fără alte explicații, hipertrofie ventriculară stângă sau funcție longitudinală redusă a ventriculului stâng, gradient mediu 30-40 mmHg, aria valvei ≤0,8 cm^2, indice al volumului sistolic ≤35 ml/m^2, evaluat prin alte tehnici decât Doppler standard. [c]Rezerva de debit este definită ca fiind creșterea indicelui volumului bătaie >20%. [d]Stenoza aortică este foarte probabilă dacă scorul de calciu este ≥3000 la bărbați și ≥1600 la femei. SA este probabilă dacă scorul de calciu este ≥2000 la bărbați și ≥1200 la femei. SA este puțin probabil dacă scorul de calciu este <1600 la bărbați și <800 la femei. eCreșterea ariei valvulare la >1,0 cm^2 ca răspuns la creșterea debitului (rezerva de debit) în timpul ecografiei de stres la dobutamina. [f]Creșterea gradientului mediu la cel puțin 40 mmHg fără modificare semnificativă a ariei valvulare ca răspuns la creșterea debitului (rezerva de debit) în timpul ecografiei cu dobutamina. [g]SAVR este recomandat la pacienții cu vârsta <75 ani și cu risc chirurgical scăzut (scor STS-PROM sau EuroSCORE II <4%), în timp ce TAVI la cei cu vârsta >75 de ani sau cu risc chirurgical ridicat/prohibitiv (scor STS-PROM sau EuroSCORE II >8%). În toate celelalte cazuri, alegerea dintre TAVI și SAVR este recomandată să fie decisă de Heart Team, cântărind avantajele și dezavantajele fiecărei proceduri, în funcție de vârstă, speranța de viață, preferința individuală a pacientului și caracteristicile acestuia, inclusiv aspectele clinice și anatomice. Cod de culoare pentru clasele de recomandare: Verde pentru clasa de recomandare I; Galben pentru clasa de recomandare IIa (a se vedea *Tabelul 1* pentru detalii suplimentare despre clasele de recomandare).

trebuie excluse și corectate (adică anemie, hipertiroidism, șunturi arterio-venoase) înainte de a efectua intervenția la nivelul valvei aortice.[592] O intervenție la nivelul valvei aortice este recomandată la pacienții cu simptome de IC și stenoză aortică severă, cu gradient înalt, indiferent de FEVS. Managementul pacienților cu stenoză aortică cu gradient redus de debit scăzut este prezentat în Figura 16.[592]

Se recomandă intervenția la pacienții cu speranță de viață >1 an, evitând intervențiile inutile. Implantarea transcateter a valvei aortice (TAVI) s-a dovedit a fi non-inferioară înlocuirii chirurgicale a valvei aortice (SAVR) în ceea ce privește reducerea evenimentelor clinice (inclusiv mortalitatea și accidentul vascular cerebral invalidant) la pacienții cu risc ridicat și intermediar pentru intervenție chirurgicală.593–600 La

pacienții cu risc scăzut, vârsta medie în studiile clinice randomizate care compară TAVI și SAVR a fost >70 de ani și urmărirea a fost limitată la 2 ani. Prin urmare, SAVR este recomandat la pacienții cu vârsta <75 de ani și cu risc chirurgical scăzut (scor STS-PROM sau EuroSCORE II <4%), în timp ce TAVI este recomandat la cei cu vârsta >75 de ani sau cu risc chirurgical ridicat/prohibitiv (scor STS-PROM sau EuroSCORE II >8%). În toate celelalte cazuri, alegerea între TAVI și SAVR ar trebui să fie făcută de către Heart Team, cântărind avantajele și dezavantajele fiecărei proceduri, în funcție de vârstă, speranță de viață, preferințele individuale ale pacientului și alte caracteristici, inclusiv aspectele clinice și anatomice. Intervențiile valvulare aortice ar trebui efectuate numai în centre care au disponibile atât servicii de cardiologie intervențională, cât și servicii de chirurgie cardiacă și o abordare de colaborare structurată a Heart Team („Echipei Inimii").

Valvuloplastia aortică cu balon poate fi luată în considerare la pacienții foarte simptomatici cu ICA (ex., șoc cardiogen) ca punte către TAVI sau SAVR sau în IC avansată ca punte către recuperare (BTR) sau terapie țintită.

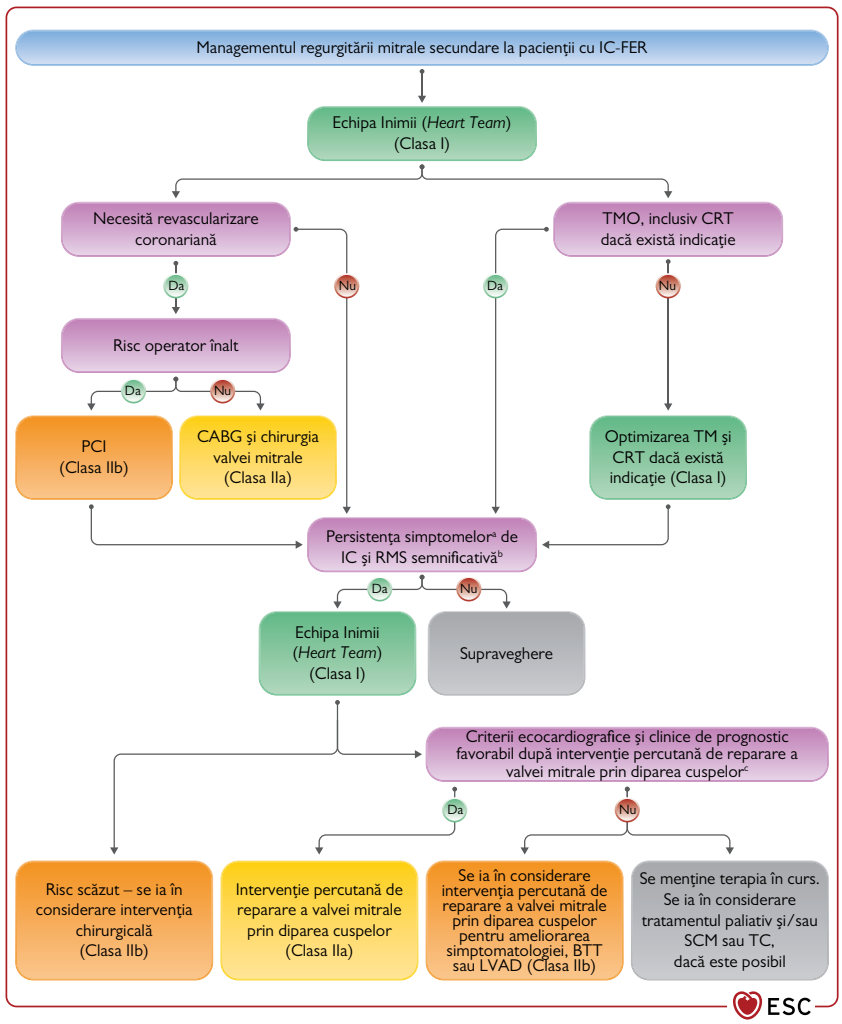

Figura 17. Managementul regurgitării mitrale secundare la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă. BTT = bridge to transplantation (punte către transplant); CABG = bypass aorto-coronarian; CRT = terapie de resincronizare cardiacă; EROA = aria efectivă a orificiului regurgitant; EE = cuspă la cuspă; IC = insuficiență cardiacă; LVAD = dispozitiv de asistare ventriculară stângă; FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; DTSVS = diametrul telesistolic al ventriculului stâng; SCM =suport circulator mecanic; TM = terapie medicamentoasă; NYHA = New York Heart Association; TMO = terapie medicamentoasă optimală; PCI = intervenție coronariană percutană; RMS = regurgitare mitrală secundară; TC = transplant cardiac; RT = regurgitare tricuspidiană.
[a]NYHA clasa II-IV. [b]Moderat-severă sau severă (EROA ≥30 mm^2). [c]Toate criteriile următoare trebuie îndeplinite: FEVS 20-50%, DTSVS <70 mm, presiune pulmonară sistolică <70 mmHg, absența disfuncției moderate sau severe a ventriculului drept sau RT severă, absența instabilității hemodinamice.[612]
Cod de culoare pentru clasele de recomandare: Verde pentru Clasa de recomandare I; Galben pentru clasa de recomandare IIa; Portocaliu pentru clasa de recomandare IIb (vezi *Tabelul 1* pentru detalii suplimentare despre clasele de recomandare).

12.3.2 Regurgitarea aortică

Regurgitarea aortică severă poate duce la dilatarea progresivă a VS cu disfuncție ulterioară, IC și prognostic rezervat.

Terapia farmacologică poate îmbunătăți simptomele de IC la pacienții cu regurgitare aortică severă. În special iSRA pot fi utili.[601] Beta-blocantele ar trebui utilizate cu prudență, deoarece prelungesc diastola și pot agrava regurgitarea aortică.

Chirurgia valvei aortice este recomandată la pacienții cu regurgitare aortică severă și simptome de IC indiferent de FEVS.[592.602.603] În cazul unui risc chirurgical ridicat sau prohibitiv, TAVI a fost folosită și pentru a trata regurgitarea aortică.[604]

12.3.3 Regurgitare mitrală

Regurgitarea mitrală primară (organică)

Regurgitarea mitrală primară (RM) este cauzată de anomalii ale aparatului valvular și poate provoca IC.

Chirurgia, de preferat reparatorie, este recomandată la pacienții cu RM primară severă și simptome de IC. Dacă intervenția chirurgicală este contraindicată sau are risc ridicat, reparația percutană poate fi luată în considerație).[592,605]

Recomandări pentru managementul valvulopatiilor la pacienții cu insuficiență cardiacă

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Stenoza Aortică		
Se recomandă intervenția asupra valvei aortice, TAVI sau SAVR la pacienții cu IC și stenoză aortică severă cu gradient înalt pentru reducerea mortalității și ameliorarea simptomelor.[594]	I	B
Se recomandă ca alegerea între TAVI și SAVR să fie realizată de către Heart Team (Echipa Inimii), în funcție de preferința individuală a pacientului și de factori ca vârsta, riscul chirurgical, aspectele clinice, anatomice și procedurale, cu evaluarea riscurilor și beneficiilor fiecărei abordări.[592]	I	C
Regurgitarea mitrală secundară (RMS)		
Intervenția percutană de reparare a valvei mitrale prin cliparea cuspelor ar trebui luată în considerare la pacienți cu RMS atent selecționați, care nu sunt eligibili pentru intervenție chirurgicală și care nu necesită revascularizare coronariană, simptomatici în pofida terapiei farmacologice optimec și care îndeplinesc criteriiled de obținere a reducerii spitalizărilor pentru IC.[612]	IIa	B
La pacienții cu IC, RMS severă și CAD care au nevoie de revascularizare, ar trebui luate în considerare CABG și chirurgia valvei mitrale.	IIa	C
Intervenția percutană de reparare a valvei mitrale prin cliparea cuspelor poate fi luată în considerație, pentru ameliorarea simptomelor, la pacienți cu RMS atent selecționați, care nu sunt eligibili pentru intervenție chirurgicală și nu necesită revascularizare coronariană, intens simptomatici în pofida tratamentului medicamentos optim și care nu îndeplinesc criteriiled de obținere a reducerii spitalizării pentru IC.[617]	IIb	C

CABG = bypass aorto-coronarian, BC = boala coronariană; FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; DTSVS=diametrul telesistolic a ventriculului stâng; NYHA = New York Heart Association; TMO = terapie medicamentoasă optimală; SAVR = înlocuirea chirurgicală a valvei aortice; TAVI = implantarea transcateter a valvei aortice; RT = regurgitare tricuspidiană.
[a]Clasă de recomandare. [b]Nivel de evidență. [c]NYHA clasa II-IV. [d]Trebuie îndeplinite toate criteriile următoare: FEVS 20-50%, DTSVS <70 mm, presiune pulmonară sistolică <70 mmHg, absența disfuncției moderate sau severe a ventriculului drept sau RT severă, absența instabilității hemodinamice.[612]

Regurgitarea mitrală secundară (funcțională)

Regurgitarea mitrală secundară (RMS) este, în mare parte, o boală a ventriculului stâng. Poate fi cauzată și de dilatarea inelului mitral secundară dilatării AS.[606] RMS moderată sau severă este asociată cu un prognostic extrem de nefavorabil la pacienții cu IC.[607,608] Evaluarea etiologiei și severității RM trebuie efectuată de către un ecocardiografist cu experiență, cu abordarea mai multor parametri și, în mod ideal, în condiții stabile ale pacientului, după optimizarea terapiilor medicamentoase și de resincronizare. Fiind o patologie dinamică, cuantificarea ecocardiografică a RMS în timpul efortului poate fi utilă la pacienții cu regurgitare moderată în repaus și simptome în timpul activității fizice.[609] Este recomandată trimiterea precoce a pacienților cu IC și RM moderată sau severă către o Echipă a Inimii multidisciplinară, care să cuprindă inclusiv specialiști în IC, pentru evaluarea și planificarea tratamentului. Echipa inimii trebuie să verifice, în primul rând, dacă pacientul primește o terapie medicamentoasă optimă, inclusiv CRT, atunci când aceasta este indicată (*Figura 17*).

La pacienții cu RMS severă și IC-FER care necesită revascularizare, ar trebui luată în considerare chirurgia valvei mitrale și CABG. Chirurgia valvulară izolată poate fi luată în considerare la pacienții cu RMS severă, simptomatici în pofida terapiei optime, și cu risc chirurgical scăzut.[592]

Două studii randomizate, MITRA-FR și COAPT, au evaluat eficacitatea intervenției percutane de reparare a valvei mitrale prin cliparea cuspelor plus terapie farmacologică comparativ cu terapia farmacologică singură, la pacienții simptomatici cu FEVS redusă (15-40% în MITRA-FR și 20-50% în COAPT) și RMS moderat-severă sau severă [aria efectivă a orificiului regurgitant (EROA) ≥20 mm^2 în MITRA-FR și EROA ≥30 mm^2 în COAPT].[610-612] MITRA-FR nu a reușit să

demonstreze beneficiile intervenției percutane pe mortalitatea de toate cauzele sau pe spitalizarea pentru IC la 12 luni (obiectiv principal; HR 1,16, 95% CI 0,73-1,84) și la 24 luni.[610-611] În schimb, COAPT a arătat o reducere semnificativă a spitalizării pentru IC la 24 de luni (obiectiv principal; HR 0,53, 95% IC 0,40-0,70) și a mortalității (obiectiv secundar; HR 0,62, IC 95% 0,46-0,82).[612] Diferențele în selecția pacienților, terapia farmacologică concomitentă, evaluarea ecocardiografică, problemele procedurale și severitatea regurgitării mitrale severe în raport cu gradul de dilatare al VS pot fi responsabile pentru rezultatele divergente ale studiilor MITRA-FR și COAPT.[613-615]

Astfel, intervenția percutană de reparare a valvei mitrale prin cliparea cuspelor ar trebui luată în considerare pentru îmbunătățirea prognosticului numai la pacienți selectați cu grijă, simptomatici (clasa NYHA II-IV) în pofida terapiei farmacologice, cu RMS moderat-severă sau severă (EROA ≥30 mm^2), cu anatomie favorabilă și care îndeplinesc criteriile de includere ale studiului COAPT (FEVS 20-50%, diametrul telesistolic al VS <70 mm, presiune pulmonară sistolică <70 mmHg, absența disfuncției moderate sau severe a VD, absența RT severe, absența instabilității hemodinamice) (*Figura 17*).[615,616]

Intervenția percutană de reparare a valvei mitrale prin cliparea cuspelor poate fi, de asemenea, luată în considerare pentru ameliorarea simptomelor la pacienții cu IC avansată, RMS severă și simptomatologie severă în pofida terapiei farmacologice optime. De asemenea, la acești pacienți, transplantul cardiac sau implantarea LVAD trebuie luate în considerare.[376,617]

Sunt disponibile și alte sisteme de reparare percutană a valvei mitrale pentru tratamentul RMS, cum ar fi anuloplastia indirectă. Acest sistem are o curbă de învățare mai scurtă și cerințe tehnice mai mici decât intervenția de clipare și nu exclude alte proceduri o dată efectuată. Un studiu simulat-controlat randomizat care testează un dispozitiv transcateter de anuloplastie mitrală indirectă și-a atins obiectivul principal de reducere a volumului regurgitant mitral cu remodelare inversă a VS și AS la 12 luni.[618] Într-o meta-analiză cu date individuale, au fost confirmate rezultate favorabile privind volumele AS și remodelarea VS cu tendințe de îmbunătățire a distanței medii la testul de mers de 6 minute, a simptomelor și o reducere a spitalizărilor pentru IC.[619-622] Înlocuirea transcateter a valvei mitrale este, de asemenea, în curs de dezvoltare ca o posibilă alternativă, dar studiile randomizate încă lipsesc.[623]

Intervențiile pentru valva mitrală nu sunt recomandate la pacienții cu speranță de viață <1 an cauzată de afecțiuni extracardiace.[592]

12.3.4 Regurgitarea tricuspidiană

Regurgitarea tricuspidiană (RT) poate fi cauzată sau poate fi o consecință de disfuncției VD și IC. Managementul IC cu RT include terapie farmacologică (diuretice, antagoniști neurohormonali). Terapia transcateter și intervenția chirurgicală pot fi luate în considerare în cazuri selectate.[592] Formarea unei echipe multidisciplinare, care să includă specialiști în IC, ar trebui realizată pentru evaluarea și planificarea tratamentului.

Chirurgia valvei tricuspide este recomandată la pacienții cu RT severă care necesită o intervenție chirurgicală cardiacă pe partea stângă. De asemenea, ar trebui luată în considerare la pacienții cu RT moderată și dilatare de inel tricuspidian care necesită chirurgie cardiacă stângă, precum și la pacienții simptomatici cu RT severă izolată.[592] Cu toate acestea, intervenția chirurgicală în RT izolată are o mortalitate ridicată în spital (8,8%) deși stadiul avansat al IC poate să fi influențat aceste date.[624] Tehnicile transcateter au apărut recent ca posibile opțiuni de tratament pentru RT. Rezultate preliminare arată o îmbunătățire a severității RT și a simptomelor, cu rate scăzute de complicații.[625] Sunt necesare studii prospective suplimentare pentru a arata impactul prognostic al acestor tratamente la pacienții cu IC.

12.4 Hipertensiunea arterială

Hipertensiunea arterială este principalul factor de risc pentru apariția IC. Aproape două treimi dintre pacienții cu IC prezintă istoric de hipertensiune.[104,626] Nu s-au efectuat studii clinice care să evalueze strategii antihipertensive și ținte ale TA la pacienții cu IC și hipertensiune.

Tratamentul IC-FER este similar la pacienții hipertensivi și normotensivi. Medicația recomandată, inclusiv antagoniștii neurohormonali și diureticele, scade totodată și TA. Modificările de stil de viață, precum scăderea ponderală, reducerea aportului de sodiu și activitatea fizică sunt măsuri adjuvante utile.[4] Tensiunea arterială necontrolată la pacienții cu IC-FER este rară, atât timp cât pacientul primește terapie farmacologică în dozele recomandate pentru IC. Dacă este necesară scăderea suplimentară a TA, în absența semnelor de încărcare volemică, amlodipina și felodipina s-au dovedit a fi sigure în IC-FER și pot fi luate în considerare.[570,571] BCC non-dihidropiridinice (diltiazem și verapamil) și agenții cu acțiune centrală, precum moxonidina, sunt contraindicate, fiind asociați cu o

evoluție nefavorabilă.[627] Alfa-blocantele nu au efecte pe supraviețuire, așadar nu sunt nici ele indicate.[143] Acestea pot fi folosite pentru tratamentul concomitent al hiperplaziei benigne de prostată, dar ar trebui oprite în caz de hipotensiune.

Hipertensiunea este cea mai importantă cauză de IC-FEP, cu o prevalență între 60-89%.[39] De asemenea, pacienții cu IC-FEP au frecvent un răspuns inadecvat al valorilor tensionale la efort fizic și se pot prezenta cu edem pulmonar acut hipertensiv.[628,629] Agenții antihipertensivi precum IECA, BRA, beta-blocantele, BCC și diureticele reduc incidența IC.[630,631] Scăderea TA determină totodată regresia HVS, efect dependent de clasa de medicamente folosită.[4] BRA, IECA și BCC au o eficiență mai mare în regresia HVS decât beta-blocantele sau diureticele.[632] Hipertensiunea insuficient controlată poate precipita episoade de decompensare a IC. Cauzele de hipertensiune secundară, precum boala reno-vasculară sau reno-parenchimatoasă, hiperaldosteronismul primar și sindromul de apnee în somn (SAS) ar trebui excluse sau, dacă sunt confirmate, trebuie să primească tratament. Tratamentul antihipertensiv reprezintă o problemă importantă la pacienții cu IC-FEP, dar strategia terapeutică optimă nu este clară. Strategia de tratament folosită în IC-FER ar trebui avută în vedere și în IC-FEP.[4]

Țintele TA sunt incerte atât pentru IC-FER cât și pentru IC-FEP. Totuși, evaluarea vârstei și a comorbidităților (de exemplu, diabet zaharat, BRC, CAD, valvulopatii și AVC) poate fi utilă pentru a personaliza ținta TA.[4] Ar trebui depuse toate eforturile necesare pentru a atinge dozele-țintă ale medicației dovedite a fi eficiente la pacienții cu IC-FER, chiar în prezența unei hipotensiuni ușoare.[4,633] În schimb, la pacienții cu IC-FEP care asociază HVS și rezervă de presarcină limitată, hipotensiunea ar trebui evitată.

12.5 Accidentul vascular cerebral

IC și AVC coexistă frecvent din cauza suprapunerii unor factori de risc și a mecanismelor consecutive.[519,634] Un risc mai înalt de AVC este prezent chiar și la pacienții cu IC aflați în ritm sinusal.[39,426,635-637] FA este un factor de risc suplimentar, iar pacienții cu IC și FA prezintă un risc de 5 ori mai mare de AVC în comparație cu populația de control.[519,634,638]

În ceea ce privește trendul temporal, incidența AVC este mai mare în primele 30 zile după diagnosticul de IC sau după un episod de decompensare al IC și scade în primele 6 săptămâni după un eveniment acut.[637,639] Pacienții cu AVC și IC au o mortalitate mai mare, deficite neurologice mai severe și spitalizări mai îndelungate comparativ cu pacienții fără IC.[637,640] În mod similar, pacienții cu IC și AVC au o mortalitate mai mare decât pacienții fără AVC.[640] În studiul COMMANDER-HF, 47,5% dintre AVC-uri au fost fie invalidante (16,5%), fie fatale (31%).[637]

Pacienții cu IC însoțită de FA, inclusiv FA paroxistică, au un scor CHA_2DS_2-VASc de cel puțin 1 și deci au indicație de anticoagulare. Indicația pentru adoptarea de strategii antitrombotice la pacienții cu IC și RS este controversată. În studiul „Warfarina și Aspirina pentru Fracție de Ejecție Cardiacă Redusă" (WARCEF), warfarina a redus rata de AVC ischemic comparativ cu aspirina, dar cu creșterea hemoragiilor majore și nu a influențat endpoint-ul primar format din AVC ischemic, hemoragie intracerebrală și deces.[641] Meta-analizele confirmă un risc crescut de sângerare ce depășește beneficiul prevenției AVC ischemic în studii placebo-controlate la pacienți cu IC-FER și RS.[642] În COMMANDER-HF, rivaroxabanul în doză de 2,5 mg b.i.d. nu a îmbunătățit obiectivul principal compus din mortalitatea de orice cauză, IM sau AVC și nici nu a influențat favorabil decesele legate de IC sau spitalizările pentru IC.[579] Nu există date care să susțină strategia de anticoagulare de rutină la pacienții cu IC-FER și RS ce nu au istoric de FA paroxistică. Totuși, rivaroxabanul în doză scăzută poate fi luat în considerare la pacienții ce asociază SCC sau boală arterială periferică și risc crescut de AVC, fără a avea risc hemoragic major (vezi *secțiunea 12.2*).

Anticoagularea ar trebui luată în considerare la pacienții cu tromb intraventricular vizibil sau risc trombotic crescut, precum cei cu istoric de embolie periferică sau la unii pacienți cu cardiomiopatie peripartum sau non-compactare de VS.[3,643-645]

13. Comorbiditățile non-cardiovasculare

13.1 Diabetul zaharat

Tratamentul IC este similar la pacienții cu și fără diabet zaharat.[6,646] În schimb, medicamentele antidiabetice diferă ca și efecte la pacienții cu IC și ar trebui preferate medicamentele care sunt atât sigure, cât și reduc evenimentele legate de IC.[6,646,647]

Inhibitorii de SGLT2 canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina și sotagliflozina au fost studiați la pacienții cu boală CV manifestă în studiile EMPA-REG OUTCOME și VERTIS-CV, la pacienții cu boală CV manifestă sau factori de risc CV în studiile CANVAS și DECLARE-TIMI 58 și la pacienții cu risc CV și BRC în studiul SCORED.[293-297] Un procent

mic de pacienți aveau istoric de IC. Empagliflozina și canagliflozina au redus endpoint-ul primar compozit de evenimente adverse CV majore, inclusiv deces de cauză CV sau IM non-fatal sau AVC non-fatal, și spitalizările pentru IC în studiile EMPA-REG OUTCOME, respectiv CANVAS.[293,294] Empagliflozina a redus de asemenea mortalitatea de orice cauză sau mortalitatea de cauză CV.[293] Efectele asupra endpoint-ului primar au fost determinate de reducerea evenimentelor legate de IC.[293,294] În studiul DECLARE-TIMI 58, dapagliflozina nu a redus evenimentele majore CV dar a redus endpoint-ul de eficacitate co-primar ce constă în deces de cauză CV sau spitalizare pentru IC sau doar de spitalizare pentru IC.[295] În studiul VERTIS-CV, nici endpoint-ul primar de evenimente CV majore, nici obiectivele cheie secundare precum decesul de cauză CV sau spitalizarea pentru IC nu au fost semnificativ reduse de ertugliflozină, deși a existat o reducere semnificativă statistic a spitalizărilor pentru IC și a spitalizărilor repetate.[297,648] În studiul SCORED, sotagliflozina a redus mortalitatea de cauză CV și spitalizările pentru IC.[296] Într-o meta-analiză a acestor studii și al unui alt studiu efectuat la pacienți cu BRC (CREDENCE), inhibitorii de SGLT2 au redus spitalizarea pentru boală cardiovasculară și IC cu 22%.[649] Rezultatele studiilor cu dapagliflozină și empagliflozină la pacienții cu IC-FER, cu sau fără diabet, și cu inhibitorul de SGLT1/2 sotagliflozină la pacienții cu T2DM, instituit după spitalizare pentru IC sau în termen de 3 zile de la externare, susțin suplimentar administrarea acestor agenți (vezi *secțiunea 5.3.5* și *secțiunea 11.3.11*).[108,109,136]

Studiile EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 și VERTIS-CV au arătat totodată o reducere a agravării funcției renale, a bolii renale terminale sau a decesului de cauză renală, prin tratamentul cu inhibitori de SGLT2.

Pe baza acestor rezultate, inhibitorii de SGLT2 canagliflozină, dapagliflozină, empagliflozină, ertugliflozină și sotagliflozină sunt recomandați pentru prevenția IC, a mortalității de cauză CV și a agravării funcției renale, la pacienții cu T2DM și boală CV și/sau factori de risc CV sau BRC. Dapagliflozina și empagliflozina sunt de asemenea indicați pentru tratamentul pacienților cu T2DM și IC-FER (vezi *secțiunea 5.3.5* și *secțiunea 11.2.4*) și sotagliflozina s-a dovedit că reduce decesele de cauză CV și respitalizările pentru IC la pacienții recent spitalizați pentru IC.[6,296,646,647,650]

Metforminul este considerat a fi sigur la pacienții cu IC, comparativ cu insulina și sulfonilureicele, potrivit studiilor observaționale.[651,652] Cu toate acestea, nu este recomandat la pacienții cu eRFG <30 ml/min/1,73 m^2 sau cu disfuncție hepatică din cauza riscului de acidoză lactică. Până în prezent, metforminul nu a fost evaluat în studii randomizate controlate.[6,646]

În privința inhibitorilor de dipeptidil peptidază-4 (DPP-4), spitalizările pentru IC au fost cu 27% mai frecvente într-un studiul cu saxagliptină la pacienții cu diabet zaharat.[653] Totuși, nu s-au observat diferențe comparativ cu placebo în ceea ce privește evenimentele de IC pentru alogliptină, sitagliptină și linagliptină.[654-656] Vidagliptina s-a asociat cu o creștere a volumelor VS și un număr mai mare de decese și evenimente CV într-un studiu mic ce a inclus pacienți cu diabet zaharat și IC.[657] Per ansamblu, efectele asupra mortalității sau a evenimentelor cardiovasculare au fost neutre în studiile și meta-analizele cu inhibitori de DPP-4.[658,659] Aceste medicamente nu sunt, așadar, recomandate pentru reducerea evenimentelor cardiovasculare la pacienții diabetici cu IC.

Agoniștii receptorului pentru peptidul glucagon-like tip 1 (GLP-1) reduc riscul de IM, AVC și deces CV la pacienții cu diabet zaharat, deși probabil că nu reduc IC manifestă.[6,660] Liraglutida nu a avut niciun efect asupra FEVS, a crescut frecvența cardiacă și a crescut incidența evenimentelor cardiace majore într-un studiu randomizat placebo-controlat ce a inclus 241 de pacienți cu IC-FER cu sau fără diabet zaharat.[661] Au fost identificate rezultate neutre la nivel de endpoint primar într-un alt studiu ce a inclus 300 de pacienți, cu o creștere numerică a deceselor și spitalizărilor pentru IC, comparativ cu placebo.[662] Agoniștii receptorului GLP-1 nu sunt, așadar, recomandați pentru prevenția evenimentelor legate de IC.

Insulina este necesară la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și pentru a controla hiperglicemia la anumiți pacienți cu T2DM, în special atunci când funcția celulelor beta este epuizată. Insulina este un hormon ce determină retenție de sodiu și s-a emis ipoteza conform căreia poate exacerba retenția de fluide la pacienții cu IC. Totuși, într-un studiu randomizat controlat ce a inclus pacienți cu T2DM, alterarea toleranței la glucoză sau cu glicemie bazală modificată, insulina nu a crescut riscul de IC manifestă.[663] Utilizarea insulinei s-a asociat cu o evoluție mai nefavorabilă în analizele retrospective ale studiilor randomizate și bazelor de date administrative.[664,665] Dacă insulina este necesară la un pacient cu IC, pacientul trebuie monitorizat pentru semne de agravare a IC după inițierea tratamentului.

Sulfonilureicele au fost asociate cu un risc mai mare de evenimente cardiovasculare în unele analize.[666,667]

Așadar, acestea nu sunt tratamentul preferat pentru pacienții cu IC și, dacă sunt necesare, pacienții trebuie atent monitorizați pentru semne de agravare a IC după inițierea tratamentului.[6,646] Tiazolidinedionele (glitazonele) determină retenție de sodiu și apă și un risc crescut de agravare a IC și de spitalizare.[668] Acestea sunt contraindicate la pacienții cu IC.

Recomandări cu privire la tratamentul diabetului zaharat în insuficiența cardiacă

Recomandare	Clasă[a]	Nivel[b]
Inhibitorii SGLT2 (canagliflozină, dapagliflozină, empagliflozină, ertugliflozină, sotagliflozină) sunt recomandați la pacienții cu DZ tip 2 la risc de evenimente CV pentru a reduce ratele de spitalizare pentru IC, evenimentele CV majore, disfuncția renală terminală și decesul de cauză CV.[293-297]	I	A
Inhibitorii SGLT2 (dapagliflozină, empagliflozină și sotagliflozină) sunt recomandați la pacienții cu DZ tip 2 și IC-FER pentru a reduce spitalizările pentru IC și decesul de cauză CV.[108,109,136]	I	A

CV = cardiovascular; IC = insuficiență cardiacă; IC-FER = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă; SGLT2 = co-transportorul sodiu-glucoză 2; DZ tip 2 = diabet zaharat tip 2.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

13.2 Tulburările tiroidiene

Evaluarea funcției tiroidiene este recomandată la toți pacienții cu IC, întrucât atât hipo- cât și hipertiroidismul pot determina sau precipita IC.[669] Hipotiroidismul subclinic și nivelurile izolat scăzute de triiodotironină au fost asociate cu rezultate mai slabe în studiile observaționale la pacienții cu IC.[670,671] Tratamentul tulburărilor tiroidiene trebuie ghidat de către ghidurile generale de endocrinologie. Nu există studii randomizate care să evalueze eficacitatea terapiei de substituție tiroidiană în hipotiroidismul subclinic, dar există un acord general de a îl corecta atunci când TSH este >10 mUI/L, în special la pacienții <70 de ani. Corectarea poate fi luată în considerare și la niveluri mai scăzute ale TSH (7-10 mUI/L).[672]

13.3 Obezitatea

Obezitatea este un factor de risc pentru HTA și pentru BC și este, de asemenea, asociată cu un risc crescut de IC. Este posibil să existe o asociere mai puternică cu IC-FEP.[258,675-677] Odată ce pacienții obezi dezvoltă IC, a fost descris un paradox al obezității astfel încât pacienții supraponderali sau cu obezitate ușoară/moderată au un prognostic mai bun decât pacienții mai slabi, în special comparativ cu cei care sunt subponderali.[678,679] Cu toate acestea, alte variabile pot influența această relație și paradoxul obezității nu este observat la pacienții cu diabet zaharat.[680,681] În al doilea rând, IMC nu ia în considerare compoziția corpului, de ex. relația dintre masa musculară scheletică slabă și masa grasă. Pacienții obezi care sunt în formă și au o masă musculară scheletică conservată au un prognostic mai bun decât pacienții obezi sarcopenici.[682] Circumferința taliei sau raportul talie-șold, care măsoară obezitatea viscerală, este mai puțin influențată de masa musculară și poate avea o relație mai puternică cu rezultatele decât IMC, în special la pacientele de sex feminin.[683,684]

Grăsimea corporală are un impact major asupra valorii de diagnostic și prognostic a mai multor parametri. Pacienții obezi cu IC au concentrații ale BNP mai mici datorită expresiei crescute a receptorilor de clearance și degradării crescute a peptidelor de către țesutul adipos.[74] Consumul maxim de oxigen ajustat pentru greutatea corporală subestimează capacitatea de efort la pacienții obezi și o ajustare pentru masa corporală normală ar trebui utilizată în vederea stratificării riscului.[96]

Obezitatea poate fi o cauză majoră a IC-FEP, iar pacienții obezi cu IC-FEP dispun de mai multe mecanisme fiziopatologice diferite față de pacienții non-obezi cu IC-FEP.[258,675-677,685] Restricția calorică și exercițiile fizice au avut efecte benefice adiționale asupra capacității de efort și a asupra calității vieții pacienților cu obezitate și IC-FEP într-un studiu randomizat.[337]

13.4 Fragilitatea, cașexia, sarcopenia

Fragilitatea este o status dinamic multidimensional, independent de vârstă, care face individul mai vulnerabil la efectul factorilor de stres.[686]

Insuficiența cardiacă și fragilitatea sunt două condiții distincte, dar în mod obișnuit asociate. Evaluarea fragilității la pacienții cu IC este crucială, deoarece este asociată atât cu rezultate nefavorabile, cât și cu acces redus și toleranță redusa la tratamente. Au fost propuse mai multe instrumente pentru screening-ul și evaluarea fragilității în diferite afecțiuni cronice, inclusiv în IC.

Asociația de IC a ESC a dezvoltat un instrument specific IC bazat pe patru domenii majore, clinic, psiho-cognitiv, funcțional și social.[686]

Fragilitatea este mai răspândită la pacienții cu IC decât în populația generală și poate apărea până la 45% dintre pacienți, conform unei meta-analize recente.[687,688] Pacienții cu IC au de șase ori mai multe șanse de a fi fragili, și persoanele fragile au un risc semnificativ crescut de a dezvolta IC.[689,690] Fragilitatea este asociată cu un risc mai mare de deces, spitalizări și

declin funcțional, precum și cu o durată mai lungă de spitalizare.[686] Tratamentul fragilității în IC ar trebui să fie multifactorial și să vizeze componentele sale principale și poate include reabilitarea fizică cu exerciții, suplimentare nutrițională, precum și o abordare individualizată a tratamentului comorbidităților.[686]

Cașexia este definită ca un „sindrom metabolic complex asociat" cu boala de bază și este caracterizată de pierdere musculară cu sau fără pierderea masei grase.[694] Trăsătura sa clinică majoră constă în pierderea a peste 5% din greutatea corporală fără edem în ultimele 12 luni sau mai puțin.[694,695] Cașexia este un proces generalizat de o pierdere care poate coexista cu fragilitatea și poate apărea la 5-15% dintre pacienții cu IC, în special la cei cu IC-FER corelat cu o stare de boală mai avansată. Este asociată cu capacitate funcțională redusă și cu o supraviețuire scăzută.[695,698]

De asemenea cașexia este asociată cu alte boli cronice, precum cancerul, astfel cauzele alternative non-cardiace ale cașexiei trebuie întotdeauna investigate.[699]

Sarcopenia este definită prin prezența unei mase musculare scăzute asociată cu funcție, forță sau performanță musculară scăzute.[698] Este de obicei identificată printr-o masă musculară scheletică apendiculară, definită ca suma masei musculare a celor patru membre, 2 deviații standard sub media unui grup de referință sănătos cu vârsta cuprinsă între 18-40 de ani cu un cut-off de 7,26 kg/m^2 pentru bărbați.[688,700,701] Apare fiziologic odată cu procesul de îmbătrânire. Cu toate acestea, este accelerată de bolile cronice, cum ar fi cancerul și IC. Sarcopenia poate fi găsită la 20-50% dintre pacienții cu IC-FER și este adesea asociată cu fragilitatea și creșterea morbidității și mortalității. Este un factor determinant major al evoluției care depășește efectul greutății corporale și al IMC.[684,698,701,702]

Până acum, cea mai eficientă strategie pentru tratamentul sarcopeniei este antrenamentul fizic prin exerciții pe baza de rezistență, eventual combinat cu un aport proteic de 1-1,5 g/kg/zi.[693,703]

Tratamentele medicamentoase inclusiv compuși anabolizanți precum testosteronul, hormonul de creștere, agoniștii receptorilor de grelină, au fost testați în studii mici, arătând rezultate favorabile mai ales în ceea ce privește capacitatea de efort și îmbunătățirea forței musculare.[697,703-705] Nu există date care să arate un impact favorabil al tratamentului sarcopeniei asupra evoluției. Cu toate acestea, antrenamentul fizic are efecte favorabile la pacienții cu IC (vezi *secțiunea 9.4*).[95,323-329]

13.5 Deficitul de fier și anemia

Deficitul de fier și anemia sunt frecvent întâlnite la pacienții cu IC, fiind independent asociat cu capacitatea redusă la efort, internări recurente pentru IC și mortalitate de cauză CV sau generală.[706,707]

Conform criteriilor OMS, anemia este definită ca o concentrație a hemoglobinei <12 g/dL la femei și <13 g/dL la bărbați. La pacienții cu IC, deficitul de fier este definit ca fie o concentrație a feritinei serice <100 ng/mL fie 100-299 ng/mL cu saturația transferinei (TSAT) <20%.[708-710]

Expresia tisulară a feritinei și concentrația în sângele periferic este crescută de inflamație și multiple patologii precum infecția, cancerul, bolile hepatice și IC în sine. Prin urmare, au fost aplicate valori limită mai mari pentru a defini deficitul de fier la pacienții cu IC.[709-711] Un alt marker care reflectă depleția fierul intracelular poate fi reprezentat de receptorii transferinei solubile în ser care derivă din proteoliza receptorului de transferină membranară. Sinteza lui este crescută în cazul deficitului de fier și nu este afectată de inflamație. Nivelul receptorilor transferinei solubile în ser identifică pacienții cu risc crescut de deces dincolo de variabilele standard de prognostic.[711,712] Cu toate acestea, aplicabilitatea sa pentru terapia suplimentară cu fier nu a fost încă demonstrată.

Deficitul de fier, care poate fi prezent independent de anemie, este prezent la până la 55% dintre pacienții cu IC cronică și până la 80% dintre pacienții ICA.[713-716] Poate fi determinat de pierderi crescute, aport redus sau absorbție (adică malnutriție, congestie intestinală) și/sau incapacitatea absorbției fierului ca urmare a activării inflamatorii cronică din IC, deși cauza exactă a deficitului de fier în IC rămâne necunoscută. Deficiența de fier poate afecta capacitatea funcțională, poate precipita decompensarea circulatorie, poate promova disfuncția mușchilor scheletici și este asociată cu fatigabilitate, indiferent de anemie.[716-718]

Se recomandă ca toți pacienții cu IC să fie evaluați în mod regulat pentru depistarea anemiei și a deficitului de fier cu hemoleucogramă completă, concentrația feritinei serice și saturația transferinei. Decelarea anemiei și/sau a deficitului de fier ar trebui să fie prompt investigate pentru identificarea cauzei.

Darbepoetin-alfa nu a reușit să reducă mortalitatea de orice cauză sau spitalizarea pentru IC și a crescut riscul de evenimente tromboembolice în singurul său studiu randomizat pe scară largă la pacienții cu IC-FER și anemie ușoară până la moderată.[719] Ca urmare, agenții de stimulare ai eritropoietinei nu sunt indicați pentru tratamentul anemiei în IC.

Recomandări cu privire la managementul anemiei și s deficitului de fier la pacienții cu insuficiență cardiacă

Recomandări	Class[a]	Level[b]
Este recomandat ca toți pacienții cu IC să fie evaluați periodic pentru prezența anemiei și a deficienței de fier, cu determinarea hemoleucogramei complete, concentrației serice a feritinei și a saturației transferinei.	I	C
Suplimentarea intravenoasă cu fier din carboximaltoza ferică ar trebui luată în considerare la pacienții simptomatici cu FEVS <45% și deficit de fier, definită ca feritină serică <100 ng/mL sau feritină serică 100-299 ng/mL cu saturatia transferinei <20%, pentru a ameliorara simptomele IC și a îmbunătăți capacitatea de efort și calitatea vieții acestor pacienți.[720,722,724]	IIa	A
Suplimentarea intravenoasă cu fier prin carboximaltoza ferică ar trebui luată în considerare la pacienții cu IC simptomatică recent internați pentru IC și cu FEVS <50% și deficit de fier, definit ca feritină serică <100 ng/mL sau feritină serică 100-299 ng/mL cu saturația transferinei <20%, pentru a reduce riscul de spitalizare pentru IC.[512]	IIa	B

IC = insuficiența cardiacă, FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; QOL = calitatea vieții; TSAT=saturația transferinei
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență

Studiile controlate randomizate au arătat că suplimentarea cu fier prin administrarea i.v. de carboximaltoză ferică este sigură și îmbunătățește simptomele, capacitatea de efort și calitatea vieții pacienților cu IC-FER și corectează deficitul de fier.[720-723] Metaanalizele studiilor randomizate controlate au arătat, de asemenea, o reducere a endpoint-urilor combinate pentru riscul de deces de orice cauză sau a spitalizărilor de cauză CV, al deceselor de cauză CV și al spitalizărilor pentru IC, a deceselor de cauză CV sau a spitalizarilor recurente de cauză CV sau datorate IC.[724-725] Efectele favorabile ale suplimentării cu fier au fost independente de coexistența anemiei.[726] În AFFIRM-AHF, pacienții internați concomitent pentru IC cu FEVS <50% și deficit de fier au fost randomizați să primească carboximaltoză ferică i.v. sau placebo, administrare repetată la intervale de 6 și apoi 12 săptămâni dacă aceasta a fost indicată de analize.[512] Administrarea de carboximaltoză ferică nu a redus semnificativ rezultatul primar compus al spitalizărilor totale pentru IC și al decesului CV la 52 de săptămâni (raportul ratei 0,79, IC 95% 0,62-1,01, P = 0,059). Cu toate acestea, a redus punctul final compozit de primă spitalizare pentru IC sau deces de cauza CV (HR 0,80, 95% CI 0,66-0,98, P = 0,030) și spitalizările totale pentru IC (raportul ratei 0,74, IC 95% 0,58-0,94, P = 0,013).[512] Prin urmare, suplimentarea cu fier i.v. prin carboximaltoză ferică ar trebui luată în considerare pentru îmbunătățirea simptomelor, capacității de efort și calității vieții la pacienții cu IC și FEVS <45%. De asemenea, această terapie ar trebui luată în considerare pentru reducerea reinternărilor la pacienții cu IC si FEVS <50% recent internați pentru agravarea IC. Se așteaptă ca studiile în curs de desfășurare să ofere mai multe dovezi ale efectelor carboximaltozei ferice la pacienții cu IC-FEP. În plus, sunt în curs de desfășurare studii largi asupra evoluției IC-FER, IC-FEP și ICA cu alte formule de fier.[727] Terapia orală cu fier nu este eficientă în deficienta de fier și nu a îmbunătățit capacitatea de efort la pacienții cu IC-FEP și deficit de fier.[728] Prin urmare, aceasta nu este recomandată pentru tratamentul deficitului de fier la pacientii cu IC.

13.6 Disfuncția renală

Boala renală cronică (BRC) și IC coexistă frecvent.[471,707,729] Ele au factori de risc comuni precum diabetul zaharat sau HTA. BRC poate agrava funcția cardiacă cauzând HTA și calcificări vasculare. IC poate agrava funcția renală, prin efectele activării neurohormonale și inflamatorii, creșterea presiunii venoase și hipoperfuzie. Stresul oxidativ și fibroza joacă probabil un rol major ca mecanism patogenic în IC asociată cu BRC.[730,731]

În timp ce BRC și agravarea funcției renale apar mai frecvent în IC-FEP în comparație IC-FEUR sau IC-FER, probabil datorită mecanismelor fiziopatologice comune, acestea par a fi mai puțin asociate cu o evoluție nefavorabilă în IC-FEP în comparație IC-FEUR sau IC-FER.[732,733]

BRC este un factor major independent determinant al mortalității și morbidității crescute în IC.[471,734-736] Cu toate acestea, există situații în care modificările creatininei serice nu sunt asociate cu o evoluție nefavorabilă. Când iSRA, ARNI sau inhibitorii de SGLT2 sunt inițiați, scăderea inițială a presiunii de filtrare glomerulară poate determina scăderea RFG și crește creatinina serică. Dar, aceste schimbări sunt în general tranzitorii și apar în pofida ameliorării evoluției pacientului și a declinului mai lent al funcției renale pe termen lung. De exemplu, în EMPEROR-Reduced, scăderea placebo-corectată eGFR indusă de empagliflozin în săptămâna 4 a fost de 2,4 ml/min/1,73 m^2 pentru pacienții cu BRC și de 2,7 mL/min/1,73 m^2 pentru cei fără BRC, corespunzând la o scădere față de valoarea inițială de 5,2% și, respectiv, 3,8%. Acesta a fost urmată de o pantă mai lentă a declinului eGFR și de o rată redusă a rezultatului renal compozit cu empagliflozin

comparativ cu placebo, cu nicio diferență dintre pacienții cu sau fără BRC la momentul inițial.[109,737]

Astfel, în ceea ce privește inițierea RASi, ARNI sau a inhibitorilor de SGLT2, o scădere tranzitorie a funcției renale nu ar trebui să determine întreruperea imediată a acestora. O creștere a creatininei serice cu <50% peste valoarea inițială, atât timp cât este <266 mmol/L (3 mg/dL) sau o scădere a eGFR cu <10% față de valoarea inițială, atât timp cât eGFR este >25 ml/min/1,73 m^2, pot fi considerate acceptabile (vezi *secțiunea 5.3* și *Tabelul Suplimentar 8*). De asemenea, în ceea ce privește tratamentul diuretic, creșteri mici si tranzitorii ale creatininei serice în timpul tratamentului ICA nu sunt asociate cu rezultate nefavorabile atunci când pacientul nu prezintă fenomene de congestie.[108,109,460 -462,471,729,737-740]

Studiile randomizate au arătat că pacienții care prezintă concomitent IC și BRC au un risc mai mare de evenimente, dar efectele benefice ale tratamentului farmacologic sunt similare, dacă nu mai mari, decât la pacienții cu funcție renală normală.[206,471,741,742] Beta-blocantele reduc mortalitatea la pacienții cu IC-FER cu disfuncție renală moderată (eGFR 45-59 mL/min/1,73 m^2) și moderat-severă (eGFR 30-44 mL/min/1,73 m^2), în timp ce sunt disponibile doar dovezi limitate cu privire la pacienții cu disfuncție renală severă (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2).[743] În PARADIGM-HF sacubitril/valsartanul, în comparație cu enalaprilul, a dus la un declin mai lent al funcției renale, în pofida unei ușoare creșteri a raportului albumină/creatinină urinară și a îmbunătățit evoluția CV într-un mod similar la pacienții cu BRC ca și la ceilalți.[127] Inhibitorii de SGLT2 au dus la un declin mai lent al funcției renale, comparativ cu placebo, atât la pacienți cu IC-FER cât și la pacienții cu BRC.[108,109,737,738,744] Îmbunătățirea debitului cardiac după implantarea CRT sau LVAD s-a asociat cu cel puțin o îmbunătățire tranzitorie a funcției renale.[471,745,746] Beneficiile ICD-urilor pot fi reduse la pacienții cu disfuncție renală severă din cauza riscului competitiv de deces din cauze non-aritmice.[747-749]

Există puține dovezi directe care să susțină orice recomandare pentru tratamentul pacienților cu IC și BRC severă, deoarece până în prezent, studiile controlate randomizate au exclus pacienții cu stadii avansate de boală renală, adică cu eGFR <30 ml/min/1,73 m^2 (*Tabelul suplimentar 23*). Valori limită pentru includere au fost mai mici în studiile recente: 25 mL/min/1,73 m^2 în DAPA-CKD, 20 mL/min/1,73 m^2 în EMPEROR-Reduced și GALACTIC-HF și respectiv 15 mL/min/1,73 m^2 în VICTORIA.[109,141,737,738,750] În pofida diferențelor dintre caracteristicile inițiale ale pacienților cu BRC severă și a celorlalți pacienți, nicio interacțiune între efectele medicamentelor și funcția renală nu a fost observată în analizele de subgrup ale acestor studii.[109,141,738,750]

13.7 Tulburările electrolitice: hipopotasemia, hiperpotasemia, hiponatremia, hipocloremia

Tulburările electrolitice sunt frecvente la pacienții cu IC și pot deseori fi iatrogene.[751] Nivelurile de potasiu seric au o relație în formă de „U" cu mortalitatea, cu cel mai mic risc de deces într-un interval relativ îngust de 4 până la 5 mmol/L.[752-758]

Hipopotasemia este definită ca scăderea potasiului seric sub 3,5 mmol/L și poate apărea până la 50% dintre pacienții cu IC.[759] Hipopotasemia este adesea indusă prin administrarea de diuretice de ansă și tiazidice. Poate cauza aritmii ventriculare letale si creșterea mortalității CV. Tratamentul său include utilizarea de iSRA, diuretice economisitoare de potasiu și prescriere de suplimente orale de potasiu (ex., tablete de clorură de potasiu). Când administrarea orală nu este posibilă, suplimentarea prin perfuzie intravenoasă de potasiu poate fi necesară (20 până la 40 mmol de potasiu în 250-1000 ml de soluție salină normală). Soluția bogată în potasiu ar trebui să fie administrată lent printr-o venă mare folosind un cateter venos.

Hiperpotasemia este definită ca o creștere a potasiului seric peste 5 mmol/L și poate fi clasificată în ușoară (>5,0 dar <5,5 mmol/L), moderată (5,5 până la 6,0 mmol/L) sau severă (>6 mmol/L).[760] Este asociată cu un risc crescut de spitalizare și deces.[752,753,755,756,761,762] Hiperpotasemia poate fi asociată cu administrarea de iSRA, BRC și o reabsorbție crescută.[760] În rândul pacienților cu IC, prevalența hiperpotasemiei în orice moment pare să fie mai mică de 5%,[757] dar incidența este mult mai mare, de până la 40% în IC cronică și 73% în BRC pe durata de urmărire de aproximativ 1 an.[753,756,757,763-765] În PARADIGM-HF tratamentul cu sacubitril/valsartan a fost asociat cu un risc mai scăzut de hiperpotasemie severă, comparativ cu enalaprilul.[128] Hiperpotasemia amenințătoare vital necesită tratament imediat cu o combinație de carbonat de calciu și/sau bicarbonat de sodiu, insulină, cu sau fără glucoză și agoniști ai receptorilor beta-adrenergici [ex. salbutamol, utilizare „*off-label*" în unele țări ale Uniunii Europene (UE)]. Acești agenți favorizează intrarea potasiului în celule dar nu măresc excreția de potasiu. Astfel, aceștia oferă doar beneficii temporare iar hiperpotasemia de rebound poate apărea după câ-

teva ore. Diureticele de ansă pot fi administrate pentru a facilita pierdrea de potasiu.

Liganzii de potasiu se leagă de acesta în tractul gastrointestinal reducând absorbția sa. Aceștia pot fi utilizați pentru scăderea acută și cronică a potasiului. Includ polistiren sulfonatul de sodiu, polistiren sulfonatul de calciu și, mult mai bine tolerați, patiromer sorbitex de calciu și ciclosilicatul de sodiu-zirconiu (CSZ). Polistiren sulfonatul de sodiu este încă indicat la pacienții anurici sau sever oligurici, dar nu trebuie utilizat pe termen mediu sau lung deoarece poate provoca reacții adverse gastrointestinale severe, inclusiv necroză intestinală.[760] Patiromerul sau CSZ cresc excreția fecală de potasiu și acționează în principal la nivelul colonului. Ambii compuși sunt eficienți în normalizarea nivelurilor crescute de potasiu, menținerea normopotasemiei în timp, prevenirea hiperpotasemiei recurente și pot fi luate în considerare ca tratament pentru hiperpotasemie[766-768] (vezi *Tabelul Suplimentar 24*).

Disfuncția renală și hiperpotasemia sunt principalele cauze ale subutilizării iSRA, în special a ARM, în practica clinică.[342,753,758,769-771] Administrarea agenților de scădere a potasiului, patiromer sau CSZ, poate permite inițierea sau titrarea dozei la o proporție mai mare de pacienți. Această ipoteză a fost testată în trialuri randomizate dublu-orb, placebo-controlate, cu administrare de patiromer sau placebo la pacienți cu BRC și hiperpotasemie sau cu întreruperea de iSRA pentru hiperpotasemie și cu indicație de spironolactonă pentru IC și/sau HTA rezistentă. Patiromerul a avut mai multe șanse să scadă potasiul seric și să reducă episoadele de hiperpotasemie decât inițierea si creșterea dozei de spironolactonă.[772-775] Trialul clinic în curs de desfășurare RCT DIAMOND (NCT03888066) testează impactul asupra rezultatelor clinice al unei strategii bazate pe administrarea de patiromer, în comparație cu placebo, la pacienții cu IC-FER care prezintă hiperpotasemie în timpul tratamentului cu iSRA sau cu istoric de hiperpotasemie cu reducerea sau întreruperea ulterioară a tratamentului cu iSRA.[776,777] (vezi *textul Suplimentar 13.1*).

