

Ghidul ESC de diagnostic și tratament al insuficienței cardiace acute și cronice 2016

Grupul de Lucru pentru Diagnosticul și Tratamentul Insuficienței Cardiace Acute și Cronice 2016 al Societății Europene de Cardiologie

Elaborat în colaborare cu Asociația pentru Insuficiență Cardiacă (HFA) a ESC

Autori: Piotr Ponikowski* (Chairperson) (Poland), Adriaan A. Voors* (Co-Chairperson) (The Netherlands), Stefan D. Anker (Germany), Héctor Bueno (Spain), John G. F. Cleland (UK), Andrew J. S. Coats (UK), Volkmar Falk (Germany), José Ramón González-Juanatey (Spain), Veli-Pekka Harjola (Finland), Ewa A. Jankowska (Poland), Mariell Jessup (USA), Cecilia Linde (Sweden), Petros Nihoyannopoulos (UK), John T. Parissis (Greece), Burkert Pieske (Germany), Jillian P. Riley (UK), Giuseppe M. C. Rosano (UK/Italy), Luis M. Ruilope (Spain), Frank Ruschitzka (Switzerland), Frans H. Rutten (The Netherlands), Peter van der Meer (The Netherlands)

Document Reviewers: Gerasimos Filippatos (CPG Review Coordinator) (Greece), John J. V. McMurray (CPG Review Coordinator) (UK), Victor Aboyans (France), Stephan Achenbach (Germany), Stefan Agewall (Norway), Nawwar Al-Attar (UK), John James Atherton (Australia), Johann Bauersachs (Germany), A. John Camm (UK), Scipione Carerj (Italy), Claudio Ceconi (Italy), Antonio Coca (Spain), Perry Elliott (UK), Çetin Erol (Turkey), Justin Ezekowitz (Canada), Covadonga Fernández-Golfín (Spain), Donna Fitzsimons (UK), Marco Guazzi (Italy)

Autor corespondent. Piotr Ponikowski, Department of Heart Diseases, Wroclaw Medical University, Centre for Heart Diseases, Military Hospital, ul. Weigla 5, 50-981 Wroclaw, Poland, Tel: +48 261 660 279, Tel/Fax: +48 261 660 237, E-mail: piotrponikowski@4wsk.pl. Adriaan Voors, Cardiology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Hanzplein 1, POBox30.001, 9700RB Groningen, The Netherlands, Tel:+31 503612355, Fax: +31 50 3614391, E-mail: a.a.voors@umcg.nl.

Alte entități ESC care au participat la realizarea acestui document:

Asociații: Asociația Europeană pentru Prevenție Cardiovasculară și Reabilitare (AEPCR), Asociația Europeană de Ecocardiografie (AEE), Asociația Europeană Ritm Cardiac (AERC), Asociația Europeană de Intervenții Cardiovasculare Percutanate (AEICP)

Grupuri de Lucru: Îngrijire Cardiacă Acută, Farmacologie Cardiovasculară și Terapie medicamentoasă, Chirurgie Cardiovasculară, Malformații Cardiace Congenitale, Hipertensiune și Boli Miocardice și Pericardice, Circulație Pulmonară și Funcția Ventrículului Drept, Tromboză, Boală Cardiacă Valvulară

Consilii: Imagistică Cardiovasculară, Îngrijire Cardiovasculară și Profesii Înrudite, Practică Cardiologică, Îngrijire Primară Cardiovasculară.

Conținutul ghidurilor ESC a fost publicat doar pentru uz personal și educațional. Utilizarea în scopuri comerciale este interzisă. Nicio parte a ghidurilor ESC nu poate fi tradusă sau reprodușă în vreo formă fără aprobarea scrisă a ESC. Aprobarea poate fi obținută prin depunerea unei cereri scrise la Oxford University Press, editor al European Heart Journal și parte autorizată să administreze aceste permisiuni în numele ESC.

Disclaimer. Ghidurile ESC reprezintă punctele de vedere ale ESC și au fost create după o analiză atentă a evidențelor disponibile la momentul scrierii acestora. Specialiștii din domeniul sănătății sunt încurajați să le ia pe deplin în considerare atunci când își exercită practica lor clinică. Cu toate acestea, ghidurile nu își asumă responsabilitatea individuală a specialiștilor din domeniul sănătății de a lua deciziile adecvate în contextul clinic al fiecărui pacient în parte prin consultarea cu acesta sau unde este cazul cu tutorele sau îngrijitorul acestuia. De asemenea, este responsabilitatea specialistului de a verifica regulile și reglementările aplicabile medicamentelor și dispozitivelor medicale la momentul prescripției acestora. © Societatea Europeană de Cardiologie 2016. Toate drepturile rezervate. Pentru permisiuni trimiteți un e-mail la: journals.permissions@oup.

Traducere coordonată de Grupul de Lucru de Insuficiență Cardiacă al Societății Române de Cardiologie, Președinte Dr. Ruxandra Cristodorescu, Secretar Dr. Dan Darabanțiu și efectuată de Dr. Dan Darabanțiu, Andrei Lihanceanu, Mihaela Belei, Vlad Morariu, Anca Maria Popa.

CUPRINS

Abrevieri și acronime.....	547
1. Preambul.....	551
2. Introducere.....	552
3. Definiție, epidemiologie, prognostic.....	552
3.1 Definiția insuficienței cardiace.....	552
3.2 Terminologie.....	554
3.2.1 Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeecție păstrată, intermediară și redusă.....	554
3.2.2 Terminologia corelată cu evoluția temporală a IC.....	554
3.2.3 Terminologia legată de severitatea simptomatologiei insuficienței cardiace.....	555
3.3 Epidemiologia, etiologia și evoluția naturală a insuficienței cardiace.....	555
3.4 Prognostic.....	556
4. Diagnostic.....	556
4.1 Simptome și semne.....	556
4.2 Explorări inițiale esențiale: peptidele natriuretice, electrocardiograma și ecocardiografia.....	556
4.3 Algoritmul de diagnostic al insuficienței cardiace.....	558
4.3.1 Algoritmul de diagnostic al insuficienței cardiace în context non-acute.....	558
4.3.2 Diagnosticul insuficienței cardiace cu fracție de ejeecție păstrată.....	558
5. Imagistica cardiacă și alte teste diagnostice.....	559
5.1 Radiografia toracică.....	559
5.2 Ecocardiografia transtoracică.....	559
5.2.1 Evaluarea funcției sistolice ventriculare stângi.....	560
5.2.2 Evaluarea funcției diastolice a ventriculului stâng.....	560
5.2.3 Evaluarea funcției ventriculului drept și a presiunii arteriale pulmonare.....	560
5.3 Ecocardiografia transesofagiană.....	560
5.4 Ecocardiografia de stres.....	560
5.5 Rezonanța magnetică cardiacă.....	561
5.6 Tomografia computerizată cu emisie unică de fotoni și ventriculografia cu radionuclizi.....	562
5.7 Tomografia cu emisie de pozitroni.....	562
5.8 Angiografia coronariană.....	562
5.9 Tomografia computerizată cardiacă.....	563
5.10 Alte teste diagnostice.....	563
5.10.1 Testarea genetică în insuficiența cardiacă.....	563
6. Amânarea sau prevenirea apariției insuficienței cardiace manifeste sau prevenirea decesului înaintea debutului simptomelor.....	564
7. Tratamentul farmacologic al insuficienței cardiace cu fracție de ejeecție redusă.....	565
7.1 Obiective în managementul insuficienței cardiace.....	565

7.2 Tratamente recomandate la toți pacienții simptomatici cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție redusă.....	567
7.2.1 Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei.....	567
7.2.2 Betablocantele.....	567
7.2.3 Antagoniștii receptorilor de mineralocorticoid/aldosteron.....	569
7.3 Alte tratamente recomandate în cazuri selectate de pacienți simptomatici cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție scăzută.....	569
7.3.1 Diuretice.....	569
7.3.2 Inhibitor al receptorului de angiotensină și neprilizină.....	569
7.3.3 Inhibitorul canalului If.....	570
7.3.4 Blocanții receptorilor de tip I ai angiotensinei II.....	570
7.3.5 Asocierea hidralazinei și a isosorbiddinitratului.....	570
7.4 Alte tratamente cu beneficii mai puțin certe la pacienți simptomatici cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție redusă.....	571
7.4.1 Digoxinul și alte glicozide digitalice.....	571
7.4.2 Acizii grași n-3 polinesaturați.....	571
7.5 Tratamente nerecomandate (beneficiu nedemonstrat) la pacienți simptomatici cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție redusă.....	572
7.5.1 Inhibitorii 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductază (statinele).....	572
7.5.2 Anticoagulantele orale și terapia antiplachetară.....	572
7.5.3 Inhibitorii reninei.....	572
7.6 Tratamente nerecomandate (nocive) la pacienții simptomatici cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție redusă.....	572
7.6.1 Blocantele canalelor de calciu.....	572
8. Tratamentul nonchirurgical folosind dispozitive al insuficienței cardiace cu fracție de ejeecție redusă.....	572
8.1 Defibrilatorul cardiac implantabil.....	572
8.1.1 Prevenția secundară a morții subite cardiace.....	572
8.1.2 Prevenția primară a morții subite cardiace.....	573
8.2 Terapia de resincronizare cardiacă.....	574
8.3 Alte dispozitive electrice implantabile.....	575
9. Tratamentul insuficienței cardiace cu fracție de ejeecție păstrată.....	576
9.1 Efectul tratamentului asupra simptomelor în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeecție păstrată.....	576
9.2 Efectul tratamentului asupra spitalizărilor pentru insuficiența cardiacă cu fracție de ejeecție păstrată.....	577
9.3 Efectul tratamentului asupra mortalității în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeecție păstrată.....	577

9.4 Alte considerații.....	577
10. Aritmiile și tulburările de conducere.....	578
10.1 Fibrilația atrială.....	578
10.1.1 Prevenția fibrilației atriale la pacienții cu insuficiență cardiacă.....	578
10.1.2 Managementul fibrilației atriale de novo, rapide, la pacienții cu insuficiență cardiacă.....	578
10.1.3 Controlul frecvenței.....	579
10.1.4 Controlul ritmului.....	580
10.1.5 Profilaxia tromboembolismului.....	581
10.2 Aritmiile ventriculare.....	581
10.3 Bradicardia simptomatică, pauzele și blocul atrio-ventricular.....	582
11. Comorbidități.....	582
11.1 Insuficiența cardiacă și comorbiditățile acesteia.....	582
11.2 Angina și boala arterială coronariană.....	583
11.2.1 Managementul farmacologic.....	583
11.2.2 Revascularizarea miocardică.....	583
11.3 Cașexia și sarcopenia.....	584
11.4 Cancerul.....	584
11.5 Sistemul nervos central (inclusiv depresia, accidental vascular cerebral și disfuncția autonomă).....	585
11.6 Diabetul.....	585
11.7 Disfuncția erectilă.....	586
11.8 Guta și artrita.....	586
11.9 Hipopotasemia și hiperpotasemia.....	586
11.10 Hiperlipidemia.....	586
11.11 Hipertensiunea arterială.....	588
11.12 Deficitul de fier și anemia.....	588
11.13 Disfuncția renală (inclusiv BCR, LAR, Sindromul Cardio-Renal și obstrucția prostatică).....	588
11.14 Bolile pulmonare (inclusiv astmul și BPOC).....	589
11.15 Obezitatea.....	590
11.16 Tulburări ale somnului și tulburări ale respirației în timpul somnului.....	590
11.17 Boala cardiacă valvulară.....	591
11.17.1 Stenoza aortică.....	591
11.17.2 Regurgitarea aortică.....	591
11.17.3 Regurgitarea mitrală.....	592
Regurgitarea mitrală primară (organică).....	592
Regurgitarea mitrală secundară.....	592
11.17.4 Regurgitarea tricuspidiană.....	592
12. Insuficiența cardiacă acută.....	592
12.1 ICA - definiție și clasificare.....	592
12.2 Diagnosticul pozitiv și evaluarea prognostică inițială.....	596
12.3. Management.....	598
12.3.1 Identificarea cauzelor/factorilor precipitanți ce duc la decompensare, ce necesită management urgent.....	598
12.3.2 Criterii de spitalizare pe secție vs. unitate de terapie intensivă/coronariană.....	599

12.3.3 Managementul stadiilor incipiente.....	599
12.3.4 Managementul pacienților cu șoc cardiogen.....	604
12.4 Managementul bazat pe dovezi al terapiilor orale.....	605
12.5 Monitorizarea stării clinice a pacienților spitalizați datorită ICA.....	605
12.6 Criterii de externare din spital și urmărire în perioada de risc înalt.....	606
12.7 Obiectivele de tratament în timpul diferitelor stadii ale managementului ICA.....	606
13. Suportul circulator mecanic și transplantul cardiac.....	607
13.1 Suportul circulator mecanic.....	607
13.1.1 Suportul circulator mecanic în cadrul ICA.....	608
13.1.2 Suportul circulator mecanic în stadiile finale ale IC.....	608
13.2 Transplantul cardiac.....	610
14. Managementul echipei multidisciplinare.....	610
14.1 Organizarea îngrijirii.....	610
14.2 Planificarea externării.....	613
14.3 Sfaturi privind stilul de viață.....	613
14.4 Exerciții de condiționare fizică.....	613
14.5 Evaluarea și monitorizarea.....	614
14.6 Vârșnicul, fragilitatea și disfuncția cognitivă.....	615
14.7 Îngrijirile paliative și de final al vieții.....	615
15. Lipsa dovezilor.....	616
16. Mesaje de luat în considerare din actualul Ghid.....	618
17. Addenda online.....	618
18. Appendix.....	618
19. Bibliografie.....	619

ABREVIERI ȘI ACRONIME

ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
ACCF/AHA	American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association
IECA	Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinului
FiA	Fibrilație atrială
FIA-ICC	Fibrilație atrială și insuficiență cardiacă congestivă
ICA	Insuficiența cardiacă acută
IAH	Indicele apnee/hipopnee
SIDA	Sindromul imunodeficienței umane
AKI	Leziune acută renală
Aldo-DHF	Aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure
ALT	Alanil aminotransferaza
IMA	Infarct miocardic acut
AMIC	Atrial fibrillation Management In Congestiveheart failure with Ablation
BRA	Blocanți ai receptorilor angiotensinei

ARNI	Angiotensin receptor neprilysin inhibitor	CHARM-Added	Candesartan Cilexetil in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity
DAVD	Displazia artimogenă de VD	CHARM-Preserved	Candesartan Cilexetil in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity
ASAT	Aspartat amino tranferaza	IC	index cardiac
VMI	Ventilație mecanică invazivă	AKI-C	leziune acută renală indusă de substanța de contrast
ATLAS	Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival	CK	boală cronică de rinichi
ATTR	Transthyretin-mediated amyloidosis?	BCR	creatinkinaza
AV	Atrioventricular	CK-MB	creatinkinaza MB
AVP	Arginină vasopresină	CMP	cardiomiopatie
b.i.d	bis in die(de 2 ori/zi)	RMC	rezonanță magnetică cardiacă
BioPACE	Biventricular Pacing for Atrio-ventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization	CIBIS II	Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II
BLOCK-HF	Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrio-ventricular Block	COMPANION	Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure
BiVAD-	dispozitiv de asistare biventriculară	CONFIRM-HF	Ferric Carboxymaltose evaluation on performance in patients with Iron deficiency in combination with chronic Heart Failure
BiPaP-	ventilație neinvazivă cu presiune pozitivă	CONSENSUS	Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study
BNP	peptid natriuretic tip B	BPOC	bronhopneumopatie cronică obstructivă
B. p.m	bătăi pe minut	CPAP	presiune pozitivă continuă pe tot parcurs ciclului respirator
IMC	indice de masă corporală	CRT	terapia de resincronizare cardiacă
TA	tensiunea arterială	CRT-D	terapia de resincronizare cardiacă cu funcție de defibrilator
SA	suprafața corporală	CRT-P	terapia de resincronizare cu funcție de stimulator cardiac
BTB	bridge to bridge	CT	computer tomograf
BTC	bridge to candidacy	CYP3A4	citochrom P450 3A4
BTD	bridge to decision	CMD	cardiomiopatie dilatativă
BTR	bridge to recover	DES	desmin
BTT	bridge to transplantation	DHA	acid docosahexaenoic
BUN	blood urea nitrogen	DIG-PEF	ancillary Digitalis Investigation Group trial
CABANA	Catheter Ablation versus Antiarrhythmic drug therapy for Atrial fibrillation	ADN	acid deoxiribonucleic
CABG	by-pass aortocoronarian	DOSE	Diuretic Optimization Strategies Evaluation
BCA	boala coronariană aterosclerotică	DPD	acid 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxylic
CARE-HF	Cardiac Resynchronization in Heart Failure Study	DPP4i	inhibitor dipeptidil peptidase-4
CASTLE-AF	Catheter Ablation versus Standard conventional Treatment in patients with Left ventricular dysfunction and Atrial Fibrillation	e'	velocitatea end-diastolică
BCC	blocanți de canale de calciu	ECG	electrocardiograma
MCC	modularea contractilității miocardice	Echo-CRT	Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy
CCS	Canadian Cardiovascular Society	ECLS	circulație extracorporeală
UTIC	unitatea de terapie intensivă coronariană	ECMO	membrane de oxigenare extracorporeală
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Insuficiență cardiacă, Hipertensiune, Vârsta ≥75 (x2), Diabet, AVC (x2), Boală vasculară periferică, Vârsta între 65-74, sex feminin		
CHARM-	Alternative Candesartan in heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity		

UPU	unitatea primiri urgențe	FRG	rata filtrării glomerulare
FE	fracție de ejeție	EHRA	European Heart Rhythm Association
RFG	rata filtrării glomerulare	EMA	European Medicines Agency
EHRA	European Heart Rhythm Association	BEM	biopsie endomiocardică
EMA	European Medicines Agency	FEM	fibroză endomiocardică
BEM	biopsie endomiocardică	EMPHASIS-HF	Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure
FEM	fibroză endomiocardică	EPA	acid eicosapentaenoic
EMPHASIS-HF	Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure	EPHESUS	Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study
EPA	acid eicosapentaenoic	ESC	Societatea Europeană de Cardiologie
EPHESUS	Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study	EU	Uniunea Europeană
ESC	Societatea Europeană de Cardiologie	EULAR	European League Against Rheumatism
EU	Uniunea Europeană	Ex-DHF	Exercise training in Diastolic Heart Failure
EULAR	European League Against Rheumatism	FACIT-Pal	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Palliative Care
Ex-DHF	Exercise training in Diastolic Heart Failure	FAIR-HF	Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure
FACIT-Pal	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Palliative Care	FCM	carboximaltoza ferică
FAIR-HF	Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure	FiO ₂	fracțiunea de O ₂ inspirată
FCM	carboximaltoza ferică	GGTP	gamma-glutamyl transpeptidaza
FiO ₂	fracțiunea de O ₂ inspirată	HG	hormone de creștere
GGTP	gamma-glutamyl transpeptidaza	GLS	strain global longitudinal
HG	hormone de creștere	GLP-I	peptid glucagon-like tip I
GLS	strain global longitudinal	HAS-BLED	hipertensiunea, disfuncție renală/hepatică (1 punct fi ecare), accident vascular cerebral, istoric de sângerări sau predispoziție, INR instabil, vârstnici, consum de droguri sau alcool simultan (1 punct fi ecare)
GLP-I	peptid glucagon-like tip I	HbA _{1c}	hemoglobina glicozilată
HAS-BLED	hipertensiunea, disfuncție renală/hepatică (1 punct fi ecare), accident vascular cerebral, istoric de sângerări sau predispoziție, INR instabil, vârstnici, consum de droguri sau alcool simultan (1 punct fi ecare)	CMH	cardiomiopatie hipertrofică
HbA _{1c}	hemoglobina glicozilată	HES	sindrom hipereozinofilic
CMH	cardiomiopatie hipertrofică	IC	insuficiența cardiacă
HES	sindrom hipereozinofilic	HFA	Heart Failure Association
IC	insuficiența cardiacă	IC-FES	insuficiență cardiacă cu FE scăzută
HFA	Heart Failure Association	IC-FEI	insuficiență cardiacă cu FE intermediară
IC-FES	insuficiență cardiacă cu FE scăzută	IC-FEP	insuficiență cardiacă cu FE păstrată
IC-FEI	insuficiență cardiacă cu FE intermediară	H-ISDN	hidralazina și isodinit
IC-FEP	insuficiență cardiacă cu FE păstrată	BCIA	balon de contracția intraaortic
H-ISDN	hidralazina și isodinit	IABP-SHOCK	IntraAortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock
BCIA	balon de contracția intraaortic	IABP-SHOCK II	IntraAortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II
IABP-SHOCK	IntraAortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock	BCI	boala cardiacă ischemică
IABP-SHOCK II	IntraAortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II	DCI	defibrilator implantabil
BCI	boala cardiacă ischemică	IL	interleukina
DCI	defibrilator implantabil		
IL	interleukina		

INH	Interdisciplinary Network for Heart Failure	AS	atriul stâng
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support	vAs	volumul atrului stâng
IN-TIME	Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure individual patient data	BRS	bloc major de ramură stângă
IPD	individual patient data	HGMM	heparină cu greutate moleculară mică
I-PRESERVE	Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study	VS	ventricul stâng
i.v.	intravenos	LVAD	dispozitiv de asistare ventriculară
VCI	vena cavă inferioară	LVEDP	presiunea end diastolică ventriculară
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	LVEDV	volumul end diastolic ventricular
AS	atriul stâng	FEVS	fracție de ejeție ventricul stâng
vAs	volumul atrului stâng	VEDV	volumul end diastolic ventricular
BRS	bloc major de ramură stângă	MADIT-CRT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy
HGMM	heparină cu greutate moleculară mică	MCS	mechanical circulatory support
VS	ventricul stâng	MERIT-HF	Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure
LVAD	dispozitiv de asistare ventriculară	AMR	antagonist mineralo corticoid
LVEDP	presiunea end diastolică ventriculară	MV A-Wave	mitral valve late diastolic flow
LVEDV	volumul end diastolic ventricular	MV E-Wave	mitral valve early diastolic flow
FEVS	fracție de ejeție ventricul stâng	MYBPC3	cardiac myosin binding protein C
VEDV	volumul end diastolic ventricular	MYH7	cardiac b-myosin heavy chain
MADIT-CRT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy	n-3 PUFA	acizi grași polinesaturați
MCS	mechanical circulatory support	NEP	neprilizina
MERIT-HF	Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure	NOAC	anticoagulante non vitamin K
AMR	antagonist mineralo corticoid	NPPV	ventilație non invazivă cu presiune pozitivă
MV A-Wave	mitral valve late diastolic flow	NSAID	antiinflamatoare nesteroidiene
MV E-Wave	mitral valve early diastolic flow	NSTE-ACS	infarct miocardic fara supradenivelare de segment ST
MYBPC3	cardiac myosin binding protein C	NT-proBNP	N-terminal pro-B peptid natriuretic atrial
MYH7	cardiac b-myosin heavy chain	NYHA	New York Heart Association
n-3 PUFA	acizi grași polinesaturați	o.d.	omne in die (o singura data pe zi)
NEP	neprilizina	TMO	terapie medicală optimă
NOAC	anticoagulante non vitamin K	OSA	apnee obstructivă
NPPV	ventilație non invazivă cu presiune pozitivă	PaCO ₂	presiune partial CO ₂
NSAID	antiinflamatoare nesteroidiene	HTP	hipertensiune pulmonară
NSTE-ACS	infarct miocardic fara supradenivelare de segment ST		
NT-proBNP	N-terminal pro-B peptid natriuretic atrial		
NYHA	New York Heart Association		
o.d.	omne in die (o singura data pe zi)		
TMO	terapie medicală optimă		
OSA	apnee obstructivă		
PaCO ₂	presiune partial CO ₂		
HTP	hipertensiune pulmonară		

PaO₂ presiune parțială O₂
 PARADIGM-HF Prospective Comparison of
 ARNI with ACEI to Determine Impact
 on Global Mortality and Morbidity in
 Heart Failure Trial
 PARAMOUNT LCZ696 Compared to Valsartan in
 Patients With Chronic Heart Failure
 and Preserved Left-ventricular Ejecti-
 on Fraction
 PCI intervenție coronariană percutană
 PCWP presiunea pulmonară capilară
 PDE5I inhibitor 5 phosphodiesteraza
 Peak VO₂ peak expirator O₂
 PEP-CHF Perindopril in Elderly People with
 Chronic Heart Failure
 PET tomografie cu emisie de pozitroni
 PLN phospholamban
 PPV ventilație cu presiune pozitivă
 PRISMA 7 seven-item, self-completion question-
 naire to identify older adults with mo-
 derate to severe disabilities
 PROTECT II Prospective, Multi-center, Randomi-
 zed Controlled Trial of the IMPELLA
 RECOVER LP 2.5 System Versus Intra
 Aortic Balloon Pump (IABP) In Pati-
 ents Undergoing Non Emergent High
 Risk PCI
 VP vena pulmonară
 RVP rezistența vasculară pulmonară
 QRS undele Q, R, S
 AD atriul drept
 SRAA sistemul renină angiotensină aldoste-
 rone
 RAFT Resynchronization-Defibrillation for
 Ambulatory Heart Failure Trial
 RALES Randomized Aldactone Evaluation
 Study
 RCT randomized controlled trial
 RELAX Phosphodiesterase-5 Inhibition to Im-
 prove Clinical Status and Exercise Ca-
 pacity in Diastolic Heart Failure
 REVERSE Resynchronization reverses Remode-
 ling in Systolic left Ventricular dysfunc-
 tion
 VD ventricul drept
 RVAD dispozitiv de asistare a ventriculului
 drept
 SADHART Sertraline Antidepressant Heart At-
 tack Randomized Trial
 SAVE Survival After Veno-arterial ECMO
 TAS tensiunea arterială sistolică
 CD-HeFT Sudden Cardiac Death in Heart Failu-
 re Trial
 SENIORS Study of the Effects of Nebivolol In-
 tervention on Outcomes and Rehospi-

talisations in Seniors with Heart Failu-
 re
 SERVE-HF Treatment of sleep-disordered bre-
 athing with predominant central sleep
 apnoea with adaptive Servo-ventilation
 in patients with chronic heart failure
 SHIFT Systolic Heart failure treatment with
 the If inhibitor ivabradine Trial
 SIGNIFY Study Assessing the Morbidity –Mor-
 tality Benefits of the If Inhibitor Iva-
 bradine in Patients with Coronary Ar-
 tery Disease
 SOLVD Studies of Left Ventricular Dysfuncti-
 on
 SPECT computer tomografie cu emisie de
 pozitron
 SpO₂ saturația transcutanată de oxigen
 SPRINT Systolic Blood Pressure Intervention
 Trial
 STEMI ST Infarct miocardic cu supradenivelare
 de segment ST
 STICH Surgical Treatment for Ischemic Heart
 Failure
 STS support telefonic
 TAPSE excursia sistolică a inelului tricuspidian
 TAVI implant transcater de valvă aortică
 TDI Doppler tisular
 ETE ecografie transesofagiană
 TECOS Trial Evaluating Cardiovascular Outco-
 mes with Sitagliptin
 TEHAF Telemonitoring in Patients with Heart
 Failure
 Tele-HF Telemonitoring to Improve Heart Fai-
 lure Outcomes
 AIT atac ischemic tranzitor
 t.i.d. ter in die (de 3 ori pe zi)
 TOPCAT Treatment of Preserved Cardiac Func-
 tion Heart Failure with an Aldostero-
 ne Antagonist
 RT regurgitare tricuspidiană
 TRV viteza regurgitării tricuspidiene
 TSAT saturația transferinei
 TSH hormone tiroide stimulante
 ETC ecocardiografie transtoracică
 VAD dispozitiv de asistare ventriculară
 Val-HeFT Valsartan Heart Failure Trial
 VE-VCO₂ echivalentul de dioxid de carbon
 TV tahicardie ventriculară
 VV interval interventricular pacing inter-
 val
 HLG hemoleucograma
 WISH Weight Monitoring in Patients with
 Severe Heart Failure
 AFR Agravarea funcției renale

I. PREAMBUL

Ghidurile sumarizează și evaluează toate dovezile disponibile la momentul procesului de scriere, pe o anumită problemă, cu scopul de a ajuta medicii în selectarea celor mai bune strategii de management pentru un pacient cu o condiție dată, luând în considerare impactul asupra rezultatului, precum și raportul risc-beneficiu al anumitor mijloace de diagnostic sau terapeutice. Ghidurile nu sunt înlocuitoare, dar sunt o completare pentru manuale și acoperă subiectele de bază ale programei Societății Europene de Cardiologie (ESC). Ghidurile și recomandările ar trebui să ajute medicii în luarea deciziilor în practica zilnică. Cu toate acestea, deciziile finale privind un pacient trebuie luate de către medicul responsabil. Un număr mare de ghiduri au fost emise în ultimii ani de către ESC, precum și de alte societăți și organizații. Datorită impactului asupra practicii clinice, au fost stabilite criterii de calitate pentru elaborarea acestora în scopul de a face toate deciziile cât mai transparente către utilizator. Recomandările pentru formularea și emiterea ghidurilor ESC pot fi găsite pe site-ul ESC <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>. Ghidurile ESC reprezintă poziția oficială a ESC pe un subiect dat și sunt actualizate în mod constant. Membrii acestui grup operativ au fost selectați pentru a reprezenta specialiștii implicați în îngrijirea medicală a pacienților cu această patologie. Experții selectați din domeniu au întreprins o revizuire detaliată a dovezilor publicate pentru diagnostic, management și/sau prevenirea unei anumite condiții/boli, în conformitate cu politica pentru Ghiduri Practice (CPG) a Comitetului ESC. A fost efectuată o evaluare critică a procedurilor de diagnostic și terapeutice, inclusiv evaluarea raportului risc-beneficiu. Au fost incluse estimări ale stării de

sănătate pentru populații numeroase, acolo unde au existat informații. Nivelul de dovezi și puterea de recomandare a anumitor opțiuni de tratament au fost evaluate și clasificate în funcție de scale predefinite, după cum este prezentat în Tabelele A și B.

Experții în lucrări și în revizuirea lor au completat declarații de interese formulate astfel încât să nu poată fi percepute ca reale sau potențiale surse de conflicte de interese. Aceste formulare au fost compilate într-un singur fișier și pot fi găsite pe site-ul ESC <http://www.escardio.org/guidelines>. Orice modificare în declarațiile de interese care apar în timpul perioadei de redactare trebuie notificată către ESC pentru a fi actualizată. Grupul de lucru a primit întregul său sprijin financiar din partea ESC fără nicio implicare din industria farmaceutică.

ESC CPG supraveghează și coordonează redactarea unor noi ghiduri produse de Grupuri de Lucru, Grupuri de Experți sau întruniri de consens. Comitetul este de asemenea responsabil pentru procesul de aprobare al acestor ghiduri. Ghidurile ESC sunt supuse unei revizuirii ample de către experți CPG și externi. După revizuirile necesare, este aprobat de către toți experții implicați în Grupul de Lucru. Documentul finalizat este aprobat de către CPG pentru publicare în *European Heart Journal*.

Sarcina de a dezvolta ghidurile ESC include nu numai integrarea celor mai recente cercetări, dar de asemenea și crearea de instrumente educaționale și programe de implementare a recomandărilor. Pentru implementarea ghidurilor sunt create versiuni de buzunar, slide-uri sumare, pliante cu mesaje esențiale și versiuni în format electronic pentru aplicații digitale (smartphone etc.). Aceste versiuni sunt prescurtate și, prin urmare, dacă este necesar, ar trebui să facă întotdeauna referire la textul integral care este disponibil

Tabelul I.1. Clase de recomandări		
Clase de recomandări	Definiție	Formulare propusă
Clasa I	Dovezi și/sau un acord general că un tratament sau procedură este benefic, util și eficace.	Este recomandat/este indicat
Clasa II	Dovezi contradictorii și/sau divergență de opinie privind utilitatea/eficiența unui tratament.	
Clasa IIa	Ponderele dovezilor/opiniilor este în favoarea utilității/eficienței.	Ar trebui luat în considerare
Clasa IIb	Utilitatea/eficiența sunt mai puțin stabilite de dovezi/opinii	Poate fi luat în considerare
Clasa III	Dovezi sau acordul general că tratamentul sau procedura nu este util/eficace, iar în unele cazuri poate dăuna.	Nu este recomandat

Tabelul I.2. Nivel de evidență	
Nivelul de evidență A	Date obținute din multiple studii clinice randomizate sau metaanalize
Nivelul de evidență B	Date obținute dintr-un singur studiu clinic randomizat sau din studii ample ne-randomizate
Nivelul de evidență C	Consens al opiniilor experților și/sau studii mici, studii retrospective sau registre.

gratuit pe site-ul ESC. Societățile Naționale ESC sunt încurajate să aprobe, traducă și să implementeze Ghidurile ESC. Sunt necesare programe de implementare deoarece s-a demonstrat că rezultatele obținute pot fi influențate favorabil de aplicarea temeinică a recomandărilor clinice.

Sunt necesare sondaje și registre pentru a verifica dacă practica de zi cu zi din viața reală este în concordanță cu ceea ce se recomandă în ghiduri, completând astfel bucla între cercetarea clinică, scrierea de ghiduri și implementarea acestora în practica clinică.

Cu toate acestea, ghidurile nu pot trece peste responsabilitatea individuală a specialiștilor din domeniul sănătății de a lua deciziile adecvate în contextul fiecărui pacient în parte, în consultare cu acesta, și, dacă este cazul, cu îngrijitorul sau aparținătorul acestuia. De asemenea, este responsabilitatea specialiștilor din domeniul sănătății să verifice normele și reglementările aplicabile pentru medicamentele și dispozitivele utilizate la momentul prescripției.