Hiponatremia este definită ca o concentrație de sodiu seric mai mică de 136 mmol/L. Este frecventă în IC și poate fi prezentă până la 30% dintre pacienții internați cu IC. Reflectă activarea neurohormonală și este un puternic marker independent al prognosticului nefavorabil la pacienții cu ICA sau ICC.[778,779]

Hiponatremia severă poate provoca simptome neurologice (convulsii, obnubilare, delir) din cauza edemului cerebral și poate necesită tratament imediat cu soluție salină hipertonă cu creșterea sodiului seric cu 1-2 mmol/L pe oră, dar mai puțin de 8 mmol/L în 24 de ore deoarece o corecție mai rapidă crește riscul de mielinoliză. Tratamentul intravenos nu este necesar atunci când hiponatremia este mai puțin severă, de ex. >124 mmol/L și în absența simptomelor. Întrucât patogeneza hiponatremiei în IC este diluțională, de ex. cauzată de retenția de apă indusă de secreția crescută de vasopresină, tratamentul se bazează pe restricție de apă sau pe antagoniști ai vasopresinei. Restricțiile de lichide la mai puțin de 800-1000 ml/zi pot fi indicate pentru a obține un echilibru hidric negativ și pentru a trata hiponatremia. Restricția de apă a fost asociată cu îmbunătățirea calității vieții într-un studiu mic, randomizat, si doar cu creșteri ușoare ale sodiului seric într-un registru observațional.[780, 781] Tolvaptan, un antagonist selectiv al receptorului V2 al arginin-vasopresinei activ pe cale orală, poate fi luat în considerare pentru creșterea sodiului seric și a diurezei la pacienții cu hiponatremie persistentă și congestie. Cu toate acestea, nu au fost evidențiate efecte asupra rezultatelor în RCT[782-785] (vezi *Textul suplimentar 13.1*). Infuzia de soluție salină hipertonică combinată cu diureticele de ansă a fost asociată cu o creștere a nivelului de sodiu seric și cu o eficacitate diuretică mai bună în trialuri mici și studii observaționale.[786-788]

Hipocloremia (<96 mmol/L) este un puternic predictor independent al mortalității la pacienții cu ICA și ICC.[439,789-792] Clorul seric poate avea un rol direct în controlul secreției de renină și în răspunsul la diureticele de ansă sau tiazidice.[439,793] Inhibitorul de anhidrază carbonică, acetazolamida, crește reabsorbția ionilor de clor determinând o excreție mai mare de bicarbonat și sodiu în tubul contort proximal. Poate crește diureza si concentrațiile serice de clor la pacienții cu IC severă cu risc de rezistență la diuretic.[145,794] În prezent este testată într-un studiu multicentric randomizat în IC decompensată.[469]

13.8 Boli pulmonare, tulburări de respirație în somn

În general, BPOC afectează aproximativ 20% dintre pacienții cu IC și are un impact major asupra simptomelor și evoluției.[795-797] Din cauza similarității simptomelor și semnelor, diferențierea între IC și BPOC poate fi dificilă. Testarea funcției pulmonare prin spirometrie este recomandată ca prim instrument de diagnostic și ar trebui luată în considerare la pacienții cu suspiciune de BPOC. Pentru o interpretare adecvată, ar trebui să fie efectuată la pacienții stabili și euvolemici pentru a evita alterarea obstructivă a funcției pul-

monare cauzată de congestie. Dacă există incertitudine cu privire la reversibilitatea obstrucției fluxului de aer, se recomandă consult pneumologic pentru teste mai detaliate (test bronhodilatator, teste de provocare bronșică, capacitate de difuzie).[798,799]

Tratamentul IC este în general bine tolerat în BPOC.[800] Beta-blocantele pot agrava funcția pulmonară în cazuri individuale, dar nu sunt contraindicate nici în BPOC, nici în astm, așa cum se precizează în Inițiativa Globală pentru Boala Pulmonară Obstructivă cronică (GOLD) și, respectiv, INițiativa Globală pentru Astm (GINA).[801,802] GINA afirmă că astmul nu trebuie privit ca o contraindicație absolută pentru utilizarea beta-blocantelor cardioselective (bisoprolol, metoprolol succinat sau nebivolol), luând in considerare riscurile relative și beneficiile. În practica clinică, ar trebui încurajată inițierea beta-blocantelor cardioselective în doze mici de combinate cu o monitorizare atentă a semnelor de obstrucție a căilor respiratorii (wheezing, dificultăți de respirație cu prelungirea expirației). Deși nu au fost testate la pacienții cu IC, corticosteroizii inhalatori și agoniștii beta-adrenergici nu par să crească incidența evenimentelor CV, incluzând IC, la pacienții cu risc crescut.[803,804] Mai mult decât atât, managementul optim al BPOC poate îmbunătăți funcția cardiacă.[805]

Tulburările de respirație în timpul somnului apar la peste o treime dintre pacienții cu IC și sunt și mai frecvente la pacienții cu ICA. Cele mai comune tipuri sunt: apneea centrală din timpul somnului (CSA, similar cu respirația Cheyne-Stokes), apneea obstructivă în somn (OSA) și un model mixt al celor două. S-a demonstrat că CSA și OSA sunt asociate cu un prognostic mai nefavorabil în IC. OSA este asociată cu un risc crescut de IC la bărbați. CSA este cea mai frecventă formă de tulburare respiratorie din timpul somnului în IC-FER și IC-FEUR este cea mai frecventă cauză de CSA.[806,807]

Pacienții cu IC pot fi investigați pentru tulburări de respirație în somn. Anamneza ar trebui să includă și un interviu cu partenerii pacienților. Chestionarele sunt esențiale în identificarea pacienților cu risc. Monitorizarea la domiciliu poate identifica și distinge de obicei tipul de apnee în somn. Cu toate acestea, polisomnografia peste noapte rămâne investigația definitivă.[807] Utilizarea servo-ventilației adaptative nu este recomandată la pacienții cu IC-FER mai ales la cei cu CSA, pe baza rezultatelor SERVE-HF, care au fost neutre în ceea ce privește endpoint-urile primare privind mortalitatea generală sau intervențiile cardiovasculare salvatoare de viață, dar care au demonstrat o creștere atât a mortalității generale cât și a mortalității cardiovasculare în relație cu utilizarea servo-ventilației adaptative.[808] Stimularea transvenoasă a nervului frenic a fost testată într-un studiu prospectiv, multicentric, randomizat, care a implicat 151 de pacienți cu CSA.[809] Obiectivul principal de eficacitate a fost reducerea indexului apnee-hipopnee de la valoarea inițială pe o perioadă de 6 luni și a fost atins de către un procent mare de pacienți cu tratament activ. Alte măsurători ale calității somnului și ale calității vieții au fost îmbunătățite și nu s-a găsit nicio diferență între tratamentul activ și cel de control în ceea ce privește obiectivul final de siguranță.[809] Rezultate similare au fost observate la 96 de pacienți cu IC.[810]

Pacienții cu IC-FER care pot fi luați în considerare pentru tratamentul tulburărilor de respirație în somn utilizând masca cu presiune pozitivă continuă trebuie să fie supuși unui studiu formal al somnului pentru a documenta tipul predominant de apnee în somn (centrală vs obstructivă). Când tulburările de respirație din timpul somnului sunt cauzate de OSA, hipoxemia nocturnă poate fi tratată cu suplimentare nocturnă de oxigen, presiune continuă pozitivă în căile aeriene, presiune pozitivă pe două niveluri și servo-ventilația adaptativă. Cu toate acestea, nici una dintre aceste intervenții nu s-a dovedit a avea efecte benefice asupra prognosticului în IC.[807] Atunci când tulburările de respirație în somn sunt cauzate de CSA, măștile cu presiune pozitivă sunt contraindicate la pacienții cu IC-FER.[808] La acești pacienți, implantarea stimulatorului de nerv frenic poate fi luată în considerare pentru ameliorarea simptomatologiei.

13.9 Hiperlipidemia si terapia de modificare a profilului lipidic

Două mari trialuri clinice randomizate, care au inclus în principal pacienți cu IC-FER, precum și o meta-analiză a 24 de trialuri clinice randomizate, au arătat că nu există vreun beneficiu al tratamentului cu statine asupra mortalității cardiovasculare sau AVC la pacienții cu IC-FER.[811,812] O reducere a spitalizărilor pentru IC, precum și o ușoară scădere a infarctului miocardic a fost observată într-o meta-analiză a trialurilor CORONA și GISSI-HF.[813-815] Pe baza dovezilor actuale, nu este recomandată administrarea de rutină a statinelor la pacienții cu IC fără alte indicații pentru utilizarea lor (de ex. boala arterială coronariană). Deoarece nu există dovezi că tratamentul cu statine este dăunător după apariția IC, nu este necesară întreruperea tratamentului deja instituit.

13.10 Guta și artrita

Hiperuricemia este o patologie frecvent întâlnită la pacienții cu ICC având o prevalență de până la 50%.[816,817] Hiperuricemia poate fi cauzată sau agravată de tratamentul diuretic și este strâns legată de simptomatologie, capacitatea de efort, severitatea disfuncției diastolice și de prognosticul pe termen lung.[817,818] Pentru fiecare creștere cu 1 mg/dL a nivelului seric de acid uric, riscul de mortalitate de orice cauză și cel al spitalizarii cu IC crește cu 4%, respectiv cu 28%.[819] Atât febuxostatul cât și allopurinolul reduc nivelele de acid uric. Totuși, allopurinolul a fost asociat cu o rată scăzută a mortalității de toate cauzele și a mortalității cardiovasculare, comparativ cu febuxostatul, rezultate obținute în cadrul unui studiu multicentric, dublu-orb, de non-inferioritate care a înrolat 6190 de pacienți cu gută și boala cardiovasculară, 20% dintre aceștia cu IC, cu o urmărire în medie de 32 luni.[820] Astfel, allopurinolul este recomandat de primă intenție ca medicament hipouricemiant la pacienții cu IC care nu prezintă contraindicații. Nu există dovezi care să ateste efectul benefic al tratamentul hipouricemiant asupra funcției VS, a simptomatologiei sau asupra evoluției pacienților cu IC.[821-823]

Cu privire la tratamentul atacului acut de gută, antiinflamatoarele non-steroidiene (AINS) pot agrava funcția renală și pot precipita decompensarea acută a IC. În acest caz, colchicina este preferată ca și opțiune de tratament întrucât este asociată cu mai puține efecte adverse.[824] Cu toate acestea, colchicina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu afectare renală severă și este contraindicată la pacienții aflați în dializă renală. Studii experimentale au obiectivat o creștere a vulnerabilității ventriculare.[825]

Artrita este o comorbiditate frecvent asociată și o cauză comună de autoadministrare și autoprescriere de AINS. Acești agenți prezintă o contraindicație relativă deoarece pot precipita decompensarea acută la pacienții cu insuficiență cardiacă.[826] Artrita reumatoidă este asociată cu un risc de două până la trei ori mai crescut de a dezvolta IC, fiind independent de boala cardiacă ischemică, ceea ce sugerează un rol direct în fiziopatologia IC.[827,828] Mu a fost încă stabilită în IC siguranța drogurilor modificatoare de boală utilizate în tratamentul artritei reumatoide. Dozele mari de agenți anti-factor de necroză tumorală alfa, au fost asociate cu agravarea IC în studiile inițiale și ar trebui utilizate cu precauție. La doze mai scăzute nu au fost obiectivate efecte adverse.[829-831]

13.11 Disfuncția erectilă

Disfuncția erectilă reprezintă o problemă importantă la pacienții cu IC datorită asocierii acesteia cu factorii de risc cardiovasculari, alte comorbidități (ex: diabetul zaharat), cu stilul de viață (ex: sedentarismul) și cu tratamentul asociat (ex: unele medicamente).[832] În populația generală, prevalența disfuncției erectile este estimată ca fiind de 50% la bărbații ≥60 ani, dar disfuncția erectilă poate fi prezentă până la 81% dintre pacienții cardiaci din diferite culturi și grupuri etnice.[833] Evaluarea optimă ar trebui să includă atât evaluarea prezenței disfuncției erectile cât și a factorilor care pot avea legătură cu disfuncția erectilă. Numeroase clase de medicamente cu viză cardiovasculară, în special diureticele și beta-blocantele, au fost implicate în apariția disfuncției erectile. Cu toate acestea, relația dintre multiplele medicamente de uz curent cardiovascular și disfuncția erectilă rămâne neclară.[834] Pentru tratamentul disfuncției erectile, inhibitorii de 5-fosfodiesterază sunt în general siguri și eficienți la pacienții cu IC compensată.[834,835] Niciun studiu nu a demonstrat superioritatea ca eficiență și siguranță a unui agent față de ceilalți. Cu toate acestea, inhibitorii de 5-fosfodiesterază nu ar trebui să fie utilizați la pacienții aflați sub tratament cu nitrați, iar nitrații nu ar trebui administrați la acești pacienți la mai puțin de 24 de ore de la administrarea de sildenafil sau vardenafil sau la mai puțin de 48 de ore de la administrarea tadalafilului.[834]

13.12 Depresia

Depresia afectează 20% dintre pacienții cu IC și este severă la jumătate din aceștia. Incidența sa este mai mare la femei și este asociată cu un status clinic mai grav și cu un prognostic mai rezervat.[836-838] Este recomandat screeningul folosind un chestionar validat atunci când există o suspiciune clinică de depresie. Instrumentele validate pentru evaluarea depresiei la pacienții cu IC sunt *The Beck Depression Inventory* și *Cardiac Depression Scale* (Inventarul Beck al Depresiei și Scala Depresiei Cardiace). Alte chestionare (de ex. *Geriatric Depression Scale, Hamilton Depression Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale*) pot fi, de asemenea, utilizate.[837,838]

Încă nu există un consens cu privire la cea mai bună terapie pentru pacienții cu IC și depresie. Implicarea psihosocială poate îmbunătăți simptomele bolii, dar nu are niciun efect asupra prognosticului pacienților cu depresie și IC.[839] Simptomele depresiei se pot ameliora cu inhibitori selectivi ai recaptării de serotonina, dar studii special concepute pentru a evalua efectul dintre aceste medicamente la pacienții cu IC

și depresie, nu au reușit să evidențieze un beneficiu semnificativ față de placebo atât asupra simptomelor, cât și asupra evoluției.[840,841] Interesant este că starea pacienților s-a îmbunătățit și în brațul placebo arătând importanța acordării unei atenții sporite acestor pacienți. Ambele studii au arătat siguranța utilizării atât a sertralinei și cât și a escitalopramului.[840,841] Antidepresivele triciclice trebuie evitate în tratamentul depresiei la pacienții cu IC, deoarece acestea pot provoca hipotensiune arterială, agravarea IC și aritmii.[837,838]

13.13 Cancerul

IC apare la pacienții cu neoplazii ca urmare a interacțiunii dintre terapia anticanceroasă, cancerul în sine și istoricul cardiovascular al pacienților (factori de risc și boală CV coexistentă).[842,846] Multe terapii anticanceroase pot provoca IC în mod direct, prin efectele cardiotoxice ale acestora (*Tabelul 23*), sau, indirect, prin alte mecanisme, cum ar fi miocardita, ischemia, hipertensiunea arterială sistemică sau pulmonară, aritmiile sau boala valvulară.[844,845,847-852] IC, la rândul său, poate afecta evoluția cancerului prin privarea pacienților de terapii anticanceroase eficiente.[699] Unele dovezi epidemiologice și experimentale sugerează o posibilă relație de reciprocitate dintre cancer și IC în unele studii, deși nu în toate, obiectivând o rată mai mare de incidență a cancerului la pacienții cu IC.[853-858]

Prevenirea IC la pacienții cu cancer care urmează terapii potențial cardiotoxice, necesită evaluarea și gestionarea atentă a pacientului înainte, în timpul și după terapia antineoplazică, de preferință în contextul unui serviciu Cardio-Oncologic integrat (*Figura 18*).[845,859,860]

Pentru evaluarea riscului CV inițial pentru toți pacienții programați să primească terapii potențial cardiotoxice împotriva cancerului, este recomandată evaluarea riscului conform recomandărilor IC a Societății Internaționale de Cardio-Oncologie (HFA-ICOS).[846] Pentru aprecierea riscul CV inițial au fost elaborate formulare de evaluare a diferitelor terapii canceroase cu potențial cardiotoxic. Istoricul de IC sau de cardiomiopatie încadrează pacienții la un risc foarte mare sau la un risc ridicat pentru toate terapiile anti-neoplazice, cu excepția tratamentelor anti-androgenice pentru cancerul de prostată. O FEVS <50% este un factor suplimentar pentru pacienții la risc înalt, iar nivelurile crescute de peptide natriuretice (PN) sau de troponină la momentul evaluării inițiale sunt criterii suplimentare de risc moderat pentru majoritatea tratamentelor adresate cancerului.[846]

Tabelul 23. Terapii anticancer care pot cauza insuficiență cardiacă

Terapii în cancer	Indicații
Chemoterapie cu antracicline (doxorubicin, epirubicin, daunorubicin, idarubicin)	Cancer de sân, limfom, leucemia acută, sarcom
Terapii care țintesc HER2 (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine T-DM1, lapatinib, neratinib, tucatinib)	HER2+ cancerul de sân HER2+cancerul gastric
Inhibitori de VEGF Inhibitori de tirozin-kinază -ITK (sunitinib, pazopanib, sorafenib, axitinib, tivozanib, cabozantinib, regorafenib, lenvatinib, vandetinib) și anticorpi (bevacizumab, ramucirumab)	ITK VEGF: cancer renal, cancer hepatocelular, cancer tiroidian, cancer de colon, sarcom, GIST Anticorpi: cancer de sân, ovarian, gastric , gastro-esofagian, de colon
Inhibitori de kinază multi-țintă: BCR-ABL TKIs de generația a doua și a treia (ponatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib)	Leucemia mieloidă cronică
Inhibitori de proteazomi: (carfilzomib, bortezomib, ixazomib) **Medicamente imunomodulatoare:** (lenalidomide, pomalidomide)	Mielom multiplu
Combinația de inhibitori RAF și MEK (dabrafenib+trametinib, vemurafenib+cobimetinib, encorafenib+ binimetinib)	Melanomul RAF mutant
Terapie privativă de androgeni: agoniști de GnRH (goserelin, leuprorelin) antiandrogeni (abiraterone)	Cancer de prostată, cencer de sân
Inhibitori ai punctului de control imunitar: inhibitori tip 1 ai morții celulare programate (nivolumab, pembrolizumab) inhibitor anti-citotoxic al proteinei 4 asociate limfocitelor T (ipilimumab) inhibitori ai ligandului tip 1 anti-moarte programată (avelumab, atezolizumab, durvalumab)	Melanomul (metastatic și adjuvant) Cancer renal metastatic, cancer pulmonar cu celule mici, cancer pulmonar cu celule mici, limfom Hodgkin refractar, cancer de sân triplu negativ metastatic, cancer urotelial metastatic, cancer hepatic, cancer cu deficit de MMR

GIST = Tumorile stromale gastrointestinale; GnRH = hormonul de eliberare a gonadotropinei; HER2 = receptor pentru factorul de creștere epidermal uman. 2; MEK = protein-kinază activată de mitogen; MMR = mismatch repair; ITK = inhibitor de tirozin-kinază; VEGF = Factorul de creștere al endoteliului vascular.

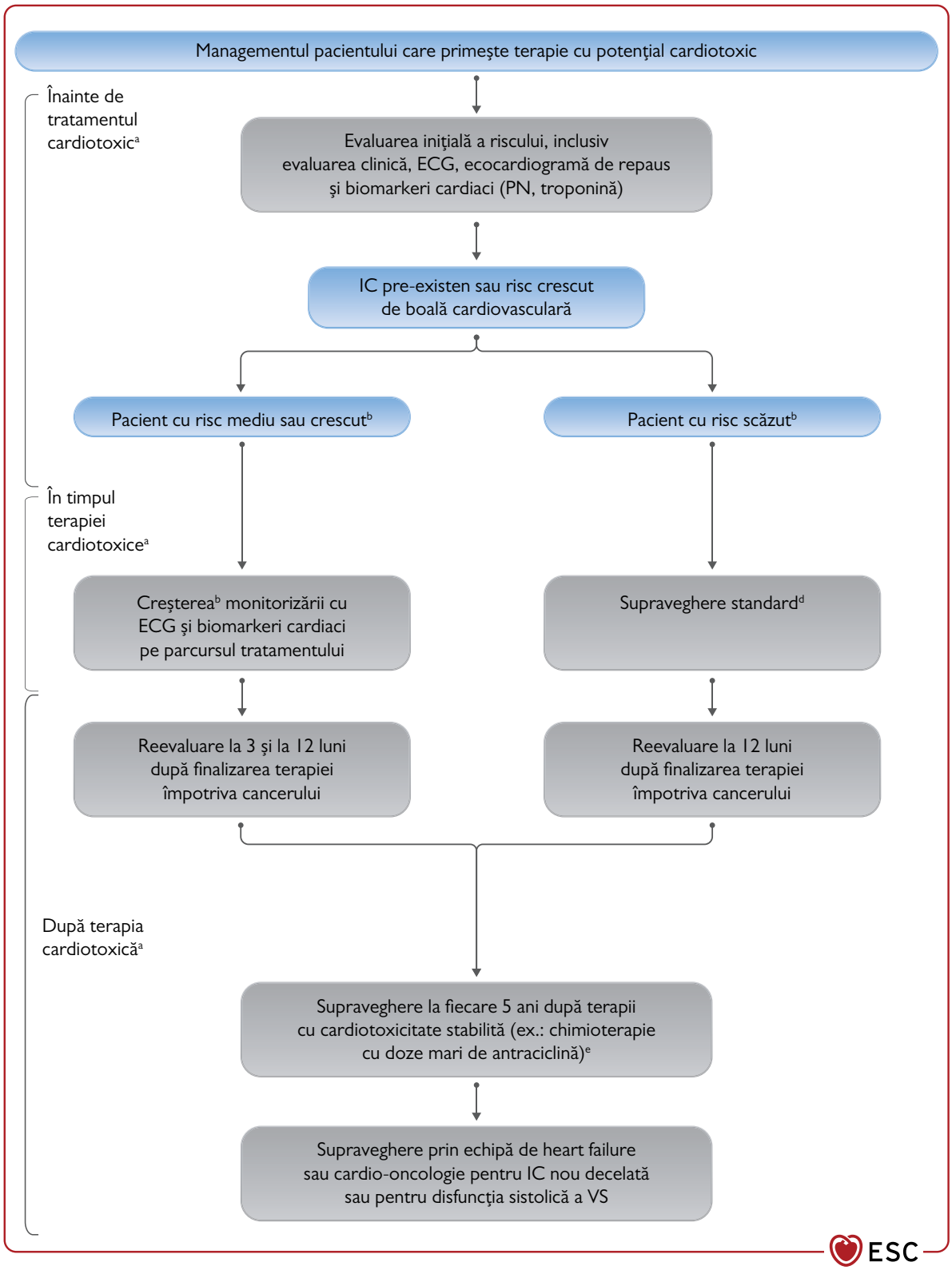

Figura 18. Managementul pacienților cu cancer și IC. ECG = electrocardiograma; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IC = insuficiența cardiacă; HFA = Heart Failure Association; ICOS = International Cardio-Oncology Society.
[a]Chimioterapia cu antraciclină, tratamentul cu trastuzumab și HER2, inhibitori VEGF, inhibitori proteazomi, inhibitori combinati RAF+MEK. [b]Riscul mic, mediu și ridicat poate fi calculat utilizând proformele de risc cardiovascular de bază IC-ICOS.[846] [c]Supravegherea crescută este prevăzută a fi între 1 și 4 săptămâni. [d]Supravegherea standard este prevăzută a fi la fiecare 3 luni. esupraveghere anuală timp de 5 ani = evaluare clinică cu anamneză, examinare fizică, determinarea nivelurilor PN și a troponinei și ecocardiogramă.[865]

În timpul tratamentului cu terapii potențial cardiotoxice, funcția sistolică a VS poate fi monitorizată prin ecocardiografie. Chimioterapia trebuie reconsiderată și tratamentul cu un IECA și un beta-blocant (de preferință carvedilol) ar trebui inițiat la pacienții care dezvoltă disfuncție sistolică de VS, definită ca o reducere cu 10% a FEVS sau în valoare absolută o FEVS sub 50%.[844,861-864] Deformarea longitudinală globală poate detecta disfuncția cardiacă în stadii mai precoce.[865,866] Reducerea relativă cu minim 12% a strain-ului longitudinal global a fost comparată cu scăderea FEVS într-un studiu prospectiv randomizat la pacienții cu risc crescut care au urmat chimioterapie potențial cardiotoxică. În comparație cu tratamentul bazat pe evaluarea FEVS, tratamentul bazat pe modificările strain-ului longitudinal au condus la aceeași scădere a FEVS (obiectivul principal), dar cu mai puțini pacienți care au dezvoltat disfuncție cardiacă până la sfârșitul studiului, sugerând astfel utilitatea strain-ului longitudinal global pentru depistarea precoce a cardiotoxicității.[867] Rezultate promițătoare pentru detectarea precoce a disfuncției cardiace au fost de asemenea obținute prin monitorizarea biomarkerilor, cum ar fi PN-urile și troponina.[868,869] Pacienții sub imunoterapie cu inhibitori de puncte de control imun prezintă un risc crescut de miocardită și ar trebui să fie monitorizați pentru simptome și semne aferente, dar și prin evaluare săptămânală a nivelelor de troponină cardiacă cel puțin în primele 6 săptămâni de terapie și abordați corespunzător.[870]

Momentul de efectuare a investigațiilor imagistice și de evaluare a biomarkerilor depinde de tratamentul antineoplazic și de profilul de risc al pacientului (*Figura 18*).[865] În general, toți pacienții programați pentru inițierea terapiei cu potențial cardiotoxic trebuie să fie supuși unei evaluări de bază care va defini nivelul de risc pentru cardiotoxicitate (scăzut, mediu sau ridicat) și intensitatea monitorizării și urmăririi în timpul și după tratamentul cancerului.[865] Supraviețuitorii unei patologii neoplazice expuși la terapiile potențial cardiotoxice trebuie monitorizați periodic pe termen lung, deoarece IC se poate dezvolta la câțiva ani după tratamentul pentru cancer.[865,871]

Recomandări pentru managementul pacienților cu cancer și insuficiență cardiacă

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Se recomandă ca pacienții cu cancer cu risc crescut de cardiotoxicitate, definiți printr-un istoric sau factori de risc de boală CV, cardiotoxicitate anterioară sau expunere la agenți cardiotoxici, să fie supuși unei evaluări CV înainte de inițierea unei terapii anticanceroase programate, de preferință de către un cardiolog cu experiență / cu interes în Cardio-Oncologie.	I	C
Tratamentul cu un IECA și un beta-blocant (de preferință carvedilol) trebuie luat în considerare la pacienții cu cancer care dezvoltă disfuncție sistolică de VS, definită ca o scădere de 10% sau mai mult a FEVS și la o valoare mai mică de 50%, în timpul chimioterapiei cu antraciclină.[861,862]	IIa	B
O evaluare inițială a riscului CV ar trebui luată în considerare la toți pacienții cu cancer programați să primească un tratament pentru cancer cu potențialul de a provoca insuficiență cardiacă.[846,865]	IIa	C

IECA = inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; CV = cardiovascular; VS = ventricul stâng; FEVS=fracția de ejecție a ventricolului stâng.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

13.14 Infecția

Patologiile infecțioase pot agrava simptomele IC și pot fi un factor precipitant pentru IC acută.[872,873] Sepsisul sever și pneumonia pot cauza leziuni miocardice și pot deprima funcția cardiacă ducând la disfuncție cardiacă și IC, acest risc fiind mai mare la pacienții cu antecedente de IC.[873-875] Recent, pandemia de coronavirus 2019 (COVID-19) a apărut ca o nouă cauză majoră de morbiditate și mortalitate, precum și ca o cauză a decompensării IC.[873,876-878] Sunt acum disponibile Ghiduri specifice referitoare la subiect.[879] Recomandările generale legate de infecții sunt prezentate în Tabelul 24. Studiile observaționale și analizele retrospective au arătat faptul că vaccinarea antigripală este asociată cu un risc redus de deces de toate cauzele la pacienții cu IC.[880-882] Vaccinarea antigripală și pneumococică, precum și vaccinarea anti COVID-19, atunci când sunt disponibile, ar trebui luate în considerare la pacienții cu IC.[879,883]

Tabelul 24. Infecții la pacienții cu insuficiență cardiacă

Pacienții cu IC prezintă un risc crescut de infecții și au prognostic mai rezervat odată infectați.
Telemonitorizarea evită riscurile infecțiilor cauzate de contactul apropiat. Este utilă în condiții pandemice.
Telemonitorizarea poate fi implementată pentru supravegherea pacienților în condiții de pandemie.

În timpul pandemiilor, pacienții cu IC ar trebui să fie examinați în cadrul unui screening referitor la infecție în momentul spitalizării, în caz de internări urgente sau înainte de spitalizările elective.
Evaluarea atentă a statusului volemic, pe lângă semnele clinice ale IC, este obligatorie în timpul spitalizării pacienților cu sepsis concomitent. Pentru a evalua statusul volemic pot fi utilizate examinari ecocardiografice repetate ale diametrului venei cave inferioare și ale colapsabilității acesteia.
TOM (incluzând un beta-blocant, IECA, BRA sau ARNI, ARM și inhibitori SGLT2) trebuie continuată la pacienții cu IC cronică ori de câte ori TA și condițiile hemodinamice o permit, luând în considerare interacțiunea medicamentoasă cu terapiile destinate infecției și cu profilul efectelor secundare.

IECA = inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; BRA = blocant al receptorilor angiotensinei; ARNI= inhibitor a receptorilor angiotensinei și neprilizinei; TA = tensiunea arterială; IC = insuficiență cardiacă; ARM = antagonist al receptorilor mineralocorticoizi; TOM = terapie medicală optimă; SGLT2 = co-transportor sodiu-glucoză 2.

14. Condiții speciale

14.1 Sarcina

14.1.1 Sarcina în condiții de IC preexistentă

Femeile cu IC preexistentă prezintă un risc mai mare de complicații CV asociate sarcinii, inclusiv decompensarea acestei IC. Pacientele încadrate la clasa de risc moderat și înalt conform clasei III-IV modificate a Organizației Mondiale ale Sănătății (mOMS), ar trebui trimise către un centru specializat unde există o echipă multidisciplinară.[884] În Figura 19 este prezentat un algoritm pentru managementul pacientelor cu IC înainte și în timpul sarcinii.

Managementul înainte de sarcină include schimbarea medicamentelor pentru IC pentru a evita afectarea fetală. IECA, BRA, ARNI, MRA, ivabradina și inhibitorii SGLT2 sunt contraindicați și ar trebui să fie opriți înainte de concepție sub monitorizare atentă clinică și ecocardiografică. Beta-blocantele pot fi continuate și înlocuite cu blocanții beta-1-selectivi (bisoprolol, succinat de metoprolol). În caz de necesitate, hidralazina, nitrații orali și metildopa pot fi inițiate. Anticoagularea terapeutică cu heparine cu greutate moleculară mică (HGMM), în primul și ultimul trimestru, și AVK, cu ținta obișnuită a INR, sau HGMM pentru al doilea trimestru, este recomandată pacientelor cu IC și FiA. DOAC-urile trebuie evitate.[884]

Evaluarea pacientelor cu IC înaintea sarcinii sau la prima prezentare în sarcină ar trebui să includă o evaluare clinică (simptome, examen clinic, TA, SaO_2), ECG și ecocardiografică de repaus. Modalitatea de producere a nașterii ar trebui să fie planificată de către cardiolog, obstetrician și anestezist în săptămâna 35 de sarcină, în cadrul unei Echipe multidisciplinare *Pregnancy Heart Team*. Se vor efectua evaluări bilunare pentru femeile aflate în clasa II-III OMSm și evaluări lunare pentru femeile cu IC preexistentă în clasa III OMSm. Gravidele cu IC avansată (FEVS <30%, NYHA clasa III-IV) cu clasa IV OMSm pot fi adresate unui centru specializat pentru consiliere cu privire la posibilitatea de întrerupere a sarcinii.[884] Decizia privind modalitatea de naștere poate fi planificată de cardiolog, obstretician si anesteziolog in jurul săptămânii 35 de sarcină în cadrul unei echipe multidisciplinare *Pregnancy Heart Team* și discutată împreună cu pacienta.

14.1.2 Insuficiența cardiacă ca prim diagnostic în sarcină

Solicitările sporite asupra funcției ventriculare datorită creșterii volumului circulant și a debitului cardiac în timpul sarcinii pot demasca cauzele IC preexistente dar nediagnosticate anterior, cum ar fi cardiomiopatiile și bolile valvulare.[885] Simptomele sunt mai susceptibile să apară în al doilea trimestru de sarcină atunci când cererea pentru un debit cardiac crescut este cea mai înaltă. Episoadele emoționale stresante severe din timpul sarcinii și pe parcursul nașterii poate provoca, de asemenea, sindromul Takotsubo.[884,885]

Cardiomiopatia peripartum (CMPP) se prezintă ca o IC secundară disfuncției sistolice de VS, de obicei obiectivată ca o FEVS <45%, care apare la sfârșitul sarcinii (al treilea trimestru) sau în lunile următoare nașterii, fără o altă cauză identificabilă. Majoritatea cazurilor de CMPP sunt diagnosticate în perioada post-partum. Prevalența variază de la 1:100 în Nigeria la 1: 000 în Africa de Sud și 1:1500 în Germania.[643] Studiile prospective mari de cohortă au raportat mortalitate la 6 luni de 2% în Germania până la 12,6% într-o cohortă de 206 paciente în Africa de Sud.[643]

CMPP se manifestă frecvent ca o IC acută, dar se poate prezenta și cu aritmii ventriculare și / sau cu stop cardiac. O FEVS <30%, dilatarea marcată a VS, diametrul telediastolic al VS >6 cm și implicarea VD sunt asociate unui prognostic rezervat.[643] Recuperarea funcției miocardice poate apărea în primele 3-6 luni, deși poate apărea și până la 2 ani. Ratele de recuperare variază în funcție de regiune, de la 75% până la mai puțin de 50%.[886-888]

Evaluarea și gestionarea situației pacientelor gravide care se prezintă cu IC depind de starea clinică și de gradul de severitate al acestora la momentul prezentării. Se recomandă evaluarea detaliată cardiacă prin ecocardiografie, măsurarea nivelurilor de PN și monitorizare și ecografie fetală. În cazurile noi de IC sau dacă diagnosticul este incert, poate fi luată în considerare efectuarea unei examinări de tip rezonanță magnetică cardiacă (CMR) fără substanță de contrast.

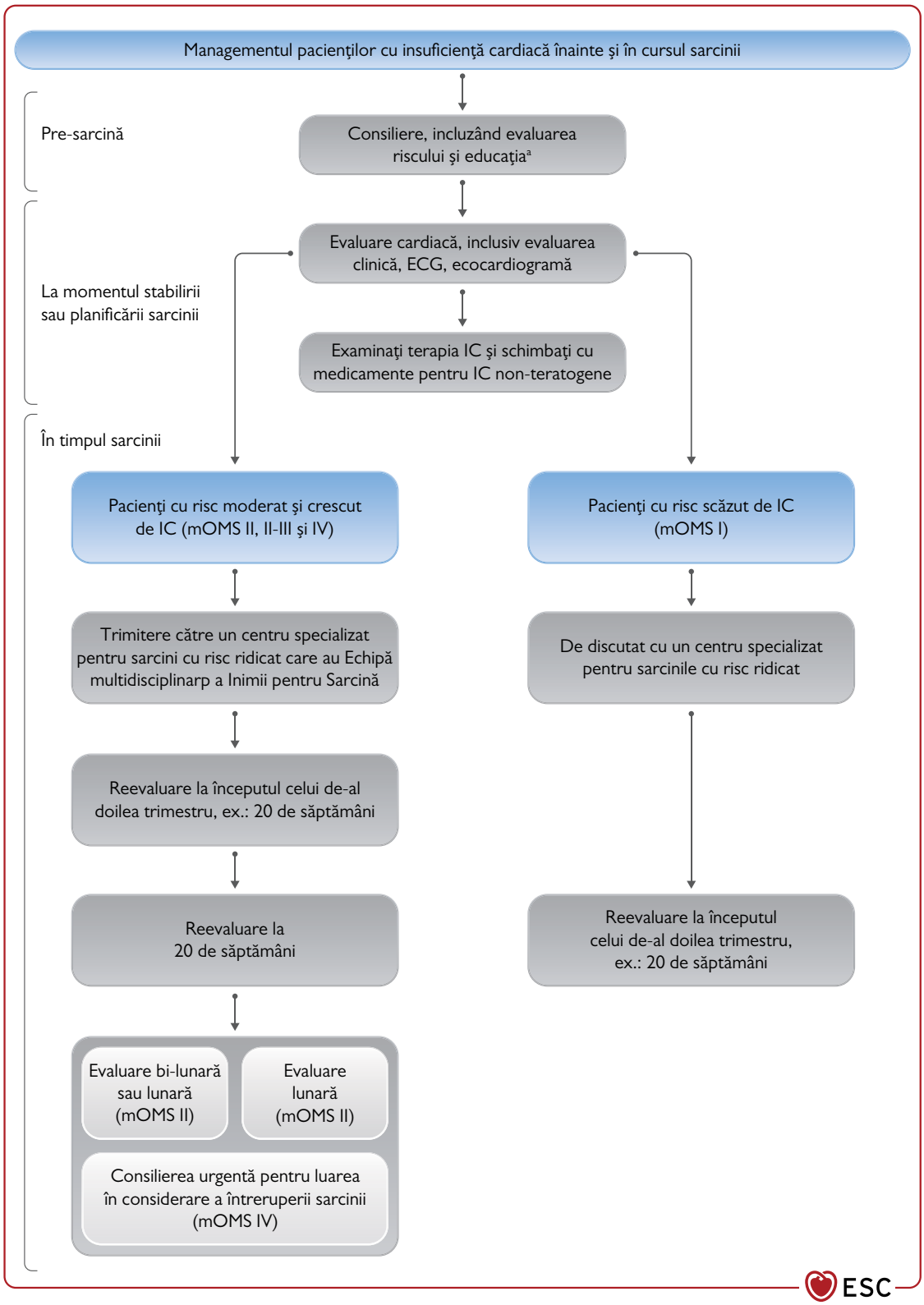

Figura 19. Managementul pacienților cu insuficiență cardiacă înainte și în timpul sarcinii. ECG = electrocardiogramă; IC = insuficiență cardiacă; mOMS = Organizația Mondială a Sănătății, modificat.
[a]Sfaturi referitoare la contracepție, medicamente pentru IC, pentru a contacta specialistul în IC atunci când este planificată sarcina.

Cazurile mai ușoare pot fi tratate cu diuretice orale, beta-blocante, hidralazină și nitrați orali. Gravidele care prezintă semne de IC acută necesită internare de urgență în spital. În cazul prezentării unei gravide cu CMPP cu IC severă și șoc cardiogen care necesită suport inotrop sau vasopresor, se recomandă transferul la un centru avansat de IC, unde pot fi efectuate ECMO, susținerea pe dispozitive de asistare ventriculară (LVAD) și/sau transplantul cardiac. Nașterea de urgență prin operație cezariană (indiferent de vârsta de gestație) trebuie luată în considerare când este disponibil un suport circulator mecanic (SCM).

Agenții adrenergici (dobutamină, adrenalină) pot avea efecte nocive.[889] Când o pacientă cu CMPP este instabilă hemodinamic, poate fi luată în considerare administrarea de levosimendan sau SCM. Implantarea LVAD ca măsură de trecere către transplant (BTT) sau către recuperare (BTR) poate fi luată în considerare în cazurile refractare de șoc cardiogen.[643] Bromocriptina a fost propusă pentru pacientele cu CMPP acută pentru a reduce producția unui fragment scindat de prolactină de 16 kDa, care ar putea contribui la fiziopatologia CMP. Bromocriptina a fost testată într-un studiu randomizat de 63 de paciente, ce a comparat tratamentul pe termen lung, 8 săptămâni, cu tratamentul pe termen scurt, de o săptămână. Administrarea acesteia fost asociată cu recuperarea funcției VS, fără nicio diferență între cele două regimuri și în conformitate cu rezultatele unui registru anterior internațional dedicat CMPP.[890,891] Bromocriptina poate fi luată în considerare pentru tratamentul CMP. Dacă este inițiată trebuie luate în considerare efectele adverse ale tratamentului, incluzând tromboza venoasă profundă și întreruperea alăptării. Prin urmare, tratamentul ar trebui să fie însoțit de anticoagulare profilactică (sau terapeutică).

14.2 Cardiomiopatii

14.2.1 Epidemiologie și diagnostic

Cardiomiopatiile (CMP) pot fi fie moștenite (genetice/familiale) fie și/sau dobândite. Ele pot fi, de asemenea, accelerate de factori modificatori de boală.[892-894] Sunt un grup heterogen de boli și sunt cauze majore de IC.[895] CMD are o prevalență estimată de 1 din 250 până la 1 din 500 în populația generală, CMH variază între 1 din 500 și 1 din 5000 și se estimează ca AC ar fi prezentă la aproximativ 1 din 1000 până la 1 din 5000 de persoane.[895,896]

Cauzele directe ale CMP includ variante genice patogene (mutații), toxine, boli autoimune, boli de depozitare, infecții și tahiaritmii. Factorii modificatori de boală, condițiile care pot agrava sau declanșa CMP, includ factori epigenetici și factori dobândiți precum sarcina și majoritatea comorbidităților CV. În cursul procesului de diagnostic este important să se ia în considerare această interacțiune cheie între cauzele genetice și cele dobândite.[897] Identificarea unei cauze dobândite pentru CMP nu exclude o variantă genetică patogenă subiacentă, pe când aceasta din urmă poate necesita o cauză dobândită suplimentară și/sau un modificator de boală pentru a deveni clinic manifestă. Cel mai frecvente cauze și factori modificatori de boală sunt prezentate în Tabelul 25. Elementele cheie de diagnostic pentru toți pacienții cu IC și CMP sunt prezentate în Tabelul 26.[892,894,895,898,899] Aspectele specifice de diagnostic și tratament sunt rezumate în Tabelele 27-29.

Investigațiile de primă linie constau din anamneză, testele de laborator și evaluarea imagistică. Ecocardiografia este elementul principal pentru diagnosticul și monitorizarea CMH, CMD și AC. Imagistica RM oferă informații morfologice și prognostice mai detaliate și ar trebui efectuată la momentul inițial al evaluării. Prevalența mutațiilor genetice poate varia în funcție de fenotipul morfologic sau în funcție de o cauza subiacentă dobândită. Mutațiile genice apar în până la 40% dintre CMD, 60% dintre CMH și 15% dintre CMP secundare chimioterapiei, alcoolului sau peripartum.[895,898,900-905] Prevalența mutațiilor genetice este peste 10% și în CMD non-familiale.[898,906] Obiectivarea unei variante genetice patogene la un pacient cu CMP permite o mai bună predicție a evoluției bolii și poate contribui la stabilirea indicației pentru dispozitive implantabile sau consiliere genetică în cadrul familiei.

Biopsia endomiocardică (BEM) cu analiza imunohistochimică a celulelor inflamatorii rămâne standardul de aur pentru identificarea inflamației miocardice. Aceasta poate confirma diagnosticul de boală autoimună la pacienții cu CMD și suspiciune de miocardită cu celule-gigant, miocardită eozinofilică, vasculită și sarcoidoză.[893,907] De asemenea, poate ajuta la diagnosticarea bolilor de depozitare, inclusiv a amiloidozei sau a bolii Fabry, atunci când imagistica sau testarea genetică nu oferă un diagnostic definitiv (vezi și *secțiunea 14.6*). BEM ar putea să fie luată în considerare și în CMH atunci când cauzele genetice sau dobândite nu pot fi identificate. Riscurile și beneficiile BEM ar trebui cântărite iar această procedură ar trebui rezervată doar situațiilor specifice în care rezultatul poate influența tratamentul.

Tabelul 25. Cauze posibile și modificatori de boală a celor mai frecvente cardiomiopatii

	Cauze	Modificatori de boală	Fenotip
Mutații genetice			
LMNA	x		CMD
TTN	x	x	CMD, (HCM)
RBM20	x		CMD
MYH7	x		CMD, CMH
MYPC	x		CMD, CMH
TNNT	x		CMD, CMH
PLN	x		CMD, CMH, CA
DSP	x	x	CA, DCM, Miocardita
SCN5a	x	x	CA, (CMD)
Tropomiozina-1	x		CMD
Hemocromatoza (gena HFE, C282Y)	x		CMH, CMD
Galactozidaze-A (Boala Fabry)	x		CMH
Afecțiuni neuromusculare			
Distrofia musculară Duchenne, Distrofia musculară Becker, distrofia miotonică	x		CMD
Tulburări sindromice			
Mutații mitocondriale X-legate	x		CMD
Boli dobândite			
Infecțioase (virusuri)	x	x	Miocardita, CMD
Boli imuno-mediate (artrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic, dermatomiozita)	x	x	Miocardita, CMD
Toxice (alcool, amfetamine, cocaina)	x	x	CMD, Miocardita
Medicamente (antracicline, trastuzumab, inhibitori ai punctului de control imun)	x	x	CMD, Miocardita
Supraîncărcare (hemocromatoză)	x	x	CMH, CMD
Peripartum (sarcină)	x	x	CMD
Posibile interacțiuni ale unor comorbidități cu mutațiile genetice și efectul asupra fenotipului și a rezultatului			
Tahiaritmiile	x	x	CMD
Diabet zaharat	x	x	CMD, CMH
Hipertensiunea arterială	x	x	CMD, CMH
Hipo- și hipertiroidismul		x	CMD, CMH Miocardita

CA = cardiomiopatie aritmogenă; CMD = cardiomiopatie dilatativă; DSP = desmoplakin; CMH = cardiomiopatie hipertrofică; LMNA = lamin A / C; MYH7 (gena) = lanț greu 7 miozină; MYPC = proteina C de legare a miozinei; PLN = fosfolamban; RBM20 = motivul de legare la acidul ribonucleic 20; SCN5a = unitatea alfa a canalului de sodiu 5; TTN = titin; TNNT = troponina-T.

14.2.2 Tratament

Tratamentul farmacologic actual al pacienților cu IC și CMD, CMH sau CA nu diferă de tratamentul general al IC, cu excepția unor aspecte specifice raportate și în Tabelele 27-29. TRED-HF un studiu pilot randomizat, a investigat posibilitatea reducerii tratamentului medical la acei pacienți cu CMD non-ischemică care au avut o recuperare parțială spre completă a FEVS (>40%). Cu toate acestea, a fost obiectivată recidiva CMD în 6 luni la 44% dintre pacienți și o remodelare rapidă a VS cu modificări funcționale, chiar și printre pacienții care nu au recidivat.[271,908]

Într-un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat placebo (EXPLORER-HCM), tratamentul cu mavacamten a îmbunătățit capacitatea de exercițiu, gradul de obstrucție în tractul de ejecție a VS, clasa funcțională NYHA și starea de sănătate la pacienții cu CMH obstructivă. Aceasta oferă posibilitatea de tratament specific a bolii în cardiomiopatiile moștenite.[909]

Tabelul 26. Evaluarea diagnostică inițială a pacienților cu suspiciune de cardiomiopatie

Anamneza, incluzând întrebări detaliate cu privire la orice boală sistemică, agenți toxici (chimioterapie, alcool, droguri) și istoric familial de boli cardiace sau neuromusculare sau de moarte subită cardiacă a membrilor familiei la vârste mici (<50 de ani).
Teste de laborator, incluzând enzime cardiace și musculare, funcție hepatică și renală, hemoglobina, numărul celulelor albe sanguine (inclusiv formula leucocitară pentru a detecta eozinofilia), peptide natriuretice, teste ale funcției tiroidiene, statusul fierului și markerii de boală autoimună sistemică (hsCRP, anticorpii anti-nucleari, receptorul solubil a IL-2).
ECG standard în 12 derivații și ecocardiografie pentru a detecta aritmiile și a evalua structura, funcția cardiacă și anomaliile concomitente.
Angiografia coronariană invazivă sau angio-CT-ul coronarian pentru a exclude o CAD semnificativă la pacienții cu disfuncție cardiacă.
Imagistica RMC cu secvențierea T1 și T2 și LGE pentru a vizualiza modificările structurale, stocarea, infiltrarea, inflamația, fibroza și cicatricile.
Consilierea și testarea genetică trebuie efectuate în funcție de vârstă, antecedente familiale, fenotipul cardiac.
Monitorizare ECG ambulatorie pe 24 sau 48 de ore pentru detectarea aritmiilor atriale și ventriculare.

CAD = boala arterială coronariană; RMC= rezonanța magnetică cardiacă; Angio-CT = angiografie tomografie computerizată coronariană; ECG = electrocardiograma; hsCRP = proteină C reactivă de înaltă sensibilitate; IL-2 = interleukină-2; LGE = îmbunătățirea tardivă a gadoliniumului.

Tabelul 27. Cardiomiopatia dilatativă sau cardiomiopatia non-dilatativă hipokinetică: aspecte specifice de diagnostic și tratament

Criterii de diagnostic și definiții[894,895]
CMD: se caracterizează prin dilatarea VS și disfuncție sistolică în absența unor condiții de încărcare anormale cunoscute sau a unei CAD semnificative. CDN: se caracterizează prin disfuncție sistolică de VS sau globală biventriculară (FEVS <45%) fără dilatare în absența unor condiții de încărcare anormale cunoscute sau a unei CAD semnificative. CMD și CDN pot fi considerate „familiale" dacă două sau mai multe rude de gradul I sau II au CMD sau CDN, sau o rudă de gradul I are o autopsie care dovedește prezența CMD și a suferit o moarte subită la <50 de ani.
Consiliere și testare genetică[892,894,898,916]
Indicații. Toți pacienții cu diagnostic de CMD sau CDN și toate rudele adulte de gradul întâi ale acestor pacienți și o mutație definită cauzatoare de boală, indiferent de fenotipul lor, pentru a identifica indivizii afectați genetic într-o fază preclinică. Rudelor adulte de gradul I ar trebui să li se repete evaluarea la fiecare 5 ani sau mai des la vârstă sub 50 de ani sau dacă se constată anomalii nediagnostice. Evaluarea clinică, ECG, ecocardiografia și posibil RMC trebuiesc efectuate rudelor de gradul întâi ale pacienților respectivi. Rezultate. Poate identifica pacienții cu CMD sau CDN cu cel mai mare risc de aritmie și/sau care merită alte tratamente specifice. Identificarea precoce a rudelor asimptomatice poate duce la un tratament precoce și la prevenirea progresiei către IC și de asemenea permite o consiliere genetică adecvată **Set minim de gene[a]:** TTN, LMNA, MHC, TNNT, troponina-C, MYPC, RBM20, PLN, unitatea alfa a canalului de sodiu, BAG3, actina alfa din mușchiul cardiac, nexilina, tropomiozina-1, vinculina. Utilizarea secvențierii suplimentare pentru analiza unui grup foarte mare de gene poate fi luată în considerare atunci când există o istorie familială clară sau un fenotipul structural, prin preferință combinate cu segregarea familială.
Biopsia endomiocardică[97,907,917-919]
Indicații. În fenotipurile suspecte care necesită tratamente specifice (adică miocardita cu celule uriașe, miocardita eozinofilică, sarcoidoza, vasculita, LES, alte afecțiuni inflamatorii sistemice, autoimune sau boli de depozitare). **Număr de probe**. Un minim de 5 dar posibil cel puțin 7 eșantioane: 3 pentru patologie, 2 pentru infecție (ADN, PCR) și 2 pentru virusuri ARN / replicare virală.[918,919] **Etiologie.** Căutăm virușii cardiotrofici obișnuiți (parvovirus B19, HHV4, HHV6, enterovirusuri, adenovirus și coxsackie) prin rtPCR cantitativ. Dacă este posibil, trebuie evaluat ARNm viral pentru replicarea virală activă. Evaluare suplimentară dacă este indicată: CMV, HIV, Borrelia burgdorferi (boala Lyme), Coxiella burnetii (febra Q), Trypanosoma cruzi (boala Chagas) și SARS-CoV-2. **Imunohistochimie.** Cuantificarea după colorare a limfocitelor CD3-, CD4-, CD8- sau CD45- și a macrofagelor CD68 per mm^2; anti-HLA-DR **Histologie.** Colorarea cu hematoxilină și eozină, evaluarea fibrozei cu colorația tricromă Masson și roșu Picrosirius, detectarea fibrilelor amiloide cu roșu de Congo.
Opțiuni terapeutice[895,917]
Tratamentul pentu IC-FER (vezi *secțiunile 5* și *6*)
Mutația LMNA, RBM20, PLN și FLN. Risc mai mare de moarte subită cardiacă: ar trebui luată în considerare indicația precoce de prevenție primară prin implantarea de ICD (ghidată de factori de risc, după cum este detaliat).[920]
Mutația TTN. Rată mai mare de remodelare a VS (până la 70%) și un risc mai mare de tahiaritmii atriale și ventriculare.
Boala Lyme (*Borrelia*). Treatment cu doxiciclină.
Boala Chagas (*Trypanosoma cruzi*). Tratament specific conform recomandărilor actuale.[921,922]

Autoimun/inflamator. Trebuie luată în considerare terapia imunosupresivă în miocardita cu celule uriașe, miocardita eozinofilă, sarcoidoza sau vasculita și la pacienții selectați cu inflamație cardiacă crescută de origine necunoscută bazată pe consilierie multidisciplinară (cardiologie și imunologie).

BAG3 = atanogen 3 asociat Bcl2; CAD = boala arterială coronariană; RMC = rezonanță magnetică cardiacă; CMV = citomegalovirus; CMD = cardiomiopatie dilatativă; ADN = acidul dezoxiribonucleic; ECG = electrocardiogramă; FLN = filamin; IC = insuficiență cardiacă; IC-FER = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă; HHV = virusul herpesului uman; HIV = Virusul imunodeficienței umane; HLA-DR = izotip antigen leucocitar uman-izotip; CHN = cardiomiopatie non-dilatativă hipokinetică; ICD = cardioverter-defibrilator implantabil; LMNA = lamin A / C; LV = ventriculul stâng; FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; MHC = lanț greu de miozină; MYPC = proteina C de legare a miozinei; ARNm = mesager ribonucleic acid; TVN = tahicardie ventriculară nesusținută; PCR = reacția în lanț a polimerazei; PLN = fosfolamban; RBM20 = acidul ribonucleic legat de motivul 20; ARN = acid ribonucleic; rtPCR = reacție în lanț cu transcriptază inversă polimerază; SARS-CoV-2 = sindrom respirator acut sever coronavirus 2; LES = lupus eritematos sistemic; TNNT = troponin-T; TTN = titin
[a]Această listă de gene nu este exhaustivă și se va schimba în timp, odată cu cunoașterea tot mai mare a patogenității. Trebuie contactat Departamentul de genetică pentru a întreba ce panou principal de gene utilizează.
[b]Factori de risc la pacienții cu mutație LMNA confirmată: TVN în timpul monitorizării ECG ambulatorii, FEVS <45% la prima evaluare, sex masculin și mutații non-missense (inserție, ștergere, trunchieri sau mutații care afectează îmbinarea - splicing).