2. INTRODUCERE

Scopul ghidurilor ESC este de a ajuta medicii în luarea deciziilor medicale bazate pe cele mai bune dovezi. Vom sărbători în curând 30 de ani de la primele trialuri clinice ce au demonstrat că prognosticul sever a pacienților cu insuficiență cardiacă poate fi îmbunătățit². De atunci, am sărbătorit numeroase reușite mai mult decât eșecuri ce ne-au putut permite înțelegerea fiziopatologiei acestui sindrom clinic și îmbunătățirea prognosticului pacienților cu insuficiență cardiacă³. În 2016 prin aplicarea acțiunilor preventive și a dovezilor obiective, IC devine acum o patologie ce se poate preveni și trata. Principalele modificări aduse ghidului din 2012 sunt:

- (i) un termen nou pentru pacienții cu IC și o fracție de ejeție cuprinsă între 40-49% - IC cu fracție de ejeție intermediară; credem că identificarea pacienților cu IC-mrEF și plasarea acestora într-un grup separat va stimula cercetarea fiziopatologiei, caracteristicilor și tratamentului acestui grup populațional.
- (ii) recomandări clare cu privire la diagnosticarea IC cu FE redusă, intermediară și cu fracție de ejeție păstrată.
- (iii) un nou algoritm de diagnostic al IC cu debut non-acute bazat pe evaluarea probabilității IC
- (iv) recomandări cu privire la prevenția sau întârzierea debutului IC sau prevenirea morții subite înainte de instalarea simptomatologiei.

- (v) indicații cu privire la utilizarea asocierii dintre sacubitril/valsartan prima clasă de inhibitori ai receptorilor angiotensinei și de neprilizină (ARNI)
- (vi) modificarea indicațiilor privind resincronizarea cardiacă.
- (vii) conceptul de inițiere precoce al terapiei adecvate simultan cu investigații relevante în IC acută după conceptul "time to therapy" care este deja bine stabilit în sindroamele coronariene acute (SCA).
- (viii) un nou algoritm prin combinarea diagnosticului și tratamentul IC acute bazat pe prezența/absența congestiei/hipoperfuziei.

Am folosit formatul ghidurilor ESC 2012 al IC. Recomandările terapeutice sunt bazate pe nivelul de recomandare fiind într-un format tabelar; în cadrul IC cronice datorate disfuncției sistolice ventriculare stângi recomandările sunt orientate către mortalitate și morbiditate. Au fost oferite rezumate detaliate ale dovezilor principale ce susțin tratamentele recomandate. Pentru recomandările diagnostice a fost utilizat mai ales nivelul de evidență C deoarece pentru majoritatea testelor diagnostice nu există date din studii randomizate controlate care să demonstreze că vor produce reduceri ale morbidității și/sau mortalității.

Ghiduri practice sunt utilizate pentru a îndruma utilizarea medicamentelor ce influențează boala și diuretice. Atunci când a fost posibil, ale ghiduri relevante, declarații de consens și luări de poziție au fost citate pentru a evita o lungime prea mare a textului. Tabelele ar trebuie citite în conexiune cu textul și nu separat.

Acest document reprezintă un conses al mai multor experți implicați în dezvoltarea lui. În ghidul de IC 2016 grupul ce a redactat 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy pentru IC a dezvoltat independent recomandările cu privire la terapia farmacologică nou introdusă în insuficiența cardiacă.

3. DEFINIȚIE, EPIDEMIOLOGIE, PROGNOSTIC

3.1 Definiția insuficienței cardiace

IC reprezintă un sindrom clinic caracterizat de simptomatologie tipică (dispnee, edeme gambiere, fatigabilitate la eforturi mici) ce pot fiacompaniate de semne (distensia venelor jugulare, raluri pulmonare subcrepitante, edeme gambiere), cauzate de o anomalie structurală/sau funcțională ce duce la scăderea debitului cardiac cu presiuni intracardiace crescute în repaus sau la stres suplimentar.

Tabel 3.1 Definiția insuficienței cardiace cu fracție păstrată (IC-FEP), intermediară (IC-FEI) și redusă (IC-FER) BNP-peptidul natriuretic atrial, IC-insuficiență cardiacă, IC-FER-insuficiență cardiacă cu fracție redusă

Tip de IC	IC-FER	IC-FEI	IC-FEP
1	Semne± Simptome ^a	Semne+-Simptome ^a	Semne±Simptome ^a
2	FE <40%	FE 40-49%	FE ≥50%
3	-	1. Nivel crescut al BNP ^b 2. Cel puțin unul din următoarele criterii: a. afectare structurală cardiacă (HVS, HAS) b. disfuncție diastolică (detalii Secțiunea 4.3.2)	1. Nivel crescut al BNP ^b 2. Cel puțin unul din următoarele criterii: a. afectare structurală cardiacă (HVS, HAS) b. disfuncție diastolică (detalii Secțiunea 4.3.2)

BNP=peptidul natriuretic atrial, IC=insuficiență cardiacă, IC-FER=insuficiență cardiacă cu fracție redusă, IC-FEI=insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție intermediară, IC-FEP=insuficiență cardiacă cu fracție păstrată, HAS=hipertrofie atrială stângă, HVS=hipertrofie ventriculară stângă, FE=fracție de ejeție.
^aSemnele pot să fie absente în stadiile incipiente ale bolii sau în cazul pacienților tratați cu diuretice.
^bBNP >35 pg/ml sau/și NT-proBNP >125 pg/ml.

Definiția insuficienței cardiace este limitată la stadiile în care simptome clinice sunt manifeste. Înainte ca simptomele clinice să devină manifeste pacienții pot

prezenta alterarea funcțională sau structurală cardiacă asimptomatică (disfuncție sistolică sau diastolică ventriculară stângă) ce este precursor al IC. Recu-

Tabel 3.4 Etiologia insuficienței cardiace

Patologie miocardică		
Boala cardiacă ischemică	Cicatrice miocardică	
	Miocard hibernant/șocat	
	Microcirculație coronariană anormală	
	Boala coronariană epicardică	
Leziuni toxice	Abuz droguri recreaționale	Alcool, cocaină, amfetamină, steroizi anabolizanți
	Metale grele	Cupru, fier, plumb, cobalt
	Radiații	
	Medicamente	Citostatice (ex. antraciline), imunomodulatoare (interferon, trastuzumab, cetuximab), antidepressive, antiaritmice, AINS, anestezice.
Leziuni inflamatorii și mediate imun	Legate de infecții	Bacterii, spirochete, fungi, protozoare, paraziți (boala Chagas), rickettsia, virusuri (HIV)
	Fără legătură cu infecții	Miocardită cu celule gigant, boli autoimune (lupus, boala Graves, poliartrita reumatoidă, boli ale țesutului conjunctiv), miocardita cu eozinofile (Churg-Strauss), hipersensitivitate
Patologie infiltrativă	Neoplazii	Infiltrare directă sau metastaze
	Fară legătură cu neoplaziile	Amiloidoză, sarcoidoză, hemocromatoză, boli de depozitare a glicogenului (Boala von Pompe), anomalii de depozitare la nivel lizosomal (boala Fabry).
Patologie metabolică	Hormonală	Boli tiroidiene, boli ale paratiroidelor, acromegalie, deficit HC, hipercorticism, boala Conn, boala Addison, diabet, sindrom metabolic, feocromocitom, patologii legate de sarcină și peripartum.
	Nutriționale	Deficit de tiamină, L-carnitină, seleniu, fier, calciu, fosfați, malnutriție (ex. Cancer, SIDA, anorexia nervosa), obezitate
Anomalii genetice	Diverse forme	CMH, CMD, displazia aritmogenă de VD, non-compactarea VS, cardiomiopatia restrictivă, distrofii musculare și laminopatii.
Condiții de supraîncărcare		
Hipertensiune		
Afectare valvulară și miocardică	Dobândită	Boli ale valvelor mitrale, aortică, tricuspida și pulmonară
	Congenitală	Defecte septate atriale și ventriculare și alte patologii congenitale
Afectare pericardică și endomiocardică	Pericardică	Pericardită constrictivă Efuziune pericardică
	Endomiocardică	Fibroelastoza miocardică, fibroza endomiocardică, hipereozinofilia
Stări cu debit crescut		Anemie severă, sepsă, tireotoxicoză, boala Paget, fistula arteriovenoasă, sarcina
Supraîncărcarea de volum		Supraîncărcarea de volum iatrogenă, insuficiența renală acută
Aritmii		
Tahiaritmii		Aritmii atriale, ventriculare
Bradiaritmii		Boala de nod sinusal, tulburări de conducere

CMH=cardiomiopatia hipertrofică, CMD=cardiomiopatia dilatativă, VD=ventricul drept, VS=ventricul stâng, HIV=virusul imunodeficienței umane.

noașterea precursorilor este importantă deoarece evoluția rezervată și cu cât tratamentul este inițiat mai precoce poate reduce mortalitatea la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă asimptomatică (pentru detalii vezi secțiunea 6)^{4,5}.

Depistarea unei cauze cardiace subiacente este foarte importantă pentru diagnosticul IC. În principal este o anomalie miocardică ce cauzează disfuncția sistolică/sau diastolică. De asemenea anomalii ale aparatului valvular, pericardului, endocardului, ritmului cardiac și prezența tulburărilor de conducere pot cauza IC (una sau mai multe anomalii pot fi prezente). Identificarea cauzei cardiace ce a determinat instalarea IC este crucială pentru instituirea tratamentului sau pentru utilizarea unei proceduri terapeutice țintite (ex. protezare valvulară, plastie valvulară, terapie farmacologică specifică, reducerea frecvenței cardiace în tahicardiomiopatii).

3.2 Terminologie

3.2.1 Insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată, intermediară și redusă

Terminologia principală utilizată pentru a descrie IC este istorică și bazată pe măsurarea fracției de FE ejecție a VS. IC cuprinde o gamă largă de pacienți, cu FE păstrată (IC-FEP) (considerată $\geq 50\%$), IC cu FE redusă (IC-FER) (considerată 40%) (Tabel 3.1). Pacienții cu o FE între 40-49% reprezintă, prin urmare, o „zonă gri” care este definită ca fiind IC-FEI. Diferențierea pacienților cu IC este importantă deoarece poate sublinia diferențele etiologice, caracteristicile demografice, comorbiditățile și răspunsul la terapie⁶. Majoritatea studiilor clinice publicate după 1990 au selectat pacienții în funcție de FEVS (măsurată ecocardiografic, prin rezonanță magnetică cardiacă sau tehnici cu radionuclizi), și doar la pacienții cu IC cu fracție de ejecție redusă s-a demonstrat că terapiile au redus mortalitatea și morbiditatea.

Diagnosticul IC cu fracție de ejecție păstrată este mai dificil decât diagnosticul IC cu fracție de ejecție redusă. Pacienții cu IC cu fracție de ejecție păstrată nu au ventriculul stâng dilatat dar în schimb au peretele ventriculului stâng mai îngroșat sau au un atriul stâng mai mare (semn de presiuni de umplere crescute). Majoritatea au dovezi adiționale de alterare a umplerii ventriculare stângi sau a capacității de sucțiune, de asemenea clasificate drept disfuncție diastolică, care este acceptată în mod general ca fiind cauza probabilă de IC la acești pacienți (de aici termenul de IC diastolică). Totuși, majoritatea pacienților cu IC cu fracție de ejecție redusă (anterior denumită IC sistolică) au de asemenea disfuncție diastolică, iar cei cu IC cu fracție

de ejecție păstrată au o alterare subtilă a funcției sistolice. De aceea preferința pentru denumirea de FE păstrată sau redusă în loc de funcție sistolică păstrată sau redusă.

În ghidurile anterioare s-a recunoscut că există o zonă gri între IC-FER și IC-FEP⁷. Acești pacienți au o FEVS ce variază de la 40 la 49%, de aceea termenul de IC-FEI. Identificarea IC-FEI ca un grup separat va stimula cercetările asupra caracteristicilor, fiziopatologiei și tratamentului acestui grup de pacienți. Pacienții cu IC-FEI au cel mai probabil disfuncție sistolică ușoară, dar cu trăsături de disfuncție diastolică (Tabelul 3.1).

Pacienții fără afectare miocardică detectabilă pot avea alte cauze de IC (ex. hipertensiune pulmonară, boli valvulare etc). Pacienții cu patologie non-cardiovasculară (ex. anemie, patologie pulmonară, renală sau hepatică) pot avea simptome similare sau identice cu cele din IC sau pot complica sau decompensa un sindrom de IC.

3.2.2 Terminologia corelată cu evoluția temporală a IC

În acest ghid, termenul de IC este folosit pentru a descrie sindromul simptomatic, gradat conform clasificării funcționale *New York Heart Association* (NYHA) (vezi Secțiunea 3.2.3 și Tabelul Web 3.2), chiar dacă un pacient poate deveni asimptomatic în urma tratamentului. Conform ghidului, un pacient care nu a manifestat niciodată semne sau simptome caracteristice IC, este diagnosticat cu disfuncție sistolică de VS asimptomatică. Pacienții care prezintă de mai mult timp semne și simptome de IC se consideră că au „IC cronică”.

Un pacient tratat, care prezintă semne și simptome care nu s-au modificat în decurs de cel puțin o lună, se spune că este „stabil”. Dacă IC cronică stabilă se deteriorează, pacientul poate fi descris ca prezentând o „decompensare”, aceasta putând surveni brusc, stadiul „acut” de obicei necesitând internare, eveniment cu semnificație prognostică deosebită. IC nou debutată (*de novo*) poate debuta acut, ca o consecință a unui infarct miocardic acut, sau poate evolua subacut (gradual), precum în cazul unui pacient care prezintă disfuncție cardiacă asimptomatică, pentru o perioadă nedeterminată, stare ce poate persista sau regresa (pacientul poate deveni „compensat”). Uneori, IC poate fi secundară unei afecțiuni care se vindecă complet, cum ar fi miopericardita acută virală. Alți pacienți, mai ales cei cu cardiomiopatii dilatative „idiopatice”, pot recupera parțial sau complet funcția sistolică a VS cu ajutorul terapiei medicamentoase moderne (incluzând inhibitori de enzimă de conversie ai angiotensinei (IECA), betablocanți, antagoniști de receptori ai mi-

neralocorticoizilor (MRA), ivabradină și/sau CRT). IC „congestivă” este un termen încă utilizat, și se referă la IC acută sau cronică ce prezintă semne de supraîncărcare de volum. Mulți sau chiar toți acești termeni se pot folosi cu acuratețe pentru a descrie același pacient, în funcție de evoluția bolii.

3.2.3 Terminologia legată de severitatea simptomatologiei insuficienței cardiace

Clasificarea funcțională NYHA (tabel web 3.2) a fost utilizată pentru a descrie severitatea simptomelor și intoleranța la efort. Totuși, severitatea simptomelor se corelează slab cu funcția VS; deși există o legătură clară între severitatea simptomelor și supraviețuire, pacienții cu simptome ușoare pot avea un risc crescut de spitalizare și deces⁸⁻¹⁰.

Uneori termenul de „IC avansată” este folosit pentru a caracteriza pacienții cu simptome severe, decompensări repetate și disfuncție cardiacă severă¹¹. Clasificarea ACCF/AHA descrie stadiile evoluției IC în funcție de modificările structurale și simptome (tabel web 3.3)¹². Clasificarea Killip poate fi utilizată pentru a descrie severitatea stării pacientului în faza acută a infarctului miocardic (vezi secțiunea 12)¹³.

3.3 Epidemiologia, etiologia și evoluția naturală a insuficienței cardiace

Prevalența IC depinde de definiția utilizată, dar este de aproximativ 1-2% din populația adultă în țările dezvoltate, crescând la $\geq 10\%$ la persoanele în vârstă de >70 de ani⁴⁻¹⁷. Dintre pacienții >65 de ani ce se prezintă în asistența primară cu dispnee de efort, unul din șase va avea IC nerecunoscută (în special IC-FEP)^{18,19}. Riscul de IC pe durata vieții la vârsta de 55 de ani este de 33% pentru bărbați și 28% pentru femei¹⁶. Proporția pacienților cu IC-FEP variază între 22 și 73%, în funcție de definiția aplicată, tipul asistenței medicale (asistență primară, clinică de spital, internare în spital), vârsta și sexul populației studiate, antecedentele de infarct miocardic și anul publicării studiului^{17,18,20-30}.

Datele despre tendințele temporale bazate pe pacienții spitalizați sugerează că incidența IC poate fi în scădere, mai mult pentru IC-FER decât pentru IC-FEP^{31,32}. IC-FER și IC-FEP par să aibă profiluri epidemiologice și etiologice diferite. Comparativ cu IC-FER, pacienții cu IC-FEP sunt mai vârstnici, mai frecvent femei și cu istoric de hipertensiune și fibrilație atrială (FA), în timp ce un istoric de infarct miocardic este mai puțin frecvent^{32,33}. Caracteristicile pacienților cu IC-FEI sunt intermediare celor cu IC-FER și IC-FEP³⁴, dar sunt necesare studii ulterioare pentru a caracteriza mai bine această populație.

Tabel 4.1 Semne și simptome tipice pentru IC	
Simptome	Semne
Tipice	Specifice
Dispnee	Presiunea venoasă jugulară crescută
Ortopnee	Reflux hepatojugular
Dispnee paroxistică nocturnă	Zgomot 3 (galop)
Toleranța la efort redusă	Șoc apexian deplasat lateral
Fatigabilitate, oboseală	Suflu cardiac
Edeme perimaleolare	
Mai puțin tipice	Mai puțin specifice
Tuse nocturnă	Creștere ponderală (>2 kg/săpt)
Wheezing	Scădere ponderală (în IC avansată)
Meteorism abdominal	Cașexie
Scădere apetit	Edem periferic (glezne, scrotal, sacral)
Confuzie (în special la vârstnici)	Raluri crepitante
Depresie	MV diminuat, matitate la percuzie în bazele pulmonare
Palpitații	Tahicardie
Amețeli	Puls neregulat
Sincopă	Tahipnee
Bendopnee ⁵³	Respirație Cheyne-Stokes
	Hepatomegalie
	Ascită
	Extremități reci
	Oligurie
	Presiune puls scăzută

Etiologia IC este diversă în aceeași regiune sau în regiuni diferite ale globului. Nu există o clasificare unică agreată a cauzelor IC, diferitele categorii având o suprapunere considerabilă (tabel 3.4). Mulți pacienți vor avea câteva patologii diferite – cardiovasculare și noncardiovasculare – ce contribuie la producerea IC. Identificarea acestor patologii diverse ar trebui să facă parte din planul diagnostic, deoarece pot beneficia de oportunități terapeutice specifice.

Mulți pacienți cu IC și boală cardiacă ischemică (BCI) au istoric de infarct sau revascularizare miocardică. Totuși, o coronarografie normală nu exclude cicatricea miocardică (de ex. la RMN cardiac) sau alterarea microcirculației coronariene ca și cauză alternativă de BCI.

În practica clinică, o distincție clară între cardiomiopatiile dobândite și moștenite rămâne dificilă. La majoritatea pacienților cu un diagnostic clinic definitiv de IC, testarea genetică de rutină nu are un rol de confirmare, dar sfatul genetic este recomandat la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică (CMH), CMD idiopatică sau cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept (CAVD)(vezi secțiunea 5.10.1), deoarece rezultatele acestor teste pot avea implicații terapeutice.

În ultimii 30 de ani, progresele terapeutice și implementarea lor au îmbunătățit supraviețuirea și au redus spitalizările pacienților cu IC-FER, deși rezultatul

rămâne de multe ori nesatisfăcător. Cele mai recente date europene (studiul pilot ESC-HF) au demonstrat că ratele mortalității de orice cauză la 12 luni pentru pacienții cu IC spitalizată și stabili/ambulatori au fost de 17% și respectiv 7%, iar ratele spitalizărilor la 12 luni au fost 44% și respectiv 32%³⁵. La pacienții cu IC (atât cei spitalizați cât și cei ambulatori), majoritatea deceselor sunt de cauze cardiovasculare, în special moarte subită și agravarea IC. Mortalitatea de orice cauză este în general mai mare în IC-FER față de IC-FEP^{35,36}. Spitalizările sunt frecvent datorită unor cauze non-cardiovasculare, în special la pacienții cu IC-FEP. Spitalizările de cauză cardiovasculară nu s-au modificat din 2000 în 2010, în timp ce cele de cauză noncardiovasculară au crescut³¹.

3.4 Prognostic

Estimarea prognosticului de morbiditate, dizabilitate și deces ajută pacienții, familiile acestora și clinicienii să decidă privitor la tipul și momentul adecvat pentru anumite tratamente (în special decizia trecerii rapide la terapii avansate) și să asiste planificarea utilizării resurselor serviciilor sanitare și sociale.

Au fost identificați numeroși markeri de prognostic pentru deces și/sau spitalizare la pacienții cu IC (tabel web 3.5). Totuși, aplicabilitatea lor clinică este limitată și stratificarea precisă a riscului în IC rămâne o provocare.

În ultimele decenii, câteva scoruri de risc prognostic multivariabile au fost dezvoltate pentru diferite populații de pacienți cu IC³⁶⁻⁴¹, iar unele dintre acestea sunt disponibile ca și aplicații online interactive. Scorurile de risc multivariabile pot ajuta în predicția decesului la pacienții cu IC, dar sunt mai puțin utile în predicția spitalizărilor ulterioare^{37,38}. O analiză sistematică ce a examinat 64 modele prognostice 37 împreună cu o meta-analiză și un studiu de meta-regresie pe 117 modele prognostice³⁸ au relevat doar o acuratețe moderată a acestor modele în predicția mortalității, în timp ce modelele destinate predicției obiectivului combinat de deces sau spitalizare, sau doar spitalizare, au avut o capacitate discriminativă și mai slabă.

4. DIAGNOSTIC

4.1 Simptome și semne

Simptomele sunt adeseori nespecifice și astfel nu ajută la discriminarea între IC și alte patologii (Tabel 4.1)⁴²⁻⁴⁶. Simptomele și semnele IC cauzate de retenția lichidiană se pot remite rapid sub tratament diuretic. Semne precum creșterea presiunii venoase jugulare și deplasarea șocului apexian sunt mai specifice, dar

mai greu detectabile și mai puțin reproductibile^{18,46,47}. Simptomele și semnele pot fi dificil de identificat și interpretat în special la pacienții obezi, vârstnici și cu boală pulmonară cronică⁴⁸⁻⁵⁰. Pacienții tineri cu IC au etiologie, prezentare clinică și prognostic diferite în comparație cu cei vârstnici^{51,52}.

O anamneză detaliată trebuie întotdeauna efectuată. IC e un diagnostic neobișnuit la un individ fără istoric medical semnificativ (ex. o cauză potențială de injurie cardiacă), în timp ce anumite caracteristici, precum antecedentele de infarct miocardic, cresc considerabil probabilitatea existenței IC la un pacient cu simptome și semne corespunzătoare⁴²⁻⁴⁵.

La fiecare control simptomele și semnele IC necesită a fi evaluate, cu atenție deosebită acordată existenței congestiei. Simptomele și semnele sunt importante în monitorizarea răspunsului pacientului la tratament și a stabilității în timp. Persistența simptomelor în ciuda tratamentului indică, de obicei, nevoia de terapie adițională și agravarea simptomelor obiectivează o evoluție nefastă (expunând pacientul la risc de spitalizare urgentă și moarte) care necesită sancțiune medicală promptă.

4.2 Explorări inițiale esențiale: peptidele natriuretice, electrocardiograma și ecocardiografia

Concentrația plasmatică a peptidelor natriuretice (PN) poate fi folosită ca test diagnostic inițial, în special în cazul unei prezentări non-acute când ecocardiografia nu este imediat disponibilă. Creșterea PN ajută la stabilirea unui diagnostic de etapă, identificând pacienții care necesită evaluare cardiacă suplimentară; pacienții cu valori sub limita de excludere a disfuncției cardiace importante nu necesită ecocardiografie (a se vedea Secțiunea 4.3 și Secțiunea 12). Pacienții cu concentrații normale de PN au o probabilitate mică de a avea IC. Limita superioară a normalului, în cazul unei prezentări non-acute, pentru peptidul natriuretic de tip B (BNP) este de 35 pg/ml și pentru pro-BNP N-terminal (NT-proBNP) este de 125 pg/ml; în cazul unei prezentări acute, trebuie folosite valori crescute [BNP <100 pg/ml, NT-proBNP <300 pg/ml și fracțiunea medie tip A a peptidului natriuretic (MR-proANP) <120 pmol/l]. Valorile diagnostice se aplică în mod similar pacienților cu IC-FER și celor cu IC-FEP; în medie, valorile sunt mai reduse pentru cei cu IC-FEP decât pentru cei cu IC-FER^{54,55}. La cut-point-urile de excludere menționate, valorile predictive negative sunt foarte similare și crescute (0,94-0,98) atât în context acut, cât și în context non-acute, dar valorile predictive

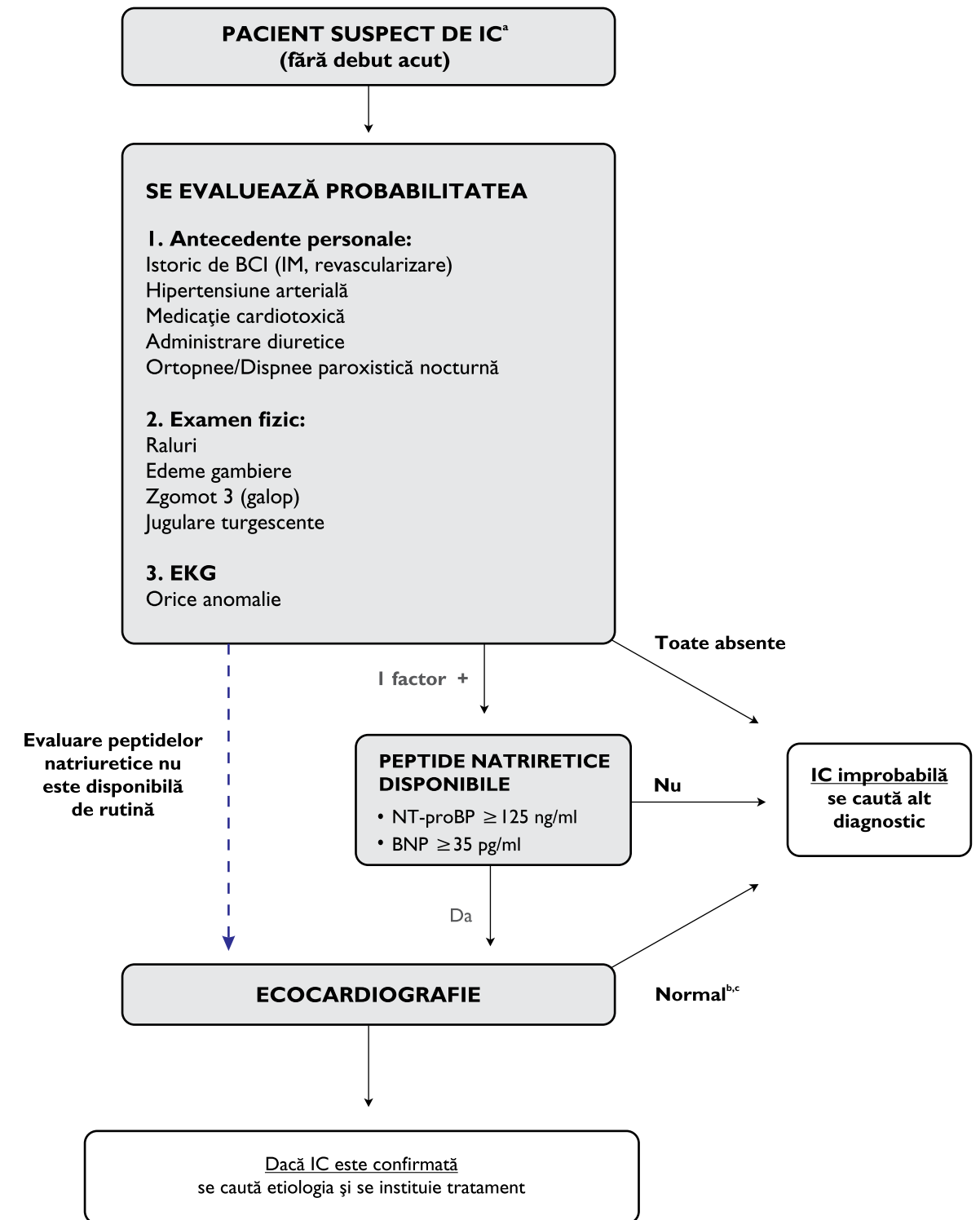


Figure 4.1 Algoritmul diagnostic pentru diagnosticul insuficienței cardiace cu debut non-acute
BNP=peptid natriuretic tip B, BCI=boală cardiacă ischemică, IC=insuficiență cardiacă, IM=infarct miocardic, NT-proBNP = peptid natriuretic tip N-terminal pro-B
a Pacient ce descrie simptome tipice de IC (vezi tabelul 4.1)
b Funcție ventriculară și volume atriale normale
c Consideră alte cauze de creștere a peptidelor natriuretice (tabel 12.3)

pozitive sunt mai joase atât în context non-acute (0,44-0,57), cât și în context acut (0,66-0,67)^{54,56-61}. Prin urmare, se recomandă utilizarea PN pentru excluderea IC, dar nu pentru stabilirea diagnosticului.

Există numeroase cauze cardiovasculare și non-cardiovasculare de creștere a PN care pot duce la scăderea utilității lor în diagnosticul IC. Printre acestea, FiA, vârsta și insuficiența renală sunt cei mai importanți factori care îngreunează interpretarea măsurătorilor PN 55. Pe de altă parte, nivelurile PN pot fi disproporționat de scăzute la pacienții obezi 62 (vezi Secțiunea 12.2 și Tabelul 12.3).

O electrocardiogramă (ECG) modificată crește probabilitatea diagnosticului de IC, în ciuda specificității scăzute^{18,46,63,64}. Unele modificări ale EKG-ului oferă informații despre etiologie (ex. ischemia miocardică), iar anumite descoperiri pe EKG pot furniza indicații privind terapia (ex. anticoagularea în FiA, pacing-ul în bradicardie, CRT în caz de complex QRS lărgit)(Vezi secțiunile 8 și 10). IC este puțin probabilă la pacienții cu EKG complet normal (sensibilitate 89%)⁴³. Prin urmare, EKG-ul se folosește de rutină pentru a exclude IC.

Ecocardiografia este cea mai des folosită examinare, larg disponibilă, la pacienții cu suspiciune de IC, pentru stabilirea diagnosticului. Ea oferă informații imediate despre volumele camerale, funcția sistolică și diastolică ventriculară stângă, grosimea parietală, funcția valvulară și hipertensiunea pulmonară⁶⁵⁻⁷⁴. Aceste informații sunt cruciale pentru stabilirea diagnosticului și alegerea tratamentului adecvat (vezi Secțiunile 5.2-5.4 pentru detalii despre ecocardiografie).

Informațiile furnizate de o examinare clinică amănunțită și testele menționate anterior vor permite un prim diagnostic de etapă și un plan de tratament la majoritatea pacienților. Alte teste sunt de obicei necesare în caz de incertitudine a diagnosticului (ex., dacă imaginile ecocardiografice sunt suboptimale sau dacă se suspicionează o cauză neobișnuită a IC) (pentru detalii, vezi Secțiunile 5.5-5.10).

4.3 Algoritm de diagnostic al insuficienței cardiace

4.3.1 Algoritm de diagnostic al insuficienței cardiace în context non-acute

Un algoritm pentru diagnosticul IC în context non-acute este reprezentat în Figura 4.1. Diagnosticul IC în context acut este discutat în Secțiunea 12.

Pentru pacienții care se prezintă cu simptome și semne pentru prima oară, în cabinetele de medicină de familie sau în ambulator (Tabel 4.1), probabilitatea

de IC ar trebui mai întâi evaluată pe baza istoricului pacientului (ex., boală coronariană, hipertensiune arterială, consum de diuretice), a simptomelor de debut (ex., ortopnee), a examenului obiectiv (ex., edeme bilaterale, presiune venoasă jugulară crescută, șoc apexian deplasat) și a EKG-ului de repaus. Dacă toate elementele sunt normale, IC este puțin probabilă și trebuie luate în considerare alte diagnostice. Dacă cel puțin un element este modificat, se recomandă măsurarea PN plasmatică, pentru a-i identifica pe cei care au nevoie de ecocardiografie (o ecocardiogramă este indicată atunci când nivelul PN trece de pragul de excludere sau când nivelurile plasmatică ale PN nu pot fi evaluate)^{55-60,75-78}.

4.3.2 Diagnosticul insuficienței cardiace cu fracție de ejeție păstrată

Diagnosticul IC-FEP, în special la vârstnicii cu comorbidități și fără semne de supraîncărcare volemică, este problematic și lipsit de existența unui standard de aur. Pentru a îmbunătăți specificitatea diagnosticului IC-FEP, diagnosticul clinic trebuie să fie susținut prin măsurători obiective ale disfuncției cardiace în repaus și în timpul efortului. Diagnosticul IC-FEP presupune îndeplinirea următoarelor condiții (Tabelul 3.1):

- prezența simptomelor și/sau semnelor IC (Tabel 4.1)
- FE 'păstrată' (FEVS $\geq 50\%$ sau 40-49% pentru IC-FEI)
- niveluri crescute ale PN (BNP > 35 pg/ml și/sau NT-proBNP > 125 pg/ml)
- obiectivarea unor alterări cardiace funcționale și structurale care pot sta la baza IC (pentru detalii, vezi mai jos)
- în caz de incertitudine, un test de stress sau o măsurare invazivă a presiunilor de umplere crescute ale VS pot fi necesare pentru confirmarea diagnosticului (pentru detalii, vezi mai jos).

Evaluarea inițială constă într-un diagnostic clinic compatibil cu algoritmul prezentat mai sus și o evaluare ecocardiografică a FEVS. Cut-off-ul de 50% pentru un diagnostic de IC-FEP este arbitrar; pacienții cu o FE între 40 și 49% sunt frecvent clasificați ca IC-FEP în trialuri clinice⁷⁹. Cu toate acestea, în ghidurile curente, definim IC-FEP ca având o FE $\geq 50\%$ și considerăm pacienții cu FEVS între 40 și 49% ca aparținând unei zone gri, definită ca IC-FEI. Caracteristicile demografice și comorbiditățile sunt prezentate în Tabelul Web 4.2. EKG-ul de repaus poate releva modificări precum FiA, HVS și tulburări de repolarizare. Un EKG normal și/sau concentrații plasmatică ale BNP < 35 pg/ml și/sau

NT-proBNP < 125 pg/ml fac ca diagnosticul de IC-FEP, IC-FEI și IC-FES să fie puțin probabil.

Următorul pas constă într-o evaluare mai amănunțită în caz de dovezi inițiale de IC-FEP/IC-FEI și presupune obiectivarea anomaliilor funcționale și/sau structurale ale inimii care stau la baza tabloului clinic. Modificări-cheie ale structurii sunt un index de volum al atrului stang (LAVI) > 34 ml/mp sau un index de masă al ventriculului stang (LVMI) ≥ 115 g/mp pentru sexul masculin și ≥ 95 g/mp pentru sexul feminin^{65,67,72}. Alterări funcționale importante sunt un E/e' ≥ 13 și un e' mediu septal și lateral < 9 cm/s^{65,67,70,72,80-84}. Alte măsurători (indirecte) derivate din ecocardiografie sunt strain-ul longitudinal sau viteza de regurgitare tricuspidiană (VRT)^{72,82}. O trecere în revistă a valorilor normale și patologice ale parametrilor ecocardiografici vizând funcția diastolică este prezentată în Tabelul Web 4.3. Nu toate valorile recomandate sunt identice cu cele din ghidurile precedente, datorită includerii unor informații noi revelate de rapoarte recente, în special cele ale lui Cabarello et al.⁷⁰.

Un test de stress diastolic poate fi efectuat ecocardiografic, folosind în mod obișnuit o bicicletă ergometrică semi-înclinată și evaluând VS (E/e') și presiunile arteriale pulmonare (VRT), disfuncția sistolică (strain longitudinal), volumul-bătaie și debitul cardiac în timpul efortului^{85,86}. Sunt disponibile diferite protocoale dinamice de efort, dintre care cel cu bicicleta ergometrică semi-înclinată și ecocardiografie în repaus și la efort submaximal fiind cel mai des folosit. O creștere indusă de efort a E/e' peste cut-off-ul diagnostic (adica > 13), dar se folosesc și alte măsurători indirecte ale funcției sistolice și diastolice, precum strain-ul longitudinal sau VRT. Alternativ, evaluarea invazivă în repaus a presiunilor de umplere (presiunea în capilarele pulmonare (PCP) ≥ 15 mmHg sau presiunea telediastolică în ventriculul stang (PTDVS) ≥ 16 mmHg) urmată de evaluarea invazivă la efort, în cazul unor valori sub prag în repaus, a modificărilor presiunilor de umplere, presiunii arteriale pulmonare sistolice, volumului-bătaie și debitului cardiac, pot fi efectuate⁸⁷.

Diagnosticul IC-FEP la pacienții cu FiA este dificil. Având în vedere că FiA se asociază cu valori crescute ale PN plasmatică, folosirea NT-proBNP sau BNP pentru diagnosticul IC-FEP necesită o stratificare în funcție de prezența ritmului sinusal (cu cut-off mai mic) sau a FiA (cut-off mai mare). LAVI este crescut în FiA și parametrii funcționali de disfuncție diastolică sunt mai puțin bine stabiliți în FiA. Pe de altă parte, FiA poate fi un semn al prezenței IC-FEP, iar pacienții cu FiA și IC-FEP au de obicei caracteristici similare. Mai mult,

pacienții cu IC-FEP și FiA ar putea avea IC mai avansată decât pacienții cu IC-FEP și ritm sinusal.

Pacienții cu IC-FEP sunt un grup heterogen cu diverse etiologii subiacente și anomalii fiziopatologice. Plecând de la suspiciunea existenței unor cauze specifice, se pot efectua teste adiționale (Tabel Web 4.4)^{71,88-94}. Totuși, aceste teste se recomandă doar dacă rezultatele influențează managementul.

5. IMAGISTICA CARDIACĂ ȘI ALTE TESTE DIAGNOSTICE

Imagistica cardiacă joacă un rol central în diagnosticul IC și în ghidarea tratamentului. Dintre mijloacele imagistice disponibile, ecocardiografia este metoda de elecție la pacienții cu suspiciune de IC, din considerente de acuratețe, disponibilitate (inclusiv portabilitate), siguranță și cost^{68,69,72}. Ecocardiografia poate fi completată de alte tehnici, alese în funcție de capacitatea lor de a răspunde unor întrebări clinice specifice și ținându-se cont de contraindicațiile și riscurile aferente^{71,73}.

În general, testele imagistice trebuie efectuate doar atunci când au o consecință clinică semnificativă. Acuratețea rezultatelor este puternic dependentă de modalitatea imagistică, de operator, de experiența centrului și de calitatea imaginii. Valorile normale pot varia în funcție de vârstă, sex și modalitatea imagistică.

5.1 Radiografia toracică

O radiografie toracică are o importanță redusă în demersul diagnostic la pacienții cu suspiciune de IC. Ea este cel mai probabil utilă în identificarea unei cauze alternative, pulmonare, pentru simptomele și semnele pacienților, cum ar fi neoplasmul pulmonar și boala pulmonară interstițială, deși tomografia computerizată (CT) toracică este actualmente standardul de aur. Pentru diagnosticul astmului și al bronhopneumopatiei cronice obstructive (BPOC), testarea pulmonară funcțională cu spirometrie este necesară. Cu toate acestea, radiografia toracică poate evidenția congestie venoasă pulmonară sau edem la un pacient cu IC și este mai utilă în contextul acut decât în cel non-acute^{49,64}. Este important de menționat că disfuncția semnificativă de VS poate fi prezentă în absența unei cardiomegalii vizibile pe radiografia toracică^{49,64}.

5.2 Ecocardiografia transtoracică

Ecocardiografia este un termen folosit aici pentru a însuma toate tehnicile imagistice care folosesc ultrasunete, inclusiv ecocardiografia bidimensională/tridimensională, Doppler pulsat și continuu, Doppler co-

lor, Doppler tisular (TDI), ecocardiografia de contrast și imagistica de deformare (strain și strain rate).

Ecocardiografia transtoracică (ETT) este metoda de elecție pentru evaluarea funcției miocardice sistolice și diastolice atât a ventriculului drept, cât și a celui stâng.

5.2.1 Evaluarea funcției sistolice ventriculare stângi

Pentru măsurarea FEVS, metoda Simpson biplan modificată este recomandată. Volumul telediastolic al VS (VTDVS) și volumul telesistolice al VS (VTSVS) se obțin din ferestrele apical 2-camere și apical 4-camere. Această metodă se bazează pe demarcarea fidelă a marginii endocardului. În caz de calitate proastă a imaginii, se folosesc agenți de contrast care facilitează conturarea endocardului⁷². Cuantificarea tulburărilor de cinetică parietală regională este relevantă la pacienții cu suspiciunea de boală coronariană sau miocardită.

Metodele Teichholz și Quinones de calculare a FEVS, precum și măsurarea fracției de scurtare, nu sunt recomandate deoarece pot da naștere unor erori, în special la pacienții cu disfuncție regională de VS și/sau remodelare de VS. Ecocardiografia 3D de calitate îmbunătățită cuantificarea volumelor VS și a FEVS și are cea mai mare acuratețe în comparație cu valorile obținute prin RMN cardiac⁹⁵.

Tehnicile Doppler permit calcularea variabilelor hemodinamice, precum volumul-bătăie indexat și debitul cardiac, pornind de la integrala viteză-timp măsurată la nivelul ariei tractului de ejecție.

Recent, parametrii Doppler (unda S) și tehnicile imagistice de deformare miocardică (strain și rata strain-ului) s-au dovedit a fi reproductibile și fezabile pentru uz clinic, în special în decelarea anomaliilor de funcție sistolică în stadiu preclinic; cu toate acestea, măsurătorile pot varia în funcție de producător și versiunea de software⁷⁴.

5.2.2 Evaluarea funcției diastolice a ventriculului stâng

Disfuncția diastolică de VS se consideră a fi anomalia fiziopatologică de bază la pacienții cu IC-FEP și poate și cu IC-FEI, astfel încât evaluarea ei joacă un rol important în diagnostic. Deși ecocardiografia este actualmente singurul mijloc imagistic care să permită un diagnostic de disfuncție diastolică, nu există parametru ecocardiografic suficient de acurat pentru a fi folosit izolat în stabilirea diagnosticului de disfuncție diastolică. Prin urmare, o examinare ecocardiografică exhaustivă, care să încorporeze toate datele 2D și Doppler, se recomandă a fi efectuată (vezi Secțiunea 4.3.2).

5.2.3 Evaluarea funcției ventriculului drept și a presiunii arteriale pulmonare

Un element obligatoriu în cadrul examinării ecocardiografice îl reprezintă evaluarea structurii și funcției ventriculului drept (VD), inclusiv dimensiunile VD și atrului drept (AD), estimarea funcției sistolice a VD și a presiunii arteriale pulmonare. Printre parametrii care reflectă funcția sistolică a VD, următoarele măsurători au o importanță particulară: excursia sistolică a planului inelului tricuspidian (TAPSE; TAPSE anormal <17 mm indică disfuncție sistolică de VD) și viteza sistolică anulară laterală tricuspidiană derivată din Dopplerul tisular (s') (viteza s' <9,5 cm/s indică disfuncție sistolică VD)^{72,96}. Presiunea arterială pulmonară sistolică este derivată dintr-o înregistrare optimă a jetului regurgitant tricuspidian maximal și a gradientului tricuspidian sistolic, împreună cu o estimare a presiunii AD în funcție de dimensiunea venei cave inferioare (VCI) și de colapului ei inspirator⁹⁷. Dimensiunea VD ar trebui evaluată de rutină prin ecocardiografie convențională 2D folosind multiple ferestre, iar buletinul ecocardiografic ar trebui să includă atât parametrii cantitativi cât și calitativi. În laboratoarele cu experiență în ecocardiografia 3D, când cunoașterea volumelor VD poate avea relevanță clinică, se recomandă măsurarea 3D a volumelor VD⁹⁵. Ecocardiografia speckle-tracking 3D poate fi o metodă cantitativă adițională pentru evaluarea funcției VD în centre specializate⁹⁸.

5.3 Ecocardiografia transesofagiană

Ecocardiografia transesofagiană (ETE) nu e necesară în diagnosticul de rutină al IC; totuși, poate fi valoroasă în anumite scenarii clinice, la pacienți cu patologii valvulare, suspiciune de disecție aortică, suspiciune de endocardită sau boală cardiacă congenitală și pentru excluderea trombilor intracavitari la pacienții cu FiA care necesită cardioversie. Când severitatea bolii valvulare mitrale sau aortice e discordantă cu simptomele pacientului, la evaluarea prin ETT, o examinare prin ETE se recomandă a fi efectuată.

5.4 Ecocardiografia de stres

Ecocardiografia de efort sau cea de stres farmacologic poate fi folosită pentru evaluarea ischemiei inductibile și/sau a viabilității miocardice⁹⁹ și în unele scenarii clinice, la pacienți cu boli valvulare (ex. regurgitare mitrală dinamică, stenoză aortică low-flow low-gradient)^{99,100}. Există, de asemenea, sugestii conform cărora ecocardiografia de stres permite decelarea disfuncției diastolice legate de efort la pacienții cu dispnee de efort, FEVS prezervată și parametri diastolici neconcludenți în repaus^{85,86}.

Recomandări pentru imagistica cardiacă la pacienții cu suspiciune de insuficiență cardiacă acută			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
ETT utilă în evaluarea structurii și funcției miocardice la pacienții suspecți de IC pentru diagnosticarea IC-FER, IC-FEI, IC-FEP.	I	C	
ETT recomandată pentru evaluarea FEVS cu scopul identificării pacienților cu IC pentru inițierea terapiei farmacologice sau cu dispozitive (ICD,CRT) bazate pe dovezi pentru IC-FER	I	C	
ETT recomandată pentru evaluarea bolilor valvulare, funcției VD, PSAP la pacienții deja diagnosticați cu IC-FER, IC-FEI, IC-FEP.	I	C	
ETT recomandată pentru evaluarea structurii și funcției miocardice la pacienții supuși tratamentelor cu efect toxic miocardic (chimioterapie).	I	C	
Alte tehnici (Doppler tisular sau strain) sunt considerate utile în cadrul ETT pentru evaluarea pacienților cu risc de apariție a IC pentru identificarea disfuncției miocardice în stadiul preclinic	IIa	C	
RMN cardiacă utilă în evaluarea structurii și funcției miocardice la pacienții cu fereastră ecografică slabă și la cei cu cardiopatii congenitale complexe (a se lua în considerare contraindicațiile RMN)	I	C	
RMN cardiacă cu injectare de gadolinium se poate lua în considerare la cei cu cardiomiopatie dilatativă pentru a distinge cauza ischemică de cea non-ischemică (a se lua în considerare contraindicațiile RMN)	IIa	C	116-118
RMN cardiacă este recomandată în evaluarea miocardică în cazul unei suspiciuni de miocardită, amiloidoză, sarcoidoză, boala Chagas, boala Fabry, cardiomiopatia non-compactantă, hemocromatoză (a se lua în considerare contraindicațiile RMN)	I	C	
Tehnici imagistice noninvasive de stres (RMN, ecografie de stres, PET-CT, SPECT-CT) se pot lua în considerare pentru evaluarea ischemiei și viabilității miocardice la cei cu IC și BCI înainte deciziei de revascularizare.	IIb	B	
Coronarografia este recomandată la pacienții cu IC și angină pectorală rezistentă la terapia farmacologică sau aritmii ventriculare maligne sau stop cardiorespirator resuscitat (eligibili pentru revascularizare) pentru diagnosticarea și cuantificarea severității BCI	I	C	
Coronarografia este recomandată la pacienții cu IC cu o probabilitate intermediară sau înaltă pre-test pentru BCI sau dacă este prezentă ischemia la testele non-invasive	IIa	C	
CT cardiac este recomandat la pacienții cu IC cu probabilitate scăzută de BCI	IIb	C	
Este recomandată reevaluarea structurii și funcției miocardice prin metode non-invasive - la pacienții cu simptomatologie agravată (inclusiv episoadele de ICA) sau cu orice alt eveniment cardiovascular important - la pacienții cu IC ce au primit terapie farmacologică în doză maximă, înainte de a decide implantarea unei dispozitiv (ICD, TRC) - la pacienții sub tratament cu medicație citotoxică miocardică (evaluare periodică)	I	C	

ETT=ecografie transtoracică, IC=insuficiență cardiacă, IC-FES=insuficiența cardiacă cu fracție scăzută, IC-FEI=insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție intermediară, IC-FEP=insuficiență cardiacă cu fracție păstrată,TRC=terapia de resincronizare, BCI=boală cardiacă ischemică, RMN=rezonanță magnetică nucleară, CT=computer tomografie, PET-CT=tomografie computerizată cu emisii de pozitroni, ICD=defibrilator implantabil

^a Clasa de recomandare
^b Nivel de evidență
^c Referințe ce susțin recomandările

5.5 Rezonanța magnetică cardiacă

RMN cardiacă este recunoscută ca fiind standardul de aur pentru măsurarea volumelor, masei și FE a ventriculului stâng și drept. Este cea mai bună alternativă de imagistică cardiacă la pacienții cu studii ecocardiografice non-diagnostice (mai ales pentru evaluarea inimii drepte) și este metoda de elecție la pacienții cu patologii cardiacă congenitală complexă^{91,101,102}.

RMN cardiacă este metoda imagistică preferată pentru evaluarea fibrozei miocardice folosind contrast tardiv cu gadolinium (LGE) laolaltă cu mapping T1 și poate fi utilă în stabilirea etiologiei IC^{91,103}. De exemplu, RMN împreună cu LGE facilitează diferențierea între etiologia ischemică și cea non-ischemică a IC și permite vizualizarea fibrozei miocardice/a cicatricilor. Mai mult, RMN cardiacă ajută la caracterizarea țesutului miocardic în miocardită, amiloidoză, sarcoidoză, boala

Chagas, boala Fabry, cardiomiopatia de non-compactare și hemocromatoză^{91,101,103,104}.

RMN cardiacă poate fi de asemenea folosită pentru evaluarea ischemiei miocardice și a viabilității la pacienți cu IC și boală coronariană (considerați revascularizabili coronarian). Cu toate acestea, date limitate provenite din trialuri clinice randomizate au eșuat în a demonstra capacitatea RMN cardiace sau a altor mijloace de a identifica pacienții care ar avea beneficiu clinic în urma revascularizării¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

Limitările clinice ale RMN cardiacă includ expertiza locală, disponibilitatea scăzută și costurile crescute în comparație cu ecocardiografia, incertitudinea legată de siguranța la pacienții cu implanturi metalice (inclusive dispozitive cardiace) și măsurătorile mai puțin fidele la pacienții cu tahiaritmii. Claustrofobia este o limită importantă a RMN cardiacă. Agenții de contrast liniari

Recomandări pentru testele diagnostice la pacienți cu insuficiență cardiacă			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Următoarele teste diagnostice sunt recomandate/luate în considerare în evaluarea inițială a unui pacient nou diagnosticat cu IC pentru evaluarea indicațiilor pentru anumite terapii, pentru detectarea unei cauze reversibile/tratabile de IC sau decelarea unor comorbidități - hemoleucograma - ionograma (Na,K,Cl), creatinina (calcularea RFG) - probe hepatice (bilirubină, ASAT, ALAT, GGTP), glicemia, hemoglobina glicozilată, profil lipidic, TSH - feritina, saturația transferinei, capacitatea totală de legare a transferinei - peptide natriuretice	I	C	
Alte teste diagnostice cu scopul de a identifica alte etiologii și comorbidități în special în cadrul unei suspiciuni clinice pentru o anumită patologie (a se vedea etiologia insuficienței cardiace).	IIa	C	
EKG cu 12 derivații este recomandat la toți pacienții cu IC pentru a determina ritmul, frecvența cardiacă, morfologia QRS, durata QRS și pentru a detecta alte anomalii, informația fiind utilă în planificarea și monitorizarea tratamentului.	I	C	
Testarea de efort la pacienții cu IC - este recomandată în cadrul evaluării pentru transplant cardiac sau/și suportului de asistare mecanică (test de efort cardiopulmonar) - ar trebui luată în considerare pentru optimizarea prescripției antrenamentului fizic (preferabil test de efort cardiopulmonar) - ar trebui luată în considerare pentru indentificarea cauzelor de dispnee inexplicabilă (test de efort cardiopulmonar) - poate fi luată în considerare pentru detectarea ischemiei miocardice reversibile	I IIa IIa IIb	C C C C	
Radiografia toracică este recomandată la pacienții cu IC pentru a detecta/exclude patologia pulmonară care poate contribui la apariția dispneei. Poate de asemenea identifica și congestia pulmonară/edem și este mai utilă la pacienții cu un debut acut de IC	I	C	
Cateterismul cardiac drept cu cateter în artera pulmonară: - este recomandat la pacienții cu IC refractară ce sunt evaluați pentru transplantul cardiac sau suportul mecanic circulator - poate fi luat în considerare la pacienți cu HTP decelabilă ecocardiografic pentru a confirma hipertensiunea pulmonară și posibilitatea reversibilității ei înainte de corectarea bolii miocardice sau valvulare - poate fi luat în considerare pentru ajustarea terapiei la pacienți cu IC care rămân sever simptomatici în ciuda terapiei standard sau al căror status hemodinamic este neclar	I IIa IIb	C C C	
BEM poate fi luată în considerare la pacienții cu IC rapid progresivă în ciuda terapiei medicale optime când există probabilitatea unui diagnostic specific ce poate fi confirmat doar din piesa anatomopatologică iar terapia specifică este disponibilă și eficace.	IIa	C	
Ecografia toracică poate fi luată în considerare pentru confirmarea congestiei pulmonare și a efuziunii pleurale la pacienții cu IC acută	IIb	C	
Determinarea diametrului VCI poate fi utilă în evaluarea statusului volemic la pacienții cu IC	IIb	C	

IC=insuficiență cardiacă acută, RFG=rata filtrării glomerulare, ASAT=aspartat amino transferaza, ALAT=alanin amino transferaza, GGTP=gamma glutamil transepsidaza, HbA_{1c}=hemoglobină glicozilată, TSH=hormonul tireostimulant, BEM=biopsie endomiocardică.
^a Clasa de recomandare.
^b Nivel de evidență.
^c Referințe ce susțin recomandările.

bazați pe gadolinium sunt contraindicați la pacienții cu o rată de filtrare glomerulară (RFG) <30 ml/min/1,73 mp, dat fiind că pot declanșa fibroza sistemică nefrogenă (mai puțin frecventă odată cu apariția agenților de contrast ciclici pe bază de gadolinium)¹⁰⁸.

5.6 Tomografia computerizată cu emisie unică de fotoni și ventriculografia cu radionuclizi
CT cu emisie de fotoni (SPECT) poate fi utilă în evaluarea ischemiei și a viabilității miocardice¹⁰⁹. Gated SPECT poate de asemenea furniza informații asupra volumelor și funcției ventriculare, dar expune pacienții la radiații ionizante. Scintigrafia cu acid 3,3-difosfeno-1,2-propanodicarboxilic (DPD) poate fi utilă pentru detectarea amiloidozei cardiace transtiretinice¹¹⁰.

5.7 Tomografia cu emisie de pozitroni

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) (singură sau combinată cu CT) poate fi folosită pentru evaluarea ischemiei și a viabilității, dar trasorii de flux (azotul N-13 sau apa O-15) necesită un cyclotron^{92,111}. Rubidiumul este o alternativă de trasor pentru testarea ischemiei cu PET care poate fi produs local la un cost relativ scăzut. Disponibilitatea scăzută, expunerea la radiații și costurile sunt principalele limitări.

5.8 Angiografia coronariană

Indicațiile pentru angiografia coronariană la pacienții cu IC sunt în concordanță cu recomandările altor ghiduri ESC relevante¹¹²⁻¹¹⁴. Angiografia coronariană este recomandată la pacienții cu IC care prezintă angină

pectorală refractară la terapia medicală¹¹⁵, cu condiția ca pacientul să fie compatibil cu revascularizarea coronariană. Angiografia coronariană se mai recomandă la pacienții cu antecedente de aritmii ventriculare simptomatice sau cu stop cardiac resuscitat. Angiografia coronariană ar trebui luată în considerare la pacienții cu IC și probabilitate pre-test intermediară spre crescută de a avea boală coronariană și ischemie, în cadrul testelor de stress non-invazive, pentru a stabili etiologia ischemică și severitatea bolii coronariene.

5.9 Tomografia computerizată cardiacă

Principalul scop al CT-ului cardiac la pacienții cu IC este ca mijloc non-invaziv de vizualizare a anatomiei coronariene la pacienții cu IC cu probabilitate pre-test scăzută-intermediară pentru boala coronariană, în absența contraindicațiilor relative. Totuși, testul se recomandă a fi efectuat doar dacă rezultatele sale pot influența decizia terapeutică.

Cele mai importante indicații clinice de aplicabilitate a diverselor metode imagistice la pacienții cu IC suspionată sau confirmată sunt prezentate în tabelul cu recomandări.

5.10 Alte teste diagnostice

Evaluarea exhaustivă a pacienților cu IC presupune, pe lângă o anamneză și un examen obiectiv, inclusiv

tehnici imagistice adecvate, un set de teste diagnostice adiționale, precum variabile de laborator, EKG, radiografie toracică, evaluarea hemodinamică invazivă și biopsie endomiocardică. Indicațiile tipice majore sunt sumarizate în tabelul cu recomandări pentru teste diagnostice la pacienții cu IC. Deși există numeroase cercetări legate de biomarkeri în IC (ex. ST2, galectina 3, copeptina, adrenomedulina), nu există dovezi certe care să le recomande folosirea în practica clinică.

5.10.1 Testarea genetică în insuficiența cardiacă

Analiza genetică moleculară la pacienții cu cardiomiopatii este recomandată atunci când prevalența mutațiilor detectabile este suficient de crescută și solidă încât să justifice screening-ul genetic ținut de rutină. Recomandările pentru testare genetică la pacienții cu IC se bazează pe declarația de poziție a Grupului de Lucru de Boli Miocardice și Pericardice a Societății Europene de Cardiologie⁹⁹. La majoritatea pacienților cu un diagnostic clinic cert de IC, nu există nici o confirmare a rolului testării genetice de rutină în stabilirea diagnosticului. Consilierea genetică este recomandată la pacienții cu CMH, CMD idiopatică și displazie aritmogenă de VD. Cardiomiopatia restric-

Recomandări pentru prevenirea sau întârzierea apariției insuficienței cardiace sau pentru a preveni decesul înaintea apariției simptomelor			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Tratamentul hipertensiunii arteriale cu scopul de a preveni sau a întârzia debutul IC și a prelungi viața	I	A	126,129 150,151
Tratamentul cu statine este recomandat la pacienții cu risc crescut de BCI cu sau fără disfuncție sistolică de VS pentru a preveni apariția IC și a prelungi viața	I	A	137-140, 152
Consiliere și tratament pentru încetarea fumatului și reducerea consumului de alcool sunt recomandate pentru persoanele ce fumează sau consumă alcool excesiv pentru a preveni sau întârzia apariția IC	I	C	131-134
Tratarea altor factori de risc ce pot duce la instalarea IC (obezitate, disglucemie) pentru a preveni sau întârzia apariția IC	IIa	C	130,141 153-155
Empagliflozin trebuie luat în considerare la pacienții cu diabet zaharat tip 2 pentru a preveni sau întârzia instalarea IC și a prelungi viața	IIa	B	130
IECA sunt recomandați la pacienți cu disfuncție sistolică asimptomatică de VS și istoric de infarct miocardic pentru a preveni sau întârzia instalarea IC și prelungi viața	I	A	5,144, 145
IECA sunt recomandați la pacienți cu disfuncție sistolică asimptomatică de VS fără istoric de infarct miocardic în antecedente pentru a preveni sau întârzia instalarea IC	I	B	5
IECA ar trebui luați în considerare la pacienți cu BCI chiar dacă nu prezintă disfuncție sistolică pentru a preveni sau întârzia instalarea IC	IIa	A	142
Betablocantele sunt recomandate la pacienții cu disfuncție de VS asimptomatică și istoric de infarct miocardic, pentru a preveni sau întârzia instalarea IC și a prelungi viața	I	B	146
ICD este recomandat la pacienți cu a) disfuncție sistolică asimptomatică VS (FE ≤30%) de origine ischemică, care au cel puțin 40 de zile de la un infarct miocardic b) cardiomiopatie dilatativă nonischemică asimptomatică (FE ≤30%), sub tratament medicamentos optim pentru a preveni moartea subită și a prelungi viața	I	B	149 156-158

IECA=inhibitorul enzimei de conversie, BCI=boala cardiacă ischemică, IC=insuficiență cardiacă, ICD=defibrilator implantabil, FEVS=fracție ejeție ventricul stâng.
^a Clasa de recomandare.
^b Nivel de evidență.
^c Referințe ce susțin recomandările.

tivă și cardiomiopatiile de non-compactare izolate au potențial origine genetică și trebuie de asemenea luate în considerare pentru testare genetică.

CMH este predominant moștenită ca o boală autozomal dominantă cu expresivitate variabilă și penetranță legată de vârstă. Actualmente, peste 20 de gene și 1400 de mutații au fost identificate, dintre care majoritatea sunt localizate în genele sarcomerice care codifică lanțul greu al beta-miozinei cardiace (MYH7) și proteina C de legare a miozinei cardiace (MYBPC3)^{88,122}.

CMD este idiopatică în 50% din cazuri, dintre care o treime sunt ereditare. Au fost deja identificate peste 50 gene care sunt asociate cu CMD. Multe gene sunt legate de citoschelet. Cele mai frecvente sunt titina (TTN), lamina (LMNA) și desmina (DES)^{88,123}.

Displazia aritmogenă de VD este ereditară în majoritatea cazurilor și e cauzată de mutații în genele care codifică elemente ale desmozomului. Mutațiile genetice desmozomale explică 50% din cazuri și 10 gene sunt asociate momentan cu boala¹²⁴.

Consilierea ar trebui efectuată de către cineva cu o bogată cunoaștere a implicațiilor psihologice, sociale și medicale specifice ale diagnosticului. Determinarea genotipului e importantă, întrucât unele forme (ex., mutații ale LMNA și fosfolamban (PLN)) sunt corelate cu un prognostic mai puțin favorabil. Analiza ADN ar putea de asemenea să fie folositoare în stabilirea diagnosticului în cazul unor forme rare, precum cardiomiopatiile mitocondriale. Screening-ul rudelor de gradul întâi pentru depistarea precoce se recomandă începând din adolescența timpurie, deși screening-ul la o vârstă chiar mai tânără se poate lua în considerare în funcție de vârsta la care a debutat boala la ceilalți membri ai familiei.

Recent, a fost propusă clasificarea MOGE(S) a cardiomiopatiilor ereditare, care include fenotipul morfofuncțional (M), afectarea organică (O), pattern-ul genetic de transmitere (G), adnotația etiologică (E), inclu-

siv defect genetic sau boală/substrat subiacent, precum și statusul (S) funcțional al bolii¹²⁵.

6. AMÂNAREA SAU PREVENIREA APARIȚIEI INSUFICIENȚEI CARDIACE MANIFESTE SAU PREVENIREA DECESULUI ÎNAINTEA DEBUTULUI SIMPTOMELOR

Există dovezi substanțiale că debutul IC poate fi întârziat sau prevenit prin variate intervenții menite să modifice factorii de risc ai IC sau să trateze disfuncția sistolică asimptomatică de VS (vezi tabelul cu recomandări). Multiple trialuri demonstrează rolul controlului hipertensiunii arteriale în întârzierea debutului IC și unele arată chiar o prelungire a vieții¹²⁶⁻¹²⁹. Diferite medicamente antihipertensive (diuretice, IECA, blocantele receptorilor angiotensinei (BRA), betablo-cantele) s-au dovedit a fi eficiente, în special la vârstnici, atât la pacienții cu istoric de infarct miocardic, cât și la cei fără¹²⁶⁻¹²⁸. În asentimentul continuei debateri legate de valorile tensionale optime la pacienții hipertensivi nediabetici, recentul studiu SPRINT a demonstrat deja că scăderea hipertensiunii sub un prag inferior (presiune arterială sistolică (TAS) <120 mmHg vs. <140 mmHg) la vârstnicii hipertensivi (≥75 ani) sau la pacienții hipertensivi cu risc înalt, reduce riscul de boală cardiovasculară, moarte și spitalizare pentru IC¹²⁹.

Recent, empagliflozin (un inhibitor de cotransportor 2 de sodiu-glucoză) s-a dovedit a ameliora prognosticul (inclusiv scăderea mortalității și a spitalizărilor pentru IC) la pacienții cu diabet zaharat tip 2¹³⁰. Alți agenți hipoglicemianți nu s-au dovedit a scădea considerabil riscul de evenimente cardiovasculare și pot crește riscul de IC. Intensificarea terapiei hipoglicemiantă în scopul reducerii hemoglobinei glicozilate (HbA_{1c}) cu substanțe diferite de empagliflozin nu redu-

ce riscul de a dezvolta IC (pentru detalii, vezi Secțiunea 1.6 despre diabet).

Deși sistarea fumatului nu s-a dovedit a reduce riscul dezvoltării IC, corelațiile epidemiologice cu bolile cardiovasculare¹³¹ arată că această sugestie poate fi benefică.

Corelația dintre consumul etanolic și riscul dezvoltării IC de novo este în forma literei U, cu riscul cel mai scăzut la consumul moderat de alcool (până la 7 porții/săptămână)¹³²⁻¹³⁴. Un consum crescut de alcool poate declanșa apariția cardiomiopatiei toxice care, odată prezentă, necesită abținerea completă de la alcool.

S-a raportat o corelație inversă între activitatea fizică și riscul apariției IC. O metaanaliză recentă a descoperit că sunt necesare nivele crescute față de cele minime recomandate de ghid, pentru o reducere substanțială a riscului de IC¹³⁵.

S-a demonstrat că printre subiecții ≥40 ani care au fie factori de risc cardiovascular, fie boli cardiovasculare (dar fără disfuncție asimptomatică de VS sau IC manifestă), îngrijirea colaborativă dictată de BNP între medicul de familie și centrul de specialitate cardiovasculară poate reduce ratele combinate de disfuncție sistolică de VS și IC manifestă¹³⁶.

Statinele scad rata evenimentelor cardiovasculare și mortalitatea; există de asemenea dovezi considerabile că ele previn sau întârzie apariția IC¹³⁷⁻¹⁴⁰. Nici aspirina, nici alți agenți antiplachetari, nici revascularizarea, nu s-au dovedit a scădea riscul dezvoltării IC sau mortalitatea la pacienții cu boală coronariană stabilă. Obezitatea este, de asemenea, un factor de risc pentru IC¹⁴¹, dar impactul tratamentelor pentru obezitate asupra dezvoltării IC este necunoscut.

La pacienții cu boală coronariană, fără disfuncție sistolică sau IC, IECA previn sau întârzie debutul IC și reduc mortalitatea cardiovasculară și totală, deși beneficiul poate fi diminuat în prezent, mai ales la pacienții care primesc aspirină¹⁴². Creșterea dozei de antagoniști ai sistemului renină-angiotensină și a betablo-cantelor până la doza maximă tolerată poate îmbunătăți prognosticul, inclusiv al IC, la pacienții cu niveluri crescute ale concentrațiilor plasmatiche de PN^{136,143}.

O intervenție coronariană percutană primară (PCI) în faza incipientă a unui infarct miocardic cu supradivelare de segment ST (STEMI), pentru a scădea mărimea infarctului, reduce riscul unei scăderi substanțiale a FEVS și al apariției ulterioare a IC-FES¹¹². Inițierea unui IECA, a unui betablo-cant și a unui MRA imediat după un infarct miocardic, mai ales când se asociază cu

Tabel 7.2 Doze dovedite eficiente pentru medicamente ce modifică evoluția bolii, utilizate în trialurile principale de insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă (sau după infarct miocardic)

	Doză inițială (mg)	Doză țintă (mg)
IECA		
Captopril ^a	6,25 t.i.d.	50 t.i.d.
Enalapril	2,5 b.i.d.	10-20 b.i.d
Lisinopril ^b	2,5-5.0 o.d.	20-35 o.d
Ramipril	2.5 o.d	10 o.d
Trandolapril ^a	0,5 o.d	4 o.d.
Beta-blocanți		
Bisoprolol	1,25 o.d	10 o.d.
Carvedilol	3,125 b.i.d	25 b.i.d.
Metoprolol succinat	12,5-25 o.d	200 o.d
Nebivolol	1,25 o.d.	10 o.d
BRA		
Candesartan	4-8 o.d	32 o.d
Valsartan	40 b.i.d	160 b.i.d
Losartan ^{b,c}	50 o.d	150 o.d
ARM		
Eplerenonă	25 o.d	50 o.d
Spirolactonă	25 o.d	50 o.d
ARNI		
Sacubritil/valsartan	49/51 b.i.d	97/103 b.i.d
Inhibitorul canalelor If		
Ivabradina	5 b.i.d	7.5 b.i.d

IECA = inhibitori de enzimă de conversie; BRA = blocanți ai receptorilor de angiotensină; b.i.d. = bis in die (de două ori pe zi); ARM = antagoniști ai receptorilor de mineralocorticoizi; o.d. = omni die (o dată pe zi); t.i.d. = ter in die (de trei ori pe zi).
^a Indică un IECA acolo unde doza țintă este derivată din trialuri post-infarct miocardic.
^b Indică medicamentele la care o doză mai mare a fost dovedită că reduce mortalitatea-morbiditatea în comparație cu o doză mai mică a aceluiași medicament, dar nu există trialuri randomizate placebo-controlate semnificative, și doza optimă este incertă.
^c Indică un tratament care nu s-a dovedit că reduce mortalitatea totală sau de cauză cardiovasculară la pacienții cu IC sau post-infarct miocardic (sau care sunt non-inferioare unui tratament cu acele doze).

disfuncție sistolică de VS, scade rata spitalizării pentru IC și a mortalității¹⁴⁴⁻¹⁴⁸, la fel ca și statinele¹³⁷⁻¹³⁹.