Tabelul 28. Cardiomiopatia hipetrofică: aspecte specifice de diagnostic și tratament

Definiție[895,896,923]
Grosimea parietală >14 mm într-unul sau în mai multe segmente miocardice ale VS, care nu este suficient explicată doar de condiții de încărcare anormale. OTEVS ≥30 mmHg în repaus sau exercițiu, hipertrofie asimetrică sau LGE crescută într-un zonă medio- perietală din segmentul cel mai hipertrofiat, sugerează în plus prezența HCM. Poate fi considerată familială atunci când sunt detectate două sau mai multe rude de gradul I sau II cu CMH, sau o rudă de gradul I cu autopsie dovedită de CMH și moarte subită la <50 de ani.
Diagnostic diferențial
Poate fi dificil cu hipertrofia fiziologică indusă de antrenamentul sportiv intens, hipertensiunea arterială severă sau stenoza aortică și cu hipertrofia septală izolată. De luat în considerare CMH genetică dacă gradul de hipertrofie al VS este disproporționat în raport cu factorul declanșator. De luat în considerare amiloidoza ca și cauză când se detectează o grosime crescută a septului interatrial, a valvei AV și/sau a peretelui liber a VD (vezi *secțiunea 14.6*).
Consiliere și testare genetică
Indicații. Trebuie oferite tuturor pacienților cu diagnostic de CMH pentru a identifica o posibilă cauză genetică subiacentă și tuturor rudelor adulte de gradul întâi ale pacienților cu CMH și cu o mutație definită care cauzează boala, indiferent de fenotipul lor, pentru a identifica într-o fază preclinică persoanele afectate genetic. Evaluarea clinică, ECG și ecocardiografia, trebuie efectuate la rudele de gradul I care au aceeași mutație determinantă a bolii ca și pacientul index. Atunci când nu se identifică nicio mutație genetică definită la pacientul index sau nu se efectuează testarea genetică, evaluarea clinică cu ECG și ecocardiografia trebuiesc luate în considerare la rudele adulte de gradul I și repetate la fiecare 2-5 ani sau mai puțin dacă sunt prezente anomalii non-diagnostice. **Set minim de gene[a]:** (mutația genei sarcomerice în până la 60% din cazuri): TTN, LMNA, MHC, TNNT, Troponin-C, MYPC, RMB20, PLN, unitate de canal de sodiu alfa, BAG3, Actin Alpha Cardiac Muscle, Nexilin, Tropomyosin-1, Vinculin.[898,924-926] Utilizarea secvențierii suplimentare pentru analiza unui grup foarte mare de gene poate fi luată în considerare dacă există un istoric familial clar sau un fenotip structural, combinat de preferință cu segregarea familială. **Condiții specifice.** Slăbiciune musculară: luați în considerare mutațiile mitocondriale legate de X, tulburările de stocare a glicogenului, mutațiile FHLI, ataxia lui Friedreich. Condiții sindromice (tulburări cognitive, vizuale, pleoapa căzută): luați în considerare mutațiile mitocondriale legate de X, sindromul Noonan, boala Danon. Pete cafea cu lapte (lentigine): luați în considerare sindromul Leopard / Noonan
Biopsia endomiocardică
Indicație. Poate fi luat în considerare atunci când evaluarea clinică inițială sugerează inflamație cardiacă sau boli de depozitare care nu pot fi diagnosticate prin alte mijloace[896] (vezi *Secțiunea 14.6*).
Opțiuni terapeutice[895,896,923]
Cu OTEVS Se evită hipovolemia (deshidratarea), vasodilatatoarele arteriale și venoase (nitrații și inhibitorii fosfodiesterazei tip 5) și digoxinul. Se utilizează beta-blocantele non-vasodilatatoare sau verapamilul dacă beta-blocantele nu sunt tolerate sau sunt ineficiente. Dozele mici de diuretice de ansă sau de diureticele tiazidice trebuie utilizate cu precauție pentru a îmbunătăți dispneea asociată cu OTEVS, evitând hipovolemia. Tratamentul invaziv (terapia de reducere a septului prin ablație cu alcool sau miomectomie), în centrele experimentate, poate fi luat în considerare la acei pacienți cu OTEVS în repaus sau provocat maxim ≥50 mmHg și/sau care rămân simptomatici (NYHA clasa III sau IV, sincopă) în pofida TMO. Noi medicamente sau dispozitive pot fi luate în considerație îndată ce vor fi disponibile.[909,927]
Simptomatic fără OTEVS Utilizarea cu precauție a unor diuretice în doze mici sau a diureticelor tiazidice, pentru a evita hipovolemia. Verapamil / diltiazem dacă FEVS >50% și beta-blocantele nu sunt tolerate sau sunt ineficiente.

Indicațiile cardio-defibrilatorului implantabil
Pe baza modelelor de risc de moarte subită cardiacă.[928-930]
Se va lua în considerare implantarea unui cardioverter-defibrilator dacă sunt:
- antecedente familiale de moarte subită cardiacă la una sau mai multe rude de gradul I sub 40 de ani sau moarte subită cardiacă la o rudă de gradul I cu CMH confirmat la orice vârstă;
- TVNS;
- sincopă inexplicabilă.[931]

Boala Fabry
Terapia de substituție enzimatică (deficit de alfa-galactozidază A).[895]

Amiloidoza. Vezi *secțiunea 14.6* și *Figura 21*.

AV = atrio-ventricular; BAG3 = atanogen 3 asociat Bcl2; ECG = electrocardiograma; CMH = cardiomiopatia hipetrofică; CDI = cardioverter-defibrilator implantabil; LGEG = îmbunătățirea întârziată a gadoliniului; LMNA = lamin A/C; VS = ventriculul stâng; FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; TEVS = tractul de ejecție a VS; OTEVS = obstrucția tractului de ejecție a VS; MHC = myosin heavy chain; MYPC = myosin-binding protein C; TVNS = tahicardie ventriculară nesusținută; NYHA = New York Heart Association; TMO = tratament medical optim; PLN = fosfolamban; RMB20 = acidul ribonucleic legat de motivul 20; VD = ventricul drept; TNNT = troponina-T; TTN = titina.
[a]Lista genelor nu este exhaustivă și se va schimba în timp, odată cu o cunoaștere tot mai largă a patogenității. Trebuie contactat Departamentul genetic pentru a întreba ce panou principal de gene utilizează.

Tabelul 29. Cardiomiopatia aritmogenă: aspecte specifice de diagnostic și tratament[912,915,932]

Definiție
Boală musculară cardiacă moștenită caracterizată printr-o înlocuire progresivă a miocardului VD cu țesut fibro-grăsos care poate acționa ca substrat pentru aritmiile ventriculare, sincopă inexplicabilă și/sau moarte subită cardiacă. Implicarea VS și disfuncția sistolică apare la >30% dintre pacienții cu CA, de aceea fenotipul său se poate suprapune cu cel al CMD.
Diagnostic[933]
Pe baza evaluării unei combinații a factorilor genetici (în cele mai multe cazuri mutații desmosomale autosomale dominante), documentarea aritmiilor ventriculare și a criteriilor imagistice (ecocardiografie și RMC) ale displaziei VD cu înlocuirea fibrelor miocardice confirmată sau nu de către BEM. Anomaliile ECG specifice pot fi prezente sau nu.
Consiliere/testare genetică[898,912]
Indicații. Trebuie indicat tuturor pacienților cu suspiciune de AC, tuturor rudelor adulte de gradul întâi ale pacienților cu CA și cu o mutație certă cauzatoare de boală, indiferent de fenotipul lor, pentru a identifica indivizii afectați genetic într-o fază preclinică. Screeningul genetic al familiei poate fi indicat și în scopuri de stratificare a riscului aritmic. Evaluarea clinică, ECG, ecocardiografia și, eventual, RMC trebuie efectuate la rudele de gradul I care au aceeași mutație determinantă a bolii ca și pacientul index. Când nu se identifică nicio mutație genetică definită la pacientul index sau nu se efectuează testarea genetică, evaluarea clinică cu ECG și ecocardiografie trebuie luată în considerare la rudele adulte de gradul I și repetată la fiecare 2-5 ani sau mai puțin dacă sunt prezente anomalii non-diagnostice. **Set minim de gene:** Desmosomal, în principal cu implicare izolată a VD: plakoglobină, DSP, PKP2, DSG2 și DSC2[a]. Cu implicare frecventă a VS/DCM: DSP, FLNC, SCN5A, TMEM43, FLN, LDB3, desmin, α-actinin, BAG3, NKX2-5, RBM20, SCN5A, KCNQ1, KCNH2, TRPM4 sau PLN, în special. Dacă hipertrofia de VS este ușoară: luați în considerare variantele TNNT. Anomalii cutanate, hiperkeratoză palmară și plantară: luați în considerare mutațiile recesive rare care duc la sindromul Carvajal și boala Naxos. Plakoglobina (JUP). Cu obiectivarea la RMC a miocarditei pe parcursul CA: luați în considerare variantele genei *DSP*.[934,935]
Biopsia endomiocardică
Ar trebui rezervată cazurilor bine selectate după ce au fost utilizate toate explorările non-invazive. Modificările caracteristice sunt reprezentate de înlocuirea miocardului cu țesut fibro-grăsos cu sau fără fibroză la biopsiile septului VD. BEM are o sensibilitate scăzută pentru diagnosticul de CA în cazurile cu distribuție focală.
Opțiuni terapeutice
Tratamentul pentru IC-FER (vezi *secțiunea 5* și *6*). Competițiile sportive ar trebui evitate, limitând activitățile de agrement.[936] La pacienții cu aritmii ventriculare: beta-blocantele trebuie ajustate la doza maxim tolerată ca terapie de primă linie. Amiodarona poate fi luată în considerare în asociere cu beta-blocantele sau dacă beta-blocante sunt contraindicate sau nu sunt tolerate; Implantarea ICD este indicată în caz de antecedente de moarte subită cardiacă sau tahicardie ventriculară susținută și/sau hemodinamic slab tolerată.[910-912] La pacienții fără aritmii ventriculare: ICD poate fi luat în considerare (vezi *secțiunea 6.1*) chiar la pacienții cu mutații genice LMNA sau FLNC și FEVS <45%.[912]

CA = cardiomiopatie aritmogenă; BAG3 = atanogen 3 asociat Bcl2; RMC = rezonanță magnetică cardiacă; DCM = cardiomiopatie dilatativă; DSC2 = desmocolină 2; DSG2 = desmoglein 2; DSP = desmoplakin; ECG = electrocardiogramă; BEM = biopsie endomiocardică; FLN = filamina; FLNC = filamina C; HF = insuficiență cardiacă; IC-FER = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă; ICD = cardioverter-defibrilator implantabil; JUP = plakoglobină de joncțiune; KCNH2 = subfamilia H a canalului cu tensiune de potasiu, element 2; KCNQ1 = subfamilie de canal Q cu tensiune de potasiu membră Q; LDB3 = legarea domeniului LIM 3; LMNA = lamin A / C; LV = ventriculul stâng; FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; RMN = imagistica prin rezonanță magnetică; NKX2-5 = factor de transcripție NK2 legat, locus 5; PLN = fosfolamban; PKP2 = plakofilină 2; RMB20 = motivul de legare a acidului ribonucleic 20; VD = ventriculul drept; SCN5A = subunitatea alfa a canalului de sodiu 5; TMEM43 = proteină transmembranară 43; TNNT = troponina-T; TRPM4 = receptor tranzitoriu potențial canal de cation subfamilie M membru 4.

Implantarea unui defibrilator cardiac ar trebui luată în considerare la pacienții cu CMD, CMH sau CA (vezi *secțiunea 6*).[895,910-912] Nivelul de indicație variază în funcție de factorii de risc pentru moartea subită cardiacă, cu prioritate mai mare acordată pacienților cu o captare tardivă a gadoliniului semnificativă la IRM, vârstă mai mică sau cu un fenotip familial / genetic specific (*Tabelele 27-29*). Modelele de risc pentru predicția beneficiilor implantării unui defibrilator cardiac au fost aplicate pacienților înscriși în studiul DANISH și poate ajuta la indicația de implantarea a cardioverterelor-defibrilatoarelor (ICD) în CMD.[166,913] Tratamentul CMH și AC, inclusiv indicațiile pentru ICD, sunt detaliate în documentele precedente.[895,896,899,912,914,915]

14.3 Noncompactarea ventriculară stângă

Noncompactarea de ventricul stâng (NCVS) este o CMP congenitală foarte rară caracterizată prin trabeculații endomiocardice care cresc ca număr și proeminență. În majoritatea cazurilor, inclusiv atunci când este cauzată de mutații în gena MYH7 sau MYBPC3, NCVS este moștenită prin transmitere autosomal dominantă.[644,937,938] Există o suprapunere clară în familiile cu fenotipuri CMD și CMH. Destul de frecvent indivizi cu caracteristicile NCVS provin din familii în care alte rude afectate au CMH sau CMD tipice. Prin urmare, NCVS nu este tratată ca entitate separată, ci ca o prezentare rară separată a unei predispoziții genetice fie către CMH, fie către CMD.[939]

14.4 Boala atrială

14.4.1 Definiție

Boala atrială, denumită și insuficiență sau miopatie atrială, poate fi definită drept un complex de modificări structurale, electrofiziologice și funcționale subclinice ce afectează atriile cu potențialul de a produce consecințe clinice.[606,940,941] A fost sugerat faptul că boala atrială corelează fiziopatologic IC, în special IC-FEP, cu FA, deoarece coexistă frecvent, sunt strâns corelate și au factori de risc comuni.[606,685,942,943]

14.4.2 Diagnostic

Dimensiunile și funcția atrială pot fi evaluate prin imagistica multimodală inclusiv ecocardiografie bi- și tridimensională, deformare miocardică, tomografie computerizată (TC) și CMR.[944] Biomarkerii cardiaci, inclusiv troponinele înalt sensibile și peptidele natriuretice, pot evalua aspectele fiziopatologice ale bolii atriale.[945-947] Nivelele crescute ale peptidelor natriuretice în FA pot fi de asemenea un indicator al unei boli atriale subiacente.[942,948] Lipsește însă o caracterizare comprehensivă a bolii atriale care să combine trăsăturile clinice, imagistice, biochimice și moleculare.

14.4.3 Management

Boala atrială reprezintă o țintă terapeutică de viitor în prevenția FA, tromboembolismului sistemic și, posibil, a IC-FEP.[949] Întrucât boala atrială pare să rezulte din intersectarea factorilor de risc comuni și comorbidităților ce predispun atât la FA cât și la IC, diabetul zaharat, hipertensiunea, obezitatea, fumatul și inactivitatea fizică pot avea o importanță majoră în apariția acesteia.[7,950] Managementul eficient al IC și FA (vezi *secțiunea 12.1.1*), ca și tratamentul regurgitării mitrale (vezi *secțiunea 12.3.3*), pot fi de asemenea importante pentru a contracara progresia bolii atriale.

14.5 Miocardita

14.5.1 Epidemiologie și diagnostic

Incidența globală a miocarditei acute este estimată la 1,5 milioane de cazuri pe an.[951] Contribuția miocarditei drept cauză a IC variază în funcție de vârstă și regiune de la aproximativ 0,5% la 4%.[918,952] Inflamația cronică, dovedită prin BEM, poate fi găsită la 9 până la 30% din pacienții adulți cu CMD.[918,953] Cele mai frecvente etiologii potențiale ce pot declanșa miocardită acută în Europa sunt prezentate în Tabelul 30.

Prezentarea clinică a miocarditei acute poate varia de la simptome ușoare la șoc cardiogen. Algoritmul pentru diagnosticul miocarditei acute la pacienții cu IC este prezentat în Tabelul 31 și Figura 20. Criteriile specifice pentru biopsii și CMR sunt prezentate în Tabelele 32 și 33.

14.5.2 Tratament

Spitalizarea timp de cel puțin 48 de ore poate fi utilă pentru pacienții cu miocardită acută și IC, în special dacă prezintă nivel crescut al troponinei, disfuncție cardiacă și/sau aritmii la prezentare.

În pofida lipsei dovezilor în cadrul specific al miocarditei acute, tratamentul ICFER este recomandat în prezența disfuncției sistolice a VS. Imunosupresia este indicată numai în cazuri selectate de miocardită acută (*Tabel 34*). Odată ce nivelul enzimelor cardiace scade, aritmiile se remit și funcția sistolică cardiacă este stabilizată, tratamentul standard pentru IC ar trebui continuat cel puțin timp de 6 luni (vezi și *Figura 20*).

Imunosupresia a fost luată în considerare pentru tratamentul pacienților cu inflamație cardiacă cronică la BEM și fără dovezi de infecție virală activă.[918,919] Aceasta a fost asociată cu ameliorarea funcției cardiace în studii mici și cu rezultate mai bune într-un studiu observațional retrospectiv.[953,963,964] Sunt necesare studii prospective cu medicamente imunosupresive/imunomodulatoare vechi sau noi. Actual există în curs

Tabelul 30. Etiologii ce pot declanșa miocardită acută[917]

Infecțioase	
Virale	Parvovirus B19, herpes virus-6, virus Epstein-Barr, enteroviruși, (coxsackievirus, adenovirus), CMV, HIV, SARS-CoV-2
Altele	*Borrelia, Coxiella burnetii* (febra Q)
Boli sistemice	
Boli autoimune și altele	Sarcoidoză, miocardită cu celule gigante, miocardită eozinofilică, LES, vasculită ANCA-pozitivă, poliartrită reumatoidă, orice altă boală autoimună
Toxice	
Medicamente	Inhibitori imuni check point, antracicline, clozapin, medicamente adrenergice, 5-fluorouracil
Alți agenți	Alcool, amfetamine, cocaină

ANCA = anticorpi citoplasmatici antineutrofili; CMV = citomegalovirus; HIV = virusul imunodeficienței umane; SARS-CoV-2 = sindrom respirator acut sever cu coronavirus 2; LES = lupus eritematos sistemic.

Tabelul 31. Algoritm diagnostic în suspiciunea de miocardită acută

Definiția suspiciunii de miocardită acută			
Prezentarea clinică + ≥1 test diagnostic obligatoriu pozitiv (de preferință RMC) în absența afectării coronariene semnificative, bolilor cardiace valvulare sau congenitale sau de alte cauze.			
		Sensibilitate	**Specificitate**
Prezentarea clinică			
Durere toracică acută / nouă, dispnee, semne de IC stângă și / sau dreaptă și / sau aritmii inexplicabile sau moarte subită resuscitată.		Scăzută	Scăzută
Teste diagnostice obligatorii			
ECG	Modificări ST-T noi și dinamice, inclusiv supradenivelare de segment ST pseudo-infarct, aritmii atriale sau ventriculare, blocuri AV, modificări QRS.	Crescută	Scăzută
Analize de laborator	Troponine crescute cu modificări dinamice în concordanță cu necroza miocardică. Testele standard, inclusiv seria leucocitară pentru excluderea eozinofiliei[919,954]	Intermediară	Scăzută
Ecocardiografie	Anomalii structurale sau funcționale noi, anomalii ale cineticii regionale a peretelui sau disfuncție ventriculară globală fără dilatare ventriculară sau dilatare ușoară, cu grosimea peretelui crescută datorită edemului miocardic, revărsatului pericardic, trombilor intracardiaci, neexplicate de alte afecțiuni (de exemplu, CAD, SCA sau boală cardiacă valvulară).	Crescută	Scăzută
RMC	Evidențierea edemului, inflamației și fibrozei, cuantificarea și localizarea prin cartografierea T1 și T2, evaluarea volumului extracelular și LGE (vezi *Tabelul 33*)[955,956]	Crescută	Intermediară
Teste diagnostice adiționale			
Coronarografie sau CTCA	Exclude CAD semnificativă sau SCA în miocardita suspectată clinic.	Crescută	Crescută
Biopsie endomiocardică	Pentru diagnostic și tratament specific (vezi *Tabelul 32*).	Intermediară	Crescută
PET cardiacă	Poate fi util la pacienții care nu pot efectua RMC sau cu suspiciune de boală autoimună sistemică sau sarcoidoză cardiacă.[919,957]	Scăzută	Scăzută
Analize de laborator adiționale	Enzimele musculare scheletale, funcția hepatică și renală, peptidele natriuretice, teste ale funcției tiroidiene, statusul fierului, markeri de boală sistemică autoimună.	Scăzută	Scăzută
	PCR crescută la 80-90% pacienți.[919,954]	Intermediară	Scăzută
	Testarea PCR a virusurilor cardiotrope obișnuite. Poate detecta infecția sistemică, dar nu dovedește infecție cardiacă și nu poate înlocui analiza genomului viral pe probele BEM.[917] Anticorpii IgG circulanți împotriva virușilor cardiotropi sunt frecvenți în absența miocarditei virale. Utilitate diagnostică foarte limitată.[917,918] Test specific pentru SARS-CoV-2, Borrelia, HIV sau CMV dacă există suspiciune clinică.	Scăzută	Scăzută

SCA = sindrom coronarian acut; AV = atrioventricular; CAD= boală coronariană; RMC= rezonanță magnetică cardiacă; CMV= citomegalovirus; PCR = proteina C reactivă; ACTC = angiografie coronariană prin tomografie computerizată; ECG = electrocardiogramă; BEM = biopsie endomiocardică; IC = insuficiență cardiacă; HIV = virusul imunodeficienței umane; IgG = imunoglobulină G; LGE = late gadolinium enhancement; PCR = polimerase chain reaction; PET = tomografie cu emisie de pozitroni; SARS-CoV-2 = sindrom respirator acut sever cu coronavirus 2

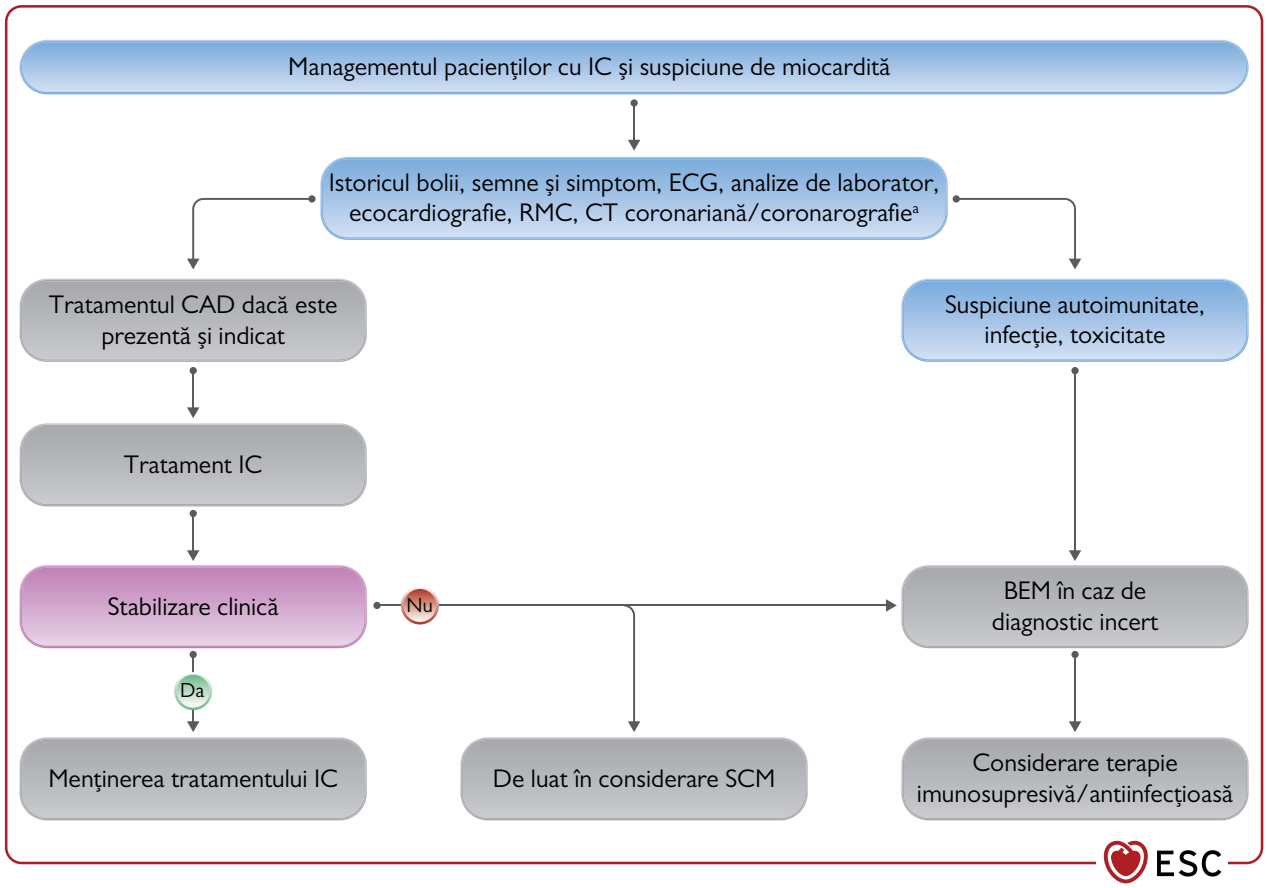

Figura 20. Managementul pacienților cu insuficiență cardiacă și miocardită acută. SCA = sindrom coronarian acut; CAD = boală coronariană; RMC = rezonanță magnetică cardiacă; TC = tomografie computerizată; ECG = electrocardiogramă; BEM = biopsie endomiocardică; IC = insuficiență cardiacă; SCM = suport circulator mecanic.
[a]Excludere CAD/SCA.

Tabelul 32. Biopsia endomiocardică la pacienții cu suspiciune de miocardită

Indicație (vezi și *secțiunea 4.3*). Disfuncție cardiacă severă progresivă sau persistentă și/sau aritmii ventriculare care pun viața în pericol și/sau blocuri AV tip Mobitz 2 sau de grad înalt cu lipsa răspunsului așteptat pe termen scurt (<1-2 săptămâni) la tratamentul medical obișnuit. Scopul este identificarea etiologiei și indicarea tratamentului specific (de exemplu miocardita cu celule gigante, miocardita eozinofilică, sarcoidoza cardiacă, bolile inflamatorii sistemice).[97,98,917,918,958]
Numărul și locul de recoltare a probelor Un minim de 5, dar posibil cel puțin 7 probe, 3 pentru morfopatologie, 2 pentru infecții (ADN, PCR) și 2 pentru virusuri ARN / replicare virală. Ventricul stâng și / sau drept. Poate fi luată în considerare prelevarea ghidată RMC sau PET.[919]
Etiologie Analiza cantitativă a genomului viral PCR pentru virusurile cardiotrope obișnuite (parvovirus B19, HHV4, HHV6, enterovirusuri, adenovirus și virus Coxsackie) prin rtPCR. ARNm viral pentru replicarea virală activă poate fi evaluat, deși are o sensibilitate scăzută. La indicație, se va căuta CMV, HIV, Borrelia, Coxiella burnetii (febra Q) și SARS-CoV-2.
Diagnosticul inflamației Imunohistochimie cu colorație pentru anticorpi anti-CD3-, CD4-, CD8- sau CD45 pentru limfocite și anticorpi anti-CD68 pentru macrofage și anti-anticorpi HLA-DR.[907,917,918,959]
Implicații terapeutice **Terapia imunosupresoare** poate fi indicată pe baza rezultatelor BEM ca în miocardita cu celule gigante sau miocardita eozinofilică și, eventual, în sarcoidoză, vasculită sau pacienți selectați cu inflamație cardiacă crescută de origine necunoscută pe baza consilierii multidisciplinare.[98,917919,954] **Antibiotice:** *Borrelia* (boala Lyme). **Terapia antivirală:** HIV, CMV, HHV6 în așteptarea încărcăturii și a replicării virale (ARNm).

RMC = rezonanță magnetică cardiacă; CMV = citomegalovirus; ADN = acid dezoxiribonucleic; BEM = biopsie endomiocardică; HHV = virus herpes uman virus; HIV = virusul imunodeficienței umane; HLA-DR = antigen uman leucocitar izotip DR; ARNm= acid ribonucleic mesager; PCR = polymerase chain reaction; PET = tomografie cu emisie de pozitroni; ARN = acid ribonucleic; rtPCR = reverse transcriptase polymerase chain reaction; SARS-CoV-2 = sindrom respirator acut sever cu coronavirus 2.

Tabelul 33. Rezonanța magnetică cardiacă la pacienții cu suspiciune de miocardită[955,956]

Indicație Indicată la momentul inițial, la toți pacienții cu istoric clinic + ECG, troponină crescută sau anomalii ecocardiografice și CAD semnificativă exclusă sau puțin probabilă. Recomandată ca monitorizare la pacienții cu disfuncție persistentă la ecocardiografie, aritmii sau anomalii ECG.[a]
Principalele constatări La momentul inițial: secvențele T1 ponderat (inflamație, leziune) și T2 ponderat (edem), volumul extracelular și LGE în 2 săptămâni de la debutul simptomelor.[956,960] În urmărire: LGE pentru a evalua gradul de cicatrizare, T1 și T2 pentru a identifica inflamație persistentă.[a]
Semnificația diagnostică Cel puțin un criteriu bazat pe T2 (creșterea globală sau regională a timpului de relaxare miocardic T2 sau creșterea intensității semnalului în imaginile ponderate T2), cu cel puțin un criteriu bazat pe T1 (creșterea T1 miocardic, volumului extracelular sau LGE) în faza acută. Un singur marker (bazat pe T2 sau pe T1) poate susține în continuare un diagnostic de inflamație miocardică acută într-un context clinic adecvat, deși cu o specificitate mai scăzută în faza acută. O scanare T1/T2 negativă nu exclude un proces inflamator în desfășurare în faza cronică.[a]

CAD = boală coronariană; RMC = rezonanță magnetică cardiacă; ECG = electrocardiogramă; LGE = late gadolinium enhancement.
[a]Durează cel puțin 3 luni înainte ca semnele de edem (secundare inflamației din faza acută/inițiale) să dispară. La 6 luni, semnele T1 și T2 de edem ar trebui să dispară dacă inflamația este complet absentă. Totuși, absența edemului T1 sau T2 nu exclude inflamația cronică de grad scăzut.

de desfășurare un studiu controlat placebo care testează efectele imunoadsorbției imunoglobulinelor i.v. asupra funcției VS iar concomitent se testează și alte opțiuni de tratament.[919]

Tabelul 34. Tratamentul și urmărirea miocarditei acute

Terapia pentru IC ar trebui începută dacă disfuncția sistolică a VS este prezentă la internare și trebuie continuată timp de cel puțin 6 luni după recuperarea funcțională completă (FE >50%).[918,919]
Imunosupresia pentru cel puțin 6-12 luni este necesară în miocardita acută cu dovezi clinice sau BEM care decelează boală autoimună, inclusiv miocardită cu celule gigant, vasculită sau sarcoidoză.[98,917919,953,954,961]
Imunosupresia nu este recomandată în mod obișnuit în miocardita acută fără dovezi clinice sau BEM de boală autoimună. Administrarea empirică i.v a corticosteroizilor poate fi luată în considerare în cazurile de suspiciune ridicată de miocardită mediată imun, în special dacă apar complicații precum IC acută, aritmii maligne și / sau bloc AV de grad înalt.[954,962]
Activitățile sportive intense trebuie evitate atât timp cât sunt prezente simptomele, enzimele cardiace crescute sau modificările ECG / imagistice și durează cel puțin 6 luni de la recuperarea completă.[936]
Este necesară urmărirea anuală timp de cel puțin 4 ani, cu ECG și ecocardiografie, deoarece miocardita acută poate conduce la CMD într-o proporție de până la 20% din cazuri.

AV = atrioventricular; CMD = cardiomiopatie dilatativă; ECG = electrocardiogramă; FE = fracție de ejecție; BEM = biopsie endomiocardică; IC = insuficiență cardiacă; i.v.= intravenous; VS = ventricul stâng.

14.6 Amiloidoza

14.6.1 Epidemiologie și diagnostic

AC sau cardiomiopatia amiloidă este încă o cauză subdiagnosticată de IC.[895,965,966] Cele mai răspândite două forme de AC sunt amiloidoza cu imunoglobuline cu lanț ușor (AL) și amiloidoza cu transtiretină (ATTR). ATTR include forma senilă „*wild type*" (>90% din cazuri) și forma ereditară sau familială (<10% din cazuri). Se estimează că 6-16% dintre toți pacienții cu HVS sau IC-FEP inexplicabilă la internare sau stenoză aortică severă supusă înlocuirii valvulare aortice cu vârsta peste 65 ani pot avea wtTTR-CA.[967-972]

Diagnosticul și tratamentul AC au fost recent revizuite.[973] Vârsta peste 65 ani, IC asociată cu o grosime a peretelui VS >12 mm la ecocardiografie sunt criterii majore pentru suspiciunea AC.[973] Criteriile pentru suspiciunea AC și confirmarea diagnosticului sunt prezentate în Tabelul 35, Tabelul suplimentar 25 și Figura 21.[973,974]

Imagistica cardiacă și BEM sau biopsia extracardiacă sunt necesare pentru diagnosticul CA-AL la pacienții cu un tablou hematologic modificat (*Figura 21*).

Scintigrafia planară cu Tc99-PYP, DPD sau HMDP și SPECT au o specificitate și o valoare predictivă pozitivă pentru CA-TTR de până la 100%.[975] În schimb, CMR are o sensibilitate și specificitate de 85%, respectiv 92%.[966,976] Forma ereditară ar trebui exclusă prin testare genetică. BEM este standardul de aur pentru diagnosticul CA-TTR cu o sensibilitate și specificitate de aproape 100% dacă probele sunt recoltate din >4 situsuri diferite și testate pentru depozite de amiloid prin colorație roșu de Congo.[966] Cu toate acestea, biopsia nu este necesară la o pozitivitate de gradul 2-3 a scintigrafiei cu SPECT (*Figura 21*).[973]

14.6.2 Terapia amiloidozei și insuficienței cardiace

Menținerea euvolemiei este esențială pentru management, dar este o provocare datorită capacității ventriculare marcat reduse.[977] Dacă simptomele IC sunt prezente, diureticul de ansă, posibil asociat cu un ARM pot fi administrate, dar hipotensiunea ortostatică poate provoca intoleranță. Este posibil ca be-

tablocantele, digitalicele, IECA, BRA sau ARNI să nu fie bine tolerate datorită hipotensiunii, iar locul lor în tratamentul AC nu este încă stabilit. Retragerea lor din tratament trebuie adesea luată în considerare în cazul hipotensiunii și/sau apariției bradicardiei.[973,974] Blocantele canalelor de calciu ar trebui evitate deoarece pot cauza hipotensiune severă și fatigabilitate sau să formeze complexe cu amiloidul.[966]

Infiltrarea peretelui atrial cu amiloid duce la miopatie atrială și disociere electromecanică cu risc embolic crescut. Pacienții cu AC și istoric de FA ar trebui să primească medicație anticoagulantă. Nu există încă dovezi care să susțină anticoagularea pacienților în ritm sinusal.[7,978] Amiodarona este agentul antiaritmic preferat.[973]

Terapia CA-AL se bazează pe tratamentul condiției hematologice subiacente cu chimioterapie sau transplantul autolog de celule stem.

Stabilizarea TTR și reducerea producției sale stau la baza tratamentului CA-TTR. Transplantul hepatic și /sau cardiac poate fi luat în considerare numai în stadiul final de boală al CA-TTR familiale. Tafamidisul a redus mortalitatea de toate cauzele și spitalizările CV în forma ereditară și wtTTR-CA dovedită prin biopsie cardiacă sau non-cardiacă, în principal la pacienții cu clasa NYHA I și II la momentul inițial. Ame-

Tabelul 35. „Semnale de alarmă" (steagurile roșii) pentru cele mai frecvente forme de amiloidoză cardiacă

Tip	Semnal de alarmă	TTR	AL
Cardiac	Polineuropatie	X	X
	Disautonomie (tulburarea sistemului nervos autonom)	X	X
	Echimoze		X
	Macroglosie		X
	Surditate	X	
	Sindrom de tunel carpian bilateral	X	
	Ruperea tendonului bicepsului	X	
	Stenoză lombară	X	
	Depozite vitroase	X[a]	
	Istoric familial	X[a]	
	Insuficiență renală		X
	Proteinurie		X
Extracardiac	**Clinic**		
	Hipotensiune arterială sau normotensiune dacă anterior pacientul a fost hipertensiv	X	X
	ECG		
	ECG tip pseudo-infarct	X	X
	QRS microvoltat disproporționat față de gradul de grosime a VS	X	X
	Tulburări de conducere AV	X	X
	Laborator		
	NTproBNP crescut în mod disproporționat față de gradul IC	X	X
	Persistența nivelurilor crescute de troponină	X	X
	Ecocardiografie		
	Strălucire granulară a miocardului	X	X
	Creșterea grosimii peretelui ventricular drept	X	X
	Creșterea grosimii valvelor AV	X	X
	Acumulare de lichid pericardic	X	X
	Strain longitudinal redus cu „cruțare apicală" (apical sparing pattern)	X	X
	RM cardiacă		
	LGE subendocardic	X	X
	Valori T1 native crescute	X	X
	Volumul extracelular crescut	X	X
	Cinetică anormală a gadoliniumului	X	X

AL = imunoglobulină cu lanțuri ușoare; AV = atrioventricular; AC = amiloidoză cardiacă; RMC= rezonanță magnetică cardiacă; ECG = electrocardiogramă; IC = insuficiență cardiacă; LGE = late gadolinium enhancement; VS = ventricul stâng; NT-proBNP = peptid natriuretic pro-B N terminal; TTR = transtiretină.
Modificat după[973].
[a]TTR-CA ereditară.[8]

liorarea funcțională a avut loc în decurs de 6 luni, în timp ce scăderea mortalității a apărut după aproape 2 ani.[979,980] Patisiranul intravenos, o moleculă mică care interferează cu ARN sau inotersenul subcutanat, o oligonucleotidă antisens împotriva TTR, pot fi luate în considerare la pacienții cu polineuropatie hTTR combinată și AC (*Figura 21*).[981,982] Utilizarea off-label a diflunisalului poate fi luată în considerare în wtTTR-CA în combinație cu un inhibitor de pompă de protoni.[983]

Recomandări pentru tratamentul amiloidozei cardiace de tip transtiretin

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Tafamidis este recomandat la pacienții cu hTTR-CA ereditară dovedită prin testarea genetică și simptome clasa NYHA I sau II pentru a reduce simptomele, spitalizarea de cauză CV și mortalitatea.[979]	I	B
Tafamidis este recomandat la pacienții cu wtTTR-CA și simptome clasa NYHA I sau II pentru a reduce simptomele, spitalizarea de cauză CV și mortalitatea.[979]	I	B

AC = amiloidoză cardiacă; CMP = cardiomiopatie; CV = cardiovascular; hTTR = transtiretină ereditară; NYHA= New York Heart Association; wtTTR = transtiretină wildtype.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

14.7 Cardiomiopatia prin supraîncărcare cu fier

Supraîncărcarea cu fier este rezultatul fie absorbției crescute de fier intestinal determinată genetic în contextul hemocromatozei ereditare (supraîncărcare primară cu fier), fie în urma transfuziilor multiple de sânge necesare pentru gestionarea afecțiunilor hematologice, cum ar fi beta-talasemia (supraîncărcarea secundară cu fier).[984] În supraîncărcarea cu fier, capacitatea transferinei de legare a fierului este saturată, iar fierul nelegat de transferină intră în cardiomiocite prin canalele de calciu tip L, provocând leziuni miocardice oxidative.[985]

Complicațiile suplimentare induse de fier, cum ar fi bolile hepatice și anomaliile endocrine, contribuie și ele la deteriorarea cardiacă.[986,987] Rezultatul final este dezvoltarea cardiomiopatiei prin supraîncărcare cu fier (CMSF) care poate fi cu fenotip restrictiv sau dilatativ, primul evoluând potențial către cel de-al doilea pe măsură ce boala avansează. Depozitul de fier miocardic poate fi estimat cu acuratețe prin tehnica CMRT2*; valorile T2* sunt corelate cu funcția sistolică ventriculară stângă și dreaptă și prezic dezvoltarea IC sau aritmiilor induse de fier.[984]

Prevenția dezvoltării CMSF este realizată cu success prin chelatorii de fier care includ deferoxamină, deferipronă și deferasirox, în timp ce CMSF stabilită poate fi complet inversată printr-o terapie intensificată și combinată de chelare a fierului.[985]

14.8 Boala cardiacă congenitală la adulți

Managementul BCCA a fost revizuit în detaliu recent în ghidul ESC.[988] IC este o problemă comună care afectează 20-50% din populația adulților cu boală cardiacă congenitală și este o cauză importantă de deces.[989] Fiziopatologia disfuncției cardiace în BCCA este adesea diferită de cea din boala cardiacă noncongenitală (dobândită), în special la cei cu: un ventricul drept (VD) sistemic, un ventricul subpulmonar insuficient, ventricul unic,[988] leziuni legate de intervenția chirurgicală, supraîncărcare cronică de presiune/volum în ventriculii sistemici și subpulmonari și cei cu hipertrofie sau non-compactare indusă prin mutațiile genetice. Prin urmare, extrapolarea ghidurilor curente de tratament al IC la pacienții cu BCCA nu este întotdeauna adecvată. În plus, puținele date disponibile despre tratamentul IC la pacienții cu BCCA sunt adesea neconcludente și derivă din cohorte cu puțini pacienți. În consecință, recomandările specifice BCCA se bazează în cea mai mare parte pe experiența clinică sau pe luări de poziție.[990]

Este important de menționat faptul că pacienții cu BCCA trebuie trimiși către centre de excelență. Principiile generale de management, în așteptarea transferului la centrele specializate, sunt rezumate în Tabelul 36.

Tabelul 36. Tratamentul bolilor cardiace congenitale la adulți și a insuficienței cardiace în centre specializate

Pacienții cu BCCA și IC cronică ar trebui direcționați către centre specializate.
Ghidurile specifice pentru tratamentul medicamentos al IC cronice în BCCA lipsesc, iar practicienii ar trebui să respecte ghidurile actuale pentru tratamentul medical al IC. Rămâne necunoscut dacă utilizarea pe termen lung a modulatorilor neurohormonali influențează rezultatele clinice și prognosticul în BCCA.
Sacubitril / valsartanul poate scădea morbiditatea,[991,993] cu toate acestea, nu se poate face nici o recomandare în acest moment pe baza naturii retrospective sau anecdotice a acestor observații.
Comorbiditățile din IC, cum ar fi diabetul zaharat, FA, SCA, deficitul de fier și cașexia, trebuie tratate în conformitate cu recomandările specifice raportate în acest document.
Într-o circulație biventriculară, pacienții cu insuficiență de VS trebuie tratați cu terapia convențională pentru IC; acest lucru poate fi luat în considerare și la pacienții simptomatici cu insuficiența ventriculului drept sistemic.

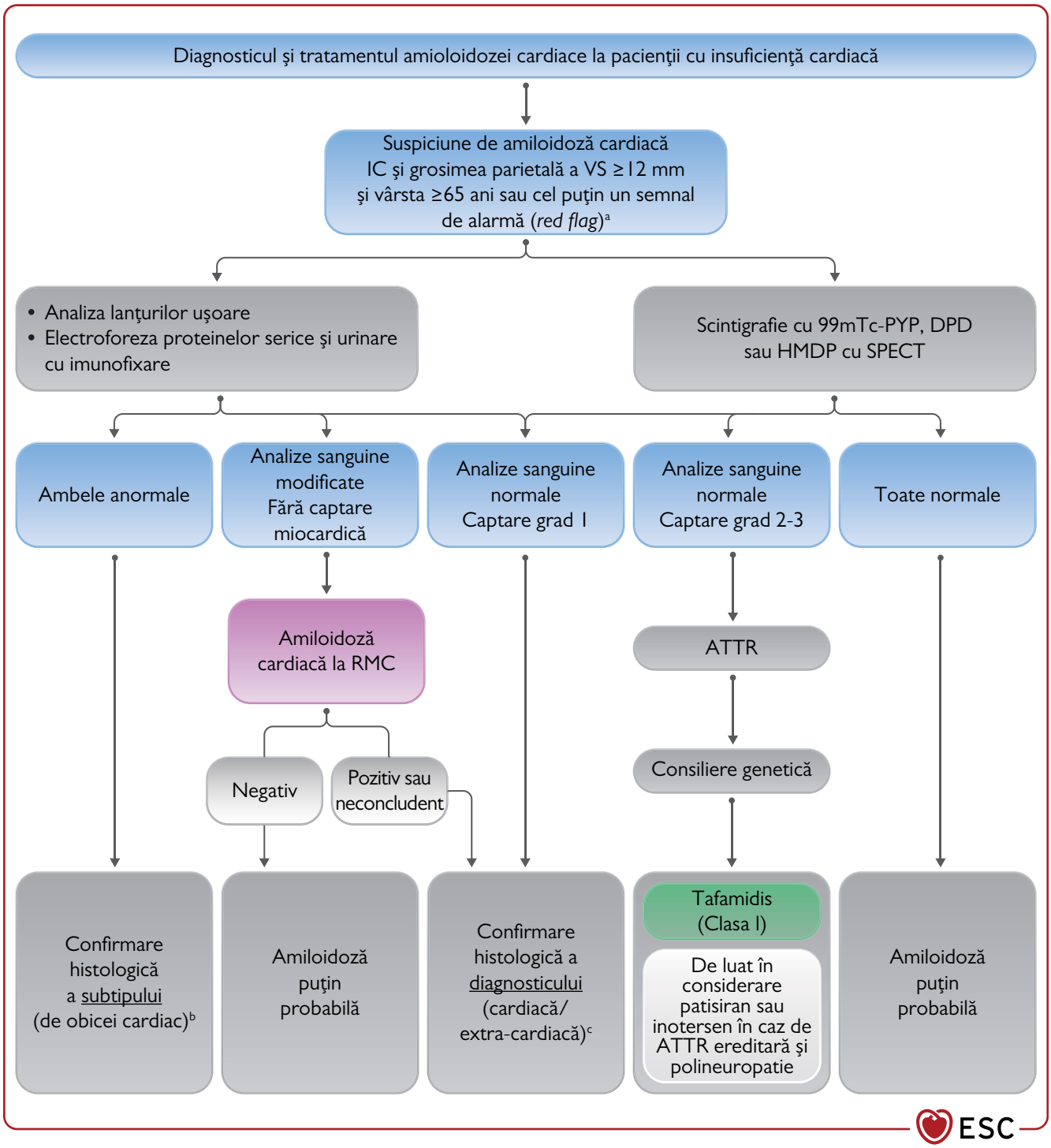

Figura 21. Diagnosticul și tratamentul amiloidozei cardiace la pacienți cu insuficiență cardiacă. Bazat pe [973] ATTR = amiloidoză transtiretină; RMC = rezonanță magnetică cardiacă; DPD = acid 3.3-diphosphono 1.2-propanodicarboxilic; IC = insuficiență cardiacă; HMDP = hidroximetilen difosfonat; VS = ventricul stâng; SPECT = single-photon emission computed tomography; 99mTc-PYP = pirofosfat marcat cu tehneţiu.
[a]Semnalele de alarmă (steagurile roșii) sunt listate în Tabelul 35. [b]În general necesită biopsie endomiocardică pentru diagnosticul subtipului cardiac. [c]Necesită biopsie cardiacă sau abdominală.

Diureticele sunt recomandate pentru a controla simptomele retenției lichidiene. Tratamentul pacienților simptomatici cu un ventricul unic insuficient într-o circulație Fontan sau, în cazul unui șunt dreapta-stânga persistent, ar trebui inițiat întotdeauna cu atenție, ținând cont de echilibrul labil între presarcina ventriculară și postsarcina sistemică.
CRT poate fi o opțiune terapeutică la pacienții cu BCCA cu IC, dar încă nu există dovezi în acest sens. Eficacitatea CRT va depinde de substratul structural și funcțional subiacent, cum ar fi anatomia ventriculului sistemic (stâng, drept sau unic funcțional), prezența și gradul de regurgitare a valvei AV, cicatricea sau boala miocardică primară și tipul tulburării de conducere.[988]
Tratamentul IC acute la pacienții cu BCCA ar trebui să fie într-un centru experimentat cu cunoștințe adecvate despre utilizarea agenților inotropi, cu disponibilitatea oxigenării extracorporeale și tehnici avansate de bridging.[988,994]
Se recomandă evaluarea la timp pentru transplant de către specialiștii a BCCA cu IC într-un centru de transplant cu expertiză în acest sens.
Dispozitivele de asistare ventriculară pot fi folosite temporar la unii pacienți în așteptarea transplantului sau, într-un subgrup de pacienți, pot fi o opțiune de terapie definitivă.

BCCA = boală cardiacă congenitală la adulți; FA = fibrilație atrială; AV = atrioventricular; CRT = terapie de resincronizare cardiacă; ACS = apnee de somn de tip central; IC =insuficiență cardiacă; VS = ventricul stâng.

15. Mesaje cheie

1. Pacienții sunt clasificați în funcție de FEVS. Cei cu FEVS între 41% și 49% sunt definiți ca FEVS ușor redusă (IC-FEUR).
2. Măsurarea peptidelor natriuretice și ecocardiografia au roluri cheie în diagnosticul IC.
3. IECA sau ARNI, betablocantele, ARM și inhibitorii SGLT2 sunt recomandate ca terapii de bază pentru pacienții cu ICFER.
4. ICD-urile sunt recomandate la pacienți selectați cu IC-FER de etiologie ischemică și ar trebui luate în considerare la cei cu etiologie nonischemică.
5. CRT-P/D este recomandată la pacienții cu IC-FER, în ritm sinusal, cu BRS ≥150 ms și ar trebui luată în considerare la cei cu BRS ≥130-149 ms sau nonBRS ≥150 ms.
6. Strategiile pentru IC avansată (transplant cardiac/suport circulator mecanic) pot fi adecvate la pacienți selecționați.
7. IECA/ARNI, betablocantele și ARM pot fi luate în considerare la pacienții cu IC-FEUR.
8. Diagnosticul IC-FEP necesită dovezi obiective ale existenței unor modificări cardiace structurale sau funcționale cât și a unor concentrații plasmatice crescute ale peptidelor natriuretice în concordanță cu prezența disfuncției diastolice VS și a presiunilor crescute de umplere a VS. Testul de stres pentru funcția diastolică este recomandat atunci când acești markeri sunt echivoci.
9. Până în prezent, nici un tratament nu a arătat reducerea mortalității și morbidității la pacienții cu IC-FEP.
10. Se recomandă ca toți pacienții cu IC să fie înrolați într-un program de îngrijire multidisciplinară a IC.
11. Exercițiul fizic este recomandat pentru toți pacienții capabili, pentru ameliorarea capacității de efort și a calității vieții și pentru reducerea spitalizărilor datorate IC.
12. Pacienții cu IC avansată refractară la terapia medicală/cu dispozitive și care nu au contraindicații absolute ar trebui trimiși către centre specializate pentru a se lua în considerare transplantul cardiac. Suportul circulator mecanic trebuie de asemenea luat în considerare ca BTT sau DT la pacienți selectați.
13. Pot exista patru prezentări clinice majore ale IC acute: ICAD, edemul pulmonar acut, insuficiența de VD și șocul cardiogen.
14. Tratamentul IC acute se bazează pe diuretice pentru congestie, agenți inotropi și suport circulator mecanic pe termen scurt pentru hipoperfuzia periferică.
15. Pacienții spitalizați pentru IC trebuie evaluați cu atenție pentru a exclude semnele persistente de congestie. Tratamentul oral trebuie optimizat înainte de externare.
16. În plus față de anticoagularea orală, strategia de control a ritmului incluzând ablația pe cateter poate fi luată în considerare la pacienții ale căror simptome și/sau disfuncție cardiacă se asociază cu FA.
17. SAVR sau TAVI, indicate de către Heart Team, sunt recomandate pentru pacienții cu stenoză aortică severă simptomatică.
18. Pacienții cu RMS semnificativă izolată și criterii COAPT ar trebui luați în considerare pentru repararea percutană edge-to-edge, în timp ce cei cu RMS și CAD, ce au nevoie de revascularizare, ar trebui luați în considerare pentru intervenția chirurgicală.
19. Se recomandă ca pacienții cu diabet zaharat tip II să fie tratați cu inhibitori SGLT2.
20. Pacienții ar trebui evaluați periodic pentru anemie și deficit de fier iar suplimentarea cu carboximaltoză ferică iv ar trebui luată în considerare la pacienții simptomatici cu FEVS <45% și deficit de fier, precum și la pacienții spitalizați

recent pentru IC cu FEVS ≤50% și deficit de fier.

16. Lacune în dovezi

În ultimii ani au apărut progrese majore în diagnosticul și tratamentul pacienților cu IC. RCT-urile recente au oferit dovezi importante pentru opțiuni terapeutice noi, iar managementul IC mai poate suferi modificări majore în următorii ani. Noile descoperiri aduc totuși noi provocări, astfel încât rămân multe arii neacoperite de dovezi.