La pacienții asimptomatici cu scădere cronică a FEVS, indiferent de etiologie, un IECA poate scădea riscul de IC ce necesită spitalizare^{5,144,145}. Același rezultat nu a fost încă demonstrat în cazul betablo-cantelor sau MRA.

La pacienții cu disfuncție sistolică asimptomatică de VS (FEVS <30%) de origine ischemică care au ≥40 zile după un IMA, se recomandă implantarea unui defibrilator cardiac (ICD) pentru prelungirea vieții¹⁴⁹.

7. TRATAMENTUL FARMACOLOGIC AL INSUFICIENȚEI CARDIACE CU FRAȚIE DE EJEȚIE REDUSĂ

7.1 Obiective în managementul insuficienței cardiace

Scopurile tratamentului la pacienții cu IC sunt de a îmbunătăți statusul lor clinic, capacitatea funcțională și

Tratamente farmacologice indicate la toți pacienții cu funcție sistolică redusă simptomatică (clasa funcțională NYHA II-IV)			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Un IECA ^d este recomandat, adăugat unui betablo-cant, la toți pacienții simptomatici cu IC-FES pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și deces	I	A	2,163-165
Un betablo-cant este recomandat, adăugat unui IECA ^d , la toți pacienții cu IC-FES stabilă, simptomatică pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și deces	I	A	167-173
Un AMR este recomandat pentru pacienții cu IC-FES, ce rămân simptomatici în ciuda tratamentului cu un IECA ^d și un betablo-cant, pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și deces	I	A	174,175

IECA=inhibitorul enzimei de conversie angiotensinei, BRA=blocant al receptorilor de angiotensină, FE=fracție de ejeție, AMR=antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi, NYHA=New York Heart Association.
^a Clasa de recomandare.
^b Nivel de evidență.
^c Referințe ce susțin recomandările.
^d Sau BRA dacă IECA nu este tolerat/este contraindicat.

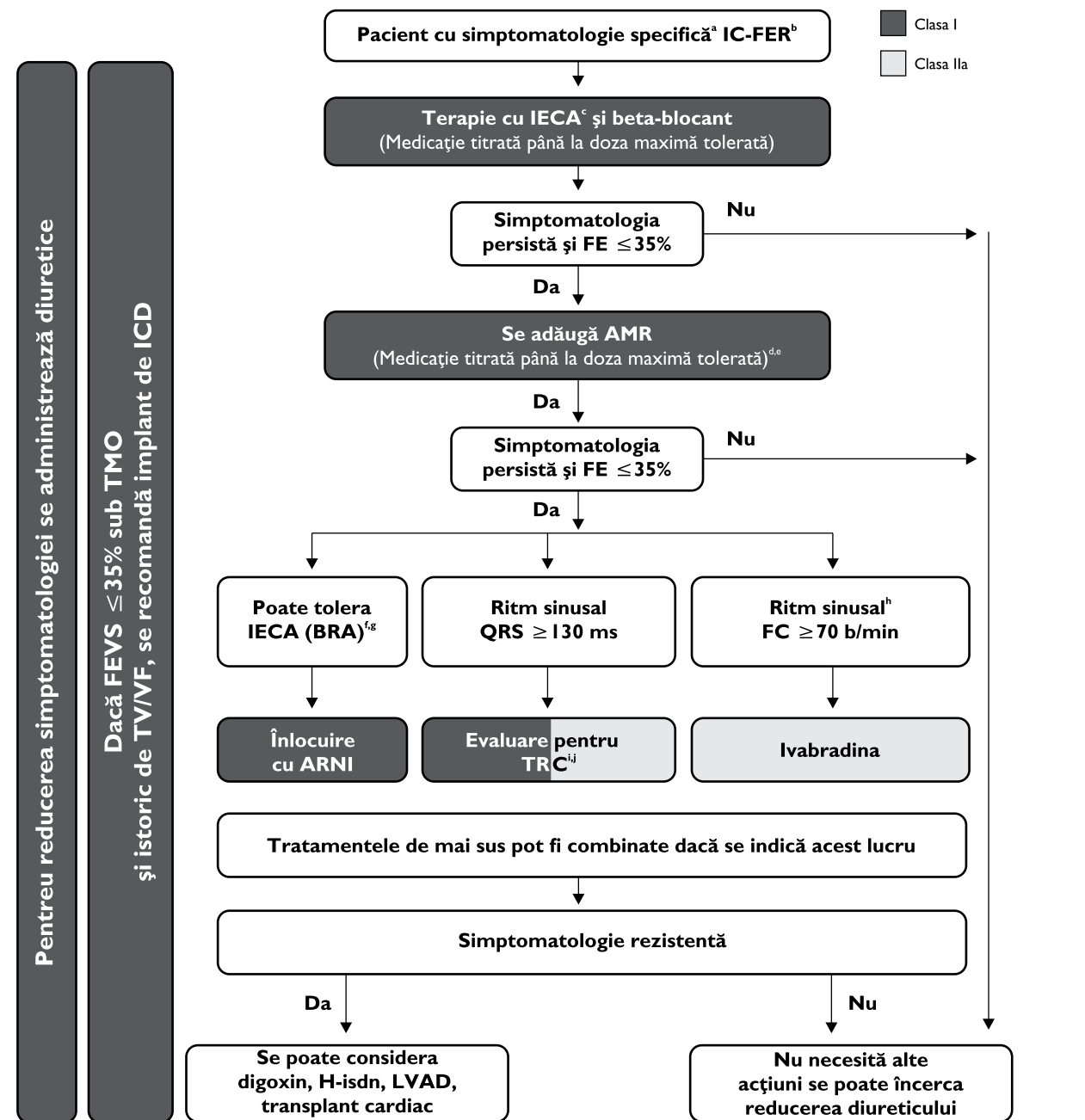


Figura 7.1 Algoritm terapeutic la pacientul simptomatic cu Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă. Verde reprezintă clasa I de recomandare, galben ne prezintă clasa IIa de recomandare. IC-FER=insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă, IECA=inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, BRA=blocanții receptorilor angiotensinei, BNP=peptidul natriuretic atrial, CRT=terapie de resincronizare cardiacă, ISDN=isodinit dinitrat, FC=frecvența cardiacă, LVAD=dispozitiv de asistare ventriculară, NYHA=New York Heart Association, TV=tahicardie ventriculară, FV=fibrilație ventriculară.

^a Simptomatic-clasa NYHA II-IV.

^b IC-FER-FE <40%.

^c Dacă IECA nu poate fi tolerat/contraindicat se indică utilizarea BRA.

^d Dacă AMR nu poate fi tolerat/contraindicat se indică utilizarea BRA.

^e Cu internare pentru IC în ultimele 6 luni sau pentru peptide natriuretice atriale crescute (BNP 150 pg/ml sau NT-proBNP ≥600 pg/ml), sau pentru spitalizarea datorită IC în ultimele 12 luni cu BNP ≥100 pg/ml sau NT-proBNP ≥400 pg/ml.

^f Doza echivalentă de enalapril 10 de 2 ori/zi.

^g Pentru spitalizare datorită IC în ultimul an.

^h TRC este recomandată dacă QRS ≥130 ms cu aspect de BRS (ritm sinus)

ⁱ TRC poate fi luat în considerare dacă QRS ≥130 ms fără aspect de BRS (ritm sinus) sau pentru pacienți în FiA dacă este favorizată o strategie de captură biventriculară. Pentru alte informații, studiați secțiunile 7 și 8 sau paginile Web corespunzătoare.

calitatea vieții, de a preveni spitalizările și de a reduce mortalitatea. Faptul că diverse medicamente pentru IC au demonstrat efecte detrimentale asupra prognosticului pe termen lung, în ciuda efectelor benefice asupra markerilor surogat pe termen mai scurt, a constrâns organizațiile regulatorii și ghidurile de practică clinică să caute date de morbiditate/mortalitate pentru aprobarea/recomandarea intervențiilor terapeutice în IC. Totuși, este astăzi recunoscut faptul că prevenirea spitalizărilor pentru IC și ameliorarea capacității funcționale sunt beneficii importante care trebuie luate în considerare dacă se exclude un exces de mortalitate¹⁵⁹⁻¹⁶¹.

Imaginea 7.1 arată o strategie terapeutică pentru folosirea medicamentelor (și a dispozitivelor) la pacienții cu IC-FER. Recomandările pentru fiecare tratament sunt sumarizate mai jos.

Antagoniștii neurohormonali (IECA, ARM și beta-blocantele) s-au dovedit a îmbunătăți supraviețuirea la pacienții cu IC-FER și sunt recomandați în tratamentul fiecărui pacient cu IC-FER, cu condiția să nu fie contraindicați sau netolerați. Un nou compus (LCZ696) care combină părți dintr-un BRA (valsartan) și un inhibitor de neprilizină (NEP)- sacubitril, s-a dovedit a fi superior unui IECA (enalapril) în reducerea riscului de deces și de spitalizare pentru IC, într-un singur trial cu criterii de includere/excludere stricte¹⁶². Sacubitril/valsartan este, prin urmare, recomandat pentru a înlocui IECA în ambulator, la pacienții cu IC-FER care rămân simptomatici în ciuda tratamentului optim și care întrunesc criteriile trialului. BRA nu s-au dovedit a reduce considerabil mortalitatea la pacienții cu IC-FER și folosirea lor ar trebui restricționată la pacienții care nu tolerează un IECA sau la cei care iau IECA dar care nu pot tolera un ARM. Ivabradina scade frecvența cardiacă crescută, des întâlnită în IC-FER și, de asemenea, s-a dovedit că îmbunătățește prognosticul.

Medicamentele menționate anterior trebuie folosite în asociere cu diuretice la pacienții simptomatici și/sau cu semne de congestie. Folosirea diureticelor trebuie adaptată statusului clinic al pacientului.

Dovezile-cheie care susțin recomandările din această secțiune sunt oferite în Tabelul Web 7.1. Dozele recomandate ale acestor medicamente modificatoare de boală sunt date în tabelul 7.2. Recomandările oferite în Secțiunile 7.5 și 7.6 sumarizează medicamentele care trebuie evitate sau folosite cu precauție la pacienții cu IC-FER.

Tabel 7.3 Doze de diuretice utilizate de obicei pentru tratamentul IC

Diuretice	Doză inițială (mg)	Doză zilnică uzuală (mg)		
Diuretice de ansă^a				
Furosemid	20-40	40-240		
Bumetanid	0,5-1,0	1-5		
Torasemid	5-10	10-20		
Tiazidice^b				
Bendroflumetiazid	2,5	2,5-10		
Hidroclorotiazid	25	12,5-100		
Metolazonă	2,5	2,5-10		
Indapamidă ^c	2,5	2,5-5		
Economisitoare de K^d				
	+IECA/ BRA	-IECA/ BRA	+IECA/ BRA	-IECA/ BRA
Spironolactonă/ Eplerenonă	12,5-25	50	50	100-200
Amilorid	2,5	5	5-10	10-20
Triamteren	25	50	100	200

IECA=inhibitori de enzimă de conversie; BRA=blocanți de receptori de angiotensină.
^a Oral sau intravenos; Dozele pot necesita ajustare în funcție de volemie/greutate; dozele excesive pot provoca insuficiență renală și ototoxicitate.
^b Nu este recomandată utilizarea tiazidicelor în caz de rată de filtrare glomerulară <30 mL/min, cu excepția situației în care se asociază cu diuretice de ansă.
^c Indapamidă este o sulfonamidă non-tiazidică.
^d Antialdosteronicele, de exemplu spironolactona/eplerenona sunt întotdeauna preferate. Amiloridul și triamterenul nu ar trebui administrate în combinație cu antialdosteronice.

7.2 Tratamente recomandate la toți pacienții simptomatici cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă

7.2.1 Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei

S-a demonstrat că IECA scad mortalitatea și morbiditatea la pacienții cu IC-FER^{2,5,163-165} și sunt recomandați, în lipsa contraindicațiilor și a intoleranței, la toți pacienții simptomatici. Dozele de IECA ar trebui crescute până la doza maximă tolerată pentru a obține o inhibiție adecvată a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA). Există dovezi conform cărora în practica clinică, majoritatea pacienților primesc doze suboptimale de IECA¹⁶⁶. IECA sunt de asemenea recomandați la pacienții cu disfuncție sistolică asimptomatică de VS, pentru a scădea riscul dezvoltării IC, spitalizările pentru IC și decesul (vezi Secțiunea 6).

Îndrumarea practică legată de folosirea IECA este dată în Tabelul Web 7.4

7.2.2 Betablocantele

Betablocantele scad mortalitatea și morbiditatea la pacienții simptomatici cu IC-FER, în ciuda tratamentului cu un IECA și, în cele mai multe cazuri, un diuretic^{167,168,170,172,173}, dar nu au fost testate la pacienții cu congestie sau decompensați. Există un consens legat de posibilitatea folosirii complementare a betablocan-

Alte tratamente recomandate la anumite categorii de pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă simptomatică (clasa funcțională NYHA II-IV)			
Recomadări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Diuretice			
Diureticele sunt recomandate pentru ameliorarea simptomatologiei și reducerea congestiei	I	B	178,179
Diureticele trebuie luate în considerare pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC la pacienții cu semne și simptome de congestie	IIa	B	178,179
Asocierea dintre BRA și inhibitorul de neprilizină			
Sacubitril/valsartan este recomandat ca și înlocuitor pentru IECA pentru reducerea riscului de spitalizare și deces la pacienții cu IC-FER ce rămân simptomatici sub tratament optimal cu IECA, beta-blocant și un ARM ^d	I	B	162
Inhibitorul canalelor If			
Ivabradina ar trebui luată în considerare pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și a riscului de deces cardiovascular la pacienții simptomatici cu FE ≤35% în ritm sinusal cu FC ≥70 bpm, în ciuda tratamentului cu doza recomandată de beta-blocant (sau doză maximă tolerată), IECA (sau BRA), ARM (sau BRA)	IIa	B	180
Ivabradina ar trebui luată în considerare pentru reducerea riscului de spitalizare IC și a riscului de deces cardiovascular la pacienții simptomatici cu FE ≤35% în ritm sinusal cu FC ≥70 bpm care nu pot tolera beta-blocant sau au contraindicație la betablocante. Pacienții ar trebuie să fie sub tratament cu IECA (sau BRA) și ARM (sau BRA)	IIa	C	181
BRA			
BRA sunt recomandați pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și a decesului cardiovascular la pacienții simptomatici ce nu pot tolera IECA (pacienții ar trebui să fie sub tratament cu betablocant și ARM)	I	B	182
BRA ar trebui luați în considerare pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și a decesului cardiovascular la pacienții simptomatici în ciuda tratamentului cu un betablocant care nu pot tolera un ARM	IIb	C	-
H-ISDN			
Ar trebui luate în considerare la pacienții de rasă neagră cu FE ≤35% sau cu FE <45% cu VS dilatat în clasa NYHA III-IV în ciuda tratamentului cu IECA, beta-blocant, ARM pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și deces	IIa	B	183
Poate fi considerată la pacienți simptomatici cu IC-REF ce nu pot tolera nici IECA nici BRA (sau sunt contraindicate) pentru a reduce riscul de deces	IIb	B	184
Alte tratamente cu beneficii mai puțin certe			
Digoxin			
Poate fi considerat la pacienți simptomatici în ritm sinusal în ciuda tratamentului cu IECA (sau BRA), beta-blocant și ARM, pentru reducerea riscului de spitalizare (de orice cauză și pentru IC)	IIb	B	185
n-3 PUFA			
Un preparat n-3 PUFA poate fi considerat la pacienți cu IC simptomatică pentru reducerea riscului de deces și spitalizare de cauză cardiovasculară	IIb	B	186

IECA=inhibitorul enzimei de conversie, BRA=blocant al receptorilor angiotensinei, BNP=peptid atrial natriuretic, bpm=batăi pe minut, IC=insuficiență cardiacă, IC-FER=insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă, FE=fracție de ejecție, ARM=antagonist al receptorilor mineralocorticoizi, NYHA=New York Heart Association, PUFA=acizi grași polinesaturați, TMO=terapie medicamentoasă optimă (pentru IC-FER cuprinde un IECA sau sacubitril/valsartan, un betablocant și un ARM).

^a clasa de recomandare.
^b nivel de evidență.
^c referințe.
^d Pacientul trebuie să aibe peptidul natriuretic crescut (BNP ≥150 pg/ml sau NT-proBNP ≥600 pg/ml, sau dacă a fost spitalizat pentru IC în ultimele 12 luni (BNP ≥100 pg/ml sau NT-proBNP ≥400 pg/ml) și să tolereze enalapril 10 mg b.i.d.

telor și a IECA și a inițierii lor concomitente imediat după stabilirea diagnosticului de IC-FER. Nu există dovezi care să favorizeze inițierea tratamentului cu un betablocant înaintea celui cu IECA¹⁷⁶. Betablocantele ar trebui introduse la pacienții stabili clinic, în doza minimă, cu titrare progresivă până la doza maximă tolerată. La pacienții internați pentru IC acută (ICA), betablocantele trebuie inițiate cu precauție în spital, odată ce pacientul este stabil.

O metaanaliză a datelor fiecărui pacient, din cadrul tuturor marilor trialuri cu IC-FER, nu a demonstrat vreun beneficiu asupra spitalizărilor și a mortalității în subgrupul pacienților cu IC-FER care sunt cu FiA¹⁷⁷. Cu toate acestea, din moment ce este vorba despre o ana-

liză retrospectivă de subgrup și întrucât betablocantele nu au crescut riscul, comisia de ghiduri a decis să nu emită o recomandare separată în funcție de ritmul cardiac. Betablocantele ar trebui luate în considerare pentru controlul frecvenței cardiace la pacienții cu IC-FER și FiA, mai ales la cei cu frecvență cardiacă crescută (vezi Secțiunea 10.1 pentru detalii).

Betablocantele sunt recomandate la pacienții cu istoric de infarct miocardic și disfuncție sistolică asimptomatică de VS, pentru a scădea riscul de deces (vezi Secțiunea 6).

Îndrumarea practică legată de folosirea betablocan- telor este oferită în Tabelul Web 7.5.

7.2.3 Antagoniștii receptorilor de mineralocorticoid/aldosteron

ARM (spironolactona și eplerenona) blochează receptorii care leagă aldosteronul și, cu diferite grade de afinitate, alți receptori de hormoni steroidieni (ex., corticosteroizi, androgeni). Spironolactona sau eplerenona sunt recomandate la toți pacienții simptomatici (în ciuda tratamentului cu un IECA și un betablocant) cu IC-FER și FEVS ≤35%, pentru a reduce mortalitatea și spitalizările pentru IC^{174,175}.

Folosirea ARM la pacienții cu funcție renală alterată și la cei cu potasiu seric >5 mmol/l trebuie efectuată cu precauție. Controale periodice ale nivelului potasiului seric și ale funcției renale trebuie întreprinse în funcție de statusul clinic.

Îndrumarea practică legată de folosirea ARM se regăsește în Tabelul Web 7.6.

7.3 Alte tratamente recomandate în cazuri selectate de pacienți simptomatici cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție scăzută

7.3.1 Diuretice

Diureticele sunt recomandate pentru a ameliora semnele și simptomele de congestie la pacienții cu IC-FER, dar efectul lor asupra mortalității și morbidității nu a fost studiat în trialuri clinice randomizate. O metaanaliză Cochrane a arătat că, la pacienții cu IC cronică, diureticele de ansă și cele tiazidice par să reducă riscul de deces și de IC decompensată comparativ cu placebo și în comparație cu un martor activ, diureticele par să îmbunătățească capacitatea de efort^{178,179}.

Diureticele de ansă realizează o diureză mai intensă și de durată mai scurtă decât tiazidicele, deși ele acționează sinergic și pot fi folosite în combinație pentru a trata edemul rezistent. Totuși, efectele adverse sunt mai frecvente și aceste combinații trebuie folosite cu grijă. Ținta terapiei diuretice este să realizeze și să mențină euvoemia folosind doza minimă. Doza diureticului trebuie ajustată în funcție de nevoile individului de-a lungul timpului. În cazuri selectate de pacienți asimptomatici euvolemici/hipovolemici, folosirea unui diuretic poate fi întrerupt (temporar). Pacienții pot fi instruiți să-și ajusteze singuri doza bazându-se pe monitorizarea semnelor/simptomelor de congestie și pe determinarea zilnică a greutateii corporale.

Dozele de diuretice folosite uzual pentru a trata IC sunt expuse în Tabelul 7.3. Îndrumarea practică legată de modul de folosire a diureticelor este reprezentată în Tabelul Web 7.7.

7.3.2 Inhibitor al receptorului de angiotensină și neprilizină

O nouă clasă de agenți terapeutici care acționează asupra SRAA și a sistemului endopeptidazic neutru a fost dezvoltată (inhibitor de receptori ai angiotensinei și neprilizină). Prima clasă este LCZ696, care e o moleculă ce combină proprietățile valsartanului și ale sacubitrilului (inhibitor neprilizinic) într-o singură substanță. Prin inhibarea neprilizinei, se încetinește degradarea peptidelor natriuretice, a bradikininei și a altor peptide. Nivele crescute de peptid natriuretic tip A (ANP) circulant și de BNP își exercită efectul fiziologic prin legare de receptorii pentru PN și printr-o generație crescută de GMPc, astfel intensificând diureza, natriureza, relaxarea miocardică și anti-remodelarea. ANP și BNP inhibă, de asemenea, secreția de renină și aldosteron. Blocajul selectiv al receptorilor ATI reduce vasoconstricția, retenția de sodiu și apă și hipertrofia miocardică^{187,188}.

Un trial recent care a investigat efectele pe termen lung ale sacubitril/valsartan comparate cu ale unui IECA (enalapril) asupra morbidității și mortalității la pacienții ambulatori cu IC-FER simptomatică, cu FEVS ≤40% (valoarea-prag care s-a modificat la ≤35% în timpul studiului), nivele plasmatice crescute ale PN (BNP ≥150 pg/ml sau NT-proBNP ≥600 pg/ml sau, dacă fuseseră spitalizați pentru IC în ultimele 12 luni, BNP ≥100 pg/ml sau NT-proBNP ≥400 pg/ml), și o RFG estimată (RFG) ≥30 ml/min/1,73 mp de suprafață corporală, care au putut tolera perioade de tratamente separate cu enalapril (10 mg b.i.d.) și sacubitril/valsartan (97/103 mg b.i.d.) în timpul perioadei de run-in¹⁶². În această populație, sacubitril/valsartan (97/103 mg b.i.d.) a fost superior IECA (enalapril 10 mg b.i.d.) în reducerea spitalizărilor pentru IC decompensată, mortalitate cardiovasculară și mortalitate totală¹⁶². Sacubitril/valsartan este, prin urmare, recomandat pacienților cu IC-FES care se încadrează în acest profil.

În ciuda superiorității sacubitril/valsartan versus enalapril în studiul PARADIGM-HF, persistă anumite griji privind siguranța la inițierea terapiei cu acest medicament, în practica clinică. Hipotensiunea simptomatică a fost mai frecventă în grupul sacubitril/valsartan (la cei ≥75 ani, a afectat 18% în grupul sacubitril/valsartan versus 12% în grupul enalapril), deși nu s-a înregistrat nici o creștere în rata de oprire a tratamentului¹⁶². Riscul de angioedem a fost redus prin înrolarea doar a pacienților care au tolerat enalapril 10 mg b.i.d. și sacubitril/valsartan pe perioada unui run-in de 5-9 săptămâni (a rezultat o rată de angioedem de 0,4% în grupul sacubitril/valsartan versus 0,2% în grupul enalapril).

De asemenea, numărul de pacienți afro-americani, care au un risc crescut de angioedem, a fost relativ scăzut în acest studiu. Pentru a minimaliza riscul de angioedem cauzat prin suprapunerea IECA și inhibitorului de neprilizină, IECA trebuie întrerupt cu cel puțin 36 h înaintea inițierii sacubitril/valsartan. Tratamentul combinat IECA (sau BRA) și sacubitril/valsartan este contraindicat. Există preocupări adiționale legate de efectele sale asupra degradării peptidului beta-amiloid în creier, care, teoretic, poate accelera depunerea de amiloid¹⁸⁹⁻¹⁹¹. Cu toate acestea, un studiu recent desfășurat pe durata a 14 zile pe pacienți sănătoși a arătat o creștere a proteinei beta-amiloid în forma solubilă mai degrabă decât în formă agregantă, aspect care, odată confirmat pe perioade mai lungi la pacienți cu IC-FER poate indica o siguranță la nivel cerebral a sacubitril/valsartan¹⁹². Siguranța pe termen lung trebuie evaluată.

7.3.3 Inhibitorul canalului If

Ivabradina încetinește frecvența cardiacă prin inhibarea canalului If de la nivelul nodului sinusal și, prin urmare, trebuie folosită doar la pacienții în ritm sinusal. Ivabradina a scăzut endpoint-ul combinat de mortalitate și spitalizare pentru IC la pacienții simptomatici cu IC-FER și FEVS ≤35%, în ritm sinusal și cu o frecvență cardiacă ≥70 bătăi pe minut (bpm) care fuseseră spitalizați pentru IC în ultimele 12 luni, primind tratament cu o doză de betablocant bazată pe evidențe (sau doză maximă tolerată), un IECA (sau ARB) și un ARA¹⁸⁰. Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) a aprobat ivabradina pentru utilizare în Europa la pacienții cu IC-FER cu FEVS ≤35% și în ritm sinusal cu o frecvență de repaus ≥75 bpm, întrucât în acest grup ivabradina a adus un beneficiu în supraviețuire¹⁹³ bazat pe o analiză retrospectivă a subgrupului cerută de EMA.

Îndrumarea practică legată de folosirea ivabradinei este dată în Tabelul Web 7.8.

7.3.4 Blocanții receptorilor de tip I ai angiotensinei II

BRA sunt recomandați doar ca alternativă la pacienții care nu tolerează IECA¹⁸². Candesartanul s-a dovedit a reduce mortalitatea cardiovasculară¹⁸². Valsartanul a dovedit un efect asupra spitalizărilor (dar nu asupra spitalizărilor de toate cauzele) la pacienții cu IC-FER care primeau IECA¹⁹⁴.

Combinatia IECA/BRA pentru IC-FER a fost evaluată de către EMA, care a sugerat că beneficiile depășesc riscurile doar într-un grup selectat de pacienți cu IC-FER la care alte tratamente nu sunt eficiente. Prin urmare, BRA sunt indicați în tratamentul IC-FER doar la pacienții care nu pot tolera IECA din cauza efectelor

adverse considerabile. Asocierea IECA/BRA ar trebui restricționată la pacienți simptomatici cu IC-FER care primesc un betablocant dar care nu sunt capabili să tolereze un ARM și trebuie folosită sub supraveghere strictă.

7.3.5 Asocierea hidralazinei și a isosorbiddinitratului

Nu există o dovadă clară care să sugereze folosirea unei doze fixe din această terapie combinată la toți pacienții cu IC-FER. Dovezile asupra utilității clinice a acestei combinații sunt puține și provin dintr-un trial clinic randomizat relativ mic, efectuat pe pacienți negri auto-identificați (definiți ca fiind de sorginte africană) în care a scăzut mortalitatea și spitalizările pentru IC la pacienții cu IC-FER și clasa NYHA III-IV¹⁸³. Rezultatele studiului sunt greu de extrapolat asupra pacienților de alte origini etnice sau rasiale.

În plus, asocierea hidralazinei cu isosorbiddinitrat poate fi luată în considerare la pacienții simptomatici cu IC-FER care nu pot tolera nici IECA, nici BRA (sau au contraindicație) pentru a reduce mortalitatea. Totuși, această recomandare se bazează pe rezultatele Studiului Cooperant al Administrației Veteranilor care a recrutat pacienți simptomatici cu IC-FER care au primit doar digoxin și diuretice¹⁸⁴.

Tratamente (sau asocieri terapeutice) care pot dăuna pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă simptomatică (clasa NYHA II-IV)

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Tiazolidindionele (glitazonele) nu ar trebui să fie utilizate, deoarece pot determina agravarea IC și creșterea riscului de spitalizare pentru IC	III	A	209,210
AINS și inhibitorii de COX-2 ar trebui evitați pentru că pot determina retenție de sodiu și apă, agravând funcția renală și IC.	III	B	211-213
Diltiazemul și verapamilul nu sunt recomandate la pacienții cu IC-FER deoarece cresc riscul de agravare a IC și spitalizare pentru IC	III	C	214
Adăugarea BRA (sau a inhibitorilor de renină) la combinația IECA cu un ARM nu este recomandată datorită riscului de disfuncție renală și hiperkaliemie	III	C	

AINS=antiinflamatoare nesteroidiene, BRA=blocanți ai receptorilor angiotensinei, ARM=antagoniști mineralocorticoizi, IC=insuficiență cardiacă, IC-FER=insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată, COX-2=ciclooxigenaza 2.

^a clasa de recomandare.

^b nivel de evidență.

^c referințe.

7.4 Alte tratamente cu beneficii mai puțin certe la pacienți simptomatici cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă

Acestă secțiune descrie tratamentele care s-au dovedit a aduce beneficii în ceea ce privește ameliorarea simptomelor, reducerea spitalizărilor pentru IC sau ambele, și sunt tratamente adiționale utile la pacienții cu IC-FER.

7.4.1 Digoxinul și alte glicozide digitalice

Digoxinul poate fi luat în considerare la pacienții în ritm sinusal cu IC-FER simptomatică pentru a reduce riscul de spitalizare (atât de toate cauzele, cât și spitalizările pentru IC)¹⁸⁵ deși efectul adăugării sale la betablocante nu a fost testat. Efectele digoxinului la pacienții cu IC-FER și FiA nu au fost studiate în trialuri clinice randomizate și studii recente au sugerat o probabilitate crescută de evenimente (mortalitate și spitalizare pentru IC) la pacienții cu FiA care primeau digoxin^{195,196}. Totuși, acest aspect rămâne controversat, dat fiind că o metaanaliză recentă a concluzionat, pe baza unui trial clinic non-randomizat, că digoxinul nu are efect nefast asupra mortalității la pacienții cu FiA și IC, majoritatea având IC-FER¹⁹⁷.

La pacienții cu IC simptomatică și FiA, digoxinul poate fi util pentru a scădea frecvența ventriculară rapidă, dar este recomandat doar la pacienții cu IC-FER și FiA cu alură ventriculară rapidă, când alte opțiuni terapeutice nu pot fi întreprinse^{196,198-201}. De notat că alura ventriculară optimă la pacienții cu IC și FiA nu a fost cert stabilită, dar majoritatea dovezilor sugerează

Recomandări de utilizare a defibrilatoarelor cardiace implantabile la pacienții cu insuficiență cardiacă

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Prevenția secundară Un ICD este recomandat la pacienții cu aritmie ventriculară ce a produs instabilitate hemodinamică, cu speranță de viață >1 an, cu status funcțional bun, pentru a reduce riscul de moarte subită și de orice cauză	I	A	223-226
Prevenția primară Un ICD este recomandat pentru a reduce riscul de moarte subită și de orice cauză la pacienții cu IC simptomatică (clasa NYHA II sau III) și FEVS <35% în ciuda a >3 luni de TMO, cu speranță de viață >1 an, cu status funcțional bun, care au	I	A	149,156,227
• BCI (cu excepția unui infarct miocardic acut în ultimele 40 de zile – vezi mai jos)	I	B	156,157,227
• CMD			
ICD nu este recomandat la pacienții ce au suferit un infarct miocardic în primele 40 de zile post infarct deoarece în acest interval nu ameliorează prognosticul	III	A	158,228
ICD nu este recomandat la pacienții cu clasa NYHA IV cu simptome severe refractare la tratamentul farmacologic doar dacă sunt candidați pentru TRC, dispozitiv de asistare ventriculară sau transplant cardiac	III	C	229-233
Pacienții trebuie reevaluați de un cardiolog cu experiență înainte de înlocuirea bateriei deoarece obiectivele terapeutice, nevoile și statusul clinic al pacientului posibil să se fi modificat	IIa	B	234-238
ICD portabil poate fi luat în considerare la pacienții cu IC care au risc de moarte subită pentru o perioadă limitată de timp sau ca și punte până la transplantul cardiac	IIb	C	239-241

BCI=boala cardiacă ischemică, TRC=terapie de resincronizare cardiacă, CMD=cardiomiopatie dilatativă, IC=insuficiență cardiacă, ICD=defibrilator implantabil, FEVS=fracție de ejecție ventriculară, NYHA=New York Heart Association, TMO=terapie medicamentoasă optimă.

^a clasa de recomandare.

^b nivel de evidență.

^c referințe ce susțin recomandările.

că un control strict al frecvenței ventriculare poate fi contraproductiv. O alură ventriculară în repaus de 70-90 bpm este recomandată, bazat pe opinia curentă, deși un studiu a sugerat că o frecvență ventriculară de până la 110 bpm se poate considera acceptabilă²⁰². Acest aspect ar trebui testat și îmbunătățit prin cercetări ulterioare.

Digitala trebuie întotdeauna prescrisă sub supravegherea specialistului. Date fiind distribuția și clearance-ul, se procedează cu precauție la femei, vârstnici și la pacienții cu funcție renală redusă. La cei din urmă se preferă digitoxina.

7.4.2 Acizii grași n-3 polinesaturați

Acizii grași n-3 polinesaturați (n-3 PUFA) au demonstrat un mic efect terapeutic într-un trial clinic randomizat mare¹⁸⁶. Preparatele cu n-3 PUFA diferă prin compoziție și doză. Doar preparatele cu acid eicosapentaenoic (EPA) și acid docosahexaenoic (DHA) precum etil esterii de cel puțin 85% (850 mg/g) au demonstrat un efect pe endpoint-ul cumulativ de deces cardiovascular și spitalizare. Nu s-a demonstrat niciun efect al preparatelor n-3 PUFA conținând <850 mg/g, nici la pacienții cu IC-FER, nici la cei post-infarct miocardic²⁰³. Preparatele n-3 PUFA conținând 850-882 mg de EPA și DHA precum esterii de etil, într-o proporție 1:1,2 pot fi considerați terapie adițională la pacienții cu IC-FER simptomatică care primesc deja terapie recomandată optimă cu un IECA (sau BRA), un betablocant și un ARA.

7.5 Tratamente nerecomandate (beneficiu nedemonstrat) la pacienți simptomatici cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă

7.5.1 Inhibitorii 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductază (statinele)

Deși statinele reduc mortalitatea și morbiditatea la pacienții cu boală aterosclerotică, statinele nu sunt eficiente pentru ameliorarea prognosticului pacienților cu IC-FER. Majoritatea studiilor cu statine au exclus pacienții cu IC (pentru că nu era sigur ca vor beneficia)²⁰⁴. Cele două mari trialuri care au studiat efectul tratamentului cu statine la pacienții cu IC cronică nu au demonstrat vreun beneficiu²⁰⁵. Prin urmare, dovezile nu susțin inițierea tratamentului cu statine la majoritatea pacienților cu IC cronică. Totuși, la pacienții care primesc deja statină pentru o boală coronariană subiacentă și/sau hiperlipidemie, trebuie luată în considerare continuarea tratamentului.

7.5.2 Anticoagulatele orale și terapia antiplachetară

În afara pacienților cu FiA (atât IC-FER, cât și IC-FEP), nu există dovezi că un anticoagulant oral scade mortalitatea/morbiditatea comparativ cu placebo sau aspirină^{206,207}. Studiile care testează anticoagulatele orale non-antagoniști de vitamina K (NOAC) la pacienții cu IC-FER sunt momentan în desfășurare. Pacienții cu IC-FER care primesc anticoagulate orale din cauza unei FiA concomitente sau a riscului de tromboembolism venos trebuie să continue anticoagularea. Informații detaliate se regăsesc în Secțiunea 10.1.

În mod similar, nu există dovezi asupra beneficiilor medicamentelor antiplachetare (inclusiv acidul acetilsalicilic) la pacienții cu IC fără boală coronariană concomitentă, în timp ce există un risc substanțial de sângerare gastrointestinală, în special la vârstnici.

7.5.3 Inhibitorii reninei

Aliskirenul (inhibitor direct de renină) nu a reușit să îmbunătățească prognosticul pacienților spitalizați pentru IC la 6 luni sau la 12 luni într-un studiu²⁰⁸ și nu e actualmente recomandat ca o alternativă la IECA sau BRA.

7.6 Tratamente nerecomandate (nocive) la pacienții simptomatici cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă

7.6.1 Blocantele canalelor de calciu

Blocantele canalelor de calciu non-dihidropiridinice (BCC) nu sunt indicate în tratamentul pacienților cu

IC-FES. Diltiazemul și verapamilul s-au demonstrat a nu fi sigure la pacienții cu IC-FES²¹⁴.

Există o varietate de BCC dihidropiridinice; unele sunt cunoscute a crește tonusul simpatic și pot avea un profil de siguranță negativ la pacienții cu IC-FER. Există dovezi privind siguranța doar pentru amlodipină²¹⁵ și felodipină²¹⁶ la pacienții cu IC-FER și pot fi folosiți doar dacă există indicații ferme la pacienții cu IC-FER.

8. TRATAMENTUL NONCHIRURGICAL FOLOSIND DISPOZITIVE AL INSUFICIENȚEI CARDIACE CU FRAȚIE DE EJECȚIE REDUSĂ

Această secțiune oferă informații despre folosirea ICD-urilor și a TRC. În mod curent, dovezile sunt considerate insuficiente pentru a susține recomandări de ghid specifice pentru alte tehnologii terapeutice, precum terapia de activare baroreflexă²¹⁷, stimularea vagală²¹⁸, pacing diafragmatic^{219,220} și modularea contractilității cardiace^{221,222}, impunându-se cercetări ulterioare. Dispozitivele implantabile pentru monitorizarea aritmiilor sau a hemodinamicii sunt discutate în alte secțiuni ale ghidului.

8.1 Defibrilatorul cardiac implantabil

O proporție semnificativă de decese printre pacienții cu IC, în special cei cu simptome mai ușoare, au loc subit și neașteptat. Multe dintre acestea sunt cauzate de perturbări electrice, inclusiv aritmii ventriculare, bradicardie și asistolă, deși unele sunt puse pe seama evenimentelor vasculare coronariene, cerebrale sau aortice. Tratamentele care ameliorează sau întârzie progresia bolii cardiovasculare vor reduce rata anuală de moarte subită, dar pot avea un efect minim asupra riscului pe viață și nu vor trata evenimentele aritmice care pot surveni. ICD-urile sunt eficiente în prevenirea bradicardiei și în corectarea aritmiilor ventriculare potențial letale. Unele medicamente antiaritmice pot scădea incidența tahiaritmiilor și a morții subite, dar ele nu scad mortalitatea totală, putând chiar să o crească.

8.1.1 Prevenția secundară a morții subite cardiace

În comparație cu tratamentul cu amidaronă, ICD-urile reduc mortalitatea la supraviețuitorii unui stop cardiac și la pacienții care au istoric de aritmii ventriculare simptomatice susținute. Un ICD este recomandat la acești pacienți când se urmărește îmbunătățirea supraviețuirii; decizia de a implanta un ICD trebuie să țină cont de părerea pacientului și de calitatea vieții

acestui, de FEVS (beneficiul de supraviețuire e incert cand FEVS >35%) și de absența altor boli potențial cauzatoare de deces în următorul an²²³⁻²²⁵.

8.1.2 Prevenția primară a morții subite cardiace

Deși amiodarona pare să fi redus mortalitatea în trialuri de IC mai vechi^{242,243}, studiile contemporane conduse de la introducerea în masă a betablocantelor sugerează că ea nu reduce mortalitatea la pacienții cu IC-FER^{227,244,245}. Dronedarona^{246,247} și agenții antiaritmici de clasă I^{246,248} nu ar trebui folosiți pentru prevenirea aritmiilor în această populație.

Unele terapii recomandate de ghiduri, inclusiv betablocantele, ARM, sacubitril/valsartan și pacemakerile cu TRC (TRC-P), reduc riscul de moarte subită (vezi Secțiunea 7).

Un ICD scade rata morții subite aritmice la pacienții cu IC-FER^{249,250}. La pacienții cu IC moderată sau severă, o scădere a morții subite poate fi contrabalansată parțial sau complet printr-o creștere a deceselor prin agravarea IC²²⁷. La pacienții cu IC ușoară (NYHA II), un ICD va preveni aproximativ două decese pe an pentru fiecare 100 dispozitive implantate²²⁷. În medie, pacienții cu boală cardiacă ischemică au un risc crescut de moarte subită comparativ cu pacienții cu CMD și, prin

urmare, deși beneficiile relative sunt similare, beneficiul absolut este mai mare la pacienții cu boală cardiacă ischemică²⁴⁹. Pacienții cu durată prelungită a QRS pot beneficia de asemenea mai mult de pe urma unui ICD, dar aceștia trebuie adesea să primească un dispozitiv de TRC^{227,251}.

Două trialuri clinice randomizate nu au demonstrat nici un beneficiu la pacienții care au avut implant de ICD în primele 40 zile de la un infarct miocardic^{158,228}. Deși decesele subite de cauză aritmică au fost reduse, acest aspect a fost contrabalansat de o creștere a deceselor subite de cauză non-aritmică. Prin urmare, un ICD este contraindicat în această perioadă. Un defibrilator portabil poate fi considerat dacă pacientul este considerat a fi cu risc crescut de fibrilație ventriculară, deși lipsesc dovezi din trialuri clinice randomizate²³⁹⁻²⁴¹.

Implantarea unui ICD se recomandă doar după ce un regim (minim 3 luni) de terapie medicală optimă (OMT) nu a reușit să crească FEVS >30%. Totuși, una dintre lucrările importante pe care se bazează aceste recomandări a inclus pacienți cu FEVS >30%. Mai puțin de 400 pacienți cu o FEVS între 30-35% au fost incluși în studiile principale și, deși nu s-a dovedit nici o asociere statistică între efectul tratamentului și FEVS, dovedirea beneficiului a fost mai puțin solidă la acest grup de pacienți.

Recomandări pentru utilizarea TRC la pacienții cu IC			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
TRC este recomandată la pacienții simptomatici cu IC în ritm sinusal cu durata QRS ≥150 ms și aspect BRS cu FEVS ≤35% sub TMO pentru ameliorarea simptomatologiei și reducerea morbidității și mortalității	I	A	261-272
TRC trebuie luată în considerare la pacienții simptomatici cu IC în ritm sinusal cu durata QRS ≥150 ms cu morfologie non-BRS cu FEVS ≤35% sub TMO pentru ameliorarea simptomatologiei și reducerea morbidității și mortalității	IIa	B	261-272
TRC este recomandată la pacienții simptomatici cu IC în ritm sinusal cu durata QRS între 130-149 ms și aspect BRS cu FEVS ≤35% sub TMO pentru ameliorarea simptomatologiei și reducerea morbidității și mortalității	I	B	266,273
TRC trebuie luată în considerare la pacienții simptomatici cu IC în ritm sinusal cu durata QRS între 130-149 msec și morfologie non-BRS cu FEVS ≤35% sub TMO pentru ameliorarea simptomatologiei și reducerea morbidității și mortalității	IIb	B	266,273
TRC în defavoarea pacingului VD este recomandat la pacienții cu IC-FER indiferent de clasa NYHA ce au indicație de pacing ventricular și bloc AV de grad înalt pentru a reduce morbiditatea. Sunt incluși și pacienții cu FiA (vezi secțiunea 10.1)	I	A	274-277
TRC trebuie luată în considerare la pacienții cu FEVS ≤35% clasa NYHA III-IV ^d în ciuda TMO pentru a ameliora simptomatologia și a reduce morbi-mortalitatea, dacă sunt în FiA cu QRS ≥130 ms dacă este posibilă asigurarea capturii biventriculare sau restabilirea ulterioară a ritmului sinusal	IIa	B	275,278-281
Pacienții cu IC-FER ce au primit un pacemaker convențional sau un ICD și prezintă o agravare a simptomatologiei cardiace sub TMO și care au o proporție crescută de pacing VD pot fi trecuți pe TRC. Aceasta nu se aplică la pacienții cu IC stabilă sub tratament.	IIb	B	282
TRC este contraindicată la pacienții cu durata QRS <130 ms	III	A	266,283-285

FiA=fibrilație atrială, AV=atrioventricular, TRC=terapie de resincronizare cardiacă, IC=insuficiență cardiacă, IC-FER=insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă, BRS=bloc major de ramură stângă, FEVS=fracție de ejecție ventricular stângă, NYHA=New York Heart Association, TMO=terapie medicală optimă, VD=ventricul drept.

^a clasa de recomandare.
^b nivel de evidență.
^c referințe ce susțin recomandările.
^d Folosiți judecata clinică pentru pacienții cu IC terminală ce pot fi îngrijiți conservator mai degrabă decât cu tratamente ce ameliorează simptomele sau prognosticul.

Programarea conservatoare cu pauze lungi²⁵² între detecție și descărcare a ICD-ului reduce dramatic atât riscul descărcării inadecvate (datorată artefactelor sau FiA), cât și adecvate dar inutile (datorată tahicardiei ventriculare (TV) autolimitate) de șocuri²⁵²⁻²⁵⁴.

Pacienții cu o durată a QRS ≥ 130 ms ar trebui luați în considerare pentru un defibrilator cu TRC (TRC-D) mai degrabă decât pentru ICD. Vedeți ghidurile pentru TRC pentru mai multe detalii (Secțiunea 8.2).

Terapia cu ICD nu se recomandă pacienților în clasa NYHA IV cu simptome severe refractare la terapia farmacologică, care nu sunt candidați pentru CRT, un dispozitiv de asistare a VS sau transplant cardiac, întrucât asemenea pacienți au o speranță de viață limitată și sunt susceptibili de deces cauzat de insuficiența de pompă.

Pacienții cu comorbidități severe care au o șansă mică de supraviețuire peste 1 an nu obțin un beneficiu substanțial de pe urma unui ICD²²⁹⁻²³³.

Pacienții ar trebui consiliați vis-a-vis de scopul unui ICD, de complicațiile legate de implant și de activarea dispozitivului (predominant, șocuri necorespunzătoare și în ce circumstanțe poate fi dezactivat (boală terminală) sau explantat (infecție, recuperarea funcției VS)²⁵⁵.

Dacă IC se deteriorează, dezactivarea unui ICD poate fi luată în considerare după o discuție corespunzătoare cu pacientul și aparținătorii.

Dacă generatorul ICD-ului ajunge la sfârșitul duratei sale de viață sau necesită explantare, nu trebuie înlocuit automat²³⁴⁻²³⁸. Pacienții trebuie evaluați cu grijă de un cardiolog experimentat înainte de decizia de înlocuire. E posibil ca țelurile tratamentului să se fi schimbat și ca riscul de aritmie fatală să fie mai scăzut sau ca riscul de moarte de cauză non-aritmice să fie mai mare. Decizia de a înlocui ICD-ul la un pacient a cărui FEVS s-a îmbunătățit și care, de-a lungul duratei de viață a generatorului, nu a necesitat tratament oferit de dispozitiv, e controversată²³⁴⁻²³⁸.

Defibrilatoarele subcutanate pot fi la fel de eficiente precum ICD-urile convenționale cu un risc mai scăzut legat de implantare^{256,257}. Ele pot fi preferate la pacienții cu abord dificil sau care necesită explantarea ICD din cauza infecției. Pacienții trebuie selectați cu grijă, întrucât acestea au capacitate limitată pentru a trata bradiaritmii severe și nu pot efectua terapie de pacing antitahicardic sau TRC. Sunt așteptate trialuri clinice randomizate substanțiale cu aceste dispozitive și mai multe date legate de siguranță și eficiență^{258,259}.

Un ICD portabil (defibrilator extern cu derivații și padele atașate unei veste) care e capabil să recunoască și să întrerupă TV/fibrilația ventriculară poate fi luat

în considerare pentru o perioadă limitată de timp la pacienți selectați cu IC care sunt la risc crescut pentru moarte subită dar care altminteri nu se pretează pentru implant de ICD (ex., cei cu FEVS scăzut după un infarct miocardic până la recuperarea funcției VS, pacienți programați pentru transplant cardiac)^{239-241,260}. Totuși, nici un trial clinic randomizat prospectiv care să evalueze acest device nu a fost raportat.

Pentru recomandări detaliate despre folosirea/indicațiile ICD rugăm cititorul să consulte ghidurile ESC/*Heart Rhythm Association* (EHRA) de tahiaritmii ventriculare și moarte cardiacă subită²⁶⁰.

8.2 Terapia de resincronizare cardiacă

TRC îmbunătățește performanța cardiacă la pacienți selectați și ameliorează simptomele²⁸⁶ și starea de bine²⁸⁶ și reduce morbiditatea și mortalitatea²⁶⁶. Dintre ameliorările în ani de viață ajustați în funcție de calitate (QALY) date de TRC la pacienții cu IC moderată spre severă, două treimi pot fi atribuite calității vieții îmbunătățite și o treime longevității crescute²⁸⁷.

Doar studiile COMPANION²⁶⁵ și CARE-HF^{262,263} au comparat efectul TRC cu cel al terapiei recomandate de ghiduri. Restul studiilor au comparat TRC-D cu ICD și câteva au comparat TRC-D cu pacing-ul de backup. Prevenția bradicardiei letale poate fi un mecanism important care aduce beneficiu comun tuturor dispozitivelor de pacing. În CARE-HF, la început, 25% dintre pacienți aveau o frecvență cardiacă de repaus ≤ 60 bpm²⁶²⁻²⁶⁴. Dacă prevenția bradicardiei este importantă, efectul TRC va părea mai important în trialurile care nu folosesc dispozitive în grupul de control.

Majoritatea studiilor asupra TRC au specificat că FEVS trebuie să fie $< 35\%$, dar RAFT²⁶⁷ și MADIT-CRT^{268,269} au specificat o FEVS $< 30\%$ în timp ce REVERSE²⁷⁰⁻²⁷² a menționat o FEVS $< 40\%$ și BLOCK-HF²⁷⁴ $< 50\%$. Relativ puțini pacienți cu FEVS între 35-40% au fost randomizați, dar o metaanaliză cu date ale fiecărui pacient (IPD) nu sugerează vreo diminuare a efectului TRC în acest grup²⁶⁶.

Nu toți pacienții răspund favorabil la TRC²⁸⁶. Câteva caracteristici prezic ameliorarea în morbi-mortalitate și gradul reversului remodelării este unul dintre principalele mecanisme de acțiune ale TRC. Pacienții cu etiologie ischemică vor beneficia de o ameliorare mai scăzută în funcția VS din cauza cicatricilor miocardice care sunt mai puțin sensibile la remodelare favorabilă²⁸⁸. Femeile au o șansă mai mare de răspuns decât bărbații, posibil datorită suprafeței corporale și mărimea cordului mai mici^{273,285,289}. Lărgimea QRS prezice răspunsul la TRC și a fost criteriul de includere în toate

trialurile clinice. Dar morfologia QRS a fost și ea corelată cu răspunsul benefic la TRC. Câteva studii au arătat că pacienții cu morfologie de bloc de ramură stângă (BRS) au o probabilitate mai mare de răspuns favorabil la TRC, în timp ce există mai puțină certitudine la cei cu morfologie non-BRS. Totuși, pacienții cu morfologie de BRS au de obicei o durată mai mare a QRS și există momentan o dezbatere privind principalul predictor de răspuns favorabil la TRC - durata QRS sau morfologia QRS. Datele provenind de la două meta-analize IPD sugerează că există puține dovezi că morfologia QRS sau etiologia bolii ar putea influența efectul TRC asupra mortalității sau morbidității^{266,273}. Mai mult, nici unul dintre studiile importante nu a selectat pacienți în funcție de morfologia QRS, sex sau etiologia ischemică și nici nu au întreprins analiza subgrupurilor.

Echo-CRT^{282,284} și o meta-analiză IPD²⁶⁶ sugerează un potențial efect nociv al TRC atunci când durata QRS < 130 ms, prin urmare implantarea TRC nu este recomandată dacă durata QRS < 130 ms^{266,283,284}.

Dacă un pacient este programat să primească un ICD și este în ritm sinusal cu o durată a QRS ≥ 130 ms, TRC-D trebuie luat în considerare dacă QRS este între 130 și 149 ms și se recomandă dacă QRS ≥ 150 ms. Totuși, dacă rațiunea principală pentru care se implantează TRC este ameliorarea simptomelor, atunci clinicianul ar trebui să opteze pentru TRC-P sau TRC-D. Practica clinică variază mult între diferite țări. Singurul trial randomizat care să compare TRC-P și TRC-D²⁶⁵ a eșuat în a demonstra o diferență în morbiditate și mortalitate între aceste tehnologii²⁸⁸. Dacă principalul motiv pentru implantarea TRC este îmbunătățirea prognosticului, atunci majoritatea dovezilor indică TRC-D pentru pacienții în clasa NYHA II și TRC-P pentru pacienții în clasa NYHA III-IV. Nu este clar dacă TRC reduce nevoia de ICD (prin reducerea poverii aritmice) sau crește beneficiul oferit de ICD (prin scăderea mortalității date de IC decompensată, conducând la o expunere mai lungă la riscul de aritmii).

Când FEVS este redusă, pacing-ul poate exacerba disincronismul cardiac. Aceasta se poate preveni prin TRC care poate ameliora evoluția pacientului^{274,275,277,290}. Totuși, o diferență în prognostic nu a fost observată între TRC și pacing de VD într-o analiză de subgrup a RAFT²⁶⁷ sau la pacienți fără IC-FER în BioPACE²⁹¹. TRC mai degrabă decât pacingul de VD se recomandă la pacienții cu IC-FER, indiferent de clasa NYHA, care au o indicație de pacing ventricular, pentru a reduce morbiditatea, deși nici un efect clar nu a fost observat asupra mortalității. Pacienții cu IC-FER cărora li s-a implantat un pacemaker convențional sau un ICD și

care dezvoltă ulterior IC decompensată cu o proporție crescută de pacing VD, în ciuda OMT, ar trebui luați în considerare pentru TRC.

Doar două trialuri clinice mici au comparat terapia farmacologică vs. TRC la pacienții cu FiA, rezultatele finale fiind conflictuale. Câteva studii au indicat că TRC e superior pacing-ului de VD la pacienții cărora li se practică ablație de nod atrioventricular (AV)^{275,277,290}. Totuși, TRC nu este o indicație pentru ablația de nod AV cu excepția cazurilor rare în care frecvența ventriculară rămâne constant crescută (> 110 bpm) în ciuda tentativelor de control farmacologic. O analiză de subgrup la pacienți cu FiA din studiul RAFT nu a revelat nici un beneficiu al TRC-D comparativ cu ICD, deși mai puțin de jumătate dintre pacienți aveau captură biventriculară $> 90\%$ ²⁷⁶. Studii observaționale raportează că, atunci când captura biventriculară este $< 98\%$, prognosticul pacienților cu TRC scade²⁷⁷. Dacă această corelație reflectă o pierdere a resincronizării (care poate fi remediată prin programarea device-ului), malplasarea derivațiilor VD (care poate fi evitată la implantare) sau dificultățile crescute de realizare a pacing-ului într-un miocard sever afectat (care poate să nu fie responsabil la tratamentul de mai sus) este neclar. Această observație nu a fost confirmată într-un trial clinic.

Testele imagistice pentru disincronism nu s-au dovedit a fi valoroase în selectarea pacienților cu TRC²⁹². Pacienții cu cicatrice miocardică extensivă vor avea o ameliorare mai puțin vizibilă a funcției VS cu TRC, dar acest lucru este valabil pentru toate tratamentele în IC-FER și nu prezice fidel un beneficiu clinic mai mic²⁹³. Pragurile de pacing sunt mai mari într-un miocard cicatriceal și, dacă este posibil, plasarea derivațiilor ar trebui să evite asemenea regiuni^{294,295}. Deși pacienții cu cicatrice extinse au un prognostic intrinsec mai infaust, nu există dovezi că obțin un beneficiu prognostic scăzut cu TRC²⁶⁶.

Cititorul este sfătuit să consulte ghidurile de pacing și TRC pentru recomandări legate de procedurile de implantare a device-ului. Valoarea încercării de a optimiza intervalele AV sau VV după implant, folosind criteriile eco- sau electrocardiografice sau răspunsul presio-nal sanguin, este incert dar poate fi luat în considerare la pacienții cu răspuns nesatisfăcător la TRC^{296,297}.

8.3 Alte dispozitive electrice implantabile

Pentru pacienții cu IC-FER care rămân simptomatici în ciuda OMT și care nu au indicație pentru TRC, noi terapii cu dispozitive au fost propuse și în unele cazuri aprobate spre uz clinic în diferite țări UE dar care rămân să fie evaluate prin studii.

Modularea contractilității miocardice (CCM) este similară în modul de inserție cu TRC, dar implică stimularea electrică non-excitatorie a ventriculului în timpul perioadei refractare absolute pentru a crește performanța contractilă fără a activa contracții extrasistolice. CCM a fost evaluată la pacienții cu IC-FER cu clasă NYHA II-III cu durată normală a QRS (<120 ms)^{221,222}. O metaanaliză cu date ale fiecărui pacient a demonstrat o ameliorare a toleranței la efort (peak VO₂) și a calității vieții. Astfel, CCM poate fi luată în considerare la pacienți selectați cu IC. Efectul CCM asupra morbidității și mortalității IC rămâne a fi stabilit.

Majoritatea celorlalte device-uri aflate sub evaluare presupun o modificare a activității sistemului nervos autonom (SNA) prin stimularea electrică țintită^{298,299}. Acestea includ stimularea nervoasă vagală, stimularea măduvei spinării, ablație de corp carotidian și denervare renală, dar până acum nici unul dintre aceste dispozitive nu a îmbunătățit simptomele și prognosticul în trialuri clinice randomizate.

Dispozitivele pentru monitorizare la distanță sunt discutate în Secțiunea 14.

9. TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACE CU FRAȚIE DE EJEȚIE PĂSTRATĂ

În timp ce există un consens clar conform căruia diagnosticul IC-FER necesită o FEVS <40%, definiția exactă a IC-FEP este mai puțin clară. Potrivit definiției oferite de acest document (vezi Secțiunea 3), diagnosticul IC-FEP necesită o FEVS ≥50%, în timp ce pacienții cu FEVS între 40 și 49% sunt considerați a avea IC-FEI. Pacienții cu IC-FEI au fost în general incluși în studiile de IC-FEP. Prin urmare, această secțiune se adresează atât pacienților cu IC-FEI cât și celor cu IC-FEP.

În practica clinică și în studiile clinice, comparativ cu pacienții cu IC-FER, doar relativ mai puțin numeroși pacienți cu IC-FEP și IC-FEI par a primi momentan diuretice, betablocante, ARM și BRA^{166,300-302}. Aceasta poate reflecta tratamentul comorbidităților cardiovasculare, precum hipertensiunea, boala coronariană și FiA sau extrapolarea rezultatelor trialurilor conduse pentru aceste patologii, arătând o scădere a IC de novo¹²⁷, sau eșecul în a distinge între recomandările ghidului pentru IC-FER și IC-FEI/IC-FEP sau o încredere că studiile clinice existente oferă dovezi de beneficiu al acestor agenți.

Un sumar al trialurilor clinice de fază II și III pe pacienți cu IC-FEP și IC-FEI este prezentat în Tabelul Web 9.1.

Recomandări pentru tratamentul insuficienței cardiace cu fracție de ejeție păstrată și intermediară

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Este recomandat screeningul pacienților cu IC-FEP și IC-FEI pentru comorbidități cardiovasculare sau non-cardiovasculare care, dacă sunt prezente, trebuie tratate dacă există intervenții sigure și eficiente pentru ameliorarea simptomelor, calității vieții și/sau prognosticului	I	C	
Diuretice sunt recomandate la pacienții cu IC-FEP și IC-FEI pentru ameliorarea simptomelor și semnelor	I	B	178, 179

IC-FEP=insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată, IC-FEI=insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție intermediară.
^a clasa de recomandare.
^b nivel de evidență.
^c referințe ce susțin recomandările.

Fiziopatologia care stă la baza IC-FEP și IC-FEI este heterogenă, și ele sunt asociate cu diferite fenotipuri inclusiv diverse boli cardiovasculare concomitente (ex., FiA, HTA, boală coronariană, hipertensiune pulmonară) și boli non-cardiovasculare (diabet, boală cronică de rinichi (CKD), anemie, deficit de fier, BPOC și obezitate)^{303,304}. Comparativ cu pacienții cu IC-FER, spitalizările și decesele la pacienții cu IC-FEI și IC-FEP sunt cel mai probabil de cauză non-cardiovasculară^{305,306}. Prin urmare, pacienții ar trebui investigați pentru comorbidități cardiovasculare și non-cardiovasculare care, dacă sunt prezente, ar trebui manageriate cu intervenții care s-au dovedit a ameliora simptomele, bunăstarea sau prognosticul legat de respectiva comorbiditate și care nu exacerbează IC (vezi Secțiunea II).

Nici un tratament nu s-a dovedit a reduce morbiditatea și mortalitatea la pacienții cu IC-FEP sau IC-FEI. Totuși, din moment ce acești pacienți sunt adeseori vârstnici și intens simptomatici și de multe ori au o calitate a vieții proastă³⁰⁷ un scop important al terapiei poate fi acela de ameliorare a simptomelor și a bunăstării³⁰⁸.

9.1 Efectul tratamentului asupra simptomelor în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată

Diureticele vor ameliora congestia, astfel îmbunătățind simptomele și semnele de IC. Dovada că diureticele ameliorează simptomele este similară în tot spectrul FEVS^{178,179}.

Dovezi că betablocantele și ARM ameliorează simptomele la acești pacienți lipsesc. Nu există suficiente date legate de o ameliorare a simptomelor la cei tratați cu ARM (doar pentru candesartan s-a dovedit o îmbunătățire în clasa NYHA)^{309,310} și cu IECA³¹¹

9.2 Efectul tratamentului asupra spitalizărilor pentru insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată

Pentru pacienții în ritm sinus, există unele dovezi că nebivololul^{173,312,313}, digoxinul³¹⁴, spironolactona, 301 și candesartanul³¹⁰ pot reduce spitalizările pentru IC. Pentru pacienții cu FiA, betablocantele nu par a fi eficiente și digoxinul nu a fost studiat. Dovezile care să susțină fie BRA³¹⁵, fie IECA³¹¹ nu sunt concludente.

9.3 Efectul tratamentului asupra mortalității în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată

Studiile cu IECA, BRA, betablocante și ARM nu au demonstrat o reducere a mortalității la pacienții cu IC-FEP sau IC-FEI. Totuși, la cei vârstnici cu IC-FER, IC-FEP sau IC-FEI, nebivololul a redus endpoint-ul combinat de deces sau spitalizare cardiovasculară^{173,312}, fără nici o interacțiune între efectul tratamentului și FEVS de bază³¹³.

9.4 Alte considerații

Pacienții cu FiA ar trebui să primească un anticoagulant pentru a reduce riscul de evenimente trombotice (pentru detalii, vezi ghidurile ESC pentru FiA³¹⁶). Agenții antiplachetari nu sunt eficienți în acest scop. Disfuncția renală, care este frecventă în această populație, poate contraindica sau crește riscul de hemoragie cu NOAC.

Frecvența ventriculară optimă la pacienții cu IC-FEI/IC-FEP și FiA este incertă, iar controlul agresiv al frec-

venței cardiace poate fi contraproductiv. Dacă ar trebui preferate digoxinul, betablocantele sau BCC limitatoare de frecvență sau o combinație a acestora, nu se știe. Verapamilul sau diltiazemul nu ar trebui asociate cu un betablocant. Nu există suficiente date care să recomande strategii de ablație (fie de vene pulmonare, fie de nod AV) pentru IC-FEP și IC-FEI.

Dovezi circumstanțiale sugerează că tratarea HTA, de obicei predominant sistolică, este importantă în IC-FEI/IC-FEP^{123,317}. Diureticele, IECA, BRA și ARM toate par a fi agenți corespunzători, dar betablocantele pot fi mai puțin eficiente în reducerea TAS. Un studiu recent sugerează că pacienții cu HTA și IC-FEP sau IC-FEI nu ar trebui să primească un BRA (olmesartan) dacă primesc IECA și betablocante³¹⁸.

Medicamentul hipoglicemiant de elecție la pacienții cu IC-FEI și IC-FEP ar trebui să fie metformin³¹⁹ (vezi de asemenea Secțiunea II.6). Recent, un studiu pe empagliflozin a arătat o reducere a presiunii arteriale și a greutății corporale, probabil prin inducerea glicozuriei și a diurezei osmotice. Utilizarea sa a fost asociată cu o reducere a spitalizărilor pentru IC și a mortalității cardiovasculare¹³⁰. Totuși, managementul agresiv al disglucemiei poate fi dăunător^{153,320}.

Ischemia miocardică poate contribui la simptome, morbiditate și mortalitate și ar trebui luată în considerare când evaluăm pacienții. Totuși, există doar dovezi anecdotice că revascularizarea ameliorează simptomele și prognosticul. Pacienții cu angină ar trebui să urmeze același management ca și pacienții cu IC-FER¹¹².

Recomandări privind managementul inițial al frecvenței ventriculare rapide la pacienții cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială în context acut sau cronic

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Cardioversie electrică de urgență este recomandată în FiA la pacienții instabili hemodinamic pentru îmbunătățirea statusului clinic	I	C	
Pentru pacienții NYHA Clasa IV, adițional la tratamentul de bază al ICA, se poate recurge la bolus intravenos de amiodaronă sau, la cei fără tratament de fond cu digoxin un bolus iv de digoxin ar trebui luat în considerare pentru reducerea frecvenței ventriculare.	IIa	B	348,349
Pentru pacienții NYHA Clasa I-III, un beta-blocant oral este sigur și de ceea este recomandat a fi administrat ca și tratament de primă intenție pentru controlul frecvenței ventriculare la pacienții euvolemici.	I	A	177
Pentru pacienții clasa NYHA Clasa I-III digoxinul poate fi luat în considerare când frecvența ventriculară rămâne crescută ^d sub betablocante sau când betablocantele sunt contraindicate sau nu sunt tolerate	IIa	B	197
Ablația de nod AV poate fi luată în considerare ca și metodă de control a frecvenței ventriculare la pacienții ne-responsivi sau intoleranți la tratament farmacologic intensiv de control al frecvenței cardiace, acceptând faptul că acești pacienți vor deveni purtători de pacemaker	IIb	B	290
Tratamentul cu dronedaronă pentru controlul frecvenței ventriculare nu este recomandat datorită problemelor de siguranță	III	A	347

FiA=fibrilație atrială, ICA = insuficiență cardiacă acută, AV = atrioventricular, IC = insuficiență cardiacă, NYHA = New York Heart Association.

^a Clasa de recomandare

^b Nivel de evidență

^c Referințe ce susțin recomandările

^d Frecvența ventriculară optimă la pacienții cu IC și FiA nu a fost stabilită, dar dovezile existente sugerează un control strict al frecvenței poate fi nefavorabil, O frecvență ventriculară de repaus cuprinsă între 60-100 b/min poate fi recomandată bazat pe opinia curentă a acestei organizații^{350,351}, deși un trial a considerat că o frecvență de repaus până la 110 b/min poate fi acceptabilă, aceasta fiind recomandată în prezent de ghidul de FiA al Societății Europene de Cardiologie^{98,316}.

Pacienții cu IC-FEP și IC-FEI au o toleranță la efort compromisă, asociată cu un răspuns presional augmentat la efort și cu incompetență cronotropă. Asocierea antrenamentului de duranță/rezistență pare să fie sigură pentru pacienții cu IC-FEP și IC-FEI și ameliorează capacitatea de efort (reflectedă printr-o creștere în consumul maxim de oxigen), scorul de funcționare fizică și funcția diastolică^{307,321}.