1. **Definiție și epidemiologie**
   i. Cercetări privitor la caracteristicile, fiziopatologia și diagnosticul IC-FEUR și IC-FEP
   ii. Consensul privitor la valorile normale/limitele FEVS
   iii. Fenotiparea mai bună a IC-FEP
   iv. Mai multe informații despre incidența și prevalența funcției sistolice „recuperate" a VS
2. **Diagnostic**
   i. Studii definitive despre rolul biomarkerilor, concentrate asupra valorii lor adiționale în diagnosticul IC
   ii. Mai multe studii randomizate de screening al IC la subiecți asimptomatici ce s-ar putea traduce într-un prognostic mai promițător
   iii. Studii care să arate impactul măsurării biomarkerilor asupra evoluției pentru identificarea subiecților cu risc de apariție a IC cât și pentru ghidarea tratamentului la pacienți cu IC
   iv. Protocoale diagnostice validate pentru IC-FEUR și IC-FEP
3. **Farmacoterapia ICC**
   i. Studii pragmatice despre ordinea introducerii medicamentelor modificatoare ale bolii în IC-FER
   ii. Terapii specifice pentru IC-FEUR și IC-FEP, și probabil pentru diferitele lor fenotipuri
   iii. Mai multe date și studii clinice prospective pentru terapiile IC-FER la pacienții cu RFG <30 ml/min/1,73 m^2
   iv. Mai multe dovezi din RCT prospective pentru tratamentul unor fenotipuri specifice de IC precum: miocardită, cardiotoxicitate, cardiomiopatii moștenite, cardiomiopatie peripartum, amiloidoză
   v. Strategii de management și terapii la pacienții cu funcția sistolică VS „recuperată"
   vi. Mai multe dovezi despre efectele restricției de lichide, restricției de sare și nutriției
4. **Dispozitive și intervenții**
   i. Indicații pentru ICD la subgrupuri specifice de IC-FEUR/IC-FEP și selecția optimă a candidaților pentru ICD în IC-FER, inclusiv a pacienților cu cardiomiopatie ischemică și nonischemică
   ii. Mai multe cercetări despre eficiența CRT în FA
   iii. Mai multe studii prospective randomizate la pacienții cu IC care să obiectiveze impactul strategiilor de ablație a FA asupra evoluției comparativ cu TMO
   iv. Mai multe cercetări asupra tratamentului percutan al bolilor valvulare și impactul lor asupra calității vieții și prognosticului acestor pacienți
5. **Managementul bolii**
   i. Rolul monitorizării la distanță a pacienților cu IC în era post COVID-19
   ii. Studii pe modele optime de urmărire a pacienților stabili cu IC
   iii. Studii ce au scopul de a determina opțiuni specifice de îngrijire paliativă
6. **IC avansată**
   i. O mai bună definire a profilurilor de risc în concordanță cu INTERMACS și alte clasificări
   ii. RCT pentru a stabili efectele asupra evoluției a suportului circulator mecanic pe termen lung la pacienți spitalizați și la pacienți din ambulator (de exemplu, profilul INTERMACS 4-6)
   iii. Progrese în SCM pe termen lung, inclusiv strategii de reducere a riscului de sângerare, de evenimente tromboembolice și de infecție
   iv. Progrese în tratamentul medical pentru pacienții ce nu pot primi SCM sau transplant cardiac, inclusiv dezvoltarea unor strategii de tratament cu noi agenți inotropi sau miotropi pentru pacienții cu IC avansată
7. **ICA**
   i. O mai bună definiție și clasificare a fenotipurilor pacienților pentru a facilita un tratament îmbunătățit
   ii. Utilizarea bazată pe dovezi a tehnicilor imagistice și a biomarkerilor care au impact asupra evoluției clinice a pacienților
   iii. Dezvoltarea unor strategii mai bune pentru ameliorarea congestiei, inclusiv monitorizarea administrării diureticelor și/sau ameliorarea perfuziei de organ

iv. Identificarea unor tratamente cu impact asupra evoluției după externare
v. Dispozitive noi pentru SCM pe termen scurt
vi. Definirea opțiunilor terapeutice bazate pe dovezi și algoritmilor terapeutici pentru pacienții cu șoc cardiogen

8. Comorbidități CV

i. RCT care să obiectiveze cele mai bune strategii pentru tratamentul aritmiilor ventriculare
ii. RCT pentru stabilirea rolului procedurilor de revascularizare coronariană la diferite subseturi de pacienți
iii. RCT pentru stabilirea impactului asupra evoluției și/sau calității vieții pacienților a tratamentului percutanat al bolii mitrale sau tricuspidiene la pacienții cu IC

9. Comorbidități nonCV

i. RCT care să investigheze cașexia și/sau sarcopenia și/sau fragilitatea și să arate impactul tratamentului asupra calității vieții și/sau evoluției
ii. RCT despre terapiile medicale sau dispozitivele la pacienții cu BRC severă și IC
iii. RCT care să arate efectele asupra evoluției a tratamentului tulburărilor electrolitice
iv. RCT privitor la efectele asupra evoluției a tratamentului apneei de somn de tip central
v. Studii prospective asupra impactului asupra evoluției și/sau calității vieții a diagnosticului precoce, prevenției și tratamentului mai bun al cardiotoxicității terapiilor din cancer
vi. Tratamentul mai bun al infecțiilor și prevenirea injuriei cardiace din infecții

10. Condiții speciale

i. TCR privitoare la tratamentul cardiomiopatiei peripartum
ii. Fenotipare mai bună a CMP prin testare genetică, biomarkeri și modalități imagistice, și ajustarea terapiei
iii. RCT referitoare la tratamentul diferitelor tipuri de miocardită, inclusiv terapiile imunosupresoare
iv. RCT cu tratamente noi ale diferitelor forme de amiloid cardiac
v. O mai bună definiție și tratament pentru miopatia AS

17. Mesajele ghidului „Ce să fac” și „ce să nu fac” în IC

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Recomandări pentru diagnosticul IC cronice		
BNP/NT-proBNP.[c]	I	B
ECG 12 derivații.	I	C
Ecocardiografie transtoracică.	I	C
Radiografie toracică (Rx torace).	I	C
Teste sanguine de rutină pentru comorbidități (inclusiv hemograma completă, uree și electroliți, funcție tiroidiană, glicemie a jeun și Hb A1c, lipide, deficit fier (TSAT și feritina)).	I	C
RMC este recomandată pentru evaluarea structurii și funcției miocardice la cei cu ferestre ecocardiografice slabe.	I	C
RMC este recomandată pentru caracterizarea țesutului miocardic în cazul suspectării unor boli infiltrative, boală Fabry, boală inflamatorie (miocardită), non-compactare a VS, amiloidoză, sarcoidoză, supraîncărcare cu fier/hemocromatoză.	I	C
Angiografia coronariană invazivă este recomandată pacienților cu angină în pofida terapiei farmacologice sau cu aritmii ventriculare simptomatice.	I	B
Testarea de efort cardiopulmonară este recomandată ca parte a evaluării pentru transplant cardiac și/sau SCM.	I	C
Cateterismul cordului drept este recomandat pacienților cu IC severă ce sunt evaluați pentru transplant cardiac sau SCM.	I	C
Recomandări pentru tratamentul ICFER		
IECA sunt recomandați pentru pacienții cu IC-FER pentru a reduce riscul de spitalizare pentru IC și deces.	I	A

Betablocantele sunt recomandate pentru pacienții cu IC-FER stabilă pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și deces.	I	A
ARM este recomandat pentru pacienții cu IC-FER pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și deces.	I	A
Dapagliflozina sau empagliflozina sunt recomandate pentru pacienții cu IC-FER pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și deces.	I	A
Sacubitril/valsartanul este recomandat ca înlocuitor pentru IECA la pacienții cu IC-FER pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și deces.	I	B
Diureticele sunt recomandate la pacienții cu IC-FER cu semne și/sau simptome de congestie pentru ameliorarea simptomelor IC, îmbunătățirea capacității de efort și reducerea spitalizărilor pentru IC.	I	C
Un BRAc este recomandat pentru e reduce riscul de spitalizare pentru IC și deces de cauză cardiovasculară la pacienți simptomatici incapabili să tolereze un IECA sau ARNI (pacienții ar trebui să primească și un betablocant și un ARM).	I	B
Asocierea unui BRA (sau inhibitor de renină) la combinația dintre un IECA și a unui ARM nu este recomandată la pacienții cu IC datorită riscului crescut de disfuncție renală și hiperkalemie.	III	C
Un ICD este recomandat pentru a reduce riscul de moarte subită și de deces de orice cauză la pacienții ce au avut o aritmie ventriculară cu instabilitate hemodinamică și care au speranță de viață >1 an cu status funcțional bun, în absența unor cauze reversibile sau dacă aritmia a apărut sub 48 h după un IM.	I	A
Un ICD este recomandat pentru a reduce riscul de moarte subită și mortalitate de orice cauză la pacienții cu IC simptomatică (clasa NYHA II-III) de etiologie ischemică (cu excepția unui IM în ultimele 40 de zile – vezi mai jos), și o FEVS ≤35% în pofida a ≥3 luni de TMO, cu condiția unei speranțe de viață substanțial mai mare de 1 an cu status funcțional bun.	I	A
Implantarea ICD nu este recomandată în primele 40 de zile după un IM deoarece în această perioadă nu îmbunătățește prognosticul.	III	A
Implantarea ICD nu este recomandată pacienților în clasa NYHA IV cu simptome severe refractare la terapia farmacologică decât dacă sunt candidați la RCT, la un VAD sau pentru transplant cardiac.	III	C
CRT este recomandată pentru pacienții simptomatici cu IC în ritm sinusal cu durata QRS ≥150 ms și morfologie BRS a QRS și cu FEVS ≤35% în pofida TMO cu scopul de a ameliora simptomele și a reduce morbiditatea și mortalitatea.	I	A
CRT mai degrabă decât pacingul VD este recomandată pentru pacienții cu IC-FER indiferent de clasa NYHA sau durata QRS ce au o indicație de pacing ventricular pentru bloc AV de grad înalt cu scopul de a reduce morbiditatea. Aceasta include și pacienții cu FA.	I	A
CRT nu este recomandată pentru pacienții cu durata QRS <130 ms ce nu au o indicație de pacing ca urmare a unui bloc AV de grad înalt.	III	A
Recomandări pentru tratamentul IC-FEUR și ICFEP		
Diureticele sunt recomandate la pacienții cu congestie și IC-FEUR pentru ameliorarea simptomelor și semnelor.	I	C
Screeningul și tratamentul factorilor etiologici, comorbidităților cv și non-cv este recomandat la pacienții cu IC-FEP (vezi secțiunile relevante ale acestui document).	I	C
Diureticele sunt recomandate la pacienții cu congestie și IC-FEP pentru ameliorarea simptomelor și semnelor.	I	C
Recomandări pentru prevenirea IC cronice		
Tratamentul hipertensiunii este recomandat pentru a preveni sau întârzia debutul IC, și pentru a preveni spitalizările pentru IC.	I	A
Tratamentul cu statine este recomandat la pacienții cu risc CV crescut sau cu boală CV pnetru a preveni sau întârzia debutul IC, și pentru a preveni spitalizările pentru IC.	I	A
Inhibitorii SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina, sotagliflozina) sunt recomandați la pacienții cu diabet zaharat cu risc CV crescut sau cu boală CV pentru a preveni spitalizările pentru IC.	I	A
Consilierea împotriva sedentarismului, obezității, fumatului și abuzului de alcool este recomandată pentru a preveni sau întârzia debutul IC.	I	C
Alte recomandări pentru managementul IC cronice		
Se recomandă ca pacienții cu IC să fie înrolați într-un program de management multidisciplinar pentru a reduce riscul de spitalizare pentru IC și mortalitatea.	I	A
Strategiile de auto-management sunt recomandate pentru a reduce de spitalizarea pentru IC și mortalitatea.	I	A
Programele la domiciliu și/sau clinică ameliorează evoluția și sunt recomandate pentru a reduce riscul de spitalizare pentru IC și mortalitatea.	I	A
Exercițiul fizic este recomandat pentru toți pacienții ce sunt capabili să-l efectueze cu scopul de a ameliora capacitatea de efort și calitatea vieții și pentru a reduce spitalizarea pentru IC.[d]	I	A
Recomandări pentru pacienții cu IC avansată		
Pacienții luați în considerare pentru SCM pe termen lung trebuie sa aibă o complianță bună, capacitatea adecvată pentru manipularea dispozitivului și suport psihosocial.	I	C

Transplantul cardiac este recomandat pentru pacienții cu IC avansată, refractară la terapia medicală/cu dispozitive și care nu au contraindicații absolute pentru transplant.	I	C
Recomandări pentru tratamentul pacienților cu IC acută		
Oxigenul este recomandat la pacienții cu SpO_2 <90% sau PaO_2 <60 mmHg pentru corectarea hipoxemiei.	I	C
Intubarea este recomandată pentru insuficiența respiratorie progresivă ce persistă în pofida administrării oxigenului sau a ventilației noninvazive.	I	C
Diureticele de ansă administrate intravenos sunt recomandate tuturor pacienților cu ICA internați cu semne/simptome de supraîncărcare lichidiană pentru ameliorarea simptomelor.	I	C
Profilaxia tromboembolismului (de ex, cu HGMM) este recomandată la pacienții ce nu sunt deja anticoagulați și care nu au contraindicații pentru anticoagulare, pentru a reduce riscul de tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară.	I	A
Agenții inotropi nu sunt recomandați de rutină, datorită problemelor legate de siguranță, ci doar dacă pacientul prezintă hipotensiune simptomatică și dovezi de hipoperfuzie.	III	C
Utilizarea de rutină a opiaceelor nu este recomandată, ce excepția pacienților selectați cu durere sau anxietate severă/necorectabilă.	III	C
IABP nu este recomandată de rutină în șocul cardiogen postIM.	III	B
Recomandări pentru managementul pacienților după spitalizare pentru IC		
Se recomandă ca pacienții spitalizați pentru IC să fie evaluați cu atenție pentru excluderea semnelor persistente de congestie înainte de externare și pentru optimizarea tratamentului oral.	I	C
Se recomandă ca medicația orală bazată pe dovezi să fie administrată înainte de externare.	I	C
O vizită precoce de control este recomandată a fi programată la 1-2 săptămâni după externare pentru a evalua semnele de congestie, toleranța medicamentelor și pentru inițierea și/sau uptitrarea terapiei bazate pe dovezi.	I	C
Recomandări pentru tratamentul pacienților cu IC și FA		
Tratamentul pe termen lung cu un anticoagulant oral este recomandat la toți pacienții cu FA, IC și scor CHA_2DS_2-VASc >2 la bărbați sau >3 la femei.	I	A
DOAC sunt recomandate ca fiind preferabile față de AVK la pacienții cu IC, cu excepția celor care prezintă stenoză mitrală moderată sau severă sau proteze valvulare mecanice.	I	A
Cardioversia electrică de urgență este recomandată în situația agravării acute a IC la pacienții ce se prezintă cu alură ventriculară rapidă sau instabilitate hemodinamică.	I	C
Tratamentul cu antiaritmicele flecinidă, encainidă, disopiramidă, dronedaronă și D-sotalol nu este recomandat datorită problemelor legate de siguranță.	III	A
Diltiazemul sau verapamilul nu sunt recomandate la pacienții cu IC-FER, deoarece cresc riscul de agravare a IC și spitalizare pentru IC.	III	C
Recomandări pentru tratamentul pacienților cu IC și stenoză aortică		
Intervențiile pe valva aortică, TAVI sau SAVR, sunt recomandate la pacienții cu IC și stenoză aortică cu gradient crescut pentru reducerea mortalității și ameliorarea simptomelor.	I	B
Se recomandă ca alegerea între TAVI și SAVR să fie făcută de către Heart Team, în funcție de preferințele individuale ale pacientului și caracteristici ce includ vârsta, riscul chirurgical, aspectele clinice, anatomice și procedurale, cântărind riscurile și beneficiile fiecărei abordări.	I	C
Recomandări pentru tratamentul pacienților cu IC și diabet zaharat		
Inhibitorii SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina, sotagliflozina) sunt recomandați la pacienții cu DZ tip 2 cu risc de evenimente CV pentru a reduce spitalizările pentru IC, evenimentele CV majore, difuncția renală terminală, si decesul de cauză CV.	I	A
Inhibitorii SGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina, sotagliflozina) sunt recomandați la pacienții DZ tip 2 și IC-FER pentru a reduce spitalizările pentru IC și decesul CV.	I	A
Tiazolidindionele (glitazonele) nu sunt recomandate pacienților cu IC, deoarece cresc riscul de agravare a IC și de spitalizare pentru IC.	III	A
Inhibitorul DPP-4 saxagliptina nu este recomandat pacienților cu IC.	III	B
Recomandări pentru tratamentul pacienților cu IC și deficit de fier		
Se recomandă ca toți pacienții cu IC să fie investigați periodic pentru anemie și deficit de fier cu hemograma completă, feritina serică și saturația transferinei	I	C
Tratamentul anemiei în IC cu agenți de stimulare a eritropoezei nu este recomandat în absența altor indicații pentru această terapie.	III	B
Recomandări pentru tratamentul pacienților cu IC și apnee de somn		
Servoventilația adaptivă nu este recomandată pacienților cu IC-FER și CSA predominantă datorită creșterii mortalității de cauză CV și de orice cauză.	III	A

Recomandări pentru tratamentul pacienților cu IC și artroză		
AINS și inhibitorii COX2 nu sunt recomandate la pacienții cu IC, deoarece cresc riscul de agravare a IC și de spitalizare pentru IC.	III	B
Recomandări pentru tratamentul pacienților cu IC și cancer		
Se recomandă ca pacienții cu cancer și risc crescut de cardiotoxicitate, definit prin istoric de factori de risc sau boală CV, antecedente de cardiotoxicitate sau expunere la agenți cardiotoxici, să fie evaluați CV înainte de terapia anticanceroasă, preferabil de către un cardiolog cu experiență/interes în cardiooncologie	I	C
Recomandări pentru tratamentul pacienților cu IC și amiloidoză		
Tafamidis este recomandat la pacienții cu hTTR-CA dovedită prin testare genetică și clasa NYHA I sau II pentru a reduce simptomele, spitalizarea de cauză CV și mortalitatea.	I	B
Tafamidis este recomandat la pacienții cu wt-TTR CA și clasa NYHA I sau II pentru a reduce simptomele, spitalizarea de cauză CV și mortalitatea.	I	B

IECA = inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; FA = fibrilație atrială; ICA = insuficiență cardiacă acută; BRA = blocant al receptorilor de angiotensină; ARNI = inhibitor a receptorilor angiotensinei și neprilizinei; AV = atrioventricular; BNP = peptid natriuretic tip B; CHA_2DS_2-VASc = Insuficiență cardiacă congestivă sau disfuncție VS, Hipertensiune, Vârsta ≥75 (dublu), Diabet, AVC (dublu) - boală Vasculară, Vârsta 65-74, Sex (femei); CMP = cardiomiopatie; RMC= rezonanță magnetică cardiacă; CRT = terapie de resincronizare cardiacă; CSA = apnee centrală de somn; CV = cardiovascular; DOAC= anticoagulante orale directe; DPP-4 = dipeptidil peptidaza-4; ECG = electrocardiogramă; CVE =cardioversie electrică; HbA1c = hemoglobina glicozilată; IC = insuficiență cardiacă; IC-FEUR = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție ușor redusă; IC-FEP = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată; IC-FER = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă; hTTR = transtiretină ereditară; IABP = balon de contrapulsație intraaortică; ICD = cardioverter-defibrilator implantabil;
BRS = bloc de ramură stângă; HGMM= heparine cu greutate moleculară mică; VS = ventricul/ventricular stâng; FEVS = fracție de ejecție a ventriculului stâng; SCM = suport circulator mecanic; IM = infarct miocardic; ARM = antagonist receptor mineralocortocoid; AINS = antiinflamator nesteroidian ; NT-proBNP = peptid natriuretic N-terminal pro-B; NYHA = New York Heart Association; TMO = terapie medicală optimă; PaO_2 = presiune parțială oxigen; QOL= calitatea vieții; QRS = undele Q, R și S (pe ECG); VD = ventricul drept; SAVR = înlocuire chirurgicală a valvei aortice; SGLT2 = cotransportor sodiu-glucoză 2; SpO_2 = saturație oxigen transcutanată; RS= ritm sinusal; DZT2 = diabet zaharat tip 2; TAVI = implantare transcateter a valvei aortice; TSAT = saturația transferinei; VAD = dispozitiv asistență ventriculară; AVK = antagonist al vitaminei K; wtTTR-CA = amiloidiză cardiacă transtiretin wild-type.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivel de evidență.
[c]Referințele sunt listate în *secțiunea 4.2* pentru acest subiect.
[d]Pentru cei capabili să adere la programul de exercițiu fizic.

18. Indicatori de calitate

Indicatorii de calitate sunt instrumente ce pot fi folosite pentru a evalua calitatea îngrijirii, inclusiv cea a proceselor de îngrijire și a rezultatelor evoluției clinice.[995] Ei pot de asemenea să servească drept mecanism de creștere a aderenței la recomandările ghidurilor, prin asigurarea calității și oferirea de repere celor care asigură îngrijirea sănătății.[996] Astfel, rolul indicatorilor de calitate în determinarea ameliorării calității este tot mai mult recunoscut și atrage interesul autorităților sanitare, organizațiilor profesionale, plătitorilor, și publicului.[997]

ESC recunoaște necesitatea măsurării și raportării calității și rezultatelor îngrijirii CV. Metodologia prin care indicatorii de calitate ai SEC sunt elaborați a fost publicată[997] și, în prezent, au fost produși o serie de indicatori de calitate pentru o tranșă inițială de afecțiuni CV.[998,999] Pentru a facilita inițiativele de îmbunătățire a calității, indicatorii de calitate specifici pentru boală sunt incluși în ghidurile de practică clinică ale ESC.[7,1000] Mai mult, aceștia au fost integrați în registrele ESC, cum ar fi Programul de Cercetare EURObservațional (EORP) și proiectul Registrelor Europene Unificate De Evaluare a Îngrijirii Cardiace și a Studiilor Randomizate (EuroHeart).[1001]

Pentru pacienții cu IC, indicatorii de calitate pot ajuta furnizorii de servicii medicale să operaționalizeze recomandările ghidurilor și să poată face diferența între oportunitățile pierdute și îngrijirea adecvată. Mai mult, indicatorii de calitate permit includerea și a experienței pacientului. Astfel, în paralel cu redactarea acestui ghid, au fost realizați o serie de indicatori de calitate pentru îngrijire și evoluție pentru pacienții cu IC. Acești indicatori de calitate, alături de specificațiile și procesul lor de elaborare sunt publicate separat cu un scurt rezumat în Tabelul 37.

19. Date suplimentare

Date suplimentare cu figuri, tabele și text care completează textul integral sunt disponibile pe site-ul European Heart Journal și pe site-ul ESC la www.escardio.org/guidelines.

20. Informații despre autori

Afilierea autorului/membrilor Grupului de Lucru: Marianna Adamo, Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences and Public, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italy; **Andreas Baumbach,** Barts Heart Centre, Queen Mary University of London, London, United Kingdom; **Michael Böhm,** Klinik für Innere Medizin III, Saarland University, Homburg/Saar, Saarland, Germany; **Haran Burri,** Cardiology, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland; **Jelena Celutkiené,** Clinic of Cardiac and Vascular Diseases, Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania; **Ovidiu Chioncel,** Emer-

Tabelul 37. Principalii indicatori de calitate ai Societății Europene de Cardiologie pentru evaluarea îngrijirii și evoluției pacienților cu insuficiență cardiacă (*lista completă este publicată într-un articol separat*)

Domeniul 1. Indicatori de calitate structurali[a]
Principal (1): Centrul ar trebui sa aibă o echipă multidisciplinară pentru managementul pacienților cu IC
Numărător: Disponibilitatea unei echipe multidisciplinare dedicate pentru a îngriji pacienții cu IC.
Domeniul 2. Evaluarea pacientului[b]
Principal (1): Proporția pacienților cu IC la care s-a documentat tipul clinic al IC (IC-FER, IC-FEUR, IC-FEP)
Numărător: Numărul de pacienți cu IC la care s-a documentat tipul clinic al IC (IC-FER, IC-FEUR, IC-FEP). **Numitor:** Numărul pacienților cu IC.
Principal (2): Proporția pacienților cu IC la care s-a documentat rezultatul ECG
Numărător: Numărul pacienților cu IC la care s-a documentat rezultatul ECG. **Numitor:** Numărul pacienților cu IC.
Principal (3): Proporția pacienților cu IC la care au fost determinate peptidele natriuretice
Numărător: Numărul pacienților cu IC la care au fost documentate nivelele peptidelor natriuretice. **Numitor:** Numărul pacienților cu IC.
Domeniul 3: Tratamentul inițial
Principal (1): Proporția pacienților cu IC-FER ce au primit betablocant bisoprolol, carvedilol, metoprolol succinat sau nebivolol în absența contraindicațiilor
Numărător: Proporția pacienților cu IC-FER ce au primit betablocant bisoprolol, carvedilol, metoprolol succinat sau nebivolol. **Numitor:** Numărul pacienților cu IC-FER fără contraindicații pentru betablocant bisoprolol, carvedilol, metoprolol succinat sau nebivolol.
Principal (2): Proporția pacienților cu IC-FER ce au primit IECA, BRA sau ARNI în absența contraindicațiilor
Numărător: Proporția pacienților cu IC-FER ce au primit IECA, BRA sau ARNI. **Numitor:** Proporția pacienților cu IC-FER fără contraindicații pentru IECA, BRA sau ARNI.
Principal (3): Proporția pacienților cu IC-FER ce au primit diuretice dacă au dovezi de retenție lichidiană
Numărător: Proporția pacienților cu IC-FER cu dovezi de retenție lichidiană ce au primit diuretice. **Numitor:** Proporția pacienților cu IC-FER cu dovezi de retenție lichidiană fără contraindicații la diuretice.
Principal (4): Proporția pacienților cu IC-FER ce au primit ARM în absența contraindicațiilor
Numărător: Proporția pacienților cu IC-FER ce au primit ARM. **Numitor:** Proporția pacienților cu IC-FER fără contraindicații pentru ARM.
Principal (5): Proporția pacienților cu IC-FER ce au primit inhibitor SGLT2 în absența contraindicațiilor
Numărător: Proporția pacienților cu IC-FER ce au primit inhibitor SGLT2. **Numitor:** Proporția pacienților cu ICFER fără contraindicații pentru inhibitor SGLT2.

ACE = enzima de conversie a angiotensinei; BRA = blocant al receptorilor angiotensinei; ARNI = inhibitor a receptorilor angiotensinei și neprilizinei; IC = insuficiența cardiacă; IC-FEUR = insuficiența cardiacă cu fracția de ejecție ușor redusă; IC=FEP = insuficiența cardiacă cu fractiune de ejecție păstrată; IC-FER = insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă; ICD = cardioverter-defibrilator implantabil; BCI = boală cardiacă ischemică; BRS = bloc de ramură stângă; FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; ARM = antagonist al receptorilor mineralo-corticoizi; NP = peptid natriuretic; NYHA = New York Heart Association; OMT = terapie medicală optimă; QI = indicator de calitate; SGLT2 = co-transportator sodiu-glucoză 2.
[a]IQ-urile structurale sunt măsurători binare (Da/Nu) și, prin urmare, au doar definiții ale numărătorului. [b]Testele de sânge includ ureea, creatinina, electroliții, hemoleucograma, glucoza, hemoglobina glicată, hormonul de stimulare a tiroidei, teste ale funcției hepatice, lipidele și profilul fierului.

gency Institute for Cardiovascular Diseases 'Prof. Dr.C.C.Iliescu', University of Medicine Carol Davila, Bucuresti, Romania; **John G.F. Cleland,** Robertson Centre for Biostatistics and Clinical Trials, Institute of Health & Wellbeing, Glasgow, Lanarkshire, United Kingdom; **Andrew J.S. Coats,** University of Warwick, Coventry, United Kingdom; **Maria G. Crespo-Leiro,** Cardiology, Complexo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), CIBERCV, Universidade da Coruña (UDC), Instituto de Investigacion Biomedica de A Coruña (INIBIC), La Coruña, Spain; **Dimitrios Farmakis,** University of Cyprus Medical School, Nicosia, Cyprus; **Roy S. Gardner,** Scottish National Advanced Heart Failure Service, Golden Jubilee National Hospital, Clyderbank, Glasgow, Scotland, United Kingdom; **Martine Gilard,** Cardiology, Brest University, Brest, France; **Stephane Heymans,** Department of Cardiology, Maastricht University, CARIM School for Cardiovascular Diseases, Maastricht, Netherlands; **Arno W. Hoes,** University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands; **Tiny Jaarsma,** Department of Health, Medicine and Caring Science, Linköping University, Linköping, Sweden; **Ewa A. Jankowska,** Department of Heart Diseases, Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland; **Mitja Lainscak,** Division of Cardiology, General Hospital Murska Sobota, Murska Sobota, Slovenia; **Carolyn S.P. Lam,** National Heart Centre Singapore and Duke-National University of Singapore, Singapore; **Alexander R. Lyon,** Department of Cardiology, Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom; **John J.V. McMurray,** British Heart Foundation Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow, Glasgow, Scotland, United Kingdom; **Alexandre Mebazaa,** Anesthesiology and Critical Care, Université de Paris - Hôpital Lariboisière, Paris, France; **Richard Mindham,** United Kingdom, ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, France; **Claudio Muneretto,** Cardiothoracic Surgery, Asst Spedali Civili University of Brescia, Brescia, Italy; **Massimo Francesco Piepoli,** Cardiology, Guglielmo da Saliceto Hospital, AUSL Piacenza, Piacenza, Italy; **Susanna Price,** Cardiology & Adult Intensive Care Unit, Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom; **Giuseppe M.C. Rosano,** IRCCS San Raffaele, Roma, Italy; **Frank Ruschitzka,** Department of Cardiology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; **Anne Kathrine Skibelund,** Denmark, ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, France.

21. Apendix

Grupul de documente științifice al ESC
Include pe cei care au efectuat revizia documentelor și Societățile Naționale de Cardiologie din cadrul ESC.

Revizia documentelor: Rudolf A. de Boer (Coordonator CPG Review) (Olanda), P. Christian Schulze (Coordonator CPG Review) (Germania), Magdy Abdelhamid (Egipt), Victor Aboyans (Franța), Stamatis Adamopoulos (Grecia), Stefan D. Anker (Germania), Elena Arbelo (Spania), Riccardo Asteggiano (Italia), Johann Bauersachs (Germania), Antoni Bayes-Genis (Spania), Michael A. Borger (Germania), Werner Budts (Belgia), Maja Cikes (Croația), Kevin Damman (Olanda), Victoria Delgado (Olanda), Paul Dendale (Belgia), Polychronis Dilaveris (Grecia), Heinz Drexel (Austria), Justin Ezekowitz (Canada), Volkmar Falk (Germania), Laurent Fauchier (Franța), Gerasimos Filippatos (Grecia), Alan Fraser (Marea Britanie), Norbert Frey (Germania), Chris P. Gale (Marea Britanie), Finn Gustafsson (Danemarca), Julie Harris (Marea Britanie), Bernard Iung (Franța), Stefan Janssens (Belgia), Mariell Jessup (SUA), Aleksandra Konradi (Rusia), Dipak Kotecha (Marea Britanie), Ekatirini Lambrinou (Cipru), Patrizio Lancellotti (Belgia), Ulf Landmesser (Germania), Christophe Leclercq (Franța), Basil S. Lewis (Israel), Francisco Leyva (Marea Britanie), Ale Linhart (Republica Cehă), Maja-Lisa Løchen (Norvegia), Lars H. Lund (Suedia), Donna Mancini (SUA), Josep Masip (Spania), Davor Milicic (Croația), Christian Mueller (Elveția), Holger Nef (Germania), Jens-Cosedis Nielsen (Danemarca), Lis Neubeck (Marea Britanie), Michel Noutsias (Germania), Steffen E. Petersen (Marea Britanie), Anna Sonia Petronio (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Eva Prescott (Danemarca), Amina Rakisheva (Kazakstan), Dimitrios Richter (Grecia), Evgeny Schlyakhto (Rusia), Petar Seferovic (Serbia), Michele Senni (Italia), Marta Sitges (Spania), Miguel Sousa-Uva (Portugalia), Carlo Gabriele Tocchetti (Italia), Rhian Touyz (Marea Britanie), Carsten Tschoepe (Germania), Johannes Waltenberger (Germania).

Societățile Naționale de Cardiologie din ESC implicate activ în procesul de revizuire a Ghidurilor ESC 2021 pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice:

Algeria: Algerian Society of Cardiology, Messaad Krim; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Hamlet Hayrapetyan; **Austria:** Austrian Society

of Cardiology, Deddo Moertl; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Isakh Mustafayev; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Alena Kurlianskaya; **Belgia:** Belgian Society of Cardiology, Michel Depauw; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Zumreta Kusljugić; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Plamen Gatzov; **Croația:** Croatian Cardiac Society, Davor Milicic; **Cipru:** Cyprus Society of Cardiology, Petros Agathangelou; **Republica Cehă:** Czech Society of Cardiology, Vojtěch Melenovsky; **Danemarca:** Danish Society of Cardiology, Brian Bridal Løgstrup; **Egipt:** Egyptian Society of Cardiology, Ahmed Magdy Mostafa; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Tiina Uuetoa; **Finlanda:** Finnish Cardiac Society, Johan Lassus; **Franța:** French Society of Cardiology, Damien Logeart; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Zviad Kipiani; **Germania:** German Cardiac Society, Johann Bauersachs; **Grecia:** Hellenic Society of Cardiology, Christina Chrysohoou; **Ungaria:** Hungarian Society of Cardiology, Robert Sepp; **Islanda:** Icelandic Society of Cardiology, Inga Jóoa Ingimarsdóttir; **Irelanda:** Irish Cardiac Society, Jim O'Neill; **Israel:** Israel Heart Society, Israel Gotsman; **Italia:** Italian Federation of Cardiology, Massimo Iacoviello; **Kazakstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Amina Rakisheva; **Kosovo (Republica):** Kosovo Society of Cardiology, Gani Bajraktari; **Kîrghistan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Olga Lunegova, **Lituania:** Latvian Society of Cardiology, Ginta Kamzola; **Liban:** Lebanese Society of Cardiology, Tony Abdel Massih; **Libia:** Libyan Cardiac Society, Hisham Benlamin; **Lituania:** Lithuanian Society of Cardiology, Diana Žaliaduonyté; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Stephanie Noppe; Malta: Maltese Cardiac Society, Alice Moore; **Moldova (Republica):** Moldavian Society of Cardiology, Eleonora Vataman; **Muntenegru:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Moroc:** Moroccan Society of Cardiology, Ahmed Bennis; **Olanda:** Netherlands Society of Cardiology, Olivier C. Manintveld; **Macedonia de Nord:** North Macedonian Society of Cardiology, Elizabeta Srbinovska Kostovska; **Norvegia:** Norwegian Society of Cardiology, Geeta Gulati; **Polonia:** Polish Cardiac Society, Ewa Straburzyńska-Migaj; **Portugalia:** Portuguese Society of Cardiology, José Silva-Cardoso; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Roxana Cristina Rimbaș; **Federația Rusă:** Russian Society of Cardiology, Yury Lopatin; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marina Foscoli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Sinisa Stojkovic; **Slovacia:** Slovak Society of Cardiology, Eva Goncalvesova; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Spania:** Spanish Society of Cardiology, Javier Segovia; **Suedia:** Swedish Society of Cardiology, Krister Lindmark; **Elveția:** Swiss Society of Cardiology, Micha T. Maeder; **Republica Arabă Siria:** Syrian Cardiovascular Association, Walid Bsata; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Leila Abid; **Turcia:** Turkish Society of Cardiology, Hakan Altay; **Ucraina:** Ukrainian Association of Cardiology, Leonid Voronkov; **Regatul Unit al Marii Britanii și al Irlandei de Nord**: British Cardiovascular Society, Ceri Davies, **Uzbekistan:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Timur Abdullaev.

Comitetul pentru Ghiduri Clinice Practice al ESC (CPG): Colin N. Baigent (Președinte) (Marea Britanie), Magdy Abdelhamid (Egipt), Victor Aboyans (Franța), Sotiris Antoniou (Marea Britanie), Elena Arbelo (Spania), Riccardo Asteggiano (Italia), Andreas Baumbach (Marea Britanie), Michael A. Borger (Germania), Jelena Celutkiené (Lituania), Maja Cikes (Croația), Jean-Philippe Collet (Franța), Volkmar Falk (Germania), Laurent Fauchier (Franța), Chris P. Gale (Marea Britanie), Sigrun Halvorsen (Norvegia), Bernard Iung (Franța), Tiny Jaarsma (Suedia), Aleksandra Konradi (Rusia), Konstantinos C. Koskinas (Elveția), Dipak Kotecha (Marea Britanie), Ulf Landmesser (Germania), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (Republica Cehă), Maja-Lisa Løchen (Norvegia), Jens-Cosedis Nielsen (Danemarca), Steffen E. Petersen (Marea Britanie), Eva Prescott (Danemarca), Lis Neubeck (Marea Britanie), Amina Rakisheva (Kazakstan), Marta Sitges (Spania), Rhian M. Touyz (Marea Britanie).

22. Bibliografie

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016;37:2129-2200.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S, ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (consti-

tuted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016;37:2315-2381.

3. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2018;39:119-177.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39:3021-3104.
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020;41:407-477.
6. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Juni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Ostgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferovic PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020;41:255-323.
7. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2021;42:373-498.
8. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Pfeffer MA, McMurray JJV, Solomon SD. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. Eur J Heart Fail 2018;20:1230-1239.
9. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, O'Meara E, Shah SJ, McKinlay S, Fleg JL, Sopko G, Pitt B, Pfeffer MA, TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J 2016;37:455-462.
10. Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, Jhund PS, Lees KR, McMurray JJV, VICCTA Heart Failure Collaborators. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. Eur J Heart Fail 2018;20:1139-1145.
11. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J 2006;27:2338-2345.
12. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, Manzano L, McMurray JJV, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, von Lueder TG, Bohm M, Andersson B, Kjekshus J, Packer M, Rigby AS, Rosano G, Wedel H, Hjalmarson A, Wikstrand J, Kotecha D, Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. Eur Heart J 2018;39:26-35.
13. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Dungen HD, Goncalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP, PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2019;381:1609-1620.
14. Lam CSP, Voors AA, Piotr P, McMurray JJV, Solomon SD. Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction. Eur Heart J 2020;41:2353-2355.
15. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, Anker SD, Atherton J, Bohm M, Butler J, Drazner MH, Michael Felker G, Filippatos G, Fiuzat M, Fonarow GC, Gomez-Mesa JE, Heidenreich P, Imamura T, Jankowska EA, Januzzi J, Khazanie P, Kinugawa K, Lam CSP, Matsue Y, Metra M, Ohtani T, Francesco Piepoli M, Ponikowski P, Rosano GMC, Sakata Y, Seferovic P, Starling RC, Teerlink JR, Vardeny O, Yamamoto K, Yancy C, Zhang J, Zieroth S. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. Eur J Heart Fail 2021;23:352-380.
16. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, Donal E, Sade LE, Ernande L, Garbi M, Grapsa J, Hagendorff A, Kamp O, Magne J, Santoro C, Stefanidis A, Lancellotti P, Popescu B, Habib G, EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017;18:1301-1310.
17. Arrigo M, Huber LC, Winnik S, Mikulicic F, Guidetti F, Frank M, Flammer AJ, Ruschitzka F. Right ventricular failure: pathophysiology, diagnosis and treatment. Card Fail Rev 2019;5:140-146.
18. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Guazzi M, Harjola VP, Heymans S, Hill L, Lainscak M, Lam CSP, Lund LH, Lyon AR, Mebazaa A, Mueller C, Paulus WJ, Pieske B, Piepoli MF, Ruschitzka F, Rutten FH, Seferovic PM, Solomon SD, Shah SJ, Triposkiadis F, Wachter R, Tschope C, de Boer RA. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2018;20:16-37.
19. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, Felker GM, Pina IL, O'Connor CM, Lindenfeld J, Januzzi JL, Cohen LS, Ahmad T. Clinical implications of the New York Heart Association classification. J Am Heart Assoc 2019;8:e014240.
20. Solomon SD, Claggett B, Packer M, Desai A, Zile MR, Swedberg K, Rouleau J, Shi V, Lefkowitz M, McMurray JJV. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation: the PARADIGM-HF trial. JACC Heart Fail 2016;4:816-822.
21. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, Allison M, Hemingway H, Cleland JG, McMurray JJV, Rahimi K. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. Lancet 2018;391:572-580.
22. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. Curr Heart Fail Rep 2014;11:404-415.
23. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global car diovascular mortality. N Engl J Med 2015;372:1333-1341.
24. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure.

Card Fail Rev 2017;3:7-11.
25. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, van der Harst P, Rienstra M, van Gelder IC, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH, van der Meer P. Sex differences in new-onset heart failure. Clin Res Cardiol 2015;104:342-350.
26. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. Eur Heart J 2013;34:1424-1431.
27. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018;392:1789-1858.
28. Roger VL. Epidemiology of heart failure. Circ Res 2013;113:646-659.
29. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart 2007;93:1137-1146.
30. Smeets M, Vaes B, Mamouris P, Van Den Akker M, Van Pottelbergh G, Goderis G, Janssens S, Aertgeerts B, Henrard S. Burden of heart failure in Flemish general practices: a registry-based study in the Intego database. BMJ Open 2019;9:e022972.
31. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, VanWagner LB, Tsao CW, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2020;141:e139-e596.
32. van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MA, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. Eur J Heart Fail 2014;16:772-777.
33. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. Eur J Heart Fail 2016;18:242-252.
34. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, Cushman M, Delling FN, Deo R, de Ferranti SD, Ferguson JF, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jimenez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Lutsey PL, Mackey JS, Matchar DB, Matsushita K, Mussolino ME, Nasir K, O'Flaherty M, Palaniappan LP, Pandey A, Pandey DK, Reeves MJ, Ritchey MD, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sampson UKA, Satou GM, Shah SH, Spartano NL, Tirschwell DL, Tsao CW, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2018;137:e67-e492.
35. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, Oliveira A, EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. Eur J Heart Fail 2002;4:531-539.
36. Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F, Vittinghoff E, Gardin JM, Arynchyn A, Lewis CE, Williams OD, Hulley SB. Racial differences in incident heart failure among young adults. N Engl J Med 2009;360:1179-1190.
37. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JC, Stricker BH. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. Eur Heart J 2004;25:1614-1619.
38. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, Savarese G, Lam CSP, Lund LH. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. Eur J Heart Fail 2017;19:1624-1634.
39. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail 2017;19:1574-1585.
40. Shah RU, Klein L, Lloyd-Jones DM. Heart failure in women: epidemiology, biology and treatment. Womens Health (Lond) 2009;5:517-527.
41. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen SJ. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. JAMA 2004;292:344-350.
42. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, Braun OO, Savarese G, Dahlstrom U, Lund LH. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nation-wide cohort study. Circ Heart Fail 2017;10:e003875.
43. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, Butler J, Yancy CW, Fonarow GC. Precipitating clinical factors, heart failure characteriza tion, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, bor derline, and preserved ejection fraction. JACC Heart Fail 2016;4:464-472.
44. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. Arch Intern Med 2002;162:1682-1688.
45. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. JAMA Intern Med 2015;175:996-1004.
46. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, Gottdiener JS, Psaty BM, Vasan RS. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. JACC Heart Fail 2018;6:678-685.
47. Motiejunaite J, Akiyama E, Cohen-Solal A, Maggioni AP, Mueller C, Choi DJ, Kavoliuniene A, Celutkiene J, Parenica J, Lassus J, Kajimoto K, Sato N, Miro O, Peacock WF, Matsue Y, Voors AA, Lam CSP, Ezekowitz JA, Ahmed A, Fonarow GC, Gayat E, Regitz-Zagrosek V, Mebazaa A. The association of long-term outcome and biological sex in patients with acute heart failure from different geographic regions. Eur Heart J 2020;41:1357-1364.
48. Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, Jiang R, Redfield MM. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. Circ Heart Fail 2012;5:720-726.
49. Clarke CL, Grunwald GK, Allen LA, Baron AE, Peterson PN, Brand DW, Magid DJ, Masoudi FA. Natural history of left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2013;6:680-686.
50. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H, CHART-2 Investigators. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction–a report from the CHART-2 Study. Eur J Heart Fail 2017;19:1258-1269.
51. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. Eur J Heart Fail 2017;19:1597-1605.
52. Lupon J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, de Antonio M, Perera-Lluna A, Lopez Ayerbe J, Domingo M, Nunez J, Zamora E, Moliner P, Diaz-Ruata P, Santesmases J, Bayes-Genis A. Dynamic trajectories of left ventricular ejection fraction in heart failure. J Am Coll Cardiol 2018;72:591-601.

53. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Kober L, Squire IB, Swedberg K, Dobson J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN, Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. Eur Heart J 2013;34:1404-1413.
54. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. Eur Heart J 2014;35:25-32.
55. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. Circulation 2009;119:515-523.
56. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, Roger VL. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. J Am Coll Cardiol 2009;54:1695-1702.
57. Taylor CJ, Ordonez-Mena JM, Roalfe AK, Lay-Flurrie S, Jones NR, Marshall T, Hobbs FDR. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study. BMJ 2019;364:l223.
58. Lorenzoni G, Azzolina D, Lanera C, Brianti G, Gregori D, Vanuzzo D, Baldi I. Time trends in first hospitalization for heart failure in a community-based population. Int J Cardiol 2018;271:195-199.
59. Mosterd A, Reitsma JB, Grobbee DE. Angiotensin converting enzyme inhibition and hospitalisation rates for heart failure in the Netherlands, 1980 to 1999: the end of an epidemic? Heart 2002;87:75-76.
60. Chen J, Hsieh AF, Dharmarajan K, Masoudi FA, Krumholz HM. National trends in heart failure hospitalization after acute myocardial infarction for Medicare beneficiaries: 1998-2010. Circulation 2013;128:2577-2584.
61. Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, Ling S, Davies MJ, Lam CSP, Mamas MA, Khunti K, Kadam UT. 20-year trends in cause-specific heart failure outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study. Lancet Public Health 2019;4:e406-e420.
62. Al-Mohammad A, Mant J, Laramee P, Swain S, Chronic Heart Failure Guideline Development Group. Diagnosis and management of adults with chronic heart failure: summary of updated NICE guidance. BMJ 2010;341:c4130.
63. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, Mant D, McManus RJ, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Sanders S, Hobbs FD. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. Health Technol Assess 2009;13:1-207, iii.
64. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? QJM 1997;90:335-339.
65. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP, 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.
66. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, Lammers JW, Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. Circulation 2011;124:2865-2873.
67. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD, Patel PC, Mammen PP, Markham DW, Levine BD, Drazner MH. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. JACC Heart Fail 2014;2:24-31.
68. Gohar A, Rutten FH, den Ruijter H, Kelder JC, von Haehling S, Anker SD, Mockel M, Hoes AW. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide for the early detection of non-acute heart failure. Eur J Heart Fail 2019;21:1219-1227.
69. Hildebrandt P, Collinson PO. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing to assist the diagnostic evaluation of heart failure in symptomatic primary care patients. Am J Cardiol 2008;101:25-28.
70. Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr., Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. Eur J Heart Fail 2008;10:824-839.
71. Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T, Donal E, Goliasch G, Cardim N, Magne J, Laginha S, Hagendorff A, Haland TF, Aaberge L, Martinez C, Rapacciuolo A, Santoro C, Ilardi F, Postolache A, Dulgheru R, Mateescu AD, Beladan CC, Deleanu D, Marchetta S, Auffret V, Schwammenthal E, Habib G, Popescu BA. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017;18:961-968.
72. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. Eur Heart J 2003;24:1735-1743.
73. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, Mant J, NICE Guideline Development Group for Acute Heart Failure. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. BMJ 2015;350:h910.
74. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, Coats AJS, Metra M, Mebazaa A, Ruschitzka F, Lainscak M, Filippatos G, Seferovic PM, Meijers WC, Bayes-Genis A, Mueller T, Richards M, Januzzi JL Jr, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. Eur J Heart Fail 2019;21:715-731.
75. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. Int J Cardiol 2014;176:611-617.
76. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. Lancet 1997;350:1349-1353.
77. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, Hardman SM, Dargie HJ, Cowie MR. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. Eur J Heart Fail 2005;7:537-541.
78. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. J Card Fail 2011;17:729-734.
79. Verdu JM, Comin-Colet J, Domingo M, Lupon J, Gomez M, Molina L, Casacuberta JM, Munoz MA, Mena A, Bruguera-Cortada J. Rapid point-of-care NT-proBNP optimal cut-off point for heart failure diagnosis in primary care. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2012;65:613-619.
80. Taylor CJ, Roalfe AK, Iles R, Hobbs FR, investigators R, Barton P, Deeks J, McCahon D, Cowie MR, Sutton G, Davis RC, Mant J, McDonagh T, Tait L. Primary care REFerral for EchocaRdiogram (REFER) in heart failure: a diagnostic accuracy study. Br J Gen Pract 2017;67:e94-e102.
81. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL, European Association of Echocardiography. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement–Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). Eur Heart J 2009;30:278-289.
82. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, Edvardsen T, Garbi M, Ha JW, Kane GC, Kreeger J, Mer-

tens L, Pibarot P, Picano E, Ryan T, Tsutsui JM, Varga A. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2016;17:1191-1229.

83. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. Curr Heart Fail Rep 2015;12:276-283.
84. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, Mascherbauer J, Nezafat R, Salerno M, Schelbert EB, Taylor AJ, Thompson R, Ugander M, van Heeswijk RB, Friedrich MG. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2 and extracellular volume: a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). J Cardiovasc Magn Reson 2017;19:75.
85. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, Gospodinova M, Obici L, Rapezzi C, Garcia-Pavia P. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. JACC Heart Fail 2019;7:709-716.
86. Gupta DK, Wang TJ. Natriuretic peptides and cardiometabolic health. Circ J 2015;79:1647-1655.
87. Zois NE, Bartels ED, Hunter I, Kousholt BS, Olsen LH, Goetze JP. Natriuretic peptides in cardiometabolic regulation and disease. Nat Rev Cardiol 2014;11:403-412.
88. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. J Cardiol 2011;57:131-140.
89. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yii M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL, STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med 2011;364:1607-1616.
90. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2002;39:1151-1158.
91. Ling LF, Marwick TH, Flores DR, Jaber WA, Brunken RC, Cerqueira MD, Hachamovitch R. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction: inducible ischemia versus hibernating myocardium. Circ Cardiovasc Imaging 2013;6:363-372.
92. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, Drozdz J, Farsky PS, Feldman AM, Doenst T, Michler RE, Berman DS, Nicolau JC, Pellikka PA, Wrobel K, Alotti N, Asch FM, Favaloro LE, She L, Velazquez EJ, Jones RH, Panza JA, STICH Trial Investigators. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. N Engl J Med 2011;364:1617-1625.
93. Panza JA, Ellis AM, Al-Khalidi HR, Holly TA, Berman DS, Oh JK, Pohost GM, Sopko G, Chrzanowski L, Mark DB, Kukulski T, Favaloro LE, Maurer G, Farsky PS, Tan RS, Asch FM, Velazquez EJ, Rouleau JL, Lee KL, Bonow RO. Myocardial viability and long-term outcomes in ischemic cardiomyopathy. N Engl J Med 2019;381:739-748.
94. Corra U, Piepoli MF, Adamopoulos S, Agostoni P, Coats AJ, Conraads V, Lambrinou E, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid JP, Seferovic PM, Anker SD, Filippatos G, Ponikowski PP. Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 2014: the evolving prognostic role: a position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the ESC. Eur J Heart Fail 2014;16:929-941.
95. Piepoli MF, Conraads V, Corra U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, McMurray J, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid JP, Anker SD, Solal AC, Filippatos GS, Hoes AW, Gielen S, Giannuzzi P, Ponikowski PP. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur J Heart Fail 2011;13:347-357.
96. Corra U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJS, Crespo Leiro MG, de Boer RA, Hairola VP, Hill L, Lainscak M, Lund LH, Metra M, Ponikowski P, Riley J, Seferovic PM, Piepoli MF. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2018;20:3-15.
97. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007;28:3076-3093.
98. Cooper LT Jr, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis–natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. N Engl J Med 1997;336:1860-1866.
99. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, 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 JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015;16:233-270.
100. Gheorghiade M, Shah AN, Vaduganathan M, Butler J, Bonow RO, Rosano GM, Taylor S, Kupfer S, Misselwitz F, Sharma A, Fonarow GC. Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes: academics', clinicians', industry's, regulators', and payers' perspectives. Heart Fail Clin 2013;9:285-290, v-vi.
101. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, Nodari S, Lam CSP, Sato N, Shah AN, Gheorghiade M. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. J Am Coll Cardiol 2014;63:1123-1133.
102. Anker SD, Schroeder S, Atar D, Bax JJ, Ceconi C, Cowie MR, Crisp A, Dominjon F, Ford I, Ghofrani HA, Gropper S, Hindricks G, Hlatky MA, Holcomb R, Honarpour N, Jukema JW, Kim AM, Kunz M, Lefkowitz M, Le Floch C, Landmesser U, McDonagh TA, McMurray JJ, Merkely B, Packer M, Prasad K, Revkin J, Rosano GM, Somaratne R, Stough WG, Voors AA, Ruschitzka F. Traditional and new composite endpoints in heart failure clinical trials: facilitating comprehensive efficacy assessments and improving trial efficiency. Eur J Heart Fail 2016;18:482-489.
103. Gayat E, Arrigo M, Littnerova S, Sato N, Parenica J, Ishihara S, Spinar J, Muller C, Harjola VP, Lassus J, Miro O, Maggioni AP, AlHabib KF, Choi DJ, Park JJ, Zhang Y, Zhang J, Januzzi JL, Jr., Kajimoto K, Cohen-Solal A, Mebazaa A, Network G. Heart failure oral therapies at discharge are associated with better outcome in acute heart failure: a propensity-score matched study. Eur J Heart Fail 2018;20:345-354.
104. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, Ferrari R, Piepoli MF, Delgado Jimenez JF, Metra M, Fonseca C, Hradec J, Amir O, Logeart D, Dahlstrom U, Merkely B, Drozdz J, Goncalvesova E, Hassanein M, Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Tousoulis D, Kavoliuniene A, Fruhwald F, Fazlibegovic E, Temizhan A, Gatzov P, Erglis A, Laroche C, Mebazaa A, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HFLT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. Eur J Heart Fail 2016;18:613-625.
105. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371:993-1004.
106. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP,

McCague K, Rocha R, Braunwald E, PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. N Engl J Med 2019;380: 539-548.

107. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, Fonseca C, Goncalvesova E, Cavusoglu Y, Fernandez A, Chaaban S, Bohmer E, Pouleur AC, Mueller C, Tribouilloy C, Lonn E, Buraiki ALJ, Gniot J, Mozheiko M, Lelonek M, Noe` A, Schwende H, Bao W, Butylin D, Pascual-Figal D, TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. Eur J Heart Fail 2019;21:998-1007.
108. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlavek J, Böhm M, Chiang C-E, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozdz J, Dukat A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM, DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019;381:1995-2008.
109. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Bohm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F, EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med 2020;383:1413-1424.
110. The CONSENSUS Trial Study Group. Enalapril for congestive heart failure. N Engl J Med 1987;317:1349-1351.
111. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. JAMA 1995;273:1450-1456.
112. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. Circulation 1999;100:2312-2318.
113. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325:293-302.
114. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001-2007.
115. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med 1996;334:1349-1355.
116. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001;344:1651-1658.
117. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. JAMA 2000;283:1295-1302.
118. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. Circulation 2002;106:2194-2199.
119. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA, SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005;26:215-225.
120. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9-13.
121. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999;341:709-717.
122. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B, EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011;364:11-21.
123. Fowler MB. Effects of beta blockers on symptoms and functional capacity in heart failure. Am J Cardiol 1997;80:55L-58L.
124. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, Ponikowski P, Skene A, van de Ven L, Verkenne P, Lechat P, CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. Circulation 2005;112:2426-2435.
125. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. Lancet 2014;384:2235-2243.
126. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, Rouleau JL, Swedberg K, Lefkowitz M, Shi VC, Desai AS, McMurray JJV, Solomon SD. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:333-340.
127. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, Prescott MF, Shi VC, Rouleau JL, Swedberg K, Zile MR, Packer M, Desai AS, Solomon SD, McMurray JJV. Renal effects and associated outcomes during angiotensin neprilysin inhibition in heart failure. JACC Heart Fail 2018;6:489-498.
128. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Zile MR, Lefkowitz M, Shi V, Solomon SD. Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: a secondary analysis of the PARADIGM-HF Trial. JAMA Cardiol 2017;2:79-85.
129. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Desai AS, Packer M, Rouleau J, Zile MR, Swedberg K, Lefkowitz M, Shi V, McMurray JJV, Solomon SD. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. Eur J Heart Fail 2019;21:337-341.
130. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Pearson SM, Desai AS, Packer M, Rouleau J, Zile MR, Swedberg K, Lefkowitz M, Shi V, McMurray JJV, Solomon SD. Incidence, predictors, and outcomes associated with hypotensive episodes among heart failure patients receiving sacubitril/valsartan or enalapril: the PARADIGM-HF trial (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Deter-

mine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). Circ Heart Fail 2018;11:e004745.

131. Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, Desai AS, Duffy CI, Ambrosy AP, Gurmu Y, McCague K, Rocha R, Braunwald E. Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure randomly assigned to sacubitril/valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. Circulation 2019;139:2285-2288.
132. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, Nicolau JC, Merkely B, Kitakaze M, DeMets DL, Inzucchi SE, Kober L, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Solomon SD, Bengtsson O, Lindholm D, Niklasson A, Sjostrand M, Langkilde AM, McMurray JJV. Effects of dapagliflozin on symp toms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. Circulation 2020;141:90-99.
133. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, Giannetti N, Januzzi JL, Pina IL, Lam CSP, Ponikowski P, Sattar N, Verma S, Brueckmann M, Jamal W, Vedin O, Peil B, Zeller C, Zannad F, Packer M, EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. Eur Heart J 2021;42:1203-1212.
134. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet 2020;396:819-829.
135. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, Belohlavek J, Bengtsson O, de Boer RA, Bohm M, Boulton DW, Chopra VK, DeMets DL, Docherty KF, Dukat A, Greasley PJ, Howlett JG, Inzucchi SE, Katova T, Kober L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Lindholm D, Ljungman CEA, Martinez FA, O'Meara E, Sabatine MS, Sjostrand M, Solomon SD, Tereshchenko S, Verma S, Jhund PS, McMurray JJV. Dapagliflozin and diuretic use in patients with heart failure and reduced ejection fraction in DAPA-HF. Circulation 2020;142:1040-1054.
136. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle MC, Voors AA, Metra M, Lund LH, Komajda M, Testani JM, Wilcox CS, Ponikowski P, Lopes RD, Verma S, Lapuerta P, Pitt B, SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. N Engl J Med 2021;384:117-128.
137. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. Int J Cardiol 2002;82:149-158.
138. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003;362:772-776.
139. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010;376:875-885.
140. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, Ford I, SHIFT Investigators. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. J Am Coll Cardiol 2012;59:1938-1945.
141. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O'Connor CM, VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart fail ure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2020;382:1883-1893.
142. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino RJr, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN, African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med 2004;351:2049-2057.
143. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med 1986;314:1547-1552.
144. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997;336:525-533.
145. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Orso F, Rossignol P, Metra M, Filippatos G, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJ. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2019;21:137-155.
146. Rohde LE, Rover MM, Figueiredo Neto JA, Danzmann LC, Bertoldi EG, Simoes MV, Silvestre OM, Ribeiro ALP, Moura LZ, Beck-da-Silva L, Prado D, Sant'Anna RT, Bridi LH, Zimerman A, Raupp da Rosa P, Biolo A. Short-term diuretic withdrawal in stable outpatients with mild heart failure and no fluid retention receiving optimal therapy: a double-blind, multicentre, randomized trial. Eur Heart J 2019;40:3605-3612.
147. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001;345:1667-1675.
148. Bohm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, Reil JC, Swedberg K, Tavazzi L. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol 2013;102:11-22.
149. Ouyang AJ, Lv YN, Zhong HL, Wen JH, Wei XH, Peng HW, Zhou J, Liu LL. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrilla tion. Am J Cardiol 2015;115:901-906.
150. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. Eur Heart J 2015;36:1831-1838.
151. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, Steeds RP, Townend J, Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. BMJ 2015;351:h4451.
152. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP, RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2010;362:1363-1373.
153. Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. Int J Cardiol 2015;188:99-101.
154. Freeman JV, Reynolds K, Fang M, Udaltsova N, Steimle A, Pomernacki NK, Borowsky LH, Harrison TN, Singer DE, Go AS. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2015;8:49-58.
155. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE, Mahaffey KW, Hankey GJ, Berkowitz SD, Nessel CC, Fox KA, Califf RM, Piccini JP, Patel MR, ROCKET Steering Committee and Investigators. Digoxin use in patients with atrial fibrillation AF and adverse cardiovascular outcomes: retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin a K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). Lancet 2015;385:2363-2370.
156. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. JAMA 2003;289:871-878.
157. Adams KF, Jr., Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR, Schwartz TA, Gheorghiade M. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the Digitalis In-

vestigation Group trial: a retrospective analysis. J Am Coll Cardiol 2005;46:497-504.
158. Bavendiek U, Berliner D, Davila LA, Schwab J, Maier L, Philipp SA, Rieth A, Westenfeld R, Piorkowski C, Weber K, Hanselmann A, Oldhafer M, Schallhorn S, von der Leyen H, Schroder C, Veltmann C, Stork S, Bohm M, Koch A, Bauersachs J, DIGIT-HF Investigators and Committees. Rationale and design of the DIGIT-HF trial (DIGitoxin to Improve ouTcomes in patients with advanced chronic Heart Failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Heart Fail 2019;21:676-684.
159. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, Adams KF, Anand I, Arias-Mendoza A, Biering-Sorensen T, Bohm M, Bonderman D, Cleland JGF, Corbalan R, Crespo-Leiro MG, Dahlstrom U, Echeverria LE, Fang JC, Filippatos G, Fonseca C, Goncalvesova E, Goudev AR, Howlett JG, Lanfear DE, Li J, Lund M, Macdonald P, Mareev V, Momomura SI, O'Meara E, Parkhomenko A, Ponikowski P, Ramires FJA, Serpytis P, Sliwa K, Spinar J, Suter TM, Tomcsanyi J, Vandekerckhove H, Vinereanu D, Voors AA, Yilmaz MB, Zannad F, Sharpsten L, Legg JC, Varin C, Honarpour N, Abbasi SA, Malik FI, Kurtz CE, GALACTIC-HF Investigators. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. N Engl J Med 2021;384:105-116.
160. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF, Dargie HJ, Granger CB, Kjekshus J, Kuˆ¡ber L, Latini R, Maggioni AP, Packer M, Pitt B, Solomon SD, Swedberg K, Tavazzi L, Wikstrand J, Zannad F, Zile MR, McMurray JJV. Declining risk of sudden death in heart failure. N Engl J Med 2017;377:41-51.
161. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH, Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005;352:225-237.
162. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS, investigators of the AVID, CASH and CIDS studies. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. Eur Heart J 2000;21:2071-2078.
163. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A com parison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med 1997;337:1576-1583.
164. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Circulation 2000;102:748-754.
165. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002;346:877-883.
166. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbaek L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjaer H, Brandes A, Thogersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbaek R, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S, DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. N Engl J Med 2016;375:1221-1230.
167. Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, McMurray JJV, Gardner RS. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. Heart 2018;104:144-150.
168. Merchant FM, Jones P, Wehrenberg S, Lloyd MS, Saxon LA. Incidence of defib rillator shocks after elective generator exchange following uneventful first bat tery life. J Am Heart Assoc 2014;3:e001289.
169. Yap SC, Schaer BA, Bhagwandien RE, Kuhne M, Dabiri Abkenari L, Osswald S, Szili-Torok T, Sticherling C, Theuns DA. Evaluation of the need of elective implantable cardioverter-defibrillator generator replacement in primary prevention patients without prior appropriate ICD therapy. Heart 2014;100:1188-1192.
170. Kini V, Soufi MK, Deo R, Epstein AE, Bala R, Riley M, Groeneveld PW, Shalaby A, Dixit S. Appropriateness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators at the time of generator replacement: are indications still met? J Am Coll Cardiol 2014;63:2388-2394.
171. Erkapic D, Sperzel J, Stiller S, Meltendorf U, Mermi J, Wegscheider K, Hugl B, Investigators I. Long-term benefit of implantable cardioverter/defibrillator therapy after elective device replacement: results of the INcidence free SUrvival after ICD REplacement (INSURE) trial–a prospective multicentre study. Eur Heart J 2013;34:130-137.
172. Alsheikh-Ali AA, Homer M, Maddukuri PV, Kalsmith B, Estes NA, 3rd, Link MS. Time-dependence of appropriate implantable defibrillator therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. J Cardiovasc Electrophysiol 2008;19:784-789.
173. Opreanu M, Wan C, Singh V, Salehi N, Ahmad J, Szymkiewicz SJ, Thakur RK. Wearable cardioverter-defibrillator as a bridge to cardiac transplantation: a national database analysis. J Heart Lung Transplant 2015;34:1305-1309.
174. Zishiri ET, Williams S, Cronin EM, Blackstone EH, Ellis SG, Roselli EE, Smedira NG, Gillinov AM, Glad JA, Tchou PJ, Szymkiewicz SJ, Chung MK. Early risk of mortality after coronary artery revascularization in patients with left ventricular dysfunction and potential role of the wearable cardioverter defibrillator. Circ Arrhythm Electrophysiol 2013;6:117-128.
175. Kutyifa V, Moss AJ, Klein H, Biton Y, McNitt S, MacKecknie B, Zareba W, Goldenberg I. Use of the wearable cardioverter defibrillator in high-risk cardiac patients: data from the Prospective Registry of Patients Using the Wearable Cardioverter Defibrillator (WEARIT-II Registry). Circulation 2015;132:1613-1619.
176. Kutyifa V, Moss AJ, Klein HU, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I. One-year follow-up of the Prospective Registry of Patients Using the Wearable Defibrillator (WEARIT-II Registry). Pacing Clin Electrophysiol 2018;41:1307-1313.
177. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ, DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. N Engl J Med 2004;351:2481-2488.
178. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, Kornacewicz-Jach Z, Sredniawa B, Lupkovics G, Hofgartner F, Lubinski A, Rosenqvist M, Habets A, Wegscheider K, Senges J, IRIS Investigators. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. N Engl J Med 2009;361:1427-1436.
179. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. N Engl J Med 2005;353:1471-1480.
180. Steinberg BA, Al-Khatib SM, Edwards R, Han J, Bardy GH, Bigger JT, Buxton AE, Moss AJ, Lee KL, Steinman R, Dorian P, Hallstrom A, Cappato R, Kadish AH, Kudenchuk PJ, Mark DB, Inoue LY, Sanders GD. Outcomes of implantable cardioverter-defibrillator use in patients with comorbidities: results from a combined analysis of 4 randomized clinical trials. JACC Heart Fail 2014;2:623-629.
181. Raphael CE, Finegold JA, Barron AJ, Whinnett ZI, Mayet J, Linde C, Cleland JG, Levy WC, Francis DP. The effect of duration of follow-up and presence of competing risk on lifespan-gain from implantable cardioverter defibrillator therapy: who benefits the most? Eur Heart J 2015;36:1676-1688.
182. Miller RJ, Howlett JG, Exner DV, Campbell PM, Grant AD, Wilton SB. Baseline functional class and therapeutic efficacy of common heart failure interventions: a systematic review and meta-analysis. Can J Cardiol 2015;31:792-799.
183. Hess PL, Al-Khatib SM, Han JY, Edwards R, Bardy GH, Bigger JT, Buxton A, Cappato R, Dorian P, Hallstrom A, Kadish AH, Kudenchuk PJ, Lee KL, Mark DB, Moss AJ, Steinman R, Inoue LY, Sanders G. Survival benefit of the primary prevention implantable cardioverter-defibrillator among older patients: does age matter?

An analysis of pooled data from 5 clinical trials. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2015;8:179-186.
184. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. Circulation 2000;101:1297-1302.
185. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J, Dronedarone Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. N Engl J Med 2008;358:2678-2687.
186. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med 1991;324:781-788.
187. Theuns DA, Smith T, Hunink MG, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. Europace 2010;12:1564-1570.
188. Elming MB, Nielsen JC, Haarbo J, Videbaek L, Korup E, Signorovitch J, Olesen LL, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjaer H, Brandes A, Thogersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbaek R, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S, Kober L, Thune JJ. Age and outcomes of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in patients with nonischemic systolic heart failure. Circulation 2017;136:1772-1780.
189. Selvanayagam JB, Hartshorne T, Billot L, Grover S, Hillis GS, Jung W, Krum H, Prasad S, McGavigan AD. Cardiovascular magnetic resonance-GUIDEd management of mild to moderate left ventricular systolic dysfunction (CMR GUIDE): Study protocol for a randomized controlled trial. Ann Noninvasive Electrocardiol 2017;22:e12420.
190. Leyva F, Zegard A, Acquaye E, Gubran C, Taylor R, Foley PWX, Umar F, Patel K, Panting J, Marshall H, Qiu T. Outcomes of cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation in patients with nonischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2017;70:1216-1227.
191. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, Klem I, Neilan TG, White JA, Sramko M, Masci PG, Barison A, McKenna P, Mordi I, Haugaa KH, Leyva F, Rodriguez Capitan J, Satoh H, Nabeta T, Dallaglio PD, Campbell NG, Sabate X, Cequier A. Late gadolinium enhancement and the risk for ventricular arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. JACC Heart Fail 2017;5:28-38.
192. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, Morarji K, Brown TD, Ismail NA, Dweck MR, Di Pietro E, Roughton M, Wage R, Daryani Y, O'Hanlon R, Sheppard MN, Alpendurada F, Lyon AR, Cook SA, Cowie MR, Assomull RG, Pennell DJ, Prasad SK. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. JAMA 2013;309:896-908.
193. Stewart GC, Weintraub JR, 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.
194. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes NA, 3rd, Greenberg H, Hall WJ, Huang DT, Kautzner J, Klein H, McNitt S, Olshansky B, Shoda M, Wilber D, Zareba W, MADIT-RIT Trial Investigators. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. N Engl J Med 2012;367:2275-2283.
195. Healey JS, Hohnloser SH, Glikson M, Neuzner J, Mabo P, Vinolas X, Kautzner J, O'Hara G, VanErven L, Gadler F, Pogue J, Appl U, Gilkerson J, Pochet T, Stein KM, Merkely B, Chrolavicius S, Meeks B, Foldesi C, Thibault B, Connolly SJ, Shockless IMPLant Evaluation Investigators. Cardioverter defibrillator implantation without induction of ventricular fibrillation: a single-blind, non-inferiority, randomised controlled trial (SIMPLE). Lancet 2015;385:785-791.
196. Gasparini M, Proclemer A, Klersy C, Kloppe A, Lunati M, Ferrer JB, Hersi A, Gulaj M, Wijfels MC, Santi E, Manotta L, Arenal A. Effect of long-detection interval vs standard-detection interval for implantable cardioverter-defibrillators on antitachycardia pacing and shock delivery: the ADVANCE III randomized clinical trial. JAMA 2013;309:1903-1911.
197. Cleland JG, Buga L. Device therapy: defibrillators–a shocking therapy for cardiomyopathy? Nat Rev Cardiol 2010;7:69-70.
198. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A, Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. JAMA 2002;288:3115-3123.
199. Boersma L, Barr C, Knops R, Theuns D, Eckardt L, Neuzil P, Scholten M, Hood M, Kuschyk J, Jones P, Duffy E, Husby M, Stein K, Lambiase PD, Group EI. Implant and midterm outcomes of the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator registry: the EFFORTLESS study. J Am Coll Cardiol 2017;70:830-841.
200. Burke MC, Gold MR, Knight BP, Barr CS, Theuns D, Boersma LVA, Knops RE, Weiss R, Leon AR, Herre JM, Husby M, Stein KM, Lambiase PD. Safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the IDE study and EFFORTLESS registry. J Am Coll Cardiol 2015;65:1605-1615.
201. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ, ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J 2015;36:2793-2867.
202. Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy PHM, Boersma LVA, Kuschyk J, El-Chami MF, Bonnemeier H, Behr ER, Brouwer TF, Kaab S, Mittal S, Quast ABE, Smeding L, van der Stuijt W, de Weger A, de Wilde KC, Bijsterveld NR, Richter S, Brouwer MA, de Groot JR, Kooiman KM, Lambiase PD, Neuzil P, Vernooy K, Alings M, Betts TR, Bracke F, Burke MC, de Jong J, Wright DJ, Tijssen JGP, Wilde AAM, PRAETORIAN Investigators. Subcutaneous or transvenous defibrillator therapy. N Engl J Med 2020;383:526-536.
203. Duncker D, Konig T, Hohmann S, Bauersachs J, Veltmann C. Avoiding untimely implantable cardioverter/defibrillator implantation by intensified heart failure therapy optimization supported by the wearable cardioverter/defibrillator–the PROLONG Study. J Am Heart Assoc 2017;6:e004512.
204. Olgin JE, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Wranicz J, Malik R, Morin DP, Zweibel S, Buxton AE, Elayi CS, Chung EH, Rashba E, Borggrefe M, Hue TF, Maguire C, Lin F, Simon JA, Hulley S, Lee BK, VEST Investigators. Wearable cardioverter-defibrillator after myocardial infarction. N Engl J Med 2018;379:1205-1215.
205. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC, Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med 2001;344:873-880.
206. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 2005;352:1539-1549.
207. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Torok T, Linde C, REVERSE Study Group. Prevention of

disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. J Am Coll Cardiol 2009;54:1837-1846.

208. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. Eur Heart J 2006;27:1928-1932.
209. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Daubert JC. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. Eur J Heart Fail 2012;14:628-634.
210. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM, Comparison of Medical Therapy Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2004;350:2140-2150.
211. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfesee L, Wells GA, Tang AS. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. Eur Heart J 2013;34:3547-3556.
212. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL, Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. N Engl J Med 2010;363:2385-2395.
213. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA, 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med 2009;361:1329-1338.
214. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes NA, 3rd, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeffer MA, Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, Moss AJ. Survival with cardiac resynchronization therapy in mild heart failure. N Engl J Med 2014;370:1694-1701.
215. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, REVERSE (REsynchronization reVErses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. J Am Coll Cardiol 2008;52:1834-1843.
216. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfesee L, Shinn T, Sutton MS, Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK AF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. N Engl J Med 2013;368:1585-1593.
217. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, Luzi M, Tolosana JM, Navazio A, Menozzi C. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. Eur Heart J 2011;32:2420-2429.
218. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. Europace 2012;14:1490-1497.
219. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. Eur Heart J 2002;23:1780-1787.
220. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, Klein H, Sculpher M, Plummer CJ, Cowie MR. Individual patient data network meta analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. Heart 2015;101:1800-1806.
221. Gage RM, Burns KV, Bank AJ. Echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with and without previous right ventricular pacing. Eur J Heart Fail 2014;16:1199-1205.
222. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J, EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. N Engl J Med 2013;369:1395-1405.
223. Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J, Brugada J, Ruschitzka F. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. Eur Heart J 2015;36:1983-1989.
224. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Canos DA, O'Callaghan KM, Carpenter JL, Pina IL, Strauss DG. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. JAMA Intern Med 2014;174:1340-1348.
225. Sohaib SM, Finegold JA, Nijjer SS, Hossain R, Linde C, Levy WC, Sutton R, Kanagaratnam P, Francis DP, Whinnett ZI. Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: evidence from randomized controlled trials. JACC Heart Fail 2015;3:327-336.
226. Greenberg H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER, Andrews ML, MADIT-II Investigators. Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II). J Am Coll Cardiol 2004;43:1459-1465.
227. Linde C, Gold MR, Abraham WT, St John Sutton M, Ghio S, Cerkvenik J, Daubert C, REsynchronization reVErses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction Study Group. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVErses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. Eur Heart J 2013;34:2592-2599.
228. Cleland JG, Mareev Y, Linde C. Reflections on EchoCRT: sound guidance on QRS duration and morphology for CRT? Eur Heart J 2015;36:1948-1951.
229. Linde C, Stahlberg M, Benson L, Braunschweig F, Edner M, Dahlstrom U, Alehagen U, Lund LH. Gender, underutilization of cardiac resynchronization therapy, and prognostic impact of QRS prolongation and left bundle branch block in heart failure. Europace 2015;17:424-431.
230. Cunnington C, Kwok CS, Satchithananda DK, Patwala A, Khan MA, Zaidi A, Ahmed FZ, Mamas MA. Cardiac resynchronisation therapy is not associated with a reduction in mortality or heart failure hospitalisation in patients with non-left bundle branch block QRS morphology: meta-analysis of randomised controlled trials. Heart 2015;101:1456-1462.
231. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA, PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). J Cardiovasc Electrophysiol 2005;16:1160-1165.
232. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? J Am Coll Cardiol 2009;53:355-360.
233. Hawkins NM, Petrie MC, Burgess MI, McMurray JJ. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: the fallacy of echocardiographic dyssynchrony. J Am Coll Cardiol 2009;53:1944-1959.
234. Beela AS, Unlu S, Duchenne J, Ciarka A, Daraban AM, Kotrc M, Aarones M, Szulik M, Winter S, Penicka M, Neskovic AN, Kukulski T, Aakhus S, Willems R, Fehske W, Faber L, Stankovic I, Voigt JU. Assessment of mechanical dyssynchrony can improve the prognos-

tic value of guideline-based patient selection for cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2019;20:66-74.

235. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elsik M, Read PA, Begley D, Fynn SP, Dutka DP. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. J Am Coll Cardiol 2012;59:1509-1518.
236. Saba S, Marek J, Schwartzman D, Jain S, Adelstein E, White P, Oyenuga OA, Onishi T, Soman P, Gorcsan J, 3rd. Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region trial. Circ Heart Fail 2013;6:427-434.
237. Kosmala W, Marwick TH. Meta-analysis of effects of optimization of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, exercise capacity, and quality of life in patients with heart failure. Am J Cardiol 2014;113:988-994.
238. Whinnett ZI, Francis DP, Denis A, Willson K, Pascale P, van Geldorp I, De Guillebon M, Ploux S, Ellenbogen K, Haissaguerre M, Ritter P, Bordachar P. Comparison of different invasive hemodynamic methods for AV delay optimization in patients with cardiac resynchronization therapy: implications for clinical trial design and clinical practice. Int J Cardiol 2013;168:2228-2237.
239. Daubert C, Behar N, Martins RP, Mabo P, Leclercq C. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. Eur Heart J 2017;38:1463-1472.
240. Mullens W, Auricchio A, Martens P, Witte K, Cowie MR, Delgado V, Dickstein K, Linde C, Vernooy K, Leyva F, Bauersachs J, Israel CW, Lund LH, Donal E, Boriani G, Jaarsma T, Berruezo A, Traykov V, Yousef Z, Kalarus Z, Cosedis Nielsen J, Steffel J, Vardas P, Coats A, Seferovic P, Edvardsen T, Heidbuchel H, Ruschitzka F, Leclercq C. Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: a call for action for referral and optimization of care: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2020;22:2349-2369.
240a. Glikson M, Nielsen JC, Michowitz Y, Kronborg MB, Auricchio A, Barbash IM, Barrabe´s JA, Boriani G, Braunschweig F, Brignole M, Burri H, Coats AJS, Deharo JC, Delgado V, Diller GP, Israel CW, Keren A, Knops RE, Kotecha D, Leclercq C, Merkely B, Starck C, Thylén I, Tolosana JM; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J 2021; doi: 10.1093/eurheartj/ehab364 [Epub ahead of print].
241. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, Lindenfeld J, Reddy VY, Carson PE, Mann DL, Saville B, Parise H, Chan R, Wiegn P, Hastings JL, Kaplan AJ, Edelmann F, Luthje L, Kahwash R, Tomassoni GF, Gutterman DD, Stagg A, Burkhoff D, Hasenfuss G. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation. JACC Heart Fail 2018;6:874-883.
242. NICE: National Institute for Health and Care Excellence. Interventional procedures guidance. Cardiac contractility modulation device implantation for heart failure. www.nice.org.uk/guidance/ipg655 (28 May 2021).
243. Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, Butter C, Ducharme A, Halbach M, Klug D, Lovett EG, Muller-Ehmsen J, Schafer JE, Senni M, Swarup V, Wachter R, Little WC. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction. JACC Heart Fail 2015;3:487-496.
244. Zile MR, Lindenfeld J, Weaver FA, Zannad F, Galle E, Rogers T, Abraham WT. Baroreflex activation therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2020;76:1-13.
245. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. Lancet 2003;362:777-781.
246. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM, TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2014;370:1383-1392.
247. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, Packer M, Zile M, Swedberg K, Rouleau J, Pfeffer MA, Desai A, Lund LH, Kober L, Anand I, Sweitzer N, Linssen G, Merkely B, Luis Arango J, Vinereanu D, Chen CH, Senni M, Sibulo A, Boytsov S, Shi V, Rizkala A, Lefkowitz M, McMurray JJV. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. Circulation 2020;141:352-361.
248. Rogers JK, Pocock SJ, McMurray JJ, Granger CB, Michelson EL, Ostergren J, Pfeffer MA, Solomon SD, Swedberg K, Yusuf S. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. Eur J Heart Fail 2014;16:33-40.
249. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJ, Poole-Wilson PA, Flather MD, SENIORS Investigators. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). J Am Coll Cardiol 2009;53:2150-2158.
250. Hai OY, Mentz RJ, Zannad F, Gasparini M, De Ferrari GM, Daubert JC, Holzmeister J, Lam CS, Pochet T, Vincent A, Linde C. Cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with less severe left ventricular dysfunction. Eur J Heart Fail 2015;17:135-143.
251. Shah SJ, Feldman T, Ricciardi MJ, Kahwash R, Lilly S, Litwin S, Nielsen CD, van der Harst P, Hoendermis E, Penicka M, Bartunek J, Fail PS, Kaye DM, Walton A, Petrie MC, Walker N, Basuray A, Yakubov S, Hummel SL, Chetcuti S, FordeMcLean R, Herrmann HC, Burkhoff D, Massaro JM, Cleland JGF, Mauri L. One-year safety and clinical outcomes of a transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction in the Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure (REDUCE LAP-HF I) Trial: a randomized clinical trial. JAMA Cardiol 2018;3:968-977.
252. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet 2003;362:759-766.
253. Dewan P, Jackson A, Lam CSP, Pfeffer MA, Zannad F, Pitt B, Solomon SD, McMurray JJV. Interactions between left ventricular ejection fraction, sex and effect of neurohumoral modulators in heart failure. Eur J Heart Fail 2020;22:898-901.
254. Campbell RT, Petrie MC, McMurray JJV. Redefining heart failure phenotypes based on ejection fraction. Eur J Heart Fail 2018;20:1634-1635.
255. Echocardiographic Normal Ranges Meta-Analysis of the Left Heart Collaboration. Ethnic-specific normative reference values for echocardiographic LA and LV size, LV mass, and systolic function: the EchoNoRMAL Study. JACC Cardiovasc Imaging 2015;8:656-665.
256. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, Suever JD, Leader JB, Hartzel DN, Kirchner HL, Manus JNA, James N, Ayar Z, Gladding P, Good CW, Cleland JGF, Fornwalt BK. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical prac tice: where does the nadir of risk lie? Eur Heart J 2020;41:1249-1257.
257. Stewart S, Playford D, Scalia GM, Currie P, Celermajer DS, Prior D, Codde J, Strange G, NEDA Investigators. Ejection fraction and mortality: a nationwide register-based cohort study of 499 153 women and men. Eur J Heart Fail 2021;23:406-416.
258. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol 2020;17:559-573.
259. Pieske B, Tschope C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal

E, Edelmann F, Fu M, Guazzi M, Lam CSP, Lancellotti P, Melenovsky V, Morris DA, Nagel E, Pieske-Kraigher E, Ponikowski P, Solomon SD, Vasan RS, Rutten FH, Voors AA, Ruschitzka F, Paulus WJ, Seferovic P, Filippatos G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2019;40:3297-3317.

260. Ho JE, Zern EK, Wooster L, Bailey CS, Cunningham T, Eisman AS, Hardin KM, Zampierollo GA, Jarolim P, Pappagianopoulos PP, Malhotra R, Nayor M, Lewis GD. Differential clinical profiles, exercise responses, and outcomes associated with existing HFpEF definitions. Circulation 2019;140:353-365.
261. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation 2018;138:861-870.
262. Segar MW, Patel KV, Berry JD, Grodin JL, Pandey A. Generalizability and implications of the H2FPEF score in a cohort of patients with heart failure with preserved ejection fraction. Circulation 2019;139:1851-1853.
263. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Lam CSP, Desai AS, Anand IS, Sweitzer NK, Fang JC, O'Meara E, Shah SJ, Shah AM, Lewis EF, Rouleau J, Pitt B, Solomon SD. Application of the H2 FPEF score to a global clinical trial of patients with heart failure with preserved ejection fraction: the TOPCAT trial. Eur J Heart Fail 2019;21:1288-1291.
264. Sepehrvand N, Alemayehu W, Dyck GJB, Dyck JRB, Anderson T, Howlett J, Paterson I, McAlister FA, Ezekowitz JA. External validation of the H2F-PEF model in diagnosing patients with heart failure and preserved ejection fraction. Circulation 2019;139:2377-2379.
265. Sueta D, Yamamoto E, Nishihara T, Tokitsu T, Fujisue K, Oike F, Takae M, Usuku H, Takashio S, Arima Y, Suzuki S, Nakamura T, Ito M, Kanazawa H, Sakamoto K, Kaikita K, Tsujita K. H2FPEF score as a prognostic value in HFpEF patients. Am J Hypertens 2019;32:1082-1090.
266. Barandiaran Aizpurua A, Sanders-van Wijk S, Brunner-La Rocca HP, Henkens M, Heymans S, Beussink-Nelson L, Shah SJ, van Empel VPM. Validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection frac tion. Eur J Heart Fail 2020;22:413-421.
267. Sanders-van Wijk S, Barandiaran Aizpurua A, Brunner-La Rocca HP, Henkens M, Weerts J, Knackstedt C, Uszko-Lencer N, Heymans S, van Empel V. The HFA-PEFF and H2 FPEF scores largely disagree in classifying patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2021;23:838-840.
268. Selvaraj S, Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Matsushita K, Kitzman DW, Borlaug BA, Shah AM, Solomon SD. Application of diagnostic algorithms for heart failure with preserved ejection fraction to the community. JACC Heart Fail 2020;8:640-653.
269. Ouwerkerk W, Tromp J, Jin X, Jaufeerally F, Yeo PSD, Leong KTG, Ong HY, Ling LH, Loh SY, Sim D, Lee S, Soon D, Chin C, Richards AM, Lam CSP. Heart failure with preserved ejection fraction diagnostic scores in an Asian population. Eur J Heart Fail 2020;22:1737-1739.
270. Playford D, Strange G, Celermajer DS, Evans G, Scalia GM, Stewart S, Prior D, NEDA Investigators. Diastolic dysfunction and mortality in 436 360 men and women: the National Echo Database Australia (NEDA). Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2021;22:505-515.
271. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, Jackson R, Rahneva T, Wage R, Smith G, Venneri L, Tayal U, Auger D, Midwinter W, Whiffin N, Rajani R, Dungu JN, Pantazis A, Cook SA, Ware JS, Baksi AJ, Pennell DJ, Rosen SD, Cowie MR, Cleland JGF, Prasad SK. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. Lancet 2019;393:61-73.
272. Lupon J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, de Antonio M, Perera-Lluna A, Lopez-Ayerbe J, Domingo M, Nunez J, Zamora E, Moliner P, Santiago-Vacas E, Santesmases J, Bayes-Genis A. Heart failure with preserved ejection fraction infrequently evolves toward a reduced phenotype in long-term survivors. Circ Heart Fail 2019;12:e005652.
273. Savarese G, Vedin O, D'Amario D, Uijl A, Dahlstrom U, Rosano G, Lam CSP, Lund LH. Prevalence and prognostic implications of longitudinal ejection fraction change in heart failure. JACC Heart Fail 2019;7:306-317.
274. Nauta JF, Hummel YM, van der Meer P, Lam CSP, Voors AA, van Melle JP. Correlation with invasive left ventricular filling pressures and prognostic relevance of the echocardiographic diastolic parameters used in the 2016 ESC heart failure guidelines and in the 2016 ASE/EACVI recommendations: a systematic review in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2018;20:1303-1311.
275. Sharifov OF, Schiros CG, Aban I, Denney TS, Gupta H. Diagnostic accuracy of tissue Doppler index E/e' for evaluating left ventricular filling pressure and diastolic dysfunction/heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc 2016;5:e002078.
276. Eisman AS, Shah RV, Dhakal BP, Pappagianopoulos PP, Wooster L, Bailey C, Cunningham TF, Hardin KM, Baggish AL, Ho JE, Malhotra R, Lewis GD. Pulmonary capillary wedge pressure patterns during exercise predict exercise capacity and incident heart failure. Circ Heart Fail 2018;11:e004750.
277. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Gray CS, Lye M, O'Mahony D, Polonski L, Taylor J. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. The PEP Investigators. Eur J Heart Fail 1999;1:211-217.
278. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A, I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med 2008;359:2456-2467.
279. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF Jr, Gheorghiade M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the Ancillary Digitalis Investigation Group trial. Circulation 2006;114:397-403.
280. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, Koepp GA, Borlaug BA, Chen HH, LeWinter MM, Joseph SM, Shah SJ, Semigran MJ, Felker GM, Cole RT, Reeves GR, Tedford RJ, Tang WH, McNulty SE, Velazquez EJ, Shah MR, Braunwald E, NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2015;373:2314-2324.
281. Borlaug BA, Anstrom KJ, Lewis GD, Shah SJ, Levine JA, Koepp GA, Givertz MM, Felker GM, LeWinter MM, Mann DL, Margulies KB, Smith AL, Tang WHW, Whellan DJ, Chen HH, Davila-Roman VG, McNulty S, Desvigne-Nickens P, Hernandez AF, Braunwald E, Redfield MM, National Heart, Lung, and Blood Institute Heart Failure Clinical Research Network. Effect of inorganic nitrite vs placebo on exercise capacity among patients with heart failure with preserved ejection fraction: the INDIE-HFpEF randomized clinical trial. JAMA 2018;320:1764-1773.
282. Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, O'Connor CM, Pieske B, Ponikowski P, Shah SJ, Solomon SD, Voors AA, She L, Vlajnic V, Carvalho F, Bamber L, Blaustein RO, Roessig L, Butler J, VITALITY-HFpEF Study Group. Effect of vericiguat vs placebo on quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the VITALITY-HFpEF randomized clinical trial. JAMA 2020;324:1512-1521.
283. Udelson JE, Lewis GD, Shah SJ, Zile MR, Redfield MM, Burnett J, Jr., Parker J, Seferovic JP, Wilson P, Mittleman RS, Profy AT, Konstam MA. Effect of praliciguat on peak rate of oxygen consumption in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the CAPACITY HFpEF randomized clinical trial. JAMA 2020;324:1522-1531.
284. Omar W, Pandey A, Haykowsky MJ, Berry JD, Lavie CJ. The evolving role of cardiorespiratory fitness and exercise in prevention and management of heart failure. Curr Heart Fail Rep 2018;15:75-80.

285. Kitzman DW, Upadhya B, Reeves G. Hospitalizations and prognosis in elderly patients with heart failure and preserved ejection fraction: time to treat the whole patient. JACC Heart Fail 2015;3:442-444.
286. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, Paige E, Paul DS, Sweeting M, Burgess S, Bell S, Astle W, Stevens D, Koulman A, Selmer RM, Verschuren WMM, Sato S, Njolstad I, Woodward M, Salomaa V, Nordestgaard BG, Yeap BB, Fletcher A, Melander O, Kuller LH, Balkau B, Marmot M, Koenig W, Casiglia E, Cooper C, Arndt V, Franco OH, Wennberg P, Gallacher J, de la Camara AG, Volzke H, Dahm CC, Dale CE, Bergmann MM, Crespo CJ, van der Schouw YT, Kaaks R, Simons LA, Lagiou P, Schoufour JD, Boer JMA, Key TJ, Rodriguez B, Moreno-Iribas C, Davidson KW, Taylor JO, Sacerdote C, Wallace RB, Quiros JR, Tumino R, Blazer DG, 2nd, Linneberg A, Daimon M, Panico S, Howard B, Skeie G, Strandberg T, Weiderpass E, Nietert PJ, Psaty BM, Kromhout D, Salamanca-Fernandez E, Kiechl S, Krumholz HM, Grioni S, Palli D, Huerta JM, Price J, Sundstrom J, Arriola L, Arima H, Travis RC, Panagiotakos DB, Karakatsani A, Trichopoulou A, Kuhn T, Grobbee DE, Barrett-Connor E, van Schoor N, Boeing H, Overvad K, Kauhanen J, Wareham N, Langenberg C, Forouhi N, Wennberg M, Despres JP, Cushman M, Cooper JA, Rodriguez CJ, Sakurai M, Shaw JE, Knuiman M, Voortman T, Meisinger C, Tjonneland A, Brenner H, Palmieri L, Dallongeville J, Brunner EJ, Assmann G, Trevisan M, Gillum RF, Ford I, Sattar N, Lazo M, Thompson SG, Ferrari P, Leon DA, Smith GD, Peto R, Jackson R, Banks E, Di Angelantonio E, Danesh J, Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. Lancet 2018;391:1513-1523.
287. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH, Jr., Berge KG, Cohen JD, Lacy CR, Perry HM, Jr., Blaufox MD, Wassertheil-Smoller S, Black HR, Schron E, Berkson DM, Curb JD, Smith WM, McDonald R, Applegate WB. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. JAMA 1997;278:212-216.
288. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2015;373:2103-2116.
289. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. Arch Intern Med 2011;171:384-394.
290. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ, HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008;358:1887-1898.
291. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E, PROVE IT-TIMI Investigators. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. J Am Coll Cardiol 2006;47:2326-2331.
292. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyorala K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. J Card Fail 1997;3:249-254.
293. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-2128.
294. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR, CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:644-657.
295. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019;380:347-357.
296. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle MC, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Cherney DZI, Dwyer JP, Scirica BM, Bailey CJ, Diaz R, Ray KK, Udell JA, Lopes RD, Lapuerta P, Steg PG, SCORED Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med 2020;384:129-139.
297. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, Charbonnel B, Frederich R, Gallo S, Cosentino F, Shih WJ, Gantz I, Terra SG, Cherney DZI, McGuire DK, VERTIS CV Investigators. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. N Engl J Med 2020;383:1425-1435.
298. Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2001;37:1677-1682.
299. Dorans KS, Mostofsky E, Levitan EB, Hakansson N, Wolk A, Mittleman MA. Alcohol and incident heart failure among middle-aged and elderly men: cohort of Swedish men. Circ Heart Fail 2015;8:422-427.
300. Goncalves A, Claggett B, Jhund PS, Rosamond W, Deswal A, Aguilar D, Shah AM, Cheng S, Solomon SD. Alcohol consumption and risk of heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Eur Heart J 2015;36:939-945.
301. Pandey A, Garg S, Khunger M, Darden D, Ayers C, Kumbhani DJ, Mayo HG, de Lemos JA, Berry JD. Dose-response relationship between physical activity and risk of heart failure: a meta-analysis. Circulation 2015;132:1786-1794.
302. Padwal R, McAlister FA, McMurray JJ, Cowie MR, Rich M, Pocock S, Swedberg K, Maggioni A, Gamble G, Ariti C, Earle N, Whalley G, Poppe KK, Doughty RN, Bayes-Genis A, Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. Int J Obes (Lond) 2014;38:1110-1114.
303. McDonagh TA, Blue L, Clark AL, Dahlstrom U, Ekman I, Lainscak M, McDonald K, Ryder M, Stromberg A, Jaarsma T, European Society of Cardiology Heart Failure Association Committee on Patient Care. European Society of Cardiology Heart Failure Association Standards for delivering heart failure care. Eur J Heart Fail 2011;13:235-241.
304. Lainscak M, Blue L, Clark AL, Dahlstrom U, Dickstein K, Ekman I, McDonagh T, McMurray JJ, Ryder M, Stewart S, Stromberg A, Jaarsma T. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2011;13:115-126.
305. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, Ristic AD, Lambrinou E, Masip J, Riley JP, McDonagh T, Mueller C, deFilippi C, Harjola VP, Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray JJ, Dickstein K, Damman K, Seferovic PM, Ruschitzka F, Leite-Moreira AF, Bellou A, Anker SD, Filippatos G. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine–short version. Eur Heart J 2015;36:1958-1966.
306. McDonagh TA, Gardner RS, Lainscak M, Nielsen OW, Parissis J, Filippatos G, Anker SD. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology specialist heart failure curriculum. Eur J Heart Fail 2014;16:151-162.
307. Riley JP, Astin F, Crespo-Leiro MG, Deaton CM, Kienhorst J, Lambrinou E, McDonagh TA, Rushton CA, Stromberg A, Filippatos G, Anker SD. Heart Failure Association of the European Society

of Cardiology heart failure nurse curriculum. Eur J Heart Fail 2016;18:736-743.
308. Van Spall HGC, Rahman T, Mytton O, Ramasundarahettige C, Ibrahim Q, Kabali C, Coppens M, Brian Haynes R, Connolly S. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. Eur J Heart Fail 2017;19:1427-1443.
309. Jonkman NH, Westland H, Groenwold RH, Agren S, Anguita M, Blue L, Bruggink-Andre de la Porte PW, DeWalt DA, Hebert PL, Heisler M, Jaarsma T, Kempen GI, Leventhal ME, Lok DJ, Martensson J, Muniz J, Otsu H, Peters-Klimm F, Rich MW, Riegel B, Stromberg A, Tsuyuki RT, Trappenburg JC, Schuurmans MJ, Hoes AW. What are effective program characteristics of self-management interventions in patients with heart failure? An individual patient data meta-analysis. J Card Fail 2016;22:861-871.
310. Takeda A, Martin N, Taylor RS, Taylor SJ. Disease management interventions for heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2019;1:CD002752.
311. Kalogirou F, Forsyth F, Kyriakou M, Mantle R, Deaton C. Heart failure disease management: a systematic review of effectiveness in heart failure with preserved ejection fraction. ESC Heart Fail 2020;7:194-212.
312. Hill L, Prager Geller T, Baruah R, Beattie JM, Boyne J, de Stoutz N, Di Stolfo G, Lambrinou E, Skibelund AK, Uchmanowicz I, Rutten FH, Celutkiene J, Piepoli MF, Jankowska EA, Chioncel O, Ben Gal T, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJS, Stromberg A, Jaarsma T. Integration of a palliative approach into heart failure care: a European Society of Cardiology Heart Failure Association position paper. Eur J Heart Fail 2020;22:2327-2339.
313. Kyriakou M, Middleton N, Ktisti S, Philippou K, Lambrinou E. Supportive care interventions to promote health-related quality of life in patients living with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Heart Lung Circ 2020;29:1633-1647.
314. Feltner C, Jones CD, Cene CW, Zheng ZJ, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJ, Arvanitis M, Lohr KN, Middleton JC, Jonas DE. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2014;160:774-784.
315. Blue L, Lang E, McMurray JJ, Davie AP, McDonagh TA, Murdoch DR, Petrie MC, Connolly E, Norrie J, Round CE, Ford I, Morrison CE. Randomised controlled trial of specialist nurse intervention in heart failure. BMJ 2001;323:715-718.
316. Lambrinou E, Kalogirou F, Lamnisos D, Sourtzi P. Effectiveness of heart failure management programmes with nurse-led discharge planning in reducing re-admissions: a systematic review and meta-analysis. Int J Nurs Stud 2012;49:610-624.
317. Stewart S, Vandenbroek AJ, Pearson S, Horowitz JD. Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. Arch Intern Med 1999;159:257-261.
318. Ekman I, Wolf A, Olsson LE, Taft C, Dudas K, Schaufelberger M, Swedberg K. Effects of person-centred care in patients with chronic heart failure: the PCC-HF study. Eur Heart J 2012;33:1112-1119.
319. Riegel B, Bennett JA, Davis A, Carlson B, Montague J, Robin H, Glaser D. Cognitive impairment in heart failure: issues of measurement and etiology. Am J Crit Care 2002;11:520-528.
320. Laufs U, Rettig-Ewen V, Bohm M. Strategies to improve drug adherence. Eur Heart J 2011;32:264-268.
321. Abraityte A, Aukrust P, Kou L, Anand IS, Young J, McMurray JJV, van Veldhuisen DJ, Gullestad L, Ueland T. T cell and monocyte/macrophage activation markers associate with adverse outcome, but give limited prognostic value in anemic patients with heart failure: results from RED-HF. Clin Res Cardiol 2019;108:133-141.
322. Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, Fine LJ, Howlett JG, Keteyian SJ, Kitzman DW, Kraus WE, Miller NH, Schulman KA, Spertus JA, O'Connor CM, Weinfurt KP, HF-ACTION Investigators. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA 2009;301:1451-1459.
323. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Pina IL, HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA 2009;301:1439-1450.
324. Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli MF, Warren FC, Ciani O, Whellan D, O'Connor C, Keteyian SJ, Coats A, Davos CH, Dalal HM, Dracup K, Evangelista LS, Jolly K, Myers J, Nilsson BB, Passino C, Witham MD, Yeh GY, ExTraMATCH II Collaboration. Impact of exercise rehabilitation on exercise capacity and quality-of-life in heart failure: individual participant meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2019;73:1430-1443.
325. Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli MF, Warren FC, Ciani O, O'Connor C, Whellan D, Keteyian SJ, Coats A, Davos CH, Dalal HM, Dracup K, Evangelista L, Jolly K, Myers J, McKelvie RS, Nilsson BB, Passino C, Witham MD, Yeh GY, Zwisler AO, ExTraMATCH II Collaboration. Impact of exercise-based cardiac rehabilitation in patients with heart failure (ExTraMATCH II) on mortality and hospitalisation: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. Eur J Heart Fail 2018;20:1735-1743.
326. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, Levine B, Drazner M, Berry J. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. Circ Heart Fail 2015;8:33-40.
327. Taylor RS, Long L, Mordi IR, Madsen MT, Davies EJ, Dalal H, Rees K, Singh SJ, Gluud C, Zwisler AD. Exercise-based rehabilitation for heart failure: Cochrane Systematic Review, meta-analysis, and trial sequential analysis. JACC Heart Fail 2019;7:691-705.
328. Taylor RS, Walker S, Ciani O, Warren F, Smart NA, Piepoli M, Davos CH. Exercise-based cardiac rehabilitation for chronic heart failure: the EXTRAMATCH II individual participant data meta-analysis. Health Technol Assess 2019;23:1-98.
329. Cooper LB, Mentz RJ, Sun JL, Schulte PJ, Fleg JL, Cooper LS, Pina IL, Leifer ES, Kraus WE, Whellan DJ, Keteyian SJ, O'Connor CM. Psychosocial factors, exer cise adherence, and outcomes in heart failure patients: insights from Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION). Circ Heart Fail 2015;8:1044-1051.
330. Gomes Neto M, Duraes AR, Conceicao LSR, Saquetto MB, Ellingsen O, Carvalho VO. High intensity interval training versus moderate intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol 2018;261:134-141.
331. Ellingsen O, Halle M, Conraads V, Stoylen A, Dalen H, Delagardelle C, Larsen AI, Hole T, Mezzani A, Van Craenenbroeck EM, Videm V, Beckers P, Christle JW, Winzer E, Mangner N, Woitek F, Hollriegel R, Pressler A, Monk-Hansen T, Snoer M, Feiereisen P, Valborgland T, Kjekshus J, Hambrecht R, Gielen S, Karlsen T, Prescott E, Linke A, SMARTEX Heart Failure Study Group. High-intensity interval training in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Circulation 2017;135:839-849.
332. Edelmann F, Gelbrich G, Dungen HD, Frohling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Topper A, Lashki DJ, Schwarz S, Herrmann-Lingen C, Loffler M, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. J Am Coll Cardiol 2011;58:1780-1791.
333. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, Gelbrich G, Dungen HD, Duvinage A, Hoischen N, von Oehsen K, Schwarz S, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B, Edelmann F. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. Eur J Prev Cardiol 2015;22:582-593.
334. Ismail H, McFarlane JR, 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.
335. 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.
336. Ismail H, McFarlane J, Smart NA. Is exercise training beneficial for heart failure patients taking beta-adrenergic blockers? A systematic review and meta-analysis. Congest Heart Fail 2013;19:61-69.
337. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus WE, Eggebeen J, Nicklas BJ. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. JAMA 2016;315:36-46.
338. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, Lough F, Rees K, Singh S. Exercise-based rehabilitation for heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2014:CD003331. 339. Schou M, Gustafsson F, Videbaek L, Tuxen C, Keller N, Handberg J, Sejr Knudsen A, Espersen G, Markenvard J, Egstrup K, Ulriksen H, Hildebrandt PR, the NorthStar Investigators, all members of The Danish Heart Failure Clinics Network. Extended heart failure clinic follow-up in low-risk patients: a randomized clinical trial (NorthStar). Eur Heart J 2013;34:432-442.
340. Thorvaldsen T, Benson L, Dahlstrom U, Edner M, Lund LH. Use of evidence-based therapy and survival in heart failure in Sweden 2003-2012. Eur J Heart Fail 2016;18:503-511.
341. Lund LH, Braunschweig F, Benson L, Stahlberg M, Dahlstrom U, Linde C. Association between demographic, organizational, clinical, and socio-economic characteristics and underutilization of cardiac resynchronization therapy: results from the Swedish Heart Failure Registry. Eur J Heart Fail 2017;19:1270-1279.
342. Savarese G, Carrero JJ, Pitt B, Anker SD, Rosano GMC, Dahlstrom U, Lund LH. Factors associated with underuse of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of 11 215 patients from the Swedish Heart Failure Registry. Eur J Heart Fail 2018;20:1326-1334.
343. Lund LH, Carrero JJ, Farahmand B, Henriksson KM, Jonsson A, Jernberg T, Dahlstrom U. Association between enrolment in a heart failure quality registry and subsequent mortality–a nationwide cohort study. Eur J Heart Fail 2017;19:1107-1116.
344. Clark AL, Goode K, Cleland JG. The prevalence and incidence of left bundle branch block in ambulant patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2008;10:696-702.
345. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. Lancet 2000;355:1126-1130.
346. Berger R, Moertl D, Peter S, Ahmadi R, Huelsmann M, Yamuti S, Wagner B, Pacher R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3- arm, prospective, randomized pilot study. J Am Coll Cardiol 2010;55:645-653.
347. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, Aupetit JF, Aumont MC, Galinier M, Eicher JC, Cohen-Solal A, Juilliere Y. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. J Am Coll Cardiol 2007;49:1733-1739.
348. Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, Frampton CM, Pilbrow A, Yandle TG, Hamid AK, Nicholls MG, Richards AM. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. J Am Coll Cardiol 2009;55:53-60.
349. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, Vuillomenet A, Jeker U, Dubach P, Beer H, Yoon SI, Suter T, Osterhues HH, Schieber MM, Hilti P, Schindler R, Brunner-La Rocca HP, TIME-CHF Investigators. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. JAMA 2009;301:383-392.
350. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, Januzzi JL, Jr., Mark DB, Pina IL, Passmore G, Whellan DJ, Yang H, Cooper LS, Leifer ES, Desvigne-Nickens P, O'Connor CM. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. JAMA 2017;318:713-720.
351. Porapakkham P, Porapakkham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. Arch Intern Med 2010;170:507-514.
352. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, Pfisterer M, Eurlings LW, Erntell H, Persson H, O'Connor CM, Moertl D, Karlstrom P, Dahlstrom U, Gaggin HK, Januzzi JL, Berger R, Richards AM, Pinto YM, Nicholls MG. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. Eur Heart J 2014;35:1559-1567.
353. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, Glazer RD, Tognoni G, Cohn JN, Val-HeFT Investigators. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Circulation 2003;107:1278-1283.
354. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJ, Packer M, Rouleau JL, Swedberg K, Desai AS, Gong J, Shi VC, Solomon SD. Prognostic implications of changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 2016;68:2425-2436.
355. Brahmbhatt DH, Cowie MR. Remote management of heart failure: an overview of telemonitoring technologies. Card Fail Rev 2019;5:86-92.
356. Cleland JG, Clark RA, Pellicori P, Inglis SC. Caring for people with heart failure and many other medical problems through and beyond the COVID-19 pandemic: the advantages of universal access to home telemonitoring. Eur J Heart Fail 2020;22:995-998.
357. Inglis SC, Clark RA, Dierckx R, Prieto-Merino D, Cleland JG. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. Heart 2017;103:255-257.
358. Frederix I, Caiani EG, Dendale P, Anker S, Bax J, Bohm A, Cowie M, Crawford J, de Groot N, Dilaveris P, Hansen T, Koehler F, Krstacic G, Lambrinou E, Lancellotti P, Meier P, Neubeck L, Parati G, Piotrowicz E, Tubaro M, van der Velde E. ESC e-Cardiology Working Group Position Paper: Overcoming challenges in digital health implementation in cardiovascular medicine. Eur J Prev Cardiol 2019;26:1166-1177.
359. Lin MH, Yuan WL, Huang TC, Zhang HF, Mai JT, Wang JF. Clinical effectiveness of telemedicine for chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. J Investig Med 2017;65:899-911.
360. Adamson PB, Ginn G, Anker SD, Bourge RC, Abraham WT. Remote haemodynamic-guided care for patients with chronic heart failure: a metaanalysis of completed trials. Eur J Heart Fail 2017;19:426-433.
361. Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, Spertus JA, Herrin J, Lin Z, Phillips CO, Hodshon BV, Cooper LS, Krumholz HM. Telemonitoring in patients with heart failure. N Engl J Med 2010;363:2301-2309.
362. Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Bohm M, Boll H, Baumann G, Honold M, Koehler K, Gelbrich G, Kirwan BA, Anker SD, Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure Investigators. Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: the telemedical interventional monitoring in heart failure study. Circulation 2011;123:1873-1880.
363. Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Winkler S, Vettorazzi E, Polze A, Stangl K, Hartmann O, Marx A, Neuhaus P, Scherf M, Kirwan BA, Anker SD. Telemedical Interventional Management in Heart Failure II (TIM-HF2), a randomised,

controlled trial investigating the impact of telemedicine on unplanned cardiovascular hospitalisations and mortality in heart failure patients: study design and description of the intervention. Eur J Heart Fail 2018;20:1485-1493.

364. Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Kirwan BA, Winkler S, Vettorazzi E, Bruch L, Oeff M, Zugck C, Doerr G, Naegele H, Stork S, Butter C, Sechtem U, Angermann C, Gola G, Prondzinsky R, Edelmann F, Spethmann S, Schellong SM, Schulze PC, Bauersachs J, Wellge B, Schoebel C, Tajsic M, Dreger H, Anker SD, Stangl K. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. Lancet 2018;392:1047-1057.
365. Kalter-Leibovici O, Freimark D, Freedman LS, Kaufman G, Ziv A, Murad H, Benderly M, Silverman BG, Friedman N, Cukierman-Yaffe T, Asher E, Grupper A, Goldman D, Amitai M, Matetzky S, Shani M, Silber H, Israel Heart Failure Disease Management Study investigators. Disease management in the treatment of patients with chronic heart failure who have universal access to health care: a randomized controlled trial. BMC Med 2017;15:90.
366. Jayaram NM, Khariton Y, Krumholz HM, Chaudhry SI, Mattera J, Tang F, Herrin J, Hodshon B, Spertus JA. Impact of telemonitoring on health status. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2017;10:e004148.
367. Shochat MK, Shotan A, Blondheim DS, Kazatsker M, Dahan I, Asif A, Rozenman Y, Kleiner I, Weinstein JM, Frimerman A, Vasilenko L, Meisel SR. Non-invasive lung IMPEDANCE-guided preemptive treatment in chronic heart failure patients: a randomized controlled trial (IMPEDANCE-HF Trial). J Card Fail 2016;22:713-722.
368. van Veldhuisen DJ, Braunschweig F, Conraads V, Ford I, Cowie MR, Jondeau G, Kautzner J, Aguilera RM, Lunati M, Yu CM, Gerritse B, Borggrefe M, DOT-HF Investigators. Intrathoracic impedance monitoring, audible patient alerts, and outcome in patients with heart failure. Circulation 2011;124:1719-1726.
369. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A, Brachmann J, Lewalter T, Goette A, Block M, Kautzner J, Sack S, Husser D, Piorkowski C, Sogaard P, IN-TIME Study Group. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. Lancet 2014;384:583-590.
370. Morgan JM, Kitt S, Gill J, McComb JM, Ng GA, Raftery J, Roderick P, Seed A, Williams SG, Witte KK, Wright DJ, Harris S, Cowie MR. Remote management of heart failure using implantable electronic devices. Eur Heart J 2017;38:2352-2360.
371. Bohm M, Drexler H, Oswald H, Rybak K, Bosch R, Butter C, Klein G, Gerritse B, Monteiro J, Israel C, Bimmel D, Kaab S, Huegl B, Brachmann J, OptiLink HF Study Investigators. Fluid status telemedicine alerts for heart failure: a randomized controlled trial. Eur Heart J 2016;37:3154-3163.
372. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB, CHAMPION Trial Study Group. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. Lancet 2016;387:453-461.
373. Lindenfeld J, Abraham WT, Maisel A, Zile M, Smart F, Costanzo MR, Mehra MR, Ducharme A, Sears SF, Desai AS, Paul S, Sood P, Johnson N, Ginn G, Adamson PB. Hemodynamic-GUIDEd management of Heart Failure (GUIDE-HF). Am Heart J 2019;214:18-27.
374. Dierckx R, Inglis SC, Clark RA, Prieto-Merino D, Cleland JG. Telemedicine in heart failure: new insights from the Cochrane meta-analyses. Eur J Heart Fail 2017;19:304-306.
375. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Westlake Canary CA, Colvin-Adams M, Dickinson MG, Levy P, Stough WG, Sweitzer NK, Teerlink JR, Whellan DJ, Albert NM, Krishnamani R, Rich MW, Walsh MN, Bonnell MR, Carson PE, Chan MC, Dries DL, Hernandez AF, Hershberger RE, Katz SD, Moore S, Rodgers JE, Rogers JG, Vest AR, Givertz MM, Heart Failure Society of America Guidelines Committee. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. J Card Fail 2015;21:519-534.
376. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, Gustafsson F, Tsui S, Barge-Caballero E, De Jonge N, Frigerio M, Hamdan R, Hasin T, Hulsmann M, Nalbantgil S, Potena L, Bauersachs J, Gkouziouta A, Ruhparwar A, Ristic AD, Straburzynska-Migaj E, McDonagh T, Seferovic P, Ruschitzka F. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2018;20:1505-1535.
377. Truby LK, Rogers JG. Advanced heart failure: epidemiology, diagnosis, and therapeutic approaches. JACC Heart Fail 2020;8:523-536.
378. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL, Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med 2001;345:1435-1443.
379. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, Jr., Rodeheffer RJ. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. Circulation 2007;115:1563-1570.
380. Xanthakis V, Enserro DM, Larson MG, Wollert KC, Januzzi JL, Levy D, Aragam J, Benjamin EJ, Cheng S, Wang TJ, Mitchell GF, Vasan RS. Prevalence, neurohormonal correlates, and prognosis of heart failure stages in the community. JACC Heart Fail 2016;4:808-815.
381. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, Naftel DC, Ulisney K, Desvigne-Nickens P, Kirklin JK. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. J Heart Lung Transplant 2009;28:535-541.
382. Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, Villa-Arranz A, Delgado-Jimenez J, Lage-Galle E, Perez-Villa F, Lambert-Rodriguez JL, Manito-Lorite N, Arizon-Del Prado JM, Brossa-Loidi V, Pascual-Figal D, Fuente-Galan Lde L, Sanz-Julve M, Muniz-Garcia J, Crespo-Leiro M. Preoperative INTERMACS profiles determine postoperative outcomes in critically ill patients undergoing emergency heart transplantation: analysis of the Spanish National Heart Transplant Registry. Circ Heart Fail 2013;6:763-772.
383. Goldstein DJ, Meyns B, Xie R, Cowger J, Pettit S, Nakatani T, Netuka I, Shaw S, Yanase M, Kirklin JK. Third annual report from the ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry: a comparison of centrifugal and axial continuous-flow left ventricular assist devices. J Heart Lung Transplant 2019;38:352-363.
384. Kittleson MM, Shah P, Lala A, McLean RC, Pamboukian S, Horstmanshof DA, Thibodeau J, Shah K, Teuteberg J, Gilotra NA, Taddei-Peters WC, Cascino TM, Richards B, Khalatbari S, Jeffries N, Stevenson LW, Mann D, Aaronson KD, Stewart GC, REVIVAL Investigators. INTERMACS profiles and outcomes of ambulatory advanced heart failure patients: a report from the REVIVAL Registry. J Heart Lung Transplant 2020;39:16-26.
385. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklin JK, Kirk R, Kushwaha SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschuuren EAM, Zuckermann A, International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases, Pediatric and Heart Failure and Transplantation Councils. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. J Heart Lung Transplant 2016;35:1-23.
386. Baumwol J. „I need help"–a mnemonic to aid timely referral in advanced heart failure. J Heart Lung Transplant 2017;36:593-594.
387. Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, Heinzel FR, Lyon AR, Manstein DJ, Metzger J, Papp Z, Tocchetti CG, Yilmaz MB, Anker SD, Balligand JL, Bauersachs J, Brutsaert D, Carrier L, Chlopicki S, Cleland JG, de Boer RA, Dietl A, Fischmeister R, Harjola VP,

Heymans S, Hilfiker-Kleiner D, Holzmeister J, de Keulenaer G, Limongelli G, Linke WA, Lund LH, Masip J, Metra M, Mueller C, Pieske B, Ponikowski P, Ristic A, Ruschitzka F, Seferovic PM, Skouri H, Zimmermann WH, Mebazaa A. Treatments targeting inotropy. Eur Heart J 2019;40:3626-3644.