10. ARITMIILE ȘI TULBURĂRILE DE CONDUCERE

Monitorizarea electrocardiografică ambulatorie poate fi folosită pentru a investiga simptomele care se pot datora aritmiilor³²²⁻³²⁴, dar dovezile care să justifice monitorizarea de rutină, susținută, a tuturor pacienților cu IC, pentru descoperirea tahicardiaritmiilor, lipsesc. Nu există date că deciziile clinice bazate pe monitorizarea electrocardiografică ambulatorie de rutină îmbunătățesc prognosticul pacienților cu IC.

Înregistrările electrocardiografice ambulatorii detectează complexe ventriculare premature aproape la toți pacienții cu IC. Episoade de TV nesustenute, asimptomatice sunt des întâlnite, fiind mai frecvente odată cu creșterea severității IC și a disfuncției ventriculare, indicând un prognostic mai sever la pacienții cu IC, dar oferă puțină diferențiere între moartea subită și decesul cauzat de IC^{316,325}. Bradicardia și pauzele sunt de asemenea des întâlnite, în special noaptea, când activitatea simpatică este diminuată și când este crescut tonusul parasimpatic; apneea de somn poate fi un factor de declanșare³²⁶⁻³²⁸. Pauzele sunt asociate cu un prognostic mai infaust la pacienții cu boală coronariană și disfuncție de VS³²⁹. Bradicardiile pot avea o contribuție considerabilă la moartea subită din IC³³⁰.

10.1 Fibrilația atrială

FiA este cea mai frecventă aritmie în IC, indiferent de FEVS; ea crește riscul de complicații tromboembolice (în special stroke) și poate afecta funcția cardiacă, conducând la înrăutățirea simptomelor IC³¹⁶. IC precipitată de FiA este asociată cu un prognostic mai benign³³¹, dar FiA de novo la un pacient cu IC diagnosticată este asociată cu un prognostic mai prost, probabil pentru că indică un pacient mai bolnav, dar și pentru că afectează funcția cardiacă^{332,333}. Pacienții cu IC cronică și FiA permanentă au un prognostic mai rău decât cei în ritm sinusal, deși aceasta este în mare explicată prin vârsta mai avansată și prin severitatea IC^{332,333}. Frecvențe ventriculare persistente peste 150 bpm pot cauza IC-FER care se remite odată cu controlul frecvenței sau al ritmului (tahicardiomiopatie)^{334,335}. FiA ar

trebui clasificată și manageriată în funcție de ghidurile FiA curente (adică episod prim diagnosticat, paroxistică, persistentă, persistentă de lungă durată sau permanentă), recunoscând incertitudinea legată de durata efectivă a episodului și de potențialele episoade precedente nedetectate³¹⁶.

Următoarele probleme trebuie luate în considerare la pacienții cu IC care se prezintă cu FiA, indiferent de FEVS, în special la un episod prim diagnosticat de FiA sau la FiA paroxistică³¹⁶.

- Identificarea unei potențiale cauze reversibile (ex., hipotiroidism sau hipertiroidism, dezechilibru electrolitic, hipertensiune necontrolată, boala valvulară mitrală) și a unor factori precipitanți (ex., chirurgie recentă, infecție toracică sau exacerbarea BPOC/astmului, ischemia miocardică acută, exces etanolic), întrucât poate decide strategia terapeutică
- Evaluarea riscului de stroke și a nevoii de anticoagulare
- Evaluarea frecvenței ventriculare și a nevoii de control al frecvenței
- Evaluarea simptomelor IC și FiA
- Pentru detalii, cititorul ar trebui să se adreseze ghidului ESC 2016 de FiA³¹⁶.

10.1.1 Prevenția fibrilației atriale la pacienții cu insuficiență cardiacă

Multe tratamente pentru IC, inclusiv IECA³³⁶, BRA³³⁷, betablocante^{177,338} și ARM^{339,340}, vor reduce incidența FiA, dar ivabradina poate să o crească³⁴¹. TRC are puțin efect asupra incidenței FiA³⁴².

Amiodarona va reduce incidența FiA, va induce cardioversia farmacologică, va menține mai mulți pacienți în ritm sinusal după cardioversie și poate fi folosită pentru controlul simptomelor la pacienții cu FiA paroxistică dacă betablocantele nu reușesc să o facă³⁴³⁻³⁴⁶. Amiodarona ar trebui în general rezervată uzului pe termen scurt (<6 luni) la pacienți cu FiA paroxistică sau persistentă, pentru a încerca convertirea la ritm sinusal și pentru a scădea incidența crescută a recurenței FiA imediat post-cardioversie. Dronedarona este contraindicată la pacienți cu IC și FiA^{246,247,347}.

10.1.2 Managementul fibrilației atriale de novo, rapide, la pacienții cu insuficiență cardiacă

Dacă pacientul nu are simptome deranjante de IC, atunci tratamentul cu betablocante orale poate fi inițiat pentru a controla frecvența ventriculară. La pacienții cu congestie marcată care au totuși puține simptome în repaus, tratamentul inițial cu digoxin per os sau in-

Recomandări pentru controlul ritmului la pacienții cu fibrilație atrială, IC simptomatică (clasa NYHA II-IV) și disfuncție sistolică de VS fără semne de decompensare acută			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Cardioversia electrică sau farmacologică cu amiodaronă poate fi considerată la pacienții cu simptome/semne persistente de IC în ciuda TMO și controlului adecvat al frecvenței ventriculare, pentru ameliorare clinică/simptomatică	IIb	B	344
Ablația FiA poate fi luată în considerare pentru restabilirea ritmului sinusal pentru ameliorarea simptomatologiei la pacienți cu persistența simptomelor și/sau semnelor de IC, în ciuda TMO și a controlului frecvenței ventriculare pentru ameliorare clinică/simptomatică	IIb	B	279,364 365
Amiodarona poate fi folosită înainte de (și după) cardioversia electrică eficientă pentru a menține ritmul sinusal	IIb	B	342,360
Dronedarona nu este recomandată deoarece crește riscul de spitalizare pentru cauze cardiovasculare și riscul de moarte prematură la pacienții clasa NYHA III-IV	III	A	247,347
Antiaritmicele de clasă I nu sunt recomandate deoarece cresc riscul de moarte prematură	III	A	248,364, 365

FA=Fibrilație atrială; FE=fracție de eiecție; IC=insuficiență cardiacă; VS=ventricul stâng; NYHA=New York Heart Association; TMO=terapie medicală optimă
^a Clasă de recomandare.
^b Nivel de evidență.
^c Referințe ce susțin recomandările.

travenos (i.v.) este preferat. La pacienții instabili hemodinamic, un bolus i.v. cu digoxin sau amiodaronă^{348,349} ar trebui administrat într-o venă periferică cu o grijă sporită să se evite extravazarea în țesuturi; acolo unde există incertitudinea accesului venos, amiodarona nu trebuie dată. Infuzia pe termen lung cu amiodaronă ar trebui administrată doar pe linie centrală pentru a evita flebita de venă periferică. La pacienții cu colaps hemodinamic, se recomandă cardioversia electrică de urgență (vezi Secțiune 12).

10.1.3 Controlul frecvenței

Evaluarea frecvenței ventriculare prin palparea pulsului radial nu este ideală, în special la pacienții cu IC, din moment ce activarea ventriculară nu generează întotdeauna un puls palpabil. Controlul frecvenței trebuie documentat electrocardiografic. Un dispozitiv portabil facilitează evaluarea frecvenței ventriculare în repaus, la efort și în somn, dar utilitatea monitorizării de rutină nu a fost încă demonstrată. Dispozitive de implantare, precum pacemakere, TRC sau ICD pot fi, de asemenea, folosite pentru a evalua frecvența ventriculară.

Frecvența ventriculară de repaus optimă la pacienții cu FiA și IC nu este cert stabilită, dar poate fi între 60 și 100 bpm^{350,352-354}. Un studiu a sugerat că o frecvență ventriculară de până la 110 bpm poate fi acceptabilă^{198,202} și ghidul ESC 2016 pentru FiA recomandă acest prag pentru terapia de control a frecvenței ventriculare³¹⁶. Totuși, acest Task Force este de părere că o frecvență ventriculară mai scăzută (60-100 bpm) este preferabilă pentru pacienții cu IC. Frecvențe ventriculare <70 bpm sunt asociate cu un prognostic mai prost³⁵¹. Aceasta poate explica de ce dozele de betablocant titrate la dozele țintă recomandate de ghiduri au eșuat în a reduce morbiditatea sau mortalitatea la pacienții cu IC-FER și FiA¹⁷⁷, și poate de asemenea explica asocierea între digoxin și prognostic advers raportată în unele studii observaționale de FiA³⁵⁵⁻³⁵⁷. Frecvența ventriculară optimă în timpul efortului este, de asemenea, incertă dar poate fi <110 bpm în timpul efortului minim³⁵⁴. Betablocantele, digoxinul și asocierile dintre acestea pot fi folosite pentru a controla frecvența ventriculară³⁵⁸. Nu este sigur care dintre abordări este optimă, dar betablocantele par a fi sigure ca agenți de primă linie, chiar dacă nu par a reduce morbiditatea și mortalitatea la pacienții cu FiA. Betablocantele reduc frecvența ventriculară în timpul efortului, în timp ce digoxinul exercită un efect mai pregnant noaptea³⁵⁸. Frecvențele ventriculare persistente crescute pot indica tireotoxicoză sau activitate simpatică excesivă datorată congestiei, care poate răspunde la diureză. Deși amiodarona și BCC nondihidropiridinice pot reduce rata ventriculară, au mai multe efecte adverse și ar trebui în general evitate de pacienții cu IC-FER și, cu mai puțină siguranță, la pacienții cu IC-FEP și IC-FEI. Rareori, rata ventriculară nu poate fi redusă sub 100-110 bpm doar prin mijloace farmacologice și ablația de nod AV cu pacing ventricular poate fi luată în considerare; în această situație, la pacienții cu IC-FER, TRC poate fi luată în considerare în locul pacing-ului de VD convențional. Există puține dovezi, în afară de registre, care să susțină strategia de ablație a nodului AV și TRC comparativ cu terapia farmacologică singură la pacienții cu FiA și cu frecvență ventriculară în repaus <100-110 bpm (vezi Secțiunea 8.2)²⁸¹. Totuși, la pacienții cu frecvență ventriculară rapidă și simptome intractabile, ablația de nod AV poate fi luată în considerare. Mai mult, dacă pacientul este adresat pentru un ICD, ablația de nod AV cu implantare de TRC-D poate fi o opțiune preferată, în special dacă pacientul are simptome moderate spre severe.

Recomandări privind prevenția tromboembolismului la pacienții cu IC simptomatică (clasa II-IV NYHA) și FiA paroxistică sau persistentă/permanentă			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Scorurile CHA ₂ DS ₂ -VASc și HAS-BLED sunt recomandate la pacienții cu IC pentru estimarea riscului de tromboembolism și riscului de hemoragie asociată cu anticoagularea orală	I	B	376,377
Tratamentul anticoagulant oral este recomandat la toți pacienții cu FiA paroxistică sau persistentă/permanentă și un scor CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2, în lipsa contraindicațiilor, indiferent dacă se folosește o strategie pentru controlul frecvenței sau ritmului (inclusiv după cardioversie eficientă).	I	A	372-375, 378,379
Tratamentul cu NOAC este contraindicat la pacienții cu proteză valvulară mecanică sau cu stenoză mitrală cel puțin moderată	III	B	380
La pacienții cu FiA cu durată >48 h, sau cu FiA de durată incertă, anticoagularea orală eficientă este recomandată pentru ≥3 săptămâni înainte de cardioversia electrică sau farmacologică.	I	B	
Heparina intravenoasă sau HGMM și strategia ghidată de ETE este recomandată pacienților care nu au fost anticoagulați ≥3 săptămâni și care necesită cardioversie electrică sau farmacologică de urgență pentru o aritmie amenințătoare pentru viață	I	C	
Combinăția dintre un anticoagulant oral și un antiagregant plachetar nu este recomandată la pacienții cu boală coronariană sau arterială cronică (>12 luni după un eveniment acut), din cauza riscului crescut de hemoragie majoră. După 12 luni este preferată doar anticoagularea orală.	III	C	
Pentru pacienții cu IC și FiA non-valvulară eligibili pentru anticoagularea orală pe baza scorului CHA ₂ DS ₂ -VASc, NOAC ar fi de preferat față de warfarină deoarece NOAC sunt corelate cu un risc mai scăzut de AVC, hemoragie intracraniană și mortalitate redusă, ce depășesc riscul crescut de hemoragie digestivă	Ila	C	367

FiA=fibrilație atrială; CHA₂DS₂-VASc=Insuficiență cardiacă sau disfuncție VS, Hipertensiune, Vârstă ≥75 (x2), Diabet, AVC (x2), Boală vasculară periferică, Vârstă între 65-74, Sex feminin; FE=fracție de ejeție; HAS-BLED=Hipertensiune, Funcție renală/hepatică anormală (1 punct fiecare), AVC, Predispoziție sau istoric de sângerare, INR labil, Vârșnici (>65 de ani), Consum de medicamente/alcool (1 punct fiecare); IC=insuficiență cardiacă; HGMM=heparină cu greutate moleculară mică, i.v.=intravenos; VS=ventricul stâng, ETE=ecografie transesofagiană.

^a Clasă de recomandare.
^b Nivel de evidență.
^c Referințe.

10.1.4 Controlul ritmului

La pacienții cu IC cronică, o strategie de control al ritmului (inclusiv cardioversie farmacologică sau electrică) nu s-a dovedit a fi superioară strategiei de control al frecvenței, în reducerea mortalității sau a morbidității³⁵⁹. Cardioversia de urgență se indică doar atunci când FiA este amenințătoare de viață, altminteri atât FiA cât și rata ventriculară ar trebui controlate înainte de cardioversie. O strategie de control al ritmului este cel mai probabil indicată a fi rezervată pacienților cu o cauză secundară reversibilă de FiA (ex., hipertiroidism) sau un factor precipitant evident (ex., pneumonie recentă) și la pacienții cu simptome problematice date de FiA, după optimizarea controlului ritmului și a terapiei pentru FiA. Folosirea antiaritmicelelor de clasă I și a dronedaronei crește morbiditatea și mortalitatea la pacienții cu IC și FiA și ar trebui evitate^{246,247,347}. Amiodarona va determina, la anumiți pacienți cu FiA cronică, conversia la ritm sinusal, poate reduce paroxismele simptomatice de FiA și va ajuta la menținerea pacienților în ritm sinusal după cardioversie spontană sau electrică³⁴³⁻³⁴⁶. Atunci când este folosită, nevoia de administrare continuă de amiodaronă trebuie revizuită regulat și justificată.

Siguranța și eficiența ablației prin cateter în atriile și venele pulmonare (VP) ca strategie de control al ritmului în IC este, în prezent, incertă cu excepția cardiomiopatiei induse de tahicardie³¹⁶. Un studiu mic a

Recomandări pentru managementul tahiaritmiilor ventriculare la pacienții cu IC			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Este recomandată identificarea și corectarea potențialilor factori agravanți/precipitanți (diselectrolitemii, medicamente proaritmice, ischemia miocardică) la pacienții cu aritmii ventriculare.	Ila	C	
Tratamentul cu betablocant, ARM și sacubitril/valsartan, reduce riscul de moarte subită și este recomandat la pacienții cu IC-FER și aritmii ventriculare (vezi secțiunea 7)	I	A	162 170-175
Este recomandată implantarea unui defibrilator cardiac sau TRC-D în cazul unor pacienți selecționați cu IC-FER (vezi secțiunea 8)	I	A	223-226 388
Mai multe strategii pot fi luate în considerare pentru a reduce recidivele aritmiilor simptomatice la pacienții implantați cu ICD (sau cei ce nu sunt eligibili pentru ICD), inclusiv tratamentul factorilor de risc, TMO pentru IC, amiodarona, ablația pe cateter sau TRC	Ila	C	
Utilizarea de rutină a altor medicamente antiaritmice nu este recomandată la pacienții cu IC și aritmii ventriculare asimptomatice din cauza riscurilor (agravarea IC, proaritmie, deces)	III	A	247,248 364,365

IECA = inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei; BRA=blocant de receptori ai angiotensinei; IC=insuficiență cardiacă; ICD=defibrilator cardiac implantabil; ARM=antagonist al receptorilor mineralocorticoizi,TMO=terapie medicală optimă, IC=insuficiență cardiacă, TRC=terapie de resincronizare cardiacă, TRC-D=terapie de resincronizare cardiacă cu funcție de defibrilare.

^a Clasă de recomandare.
^b Nivel de evidență.
^c Referințe ce susțin recomandările.

sugerat că ablația de FiA e superioară ablației de nod AV și a TRC³⁶⁰. Un alt studiu, incluzând 203 pacienți cu FiA persistentă, IC și ICD, a arătat că ablația FiA a fost superioară amiodaronei în corectarea FiA și aceasta a fost asociată cu spitalizări mai puține și mortalitate mai scăzută. Două studii mici legate de ablația FiA comparativ cu controlul frecvenței s-au soldat cu succes mixt în ceea ce privește complicațiile procedurale și succesul în ameliorarea simptomelor^{278,279}. Cele mai recente date, provenite dintr-o metaanaliză care a inclus 914 pacienți, indică o rată mare de succes a ablației de VP pentru FiA la pacienții cu disfuncție VS, cu ameliorări în FEVS și în capacitatea funcțională³⁶¹. Aceste rezultate necesită a fi confirmate în trialuri clinice randomizate în desfășurare, precum CASTLE AF³⁶², AMICA și CABANA.

10.1.5 Profilaxia tromboembolismului

Pacienții cu IC și FiA ar trebui în general anticoagulați și balanța între beneficiu și riscul de sângerare (folosind CHA₂DS₂-VASc și HAS-BLED; pentru detalii, vedeți tabelul Web 10.1 și 10.2) ar trebui evaluată con-

Recomandări în managementul bradiaritmiiilor în cadrul IC			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Prezența pauzelor mai mari de 3 secunde indentificate pe ECG, sau bradicardie simptomatică sau FC de bază mai mică de 50 b/min în ritm sinusal sau mai mică de 60 b/min în FiA, trebuie luată în considerare necesitatea utilizării medicamentelor de control al ritmului ventricular, pentru pacienți în ritm sinusal beta blocantele trebuie reduse sau chiar sistate.	II	C	
Pentru pacienții simptomatici sau cu pauze sinusale frecvente contrat ajustării terapiei medicamentoase stimularea ventriculară poate fi luată în considerare.	Iib	C	
Pacingul doar pentru a permite titrarea medicației beta blocante nu este recomandat	III	C	
La pacienții cu IC-rEF ce necesită pacing pentru un bloc de grad înalt, TRC în favoarea pacingului ventricular drept este de preferat	I	A	274,275 290
La pacienții cu IC-eEF ce necesită pacing dar nu ar un bloc AV de grad înalt, modalitățile de pacing ce nu induc un disincronism ventricular sunt recomandate.	Ila	C	

FiA=fibrilație atrială, AV=atrioventricular, b/min=bătăi pe minut, TRC=terapie de resincronizare cardiacă, ECG=electrocardiogramă, IC-FER=insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă.

^a Clasă de recomandare.
^b Nivel de evidență.
^c Referințe.

form ghidului ESC pentru FiA³¹⁶. O proporție substanțială a pacienților cu IC vor avea atât beneficii, cât și scoruri de risc ≥3, indicând că se recomandă precauție înainte de prescrierea unui anticoagulant oral și că reevaluarea periodică este absolut necesară (și factorii de risc pentru sângerare trebuie corecți) dacă un anticoagulant oral este administrat.

NOAC sunt preferate la pacienții cu IC cu FiA non-valvulară, întrucât NOAC comparate cu antagoniștii de vitamină K par a fi cel puțin la fel de eficiente și chiar mai sigure (mai puține hemoragii intracraniene) la pacienții cu IC, mai degrabă decât la pacienții fără IC^{316,366,367}, deși există temeri legate de siguranța lor la vârstnicii cu IC și funcție renală compromisă^{368,369} (pentru o descriere detaliată a interacțiunii între NOAC și funcția renală, vezi Heidbuchel et al.³⁷⁰). La pacienții cu IC și FiA care au valve cardiace mecanice sau cel puțin stenoză mitrală moderată, doar antagoniștii orali de vitamină K ar trebui folosiți pentru prevenția AVC-ului tromboembolic³⁷⁰.

Doza de dabigatran ar trebui redusă la 110 mg b.i.d. când clearance-ul creatininei este 30-49 ml/min, rivaroxaban la 15 mg zilnic și edoxaban la 30 mg zilnic când clearance-ul creatininei este de 30-50 ml/min și apixaban la 2.5 mg de două ori pe zi, dacă pacientul are două sau mai multe dintre următoarele: vârstă ≥80 ani, creatinină serică ≥1,5 mg/dl sau greutate corporală ≤60 kg³⁷⁰⁻³⁷⁵. Sumarul recomandărilor pentru prevenția tromboembolismului la pacienții cu IC simptomatică și FiA paroxistică sau persistentă/permanentă este prezentat în tabelul recomandărilor. Pentru mai multe detalii, vă rog să vă adresați ghidului ESC recent pentru FiA³¹⁶.

Un dispozitiv de ocluzie atrială stângă ar putea fi luat în considerare la un pacient cu FiA care este la risc înalt atât pentru tromboembolism, cât și pentru sângerare, ca o alternativă la un anticoagulant oral, pentru a evita riscul de hemoragie cauzată de anticoagulare^{381,382}.

10.2 Aritmiile ventriculare

Managementul inițial al aritmiilor ventriculare asimptomatice presupune corecția anomaliilor electrolitice, în special potasiu și magneziu serice scăzute, sistarea agenților care pot provoca aritmii și, la pacienții cu IC-FER, optimizarea terapiei farmacologice cu IECA, betablocante și ARM și sacubitril/valsartan, toate reducând riscul morții subite^{174,177,383,384}.

Relevanța clinică a ischemiei miocardice pentru provocarea aritmiilor ventriculare este incertă, deși există cazuri anecdotice de aritmii induse de ischemie. Trialurile randomizate legate de revascularizare pentru

pacienții cu IC-FER nu au redus mortalitatea de toate cauzele^{197,385}, dar analiza ulterioară a sugerat o reducere a morților subite³⁸⁷.

Amiodarona (frecvent asociată cu un betablocant) poate fi folosită pentru a suprima aritmiile ventriculare simptomatice, dar poate afecta negativ prognosticul, în special la pacienții cu IC mai severă^{227,244}. Alte medicamente antiaritmice ar trebui evitate²⁴⁷. Modificarea transcateter prin radiofrecvență a substratului aritmogen poate reduce numărul descărcărilor inadecvate ale ICD și poate fi folosită pentru a termina furtuni aritmice la pacienți cu IC și tahiaritmii ventriculare recurente, frecvente și, prin urmare, ar trebui luată în considerare la acești pacienți. Se recomandă a se cere sfatul membrilor echipei de IC cu expertiză în electrofiziologie la pacienții cu aritmii ventriculare rezistente. Pentru mai multe detalii, invităm cititorul la ghidurile ESC/EHRA de aritmii ventriculare și moarte cardiacă subită²⁶⁰.

10.3 Bradicardia simptomatică, pauzele și blocul atrio-ventricular

Ghidurile ESC de pacing și TRC au recomandat intervenția atunci când pauzele depășesc 6 s, chiar și când nu sunt asociate cu simptome³⁸⁹. Totuși, aceste recomandări au fost emise mai ales pentru pacienții fără disfuncție miocardică evidentă și pauzele mai scurte pot necesita intervenția la pacienții cu IC-FER³²⁹. Dacă pe monitorizarea electrocardiografică se identifică pauze >3 s, medicația ar trebui reevaluată și următorii agenți opriți sau administrați în doză redusă, începând cu BCC, apoi amiodarona, digoxinul și ivabradina. La pacienții cu FiA, o reducere a dozei de betablocant, permițând frecvenței ventriculare de repaus diurne să crească la 70-90 bpm, poate fi luată în considerare, din moment ce nu există dovezi că betablocantele ameliorează prognosticul¹⁷⁷. La pacienții cu pauze, dar în ritm sinusal, o reducere în doza de betablocant ar trebui evitată, cu excepția cazului în care

pauzele sunt simptomatice, prelungite sau frecvente, caz în care beneficiile relative ale reducerii dozei, ale sistării betablocantului și ale pacing-ului (biventricular) pot fi luate în considerare. Totuși, lipsesc dovezile pentru strategia de pacing izolată, adoptată doar pentru a permite inițierea sau titrarea betablocantului, în absența unei indicații convenționale de pacing; această strategie nu este recomandată. La pacienții cu IC-FER și bloc AV de grad înalt, se preferă TRC în locul pacing-ului de VD (Secțiunea 8.2) Când cauza bradycardiei sau a pauzelor este boala de nod sinusal cu conducere AV intactă, atunci strategiile terapeutice care evită inducerea disincronismului ventricular sunt preferate, deși date ale trialurilor clinice care să susțină această opinie a experților vis-a-vis de IC sunt puține. Pentru alte indicații de pacing, consultați Ghidul ESC de Pacing și CRT³⁸.

II. COMORBIDITĂȚI

II.1 Insuficiența cardiacă și comorbiditățile acesteia

Comorbiditățile sunt de o importanță foarte mare în cadrul IC (Tabelul II.1) și pot afecta utilizarea tratamentelor pentru IC (spre exemplu s-ar putea să nu fie posibilă utilizarea inhibitorilor de renină-angiotensină la unii pacienți cu disfuncție renală severă) (a se vedea Partea 7). Medicația utilizată pentru a trata comorbiditățile poate cauza agravarea IC (spre exemplu AINS administrate pentru artrită, unele terapii antineoplazice) (a se vedea Partea 7). Managementul comorbidităților este o componentă cheie în cadrul abordării holistice a îngrijirii pacienților cu IC (a se vedea Partea 14). Multe comorbidități sunt tratate în mod activ de către specialiștii din domeniul acestor comorbidități, acești medici urmând propriile ghiduri ale specialității acestora. Ghidurile actuale vor identifica cazurile în care prezența IC ar trebui să altereze tratamentul normal al comorbidității. Acest lucru se poate datora

1. Interferarea în cadrul procesului diagnostic al IC (BPOC ca și etiologie a dispneei) ^{390,391}
2. Agravarea simptomelor de IC și înrăutățirea calității vieții ^{391,392}
3. Contribuirea la povara spitalizării și a mortalității ³⁹³ , fiind principala cauză de reinternare la 1, respectiv 3 luni ³⁹⁴
4. Pot afecta utilizarea tratamentului pentru IC (inhibitorii sistemului renină-angiotensină sunt contraindicați la unii pacienți cu disfuncție renală severă, terapia cu betablocante având contraindicație relativă în astmul bronșic) ^{395,396}
5. Nivelul de dovezi pentru tratamentul IC este mai limitat, deoarece comorbiditățile reprezintă de obicei criterii de excludere din studii; eficacitatea și siguranța intervențiilor sunt astfel nedeterminate în cazul prezenței comorbidităților
6. Tratamentul comorbidităților poate cauza agravarea IC (ex.: AINS din cadrul artritei, unele terapii anti-canceroase) ³⁹⁷
7. Interacțiunile dintre medicația pentru IC și cea pentru comorbidități pot duce la o eficacitate mai scăzută a tratamentului IC, precum și o siguranță mai scăzută a acestuia, precum și facilita efectele adverse (ex: betablocantele utilizate în cadrul IC-FES și beta-agoniștii din cadrul astmului și al BPOC) ^{391,395,396}

IC=insuficiență cardiacă; BPOC=Brnhopneumopatie cronică obstructivă; IC-FES=insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție scăzută; AINS=Anti-inflamatorii nesteroidiene.

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Etapa 1			
Este recomandat un beta-blocant (la o doză bazată pe dovezi sau doză maximă tolerată) ca tratament de primă linie pentru a ameliora angina, datorită beneficiilor asociate ale tratamentului (reducând riscul de spitalizare datorită IC și riscul de deces timpuriu).	I	A	167-173
Etapa 2: adițional beta-blocantului sau dacă betablocantul nu este tolerat			
Trebuie luată în considerare Ivabradina ca medicație anti-anginoasă la pacienții eligibili cu IC-FER (ritm sinus și FC >70 b/min), după cum este recomandat în managementul IC-FER.	IIa	B	180, 410, 411
Etapa 3: pentru ameliorarea adițională a anginei-cu excepția combinațiilor nerecomandate			
Trebuie luat în considerare un nitrat cu acțiune scurtă sau transcutanat (tratament anti-anginos eficient, sigur, în cadrul IC).	IIa	A	183, 184, 409
Trebuie luat în considerare un nitrat oral cu acțiune lungă sau un nitrat transcutanat (tratament anti-anginos eficient, studiat insuficient în cadrul IC).	IIb	B	183, 184
Trimetazidina poate fi luată în considerare în caz de persistență a anginei în ciuda tratamentului cu beta-blocante (sau alternative ale acestora), pentru a ameliora angina (tratament anti-anginos eficient, sigur, în cadrul IC).	IIb	A	400-403
Amlodipina poate fi folosită la pacienții ce nu tolerează beta-blocantele pentru a ameliora angina (tratament eficient, sigur, în cadrul IC).	IIb	B	215, 407
Nicorandilul poate fi luat în considerare la pacienții ce nu tolerează beta-blocantele pentru a ameliora simptomele (tratament eficient, însă cu o siguranță incertă în cadrul IC).	IIb	C	
Ranolazina poate fi luată în considerare la pacienții ce nu tolerează beta-blocantele pentru a ameliora angina (tratament antianginos eficient, însă cu siguranță incertă, în cadrul IC).	IIb	C	
Etapa 4: Revascularizarea miocardică			
Revascularizarea miocardică este recomandată atunci când angina persistă în ciuda tratamentului anti-anginos.	I	A	385, 412, 413
Alternative ale revascularizării miocardice: combinarea a mai mult de 3 medicamente antianginoase (din cele enumerate mai sus) poate fi luată în considerare în cazul persistenței anginei în ciuda tratamentului cu betablocante, Ivabradina și a unui medicament anti-anginos supraadăugat (cu excepția combinațiilor nerecomandate mai jos).	IIb	C	
NU se recomandă:			
(I) Combinarea ivabradinei, ranolazinei, și nicorandilului datorită siguranței necunoscute.	III	C	
(II) Combinarea Nicorandilului cu un nitrat (datorită eficacității scăzute)	III	C	
Nu se recomandă Diltiazem și verapamil datorită efectului inotrop negativ și a riscului de agravare a IC.	III	C	214

b/min=bătăi pe minut, IC=insuficiență cardiacă, IC-FES=Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție scăzută, NYHA=New York Heart Association.
^a Clasă de recomandare.
^b Nivel de evidență.
^c Referințe.

fi faptului că eficacitatea sau siguranța tratamentului poate fi diferită în cadrul prezenței IC (sau pur și simplu necunoscută) sau din cauza unor dovezi ce să evidențieze efecte particulare în cadrul populației cu IC, fie în beneficiul sau în detrimentul acesteia. IC-FEP are o prevalență mult mai mare a comorbidităților comparată cu IC-FES, iar multe dintre acestea pot fi instrumentale în cadrul progresiei acestui sindrom.

II.2 Angina și boala arterială coronariană

II.2.1 Managementul farmacologic

Beta-blocantele, iar la unii pacienți selectați Ivabradina¹⁸⁰, sunt terapii eficiente pentru controlul anginei, cât și o componentă esențială a terapiei CFrEF. La pacienții cu HFpEF, pot fi folosite pentru diminuarea anginei, însă acest lucru nu a fost niciodată testat în mod formal³⁹⁹.

S-a dovedit că trimetazidina are unele efecte benefice ca terapie adițională beta-blocantelor la pacienții cu IC și angină⁴⁰⁰⁻⁴⁰⁶. Există date că aceasta poate îmbunătăți capacitatea funcțională NYHA, precum și dura-

ta exercițiilor și funcția VS la pacienții cu IC-FES⁴⁰²⁻⁴⁰⁶. Au fost studiate și alte medicamente antianginoase eficiente, pe loturi apreciable de pacienți cu IC-FES/disfuncție de VS și s-au dovedit a fi sigure (spre exemplu Amlodipina²¹⁵⁻⁴⁰⁷, Nicorandil⁴⁰⁸ și nitrați^{183,184,409}). Siguranța altor agenți antianginoși în cadrul IC-FES, precum Ranolazina,este necunoscută, în timp ce alte medicamente, în mod special Diltiazemul și Verapamilul se consideră a fi nesigure la pacienții cu IC-FES (deși pot fi utilizate în cadrul IC-FEP)²¹⁴. Blocanții ai canalelor de calciu de tip dihidropiridinic pot crește tonusul simpatic, iar siguranța lor în cadrul IC-FES (cu excepția Amlodipinei²¹⁵ și Felodipinei²¹⁶) și în cadrul IC-FEP nu se cunoaște.

II.2.2 Revascularizarea miocardică

Pentru indicații ale angiografiei coronariene invazive la pacienții cu IC a se vedea subcapitolul 5.8.

Revascularizarea percutană și chirurgicală sunt abordări complementare pentru ameliorarea simptomatică a anginei în IC-FEP, însă nu este complet elucidat dacă

aceste intervenții îmbunătățesc prognosticul. Ghidurile recente ESC privind revascularizarea miocardică recomandă operația de by-pass prin graft a arterelor coronare (CABG) pentru pacienții cu stenoză semnificativă a arterei coronariene stângi principale sau echivalente acesteia (stenoză proximală atât a arterei descendente anterioare și a arterei circumflexe stângi) pentru a îmbunătăți prognosticul^{112,113}. Cu toate acestea, trebuie avută în vedere lipsa unor studii ce să includă pacienți care au IC bine definită, această recomandare fiind bazată strict pe părerea experților. Pe baza rezultatelor studiului STICH (care a exclus pacienții cu boală a arterei coronare stângi principale, precum și clasele de angine III-IV CCS), se recomandă CABG la pacienții cu IC-FES, CAD semnificativă (artera coronară stângă descendentă anterioară sau boală multivasculară) și FEVS \leq 35% pentru a reduce durata spitalizării precum și riscul de deces din cauze cardiovasculare³⁸⁵. Pacienții cu un procent mai mare de 10% de miocard al ventriculului stâng viabil pot beneficia de o revascularizare miocardică (iar cei cu mai puțin de 10% au o predispoziție mai mică să beneficieze de aceasta), deși această abordare a selecției pacienților pentru revascularizare este încă nedemonstrată. În studiul STICH, nici prezența viabilității și nici severitatea remodelării VS nu au identificat pe cei care au beneficiat de CABG din punctul de vedere al reducerii mortalității I 18. Pentru evaluarea tehnicilor de evaluare a miocardului viabil, vă rugăm adresați-vă Capitolului 5. O analiză post-hoc din cadrul studiului STICH a arătat că prezența ischemiei miocardice inductibile (fie prin testul de efort cu radio-nucleoizi sau ecocardiografia de stress cu dobutamină) sau anginei nu poate identifica pe cei cu un prognostic mai prost și un beneficiu mai mare în cadrul CABG față de OMT^{115,386}. Cu toate acestea, CABG nu poate îmbunătăți regresia anginei mai puternic decât terapia unică medicamentoasă.