388. Ahmad T, Miller PE, McCullough M, Desai NR, Riello R, Psotka M, Bohm M, Allen LA, Teerlink JR, Rosano GMC, Lindenfeld J. Why has positive inotropy failed in chronic heart failure? Lessons from prior inotrope trials. Eur J Heart Fail 2019;21:1064-1078.
389. Comin-Colet J, Manito N, Segovia-Cubero J, Delgado J, Garcia Pinilla JM, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Sionis A, Blasco T, Pascual-Figal D, Gonzalez-Vilchez F, Lambert-Rodriguez JL, Grau M, Bruguera J, LION-HEART Study Investigators. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial. Eur J Heart Fail 2018;20:1128-1136.
390. Nizamic T, Murad MH, Allen LA, McIlvennan CK, Wordingham SE, Matlock DD, Dunlay SM. Ambulatory inotrope infusions in advanced heart failure: a systematic review and meta-analysis. JACC Heart Fail 2018;6:757-767.
391. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, Redfield MM, Deswal A, Rouleau JL, LeWinter MM, Ofili EO, Stevenson LW, Semigran MJ, Felker GM, Chen HH, Hernandez AF, Anstrom KJ, McNulty SE, Velazquez EJ, Ibarra JC, Mascette AM, Braunwald E, Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. N Engl J Med 2012;367:2296-2304.
392. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, Jaski BE, Fang JC, Feller ED, Haas GJ, Anderson AS, Schollmeyer MP, Sobotka PA, UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol 2007;49:675-683.
393. Gustafsson F, Rogers JG. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes. Eur J Heart Fail 2017;19:595-602.
394. Barge-Caballero E, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, Lambert-Rodriguez JL, Gonzalez-Costello J, Segovia-Cubero J, Castel-Lavilla MA, Delgado-Jimenez J, Garrido-Bravo IP, Rangel-Sousa D, Martinez-Selles M, De la Fuente-Galan L, Rabago-AraciJuan G, Sanz-Julve M, Hervas-Sotomayor D, Mirabet-Perez S, Muniz J, Crespo-Leiro MG. Clinical outcomes of temporary mechanical circulatory support as a direct bridge to heart transplantation: a nationwide Spanish registry. Eur J Heart Fail 2018;20:178-186.
395. Potapov EV, Antonides C, Crespo-Leiro MG, Combes A, Farber G, Hannan MM, Kukucka M, de Jonge N, Loforte A, Lund LH, Mohacsi P, Morshuis M, Netuka I, Ozbaran M, Pappalardo F, Scandroglio AM, Schweiger M, Tsui S, Zimpfer D, Gustafsson F. 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. Eur J Cardiothorac Surg 2019;56:230-270.
396. Rogers JG, Butler J, Lansman SL, Gass A, Portner PM, Pasque MK, Pierson RN, 3rd, INTrEPID Investigators. Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTrEPID Trial. J Am Coll Cardiol 2007;50:741-747.
397. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatooles AJ, Delgado RM, 3rd, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH, HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. N Engl J Med 2009;361:2241-2251.
398. Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, Gonzalez-Stawinski G, John R, Jorde U, Russell SD, Conte JV, Aaronson KD, McGee EC, Jr., Cotts WG, DeNofrio D, Pham DT, Farrar DJ, Pagani FD. Results of the post-U.S. Food and Drug Administration-approval study with a continuous flow left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation: a prospective study using the INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). J Am Coll Cardiol 2011;57:1890-1898.
399. Rogers JG, Pagani FD, Tatooles AJ, Bhat G, Slaughter MS, Birks EJ, Boyce SW, Najjar SS, Jeevanandam V, Anderson AS, Gregoric ID, Mallidi H, Leadley K, Aaronson KD, Frazier OH, Milano CA. Intrapericardial left ventricular assist device for advanced heart failure. N Engl J Med 2017;376:451-460.
400. Truby LK, Farr MA, Garan AR, Givens R, Restaino SW, Latif F, Takayama H, Naka Y, Takeda K, Topkara VK. Impact of bridge to transplantation with continuous-flow left ventricular assist devices on posttransplantation mortality. Circulation 2019;140:459-469.
401. Goldstein DJ, Naka Y, Horstmanshof D, Ravichandran AK, Schroder J, Ransom J, Itoh A, Uriel N, Cleveland JC, Jr., Raval NY, Cogswell R, Suarez EE, Lowes BD, Kim G, Bonde P, Sheikh FH, Sood P, Farrar DJ, Mehra MR. Association of clinical outcomes with left ventricular assist device use by bridge to transplant or destination therapy intent: the Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy With HeartMate 3 (MOMENTUM 3) Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol 2020;5:411-419.
402. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC, Jr., Yuzefpolskaya M, Salerno CT, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Hutchins SW, Ransom J, Ewald GA, Itoh A, Raval NY, Silvestry SC, Cogswell R, John R, Bhimaraj A, Bruckner BA, Lowes BD, Um JY, Jeevanandam V, Sayer G, Mangi AA, Molina EJ, Sheikh F, Aaronson K, Pagani FD, Cotts WG, Tatooles AJ, Babu A, Chomsky D, Katz JN, Tessmann PB, Dean D, Krishnamoorthy A, Chuang J, Topuria I, Sood P, Goldstein DJ, MOMENTUM 3 Investigators. A fully magnetically levitated left ventricular assist device – final report. N Engl J Med 2019;380:1618-1627.
403. 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.
404. Theochari CA, Michalopoulos G, Oikonomou EK, Giannopoulos S, Doulamis IP, Villela MA, Kokkinidis DG. Heart transplantation versus left ventricular assist devices as destination therapy or bridge to transplantation for 1-year mortality: a systematic review and meta-analysis. Ann Cardiothorac Surg 2018;7:3-11.
405. Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, Cleveland JC, Jr., Yuzefpolskaya M, Salerno C, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Ewald GA, Itoh A, Dean D, Krishnamoorthy A, Cotts WG, Tatooles AJ, Jorde UP, Bruckner BA, Estep JD, Jeevanandam V, Sayer G, Horstmanshof D, Long JW, Gulati S, Skipper ER, O'Connell JB, Heatley G, Sood P, Naka Y, MOMENTUM 3 Investigators. Two-year outcomes with a magnetically levitated cardiac pump in heart failure. N Engl J Med 2018;378:1386-1395.
406. Zimpfer D, Gustafsson F, Potapov E, Pya Y, Schmitto J, Berchtold-Herz M, Morshuis M, Shaw SM, Saeed D, Lavee J, Heatley G, Gazzola C, Garbade J. Two-year outcome after implantation of a full magnetically levitated left ventricular assist device: results from the ELEVATE Registry. Eur Heart J 2020;41:3801-3809.
407. Estep JD, Starling RC, Horstmanshof DA, Milano CA, Selzman CH, Shah KB, Loebe M, Moazami N, Long JW, Stehlik J, Kasirajan V, Haas DC, O'Connell JB, Boyle AJ, Farrar DJ, Rogers JG, ROADMAP Study Investigators. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: results from the ROADMAP study. J Am Coll Cardiol 2015;66:1747-1761.
408. Starling RC, Estep JD, Horstmanshof DA, Milano CA, Stehlik J, Shah KB, Bruckner BA, Lee S, Long JW, Selzman CH, Kasirajan V, Haas DC, Boyle AJ, Chuang J, Farrar DJ, Rogers JG, ROADMAP Study Investigators. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: the ROADMAP study 2-year results. JACC Heart Fail 2017;5:518-527.
409. Slaughter MS, Pagani FD, McGee EC, Birks EJ, Cotts WG, Gregoric I, Howard Frazier O, Icenogle T, Najjar SS, Boyce SW, Acker MA, John R, Hathaway DR, Najarian KB, Aaronson KD, HeartWare Bridge to Transplant ADVANCE Trial Investigators. HeartWare ventricular assist system for bridge to transplant: combined results of the bridge to transplant and continued access protocol trial. J Heart Lung Transplant 2013;32:675-683.

410. Karason K, Lund LH, Dalen M, Bjorklund E, Grinnemo K, Braun O, Nilsson J, van der Wal H, Holm J, Hubbert L, Lindmark K, Szabo B, Holmberg E, Dellgren G, SweVAD Investigators. Randomized trial of a left ventricular assist device as destination therapy versus guideline-directed medical therapy in patients with advanced heart failure. Rationale and design of the SWEdish evaluation of left Ventricular Assist Device (SweVAD) trial. Eur J Heart Fail 2020;22:739-750.
411. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Jr., Hsich E, Meiser B, Potena L, Robinson A, Rossano JW, Sadavarte A, Singh TP, Zuckermann A, Stehlik J, International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report–2019; focus theme: donor and recipient size match. J Heart Lung Transplant 2019;38:1056-1066.
412. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Yusen RD, Stehlik J, International Society for H, Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth official adult heart transplant report - 2013; focus theme: age. J Heart Lung Transplant 2013;32:951-964.
413. Guglin M, Zucker MJ, Borlaug BA, Breen E, Cleveland J, Johnson MR, Panjrath GS, Patel JK, Starling RC, Bozkurt B, ACC Heart Failure and Transplant Member Section and Leadership Council. Evaluation for heart transplantation and LVAD implantation: JACC Council perspectives. J Am Coll Cardiol 2020;75:1471-1487.
414. Bernhardt AM, Schloglhofer T, Lauenroth V, Mueller F, Mueller M, Schoede A, Klopsch C, Driveline Expert STagINg and carE DESTINE study group, a Ventricular Assist Device Driveline Infection Study Group. Prevention and early treatment of driveline infections in ventricular assist device patients - the DESTINE staging proposal and the first standard of care protocol. J Crit Care 2020;56:106-112.
415. DeFilippis EM, Breathett K, Donald EM, Nakagawa S, Takeda K, Takayama H, Truby LK, Sayer G, Colombo PC, Yuzefpolskaya M, Uriel N, Farr MA, Topkara VK. Psychosocial risk and its association with outcomes in continuous-flow left ventricular assist device patients. Circ Heart Fail 2020;13:e006910.
416. Jaarsma T, Hill L, Bayes-Genis A, La Rocca HB, Castiello T, Celutkiene J, Marques-Sule E, Plymen CM, Piper SE, Riegel B, Rutten FH, Ben Gal T, Bauersachs J, Coats AJS, Chioncel O, Lopatin Y, Lund LH, Lainscak M, Moura B, Mullens W, Piepoli MF, Rosano G, Seferovic P, Stromberg A. Self-care of heart failure patients: practical management recommendations from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2021;23:157-174.
417. Jorde UP, Kushwaha SS, Tatooles AJ, Naka Y, Bhat G, Long JW, Horstmanshof DA, Kormos RL, Teuteberg JJ, Slaughter MS, Birks EJ, Farrar DJ, Park SJ, HeartMate II Clinical Investigators. Results of the destination therapy post-food and drug administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device: a prospective study using the INTERMACS registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). J Am Coll Cardiol 2014;63:1751-1757.
418. Sahlollbey N, Lee CKS, Shirin A, Joseph P. The impact of palliative care on clinical and patient-centred outcomes in patients with advanced heart failure: a systematic review of randomized controlled trials. Eur J Heart Fail 2020;22:2340-2346.
419. Fendler TJ, Swetz KM, Allen LA. Team-based palliative and end-of-life care for heart failure. Heart Fail Clin 2015;11:479-498.
420. Brannstrom M, Boman K. Effects of person-centred and integrated chronic heart failure and palliative home care. PREFER: a randomized controlled study. Eur J Heart Fail 2014;16:1142-1151.
421. O'Donnell AE, Schaefer KG, Stevenson LW, DeVoe K, Walsh K, Mehra MR, Desai AS. Social worker-aided palliative care intervention in high-risk patients with Heart Failure (SWAP-HF): a pilot randomized clinical trial. JAMA Cardiol 2018;3:516-519.
422. Johnson MJ, McDonagh TA, Harkness A, McKay SE, Dargie HJ. Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure–a pilot study. Eur J Heart Fail 2002;4:753-756.
423. Oxberry SG, Bland JM, Clark AL, Cleland JG, Johnson MJ. Repeat dose opioids may be effective for breathlessness in chronic heart failure if given for long enough. J Palliat Med 2013;16:250-255.
424. Blinderman CD, Billings JA. Comfort care for patients dying in the hospital. N Engl J Med 2015;373:2549-2561.
425. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L, EuroHeart Survey Investigators, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. Eur Heart J 2006;27:2725-2736.
426. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Seferovic PM, Anker SD, Ferrari R, Ruschitzka F, Lopez-Fernandez S, Miani D, Filippatos G, Maggioni AP, ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail 2017;19:1242-1254.
427. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola VP, Rosano G, Laroche C, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Lainscak M, Ponikowski P, Filippatos G, Ruschitzka F, Seferovic P, Coats AJS, Lund LH, ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes: insights from the ESC-EORP-HFA heart failure long-term registry. Eur J Heart Fail 2019;21:1338-1352.
428. Miro O, Garcia Sarasola A, Fuenzalida C, Calderon S, Jacob J, Aguirre A, Wu DM, Rizzi MA, Malchair P, Haro A, Herrera S, Gil V, Martin-Sanchez FJ, Llorens P, Herrero Puente P, Bueno H, Dominguez Rodriguez A, Muller CE, Mebazaa A, Chioncel O, Alquezar-Arbe A, ICA-SEMES Research Group. Departments involved during the first episode of acute heart failure and subsequent emergency department revisits and rehospitalisations: an outlook through the NOVICA cohort. Eur J Heart Fail 2019;21:1231-1244.
429. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB, Yusuf S, Swedberg K, Young JB, Michelson EL, Pfeffer MA, Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. Circulation 2007;116:1482-1487.
430. Tomasoni D, Lombardi CM, Sbolli M, Cotter G, Metra M. Acute heart failure: more questions than answers. Prog Cardiovasc Dis 2020;63:599-606.
431. Butt JH, Fosbol EL, Gerds TA, Andersson C, McMurray JJV, Petrie MC, Gustafsson F, Madelaire C, Kristensen SL, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Kober L, Schou M. Readmission and death in patients admitted with new-onset versus worsening of chronic heart failure: insights from a nationwide cohort. Eur J Heart Fail 2020;22:1777-1785.
432. Javaloyes P, Miro O, Gil V, Martin-Sanchez FJ, Jacob J, Herrero P, Takagi K, Alquezar-Arbe A, Lopez Diez MP, Martin E, Bibiano C, Escoda R, Gil C, Fuentes M, Llopis Garcia G, Alvarez Perez JM, Jerez A, Tost J, Llauger L, Romero R, Garrido JM, Rodriguez-Adrada E, Sanchez C, Rossello X, Parissis J, Mebazaa A, Chioncel O, Llorens P, ICA-SEMES Research Group. Clinical phenotypes of acute heart failure based on signs and symptoms of perfusion and congestion at emergency department presentation and their relationship with patient management and outcomes. Eur J Heart Fail 2019;21:1353-1365.
433. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, Pinto YM, Richards M. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. Eur Heart J 2006;27:330-337.
434. Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, Doros G,

Hollander JE, Levy PD, Nagurney JT, Nowak RM, Pang PS, Patel D, Peacock WF, Rivers EJ, Walters EL, Gaggin HK, ICON-RELOADED Investigators. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the emergency department: the ICON-RELOADED study. J Am Coll Cardiol 2018;71:1191-1200.

435. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath SX, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, Hartmann O, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. J Am Coll Cardiol 2010;55:2062-2076.
436. Harjola VP, Parissis J, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Bueno H, Celutkiene J, Chioncel O, Coats AJS, Collins SP, de Boer RA, Filippatos G, Gayat E, Hill L, Laine M, Lassus J, Lommi J, Masip J, Mebazaa A, Metra M, Miro O, Mortara A, Mueller C, Mullens W, Peacock WF, Pentikainen M, Piepoli MF, Polyzogopoulou E, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sionis A, Teerlink JR, Thum T, Varpula M, Weinstein JM, Yilmaz MB. Acute coronary syndromes and acute heart failure: a diagnostic dilemma and high-risk combination. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2020;22:1298-1314.
437. Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Chioncel O, Collins SP, Doehner W, Filippatos GS, Flammer AJ, Fuhrmann V, Lainscak M, Lassus J, Legrand M, Masip J, Mueller C, Papp Z, Parissis J, Platz E, Rudiger A, Ruschitzka F, Schafer A, Seferovic PM, Skouri H, Yilmaz MB, Mebazaa A. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail 2017;19:821-836.
438. Harjola VP, Parissis J, Brunner-La Rocca HP, Celutkiene J, Chioncel O, Collins SP, De Backer D, Filippatos GS, Gayat E, Hill L, Lainscak M, Lassus J, Masip J, Mebazaa A, Miro O, Mortara A, Mueller C, Mullens W, Nieminen MS, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic PM, Sionis A, Vieillard-Baron A, Weinstein JM, de Boer RA, Crespo-Leiro MG, Piepoli M, Riley JP. Comprehensive in-hospital monitoring in acute heart failure: applications for clinical practice and future directions for research. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail 2018;20:1081-1099.
439. Ter Maaten JM, Damman K, Hanberg JS, Givertz MM, Metra M, O'Connor CM, Teerlink JR, Ponikowski P, Cotter G, Davison B, Cleland JG, Bloomfield DM, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Testani JM. Hypochloremia, diuretic resistance, and outcome in patients with acute heart failure. Circ Heart Fail 2016;9.
440. Nunez J, Llacer P, Garcia-Blas S, Bonanad C, Ventura S, Nunez JM, Sanchez R, Facila L, de la Espriella R, Vaquer JM, Cordero A, Roque M, Chamorro C, Bodi V, Valero E, Santas E, Moreno MDC, Minana G, Carratala A, Rodriguez E, Mollar A, Palau P, Bosch MJ, Bertomeu-Gonzalez V, Lupon J, Navarro J, Chorro FJ, Gorriz JL, Sanchis J, Voors AA, Bayes-Genis A. CA125-guided diuretic treatment versus usual care in patients with acute heart failure and renal dysfunction. Am J Med 2020;133:370-380 e374.
441. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, Seronde MF, Kivikko M, Laribi S, Paugam-Burtz C, Cai D, Pohjanjousi P, Laterre PF, Deye N, Poder P, Cohen-Solal A, Mebazaa A. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. Eur Heart J 2013;34:742-749.
442. Mockel M, de Boer RA, Slagman AC, von Haehling S, Schou M, Vollert JO, Wiemer JC, Ebmeyer S, Martın-Sanchez FJ, Maisel AS, Giannitsis E. Improve Management of acute heart failure with ProcAlCiTonin in EUrope: results of the randomized clinical trial IMPACT EU Biomarkers in Cardiology (BIC) 18. Eur J Heart Fail 2020;22:267-275.
443. Masip J, De Mendoza D, Planas K, Paez J, Sanchez B, Cancio B. Peripheral venous blood gases and pulse-oximetry in acute cardiogenic pulmonary oedema. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2012;1:275-280.
444. Masip J, Gaya M, Paez J, Betbese A, Vecilla F, Manresa R, Ruiz P. Pulse oximetry in the diagnosis of acute heart failure. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2012;65:879-884.
445. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazaa A, Metra M, Rhodes A, Swedberg K, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie MR, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Garcia MA, Dickstein K, Albuquerque A, Conthe P, Crespo-Leiro M, Ferrari R, Follath F, Gavazzi A, Janssens U, Komajda M, Morais J, Moreno R, Singer M, Singh S, Tendera M, Thygesen K, ESC Committe for Practice Guideline (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26:384-416.
446. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, Stevenson LW. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. J Am Coll Cardiol 2003;41:1797-1804.
447. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, Dickstein K, Drazner MH, Fonarow GC, Jaarsma T, Jondeau G, Sendon JL, Mebazaa A, Metra M, Nieminen M, Pang PS, Seferovic P, Stevenson LW, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Anker SD, Rhodes A, McMurray JJ, Filippatos G, European Society of Cardiology, European Society of Intensive Care Medicine. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. Eur J Heart Fail 2010;12:423-433.
448. Masip J, Peacock WF, Price S, Cullen L, Martin-Sanchez FJ, Seferovic P, Maisel AS, Miro O, Filippatos G, Vrints C, Christ M, Cowie M, Platz E, McMurray J, DiSomma S, Zeymer U, Bueno H, Gale CP, Lettino M, Tavares M, Ruschitzka F, Mebazaa A, Harjola VP, Mueller C, Acute Heart Failure Study Group of the Acute Cardiovascular Care Association and the Committee on Acute Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. Eur Heart J 2018;39:17-25.
449. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkiene J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, Crespo-Leiro MG, Falk V, Filippatos G, Gibbs S, Leite-Moreira A, Lassus J, Masip J, Mueller C, Mullens W, Naeije R, Nordegraaf AV, Parissis J, Riley JP, Ristic A, Rosano G, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sztrymf B, Vieillard-Baron A, Yilmaz MB, Konstantinides S. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2016;18:226-241.
450. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J, Harjola VP, Antohi EL, Arrigo M, Gal TB, Celutkiene J, Collins SP, DeBacker D, Iliescu VA, Jankowska E, Jaarsma T, Keramida K, Lainscak M, Lund LH, Lyon AR, Masip J, Metra M, Miro O, Mortara A, Mueller C, Mullens W, Nikolaou M, Piepoli M, Price S, Rosano G, Vieillard-Baron A, Weinstein JM, Anker SD, Filippatos G, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic P. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2020;22:1315-1341.
451. Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, Zeymer U, Desch S. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. Eur Heart J 2019;40:2671-2683.
452. Mebazaa A, Combes A, van Diepen S, Hollinger A, Katz JN, Landoni G, Hajjar LA, Lassus J, Lebreton G, Montalescot G, Park JJ, Price S, Sionis A, Yannopolos D, Harjola VP, Levy B, Thiele H. Ma-

nagement of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. Intensive Care Med 2018;44:760-773.
453. Zymlinski R, Biegus J, Sokolski M, Siwolowski P, Nawrocka-Millward S, Todd J, Jankowska EA, Banasiak W, Cotter G, Cleland JG, Ponikowski P. Increased blood lactate is prevalent and identifies poor prognosis in patients with acute heart failure without overt peripheral hypoperfusion. Eur J Heart Fail 2018;20:1011-1018.
454. Menon V, Slater JN, White HD, Sleeper LA, Cocke T, Hochman JS. Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. Am J Med 2000;108:374-380.
455. Harjola P, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Escalada X, Freund Y, Penaloza A, Christ M, Cone DC, Laribi S, Kuisma M, Tarvasmaki T, Harjola VP, EMS-AHF Study Group. Pre-hospital management protocols and perceived difficulty in diagnosing acute heart failure. ESC Heart Fail 2020;7:289-296.
456. Takahashi M, Kohsaka S, Miyata H, Yoshikawa T, Takagi A, Harada K, Miyamoto T, Sakai T, Nagao K, Sato N, Takayama M, Tokyo CCU Network Council. Association between prehospital time interval and short-term outcome in acute heart failure patients. J Card Fail 2011;17:742-747.
457. Park JH, Balmain S, Berry C, Morton JJ, McMurray JJ. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. Heart 2010;96:533-538.
458. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J, 3CPO Trialists Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. N Engl J Med 2008;359:142-151.
459. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, Chen YW, He QY. Metaanalysis: noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. Ann Intern Med 2010;152:590-600.
460. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM, Network NHFCR. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med 2011;364:797-805.
461. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2020;75:1178-1195.
462. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, Wilson FP, Parikh CR, Coca SG, Tang WH, Testani JM. Relevance of changes in serum creatinine during a heart failure trial of decongestive strategies: insights from the DOSE trial. J Card Fail 2016;22:753-760.
463. Damman K, Kjekshus J, Wikstrand J, Cleland JG, Komajda M, Wedel H, Waagstein F, McMurray JJ. Loop diuretics, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail 2016;18:328-336.
464. Ter Maaten JM, Martens P, Damman K, Dickstein K, Ponikowski P, Lang CC, Ng LL, Anker SD, Samani NJ, Filippatos G, Cleland JG, Zannad F, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, Metra M, Voors AA, Mullens W. Higher doses of loop diuretics limit uptitration of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and reduced ejection fraction. Clin Res Cardiol 2020;109:1048-1059.
465. Cubbon RM, Woolston A, Adams B, Gale CP, Gilthorpe MS, Baxter PD, Kearney LC, Mercer B, Rajwani A, Batin PD, Kahn M, Sapsford RJ, Witte KK, Kearney MT. Prospective development and validation of a model to predict heart failure hospitalisation. Heart 2014;100:923-929.
466. Kapelios CJ, Laroche C, Crespo-Leiro MG, Anker SD, Coats AJS, Diaz-Molina B, Filippatos G, Lainscak M, Maggioni AP, McDonagh T, Mebazaa A, Metra M, Moura B, Mullens W, Piepoli MF, Rosano GMC, Ruschitzka F, Seferovic PM, Lund LH, Heart Failure Long-Term Registry Investigators Group. Association between loop diuretic dose changes and outcomes in chronic heart failure: observations from the ESC-EORP heart failure long-term registry. Eur J Heart Fail 2020;22:1424-1437.
467. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, Ristic AD, Lambrinou E, Masip J, Riley JP, McDonagh T, Mueller C, deFilippi C, Harjola VP, Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray J, Dickstein K, Damman K, Seferovic PM, Ruschitzka F, Leite-Moreira AF, Bellou A, Anker SD, Filippatos G. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. Eur J Heart Fail 2015;17:544-558.
468. Damman K, Ter Maaten JM, Coster JE, Krikken JA, van Deursen VM, Krijnen HK, Hofman M, Nieuwland W, van Veldhuisen DJ, Voors AA, van der Meer P. Clinical importance of urinary sodium excretion in acute heart failure. Eur J Heart Fail 2020;22:1438-1447.
469. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Martens P, Tartaglia K, Theunissen E, Bruckers L, Droogne W, Troisfontaines P, Damman K, Lassus J, Mebazaa A, Filippatos G, Ruschitzka F, Dupont M. Rationale and design of the ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) trial. Eur J Heart Fail 2018;20:1591-1600.
470. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Testani JM. Diuretic strategies for loop diuretic resistance in acute heart failure: the 3T trial. JACC Heart Fail 2020;8:157-168.
471. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. Eur Heart J 2015;36:1437-1444.
472. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, Traver B, Maggioni AP, Cook T, Swedberg K, Burnett JC, Jr., Grinfeld L, Udelson JE, Zannad F, Gheorghiade M, EVEREST Trial Investigators. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. Eur Heart J 2013;34:835-843.
473. Faselis C, Arundel C, Patel S, Lam PH, Gottlieb SS, Zile MR, Deedwania P, Filippatos G, Sheriff HM, Zeng Q, Morgan CJ, Wopperer S, Nguyen T, Allman RM, Fonarow GC, Ahmed A. Loop diuretic prescription and 30-day outcomes in older patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 2020;76:669-679.
474. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, Moshkovitz Y, Milovanov O, Polak R, Blatt A, Simovitz A, Shaham O, Faigenberg Z, Metzger M, Stav D, Yogev R, Golik A, Krakover R, Vered Z, Cotter G. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. J Am Coll Cardiol 2000;36:832-837.
475. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. JAMA 2002;287:1531-1540.
476. Cotter G, Metzkor E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simovitz A, Shaham O, Marghitay D, Koren M, Blatt A, Moshkovitz Y, Zaidenstein R, Golik A. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. Lancet 1998;351:389-393.
477. Levy P, Compton S, Welch R, Delgado G, Jennett A, Penugonda N, Dunne R, Zalenski R. Treatment of severe decompensated heart failure with high-dose intravenous nitroglycerin: a feasibility and outcome analysis. Ann Emerg Med 2007;50:144-152.
478. Mebazaa A, Motiejunaite J, Gayat E, Crespo-Leiro MG, Lund LH, Maggioni AP, Chioncel O, Akiyama E, Harjola VP, Seferovic P, Laroche C, Julve MS, Roig E, Ruschitzka F, Filippatos G, ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Long-term safety of intravenous cardiovascular agents in acute heart failure: results from the European Society of Cardiology heart failure long-term registry. Eur J Heart Fail 2018;20:332-341.
479. Kozhuharov N, Goudev A, Flores D, Maeder MT, Walter J, Shrestha S, Gualandro DM, de Oliveira Junior MT, Sabti Z, Muller B, Noveanu M, Socrates T, Ziller R, Bayes-Genis A, Sionis A, Simon P, Michou E, Gujer S, Gori T, Wenzel P, Pfister O, Conen

D, Kapos I, Kobza R, Rickli H, Breidthardt T, Munzel T, Erne P, Mueller C, Investigators G, Mueller C, Erne P, Muller B, Rickli H, Maeder M, Tavares de Oliveira M Jr, Munzel T, Bayes-Genis A, Sionis A, Goudev A, Dimov B, Hartwiger S, Arenja N, Glatz B, Herr N, Isenrich R, Mosimann T, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Puelacher C, Freese M, Vogele J, Meissner K, Martin J, Strebel I, Wussler D, Schumacher C, Osswald S, Vogt F, Hilti J, Barata S, Schneider D, Schwarz J, Fitze B, Hartwiger S, Arenja N, Glatz B, Herr N, Isenrich R, Mosimann T, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Puelacher C, Freese M, Vogele J, Meissner K, Martin J, Strebel I, Wussler D, Schumacher C, Osswald S, Vogt F, Hilti J, Barata S, Schneider D, Schwarz J, Fitze B, Arenja N, Rentsch K, Bossa A, Jallad S, Soeiro A, Georgiev D, Jansen T, Gebel G, Bossard M, Christ M. Effect of a strat egy of comprehensive vasodilation vs usual care on mortality and heart failure rehospitalization among patients with acute heart failure: the GALACTIC randomized clinical trial. JAMA 2019;322:2292-2302.

480. Freund Y, Cachanado M, Delannoy Q, Laribi S, Yordanov Y, Gorlicki J, Chouihed T, Feral-Pierssens AL, Truchot J, Desmettre T, Occelli C, Bobbia X, Khellaf M, Ganansia O, Bokobza J, Balen F, Beaune S, Bloom B, Simon T, Mebazaa A. Effect of an emergency department care bundle on 30-day hospital discharge and survival among elderly patients with acute heart failure: the ELISABETH randomized clinical trial. JAMA 2020;324:1948-1956.
481. Khot UN, Novaro GM, Popovic ZB, Mills RM, Thomas JD, Tuzcu EM, Hammer D, Nissen SE, Francis GS. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. N Engl J Med 2003;348:1756-1763.
482. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, Salon JE, Thakkar R, Padley RJ, Huang B, Cohen-Solal A. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. Eur J Heart Fail 2009;11:304-311.
483. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, Muneretto C, Robertson AD, Bristow MR, Dei Cas L. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. J Am Coll Cardiol 2002;40:1248-1258.
484. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J, Padley RJ, Thakkar R, Delgado-Herrera L, Salon J, Garratt C, Huang B, Sarapohja T, REVIVE Heart Failure Study Group. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. JACC Heart Fail 2013;1:103-111.
485. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL, SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med 2010;362:779-789.
486. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, Morichau-Beauchant T, Leone M, Frederique G, Quenot JP, Kimmoun A, Cariou A, Lassus J, Harjola VP, Meziani F, Louis G, Rossignol P, Duarte K, Girerd N, Mebazaa A, Vignon P, Collaborators. Epinephrine versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2018;72:173-182.
487. Leopold V, Gayat E, Pirracchio R, Spinar J, Parenica J, Tarvasmaki T, Lassus J, Harjola VP, Champion S, Zannad F, Valente S, Urban P, Chua HR, Bellomo R, Popovic B, Ouweneel DM, Henriques JPS, Simonis G, Levy B, Kimmoun A, Gaudard P, Basir MB, Markota A, Adler C, Reuter H, Mebazaa A, Chouihed T. Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients. Intensive Care Med 2018;44:847-856.
488. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow G, Emerman CL. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. Emerg Med J 2008;25:205-209.
489. Gil V, Dominguez-Rodriguez A, Masip J, Peacock WF, Miro O. Morphine use in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema and its effects on patient outcome: a systematic review. Curr Heart Fail Rep 2019;16:81-88.
490. Miro O, Gil V, Martin-Sanchez FJ, Herrero-Puente P, Jacob J, Mebazaa A, Harjola VP, Rios J, Hollander JE, Peacock WF, Llorens P, ICA-SEMES Research Group. Morphine use in the ED and outcomes of patients with acute heart failure: a propensity score-matching analysis based on the EAHFE registry. Chest 2017;152:821-832.
491. Caspi O, Naami R, Halfin E, Aronson D. Adverse dose-dependent effects of morphine therapy in acute heart failure. Int J Cardiol 2019;293:131-136.
492. Sethi NJ, Nielsen EE, Safi S, Feinberg J, Gluud C, Jakobsen JC. Digoxin for atrial fibrillation and atrial flutter: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. PLoS One 2018;13:e0193924.
493. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? J Am Coll Cardiol 2003;42:1944-1951.
494. Tebbe U, Schellong SM, Haas S, Gerlach HE, Abletshauser C, Sieder C, Bramlage P, Riess H. Certoparin versus unfractionated heparin to prevent venous thromboembolic events in patients hospitalized because of heart failure: a subgroup analysis of the randomized, controlled CERTIFY study. Am Heart J 2011;161:322-328.
495. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Ann Intern Med 2007;146:278-288.
496. Seferovic PM, Piepoli MF, Lopatin Y, Jankowska E, Polovina M, Anguita-Sanchez M, Stork S, Lainscak M, Milicic D, Milinkovic I, Filippatos G, Coats AJS, Heart Failure Association Board of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology quality of care centres programme: design and accreditation document. Eur J Heart Fail 2020;22:763-774.
497. Tehrani BN, Truesdell AG, Sherwood MW, Desai S, Tran HA, Epps KC, Singh R, Psotka M, Shah P, Cooper LB, Rosner C, Raja A, Barnett SD, Saulino P, deFilippi CR, Gurbel PA, Murphy CE, O'Connor CM. Standardized team-based care for cardiogenic shock. J Am Coll Cardiol 2019;73:1659-1669.
498. Basir MB, Kapur NK, Patel K, Salam MA, Schreiber T, Kaki A, Hanson I, Almany S, Timmis S, Dixon S, Kolski B, Todd J, Senter S, Marso S, Lasorda D, Wilkins C, Lalonde T, Attallah A, Larkin T, Dupont A, Marshall J, Patel N, Overly T, Green M, Tehrani B, Truesdell AG, Sharma R, Akhtar Y, McRae T, 3rd, O'Neill B, Finley J, Rahman A, Foster M, Askari R, Goldsweig A, Martin S, Bharadwaj A, Khuddus M, Caputo C, Korpas D, Cawich I, McAllister D, Blank N, Alraies MC, Fisher R, Khandelwal A, Alaswad K, Lemor A, Johnson T, Hacala M, O'Neill WW, National Cardiogenic Shock Initiative Investigators. Improved outcomes associated with the use of shock protocols: updates from the National Cardiogenic Shock Initiative. Catheter Cardiovasc Interv 2019;93:1173-1183.
499. Tehrani BN, Truesdell AG, Psotka MA, Rosner C, Singh R, Sinha SS, Damluji AA, Batchelor WB. A standardized and comprehensive approach to the management of cardiogenic shock. JACC Heart Fail 2020;8:879-891.
500. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Schuler G, Werdan K, IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intra-aortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. N Engl J Med 2012;367:1287-1296.
501. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Werdan K, Schuler G, Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. Lancet 2013;382:1638-1645.

502. Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, Neumann FJ, Hausleiter J, Abdel-Wahab M, Meyer-Saraei R, Fuernau G, Eitel I, Hambrecht R, Bohm M, Werdan K, Felix SB, Hennersdorf M, Schneider S, Ouarrak T, Desch S, de Waha-Thiele S, IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon pump in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: long-term 6-year outcome of the randomized IABP-SHOCK II Trial. Circulation 2019;139:395-403.
503. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, Frohlich G, Bott-Flugel L, Byrne R, Dirschinger J, Kastrati A, Schomig A. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2008;52:1584-1588.
504. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjauw KD, van Dongen IM, Hirsch A, Packer EJ, Vis MM, Wykrzykowska JJ, Koch KT, Baan J, de Winter RJ, Piek JJ, Lagrand WK, de Mol BA, Tijssen JG, Henriques JP. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2017;69:278-287.
505. Schrage B, Ibrahim K, Loehn T, Werner N, Sinning JM, Pappalardo F, Pieri M, Skurk C, Lauten A, Landmesser U, Westenfeld R, Horn P, Pauschinger M, Eckner D, Twerenbold R, Nordbeck P, Salinger T, Abel P, Empen K, Busch MC, Felix SB, Sieweke JT, Moller JE, Pareek N, Hill J, MacCarthy P, Bergmann MW, Henriques JPS, Mobius-Winkler S, Schulze PC, Ouarrak T, Zeymer U, Schneider S, Blankenberg S, Thiele H, Schafer A, Westermann D. Impella support for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Circulation 2019;139:1249-1258.
506. Dhruva SS, Ross JS, Mortazavi BJ, Hurley NC, Krumholz HM, Curtis JP, Berkowitz A, Masoudi FA, Messenger JC, Parzynski CS, Ngufor C, Girotra S, Amin AP, Shah ND, Desai NR. Association of use of an intravascular microaxial left ventricular assist device vs intra-aortic balloon pump with in-hospital mortality and major bleeding among patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. JAMA 2020;323:734-745.
507. Kar B, Gregoric ID, Basra SS, Idelchik GM, Loyalka P. The percutaneous ventricular assist device in severe refractory cardiogenic shock. J Am Coll Cardiol 2011;57:688-696.
508. Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, Sjauw KD, Engstrom AE, Lagrand WK, Cherpanath TGV, Driessen AHG, de Mol B, Henriques JPS. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med 2016;42:1922-1934.
509. Combes A, Price S, Slutsky AS, Brodie D. Temporary circulatory support for cardiogenic shock. Lancet 2020;396:199-212.
510. Pappalardo F, Schulte C, Pieri M, Schrage B, Contri R, Soeffker G, Greco T, Lembo R, Mullerleile K, Colombo A, Sydow K, De Bonis M, Wagner F, Reichenspurner H, Blankenberg S, Zangrillo A, Westermann D. Concomitant implantation of Impella((R)) on top of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation may improve survival of patients with cardiogenic shock. Eur J Heart Fail 2017;19:404-412.
511. Anderson MB, Goldstein J, Milano C, Morris LD, Kormos RL, Bhama J, Kapur NK, Bansal A, Garcia J, Baker JN, Silvestry S, Holman WL, Douglas PS, O'Neill W. Benefits of a novel percutaneous ventricular assist device for right heart failure: the prospective RECOVER RIGHT study of the Impella RP device. J Heart Lung Transplant 2015;34:1549-1560.
512. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozdz J, Fabien V, Filippatos G, Gohring UM, Keren A, Khintibidze I, Kragten H, Martinez FA, Metra M, Milicic D, Nicolau JC, Ohlsson M, Parkhomenko A, Pascual-Figal DA, Ruschitzka F, Sim D, Skouri H, van der Meer P, Lewis BS, Comin-Colet J, von Haehling S, Cohen-Solal A, Danchin N, Doehner W, Dargie HJ, Motro M, Butler J, Friede T, Jensen KH, Pocock S, Jankowska EA, AFFIRM-AHF Investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet 2020;396:1895-1904.
513. Bhagat AA, Greene SJ, Vaduganathan M, Fonarow GC, Butler J. Initiation, continuation, switching, and withdrawal of heart failure medical therapies during hospitalization. JACC Heart Fail 2019;7:1-12.
514. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, Eckman PM, Duval S. Effects of beta-blocker withdrawal in acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. JACC Heart Fail 2015;3:647-653.
515. Metra M, Gheorghiade M, Bonow RO, Dei Cas L. Postdischarge assessment after a heart failure hospitalization: the next step forward. Circulation 2010;122:1782-1785.
516. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J, Gheorghiade M. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. Nat Rev Cardiol 2015;12:220-229.
517. Lee KK, Yang J, Hernandez AF, Steimle AE, Go AS. Post-discharge Follow-up characteristics associated with 30-day readmission after heart failure hospitalization. Med Care 2016;54:365-372.
518. Edmonston DL, Wu J, Matsouaka RA, Yancy C, Heidenreich P, Pina IL, Hernandez A, Fonarow GC, DeVore AD. Association of post-discharge specialty outpatient visits with readmissions and mortality in high-risk heart failure patients. Am Heart J 2019;212:101-112.
519. Ling LH, Kistler PM, Kalman JM, Schilling RJ, Hunter RJ. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. Nat Rev Cardiol 2016;13:131-147.
520. Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP. Heart failure and atrial fibrillation, like fire and fury. JACC Heart Fail 2019;7:447-456.
521. Gorenek B, Halvorsen S, Kudaiberdieva G, Bueno H, Van Gelder IC, Lettino M, Marin F, Masip J, Mueller C, Okutucu S, Poess J, Potpara TS, Price S, Lip GYH. Atrial fibrillation in acute heart failure: a position statement from the Acute Cardiovascular Care Association and European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2020;9:348-357.
522. Slawik J, Adrian L, Hohl M, Lothschutz S, Laufs U, Bohm M. Irregular pacing of ventricular cardiomyocytes induces pro-fibrotic signalling involving paracrine effects of transforming growth factor beta and connective tissue growth factor. Eur J Heart Fail 2019;21:482-491.
523. Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation: vicious twins. J Am Coll Cardiol 2016;68:2217-2228.
524. Smit MD, Moes ML, Maass AH, Achekar ID, Van Geel PP, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. Eur J Heart Fail 2012;14:1030-1040.
525. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, Metra M, Torp-Pedersen C, Poole-Wilson P. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. Eur Heart J 2005;26:1303-1308.
526. Mogensen UM, Jhund PS, Abraham WT, Desai AS, Dickstein K, Packer M, Rouleau JL, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, Køber L, McMurray JJV, PARADIGM-HF and ATMOSPHERE Investigators and Committees. Type of atrial fibrillation and outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2017;70:2490-2500.
527. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, Hagemann A, Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. Circulation 2006;114:18-25.
528. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz 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.
529. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D, PROTECT AF Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in pati-

ents with atrial fibrillation: 2.3-year follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) trial. Circulation 2013;127:720-729.

530. Holmes DR, Jr., Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. J Am Coll Cardiol 2014;64:1-12.
531. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, Crijns HJ, RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. Europace 2006;8:935-942.
532. Hess PL, Sheng S, Matsouaka R, DeVore AD, Heidenreich PA, Yancy CW, Bhatt DL, Allen LA, Peterson PN, Ho PM, Lewis WR, Hernandez AF, Fonarow GC, Piccini JP. Strict versus lenient versus poor rate control among patients with atrial fibrillation and heart failure (from the Get With The Guidelines - Heart Failure Program). Am J Cardiol 2020;125:894-900.
533. Sartipy U, Savarese G, Dahlstrom U, Fu M, Lund LH. Association of heart rate with mortality in sinus rhythm and atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2019;21:471-479.
534. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. Lancet 2016;388:818-828.
535. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J, Packer M, Coats AJS, Manzano L, Bohm M, van Veldhuisen DJ, Andersson B, Wedel H, von Lueder TG, Rigby AS, Hjalmarson A, Kjekshus J, Cleland JGF, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Heart rate and rhythm and the benefit of beta-blockers in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 2017;69:2885-2896.
536. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, Haynes S, Calvert MJ, Deeks JJ, Steeds RP, Strauss VY, Rahimi K, Camm AJ, Griffith M, Lip GYH, Townend JN, Kirchhof P, Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF) Team. Effect of digoxin vs bisoprolol for heart rate control in atrial fibrillation on patient-reported quality of life: the RATE-AF randomized clinical trial. JAMA 2020;324:2497-2508.
537. Hofmann R, Steinwender C, Kammler J, Kypta A, Leisch F. Effects of a high dose intravenous bolus amiodarone in patients with atrial fibrillation and a rapid ventricular rate. Int J Cardiol 2006;110:27-32.
538. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. Circulation 2000;101:1138-1144.
539. Lim KT, Davis MJ, Powell A, Arnolda L, Moulden K, Bulsara M, Weerasooriya R. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. Europace 2007;9:498-505.
540. Gasparini M, Kloppe A, Lunati M, Anselme F, Landolina M, Martinez-Ferrer JB, Proclemer A, Morani G, Biffi M, Ricci R, Rordorf R, Mangoni L, Manotta L, Grammatico A, Leyva F, Boriani G. Atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation treated with cardiac resynchronization therapy: positive impact on ventricular arrhythmias, implantable cardioverter-defibrillator therapies and hospitalizations. Eur J Heart Fail 2018;20:1472-1481.
541. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the Veterans Affairs Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. Circulation 1998;98:2574-2579.
542. Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (A.D.E.G.). A multicentre, randomized trial on the benefit/risk profile of amiodarone, flecainide and propafenone in patients with cardiac disease and complex ventricular arrhythmias. Eur Heart J 1992;13:1251-1258.
543. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum A, Blomstrom P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacretaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbuchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanas F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsanyi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH, PALLAS Investigators. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:2268-2276.
544. Chatterjee S, Ghosh J, Lichstein E, Aikat S, Mukherjee D. Meta-analysis of cardiovascular outcomes with dronedarone in patients with atrial fibrillation or heart failure. Am J Cardiol 2012;110:607-613.
545. Shelton RJ, Clark AL, Goode K, Rigby AS, Houghton T, Kaye GC, Cleland JG. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFE-II Study). Heart 2009;95:924-930.
546. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Rosi A, Piepoli MF. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. Eur Heart J 2000;21:66-73.
547. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ, Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med 2002;347:1834-1840.
548. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD, Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002;347:1825-1833.
549. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U, STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. J Am Coll Cardiol 2003;41:1690-1696.
550. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL, Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med 2008;358:2667-2677.
551. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Fetsch T, van Gelder IC, Haase D, Haegeli LM, Hamann F, Heidbuchel H, Hindricks G, Kautzner J, Kuck KH, Mont L, Ng GA, Rekosz J, Schoen N, Schotten U, Suling A, Taggeselle J, Themistoclakis S, Vettorazzi E, Vardas P, Wegscheider K, Willems S, Crijns H, Breithardt G, EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2020;383:1305-1316.
552. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bansch D, CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. N Engl J Med 2018;378:417-427.
553. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, Noseworthy PA, Rosenberg YD, Jeffries N, Mitchell LB, Flaker GC, Pokushalov E, Romanov A, Bunch TJ, Noelker G, Ardashev A, Revishvili A, Wilber DJ, Cappato R, Kuck KH, Hindricks G, Davies DW, Kowey PR, Naccarelli GV, Reiffel JA, Piccini JP, Silverstein AP, Al-Khalidi HR, Lee KL, CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the

CABANA randomized clinical trial. JAMA 2019;321:1261-1274.
554. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, Al-Khalidi HR, Silverstein AP, Noseworthy PA, Poole JE, Bahnson TD, Lee KL, Mark DB, CABANA Investigators. Ablation versus drug therapy for atrial fibrillation in heart failure: results from the CABANA trial. Circulation 2021;143:1377-1390.
555. Kuck KH, Merkely B, Zahn R, Arentz T, Seidl K, Schluter M, Tilz RR, Piorkowski C, Geller L, Kleemann T, Hindricks G. Catheter ablation versus best medical therapy in patients with persistent atrial fibrillation and congestive heart failure: the randomized AMICA trial. Circ Arrhythm Electrophysiol 2019;12:e007731.
556. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, Reddy M, Jais P, Themistoclakis S, Dello Russo A, Casella M, Pelargonio G, Narducci ML, Schweikert R, Neuzil P, Sanchez J, Horton R, Beheiry S, Hongo R, Hao S, Rossillo A, Forleo G, Tondo C, Burkhardt JD, Haissaguerre M, Natale A. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. Circulation 2016;133:1637-1644.
557. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, Daniels MR, Bahnson TD, Poole JE, Rosenberg Y, Lee KL, Packer DL, CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. JAMA 2019;321:1275-1285.
558. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, Lane DA, Hong K, Lip GY. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. Eur J Heart Fail 2015;17:1192-1200.
559. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, Overvad TF, Lip GY. Stroke and thromboembolic event rates in atrial fibrillation according to different guideline treatment thresholds: a nationwide cohort study. Sci Rep 2016;6:27410.
560. Latchamsetty R, Bogun F. Premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. JACC Clin Electrophysiol 2019;5:537-550.
561. Mondesert B, Khairy P, Schram G, Shohoudi A, Talajic M, Andrade JG, Dubuc M, Guerra PG, Macle L, Roy D, Dyrda K, Thibault B, Barrero M, Diaz A, Kouz S, McNicoll S, Nowakowska D, Rivard L. Impact of revascularization in patients with sustained ventricular arrhythmias, prior myocardial infarction, and preserved left ventricular ejection fraction. Heart Rhythm 2016;13:1221-1227.
562. Yarlagadda RK, Iwai S, Stein KM, Markowitz SM, Shah BK, Cheung JW, Tan V, Lerman BB, Mittal S. Reversal of cardiomyopathy in patients with repetitive monomorphic ventricular ectopy originating from the right ventricular outflow tract. Circulation 2005;112:1092-1097.
563. Berruezo A, Penela D, Jauregui B, Soto-Iglesias D, Aguinaga L, Ordonez A, Fernandez-Armenta J, Martinez M, Tercedor L, Bisbal F, Acosta J, Marti-Almor J, Acena M, Anguera I, Rossi L, Linhart M, Borras R, Doltra A, Sanchez P, Ortiz-Perez JT, Perea RJ, Prat-Gonzalez S, Teres C, Bosch X. Mortality and morbidity reduction after frequent premature ventricular complexes ablation in patients with left ventricular systolic dysfunction. Europace 2019;21:1079-1087.
564. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Namboodiri N, Aguinaga L, Leite LR, Al-Khatib SM, Anter E, Berruezo A, Callans DJ, Chung MK, Cuculich P, d'Avila A, Deal BJ, Della Bella P, Deneke T, Dickfeld TM, Hadid C, Haqqani HM, Kay GN, Latchamsetty R, Marchlinski F, Miller JM, Nogami A, Patel AR, Pathak RK, Saenz Morales LC, Santangeli P, Sapp JL, Sarkozy A, Soejima K, Stevenson WG, Tedrow UB, Tzou WS, Varma N, Zeppenfeld K, ESC Scientific Document Group. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS expert consensus state ment on catheter ablation of ventricular arrhythmias. Europace 2019;21:1143-1144.
565. Cho SW, Gwag HB, Hwang JK, Chun KJ, Park KM, On YK, Kim JS, Park SJ. Clinical features, predictors, and long-term prognosis of pacing-induced cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2019;21:643-651.
566. Vijayaraman P, Herweg B, Ellenbogen KA, Gajek J. His-optimized cardiac resynchronization therapy to maximize electrical resynchronization: a feasibility study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2019;12:e006934.
567. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, Durr B, Naperkowski A, Sun H, Oren JW, Dandamudi G, Vijayaraman P. Clinical outcomes of His bundle pacing compared to right ventricular pacing. J Am Coll Cardiol 2018;71:2319-2330.
568. Ziff OJ, Samra M, Howard JP, Bromage DI, Ruschitzka F, Francis DP, Kotecha D. Beta-blocker efficacy across different cardiovascular indications: an umbrella review and meta-analytic assessment. BMC Med 2020;18:103.
569. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, BEAUTIFUL Investigators. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. Eur Heart J 2009;30:2337-2345.
570. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. N Engl J Med 1996;335:1107-1114.
571. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, Cintron G, Boden W, Baruch L, Rochin P, Loss L. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. Circulation 1997;96:856-863.
572. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet 2002;359:1269-1275.
573. Kanamasa K, Hayashi T, Kimura A, Ikeda A, Ishikawa K. Long-term, continuous treatment with both oral and transdermal nitrates increases cardiac events in healed myocardial infarction patients. Angiology 2002;53:399-408.
574. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczuk E, Buros JL, Chaitman BR, Morrow DA. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. J Am Coll Cardiol 2009;53:1510-1516.
575. Gao D, Ning N, Niu X, Hao G, Meng Z. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. Heart 2011;97:278-286.
576. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, Gebara O, Rossini P, Fini M, Volterrani M, Rosano GM. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. Eur Heart J 2004;25:1814-1821.
577. Zhang L, Lu Y, Jiang H, Zhang L, Sun A, Zou Y, Ge J. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2012;59:913-922.
578. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. Circulation 1991;83:52-60.
579. Zannad F, Anker SD, Byra WM, Cleland JGF, Fu M, Gheorghiade M, Lam CSP, Mehra MR, Neaton JD, Nessel CC, Spiro TE, van Veldhuisen DJ, Greenberg B, COMMANDER HF Investigators. Rivaroxaban in patients with heart failure, sinus rhythm, and coronary disease. N Engl J Med 2018;379: 1332-1342.
580. Branch KR, Probstfield JL, Eikelboom JW, Bosch J, Maggioni AP, Cheng RK, Bhatt DL, Avezum A, Fox KAA, Connolly SJ, Shestakovska O, Yusuf S. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with heart failure and chronic coronary or peripheral artery disease. Circulation 2019;140:529-537.
581. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA,

Michler RE, Bonow RO, Doenst T, Petrie MC, Oh JK, She L, Moore VL, Desvigne-Nickens P, Sopko G, Rouleau JL, STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. N Engl J Med 2016;374:1511-1520.