Alegerea între CABG și FCI trebuie făcută de către Echipa Inimii după evaluarea grijulie a stării clinice a pacientului și anatomiei coronariene, gradul de expectanță al revascularizării complete, comorbidități valvulare.

11.3 Cașexia și sarcopenia (pentru fragilitate, vă rugăm adresați-vă Capitolului 14)

Cașexia reprezintă un proces consumptiv ce afectează toate părțile corpului (spre exemplu, țesutul muscular scheletal, țesutul adipos-rezervele energetice, și țesutul osos- osteoporoză). Poate apărea la 5-15% din pacienții cu IC, în mod special la cei cu IC-FES, cât la un grad mai avansat al bolii⁴¹⁵⁻⁴¹⁶. Această complicație mai gravă este asociată cu o simptomatologie mai se-

veră și cu o capacitate funcțională mai redusă, o rată crescută a spitalizării, și o speranță de supraviețuire mai scăzută. Cașexia în cadrul IC poate să fie diagnosticată și definită ca o scădere în greutate, involuntară, non-edematoasă, mai mare de 6% din greutatea corporală totală din ultimele 6-12 luni^{414,417}. Cauzele acesteia sunt multifactoriale, iar în cadrul pacienților individuali acestea sunt dificil de determinat. Dintre acestea putem enumera activarea imunoproinflamatorie, tulburări neurohormonale, malabsorbție și nutriție deficitară, perturbare a echilibrului caloric și proteic, rezistență la hormonii anabolizanți, tulburare a anabolismului, imobilizarea prelungită și deconținerea fizică, toate caracterizate printr-un dezechilibru catabolic/anabolic⁴¹⁸. Scăderea masei musculare scheletale, atunci când este asociată cu mobilitate scăzută și simptome (sarcopenie sau miopenie), apare la 30-50% din pacienții cu IC-FES⁴¹⁹. În cele mai severe forme, aceasta este asociată cu fragilitate și cu morbiditate și mortalitate crescute⁴²⁰.

Tratamentul potențial poate include stimulente ale apetitului, antrenament¹²⁰, și agenți anabolizanți, inclusiv testosteronul, în combinație cu suplimente nutriționale și intervenții anticatabolice, deși nici una dintre acestea nu s-au dovedit a prezenta beneficii, și siguranța acestora este necunoscută⁴²¹.

11.4 Cancerul

Anumiți agenți chimioterapici pot cauza sau agrava disfuncția sistolică a VS, sau a IC. Unele dintre cele mai cunoscute dintre acestea sunt antracilinele (ex. doxorubicina), trastuzumabul și inhibitorii de tirozin-kinază^{397,422}. Un studiu COCHRANE recent a evidențiat faptul că dexrazoxanul poate conferi protecție cardio-vasculară la unii pacienți ce sunt tratați cu antraciline⁴²³. Evaluarea pre și post-terapeutică a FEVS, dacă se poate realiza cu suport imagistic în cadrul testului de efort, este esențială la pacienții ce beneficiază de chimioterapie cardiotoxică, după cum este redat în literatură^{397,422}. Un scor de risc pentru a identifica femeile cu neoplasm mamar cu risc crescut de a dezvolta IC în timpul terapiei cu trastuzumab conceput bazându-se pe vârstă, detaliile chimioterapiei, statutul cardio-vascular de bază și alte comorbidități, poate fi de folos⁴²⁴. Chimioterapia trebuie sistată și trebuie inițiată terapia IC-FES la pacienții ce dezvoltă disfuncție sistolică a VS moderat spre severă. Dacă funcția VS se îmbunătățește, riscurile și beneficiile continuării chimioterapiei trebuie reevaluate^{397,425,426}. Iradierea mediastinală poate duce la un număr rescut de complicații cardiac pe termen lung. Biomarkerii cardiaci (NP și

troponine) pot fi folosiți pentru a identifica pacienții cu un risc crescut de cardiotoxicitate și pot fi utili în monitorizarea utilizării și dozării citotoxicelor cardiotoxice^{397,425,426}.

11.5 Sistemul nervos central (inclusiv depresia, accidental vascular cerebral și disfuncția autonomă)

Accidentul vascular cerebral și IC coexistă frecvent datorită unei suprapuneri de factori de risc comuni. Ambele contribuie la un prognostic înrăutățit. Accidentul vascular cerebral poate îngreuna autoîngrijirea pacienților cu IC. Managementul pacienților cu risc crescut de accident vascular cerebral poate necesita echilibrarea balanței dintre terapia anticoagulantă și antiplachetară.

Tulburările de autonomie sunt des întâlnite în IC-FES, mai ales când aceasta este severă⁴²⁷. Atunci când aceasta este însoțită de o TA scăzută, poate facilita lipotimia și rănirea, și poate de asemenea interfera cu optimizarea dozelor de beta-blocante, IECA, BRA și MRA. Dozarea diureticelor poate fi redusă pentru a scădea severitatea hipotensiunii posturale.

Depresia este frecvent întâlnită și asociată cu o stare clinică înrăutățită, precum și un prognostic prost în cadrul IC⁴²⁸⁻⁴³⁰. Aceasta poate de asemenea contribui la o aderență scăzută la tratament și la izolarea socială. Un grad crescut al suspiciunii este necesar pentru a facilita diagnosticul, mai ales la cei în vârstă. Screeningul de rutină utilizând un chestionar validat este benefic. Până în momentul de față, Inventarul de Depresie Beck (BDI) și Scala de Depresie Cardiacă au fost validate formal ca fiind unelte fezabile pentru evaluarea stării depresive la pacienții cu IC^{431,432}, însă alte chestionare au fost utilizate pe scară largă la acest grup de pacienți (spre exemplu: Scala de Depresie Geriatrică, Scala de Depresie și Anxietate Spitalicească, Scala de Depresie Hamilton).

Intervențiile psihosociale și tratamentul farmacologic sunt utile, precum și exercițiile de training la pacienții cu IC-FES și depresie⁴³³. Terapia cognitiv-comportamentală, precum și programele educaționale structurate au reușit să reducă severitatea depresiei și a anxietății, a simptomelor de fatigabilitate precum și să îmbunătățească funcția socială și mental și calitatea vieții legată de IC la pacienții cu IC și depresie majoră⁴²⁴.

Inhibitorii selectivi de serotonină sunt considerați a fi siguri, deși studiul randomizat al infarctului în cadrul tratamentului cu sertralina nu a confirmat faptul că sertralina oferă o reducere îmbunătățită a simptomelor depresive sau îmbunătățirea statutului cardiovascu-

lar comparat cu grupul placebo la pacienții IC-FES, însă acest studiu nu a putut demonstra nici contrariul⁴³⁵. În mod similar, escitalopramul nu a avut un efect nici asupra depresiei sau a prognosticului clinic în timpul evaluării la 24 de luni, atunci când a fost comparată cu grupul placebo al pacienților cu IC-FES și depresie. În mod important, antidepresivele triciclice trebuie evitate, deoarece pot cauza hipotensiune, înrăutățirea IC și aritmii^{429,435}.

11.6 Diabetul

Tulburările glicemiei și diabetul sunt foarte des întâlnite la pacienții cu IC și diabetul este asociat cu un statut funcțional mai prost cât și un prognostic mai sumbru. La pacienții cu IC-FES, intervențiile pentru a reduce morbiditatea și morbiditatea conferă beneficii similare în prezența sau absența diabetului³²⁰. Spre exemplu, betablocantele îmbunătățesc prognosticul în mod similar, fie că pacientul are sau nu diabet, deși diferiți beta-blocanți pot varia în efectul lor asupra indicelui glicemic⁴³⁶. Nu este cunoscut dacă controlul strict al glicemiei alterează sau nu riscul de evenimente cardio-vasculare la pacienții cu IC⁴³⁷. În cadrul pacienților cu IC netratați pentru diabet, o valoare crescută a HbA_{1c} este asociată cu un risc crescut de evenimente cardio-vasculare^{438,439}, însă acest rezultat poate diferi atunci când este început tratamentul antidiabetic⁴³⁹.

La pacienții cu diabet și IC, controlul glicemic trebuie implementat în mod treptat și moderat, crescând preferința pentru acele medicamente precum Metforminul, care au o eficacitate și siguranță dovedite. Spre deosebire de ceea ce se credea înainte, Metforminul este sigur de a fi utilizat la pacienții cu IC-FES, și este tratamentul de elecție la pacienții cu IC^{440,441}, însă este contraindicată la pacienții cu disfuncție hepatică sau renală severă datorită riscului de acidoză lactic.

Insulina este necesară pentru a trata pacienții cu diabet de tip 1 și pentru a trata hiperglicemiile simptomatice la pacienții cu diabet de tip 2 și pacienții cu epuizarea celulelor beta-pancreatice. Cu toate acestea, insulina este un hormon potent în acțiunea sa de retenție a sodiului, iar atunci când este combinat cu o reducere a glicozuriei poate exacerba retenția de fluide, ducând la înrăutățirea IC. Derivatele de sulfonil-uree au fost și ele asociate cu un risc crescut de înrăutățire a IC și trebuie utilizate cu precauție.

Tiazolidindionele (Glitazonele) pot cauza retenția de sodiu și apă și pot crește riscul de agravare de IC și de spitalizare, și nu sunt recomandate la pacienții cu IC^{209,210}. Inhibitorii de dipeptidilpeptidaza-4 (gliptinele),

care cresc secreția de incretină, astfel stimulând stimularea de insulină și agoniștii receptorilor peptidele glucagon-like cu acțiune lungă (GLP-1), care acționează ca mimetic ale incretinelor, îmbunătățesc indicele glicemic, însă nu reduc ci chiar înrăutățesc riscul evenimentelor cardio-vasculare, și agravează IC^{320,442,443}. În mod important, nu există date privind importanța gliptinelor sau analogilor GLP-1 la pacienții cu IC.

Recent, empagliflozina, un inhibitor al cotransportorului 2 sodiu glucoză, reduce rata spitalizării la pacienții IC, preum și mortalitatea acestora, însă nu și rata IM sau AVC, la pacienții cu diabet și risc cardio-vascular înalt, printre care și unii cu IC¹³⁰. În absența unor studii cu medicamentele din acest grup, rezultatele obținute cu empagliflozina nu pot fi considerate dovadă a eficacității clasei.

Pe măsura ce crește disfuncția glicemică, evaluarea controlului glicemic trebuie realizată în funcție de starea cardio-vasculară, iar dacă se prescriu terapii noi anti-diabetice, trebuie monitorizate atent de o echipă IC.

11.7 Disfuncția erectilă

Disfuncția erectilă este o componentă importantă dar și des întâlnită, din punct de vedere al calității vieții bărbaților cu IC^{444,445}. Tratamentul acesteia trebuie să includă terapii optime pentru patologia cardiovasculară subiacentă, precum și pentru celălalte comorbidități ce pot interfera (ex. Diabetul) și trebuie să amelioreze anxietatea și simptomatologia depresivă. Unele medicamente utilizate în tratarea IC (diureticele tiazidice, spironolactona și betablocantele) pot augmenta disfuncția erectilă^{444,445}. A fost dovedit că inhibitorii fosfodiesterazei de tip 5 (PDE5I) au un efect hemodinamic și anti-remodelare favorabil, îmbunătățind capacitatea de effort cât și calitatea vieții la pacienții cu IC-FES^{446,447}, însă sunt contraindicați la pacienții tratați cu nitrați.

11.8 Guta și artrita

Hiperuricemia și guta sunt des întâlnite la pacienții cu IC și pot fi cauzate sau agravate de tratamentul diuretic. Hiperuricemia este asociată cu un prognostic mai prost în cadrul IC-FES⁴⁴⁸. Ghidurile actuale a Ligii Europene Impotriva Reumatismului (EULAR) pentru managementul gutei recomandă terapia de scădere a uraților (ULT), la pacienții cu recăderii acute, artropatie, tofi gutoși sau modificări raiologice gutoase, pentru a menține un nivel seric de urați sub nivelul de saturație a uratului monosodic (sub 357 micromoli-sub 6 mg/dL)⁴⁴⁹.

Inhibitorii de oxidare xantini (allopurinol, oxypurinol) pot fi utilizați pentru a preveni guta, însă siguranța

acestora în cadrul IC-FES nu este cunoscută⁴⁵⁰. Atacurile de gută pot fi tratate mai bine cu colchicină decât cu AINS (deși colchicina nu trebuie utilizată la pacienții cu disfuncție renală severă și poate cauza diaree). Administrarea intra-articulară de corticosteroizi este o alternativă pentru afectarea monoarticulară, însă corticosteroizi sistemici pot cauza retenție de sodiu și de apă.

Artrita este o comorbiditate des întâlnită și este o cauză frecventă de prescriere/ autoadministrare de medicamente ce pot agrava funcția renală sau IC, în mod special AINS. Artrita Reumatoidă este asociată cu un risc crescut a IC-FEP. Siguranța medicației prescrise pentru ameliorarea artritei reumatoide nu a fost determinată în raport cu IC.

11.9 Hipopotasemia și hiperpotasemia

Atât hipopotasemia cât și hiperpotasemia sunt asociate cu IC și cu administrarea de terapii în cadrul IC⁴⁵¹. Ambele pot agrava aritmiile ventriculare.

Diureticele tiazidice și de ansă reduc potasiul seric, în timp ce IECA, BRA și MRA pot toți duce la o creștere a potasiului seric. Amiloridul și triamterenul sunt utilizate uneori ca diuretice adjuvante în edemele restante, cât și pentru a preveni hipopotasemia. Tratamentul hipopotasemiei poate necesita recomandarea unei alimentații bogate în potasiu sau prescrierea suplimentelor cu potasiu.

Managementul hiperpotasemiei acute (mai mult de 6.0 mmol/L) poate necesita o oprire pe termen scurt a terapiei cu agenți ce duc la creșterea potasiului și a inhibitorilor RAAS, dar această intervenție trebuie minimizată și inhibitorii RAAS trebuie reintroduși cu grijă cât de repede posibil, sub monitorizarea atentă a nivelului potasiului. Un studio Cochrane⁴⁵² a dovedit că regimul terapeutic de urgență în cadrul hiperpotasemiei nu prezintă nici un beneficiu. Doi noi agenți ce leagă potasiul (patiromer și zirconiul de sodium cicloilicat) sunt în studiu pentru a putea fi aprobați în terapia curentă^{453,454}. Rezultatele inițiale la pacienții cu IC sunt disponibile și confirm eficacitatea acestor terapii de reducere a sodiului seric⁴⁵⁵, pentru a preveni hiperpotasemia recurentă la pacienții cu IC și BCR, în contextul tratamentului cu inhibitori RAAS.

11.10 Hiperlipidemia

Nivele recuite de LDL-colesterol sunt rar întâlnite la pacienții cu IC-FES; pacienții cu IC-FES în stadii avansate prezintă adesea concentrații scăzute ale LDL, asociate cu un prognostic mai prost. Rosuvastatina nu a redus end-pointurile de mortalitate/morbiditate în cadrul a două studii mari cu pacienți cu IC cu sau fără

Recomandări de tratament al HTA la pacienții cu IC simptomatică (Clasele II-IV NYHA) cu fracție de ejeecție scăzută			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Etapa 1			
Sunt recomandate IECA (sau BRA), betablocantele sau MRA (sau o combinație între acestea) pentru a reduce tensiunea arterială, fiind medicație de linia întâi, a doua, cât și a treia, datorită beneficiilor asociate în cadrul IC-FES (reducând riscul de deces cât și numărul de spitalizări datorită IC). Sunt de asemenea și sigure pentru a trata IC-FEP.	I	A	2, 164, 165, 167, 168, 171-174, 182, 461-463
Etapa 2			
Se recomandă utilizarea unui diuretic tiazidic (sau, în cazul în care pacientul este tratat deja cu un diuretic tiazidic, se recomandă un diuretic de ansă), pentru a putea reduce TA atunci când HTA persistă în ciuda tratamentului cu o combinație de IECA (alternativă la IECA sunt BRA, dar nu trebuie nici odată asociate), cu beta-blocante și MRA.	I	C	
Etapa 3			
Amlodipina sau hidralazina pot fi utilizate pentru a reduce TA atunci când HTA persistă în ciuda asocierii IECA (alternativă la IECA sunt BRA, dar nu trebuie nici odată asociate) cu un beta-blocant, MRA și un agent diuretic.	I	A	183, 184, 409, 215
Felodipina trebuie utilizată pentru reducere TA atunci când HTA persistă în ciuda asocierii IECA (alternativă la IECA sunt BRA, dar nu trebuie nici odată asociate) cu un beta-blocant, MRA și un agent diuretic.	IIa	B	216
Moxonidina nu este recomandată pentru reducerea TA datorită siguranței scăzute în cazul pacienților IC-FES (creșterea mortalității)	III	B	460
Antagoniștii receptorilor alfa-adrenergici nu sunt recomandați pentru reducerea TA datorită siguranței scăzute în cazul pacienților IC-FES (activare neurohormonală, retenție de lichide, înrăutățirea IC).	III	A	458, 464, 465
Diltiazemul și verapamilul nu sunt recomandate pentru reducerea TA datorită siguranței scăzute în cazul pacienților IC-FES, având acțiune inotrop negativă, astfel crescând riscul de agravare a IC.	III	C	214
<small>BRA=blocanți ai receptorilor de angiotensină, IECA=inhibitori ai enzimei de conversie a aldosteronului, IC=insuficiență cardiacă, IC-FEP=Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție păstrată, IC-FES=Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție scăzută, MRA=antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi, NYHA=New York Heart Association. ^a Clasă de recomandare. ^b Nivel de evidență. ^c Referințe.</small>			

Recomandări pentru tratamentul altor comorbidități ale pacienților cu IC			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Deficitul de fier			
FCM intravenos trebuie utilizat la pacienții simptomatici cu IC-FES asociată deficitului de fier (ferritina serică <100 microg, sau ferritina între 100-299 microg/L și nivelul saturației transferinei <20%), pentru a ameliora sau remite simptomele de IC, și pentru a îmbunătăți capacitatea de effort și calitatea vieții.	IIa	A	469,470
Diabetul			
Trebuie luată în considerare utilizarea metforminului ca primă linie de tratament pentru realizarea controlului glicemic la pacienții cu IC asociată cu diabet, cu excepția contraindicațiilor	IIa	C	440,441
<small>FCM=carboximaltoză ferică, IC=insuficiență cardiacă, IC-FES=Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție scăzută. ^a Clasă de recomandare. ^b Nivel de evidență. ^c Referințe.</small>			

Tratament nerecomandat în cadrul comorbidităților pacienților cu IC			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Apneea de somn			
Servo-ventilația adaptivă nu este recomandată la pacienții cu IC-FES asociată apneei de somn predominant central, datorită creșterii mortalității cardiovasculare generale.	III	B	473
Diabetul			
Thiazolidindionele (glitazonele) nu sunt recomandate la pacienții cu IC, deoarece cresc riscul de înrăutățire a IC și de spitalizare datorită IC.	III	A	209,210
Artrita			
AINS și inhibitorii ai COX2 nu sunt recomandați la pacienții cu IC, deoarece cresc riscul de înrăutățire a IC și de spitalizare datorită IC.	III	B	211-213
<small>COX-2=ciclooxigenaza 2, IC=insuficiență cardiacă, IC-FES=insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție scăzută, AINS=anti-inflamatorii nesteroidiene. ^a Clasă de recomandare. ^b Nivel de evidență. ^c Referințe.</small>			

IHD, însă nici nu a crescut riscul, reducând perioada spitalizărilor^{205,457}. Astfel, nu există dovezi pentru a recomanda inițierea terapiei cu statine la majoritatea pacienților cu IC. Cu toate acestea, la pacienții care beneficiază deja de tratamentul cu statine în cadrul CAD, se poate lua în considerare continuarea acesteia.

11.11 Hipertensiunea arterială

HTA este asociată cu un risc crescut de dezvoltarea a IC, terapia antihipertensivă reducând marcat incidența IC (cu excepția blocanților alfa-adrenergici, ce sunt mai puțin eficiente în prevenția IC)⁴⁵⁸. Un studiu prospectiv recent a arătat că în cadrul unei populații cu incidență a IC, valori crescute bazale ale presiunii diastolice, sistolice și ale pulsului au fost asociate cu un risc crescut de evenimente adverse, ceea ce denotă importanța controlului tensiunii la această populație⁴⁵⁹. Controlul tensiunii arteriale este un element al tratamentului holistic a pacienților cu IC.

Blocanții ai canalelor de calciu inotropi negativi (diltiazem sau verapamil) nu trebuie utilizați pentru a trata hipertensiunea la pacienții cu IC-FES (dar s-au dovedit a fi siguri la cei cu IC-FEP), iar moxonidul trebuie de asemenea evitat la pacienții cu IC-FES, deoarece crește mortalitatea, după cum a arătat un studiu⁴⁶⁰. Dacă TA nu este controlată cu IECA (sau BRA), atunci beta-blocanțele, sau MRA asociate diureticelor, sau hidralazina și amlodipina²¹⁵ (sau felodipina²¹⁶) pot fi utilizate ca agenți terapeutici adiționali în cadrul IC sistolică. Se pot aplica valorile țintă ale TA aflate în ghidurile de HTA. HTA necontrolată la pacienții cu IC-FES este foarte rară, dacă aceștia au un tratament optim al IC. Spre deosebire, tratamentul HTA este o problemă importantă la pacienții cu IC-FEP. La pacienții cu ICA, nitrații i.v. (sau nitroprusiatul de sodiu) sunt recomandate pentru a scădea TA (a se vedea partea 12).

11.12 Deficitul de fier și anemia

Deficitul de fier este des întâlnit în IC, după cum este întâlnit și în alte boli cornice, și poate duce la anemie și/sau disfuncții ale musculaturii scheletale fără anemie⁴⁶⁶. În cadrul populației cu IC, deficitul de fier este asociat cu un prognostic mai prost^{467,468}. Fierul intravenos a fost studiat în mod specific în două trialuri clinice randomizate la pacienții cu IC și deficit de fier (feritina serică <100 microg/L sau feritina între 100 și 299 microg/L și saturația transferinei <20%)^{469,470}, atât cu cât și fără anemie. Carboximaltoza feroasă intravenoasă (FCM) s-a dovedit a îmbunătăți autoevaluarea globală a pacienților, calitatea vieții, cât și clasa NYHA (pe 6 luni) în studiul FAIR-HF⁴⁶⁹ atât la pacienții ane-

mici, cât și la cei non-anemici cu IC⁴⁷¹, iar în studiul CONFIRM-HF⁴⁷⁰, s-a îmbunătățit capacitatea de efort în cursul a 24 de săptămâni. În cadrul analizei endpoint-urilor secundare în cadrul studiului CONFIRM-HE, fierul intravenos a redus riscul spitalizărilor IC la pacienții cu deficit de fier și IC-FES⁴⁷⁰. O metaanaliză a terapiei cu fier iv la pacienții cu IC-FES cu deficit de fier în cursul a 52 de săptămâni a arătat o rată a spitalizării mai redusă și îmbunătățirea simptomatologiei de IC, îmbunătățire și a capacității de efort, cât și a calității vieții⁴⁷². Tratamentul cu FCM poate, astfel, duce la o îmbunătățire sustenabilă a capacității de efort, a simptomatologiei și a calității vieții. Tratamentul a fost de asemenea asociat cu o scădere semnificativă a spitalizării datorită înrăutățirii IC. Numărul de decese, cât și incidența evenimentelor adverse au fost similare. Nici unul dintre studiile tratamentului cu fier iv nu a reușit să demonstreze un efect asupra prognosticului pe termen lung sau să evalueze separate efectele asupra pacienților anemici și non-anemici. Efectul tratamentului deficitului de fier la pacienții IC-FEP/IC-FEI și siguranța pe termen lung a terapiei cu fier la pacienții cu IC-FES, IC-FEI sau IC-FEP nu este cunoscută. Siguranța tratamentului cu fier iv este necunoscută la pacienții cu IC și hemoglobină mai mare de 15 g/dL^{469,470}. Pacienții cu deficit de fier trebuie evaluați pentru o cauză potențial tratabilă/reversibilă (surse gastro-intestinale de sângerare).

Anemia (definită ca o concentrație a hemoglobinei mai mică de 13,0 g/dL la bărbați și <12,0 g/dL la femei) este frecvent întâlnită în cadrul IC, mai ales la pacienții spitalizați. Este mai frecventă la femei, la cei vârstnici și la pacienții cu disfuncție renală, și este asociată cu o remodelare miocardică avansată, inflamație și supraîncărcare de volum⁴⁷⁴. Anemia este asociată cu simptome avansate, un statut funcțional mai prost, un risc mai crescut de spitalizare datorită IC și o supraviețuire scăzută. Este recomandată o investigație etiologică asupra cauzei anemiei (pierderi oculte de sânge, deficit de fier, deficit de B12/folați, discrazia sângelui), deși la mulți pacienți nu se găsește nici o cauză specifică. Agentul stimulator al eritropoietinei (darbepoietina-alfa) nu a îmbunătățit prognosticul clinic la pacienții cu IC-FES cu anemie ușoară spre moderată, însă a dus la un exces de evenimente trombotice și astfel nu este recomandat⁴⁷⁵.

11.13 Disfuncția renală (inclusiv BCR, LAR, Sindromul Cardio-Renal și obstrucția prostatică)

IC și BCR coexistă frecvent, împart mulți factori de risc (diabetul, hipertensiunea, hiperlipidemia) și inter-

acționează spre a o agravare a prognosticului^{476,477}. BCR este definită de obicei ca și o valoare eGFR <60 mL/min/1,73 m² și/sau prezența albuminuriei (mare – între 30-300 sau foarte mare – >300 mg albumin/l g creatinină urinară). Pacienții cu disfuncție renală severă (eGFR<30 mL/min/1,73 m²) au fost excluși sistematic din studiile clinice randomizate și astfel nu există terapii bazate pe dovezi la acești pacienți.

O deteriorare suplimentară a funcției renale, denumită funcție renală aflată în înrăutățire (WRF), este utilizată pentru a indica un nivel crescut al creatininei serice, de obicei mai mare de 26,5 micromoli/L (0,3 mg/dL) și/sau o creștere cu 25% sau o scădere cu 25% a RFG. Importanța acestor modificări aparent nesemnificative este faptul că sunt frecvente, promovând dezvoltarea și progresia BCR⁴⁷⁸ și ca și consecință, putând înrăutăți prognosticul IC. Creșterea creatininei în timpul spitalizărilor ICA nu sunt tot timpul clinic relevante, mai ales atunci când sunt acompaniate de decongestie, diureză și hemoconcentrație corespunzătoare⁴⁷⁹.

Creșteri mari ale creatininei serice, denumite leziune acută de rinichi (LAR), sunt rar întâlnite în cadrul IC și sunt probabil asociate cu o combinație de terapie diuretică și alte medicamente potențial nefrotice, precum unele antibiotice (gentamicina și trimetoprimul), substanțe de contrast, IECA, BRA, AINS, etc. Este important de reținut faptul că, unele dintre aceste medicamente pot să se acumuleze în organism dacă au excreție renală. În cadrul IC, WRF este relativ des întâlnită, în mod special în timpul inițierii și creșterii terapiei cu inhibitori RAAS. În ciuda faptului că blocanții RAAS pot determina frecvent o scădere a RFG la pacienții cu IC, această reducere este de obicei scăzută și nu trebuie să ducă la oprirea tratamentului decât dacă există o scădere semnificativă, deoarece beneficiile tratamentului la acești pacienți sunt menținute⁴⁸⁰. Când apar creșteri mari ale creatininei serice, trebuie avută grijă pentru a evalua cu minuțiozitate pacientul, trebuind inclusă evaluarea unei posibile stenoze de artere renale, hiper sau hipovolemie excesivă, medicație concomitentă și hipopotasemie, care frecvent coexistă cu WRF.

Diureticele, în mod special cele tiazidice, dar și cele de ansă, au o eficacitate scăzută la pacienții cu RFG foarte scăzută, și dacă sunt utilizate, trebuie dozate corespunzător (doze crescute pentru a atinge rezultate similare). Medicația cu excreție renală (digoxinul, insulina și heparina cu greutate moleculară mică) pot să se acumuleze la pacienții cu disfuncție renală și pot necesita ajustarea dozelor, dacă funcția renală se deteriorează. Pacienții cu IC și boală vasculară periferică sau

coronariană au un risc de a avea disfuncție renală acută atunci când beneficiază de angiografie cu substanță de contrast (leziune acută renală indusă de substanțe de contrast – CI-AKI). Disfuncția renală și înrăutățirea funcției renale este discutată mai în profunzime în secțiunea despre ICA (a se vedea partea 12).

Obstrucția prostatică este des întâlnită la bătrâni și poate interfera cu funcția renală; astfel, ea trebuie exclusă la bărbații cu IC și cu funcție renală deteriorată. Blocanții alfa-adrenergici cauzează hipotensiune și retenție de sodiu și de apă, și nu sunt siguri în cadrul IC-FES^{458,464,465}. Din aceste motive, inhibitorii de 5-alfa reductază sunt preferați de obicei pentru tratamentul medicamentos la obstrucției prostatice la pacienții cu IC.

11.14 Bolile pulmonare (inclusiv astmul și BPOC)

Diagnosticul de BPOC și astm poate fi dificil de pus la pacienții cu IC datorită suprapunerii de simptome și semne, dar ridică și probleme de interpretarea spirometriei, mai ales la IC-FEP^{48,49,391}. BPOC (și astmul) la pacienții cu IC poate fi supradiagnosticat⁴⁸¹. Spirometria trebuie realizată atunci când pacienții sunt stabili și euvolemici timp de cel puțin 3 luni, pentru a evita efectele congestivității pulmonare ce cauzează obstrucția externă a alveolelor și bronhiolilor⁴⁸². Atât BPOC-ul corect cât și incorect diagnosticat, sunt asociate cu un statut funcțional înrăutățit și un prognostic mai prost în cadrul IC-FES.

Beta-blocanțele sunt relativ contraindicate în astm, dar nu și în BPOC, deși se preferă un antagonist al beta-1-receptorilor mai selectiv (bisoprolol, metoprolol succinat sau nebivolol)^{48,49,391}. Contraindicarea beta-blocanțelor în astm, după cum se menționează în prospectele medicamentoase, se bazează pe studii mici publicate în anii '80 și '90, realizate cu doze inițiale foarte crescute, administrate unor pacienți tineri cu forme severe de astm. În practica clinică, utilizarea dozelor mici de beta-blocante, combinată cu monitorizarea atentă a semnelor de obstrucție a căilor aeriene (wheezing, dispnee cu expir prelungit), poate permite utilizarea eficientelor beta-blocante în cadrul IC-FES, mai ales la pacienții vârstnici la care astmul sever este rar întâlnit. Astfel, în concordanță cu strategia globală GINA 2016^{395,396}, astmul nu este o contraindicație absolută, dar aceste medicamente trebuie folosite numai sub stricta supraveghere medicală realizată de specialist, ținând cont de riscul utilizării lor. Siguranța pe termen lung a medicamentelor pulmonare inhalatorii cardioactive este incertă, iar nevoia utilizării lor tre-

buie reconsiderată la pacienții cu IC-FES, mai ales deoarece beneficiul în cadrul astmului și a BPOC pare să fie numai ameliorarea simptomatică, însă fără un efect clar asupra mortalității. Corticosteroizii orali pot cauza retenție de sodiu și de apă, ducând la o potențială înrăutățire a IC, dar aceasta nu pare să fie o problemă în cazul corticosteroizilor inhalatori. Hipertensiunea pulmonară poate complica BPOC-ul sever, iar ca rezultat, congestia și IC dreaptă sunt mult mai probabile. Ventilația non-invazivă, adăugată terapiei convenționale, îmbunătățește prognosticul pacienților cu insuficiență respiratorie acută datorită exacerbării hipercapniei din BPOC sau IC în cazul edemului pulmonar acut.

11.15 Obezitatea

Obezitatea este factor de risc în cadrul IC⁴¹ și complică diagnosticul acesteia, deoarece poate cauza dispnee, scăderea toleranței la efort și edeme perimaleolare, și poate duce la imagini ecocardiografice de proastă calitate. Indivizii obezi pot avea de asemenea nivele reduse de NP⁶². Obezitatea este mai frecventă în IC-FEP decât în IC-FES, deși este posibil ca diagnosticul greșit să explice măcar în parte diferența de prevalență. Deși obezitatea este un factor de risc independent pentru dezvoltarea IC, odată ce aceasta este diagnosticată, este bine cunoscut faptul că obezitatea este asociată cu o mortalitate mai scăzută în cadrul unei plaje largi a IMC (a se vedea cașexia în partea 11.3) – așa-numitul paradox al obezității observat de asemenea în alte boli cornice^{414,416}. Obezitatea trebuie tratată după recomandările ghidurilor ESC pentru prevenția bolii cardio-vasculare⁴⁸³, dacă scopul este acela de a preveni dezvoltarea IC. Cu toate acestea, ghidurile nu se adresează pacientului cu IC la care un IMC crescut nu este advers, și deși se recomandă adesea scăderea în greutate pentru a diminua simptomele și pentru a controla factorii de risc, scăderea în greutate nu s-a dovedit a fi nici benefică, și nici sigură, în IC-FES. Atunci când apare scăderea ponderală la pacienții cu IC, ea este asociată cu o mortalitate și o morbiditate mai crescute, simptomatologie înrăutățită și o calitate a vieții mai scăzută. La pacienții cu IC cu obezitate moderată (IMC <35 kg/m²), scăderea ponderală nu poate fi recomandată. La pacienții cu obezitate avansată (IMC=35-45 kg/m²) scăderea ponderală poate fi luată în considerare ca o metodă de a ameliora simptomatologia și capacitatea de efort.