582. Panza JA, Holly TA, Asch FM, She L, Pellikka PA, Velazquez EJ, Lee KL, Borges-Neto S, Farsky PS, Jones RH, Berman DS, Bonow RO. Inducible myocardial ischemia and outcomes in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2013;61:1860-1870.
583. Cleland JG, Calvert M, Freemantle N, Arrow Y, Ball SG, Bonser RS, Chattopadhyay S, Norell MS, Pennell DJ, Senior R. The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART). Eur J Heart Fail 2011;13:227-233.
584. Perera D, Clayton T, Petrie MC, Greenwood JP, O'Kane PD, Evans R, Sculpher M, McDonagh T, Gershlick A, de Belder M, Redwood S, Carr-White G, Marber M, REVIVED Investigators. Percutaneous revascularization for ischemic ventricular dysfunction: rationale and design of the REVIVED-BCIS2 trial: percutaneous coronary intervention for ischemic cardiomyopathy. JACC Heart Fail 2018;6:517-526.
585. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Hannan EL. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction: everolimus-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery. Circulation 2016;133:2132-2140.
586. Nagendran J, Bozso SJ, Norris CM, McAlister FA, Appoo JJ, Moon MC, Freed DH, Nagendran J. Coronary artery bypass surgery improves outcomes in patients with diabetes and left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2018;71:819-827.
587. Park S, Ahn JM, Kim TO, Park H, Kang DY, Lee PH, Jeong YJ, Hyun J, Lee J, Kim JH, Yang Y, Choe K, Park SJ, Park DW, IRIS-MAIN Registry Investigators. Revascularization in patients with left main coronary artery disease and left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2020;76:1395-1406.
588. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, Mitsudo K, Komiya T, Hanyu M, Shiomi H, Tanaka S, Sakata R, CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Comparison of five-year outcomes of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in patients with left ventricular ejection fractions 50% (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). Am J Cardiol 2014;114:988-996.
589. Wolff G, Dimitroulis D, Andreotti F, Kolodziejczak M, Jung C, Scicchitano P, Devito F, Zito A, Occhipinti M, Castiglioni B, Calveri G, Maisano F, Ciccone MM, De Servi S, Navarese EP. Survival benefits of invasive versus conservative strategies in heart failure in patients with reduced ejection fraction and coronary artery disease: a meta-analysis. Circ Heart Fail 2017;10:e003255.
590. Gaudino M, Hameed I, Khan FM, Tam DY, Rahouma M, Yongle R, Naik A, Di Franco A, Demetres M, Petrie MC, Jolicoeur EM, Girardi LN, Fremes SE. Treatment strategies in ischaemic left ventricular dysfunction: a network metaanalysis. Eur J Cardiothorac Surg 2021;59:293-301.
591. Genereux P, Pibarot P, Redfors B, Mack MJ, Makkar RR, Jaber WA, Svensson LG, Kapadia S, Tuzcu EM, Thourani VH, Babaliaros V, Herrmann HC, Szeto WY, Cohen DJ, Lindman BR, McAndrew T, Alu MC, Douglas PS, Hahn RT, Kodali SK, Smith CR, Miller DC, Webb JG, Leon MB. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. Eur Heart J 2017;38:3351-3358.
592. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Johann B, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast PD, Rafael Sadaba J, Tribouilloy C, Wojakowski W; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2021; doi:10.1093/eurheartj/ehab395.
593. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S, PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med 2010;363:1597-1607.
594. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ, PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med 2011;364:2187-2198.
595. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J Jr, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK, US CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. N Engl J Med 2014;370:1790-1798.
596. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, Hermiller J, Jr., Hughes GC, Harrison JK, Coselli J, Diez J, Kafi A, Schreiber T, Gleason TG, Conte J, Buchbinder M, Deeb GM, Carabello B, Serruys PW, Chenoweth S, Oh JK, CoreValve United States Clinical Investigators. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. J Am Coll Cardiol 2014;63:1972-1981.
597. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG, PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. N Engl J Med 2016;374:1609-1620.
598. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PW, Kappetein AP, SURTAVI Investigators. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. N Engl J Med 2017;376:1321-1331.
599. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL, 3rd, Forrest JK, Tchetche D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ, Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. N Engl J Med 2019;380:1706-1715.
600. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR, PARTNER 3 Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. N Engl J Med 2019;380:1695-1705.
601. Elder DH, Wei L, Szwejkowski BR, Libianto R, Nadir A, Pauriah M, Rekhraj S, Lim TK, George J, Doney A, Pringle SD, Choy AM, Struthers AD, Lang CC. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on heart failure outcomes and mortality in patients identified to have aortic regurgitation: a large population cohort study. J Am Coll Cardiol 2011;58:2084-2091.
602. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, Scott CG, Schaff HV, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. Circulation 2002;106:2687-2693.
603. Tornos P, Sambola A, Permanyer-Miralda G, Evangelista A, Gomez Z, Soler-Soler J. Long-term outcome of surgically treated aortic

regurgitation: influence of guideline adherence toward early surgery. J Am Coll Cardiol 2006;47:1012-1017.
604. Yoon SH, Schmidt T, Bleiziffer S, Schofer N, Fiorina C, Munoz-Garcia AJ, Yzeiraj E, Amat-Santos IJ, Tchetche D, Jung C, Fujita B, Mangieri A, Deutsch MA, Ubben T, Deuschl F, Kuwata S, De Biase C, Williams T, Dhoble A, Kim WK, Ferrari E, Barbanti M, Vollema EM, Miceli A, Giannini C, Attizzani GF, Kong WKF, Gutierrez-Ibanes E, Jimenez Diaz VA, Wijeysundera HC, Kaneko H, Chakravarty T, Makar M, Sievert H, Hengstenberg C, Prendergast BD, Vincent F, Abdel-Wahab M, Nombela-Franco L, Silaschi M, Tarantini G, Butter C, Ensminger SM, Hildick-Smith D, Petronio AS, Yin WH, De Marco F, Testa L, Van Mieghem NM, Whisenant BK, Kuck KH, Colombo A, Kar S, Moris C, Delgado V, Maisano F, Nietlispach F, Mack MJ, Schofer J, Schaefer U, Bax JJ, Frerker C, Latib A, Makkar RR. Transcatheter aortic valve replacement in pure native aortic valve regurgitation. J Am Coll Cardiol 2017;70:2752-2763.
605. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L, EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. N Engl J Med 2011;364:1395-1406.
606. Tamargo M, Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Lin G, Egbe AC, Nishimura RA, Borlaug BA. Functional mitral regurgitation and left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2020;22:489-498.
607. Dziadzko V, Clavel MA, Dziadzko M, Medina-Inojosa JR, Michelena H, Maalouf J, Nkomo V, Thapa P, Enriquez-Sarano M. Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study. Lancet 2018;391:960-969.
608. Goliasch G, Bartko PE, Pavo N, Neuhold S, Wurm R, Mascherbauer J, Lang IM, Strunk G, Hulsmann M. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. Eur Heart J 2018;39:39-46.
609. Bertrand PB, Schwammenthal E, Levine RA, Vandervoort PM. Exercise dynamics in secondary mitral regurgitation: pathophysiology and therapeutic implications. Circulation 2017;135:297-314.
610. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, Lefevre T, Piot C, Rouleau F, Carrie D, Nejjari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N, MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. N Engl J Med 2018;379:2297-2306.
611. Iung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu JN, Lefevre T, Messika-Zeitoun D, Guerin P, Cormier B, Brochet E, Thibault H, Himbert D, Thivolet S, Leurent G, Bonnet G, Donal E, Piriou N, Piot C, Habib G, Rouleau F, Carrie D, Nejjari M, Ohlmann P, Saint Etienne C, Leroux L, Gilard M, Samson G, Rioufol G, Maucort-Boulch D, Obadia JF, MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. Eur J Heart Fail 2019;21:1619-1627.
612. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ, COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. N Engl J Med 2018;379:2307-2318.
613. Senni M, Adamo M, Metra M, Alfieri O, Vahanian A. Treatment of functional mitral regurgitation in chronic heart failure: can we get a 'proof of concept' from the MITRA-FR and COAPT trials? Eur J Heart Fail 2019;21:852-861.
614. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation: a new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT trials. JACC Cardiovasc Imaging 2019;12:353-362.
615. Coats AJS, Anker SD, Baumbach A, Alfieri O, von Bardeleben RS, Bauersachs J, Bax JJ, Boveda S, Celutkiene J, Cleland JG, Dagres N, Deneke T, Farmakis D, Filippatos G, Hausleiter J, Hindricks G, Jankowska EA, Lainscak M, Leclercq C, Lund LH, McDonagh T, Mehra MR, Metra M, Mewton N, Mueller C, Mullens W, Muneretto C, Obadia JF, Ponikowski P, Praz F, Rudolph V, Ruschitzka F, Vahanian A, Windecker S, Zamorano JL, Edvardsen T, Heidbuchel H, Seferovic PM, Prendergast B. The management of secondary mitral regurgitation in patients with heart failure: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC. Eur Heart J 2021;42:1254-1269.
616. Adamo M, Fiorelli F, Melica B, D'Ortona R, Lupi L, Giannini C, Silva G, Fiorina C, Branca L, Chiari E, Chizzola G, Spontoni P, Espada Guerreiro C, Curello S, Petronio AS, Metra M. COAPT-like profile predicts long-term outcomes in patients with secondary mitral regurgitation undergoing MitraClip implantation. JACC Cardiovasc Interv 2021;14:15-25.
617. Godino C, Munafo A, Scotti A, Estevez-Loureiro R, Portoles Hernandez A, Arzamendi D, Fernandez Peregrina E, Taramasso M, Fam NP, Ho EC, Asgar A, Vitrella G, Raineri C, Adamo M, Fiorina C, Montalto C, Fraccaro C, Giannini C, Fiorelli F, Popolo Rubbio A, Ooms JF, Compagnone M, Maffeo D, Bettari L, Furholz M, Tamburino C, Petronio AS, Grasso C, Agricola E, Van Mieghem NM, Tarantini G, Curello S, Praz F, Pascual I, Potena L, Colombo A, Maisano F, Metra M, Margonato A, Crimi G, Saia F. MitraClip in secondary mitral regurgitation as a bridge to heart transplantation: 1-year outcomes from the International MitraBridge Registry. J Heart Lung Transplant 2020;39:1353-1362.
618. Witte KK, Lipiecki J, Siminiak T, Meredith IT, Malkin CJ, Goldberg SL, Stark MA, von Bardeleben RS, Cremer PC, Jaber WA, Celermajer DS, Kaye DM, Sievert H. The REDUCE FMR trial: a randomized sham-controlled study of percutaneous mitral annuloplasty in functional mitral regurgitation. JACC Heart Fail 2019;7:945-955.
619. Geyer M, Keller K, Sotiriou E, Tamm AR, Ruf TF, Kreidel F, Beiras-Fernandez A, Gori T, Schulz E, Munzel T, von Bardeleben RS. Association of transcatheter direct mitral annuloplasty with acute anatomic, haemodynamic, and clinical outcomes in severe mitral valve regurgitation. ESC Heart Fail 2020;7:3336-3344.
620. Giallauria F, Di Lorenzo A, Parlato A, Testa C, Bobbio E, Vigorito C, Coats AJS. Individual patient data meta-analysis of the effects of the CARILLONVR mitral contour system. ESC Heart Fail 2020;7:3383-3391.
621. Lipiecki J, Fahrat H, Monzy S, Caillot N, Siminiak T, Johnson T, Vogt S, Stark MA, Goldberg SL. Long-term prognosis of patients treated by coronary sinus-based percutaneous annuloplasty: single centre experience. ESC Heart Fail 2020;7:3329-3335.
622. Ruf TF, Kreidel F, Tamm AR, Geyer M, Hahad O, Zirbs JC, Schwidtal BL, Beiras-Fernandez A, Witte KK, Munzel T, von Bardeleben RS. Transcatheter indirect mitral annuloplasty induces annular and left atrial remodelling in secondary mitral regurgitation. ESC Heart Fail 2020;7:1400-1408.
623. Sorajja P, Moat N, Badhwar V, Walters D, Paone G, Bethea B, Bae R, Dahle G, Mumtaz M, Grayburn P, Kapadia S, Babaliaros V, Guerrero M, Satler L, Thourani V, Bedogni F, Rizik D, Denti P, Dumonteil N, Modine T, Sinhal A, Chuang ML, Popma JJ, Blanke P, Leipsic J, Muller D. Initial feasibility study of a new transcatheter mitral prosthesis: the first 100 patients. J Am Coll Cardiol 2019;73:1250-1260.
624. Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P, Reddy YNV, Bennett CE, Stulak JM, Miller VM, Nishimura RA. National trends and outcomes in isolated tricuspid valve surgery. J Am Coll Cardiol 2017;70:2953-2960.
625. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, Alessandrini H, Attinger-Toller A, Biasco L, Lurz P, Braun D, Brochet E, Connelly KA, de Bruijn S, Denti P, Deuschl F, Estevez-Loureiro R, Fam N, Frerker C, Gavazzoni M, Hausleiter J, Ho E, Juliard JM, Kaple R, Besler C, Kodali S, Kreidel F, Kuck KH, Latib A, Lauten A, Monivas V, Mehr M, Muntane-Carol G, Nazif T, Nickening G, Pedrazzini G, Philippon F, Pozzoli A, Praz F, Puri R, Rodes-Cabau J, Schafer U, Schofer J, Sievert H, Tang GHL, Thiele H, Topilsky Y, Rommel

KP, Delgado V, Vahanian A, Von Bardeleben RS, Webb JG, Weber M, Windecker S, Winkel M, Zuber M, Leon MB, Hahn RT, Bax JJ, Enriquez-Sarano M, Maisano F. Transcatheter versus medical treatment of patients with symptomatic severe tricuspid regurgitation. J Am Coll Cardiol 2019;74:2998-3008.
626. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, White IR, Caulfield MJ, Deanfield JE, Smeeth L, Williams B, Hingorani A, Hemingway H. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. Lancet 2014;383:1899-1911.
627. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, Wiltse C, Wright TJ, MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). Eur J Heart Fail 2003;5:659-667.
628. Kato S, Onishi K, Yamanaka T, Takamura T, Dohi K, Yamada N, Wada H, Nobori T, Ito M. Exaggerated hypertensive response to exercise in patients with diastolic heart failure. Hypertens Res 2008;31:679-684.
629. Uijl A, Savarese G, Vaartjes I, Dahlstrom U, Brugts JJ, Linssen GCM, van Empel V, Brunner-La Rocca HP, Asselbergs FW, Lund LH, Hoes AW, Koudstaal S. Identification of distinct phenotypic clusters in heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2021;23:973-982.
630. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 14 - effects of different classes of antihypertensive drugs in older and younger patients: overview and meta-analysis. J Hypertens 2018;36:1637-1647.
631. Vaduganathan M, Pareek M, Kristensen AMD, Biering-Sorensen T, Byrne C, Almarzooq Z, Olesen TB, Olsen MH, Bhatt DL. Prevention of heart failure events with intensive versus standard blood pressure lowering across the spectrum of kidney function and albuminuria: a SPRINT substudy. Eur J Heart Fail 2021;23:384-392.
632. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. Hypertension 2009;54:1084-1091.
633. Cautela J, Tartiere JM, Cohen-Solal A, Bellemain-Appaix A, Theron A, Tibi T, Januzzi JL, Jr., Roubille F, Girerd N. Management of low blood pressure in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction patients. Eur J Heart Fail 2020;22:1357-1365.
634. Kang SH, Kim J, Park JJ, Oh IY, Yoon CH, Kim HJ, Kim K, Choi DJ. Risk of stroke in congestive heart failure with and without atrial fibrillation. Int J Cardiol 2017;248:182-187.
635. Abdul-Rahim AH, Perez AC, Fulton RL, Jhund PS, Latini R, Tognoni G, Wikstrand J, Kjekshus J, Lip GY, Maggioni AP, Tavazzi L, Lees KR, McMurray JJ, Investigators of the Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure (CORONA), GISSI-Heart Failure (GISSI-HF) Committees and Investigators. Risk of stroke in chronic heart failure patients without atrial fibrillation: analysis of the Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial Heart Failure (CORONA) and the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca-Heart Failure (GISSI-HF) trials. Circulation 2015;131:1486-1494; discussion 1494.
636. Abdul-Rahim AH, Perez AC, MacIsaac RL, Jhund PS, Claggett BL, Carson PE, Komajda M, McKelvie RS, Zile MR, Swedberg K, Yusuf S, Pfeffer MA, Solomon SD, Lip GYH, Lees KR, McMurray JJV, Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Preserved (CHARM-Preserved) and the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function (I-Preserve) Steering Committees. Risk of stroke in chronic heart failure patients with preserved ejection fraction, but without atrial fibrillation: analysis of the CHARM-Preserved and I-Preserve trials. Eur Heart J 2017;38:742-750.
637. Mehra MR, Vaduganathan M, Fu M, Ferreira JP, Anker SD, Cleland JGF, Lam CSP, van Veldhuisen DJ, Byra WM, Spiro TE, Deng H, Zannad F, Greenberg B. A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial. Eur Heart J 2019;40:3593-3602.
638. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GY. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. Int J Cardiol 2016;203:660-666.
639. Adelborg K, Szepligeti S, Sundboll J, Horvath-Puho E, Henderson VW, Ording A, Pedersen L, Sorensen HT. Risk of stroke in patients with heart failure: a population-based 30-year cohort study. Stroke 2017;48:1161-1168.
640. Witt BJ, Brown RD Jr, Jacobsen SJ, Weston SA, Ballman KV, Meverden RA, Roger VL. Ischemic stroke after heart failure: a community-based study. Am Heart J 2006;152:102-109.
641. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, Ammon SE, Graham S, Sacco RL, Mann DL, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Anker SD, Lok DJ, Ponikowski P, Estol CJ, Lip GY, Di Tullio MR, Sanford AR, Mejia V, Gabriel AP, del Valle ML, Buchsbaum R, WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. N Engl J Med 2012;366:1859-1869.
642. Hopper I, Skiba M, Krum H. Updated meta-analysis on antithrombotic therapy in patients with heart failure and sinus rhythm. Eur J Heart Fail 2013;15:69-78.
643. Bauersachs J, Konig T, van der Meer P, Petrie MC, Hilfiker-Kleiner D, Mbakwem A, Hamdan R, Jackson AM, Forsyth P, de Boer RA, Mueller C, Lyon AR, Lund LH, Piepoli MF, Heymans S, Chioncel O, Anker SD, Ponikowski P, Seferovic PM, Johnson MR, Mebazaa A, Sliwa K. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2019;21:827-843.
644. Singh DP, Patel H. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021; PMID 30725710.
645. Subahi A, Hassan AAI, Abubakar H, Ibrahim W. Isolated left ventricular non-compaction (LVNC) and recurrent strokes: to anticoagulate or not to anticoagulate, that is the question. BMJ Case Rep 2017;2017:bcr2017220954.
646. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, Paulus WJ, Komajda M, Cosentino F, de Boer RA, Farmakis D, Doehner W, Lambrinou E, Lopatin Y, Piepoli MF, Theodorakis MJ, Wiggers H, Lekakis J, Mebazaa A, Mamas MA, Tschope C, Hoes AW, Seferovic JP, Logue J, McDonagh T, Riley JP, Milinkovic I, Polovina M, van Veldhuisen DJ, Lainscak M, Maggioni AP, Ruschitzka F, McMurray JJV. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2018;20:853-872.
647. Seferovic PM, Coats AJS, Ponikowski P, Filippatos G, Huelsmann M, Jhund PS, Polovina MM, Komajda M, Seferovic J, Sari I, Cosentino F, Ambrosio G, Metra M, Piepoli M, Chioncel O, Lund LH, Thum T, De Boer RA, Mullens W, Lopatin Y, Volterrani M, Hill L, Bauersachs J, Lyon A, Petrie MC, Anker S, Rosano GMC. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. Eur J Heart Fail 2020;22:196-213.
648. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, Masiukiewicz U, Pratley R, Dagogo-Jack S, Frederich R, Charbonnel B, Mancuso J, Shih WJ, Terra SG, Cater NB, Gantz I, McGuire DK, VERTIS CV Investigators. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: results of the VERTIS CV trial. Circulation 2020;142:2205-2215.
649. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, Pratley R, Greenberg M, Wang S, Huyck S, Gantz I, Terra SG, Masiukiewicz U, Cannon CP. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. JAMA Cardiol 2021;6:148-158.
650. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O,

Cleland JGF, de Boer RA, Drexel H, Ben Gal T, Hill L, Jaarsma T, Jankowska EA, Anker MS, Lainscak M, Lewis BS, McDonagh T, Metra M, Milicic D, Mullens W, Piepoli MF, Rosano G, Ruschitzka F, Volterrani M, Voors AA, Filippatos G, Coats AJS. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2019;21:1169-1186.

651. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, Vanderloo SE, McAlister FA. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. Circ Heart Fail 2013;6:395-402.
652. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, Weeke P, Norgaard ML, Jorgensen CH, Lange T, Abildstrom SZ, Schramm TK, Vaag A, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. Diabetologia 2010;53:2546-2553.
653. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I, SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013;369:1317-1326.
654. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Lam H, White WB, EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet 2015;385:2067-2076.
655. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR, TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:232-242.
656. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK, CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. JAMA 2019;321:69-79.
657. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, Lukashevich V, Kozlovski P, Kothny W, Lewsey JD, Krum H, VIVIDD Trial Committees and Investigators. Effects of vildagliptin on ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: a randomized placebo-controlled trial. JACC Heart Fail 2018;6:8-17.
658. Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. Diabetes Res Clin Pract 2019;150:8-16.
659. Savarese G, D'Amore C, Federici M, De Martino F, Dellegrottaglie S, Marciano C, Ferrazzano F, Losco T, Lund LH, Trimarco B, Rosano GM, Perrone-Filardi P. Effects of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and sodium-glucose linked cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Int J Cardiol 2016;220:595-601.
660. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Kober L, Petrie MC, McMurray JJV. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:776-785.
661. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hanselmann A, Nilsson B, Moller JE, Hjort J, Rasmussen J, Boesgaard TW, Schou M, Videbaek L, Gustafsson I, Flyvbjerg A, Wiggers H, Tarnow L. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Eur J Heart Fail 2017;19:69-77.
662. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, Mann DL, Whellan DJ, Kiernan MS, Felker GM, McNulty SE, Anstrom KJ, Shah MR, Braunwald E, Cappola TP, NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. JAMA 2016;316:500-508.
663. Gerstein HC, Jung H, Ryden L, Diaz R, Gilbert RE, Yusuf S, ORIGIN Investigators. Effect of basal insulin glargine on first and recurrent episodes of heart failure hospitalization: the ORIGIN trial (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention). Circulation 2018;137:88-90.
664. Cosmi F, Shen L, Magnoli M, Abraham WT, Anand IS, Cleland JG, Cohn JN, Cosmi D, De Berardis G, Dickstein K, Franzosi MG, Gullestad L, Jhund PS, Kjekshus J, Kober L, Lepore V, Lucisano G, Maggioni AP, Masson S, McMurray JJV, Nicolucci A, Petrarolo V, Robusto F, Staszewsky L, Tavazzi L, Teli R, Tognoni G, Wikstrand J, Latini R. Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes. Eur J Heart Fail 2018;20:888-895.
665. Shen L, Rorth R, Cosmi D, Kristensen SL, Petrie MC, Cosmi F, Latini R, Kober L, Anand IS, Carson PE, Granger CB, Komajda M, McKelvie RS, Solomon SD, Staszewsky L, Swedberg K, Huynh T, Zile MR, Jhund PS, McMurray JJV. Insulin treatment and clinical outcomes in patients with diabetes and heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2019;21:974-984.
666. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, Hughes RI, Khunti K, Wilkins MR, Majeed A, Elliott P. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. BMJ 2009;339:b4731.
667. Roumie CL, Min JY, D'Agostino McGowan L, Presley C, Grijalva CG, Hackstadt AJ, Hung AM, Greevy RA, Elasy T, Griffin MR. Comparative safety of sulfonylurea and metformin monotherapy on the risk of heart failure: a cohort study. J Am Heart Assoc 2017;6.
668. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet 2007;370:1129-1136.
669. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A. Thyroid dysfunction and heart failure: mechanisms and associations. Curr Heart Fail Rep 2017;14:48-58.
670. Kannan L, Shaw PA, Morley MP, Brandimarto J, Fang JC, Sweitzer NK, Cappola TP, Cappola AR. Thyroid dysfunction in heart failure and cardiovascular outcomes. Circ Heart Fail 2018;11:e005266.
671. Sato Y, Yoshihisa A, Kimishima Y, Kiko T, Kanno Y, Yokokawa T, Abe S, Misaka T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Takeishi Y. Low T3 syndrome is associated with high mortality in hospitalized patients with heart failure. J Card Fail 2019;25:195-203.
672. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, Sattar N, Aubert CE, Aujesky D, Bauer DC, Baumgartner C, Blum MR, Browne JP, Byrne S, Collet TH, Dekkers OM, den Elzen WPJ, Du Puy RS, Ellis G, Feller M, Floriani C, Hendry K, Hurley C, Jukema JW, Kean S, Kelly M, Krebs D, Langhorne P, McCarthy G, McCarthy V, McConnachie A, McDade M, Messow M, O'Flynn A, O'Riordan D, Poortvliet RKE, Quinn TJ, Russell A, Sinnott C, Smit JWA, Van Dorland HA, Walsh KA, Walsh EK, Watt T, Wilson R, Gussekloo J, TRUST Study Group. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. N Engl J Med 2017;376:2534-2544.
673. Feller M, Snel M, Moutzouri E, Bauer DC, de Montmollin M, Aujesky D, Ford I, Gussekloo J, Kearney PM, Mooijaart S, Quinn T, Stott D, Westendorp R, Rodondi N, Dekkers OM. Association of

thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2018;320:1349-1359.
674. Peeters RP. Subclinical hypothyroidism. N Engl J Med 2017;376:2556-2565.
675. Packer M, Lam CSP, Lund LH, Maurer MS, Borlaug BA. Characterization of the inflammatory-metabolic phenotype of heart failure and a preserved ejection fraction: a hypothesis to explain influence of sex on the evolution and potential treatment of the disease. Eur J Heart Fail 2020;22:1551-1567.
676. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation 2017;136:6-19.
677. Rao VN, Fudim M, Mentz RJ, Michos ED, Felker GM. Regional adiposity and heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2020;22:1540-1550.
678. Carbone S, Lavie CJ, Arena R. Obesity and heart failure: focus on the obesity paradox. Mayo Clin Proc 2017;92:266-279.
679. Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the obesity paradox in heart failure. Prog Cardiovasc Dis 2018;61:151-156.
680. Adamopoulos C, Meyer P, Desai RV, Karatzidou K, Ovalle F, White M, Aban I, Love TE, Deedwania P, Anker SD, Ahmed A. Absence of obesity paradox in patients with chronic heart failure and diabetes mellitus: a propensity-matched study. Eur J Heart Fail 2011;13:200-206.
681. Zamora E, Lupon J, Enjuanes C, Pascual-Figal D, de Antonio M, Domingo M, Comin-Colet J, Vila J, Penafiel J, Farre N, Alonso N, Santesmases J, Troya M, Bayes-Genis A. No benefit from the obesity paradox for diabetic patients with heart failure. Eur J Heart Fail 2016;18:851-858.
682. Piepoli MF, Corra U, Veglia F, Bonomi A, Salvioni E, Cattadori G, Metra M, Lombardi C, Sinagra G, Limongelli G, Raimondo R, Re F, Magri D, Belardinelli R, Parati G, Mina C, Scardovi AB, Guazzi M, Cicoira M, Scrutinio D, Di Lenarda A, Bussotti M, Frigerio M, Correale M, Villani GQ, Paolillo S, Passino C, Agostoni P, MECKI Score Research Group. Exercise tolerance can explain the obesity paradox in patients with systolic heart failure: data from the MECKI Score Research Group. Eur J Heart Fail 2016;18:545-553.
683. Streng KW, Voors AA, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, Metra M, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, van Veldhuisen DJ, Zwinderman AH, Zannad F, Damman K, van der Meer P, Lang CC. Waist-to-hip ratio and mortality in heart failure. Eur J Heart Fail 2018;20:1269-1277.
684. Carbone S, Elagizi A, Lavie CJ. Obesity and mortality risk in heart failure: when adipose tissue distribution matters. Eur J Heart Fail 2018;20:1278-1280.
685. Packer M. Do most patients with obesity or type 2 diabetes, and atrial fibrillation, also have undiagnosed heart failure? A critical conceptual framework for understanding mechanisms and improving diagnosis and treatment. Eur J Heart Fail 2020;22:214-227.
686. Vitale C, Jankowska E, Hill L, Piepoli M, Doehner W, Anker SD, Lainscak M, Jaarsma T, Ponikowski P, Rosano GMC, Seferovic P, Coats AJ. Heart Failure Association/European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure. Eur J Heart Fail 2019;21:1299-1305.
687. Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, Gelow JM, Kurdi S, Lee CS. The prevalence of frailty in heart failure: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol 2017;236:283-289. 688. Bielecka-Dabrowa A, Ebner N, Dos Santos MR, Ishida J, Hasenfuss G, von Haehling S. Cachexia, muscle wasting, and frailty in cardiovascular disease. Eur J Heart Fail 2020;22:2314-2326.
689. Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Newman AB, Harris TB, Rodondi N, Bauer DC, Kritchevsky SB, Butler J. Frailty and risk for heart failure in older adults: the health, aging, and body composition study. Am Heart J 2013;166:887-894.
690. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, Masaki K, Murray A, Newman AB, Women's Health Initiative. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. J Am Geriatr Soc 2005;53:1321-1330.
691. Vidan MT, Blaya-Novakova V, Sanchez E, Ortiz J, Serra-Rexach JA, Bueno H. Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in non-dependent elderly patients with heart failure. Eur J Heart Fail 2016;18:869-875.
692. Dewan P, Jackson A, Jhund PS, Shen L, Ferreira JP, Petrie MC, Abraham WT, Desai AS, Dickstein K, Kober L, Packer M, Rouleau JL, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, McMurray JJV. The prevalence and importance of frailty in heart failure with reduced ejection fraction – an analysis of PARADIGM-HF and ATMOSPHERE. Eur J Heart Fail 2020;22:2123-2133.
693. Sanders NA, Supiano MA, Lewis EF, Liu J, Claggett B, Pfeffer MA, Desai AS, Sweitzer NK, Solomon SD, Fang JC. The frailty syndrome and outcomes in the TOPCAT trial. Eur J Heart Fail 2018;20:1570-1577.
694. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD. Cachexia: a new definition. Clin Nutr 2008;27:793-799.
695. Loncar G, Springer J, Anker M, Doehner W, Lainscak M. Cardiac cachexia: hic et nunc. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2016;7:246-260.
696. von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. Pharmacol Ther 2009;121:227-252.
697. Anker MS, Holcomb R, Muscaritoli M, von Haehling S, Haverkamp W, Jatoi A, Morley JE, Strasser F, Landmesser U, Coats AJS, Anker SD. Orphan disease status of cancer cachexia in the USA and in the European Union: a systematic review. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2019;10:22-34.
698. Bauer J, Morley JE, Schols A, Ferrucci L, Cruz-Jentoft AJ, Dent E, Baracos VE, Crawford JA, Doehner W, Heymsfield SB, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lainscak M, Landi F, Laviano A, Mancuso M, Muscaritoli M, Prado CM, Strasser F, von Haehling S, Coats AJS, Anker SD. Sarcopenia: a time for action. An SCWD position paper. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2019;10:956-961.
699. Ameri P, Canepa M, Anker MS, Belenkov Y, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, Farmakis D, Lopez-Fernandez T, Lainscak M, Pudil R, Ruschitska F, Seferovic P, Filippatos G, Coats A, Suter T, Von Haehling S, Ciardiello F, de Boer RA, Lyon AR, Tocchetti CG, Heart Failure Association Cardio-Oncology Study Group of the European Society of Cardiology. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. Eur J Heart Fail 2018;20:879-887.
700. Fonseca G, Dos Santos MR, de Souza FR, Takayama L, Rodrigues Pereira RM, Negrao CE, Alves MNN. Discriminating sarcopenia in overweight/obese male patients with heart failure: the influence of body mass index. ESC Heart Fail 2020;7:84-91.
701. Emami A, Saitoh M, Valentova M, Sandek A, Evertz R, Ebner N, Loncar G, Springer J, Doehner W, Lainscak M, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Comparison of sarcopenia and cachexia in men with chronic heart failure: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). Eur J Heart Fail 2018;20:1580-1587.
702. Fulster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschope 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.
703. Springer J, Springer JI, Anker SD. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. ESC Heart Fail 2017;4:492-498.
704. von Haehling S, Ebner N, Dos Santos MR, Springer J, Anker SD. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies. Nat Rev Cardiol 2017;14:323-341.
705. Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, Marazzi G, Massaro R, Miceli M, Mammi C, Piepoli M, Fini M, Rosano GM. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity

in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. J Am Coll Cardiol 2009;54:919-927.
706. Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. Circulation 2018;138:80-98.
707. Iorio A, Senni M, Barbati G, Greene SJ, Poli S, Zambon E, Di Nora C, Cioffi G, Tarantini L, Gavazzi A, Sinagra G, Di Lenarda A. Prevalence and prognostic impact of non-cardiac co-morbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community-based study. Eur J Heart Fail 2018;20:1257-1266.
708. Okonko DO, Mandal AK, Missouris CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. J Am Coll Cardiol 2011;58:1241-1251.
709. McDonagh T, Damy T, Doehner W, Lam CSP, Sindone A, van der Meer P, Cohen-Solal A, Kindermann I, Manito N, Pfister O, Pohjantahti-Maaroos H, Taylor J, Comin-Colet J. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. Eur J Heart Fail 2018;20:1664-1672.
710. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, Macdougall IC, Rogler G, Camaschella C, Kadir R, Kassebaum NJ, Spahn DR, Taher AT, Musallam KM, IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: international expert opinion on definition, diagnosis, and management. Am J Hematol 2017;92:1068-1078.
711. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. Lancet 2016;387:907-916.
712. Sierpinski R, Josiak K, Suchocki T, Wojtas-Polc K, Mazur G, Butrym A, Rozentryt P, van der Meer P, Comin-Colet J, von Haehling S, Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Banasiak W, Nowak J, Voors AA, Anker SD, Cleland JGF, Ponikowski P, Jankowska EA. High soluble transferrin receptor in patients with heart failure: a measure of iron deficiency and a strong predictor of mor tality. Eur J Heart Fail 2020 Oct 27. doi: 10.1002/ejhf.2036 [Epub ahead of print].
713. Rocha BML, Cunha GJL, Falcao Menezes LF. The burden of iron deficiency in heart failure: therapeutic approach. J Am Coll Cardiol 2018;71:782-793.
714. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, Lok DJ, Rosentryt P, Torrens A, Polonski L, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Jankowska EA. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. Am Heart J 2013;165:575-582.e3.
715. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, Banasiak W, Polonski L, Filippatos G, McMurray JJ, Anker SD, Ponikowski P. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. Eur Heart J 2010;31:1872-1880.
716. von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol 2015;12:659-669.
717. Stugiewicz M, Tkaczyszyn M, Kasztura M, Banasiak W, Ponikowski P, Jankowska EA. The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: experimental evidence and clinical implications. Eur J Heart Fail 2016;18:762-773.
718. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, Macdougall IC, Weiss G, McMurray JJ, Anker SD, Gheorghiade M, Ponikowski P. Iron status in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 2013;34:827-834.
719. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, Maggioni AP, McMurray JJ, O'Connor C, Pfeffer MA, Solomon SD, Sun Y, Tendera M, van Veldhuisen DJ, RED-HF Committees, RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. N Engl J Med 2013;368:1210-1219.
720. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Luscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P, FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med 2009;361:2436-2448.
721. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Luscher TF, Mori C, Willenheimer R, Ponikowski P, Anker SD. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. Eur Heart J 2013;34:30-38.
722. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Mori C, Roubert B, Filippatos G, Ruschitzka F, Anker SD, CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J 2015;36:657-668.
723. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Bohm M, Doletsky A, Voors AA, Macdougall IC, Anker SD, Roubert B, Zakin L, Cohen-Solal A, EFFECT-HF Investigators. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. Circulation 2017;136:1374-1383.
724. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, Banasiak W, Filippatos G, Anker SD, Ponikowski P. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Heart Fail 2016;18:786-795.
725. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, Luscher TF, Arutyunov GP, Motro M, Mori C, Roubert B, Pocock SJ, Ponikowski P. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. Eur J Heart Fail 2018;20:125-133.
726. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Luscher TF, Willenheimer R, Parissis J, Gaudesius G, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Greenlaw N, Ford I, Ponikowski P, Anker SD. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. Eur J Heart Fail 2013;15:1267-1276.
727. von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency in heart failure: an overview. JACC Heart Fail 2019;7:36-46.
728. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, Tang WHW, LaRue SJ, Redfield MM, Semigran MJ, Givertz MM, Van Buren P, Whellan D, Anstrom KJ, Shah MR, Desvigne-Nickens P, Butler J, Braunwald E, NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial. JAMA 2017;317:1958-1966.
729. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, Tang WHW, Skouri H, Verbrugge FH, Orso F, Hill L, Ural D, Lainscak M, Rossignol P, Metra M, Mebazaa A, Seferovic P, Ruschitzka F, Coats A. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2020;22:584-603.
730. Ter Maaten JM, Damman K, Verhaar MC, Paulus WJ, Duncker DJ, Cheng C, van Heerebeek L, Hillege HL, Lam CS, Navis G, Voors AA. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation. Eur J Heart Fail 2016;18:588-598.
731. van der Pol A, van Gilst WH, Voors AA, van der Meer P. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. Eur J Heart Fail 2019;21:425-435.
732. Lofman I, Szummer K, Dahlstrom U, Jernberg T, Lund LH. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail 2017;19:1606-1614.
733. Lofman I, Szummer K, Evans M, Carrero JJ, Lund LH, Jernberg T.

Incidence of, associations with and prognostic impact of worsening renal function in heart failure with different ejection fraction categories. Am J Cardiol 2019;124:1575-1583.
734. Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. Nat Rev Nephrol 2016;12:610-623.
735. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. Eur Heart J 2014;35:455-469.
736. Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: the vicious circles. Prog Cardiovasc Dis 2019;62:298-302.
737. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Zeller C, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Hauske SJ, Brueckmann M, Pfarr E, Schnee J, Wanner C, Packer M. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: insights from EMPEROR-Reduced. Circulation 2021;143:310-321.
738. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjostrom CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC, DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2020;383:1436-1446.
739. Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, Piovanelli B, Carubelli V, Bugatti S, Lombardi C, Cotter G, Dei Cas L. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. Circ Heart Fail 2012;5:54-62.
740. Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, Coca SG. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhib itor therapy in patients with cardiac dysfunction. Circ Heart Fail 2011;4:685-691.
741. Damman K, Tang WH, Felker GM, Lassus J, Zannad F, Krum H, McMurray JJ. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data. J Am Coll Cardiol 2014;63:853-871.
742. House AA. Management of heart failure in advancing CKD: core curriculum 2018. Am J Kidney Dis 2018;72:284-295.
743. Kotecha D, Gill SK, Flather MD, Holmes J, Packer M, Rosano G, Bohm M, McMurray JJV, Wikstrand J, Anker SD, van Veldhuisen DJ, Manzano L, von Lueder TG, Rigby AS, Andersson B, Kjekshus J, Wedel H, Ruschitzka F, Cleland JGF, Damman K, Redon J, Coats AJS, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Impact of renal impairment on beta-blocker efficacy in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 2019;74:2893-2904.
744. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Bohm M, Chopra V, de Boer RA, Desai AS, Ge J, Kitakaze M, Merkley B, O'Meara E, Shou M, Tereshchenko S, Verma S, Vinh PN, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Bengtsson O, Langkilde AM, Sjostrand M, McMurray JJV. Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results of DAPA-HF. Circulation 2021;143:298-309.
745. Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Abraham WT, Sutton MG, Heublein DM, Kruger KM, Hill MR, McCullough PA, Burnett JC Jr. Cardiac resynchronization therapy improves renal function in human heart failure with reduced glomerular filtration rate. J Card Fail 2008;14:539-546.
746. Roehm B, Vest AR, Weiner DE. Left ventricular assist devices kidney disease and dialysis. Am J Kidney Dis 2018;71:257-266.
747. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Hall WJ, Greenberg H, Case RB, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II Investigators. Relations among renal function, risk of sudden cardiac death, and benefit of the implanted cardiac defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. Am J Cardiol 2006;98:485-490.
748. Goldenberg I, Younis A, Aktas MK, McNitt S, Zareba W, Kutyifa V. Competing risk analysis of ventricular arrhythmia events in heart failure patients with moderately compromised renal dysfunction. Europace 2020;22:1384-1390.
749. Coiro S, Girerd N, Sharma A, Rossignol P, Tritto I, Pitt B, Pfeffer MA, McMurray JJV, Ambrosio G, Dickstein K, Moss A, Zannad F. Association of diabetes and kidney function according to age and systolic function with the incidence of sudden cardiac death and non-sudden cardiac death in myocardial infarction survivors with heart failure. Eur J Heart Fail 2019;21:1248-1258.
750. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, Adams KF, Anand I, Arias-Mendoza A, Biering-Sorensen T, Bohm M, Bonderman D, Cleland JGF, Corbalan R, Crespo-Leiro MG, Dahlstrom U, Echeverria Correa LE, Fang JC, Filippatos G, Fonseca C, Goncalvesova E, Goudev AR, Howlett JG, Lanfear DE, Lund M, Macdonald P, Mareev V, Momomura SI, O'Meara E, Parkhomenko A, Ponikowski P, Ramires FJA, Serpytis P, Sliwa K, Spinar J, Suter TM, Tomcsanyi J, Vandekerckhove H, Vinereanu D, Voors AA, Yilmaz MB, Zannad F, Sharpsten L, Legg JC, Abbasi SA, Varin C, Malik FI, Kurtz CE, GALACTIC-HF Investigators. Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: GALACTIC-HF baseline characteristics and comparison with contemporary clinical trials. Eur J Heart Fail 2020;22:2160-2171.
751. Urso C, Brucculeri S, Caimi G. Acid-base and electrolyte abnormalities in heart failure: pathophysiology and implications. Heart Fail Rev 2015;20:493-503.
752. Butler J, Vijayakumar S, Pitt B. Need to revisit heart failure treatment guidelines for hyperkalaemia management during the use of mineralocorticoid receptor antagonists. Eur J Heart Fail 2018;20:1247-1251.
753. Vardeny O, Claggett B, Anand I, Rossignol P, Desai AS, Zannad F, Pitt B, Solomon SD, Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) Investigators. Incidence, predictors, and outcomes related to hypo- and hyperkalemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist. Circ Heart Fail 2014;7:573-579.
754. Rossignol P, Dobre D, McMurray JJ, Swedberg K, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Messig M, Vincent J, Girerd N, Bakris G, Pitt B, Zannad F. Incidence, determinants, and prognostic significance of hyperkalemia and worsening renal function in patients with heart failure receiving the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone or placebo in addition to optimal medical therapy: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). Circ Heart Fail 2014;7:51-58.
755. Nunez J, Bayes-Genis A, Zannad F, Rossignol P, Nunez E, Bodi V, Minana G, Santas E, Chorro FJ, Mollar A, Carratala A, Navarro J, Gorriz JL, Lupon J, Husser O, Metra M, Sanchis J. Long-term potassium monitoring and dynamics in heart failure and risk of mortality. Circulation 2018;137:1320-1330.
756. Linde C, Qin L, Bakhai A, Furuland H, Evans M, Ayoubkhani D, Palaka E, Bennett H, McEwan P. Serum potassium and clinical outcomes in heart failure patients: results of risk calculations in 21 334 patients in the UK. ESC Heart Fail 2019;6:280-290.
757. Cooper LB, Benson L, Mentz RJ, Savarese G, DeVore AD, Carrero JJ, Dahlstrom U, Anker SD, Lainscak M, Hernandez AF, Pitt B, Lund LH. Association between potassium level and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: a cohort study from the Swedish Heart Failure Registry. Eur J Heart Fail 2020;22:1390-1398.
758. Rossignol P, Lainscak M, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Piepoli MF, Filippatos G, Rosano GMC, Savarese G, Anker SD, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJS, Mebazaa A, McDonagh T, Sahuquillo A, Penco M, Maggioni AP, Lund LH, Heart Failure Long-Term Registry Investigators Group. Unravelling the interplay between hyperkalaemia, renin-angiotensin-aldosterone inhibitor use and clinical outcomes. Data from 9222 chronic heart failure patients of the ESC-HFA-EORP Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail 2020;22:1378-1389.
759. Ahmed A, Zannad F, Love TE, Tallaj J, Gheorghiade M, Ekundayo OJ, Pitt B. A propensity-matched study of the association of low

serum potassium levels and mortality in chronic heart failure. Eur Heart J 2007;28:1334-1343.
760. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, Lainscak M, Agewall S, Anker SD, Ceconi C, Coats AJS, Drexel H, Filippatos G, Kaski JC, Lund L, Niessner A, Ponikowski P, Savarese G, Schmidt TA, Seferovic P, Wassmann S, Walther T, Lewis BS. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2018;4:180-188.
761. Ferreira JP, Mogensen UM, Jhund PS, Desai AS, Rouleau JL, Zile MR, Rossignol P, Zannad F, Packer M, Solomon SD, McMurray JJV. Serum potassium in the PARADIGM-HF trial. Eur J Heart Fail 2020;22:2056-2064.
762. Rossignol P, Duarte K, Girerd N, Karoui M, McMurray JJV, Swedberg K, van Veldhuisen DJ, Pocock S, Dickstein K, Zannad F, Pitt B. Cardiovascular risk associated with serum potassium in the context of mineralocorticoid receptor antagonist use in patients with heart failure and left ventricular dysfunction. Eur J Heart Fail 2020;22:1402-1411.
763. Desai AS, Liu J, Pfeffer MA, Claggett B, Fleg J, Lewis EF, McKinlay S, O'Meara E, Shah SJ, Sweitzer NK, Solomon S, Pitt B. Incident hyperkalemia, hypokalemia, and clinical outcomes during spironolactone treatment of heart failure with preserved ejection fraction: analysis of the TOPCAT trial. J Card Fail 2018;24:313-320.
764. Desai AS. Hyperkalemia in patients with heart failure: incidence, prevalence, and management. Curr Heart Fail Rep 2009;6:272-280.
765. Savarese G, Xu H, Trevisan M, Dahlstrom U, Rossignol P, Pitt B, Lund LH, Carrero JJ. Incidence, predictors, and outcome associations of dyskalemia in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. JACC Heart Fail 2019;7:65-76.
766. Rosano GMC, Spoletini I, Agewall S. Pharmacology of new treatments for hyperkalaemia: patiromer and sodium zirconium cyclosilicate. Eur Heart J Suppl 2019;21:A28-A33.
767. Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, Pina IL, McCullough PA, Filippatos G, van der Meer P, Ponikowski P, Rasmussen HS, Lavin PT, Singh B, Yang A, Deedwania P. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur J Heart Fail 2015;17:1050-1056.
768. Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, Garza D, Mayo MR, Stasiv Y, Christ-Schmidt H, Berman L, Weir MR. Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. Eur J Heart Fail 2015;17:1057-1065.
769. Trevisan M, de Deco P, Xu H, Evans M, Lindholm B, Bellocco R, Barany P, Jernberg T, Lund LH, Carrero JJ. Incidence, predictors and clinical management of hyperkalaemia in new users of mineralocorticoid receptor antagonists. Eur J Heart Fail 2018;20:1217-1226.
770. Ferreira JP, Rossello X, Pocock SJ, Rossignol P, Claggett BL, Rouleau JL, Solomon SD, Pitt B, Pfeffer MA, Zannad F. Spironolactone dose in heart failure with preserved ejection fraction: findings from TOPCAT. Eur J Heart Fail 2020;22:1615-1624.
771. Volterrani M, Perrone V, Sangiorgi D, Giacomini E, Iellamo F, Degli Esposti L, LHUs Study Group. Effects of hyperkalaemia and non-adherence to renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor therapy in patients with heart failure in Italy: a propensity-matched study. Eur J Heart Fail 2020;22:2049-2055.
772. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang IZ, Investigators PEARL-HF. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. Eur Heart J 2011;32:820-828.
773. Pitt B, Bakris GL, Weir MR, Freeman MW, Lainscak M, Mayo MR, Garza D, Zawadzki R, Berman L, Bushinsky DA. Long-term effects of patiromer for hyperkalaemia treatment in patients with mild heart failure and diabetic nephropathy on angiotensin-converting enzymes/angiotensin receptor blockers: results from AMETHYST-DN. ESC Heart Fail 2018;5:592-602.
774. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, Ma J, White WB, Williams B. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2019;394:1540-1550.
775. Rossignol P, Williams B, Mayo MR, Warren S, Arthur S, Ackourey G, White WB, Agarwal R. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): results in the pre-specified subgroup with heart failure. Eur J Heart Fail 2020;22:1462-1471.
776. Pitt B, Bushinsky DA, Kitzman DW, Ruschitzka F, Metra M, Filippatos G, Rossignol P, Du Mond C, Garza D, Berman L, Lainscak M, Patiromer Investigators. Evaluation of an individualized dose titration regimen of patiromer to prevent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease. ESC Heart Fail 2018;5:257-266.
777. Ali W, Bakris G. Evolution of patiromer use: a review. Curr Cardiol Rep 2020;22:94.
778. Farmakis D, Filippatos G, Parissis J, Kremastinos DT, Gheorghiade M. Hyponatremia in heart failure. Heart Fail Rev 2009;14:59-63.
779. Rodriguez M, Hernandez M, Cheungpasitporn W, Kashani KB, Riaz I, Rangaswami J, Herzog E, Guglin M, Krittanawong C. Hyponatremia in heart failure: pathogenesis and management. Curr Cardiol Rev 2019;15:252-261.
780. Albert NM, Nutter B, Forney J, Slifcak E, Tang WH. A randomized controlled pilot study of outcomes of strict allowance of fluid therapy in hyponatremic heart failure (SALT-HF). J Card Fail 2013;19:1-9.
781. Dunlap ME, Hauptman PJ, Amin AN, Chase SL, Chiodo JA, 3rd, Chiong JR, Dasta JF. Current management of hyponatremia in acute heart failure: a report from the Hyponatremia Registry for Patients With Euvolemic and Hypervolemic Hyponatremia (HN Registry). J Am Heart Assoc 2017;6:e005261.
782. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C, Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. JAMA 2007;297:1319-1331.
783. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, Adams KF, Egnaczyk GF, Fiuzat M, Patel CB, Echols M, Khouri MG, Tauras JM, Gupta D, Monds P, Roberts R, O'Connor CM. Efficacy and safety of tolvaptan in patients hospitalized with acute heart failure. J Am Coll Cardiol 2017;69:1399-1406.
784. Matsue Y, Ter Maaten JM, Suzuki M, Torii S, Yamaguchi S, Fukamizu S, Ono Y, Fujii H, Kitai T, Nishioka T, Sugi K, Onishi Y, Noda M, Kagiyama N, Satoh Y, Yoshida K, van der Meer P, Damman K, Voors AA, Goldsmith SR. Early treatment with tolvaptan improves diuretic response in acute heart failure with renal dysfunction. Clin Res Cardiol 2017;106:802-812.
785. Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, Dhingra R, Mody FV, Eisen H, Haught WH, Wagoner L, Gupta D, Patten R, Gordon P, Korr K, Fileccia R, Pressler SJ, Gregory D, Wedge P, Dowling D, Romeling M, Konstam JM, Massaro JM, Udelson JE, SECRET of CHF Investigators, Coordinators, and Committee Members. Short-term effects of tolvaptan in patients with acute heart failure and volume overload. J Am Coll Cardiol 2017;69:1409-1419.
786. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, Cardinale A, Scandurra A, Follone G, Argano C, Tuttolomondo A, Paterna S. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. Am Heart J 2003;145:459-466.
787. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Amato P, Cardinale A, Follone G, Giubilato A, Licata G. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in compari-

son with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure. Eur J Heart Fail 2000;2:305-313.
788. Griffin M, Soufer A, Goljo E, Colna M, Rao VS, Jeon S, Raghavendra P, D'Ambrosi J, Riello R, Coca SG, Mahoney D, Jacoby D, Ahmad T, Chen M, Tang WHW, Turner J, Mullens W, Wilson FP, Testani JM. Real world use of hypertonic saline in refractory acute decompensated heart failure: a U.S. center's experience. JACC Heart Fail 2020;8:199-208.
789. Cuthbert JJ, Pellicori P, Rigby A, Pan D, Kazmi S, Shah P, Clark AL. Low serum chloride in patients with chronic heart failure: clinical associations and prognostic significance. Eur J Heart Fail 2018;20:1426-1435.
790. Testani JM, Hanberg JS, Arroyo JP, Brisco MA, Ter Maaten JM, Wilson FP, Bellumkonda L, Jacoby D, Tang WH, Parikh CR. Hypochloraemia is strongly and independently associated with mortality in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2016;18:660-668.
791. Marchenko R, Sigal A, Wasser TE, Reyer J, Green J, Mercogliano C, Khan MS, Donato AA. Hypochloraemia and 30 day readmission rate in patients with acute decompensated heart failure. ESC Heart Fail 2020;7:903-907.
792. Grodin JL, Simon J, Hachamovitch R, Wu Y, Jackson G, Halkar M, Starling RC, Testani JM, Tang WH. Prognostic role of serum chloride levels in acute decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol 2015;66:659-666.
793. Hanberg JS, Rao V, Ter Maaten JM, Laur O, Brisco MA, Perry Wilson F, Grodin JL, Assefa M, Samuel Broughton J, Planavsky NJ, Ahmad T, Bellumkonda L, Tang WH, Parikh CR, Testani JM. Hypochloremia and diuretic resistance in heart failure: mechanistic insights. Circ Heart Fail 2016;9.
794. Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, Haemels V, Penders J, Dupont M, Tang WHW, Droogne W, Mullens W. Acetazolamide to increase natriuresis in congestive heart failure at high risk for diuretic resistance. Eur J Heart Fail 2019;21:1415-1422.
795. Axson EL, Ragutheeswaran K, Sundaram V, Bloom CI, Bottle A, Cowie MR, Quint JK. Hospitalisation and mortality in patients with comorbid COPD and heart failure: a systematic review and meta-analysis. Respir Res 2020;21:54.
796. Canepa M, Straburzynska-Migaj E, Drozdz J, Fernandez-Vivancos C, Pinilla JMG, Nyolczas N, Temporelli PL, Mebazaa A, Lainscak M, Laroche C, Maggioni AP, Piepoli MF, Coats AJS, Ferrari R, Tavazzi L, ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Characteristics, treatments and 1-year prognosis of hospitalized and ambulatory heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail 2018;20:100-110.
797. Uijl A, Koudstaal S, Direk K, Denaxas S, Groenwold RHH, Banerjee A, Hoes AW, Hemingway H, Asselbergs FW. Risk factors for incident heart failure in age- and sex-specific strata: a population-based cohort using linked electronic health records. Eur J Heart Fail 2019;21:1197-1206.
798. Caravita S, Vachiery JL. Obstructive ventilatory disorder in heart failure–caused by the heart or the lung? Curr Heart Fail Rep 2016;13:310-318.
799. Magnussen H, Canepa M, Zambito PE, Brusasco V, Meinertz T, Rosenkranz S. What can we learn from pulmonary function testing in heart failure? Eur J Heart Fail 2017;19:1222-1229.
800. Canepa M, Franssen FME, Olschewski H, Lainscak M, Bohm M, Tavazzi L, Rosenkranz S. Diagnostic and therapeutic gaps in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. JACC Heart Fail 2019;7:823-833.
801. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020 report. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf (31 May 2020).
802. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. www.ginasthma.org (28 May 2021).
803. Brook RD, Anderson JA, Calverley PM, Celli BR, Crim C, Denvir MA, Magder S, Martinez FJ, Rajagopalan S, Vestbo J, Yates J, Newby DE, SUMMIT Investigators. Cardiovascular outcomes with an inhaled beta2-agonist/corticosteroid in patients with COPD at high cardiovascular risk. Heart 2017;103:1536-1542.
804. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, Martinez F, Yates J, Newby DE, SUMMIT Investigators. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. Lancet 2016;387:1817-1826.
805. Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J, Biller H, Berliner D, Berschneider K, Tillmann HC, Hiltl S, Bauersachs J, Welte T. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. Lancet Respir Med 2018;6:368-378.
806. Pearse SG, Cowie MR. Sleep-disordered breathing in heart failure. Eur J Heart Fail 2016;18:353-361.
807. Cowie MR, Gallagher AM. Sleep disordered breathing and heart failure: what does the future hold? JACC Heart Fail 2017;5:715-723.
808. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. N Engl J Med 2015;373:1095-1105.
809. Costanzo MR, Ponikowski P, Javaheri S, Augostini R, Goldberg L, Holcomb R, Kao A, Khayat RN, Oldenburg O, Stellbrink C, Abraham WT, remedé System Pivotal Trial Study Group. Transvenous neurostimulation for central sleep apnoea: a randomised controlled trial. Lancet 2016;388:974-982.
810. Costanzo MR, Ponikowski P, Coats A, Javaheri S, Augostini R, Goldberg LR, Holcomb R, Kao A, Khayat RN, Oldenburg O, Stellbrink C, McKane S, Abraham WT, remedé System Pivotal Trial Study Group. Phrenic nerve stimulation to treat patients with central sleep apnoea and heart failure. Eur J Heart Fail 2018;20:1746-1754.
811. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, Janosi A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J, CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med 2007;357:2248-2261.
812. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G, GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008;372:1231-1239.
813. Al-Gobari M, Le HH, Fall M, Gueyffier F, Burnand B. No benefits of statins for sudden cardiac death prevention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 2017;12:e0171168.
814. Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, Bohm M, Cleland JG, Gullestad L, Kjekshus J, van Veldhuisen DJ, Wikstrand J, Wedel H, McMurray JJ, Pocock SJ. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). JACC Heart Fail 2014;2:289-297.
815. Feinstein MJ, Jhund P, Kang J, Ning H, Maggioni A, Wikstrand J, Kjekshus J, Tavazzi L, McMurray J, Lloyd-Jones DM. Do statins reduce the risk of myocardial infarction in patients with heart failure? A pooled individual-level reanalysis of CORONA and GISSI-HF. Eur J Heart Fail 2015;17:434-441.
816. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, Pilote L. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. Arch Intern Med 2010;170:1358-1364.
817. Borghi C, Palazzuoli A, Landolfo M, Cosentino E. Hyperuricemia: a novel old disorder-relationship and potential mechanisms in heart failure. Heart Fail Rev 2020;25:43-51.
818. Doehner W, Springer J, Landmesser U, Struthers AD, Anker SD.

Uric acid in chronic heart failure–current pathophysiological concepts. Eur J Heart Fail 2008;10:1269-1270.
819. Huang H, Huang B, Li Y, Huang Y, Li J, Yao H, Jing X, Chen J, Wang J. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail 2014;16:15-24.
820. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, Hunt B, Castillo M, Gunawardhana L, CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. N Engl J Med 2018;378:1200-1210.
821. Hare JM, Mangal B, Brown J, Fisher C, Jr., Freudenberger R, Colucci WS, Mann DL, Liu P, Givertz MM, Schwarz RP, OPT-CHF Investigators. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. J Am Coll Cardiol 2008;51:2301-2309.
822. Ogino K, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, Ishida K, Osaki S, Kinugawa T, Igawa O, Hisatome I, Shigemasa C, Anker SD, Doehner W. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. Circ Heart Fail 2010;3:73-81.
823. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, Deswal A, Haddad H, Butler J, Tang WH, Dunlap ME, LeWinter MM, Mann DL, Felker GM, O'Connor CM, Goldsmith SR, Ofili EO, Saltzberg MT, Margulies KB, Cappola TP, Konstam MA, Semigran MJ, McNulty SE, Lee KL, Shah MR, Hernandez AF, NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: the Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) study. Circulation 2015;131:1763-1771.
824. Verma S, Eikelboom JW, Nidorf SM, Al-Omran M, Gupta N, Teoh H, Friedrich JO. Colchicine in cardiac disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Cardiovasc Disord 2015;15:96.
825. Frommeyer G, Krawczyk J, Dechering DG, Kochhauser S, Leitz P, Fehr M, Eckardt L. Colchicine increases ventricular vulnerability in an experimental whole-heart model. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2017;120:505-508.
826. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, Schink T, Garbe E, Herings R, Straatman H, Schade R, Villa M, Lucchi S, Valkhoff V, Romio S, Thiessard F, Schuemie M, Pariente A, Sturkenboom M, Corrao G, Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Project Consortium. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. BMJ 2016;354:i4857.
827. Khalid Y, Dasu N, Shah A, Brown K, Kaell A, Levine A, Dasu K, Raminfard A. Incidence of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a review of literature and meta-regression analysis. ESC Heart Fail 2020;7:3745-3753.
828. Mantel A, Holmqvist M, Andersson DC, Lund LH, Askling J. Association between rheumatoid arthritis and risk of ischemic and nonischemic heart fail ure. J Am Coll Cardiol 2017;69:1275-1285.
829. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT, Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. Circulation 2003;107:3133-3140.
830. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, Djian J, Drexler H, Feldman A, Kober L, Krum H, Liu P, Nieminen M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Waldenstrom A, Warren M, Westheim A, Zannad F, Fleming T. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). Circulation 2004;109:1594-1602.
831. Kotyla PJ. Bimodal function of anti-TNF treatment: shall we be concerned about anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis and heart failure? Int J Mol Sci 2018;19:1739.
832. Baumhakel M, Schlimmer N, Kratz M, Hackett G, Jackson G, Bohm M. Cardiovascular risk, drugs and erectile function–a systematic analysis. Int J Clin Pract 2011;65:289-298.
833. Jaarsma T. Sexual function of patients with heart failure: facts and numbers. ESC Heart Fail 2017;4:3-7.
834. Levine AB, Punihaole D, Levine TB. Characterization of the role of nitric oxide and its clinical applications. Cardiology 2012;122:55-68.
835. Giannetta E, Feola T, Gianfrilli D, Pofi R, Dall'Armi V, Badagliacca R, Barbagallo F, Lenzi A, Isidori AM. Is chronic inhibition of phosphodiesterase type 5 cardioprotective and safe? A meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Med 2014;12:185.
836. Angermann CE, Ertl G. Depression, anxiety, and cognitive impairment: comorbid mental health disorders in heart failure. Curr Heart Fail Rep 2018;15:398-410.
837. Sbolli M, Fiuzat M, Cani D, O'Connor CM. Depression and heart failure: the lonely comorbidity. Eur J Heart Fail 2020;22:2007-2017.
838. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, Charney DS, Murrough JW. Screening and management of depression in patients with cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2019;73:1827-1845.
839. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, Czajkowski SM, DeBusk R, Hosking J, Jaffe A, Kaufmann PG, Mitchell P, Norman J, Powell LH, Raczynski JM, Schneiderman N, Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients Investigators. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) randomized trial. JAMA 2003;289:3106-3116.
840. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, Silva SG, Cuffe MS, Callwood DD, Zakhary B, Stough WG, Arias RM, Rivelli SK, Krishnan R, SADHART-CHF Investigators. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. J Am Coll Cardiol 2010;56:692-699.
841. Angermann CE, Gelbrich G, Stork S, Gunold H, Edelmann F, Wachter R, Schunkert H, Graf T, Kindermann I, Haass M, Blankenberg S, Pankuweit S, Prettin C, Gottwik M, Bohm M, Faller H, Deckert J, Ertl G, MOOD-HF Study Investigators and Committee Members. Effect of escitalopram on all-cause mortality and hospitalization in patients with heart failure and depression: the MOOD-HF randomized clinical trial. JAMA 2016;315:2683-2693.
842. de Boer RA, Meijers WC, van der Meer P, van Veldhuisen DJ. Cancer and heart disease: associations and relations. Eur J Heart Fail 2019;21:1515-1525.
843. Farmakis D, Mantzourani M, Filippatos G. Anthracycline-induced cardiomyopathy: secrets and lies. Eur J Heart Fail 2018;20:907-909.
844. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GY, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM, Zamorano JL, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Carerj S, Dean V, Erol C, Fitzsimons D, Gaemperli O, Kirchhof P, Kolh P, Lancellotti P, Lip GY, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Roffi M, Torbicki A, Vaz Carneiro A, Windecker S, Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines, Document Reviewers. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail 2017;19:9-42.
845. Zamorano JL, Gottfridsson C, Asteggiano R, Atar D, Badimon L, Bax JJ, Cardinale D, Cardone A, Feijen EAM, Ferdinandy P, Lopez-Fernandez T, Gale CP, Maduro JH, Moslehi J, Omland T, Plana Gomez JC, Scott J, Suter TM, Minotti G. The cancer patient and cardiology. Eur J Heart Fail 2020;22:2290-2309.
846. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Moslehi JJ, Groarke JD, Bergler-Klein J, Khoo V, Tan LL, Anker MS, von Haehling S, Maack C, Pudil R, Barac A, Thavendiranathan P, Ky B, Neilan TG, Belenkov Y, Rosen

SD, Iakobishvili Z, Sverdlov AL, Hajjar LA, Macedo AVS, Manisty C, Ciardiello F, Farmakis D, de Boer RA, Skouri H, Suter TM, Cardinale D, Witteles RM, Fradley MG, Herrmann J, Cornell RF, Wechelaker A, Mauro MJ, Milojkovic D, de Lavallade H, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic PM, Chioncel O, Thum T, Bauersachs J, Andres MS, Wright DJ, Lopez-Fernandez T, Plummer C, Lenihan D. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. Eur J Heart Fail 2020;22:1945-1960.

847. Ganatra S, Carver JR, Hayek SS, Ky B, Leja MJ, Lenihan DJ, Lenneman C, Mousavi N, Park JH, Perales MA, Ryan TD, Scherrer-Crosbie M, Steingart RM, Yang EH, Zaha V, Barac A, Liu JE. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for cancer and heart: JACC council perspectives. J Am Coll Cardiol 2019;74:3153-3163.
848. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-oncology: an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. Circ Res 2016;118:1008-1020.
849. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. Lancet Oncol 2018;19:e447-e458.
850. Boekel NB, Duane FK, Jacobse JN, Hauptmann M, Schaapveld M, Sonke GS, Gietema JA, Hooning MJ, Seynaeve CM, Maas A, Darby SC, Aleman BMP, Taylor CW, van Leeuwen FE. Heart failure after treatment for breast cancer. Eur J Heart Fail 2020;22:366-374.
851. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. J Am Coll Cardiol 2014;63:945-953.
852. Tromp J, Boerman LM, Sama IE, Maass S, Maduro JH, Hummel YM, Berger MY, de Bock GH, Gietema JA, Berendsen AJ, van der Meer P. Long-term survivors of early breast cancer treated with chemotherapy are characterized by a proinflammatory biomarker profile compared to matched controls. Eur J Heart Fail 2020;22:1239-1246.
853. Hasin T, Gerber Y, Weston SA, Jiang R, Killian JM, Manemann SM, Cerhan JR, Roger VL. Heart failure after myocardial infarction is associated with increased risk of cancer. J Am Coll Cardiol 2016;68:265-271.
854. Banke A, Schou M, Videbaek L, Moller JE, Torp-Pedersen C, Gustafsson F, Dahl JS, Kober L, Hildebrandt PR, Gislason GH. Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: a long-term follow-up study. Eur J Heart Fail 2016;18:260-266.
855. Meijers WC, de Boer RA. Common risk factors for heart failure and cancer. Cardiovasc Res 2019;115:844-853.
856. de Boer RA, Hulot JS, Tocchetti CG, Aboumsallem JP, Ameri P, Anker SD, Bauersachs J, Bertero E, Coats AJS, Celutkiene J, Chioncel O, Dodion P, Eschenhagen T, Farmakis D, Bayes-Genis A, Jager D, Jankowska EA, Kitsis RN, Konety SH, Larkin J, Lehmann L, Lenihan DJ, Maack C, Moslehi JJ, Muller OJ, Nowak-Sliwinska P, Piepoli MF, Ponikowski P, Pudil R, Rainer PP, Ruschitzka F, Sawyer D, Seferovic PM, Suter T, Thum T, van der Meer P, Van Laake LW, von Haehling S, Heymans S, Lyon AR, Backs J. Common mechanistic pathways in cancer and heart failure. A scientific roadmap on behalf of the Translational Research Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail 2020;22:2272-2289.
857. Selvaraj S, Bhatt DL, Claggett B, Djousse L, Shah SJ, Chen J, Imran TF, Qazi S, Sesso HD, Gaziano JM, Schrag D. Lack of association between heart failure and incident cancer. J Am Coll Cardiol 2018;71:1501-1510.
858. Meijers WC, Maglione M, Bakker SJL, Oberhuber R, Kieneker LM, de Jong S, Haubner BJ, Nagengast WB, Lyon AR, van der Vegt B, van Veldhuisen DJ, Westenbrink BD, van der Meer P, Sillje HHW, de Boer RA. Heart failure stimulates tumor growth by circulating factors. Circulation 2018;138:678-691.
859. Lancellotti P, Suter TM, Lopez-Fernandez T, Galderisi M, Lyon AR, Van der Meer P, Cohen Solal A, Zamorano JL, Jerusalem G, Moonen M, Aboyans V, Bax JJ, Asteggiano R. Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation. Eur Heart J 2019;40:1756-1763.
860. Farmakis D, Keramida K, Filippatos G. How to build a cardio-oncology service? Eur J Heart Fail 2018;20:1732-1734.
861. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, Rubino M, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. J Am Coll Cardiol 2010;55:213-220.
862. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla CM. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. Circulation 2015;131:1981-1988.
863. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, Gravdehaug B, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bratland A, Storas TH, Hagve TA, Rosjo H, Steine K, Geisler J, Omland T. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. Eur Heart J 2016;37:1671-1680.
864. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, Pagano JJ, Chow K, Thompson RB, Vos LJ, Ghosh S, Oudit GY, Ezekowitz JA, Paterson DI. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. J Clin Oncol 2017;35:870-877.
865. Celutkiene J, Pudil R, Lopez-Fernandez T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, Farmakis D, Tocchetti CG, von Haehling S, Barberis V, Flachskampf FA, Ceponiene I, Haegler-Laube E, Suter T, Lapinskas T, Prasad S, de Boer RA, Wechalekar K, Anker MS, Iakobishvili Z, Bucciarelli-Ducci C, Schulz-Menger J, Cosyns B, Gaemperli O, Belenkov Y, Hulot JS, Galderisi M, Lancellotti P, Bax J, Marwick TH, Chioncel O, Jaarsma T, Mullens W, Piepoli M, Thum T, Heymans S, Mueller C, Moura B, Ruschitzka F, Zamorano JL, Rosano G, Coats AJS, Asteggiano R, Seferovic P, Edvardsen T, Lyon AR. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail 2020;22:1504-1524.
866. Keramida K, Farmakis D, Bingcang J, Sulemane S, Sutherland S, Bingcang RA, Ramachandran K, Tzavara C, Charalampopoulos G, Filippiadis D, Kouris N, Nihoyannopoulos P. Longitudinal changes of right ventricular deformation mechanics during trastuzumab therapy in breast cancer patients. Eur J Heart Fail 2019;21:529-535.
867. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, Aakhus S, Miyazaki S, Shirazi M, Galderisi M, Marwick TH, SUCCOUR Investigators. Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy. J Am Coll Cardiol 2021;77:392-401.
868. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settelmeier S, Al-Rashid F, Rassaf T, Totzeck M. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. Eur J Heart Fail 2020;22:350-361.
869. Pudil R, Mueller C, Celutkiene J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, Barac A, Stanway S, Moslehi J, Suter TM, Ky B, Sterba M, Cardinale D, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Farmakis D, Bergler-Klein J, Anker MS, Von Haehling S, Belenkov Y, Iakobishvili Z, Maack C, Ciardiello F, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic P, Lainscak M, Piepoli MF, Chioncel O, Bax J, Hulot JS, Skouri H, Hagler-Laube ES, Asteggiano R, Fernandez TL, de Boer RA, Lyon AR. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2020;22:1966-1983.
870. Hu JR, Florido R, Lipson EJ, Naidoo J, Ardehali R, Tocchetti CG,

Lyon AR, Padera RF, Johnson DB, Moslehi J. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. Cardiovasc Res 2019;115:854-868.

871. Banke A, Fosbol EL, Moller JE, Gislason GH, Andersen M, Bernsdorf M, Jensen MB, Schou M, Ejlertsen B. Long-term effect of epirubicin on incidence of heart failure in women with breast cancer: insight from a randomized clinical trial. Eur J Heart Fail 2018;20:1447-1453.
872. Platz E, Jhund PS, Claggett BL, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Yusuf S, Solomon SD, McMurray JJ. Prevalence and prognostic importance of precipitating factors leading to heart failure hospitalization: recurrent hospitalizations and mortality. Eur J Heart Fail 2018;20:295-303.
873. Tomasoni D, Italia L, Adamo M, Inciardi RM, Lombardi CM, Solomon SD, Metra M. COVID 19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. Eur J Heart Fail 2020;22:957-966;23:512-526.
874. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang CC, Newman A, Loehr L, Folsom AR, Elkind MS, Lyles MF, Kronmal RA, Yende S. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. JAMA 2015;313:264-274.
875. Violi F, Cangemi R, Falcone M, Taliani G, Pieralli F, Vannucchi V, Nozzoli C, Venditti M, Chirinos JA, Corrales-Medina VF, SIXTUS Study Group. Cardiovascular complications and short-term mortality risk in community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2017;64:1486-1493.
876. Rey JR, Caro-Codon J, Rosillo SO, Iniesta AM, Castrejon-Castrejon S, Marco-Clement I, Martin-Polo L, Merino-Argos C, Rodriguez-Sotelo L, Garcia-Veas JM, Martinez-Marin LA, Martinez-Cossiani M, Buno A, Gonzalez-Valle L, Herrero A, Lopez-Sendon JL, Merino JL, CARD-COVID Investigators. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. Eur J Heart Fail 2020;22:2205-2215.
877. Cannata A, Bromage DI, Rind IA, Gregorio C, Bannister C, Albarjas M, Piper S, Shah AM, McDonagh TA. Temporal trends in decompensated heart failure and outcomes during COVID-19: a multisite report from heart failure referral centres in London. Eur J Heart Fail 2020;22:2219-2224.
878. Konig S, Hohenstein S, Meier-Hellmann A, Kuhlen R, Hindricks G, Bollmann A, Helios Hospitals G. In-hospital care in acute heart failure during the COVID-19 pandemic: insights from the German-wide Helios hospital network. Eur J Heart Fail 2020;22:2190-2201.
879. Zhang Y, Coats AJS, Zheng Z, Adamo M, Ambrosio G, Anker SD, Butler J, Xu D, Mao J, Khan MS, Bai L, Mebazaa A, Ponikowski P, Tang Q, Ruschitzka F, Seferovic P, Tschope C, Zhang S, Gao C, Zhou S, Senni M, Zhang J, Metra M. Management of heart failure patients with COVID-19: a joint position paper of the Chinese Heart Failure Association & National Heart Failure Committee and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2020;22:941-956.
880. Modin D, Jorgensen ME, Gislason G, Jensen JS, Kober L, Claggett B, Hegde SM, Solomon SD, Torp-Pedersen C, Biering-Sorensen T. Influenza vaccine in heart failure. Circulation 2019;139:575-586.
881. Vardeny O, Claggett B, Udell JA, Packer M, Zile M, Rouleau J, Swedberg K, Desai AS, Lefkowitz M, Shi V, McMurray JJV, Solomon SD, PARADIGM-HF Investigators. Influenza vaccination in patients with chronic heart failure: the PARADIGM-HF trial. JACC Heart Fail 2016;4:152-158.
882. Gotsman I, Shuvy M, Tahiroglu I, Zwas DR, Keren A. Influenza vaccination and outcome in heart failure. Am J Cardiol 2020;128:134-139.
883. Bhatt AS, Jering KS, Vaduganathan M, Claggett BL, Cunningham JW, Rosenthal N, Signorovitch J, Thune JJ, Vardeny O, Solomon SD. Clinical outcomes in patients with heart failure hospitalized with COVID-19. JACC Heart Fail 2021;9:65-73.
884. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cıfkova R, De Bonis M, Iung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J 2018;39:3165-3241.
885. Sliwa K, van der Meer P, Petrie MC, Frogoudaki A, Johnson MR, Hilfiker-Kleiner D, Hamdan R, Jackson AM, Ibrahim B, Mbakwem A, Tschope C, Regitz-Zagrosek V, Omerovic E, Roos-Hesselink J, Gatzoulis M, Tutarel O, Price S, Heymans S, Coats AJS, Muller C, Chioncel O, Thum T, de Boer RA, Jankowska E, Ponikowski P, Lyon AR, Rosano G, Seferovic PM, Bauersachs J. Risk stratification and management of women with cardiomyopathy/heart failure planning pregnancy or presenting during/after pregnancy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2021;23:527-540.
886. Sliwa K, Petrie MC, van der Meer P, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, Jackson AM, Maggioni AP, Laroche C, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Tavazzi L, Roos-Hesselink JW, Seferovic P, van Spaendonck-Zwarts K, Mbakwem A, Bohm M, Mouquet F, Pieske B, Johnson MR, Hamdan R, Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, McMurray JJV, Bauersachs J. Clinical presentation, management, and 6- month outcomes in women with peripartum cardiomyopathy: an ESC EORP registry. Eur Heart J 2020;41:3787-3797.
887. Davis MB, Arany Z, McNamara DM, Goland S, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2020;75:207-221.
888. Moulig V, Pfeffer TJ, Ricke-Hoch M, Schlothauer S, Koenig T, Schwab J, Berliner D, Pfister R, Michels G, Haghikia A, Falk CS, Duncker D, Veltmann C, Hilfiker-Kleiner D, Bauersachs J. Long-term follow-up in peripartum cardiomyopathy patients with contemporary treatment: low mortality, high cardiac recovery, but significant cardiovascular co-morbidities. Eur J Heart Fail 2019;21:1534-1542.
889. Stapel B, Kohlhaas M, Ricke-Hoch M, Haghikia A, Erschow S, Knuuti J, Silvola JM, Roivainen A, Saraste A, Nickel AG, Saar JA, Sieve I, Pietzsch S, Muller M, Bogeski I, Kappl R, Jauhiainen M, Thackeray JT, Scherr M, Bengel FM, Hagl C, Tudorache I, Bauersachs J, Maack C, Hilfiker-Kleiner D. Low STAT3 expression sensitizes to toxic effects of beta-adrenergic receptor stimulation in peripartum cardiomyopathy. Eur Heart J 2017;38:349-361.
890. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, Vogel-Claussen J, Schwab J, Franke A, Schwarzkopf M, Ehlermann P, Pfister R, Michels G, Westenfeld R, Stangl V, Kindermann I, Kuhl U, Angermann CE, Schlitt A, Fischer D, Podewski E, Bohm M, Sliwa K, Bauersachs J. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardm cardiomyopathy: a multicentre randomized study. Eur Heart J 2017;38:2671-2679.
891. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, McMurray J, Yamac H, Labidi S, Struman I, Hilfiker-Kleiner D. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. Circulation 2010;121:1465-1473.
892. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, Marwick T, Pinney S, Bellazzi R, Favalli V, Kramer C, Roberts R, Zoghbi WA, Bonow R, Tavazzi L, Fuster V, Narula J. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. J Am Coll Cardiol 2013;62:2046-2072.
893. Hazebroek MR, Kemna MJ, Schalla S, Sanders-van Wijk S, Gerretsen SC, Dennert R, Merken J, Kuznetsova T, Staessen JA, Brunner-La Rocca HP, van Paassen P, Cohen Tervaert JW, Heymans S. Prevalence and prognostic relevance of cardiac involvement in ANCA-associated vasculitis: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. Int J Cardiol 2015;199:170-179.
894. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Bohm M, Duboc D, Gimeno J, de Groote P, Imazio M, Heymans S, Klingel K, Komajda M, Limongelli G, Linhart A, Mogensen J, Moon J, Pieper PG, Seferovic PM, Schueler S, Zamorano JL, Caforio AL, Charron

P. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J 2016;37:1850-1858.

895. Seferovic PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Gal TB, Lund LH, Felix SB, Arbustini E, Caforio ALP, Farmakis D, Filippatos GS, Gialafos E, Kanjuh V, Krljanac G, Limongelli G, Linhart A, Lyon AR, Maksimovic R, Milicic D, Milinkovic I, Noutsias M, Oto A, Oto O, Pavlovic SU, Piepoli MF, Ristic AD, Rosano GMC, Seggewiss H, Asanin M, Seferovic JP, Ruschitzka F, Celutkiene J, Jaarsma T, Mueller C, Moura B, Hill L, Volterrani M, Lopatin Y, Metra M, Backs J, Mullens W, Chioncel O, de Boer RA, Anker S, Rapezzi C, Coats AJS, Tschope C. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2019;21:553-576.
896. members Authors/Task Force, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diag nosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014;35:2733-2779.
897. Bondue A, Arbustini E, Bianco A, Ciccarelli M, Dawson D, De Rosa M, Hamdani N, Hilfiker-Kleiner D, Meder B, Leite-Moreira AF, Thum T, Tocchetti CG, Varricchi G, Van der Velden J, Walsh R, Heymans S. Complex roads from genotype to phenotype in dilated cardiomyopathy: scientific update from the Working Group of Myocardial Function of the European Society of Cardiology. Cardiovasc Res 2018;114:1287-1303.
898. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, Morales A, Taylor MRG, Vatta M, Ware SM. Genetic evaluation of cardiomyopathy–a Heart Failure Society of America practice guideline. J Card Fail 2018;24:281-302.
899. Merlo M, Cannata A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2018;20:228-239.
900. Linschoten M, Teske AJ, Baas AF, Vink A, Dooijes D, Baars HF, Asselbergs FW. Truncating titin (TTN) variants in chemotherapy-induced cardiomyopathy. J Card Fail 2017;23:476-479.
901. Wasielewski M, van Spaendonck-Zwarts KY, Westerink ND, Jongbloed JD, Postma A, Gietema JA, van Tintelen JP, van den Berg MP. Potential genetic predisposition for anthracycline-associated cardiomyopathy in families with dilated cardiomyopathy. Open Heart 2014;1:e000116.
902. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, Govind R, Serrano I, Salazar-Mendiguchia J, Garcia-Pinilla JM, Pascual-Figal DA, Nunez J, Guzzo-Merello G, Gonzalez-Vioque E, Bardaji A, Manito N, Lopez-Garrido MA, Padron-Barthe L, Edwards E, Whiffin N, Walsh R, Buchan RJ, Midwinter W, Wilk A, Prasad S, Pantazis A, Baski J, O'Regan DP, Alonso-Pulpon L, Cook SA, Lara-Pezzi E, Barton PJ, Garcia-Pavia P. Genetic etiology for alcohol-induced cardiac toxicity. J Am Coll Cardiol 2018;71:2293-2302.
903. Ware JS, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, Tsai EJ, Hilfiker-Kleiner D, Kamiya CA, Mazzarotto F, Cook SA, Halder I, Prasad SK, Pisarcik J, Hanley-Yanez K, Alharethi R, Damp J, Hsich E, Elkayam U, Sheppard R, Kealey A, Alexis J, Ramani G, Safirstein J, Boehmer J, Pauly DF, Wittstein IS, Thohan V, Zucker MJ, Liu P, Gorcsan J, 3rd, McNamara DM, Seidman CE, Seidman JG, Arany Z, IPAC Investigators, Imac. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. N Engl J Med 2016;374:233-241.
904. van Spaendonck-Zwarts KY, Posafalvi A, van den Berg MP, Hilfiker-Kleiner D, Bollen IA, Sliwa K, Alders M, Almomani R, van Langen IM, van der Meer P, Sinke RJ, van der Velden J, Van Veldhuisen DJ, van Tintelen JP, Jongbloed JD. Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. Eur Heart J 2014;35:2165-2173.
905. Choi SH, Weng LC, Roselli C, Lin H, Haggerty CM, Shoemaker MB, Barnard J, Arking DE, Chasman DI, Albert CM, Chaffin M, Tucker NR, Smith JD, Gupta N, Gabriel S, Margolin L, Shea MA, Shaffer CM, Yoneda ZT, Boerwinkle E, Smith NL, Silverman EK, Redline S, Vasan RS, Burchard EG, Gogarten SM, Laurie C, Blackwell TW, Abecasis G, Carey DJ, Fornwalt BK, Smelser DT, Baras A, Dewey FE, Jaquish CE, Papanicolaou GJ, Sotoodehnia N, Van Wagoner DR, Psaty BM, Kathiresan S, Darbar D, Alonso A, Heckbert SR, Chung MK, Roden DM, Benjamin EJ, Murray MF, Lunetta KL, Lubitz SA, Ellinor PT, DiscovEHR study and the NHLBI Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed) Consortium. Association between titin loss-of-function variants and early-onset atrial fibrillation. JAMA 2018;320:2354-2364.
906. Hazebroek MR, Krapels I, Verdonschot J, van den Wijngaard A, Vanhoutte E, Hoos M, Snijders L, van Montfort L, Witjens M, Dennert R, Crijns H, Brunner-La Rocca HP, Brunner HG, Heymans S. Prevalence of pathogenic gene mutations and prognosis do not differ in isolated left ventricular dysfunction compared with dilated cardiomyopathy. Circ Heart Fail 2018;11:e004682.
907. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, Bruneval P, Burke M, Butany J, Calabrese F, d'Amati G, Edwards WD, Fallon JT, Fishbein MC, Gallagher PJ, Halushka MK, McManus B, Pucci A, Rodriguez ER, Saffitz JE, Sheppard MN, Steenbergen C, Stone JR, Tan C, Thiene G, van der Wal AC, Winters GL. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. Cardiovasc Pathol 2012;21:245-274.
908. Halliday BP, Owen R, Gregson J, Vassiliou VS, Chen X, Wage R, Lota AS, Khalique Z, Tayal U, Hammersley DJ, Jones RE, Baksi AJ, Cowie MR, Cleland JGF, Pennell DJ, Prasad SK. Myocardial remodelling after withdrawing therapy for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy: insights from TRED-HF. Eur J Heart Fail 2021;23:293-301.
909. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, Saberi S, Lakdawala NK, Wheeler MT, Owens A, Kubanek M, Wojakowski W, Jensen MK, Gimeno-Blanes J, Afshar K, Myers J, Hegde SM, Solomon SD, Sehnert AJ, Zhang D, Li W, Bhattacharya M, Edelberg JM, Waldman CB, Lester SJ, Wang A, Ho CY, Jacoby D, EXPLORER-HCM Study Investigators. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2020;396:759-769.
910. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, Fortier A, Lie OH, Saguner AM, Svensson A, Andorin A, Tichnell C, Murray B, Zeppenfeld K, van den Berg MP, Asselbergs FW, Wilde AAM, Krahn AD, Talajic M, Rivard L, Chelko S, Zimmerman SL, Kamel IR, Crosson JE, Judge DP, Yap SC, van der Heijden JF, Tandri H, Jongbloed JDH, Guertin MC, van Tintelen JP, Platonov PG, Duru F, Haugaa KH, Khairy P, Hauer RNW, Calkins H, Te Riele A, James CA. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Eur Heart J 2019;40:1850-1858.
911. Leren IS, Saberniak J, Haland TF, Edvardsen T, Haugaa KH. Combination of ECG and echocardiography for identification of arrhythmic events in early ARVC. JACC Cardiovasc Imaging 2017;10:503-513.
912. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, Daubert JP, de Chillou C, DePasquale EC, Desai MY, Estes NAM, 3rd, Hua W, Indik JH, Ingles J, James CA, John RM, Judge DP, Keegan R, Krahn AD, Link MS, Marcus FI, McLeod CJ, Mestroni L, Priori SG, Saffitz JE, Sanatani S, Shimizu W, van Tintelen JP, Wilde AAM, Zareba W. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. Heart Rhythm 2019;16:e301-e372.
913. Kristensen SL, Levy WC, Shadman R, Nielsen JC, Haarbo J, Videbaek L, Bruun NE, Eiskjaer H, Wiggers H, Brandes A, Thogersen AM, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S, Signorovitch J, Kober L, Thune JJ. Risk models for predic-

tion of implantable cardioverter-defibrillator benefit: insights from the DANISH trial. JACC Heart Fail 2019;7:717-724.

914. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastasakis A, Bauce B, Basso C, Brunckhorst C, Tsatsopoulou A, Tandri H, Paul M, Schmied C, Pelliccia A, Duru F, Protonotarios N, Estes NA, 3rd, McKenna WJ, Thiene G, Marcus FI, Calkins H. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. Eur Heart J 2015;36:3227-3237.
915. Elliott PM, Anastasakis A, Asimaki A, Basso C, Bauce B, Brooke MA, Calkins H, Corrado D, Duru F, Green KJ, Judge DP, Kelsell D, Lambiase PD, McKenna WJ, Pilichou K, Protonotarios A, Saffitz JE, Syrris P, Tandri H, Te Riele A, Thiene G, Tsatsopoulou A, Tintelen JP. Definition and treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy: an updated expert panel report. Eur J Heart Fail 2019;21:955-964.
916. Mazzarotto F, Tayal U, Buchan RJ, Midwinter W, Wilk A, Whiffin N, Govind R, Mazaika E, de Marvao A, Dawes TJW, Felkin LE, Ahmad M, Theotokis PI, Edwards E, Ing AY, Thomson KL, Chan LLH, Sim D, Baksi AJ, Pantazis A, Roberts AM, Watkins H, Funke B, O'Regan DP, Olivotto I, Barton PJR, Prasad SK, Cook SA, Ware JS, Walsh R. Reevaluating the genetic contribution of monogenic dilated cardiomyopathy. Circulation 2020;141:387-398.
917. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Helio T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM, European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2013;34:2636-2648, 2648a-2648d.
918. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT, Jr. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2016;68:2348-2364.
919. Tschope C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, Hare JM, Heidecker B, Heymans S, Hubner N, Kelle S, Klingel K, Maatz H, Parwani AS, Spillmann F, Starling RC, Tsutsui H, Seferovic P, Van Linthout S. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. Nat Rev Cardiol 2021;18:169-193.
920. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, Anselme F, Gossios T, Lakdawala NK, Stalens C, Sacher F, Babuty D, Trochu JN, Moubarak G, Savvatis K, Porcher R, Laforet P, Fayssoil A, Marijon E, Stojkovic T, Behin A, Leonard-Louis S, Sole G, Labombarda F, Richard P, Metay C, Quijano-Roy S, Dabaj I, Klug D, Vantyghem MC, Chevalier P, Ambrosi P, Salort E, Sadoul N, Waintraub X, Chikhaoui K, Mabo P, Combes N, Maury P, Sellal JM, Tedrow UB, Kalman JM, Vohra J, Androulakis AFA, Zeppenfeld K, Thompson T, Barnerias C, Becane HM, Bieth E, Boccara F, Bonnet D, Bouhour F, Boule S, Brehin AC, Chapon F, Cintas P, Cuisset JM, Davy JM, De Sandre-Giovannoli A, Demurger F, Desguerre I, Dieterich K, Durigneux J, Echaniz-Laguna A, Eschalier R, Ferreiro A, Ferrer X, Francannet C, Fradin M, Gaborit B, Gay A, Hagege A, Isapof A, Jeru I, Juntas Morales R, Lagrue E, Lamblin N, Lascols O, Laugel V, Lazarus A, Leturcq F, Levy N, Magot A, Manel V, Martins R, Mayer M, Mercier S, Meune C, Michaud M, Minot-Myhie MC, Muchir A, Nadaj-Pakleza A, Pereon Y, Petiot P, Petit F, Praline J, Rollin A, Sabouraud P, Sarret C, Schaeffer S, Taithe F, Tard C, Tiffreau V, Toutain A, Vatier C, Walther-Louvier U, Eymard B, Charron P, Vigouroux C, Bonne G, Kumar S, Elliott P, Duboc D. Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. Circulation 2019;140:293-302.
921. Echeverria LE, Marcus R, Novick G, Sosa-Estani S, Ralston K, Zaidel EJ, Forsyth C, ALP RI, Mendoza I, Falconi ML, Mitelman J, Morillo CA, Pereiro AC, Pinazo MJ, Salvatella R, Martinez F, Perel P, Liprandi AS, Pineiro DJ, Molina GR. WHF IASC roadmap on Chagas disease. Glob Heart 2020;15:26.
922. Martinez F, Perna E, Perrone SV, Liprandi AS. Chagas disease and heart failure: an expanding issue worldwide. Eur Cardiol 2019;14:82-88.
923. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, Evanovich LL, Hung J, Joglar JA, Kantor P, Kimmelstiel C, Kittleson M, Link MS, Maron MS, Martinez MW, Miyake CY, Schaff HV, Semsarian C, Sorajja P. 2020 AHA/ACC Guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2020;142:e533-e557.
924. Walsh R, Mazzarotto F, Whiffin N, Buchan R, Midwinter W, Wilk A, Li N, Felkin L, Ingold N, Govind R, Ahmad M, Mazaika E, Allouba M, Zhang X, de Marvao A, Day SM, Ashley E, Colan SD, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, Ho CY, Thomson KL, Watkins H, Barton PJR, Olivotto I, Cook SA, Ware JS. Quantitative approaches to variant classification increase the yield and precision of genetic testing in Mendelian diseases: the case of hypertrophic cardiomyopathy. Genome Med 2019;11:5.
925. Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, Caleshu C, Corty EW, Crowley SB, Dougherty K, Harrison SM, McGlaughon J, Milko LV, Morales A, Seifert BA, Strande N, Thomson K, Peter van Tintelen J, Wallace K, Walsh R, Wells Q, Whiffin N, Witkowski L, Semsarian C, Ware JS, Hershberger RE, Funke B. Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. Circ Genom Precis Med 2019;12:e002460.
926. Thomson KL, Ormondroyd E, Harper AR, Dent T, McGuire K, Baksi J, Blair E, Brennan P, Buchan R, Bueser T, Campbell C, Carr-White G, Cook S, Daniels M, Deevi SVV, Goodship J, Hayesmoore JBG, Henderson A, Lamb T, Prasad S, Rayner-Matthews P, Robert L, Sneddon L, Stark H, Walsh R, Ware JS, Farrall M, Watkins HC, NIHR BioResource - Rare Diseases Consortium. Analysis of 51 proposed hypertrophic cardiomyopathy genes from genome sequencing data in sarcomere negative cases has negligible diagnostic yield. Genet Med 2019;21:1576-1584.
927. Tuohy CV, Kaul S, Song HK, Nazer B, Heitner SB. Hypertrophic cardiomyopathy: the future of treatment. Eur J Heart Fail 2020;22:228-240.
928. O'Mahony C, Akhtar MM, Anastasiou Z, Guttmann OP, Vriesendorp PA, Michels M, Magri D, Autore C, Fernandez A, Ochoa JP, Leong KMW, Varnava AM, Monserrat L, Anastasakis A, Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, Omar RZ, Elliott PM. Effectiveness of the 2014 European Society of Cardiology guideline on sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. Heart 2019;105:623-631.
929. O'Mahony C, Jichi F, Ommen SR, Christiaans I, Arbustini E, Garcia-Pavia P, Cecchi F, Olivotto I, Kitaoka H, Gotsman I, Carr-White G, Mogensen J, Antoniades L, Mohiddin SA, Maurer MS, Tang HC, Geske JB, Siontis KC, Mahmoud KD, Vermeer A, Wilde A, Favalli V, Guttmann OP, Gallego-Delgado M, Dominguez F, Tanini I, Kubo T, Keren A, Bueser T, Waters S, Issa IF, Malcolmson J, Burns T, Sekhri N, Hoeger CW, Omar RZ, Elliott PM. International external validation study of the 2014 European Society of Cardiology Guidelines on Sudden Cardiac Death Prevention in Hypertrophic Cardiomyopathy (EVIDENCE-HCM). Circulation 2018;137:1015-1023.
930. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, McKenna WJ, Omar RZ, Elliott PM, Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). Eur Heart J 2014;35:2010-2020.
931. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martin A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, van Dijk JG, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J 2018;39:1883 -1948.
932. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke

DA, Calkins H, Corrado D, Cox MG, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Sanborn DM, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T, Zareba W. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. Circulation 2010;121:1533-1541.

933. Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastastakis A, Asimaki A, Basso C, Bauce B, Brunckhorst C, Bucciarelli-Ducci C, Duru F, Elliott P, Hamilton RM, Haugaa KH, James CA, Judge D, Link MS, Marchlinski FE, Mazzanti A, Mestroni L, Pantazis A, Pelliccia A, Marra MP, Pilichou K, Platonov PGA, Protonotarios A, Rampazzo A, Saffitz JE, Saguner AM, Schmied C, Sharma S, Tandri H, Te Riele A, Thiene G, Tsatsopoulou A, Zareba W, Zorzi A, Wichter T, Marcus FI, Calkins H, International Experts. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. Eur Heart J 2020;41:1414-1429.
934. Reichl K, Kreykes SE, Martin CM, Shenoy C. Desmoplakin variant-associated arrhythmogenic cardiomyopathy presenting as acute myocarditis. Circ Genom Precis Med 2018;11:e002373.
935. Lopez-Ayala JM, Pastor-Quirante F, Gonzalez-Carrillo J, Lopez-Cuenca D, Sanchez-Munoz JJ, Oliva-Sandoval MJ, Gimeno JR. Genetics of myocarditis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Heart Rhythm 2015;12:766-773.
936. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, Adami PE, Biffi A, Caselli S, La Gerche A, Niebauer J, Pressler A, Schmied CM, Serratosa L, Halle M, Van Buuren F, Borjesson M, Carre F, Panhuyzen-Goedkoop NM, Heidbuchel H, Olivotto I, Corrado D, Sinagra G, Sharma S. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur Heart J 2019;40:19-33.
937. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, Geier C, Kayvanpour E, Liss M, Lai A, Frese K, Pribe-Wolferts R, Amr A, Li DT, Samani OS, Carstensen A, Bordalo DM, Muller M, Fischer C, Shao J, Wang J, Nie M, Yuan L, Hassfeld S, Schwartz C, Zhou M, Zhou Z, Shu Y, Wang M, Huang K, Zeng Q, Cheng L, Fehlmann T, Ehlermann P, Keller A, Dieterich C, Streckfuss-Bomeke K, Liao Y, Gotthardt M, Katus HA, Meder B. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. Eur Heart J 2017;38:3449-3460.
938. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. Lancet 2015;386:813-825.
939. Towbin JA, Jefferies JL. Cardiomyopathies due to left ventricular noncompaction, mitochondrial and storage diseases, and inborn errors of metabolism. Circ Res 2017;121:838-854.
940. Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial myopathy. JACC Basic Transl Sci 2019;4:640-654.
941. Reddy YNV, Borlaug BA. Left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2020;22:486-488.
942. Reddy YNV, Obokata M, Gersh BJ, Borlaug BA. High prevalence of occult heart failure with preserved ejection fraction among patients with atrial fibrillation and dyspnea. Circulation 2018;137:534-535.
943. Packer M, Lam CSP, Lund LH, Redfield MM. Interdependence of atrial fibrillation and heart failure with a preserved ejection fraction reflects a common underlying atrial and ventricular myopathy. Circulation 2020;141:4-6.
944. To AC, Flamm SD, Marwick TH, Klein AL. Clinical utility of multimodality LA imaging: assessment of size, function, and structure. JACC Cardiovasc Imaging 2011;4:788-798.
945. Farmakis D, Mueller C, Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population. Eur Heart J 2020;41:4050-4056.
946. Westermann D, Neumann JT, Sorensen NA, Blankenberg S. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. Nat Rev Cardiol 2017;14:472-483.
947. Santema BT, Kloosterman M, Van Gelder IC, Mordi I, Lang CC, Lam CSP, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, Van der Harst P, Hillege HL, Ter Maaten JM, Metra M, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, Van Veldhuisen DJ, Zwinderman AH, Zannad F, Damman K, Van der Meer P, Rienstra M, Voors AA. Comparing biomarker profiles of patients with heart failure: atrial fibrillation vs. sinus rhythm and reduced vs. preserved ejection fraction. Eur Heart J 2018;39:3867-3875.
948. Richards M, Di Somma S, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Clopton P, Filippatos GS, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath SX, Shah K, Christenson R, Hartmann O, Anker SD, Maisel A. Atrial fibrillation impairs the diagnostic performance of cardiac natriuretic peptides in dyspneic patients: results from the BACH Study (Biomarkers in ACute Heart Failure). JACC Heart Fail 2013;1:192-199.
949. Kamel H, Longstreth WT, Jr., Tirschwell DL, Kronmal RA, Broderick JP, Palesch YY, Meinzer C, Dillon C, Ewing I, Spilker JA, Di Tullio MR, Hod EA, Soliman EZ, Chaturvedi S, Moy CS, Janis S, Elkind MS. The AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: rationale and methods. Int J Stroke 2019;14:207-214.
950. Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, Mosenzon O, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Budaj A, Kiss RG, Padilla F, Gause-Nilsson I, Langkilde AM, Raz I, Sabatine MS, Wiviott SD. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 trial. Circulation 2020;141:1227-1234.
951. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015;386:743-800.
952. Cooper LT Jr, Keren A, Sliwa K, Matsumori A, Mensah GA. The global burden of myocarditis: part 1: a systematic literature review for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 study. Glob Heart 2014;9:121-129.
953. Merken J, Hazebroek M, Van Paassen P, Verdonschot J, Van Empel V, Knackstedt C, Abdul Hamid M, Seiler M, Kolb J, Hoermann P, Ensinger C, Brunner-La Rocca HP, Poelzl G, Heymans S. Immunosuppressive therapy improves both short- and long-term prognosis in patients with virus-negative nonfulminant inflammatory cardiomyopathy. Circ Heart Fail 2018;11:e004228.
954. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, Friedrich MG, Klingel K, Lehtonen J, Moslehi JJ, Pedrotti P, Rimoldi OE, Schultheiss HP, Tschope C, Cooper LT, Jr., Camici PG. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document. Circ Heart Fail 2020;13:e007405.
955. Grigoratos C, Di Bella G, Aquaro GD. Diagnostic and prognostic role of cardiac magnetic resonance in acute myocarditis. Heart Fail Rev 2019;24:81-90.
956. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper LT, Liu P, Friedrich MG. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. J Am Coll Cardiol 2018;72:3158-3176.
957. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RS. Cardiac sarcoidosis. J Am Coll Cardiol 2016;68:411-421.
958. Bang V, Ganatra S, Shah SP, Dani SS, Neilan TG, Thavendiranathan P, Resnic FS, Piemonte TC, Barac A, Patel R, Sharma A, Parikh R, Chaudhry GM, Vesely M, Hayek SS, Leja M, Venesy D, Patten R, Lenihan D, Nohria A, Cooper LT. Management of patients with giant cell myocarditis: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol 2021;77:1122-1134.
959. Sinagra G, Porcari A, Gentile P, Artico J, Fabris E, Bussani R, Merlo M. Viral presence-guided immunomodulation in lymphocytic myocarditis: an update. Eur J Heart Fail 2021;23:211-216.
960. Gannon MP, Schaub E, Grines CL, Saba SG. State of the art: evaluation and prognostication of myocarditis using cardiac MRI. J Magn Reson Imaging 2019;49:e122-e131.

961. Maisch B, Hufnagel G, Kolsch S, Funck R, Richter A, Rupp H, Herzum M, Pankuweit S. Treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy and (peri)myocarditis with immunosuppression and i.v. immunoglobulins. Herz 2004;29:624-636.
962. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, Moslehi JJ, Pang PS, Sabe MA, Shah RV, Sims DB, Thiene G, Vardeny O, American Heart Association Heart Failure Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2020;141:e69-e92.
963. Felix SB, Staudt A, Dorffel WV, Stangl V, Merkel K, Pohl M, Docke WD, Morgera S, Neumayer HH, Wernecke KD, Wallukat G, Stangl K, Baumann G. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. J Am Coll Cardiol 2000;35:1590-1598.
964. Bajaj NS, Gupta K, Gharpure N, Pate M, Chopra L, Kalra R, Prabhu SD. Effect of immunomodulation on cardiac remodelling and outcomes in heart failure: a quantitative synthesis of the literature. ESC Heart Fail 2020;7:1319-1330.
965. Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. Clin Med (Lond) 2018;18:s30-s35.
966. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2019;73:2872-2891.
967. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, Bornstein B, Salas C, Lara-Pezzi E, Alonso-Pulpon L, Garcia-Pavia P. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J 2015;36:2585-2594.
968. Helder MR, Schaff HV, Nishimura RA, Gersh BJ, Dearani JA, Ommen SR, Mereuta OM, Theis JD, Dogan A, Edwards WD. Impact of incidental amyloidosis on the prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing septal myectomy for left ventricular outflow tract obstruction. Am J Cardiol 2014;114:1396-1399.
969. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, Castelletti S, White SK, Scully PR, Roberts N, Hutt DF, Rowczenio DM, Whelan CJ, Ashworth MA, Gillmore JD, Hawkins PN, Moon JC. Occult transthyretin cardiac amyloid in severe calcific aortic stenosis: prevalence and prognosis in patients undergoing surgical aortic valve replacement. Circ Cardiovasc Imaging 2016;9.
970. Cavalcante JL, Rijal S, Abdelkarim I, Althouse AD, Sharbaugh MS, Fridman Y, Soman P, Forman DE, Schindler JT, Gleason TG, Lee JS, Schelbert EB. Cardiac amyloidosis is prevalent in older patients with aortic stenosis and carries worse prognosis. J Cardiovasc Magn Reson 2017;19:98.
971. Castano A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, Rubin J, Chiuzan C, Nazif T, Vahl T, George I, Kodali S, Leon MB, Hahn R, Bokhari S, Maurer MS. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. Eur Heart J 2017;38:2879-2887.
972. Nitsche C, Aschauer S, Kammerlander AA, Schneider M, Poschner T, Duca F, Binder C, Koschutnik M, Stiftinger J, Goliasch G, Siller-Matula J, Winter MP, Anvari-Pirsch A, Andreas M, Geppert A, Beitzke D, Loewe C, Hacker M, Agis H, Kain R, Lang I, Bonderman D, Hengstenberg C, Mascherbauer J. Light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis in severe aortic stenosis: prevalence, screening possibilities, and outcome. Eur J Heart Fail 2020;22:1852-1862.
973. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, Caforio ALP, Damy T, Eriksson U, Fontana M, Gillmore JD, Gonzalez-Lopez E, Grogan M, Heymans S, Imazio M, Kindermann I, Kristen AV, Maurer MS, Merlini G, Pantazis A, Pankuweit S, Rigopoulos AG, Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur J Heart Fail 2021;23:512-526.
974. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, Restrepo-Cordoba MA, Lopez-Sainz A, Giannoni A, Aimo A, Baggiano A, Martinez-Naharro A, Whelan C, Quarta C, Passino C, Castiglione V, Chubuchnyi V, Spini V, Taddei C, Vergaro G, Petrie A, Ruiz-Guerrero L, Monivas V, Mingo-Santos S, Mirelis JG, Dominguez F, Gonzalez-Lopez E, Perlini S, Pontone G, Gillmore J, Hawkins PN, Garcia-Pavia P, Emdin M, Fontana M. Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging 2020;13:909-920.
975. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, Wechalekar AD, Berk JL, Quarta CC, Grogan M, Lachmann HJ, Bokhari S, Castano A, Dorbala S, Johnson GB, Glaudemans AW, Rezk T, Fontana M, Palladini G, Milani P, Guidalotti PL, Flatman K, Lane T, Vonberg FW, Whelan CJ, Moon JC, Ruberg FL, Miller EJ, Hutt DF, Hazenberg BP, Rapezzi C, Hawkins PN. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation 2016;133:2404-2412.
976. Zhao L, Tian Z, Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord 2016;16:129.
977. Bhuiyan T, Helmke S, Patel AR, Ruberg FL, Packman J, Cheung K, Grogan D, Maurer MS. Pressure-volume relationships in patients with transthyretin (ATTR) cardiac amyloidosis secondary to V122I mutations and wild-type transthyretin: Transthyretin Cardiac Amyloid Study (TRACS). Circ Heart Fail 2011;4:121-128.
978. Cheung CC, Roston TM, Andrade JG, Bennett MT, Davis MK. Arrhythmias in cardiac amyloidosis: challenges in risk stratification and treatment. Can J Cardiol 2020;36:416-423.
979. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM, Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Barsdorf AI, Huber P, Patterson TA, Riley S, Schumacher J, Stewart M, Sultan MB, Rapezzi C, ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med 2018;379:1007-1016.
980. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, Patterson TA, Riley S, Schwartz JH, Sultan MB, Witteles R. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. Eur J Heart Fail 2021;23:277-285.
981. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, Gonzalez-Duarte A, Maurer MS, Merlini G, Damy T, Slama MS, Brannagan TH, 3rd, Dispenzieri A, Berk JL, Shah AM, Garg P, Vaishnaw A, Karsten V, Chen J, Gollob J, Vest J, Suhr O. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. Circulation 2019;139:431-443.
982. Suhr OB, Coelho T, Buades J, Pouget J, Conceicao I, Berk J, Schmidt H, Waddington-Cruz M, Campistol JM, Bettencourt BR, Vaishnaw A, Gollob J, Adams D. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneurop athy: a phase II multi-dose study. Orphanet J Rare Dis 2015;10:109.
983. Rosenblum H, Castano A, Alvarez J, Goldsmith J, Helmke S, Maurer MS. TTR (transthyretin) stabilizers are associated with improved survival in patients with TTR cardiac amyloidosis. Circ Heart Fail 2018;11:e004769.
984. Kremastinos DT, Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice. Circulation 2011;124:2253-2263.
985. Farmakis D, Triposkiadis F, Lekakis J, Parissis J. Heart failure in haemoglobinopathies: pathophysiology, clinical phenotypes, and management. Eur J Heart Fail 2017;19:479-489.
986. Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, Tsironi M, Tassiopoulos S, Moyssakis I, Karagiorga M. Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalasse mia major and thalassemia intermedia. Chest 2005;127:1523-1530.
987. Farmakis D, Aessopos A. Pulmonary hypertension associated with hemoglobinopathies: prevalent but overlooked. Circulation 2011;123:1227-1232.

988. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, Lung B, Kluin J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJM, Oechslin E, Roos-Hesselink JW, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. Eur Heart J 2021;42:563-645.
989. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, Li W, Babu-Narayan S, Wort SJ, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Survival prospects and circumstances of death in contemporary adult congenital heart disease patients under follow-up at a large tertiary centre. Circulation 2015;132:2118-2125.
990. Budts W, Roos-Hesselink J, Radle-Hurst T, Eicken A, McDonagh TA, Lambrinou E, Crespo-Leiro MG, Walker F, Frogoudaki AA. Treatment of heart failure in adult congenital heart disease: a position paper of the Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2016;37:1419-1427.
991. Lluri G, Lin J, Reardon L, Miner P, Whalen K, Aboulhosn J. Early experience with sacubitril/valsartan in adult patients with congenital heart disease. World J Pediatr Congenit Heart Surg 2019;10:292-295
992. Appadurai V, Thoreau J, Malpas T, Nicolae M. Sacubitril/valsartan in adult con-genital heart disease patients with chronic heart failure – a single centre case series and call for an international registry. Heart Lung Circ 2020;29:137-141.
993. Maurer SJ, Pujol Salvador C, Schiele S, Hager A, Ewert P, Tutarel O. Sacubitril/ valsartan for heart failure in adults with complex congenital heart disease. Int J Cardiol 2020;300:137-140.
994. Van De Bruaene A, Meier L, Droogne W, De Meester P, Troost E, Gewillig M, Budts W. Management of acute heart failure in adult patients with congenital heart disease. Heart Fail Rev 2018;23:1-14.
995. Minchin M, Roland M, Richardson J, Rowark S, Guthrie B. Quality of care in the United Kingdom after removal of financial incentives. N Engl J Med 2018;379:948-957.
996. Song Z, Ji Y, Safran DG, Chernew ME. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. N Engl J Med 2019;381:252-263.
997. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, Baigent C, Erlinge D, James S, Ludman P, Maggioni AP, Price S, Weston C, Casadei B, Gale CP. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2020. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa069.
998. Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, D'Avila A, Drossart I, Dwight J, Hills MT, Hindricks G, Kusumoto FM, Lane DA, Lau DH, Lettino M, Lip GYH, Lobban T, Pak HN, Potpara T, Saenz LC, Van Gelder IC, Varosy P, Gale CP, Dagres N, Reviewers, Boveda S, Deneke T, Defaye P, Conte G, Lenarczyk R, Providencia R, Guerra JM, Takahashi Y, Pisani C, Nava S, Sarkozy A, Glotzer TV, Martins Oliveira M. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. Europace 2021;23:494-495.
999. Schiele F, Aktaa S, Rossello X, Ahrens I, Claeys MJ, Collet JP, Fox KAA, Gale CP, Huber K, Iakobishvili Z, Keys A, Lambrinou E, Leonardi S, Lettino M, Masoudi FA, Price S, Quinn T, Swahn E, Thiele H, Timmis A, Tubaro M, Vrints CJM, Walker D, Bueno H, Scientific Document Group ESC, Halvorsen S, Jernberg T, Jortveit J, Blondal M, Ibanez B, Hassager C. 2020 Update of the quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Association for Acute Cardiovascular Care: the study group for quality indicators from the ACVC and the NSTE-ACS guideline group. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2021;10:224-233.
1000. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelemy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Juni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2021;42:1289-1367.
1001. Wallentin L, Gale CP, Maggioni A, Bardinet I, Casadei B. EuroHeart: European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials. Eur Heart J 2019;40:2745-2749