11.16 Tulburări ale somnului și tulburări ale respirației în timpul somnului

Tulburări ale respirației în timpul somnului (SDB) apar la mai mult de 1/3 din pacienții cu IC⁴⁸⁴, având o pre-

valență și mai ridicată la pacienții cu ICA⁴⁸⁵. Cele mai des întâlnite sunt: apneea centrală de somn (CSA, similară cu respirația Cheyne-Stokes, CSR), apneea obstructivă de somn (OSA), și o combinație între cele două. Alte cauze de tulburări ale somnului include anxietatea, depresia, decubitul sau congestia pulmonară paroxistică (ortopneea și dispneea nocturnă paroxistică) și terapia diuretică ce poate cauza diureză nocturnă. Anamneza legată de calitatea somnului (inclusiv discuția cu partenerul de viață) face parte din abordarea holistică a pacientului cu IC (a se vedea partea 14). CSA și OSA au fost asociate frecvent cu un prognostic mai prost în cadrul IC^{485,486}. CSA este cea mai frecventă formă de SDB în cadrul IC-FES, și IC-FES este cea mai frecventă cauză de CSA, astfel fiind strâns legate. Screening-ul și diagnosticul apneei de somn este discutat mai detaliat altundeva^{484,488}. Diagnosticul era înainte bazat pe polisomnografie, deși au apărut echipamente mai avansate de testare la casa bolnavului care pot face distincția între tipurile de apnee în somn.

Suplimentarea nocturnă de oxigen, presiune aeriană continuă pozitivă (CPAP), presiune pozitivă pe două nivele (BiPAP), și servoventilație adaptativă (ASV) pot fi luate în considerare pentru a trata hipoxemia nocturnă din cadrul OSA, după cum recomandă ghidurile^{489,490}. Un indice apnee/hipopnee (AHI) de peste 30/oră, poate fi tratat utilizând fie CPAP fie BiPAP, fie ASV, precum și suplimentarea oxigenului nocturn, toate dovedindu-se a fi eficiente. Trebuie luat în considerare faptul că nici una dintre aceste intervenții nu s-a arătat a avea beneficii majore în prognosticul IC-FES.

CPAP în cadrul CSA legat de IC s-a dovedit a fi benefic în reducerea frecvenței episoadelor de apnee și hipopnee, precum și în îmbunătățirea FEVS și a rezultatelor testului de mers pentru 6 minute, însă nu a îmbunătățit frecvența spitalizării legate de IC⁴⁹¹.

Studiul SERVE-HF⁴⁷³, recent publicat, a dovedit că ASV utilizată la pacienții cu IC-FES cu o predominanță CSA a dus la rezultate neutre privind end-point-urile primare (mortalitatea generală, intervenții cardio-vasculare salvatoare de viață –transplant cardiac, implantare de dispozitive de asistare a ventriculilor, resuscitare după stop cardiac, sau administrare de șoc electric, sau spitalizare neplanificată pentru agravarea IC), dar, mai important, a dus la o creștere atât a mortalității generale, cât și cardio-vasculare. Astfel, ASV nu sunt recomandate la pacienții cu IC-FES și CSA predominant.

Siguranța și eficacitatea abordărilor alternative pentru tratarea CSA la pacienții cu IC, precum stimulatorul implantabil de nerv frenic^{219,220,492}, sunt sub investigație clinică și pot necesita studii adiționale pe termen lung.

11.17 Boala cardiacă valvulară

Boala cardiacă valvulară poate cauza sau agrava IC. Acest capitol tratează pe scurt probleme relevante pentru IC, și cititorului îi sunt recomandate cele mai recente ghiduri de boală valvulară^{493,494}.

Pacienții cu IC și boală valvulară concomitentă constituie o populație cu risc crescut. Astfel, întregul proces decizional în cadrul evaluării comprehensive a raportului risc-beneficiu al diferitelor strategii terapeutice trebuie făcut de către o echipă multidisciplinară cu o experiență particulară în patologia valvulară, inclusiv cardiologi cu experiență în IC, chirurghi cardio-vasculari, un chirurg intervenționist cu expertiză în valve structurale dacă este luată în considerare o terapie bazată pe cateter, un imagist, anestezist, și, dacă este necesar, medici generaliști, geriatrii, sau specialiști ATI. Acest lucru poate fi benefic în mod special la pacienții cu IC care au fost selectați pentru tratamentul chirurgical pentru implantare de valvă aortică transcater, sau intervenție pe valvă mitrală trans-cater.

Toți pacienții trebuie să beneficieze de OMT. La pacienții cu IC-FES, terapia farmacologică trebuie planificată după un algoritm descris la Capitolul 7. Trebuie avută grijă atunci când sunt utilizați agenți vasodilatatori (IECA, BRA, blocanți ai canalelor de calciu, hidralazină și nitrați) la pacienții cu stenoză aortică severă, pentru a nu cauza hipotensiune.

11.17.1 Stenoza aortică

Principala problemă la pacienții cu stenoză aortică severă și FEVS scăzută este entitatea numită stenoza

aortică cu "flux scăzut, gradient scăzut" (aria valvulară <1 cm², FEVS <40%, gradientul presional mediu <40 mmHg). La acești indivizi, ecocardiografia de efort cu dobutamină în doză mică trebuie luată în considerare pentru a diferenția pacienții cu stenoză aortică moderată de cei cu stenoză aortică severă și flux scăzut la nivelul valvei datorită volumului cardiac scăzut, și pentru a evalua rezerva contractilă.

Dacă gradientul mediu este >40 mmHg nu există limită FEVS mai mică necesară pentru înlocuirea valvei la pacienții simptomatici cu stenoză aortică severă.

Implantul transaortic de valvă (TAVI) este recomandat la pacienții cu stenoză aortică strânsă care nu sunt eligibili pentru chirurgie, după evaluare de către o echipă a inimii, și care au o supraviețuire post-TAVI prezisă la mai mult de 1 an. TAVI trebuie luată în considerare la pacienții cu risc înalt cu stenoză aortică severă care încă sunt eligibili pentru tratamentul chirurgical, dar la care TAVI este preferată de către o echipă a inimii, bazându-se pe profilul de risc individual cât și a sustenabilității anatomice^{495,496}. Într-un studiu recent realizat pe pacienți cu stenoză aortică severă, TAVI ce utilizează o bioproteză valvulară aortică trans-cater autoexpandabilă a fost asociată cu o rată de supraviețuire semnificativ crescută la un an, care a fost menținută și în al doilea an^{497,498}.

11.17.2 Regurgitarea aortică

La pacienții cu regurgitare aortică severă, înlocuirea sau repararea valvei aortice este recomandată la toți pacienții simptomatici și la pacienții asimptomatici cu

Recomandări pentru tratamentul patologiei valvulare la pacienții cu IC			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
La pacienții simptomatici cu FEVS scăzută și stenoză aortică "flux scăzut, gradient scăzut" (aria valvei <1cm ² , FEVS <40%, gradientul de presiune mediu <40 mmHg), trebuie luată în considerare ecocardiografia de efort cu doză scăzută de dobutamină, pentru a putea identifica pe cei cu stenoză aortică severă ce necesită înlocuire valvulară.	IIa	C	
TAVI este recomandată pacienților cu stenoză aortică strânsă ce nu sunt eligibili pentru intervenție chirurgicală, în urma unei evaluări efectuate de echipa inimii, și cu o predicție de supraviețuire post-TAVI de peste 1 an.	I	B	495, 496, 509
TAVI trebuie luată în considerare la pacienții cu risc înalt cu stenoză aortică severă ce sunt încă eligibili pentru tratament chirurgical, dar la care TAVI este preferată de către "echipa inimii", în urma unei evaluări a profilului de risc individual și a eligibilității anatomice.	IIa	A	497, 498
La pacienții cu regurgitare aortică severă, repararea sau înlocuirea valvei aortice sunt recomandate la toți pacienții simptomatici, precum și la pacienții asimptomatici cu FEVS de reaps <50%, ce altminteri sunt eligibili pentru intervenție chirurgicală.	I	C	317
Terapia medicală bazată pe dovezi este recomandată la pacienții cu IC-FES pentru a reduce regurgitarea mitrală.	I	C	
Trebuie luată în considerare combinarea operației pentru regurgitare mitrală funcțională cu cea de bypass aorto-coronarian la pacienții cu disfuncție sistolică de VS (FEVS <30%), ce necesită revascularizare coronariană datorită anginei refractare la tratament.	IIa	C	
Tratamentul chirurgical izolat al regurgitarii mitrale non-ischemice la pacienții cu regurgitare mitrală severă și disfuncție severă de VS (FEVS <30%) trebuie luat în considerare la pacienții selectați pentru a putea evita sau amâna transplantul.	IIb	C	

IC=insuficiență cardiacă, IC-FES=insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție scăzută, TAVI=implantare transaortică de valvă, VS=ventricul stâng, FEVS=fracție de ejeție a ventriculului stâng.
^a Clasă de recomandare.
^b Nivel de evidență.
^c Referințe.

FEVS de repaus \leq de 50%, care altfel nu ar beneficia de tratament chirurgical^{499,500}.

11.17.3 Regurgitarea mitrală

Această parte de referă la regurgitarea cronică, cea acută fiind tratată în partea 12.

Regurgitarea mitrală primară (organică)

Abordarea chirurgicală este indicată la toți pacienții simptomatici cu regurgitare mitrală severă organică fără contraindicații de tratament chirurgical. Decizia de înlocuire/reparare valvulară depinde de anatomia acesteia, expertiza chirurgicală disponibilă, și de starea pacientului.

Atunci când FEVS $<30\%$, o reparare ghirurgicală durabilă poate îmbunătăți simptomatologia, deși efectul acesteia asupra supraviețuirii este necunoscut. În această situație, decizia de a opera trebuie să fie bazată pe răspunsul la terapia medicamentoasă, comorbidități, și probabilitatea reparării valvulare (în loc de înlocuire).

Regurgitarea mitrală secundară

Aceasta apare datorită măririi VS și remodelării care duce la coaptare deficitară. Terapia medicamentoasă eficientă (inclusiv CRT la pacienții eligibili) duce la remodelare inversă a VS, și poate reduce regurgitarea mitrală funcțională și toate eforturile trebuie direcționate pentru a optimiza tratamentul medical la acești pacienți.

Abordarea chirurgicală combinată - valvulară și coronariană, trebuie luată în considerare la pacienții simptomatici cu disfuncție sistolică de VS (FEVS $<30\%$), cu artere coronare sustenabile revascularizării, și cu dovezi de viabilitate. Chirurgia este recomandată de asemenea la pacienții cu regurgitare mitrală severă ce vor efectua CABG, cu FEVS $>30\%$.

Cu toate acestea, un studiu recent realizat la pacienții cu regurgitare mitrală ischemică secundară moderată, nu a dovedit că repararea valvulară asociată CAB ar duce la o remodelare inversă crescută a VS⁵⁰². În prezența FiA, ablația atrială și închiderea urechiușei AS, trebuie luate în considerare în timpul operației de plastie a valvei mitrale.

Rolul chirurgie izolate a valvei mitrale la pacienții cu regurgitare mitrală funcțională și disfuncție sistolică de VS severă (FEVS $<30\%$), care nu pot beneficia de revascularizare sau au cardiomiopatie non-ischemică, este discutabil, iar la majoritatea pacienților terapia medicamentoasă convențională sau terapia cu utilizarea dispozitivelor este preferată. În cazuri selecționate, repararea poate fi preferată pentru a putea evita sau amâna transplantul. Decizia trebuie să fie bazată pe o evaluare

comprehensivă (inclusiv ecocardiografia de efort sau RMN^{499,503}, și trebuie discutată de către echipa inimii).

La pacienții cu IC și regurgitare mitrală secundară moderat-severă, care sunt considerați inoperabili sau au un risc chirurgical crescut, intervenția percutană asupra valvei mitrale poate fi luată în considerare pentru a îmbunătăți simptomatologia și calitatea vieții, deși nu există dovezi bazate pe studii că aceasta ar fi benefică⁵⁰⁴⁻⁵⁰⁶.

11.17.4 Regurgitarea tricuspidiană

Regurgitarea tricuspidiană secundară (funcțională) (TR) este o complicație frecvent întâlnită în evoluția IC, datorită dilatației anulare și a coaptării deficitare în relație cu creșterea presiunii din VD și/sau a volumului din VD. TR severă cauzează/deteriorează simptomatologia de IC, astfel fiind necesară terapia diuretică pentru a reduce edemele periferice. Deoarece congestia hepatică este frecvent prezentă la acești pacienți (contribuind în mod adițional la hiperaldosteronism), decongestia poate fi facilitată de o doză adițională de MRA (doze natriuretice mai mari)⁵⁰⁷. Managementul IC care cauzează TR secundară trebuie optimizat, TR putându-se diminua după tratamentul etiologic. Indicațiile chirurgicale în cadrul TR secundare ce complică IC nu sunt stabilite clar⁴⁹³⁻⁴⁹⁴. Nevoia de a corecta TR este luată în considerare de obicei în timpul corecției chirurgicale a leziunilor valvulare ale inimii stângi^{493,494}. Un studiu recent indică faptul că intervenția bazată pe cateter poate fi posibilă în cadrul TR⁵⁰⁸.

12. INSUFICIENȚA CARDIACĂ ACUTĂ

12.1 ICA - definiție și clasificare

ICA se referă la apariția rapidă sau agravarea simptomelor și/sau semnelor de IC. Este o patologie medicală potențial amenințătoare de viață, ce necesită evaluare și tratament de urgență, de obicei ducând la o spitalizare de urgență.

ICA poate să se prezinte ca o primă apariție (*de novo*) sau mai frecvent ca și o consecință a unei decompensări acute a unei IC cronice, și poate fi cauzată de disfuncție cardiacă primară sau precipitată de factori extrinseci, de obicei la pacienții cu IC cronică. Disfuncția miocardică acută (ischemică, inflamatorie sau toxică), insuficiența valvulară acută sau tamponada pericardică sunt printre cele mai frecvente cauze acute primare de ICA. Decompensarea IC cronice poate apărea fără factori precipitanți cunoscuți, dar mai adesea se asociază unul sau doi factori, precum infecția, hipertensiunea necontrolată, tulburări de ritm, sau aderența scăzută la tratament sau dietă (tabelul 12.1).

CONGESTIE (-)

CONGESTIE (+)

Congestie pulmonară
Ortopnee/ Dispnee paroxistică nocturnă
Edeme periferice(bilaterale)
Distensie jugulară
Hepatomegalie congestivă
Congestie abdominală, ascită
Reflux hepatojugular

HIPOPERFUZIE (-)

CALDĂ-USCATĂ

CALDĂ-UMEDĂ

HIPOPERFUZIE (+)

Extremități reci,
transpirate
Oligurie
Stare confuzională
Amețeli
Presiune a pulsului
îngustă

RECE-USCATĂ

RECE-UMEDĂ

Hipoperfuzia nu este sinonimă cu hipotensiunea, dar adesea hipoperfuzia este însoțită de hipotensiune.

Figura 12.1 Profilul clinic al pacienților cu insuficiență cardiacă acută, bazat pe prezența/absența congestiei și/sau hipoperfuziei.

Există un număr crescut de clasificări, parțial suprapuse, ale ICA, bazate pe criterii diferite⁵¹⁰⁻⁵¹³. În practică, cele mai utile clasificări sunt cele bazate pe prezentarea clinică la momentul internării, permițând clinicienilor să identifice pacienții cu un risc crescut de complicații, și permițând să direcționeze managementul asupra unor ținte specifice, fapt ce creează o cale spre terapia personalizată în cadrul ICA: În cele mai

multe cazuri, pacienții cu IC prezintă fie TAS prezerată (90-100 mmHg) sau crescută (>140 mmHg : ICA hipertensivă). Numai 5-8% din totalul de pacienți se prezintă cu TAS scăzută (<90 mmHg : ICA hipotensivă), care este asociată cu un prognostic prost, în mod special atunci când este prezentă și hipoperfuzia^{514,515}.

O altă abordare este aceea de a clasifica pacienții în funcție de prezența uneia dintre următoarele cau-

ze precipitante/determinante ale decompensării, care necesită tratament de urgență corect (a se vedea Capitolul 12.3.1): SCA, criză hipertensivă. Aritmii rapide

Tabelul 12.1 Factori declanșatori ai ICA	
Sindromul coronarian acut	
Tahiaritmii (Ex: fibrilație atrială, tahicardie ventriculară)	
Creștere excesivă a tensiunii arteriale	
Infecție (ex: pneumonie, endocardită infecțioasă, sepsis)	
Neaderența la regimul hiposodat/diuretic sau medicație	
Bradiaritmii	
Substanțe toxice (alcool, droguri recreaționale)	
Medicamente (AINS, corticosteroizi, substanțe inotrop negative, chimioterapeutice cardiotoxice)	
Exacerbarea bronhopneumopatiei cronice obstructive	
Embolismul pulmonar	
Chirurgia și complicațiile perioperatorii	
Creșterea tonusului simpatic, cardiomiopatia legată de stress	
Tulburări metabolice/ hormonale (ex: disfuncția tiroidiană, cetoza diabetică, disfuncția adrenală, tulburări legate de sarcină sau perioada peripartum).	
Injuria cerebrovasculară	
Cauză mecanică acută: SCA complicat cu ruptură miocardică (ruptură de perete liber, defect septal ventricular, regurgitare mitrală acută), traumatism toracic sau chirurgie cardiovasculară, insuficiență acută a valvei native sau protetice secundară endocarditei, disecția sau tromboza aortică.	
AINS=antiinflamatoare nesteroidiene, ICA=insuficiență cardiacă acută, SCA=sindrom coronarian acut	

sau bradicardie severă/tulburări de conducere, cauză mecanică acută a ICA sau embolism pulmonar. Clasificarea clinic poate fi bazată pe examinarea fizică a pacientului pentru a putea detecta prezența semnelor/simptomelor clinice ale congestiei (umedă sau uscată în funcție de prezență sau absență) și/sau hipoperfuzia periferică (rece vs. caldă în funcție de prezență vs. absență) (fig. 12.1)^{514,515}. Combinația acestor opțiuni identifică 4 grupuri: cald și umed (bine perfuzat și cu congestie – cel mai des întâlnit); rece și umed (hipoperfuzat și cu congestie); rece și uscat (hipoperfuzat, fără congestie); cald și uscat (compensat, bine perfuzat, fără congestie). Această clasificare poate fi utilă pentru a ghida terapia în faza inițială și are importanță prognostică^{510,514,515}.

Pacienții cu IC ce complică IMA pot fi clasificați în funcție de clasificarea Killip și Kimball¹³, după cum urmează: clasa I, fără semne clinice de IC; clasa II, IC cu raluri și galop S3; clasa III, cu edem pulmonar acut franc; clasa IV, cu șoc cardiogenic, hipotensiune (TAS <90 mmHg) și prezența semnelor vasoconstricției periferice, precum oliguria, cianoza și diaforeză.

Definiția termenilor utilizați în această parte în legătură cu prezentarea clinică a pacienților cu IC sunt descriși în tabelul 12.2.

Tabelul 12.2 Definiția termenilor utilizați în Secțiunea 12 despre ICA	
Termen	Definiție
Simptome/semne de congestive (inima stângă)	Ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă, raluri pulmonare (bilateral), edeme perferice (bilateral)
Simptome/semne de congestie (inima dreaptă)	Distensie jugulară, edeme periferice (bilateral), hepatomegalie congestivă, reflux hepatojugular, ascită, simptome de congestie abdominală
Simptome/semne de hipoperfuzie	Clinic: extremități reci, transpirate, oligurie, stare confuzională, amețeli, presiune a pulsului îngustă. Teste de laborator: acidoză metabolică, nivel crescut al lactazei serice, nivel crescut al creatininei serice. Hipoperfuzia nu este sinonimă cu hipotensiunea, însă hipoperfuzia este adesea asociată hipotensiunii.
Hipotensiunea	TA sistolică <90 mmHg
Bradycardie	FC <40 b/min
Tahicardie	FC >120 b/min
Efort respirator anormal	Frecvența respiratorie >25 respirații/ minut și utilizarea musculaturii accesorii pentru respirat, sau frecvența respiratorie <8 respirații/ minut în ciuda dispneei
Saturația O ₂ scăzută	Saturația O ₂ (SaO ₂) <90% în cadrul pulsoximetriei SaO ₂ normală nu exclude nici hipoxemia (PaO ₂ scăzută), nici hipoxia tisulară.
Hipoxemia	Presiunea parțială a O ₂ (PaO ₂) la nivelul sângelui arterial <80 mmHg (<10, 67 kPa) (analiza gazelor sangvine)
Insuficiență respiratorie hipoxemică (tip I)	PaO ₂ <60 mmHg (<8 kPa)
Hipercapnia	Presiunea parțială a CO ₂ (PaCO ₂) la nivelul sângelui arterial >45 mmHg (>6kPa) (analiza gazelor sanguine)
Insuficiență respiratorie hipercapnică (tip II)	PaCO ₂ >50 mmHg (>6,65 kPa)
Acidoză	pH <7,35
Nivel crescut al lactatului seric	>2 mmol/L
Oligurie	Diureză <0,5 mL/kg/h
TA=tensiune arterială, FC=frecvența cardiacă	

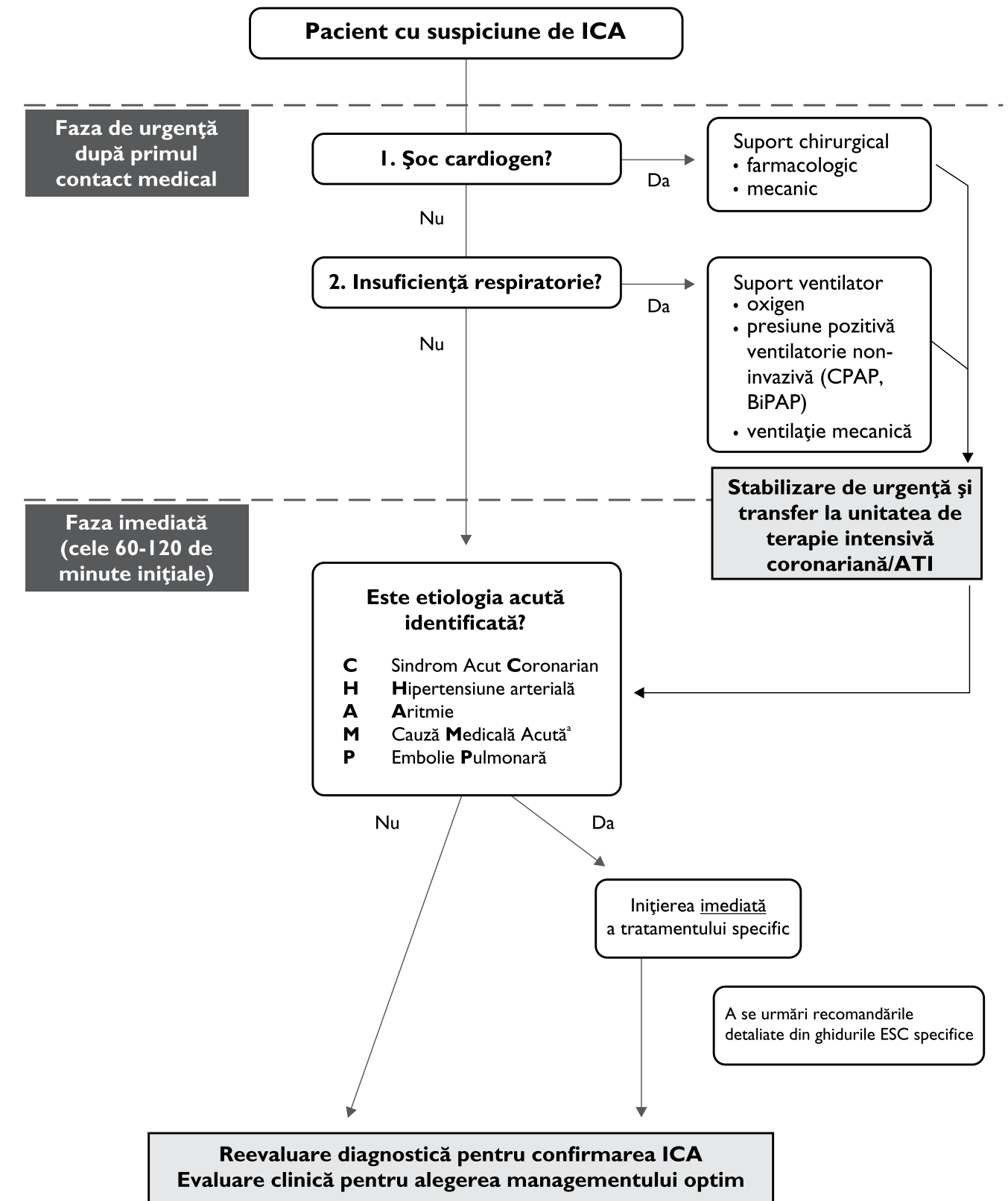


Figura 12.2 Managementul inițial a pacienților cu ICA. ³ Cauze acute mecanice: ruptură miocardică ce complică sindromul coronarian acut (ruptură de perete liber, defect septal ventricular, regurgitare mitrală acută), traumatism toracic sau intervenție chirurgicală cardiovasculară, insuficiență valvulară acută a valvei native sau insuficiență valvulară secundară a valvei mecanice datorită endocarditei, disecției aortice sau trombozei, a se vedea mai sus.

12.2 Diagnosticul pozitiv și evaluarea prognostică inițială

Procesul diagnostic trebuie început în mediul pre-hospitalicesc, și continuat în departamentul de Urgență (ED) pentru a putea stabili diagnosticul timpuriu și pentru a putea iniția cât mai repede un tratament adecvat. Beneficiul mai mare a tratamentului timpuriu este binecunoscut în cadrul SCA, și trebuie acum luat în considerare și în cazul ICA^{516,517}. Trebuie identificate, de asemenea, în paralel, alte patologii clinice amenințătoare de viață coexistente, și/sau factori precipitanți ce să necesite tratament/ corecție de urgență/ (Figura 12.2). De obicei, o etapă inițială a diagnosticului de ICA este aceea de a exclude cauze alternative a simptomelor și semnelor pacientului (ex.: infecție pulmonară, anemie severă, insuficiență renală acută).

Atunci când se confirmă diagnosticul de ICA, evaluarea clinică este obligatorie pentru a putea alege o cale de management optimă.

Se recomandă ca diagnosticul inițial de ICA să se bazeze pe o evaluare amănunțită a istoricului simptomatologiei, istoricului de patologie cardiovasculară a pacientului, precum și prezența potențialilor factori precipitanți cardiovasculari sau non-cardiovasculari, precum și o evaluare a semnelor/simptomelor de congestie și/sau hipoperfuzie, realizate prin examenul clinic și confirmate mai apoi prin investigații adiționale potrivite, precum ECG, radiografie toracică, examene biologice (inclusive biomarkeri specifici), precum și ecocardiografia.

La pacienții cu ICA, o inițiere precoce a unei terapii potrivite (împreună cu investigații relevante) este de mare importanță⁵¹⁶⁻⁵¹⁸.

În mod caracteristic, simptomele și semnele de ICA reflectă supraîncărcarea lichidiană (congestia pulmonară și/sau edeme periferice), sau, mai puțin frecvent, debitul cardiac redus cu hipoperfuzie. (Tabelul 12.2). Deoarece sensibilitatea și specificitatea simptomelor și semnelor adesea nu sunt satisfăcătoare, evaluarea clinică minuțioasă trebuie urmată de următoarele investigații adiționale:

- Radiografiatoracică poate fi utilă pentru a diagnostic ICA. Congestia venoasă pulmonară, efuziunea pleurală, edemele interstițiale și alveolare și cardiomegalia sunt cele mai specifice semne radiologice ale ICA, deși până la 20% din pacienții cu ICA pot prezenta o imagine radiologică toracică normală⁵¹⁹. Radiografiile toracice de decubit au o valoare limitată în ICA. Radiografiile toracice sunt de asemenea utile pentru a identifica patologii non-cardiovasculare ce pot cauza/ contribui

la simptomatologia pacienților (ex: pneumonia, infecții pulmonare neconsolidate).

- ECG-ul este în rare cazuri normal în cadrul ICA (cu valoare predictivă negativă înaltă)⁵²⁰. Este de asemenea util pentru a putea identifica patologii cardiace subiacente precum și factori precipitanți (FiA rapidă, ischemie miocardică acută).
- Ecocardiografia imediată este obligatorie numai la pacienții instabili hemodinamic (mai ales la cei cu șoc cardiogen) și la pacienții la care există suspiciune de anomalii cardiace structurale sau funcționale amenințătoare de viață (complicații mecanice, regurgitare valvulară acută, disecție aortică). Ecocardiografia precoce trebuie luată în considerare la toți pacienții cu ICA *de novo*, precum și la cei cu funcție cardiacă necunoscută; cu toate acestea, temporizarea optimă nu este cunoscută (preferabil în primele 48 de ore de la internare, dacă există expertiza necesară). Ecocardiografia "de buzunar" poate fi utilizată ca o extensie a examinării clinice de primă instanță, atunci când aceasta este disponibilă. Ecocardiografia repetată nu este de obicei necesară, decât dacă există o deteriorare marcată a statusului clinic. Ultrasonografia toracică efectuată la patul pacientului utilizată pentru depistarea semnelor de edem interstițial și efuziune pleurală poate fi utilă pentru detectarea ICA, atunci când există expertiza necesară.
- Teste de laborator:
 - Peptide natriuretice.
 - În momentul prezentării în ED/ UPU, trebuie măsurat nivelul seric al NP (BNP, NT-proBNP sau MR-proANP) la toți pacienții cu dispnee acută, ce sunt suspecți de ICA, pentru a putea diferenția ICA de alte cauze non-cardiace de dispnee acută. NP oferă o sensibilitate înaltă, iar valori normale la pacienții suspecți cu ICA infirmă diagnosticul (valori prag : BNP <100 pg/mL, NT-proBNP <300 pg/mL, MR-proANP <120 pg/mL^{57-61,77,78,521}). Cu toate acestea, nivele crescute de NP nu confirmă automat diagnosticul de ICA, deoarece pot fi asociate și cu o varietate mare de cauze cardio-vasculare și non-cardio-vasculare (tabelul 12.3). Nivele neașteptat de scăzute de NP pot fi detectate la unii pacienți cu IC avansată decompensată, edem pulmonar fulminant sau ICA dreaptă.

Alte teste de laborator la momentul prezentării:

- următoarele teste de laborator trebuie efectuate la momentul internării din sângele tuturor

Tabelul 12.3 Cauze de concentrații ridicate ale peptidelor natriuretice

Cardiace	Non-Cardiace
Insuficiența cardiacă Sindrom coronarian acut Embolism pulmonar Miocardita Hipertrofia de ventricul stâng Cardiomiopatia hipertrofică sau restrictivă Patologia valvulară cardiacă Boli congenitale cardiovasculare Tahiaritmii atriale sau ventriculare Contuzie a inimii Cardioversie, șoc ICD Chirurgia cardiovasculară Hipertensiunea pulmonară	Vârsta înaintată Accidentul vascular cerebral ischemic Hemoragia subarahnoidiană Disfuncție renală Disfuncție hepatică (de obicei ciroză hepatică cu ascită) Sindrom paraneoplazic Bronhopneumopatie cronică obstructivă Infecții severe (inclusiv pneumonia și sepsisul) Arsuri severe Anemia Anomalii severe metabolice și hormonale (ex: tireotoxicoza, cetoza diabetică)

ICD=defibrillator cardiac implantabil

pacienților cu ICA: troponină cardiacă, uree (sau BUN), creatinină, electroliți (sodiu, potasiu), teste funcționale hepatice, hormonul stimulant tiroidian (TSH), glicemie și hemoleucogramă completă; D-dimerii sunt indicați la pacienții cu suspiciune de embolism pulmonar acut.

- o gazometria arterială de rutină nu este necesară și trebuie rezervată pentru pacienții la care saturația de oxigen nu poate fi evaluată direct

prin pulsoximetrie. Cu toate acestea, gazometria arterială poate fi utilă pentru a măsura precis presiunile parțiale ale O₂ și CO₂, dacă acestea sunt necesare.

- o este de remarcat faptul că măsurarea troponinelor cardiace este utilă pentru detectarea SCA ca și cauză determinantă a ICA. Cu toate acestea, nivele de concentrație ridicată a troponinelor cardiace pot fi detectate și la marea majoritate a pacienților cu ICA, de obicei fără ischemie miocardică evidentă sau fără un eveniment coronarian acut, sugerând o injurie miocitară activă sau necroza la acești pacienți⁵²⁵. De asemenea, la pacienții cu embolism pulmonar acut ca și cauză subiacentă a decompensării acute, nivelul crescut al troponinelor poate fi util pentru a stratifica riscul și pentru a stabili managementul clinic⁵²⁶.
- o se recomandă măsurarea creatininei, BUN și a electroliților la fiecare 1-2 zile în timpul internării în spital, cât și înainte de externare. Este de remarcat faptul că o testare mai frecventă poate fi justificată de severitatea cazului. Evaluarea pre-externare a NP poate fi luată în considerare pentru evaluarea prognostică.
- o evaluarea nivelului de pro-calcitonină poate fi luată în considerare la pacienții cu ICA și cu o suspiciune de infecție coexistentă, în mod special pentru a face diagnosticul diferențial al pneumoniei și pentru a ghida terapia antibiotică⁵²⁷, dacă aceasta este necesară.
- o probele funcționale hepatice, sunt de obicei alterate la pacienții cu ICA datorită tulburărilor hemodinamice (atât debitul redus, cât și con-

Recomandări legate de testele diagnostice

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Măsurarea la momentul prezentării a nivelurilor plasmatice a Peptidelor Natriuretice (BNP, NT-proBNP sau MR-proANP) este recomandată la toți pacienții cu dispnee acută și suspiciune de ICA pentru a putea diferenția ICA de cauzele non-cardiace de dispnee.	I	A	531-534
La momentul internării, sunt recomandate următoarele teste diagnostice pentru toți pacienții suspecți cu ICA:			
a. ECG cu 12 derivații	I	C	
b. Radiografie toracică pentru evaluarea semnelor de congestie pulmonară și pentru detectarea altor patologii cardio-vasculare sau non-cardiovasculare ce pot contribui la simptomatologie	I	C	
c. Teste de laborator: troponina cardiacă, BUN (sau uree), creatinina, electroliți (sodiu, potasiu), glicemie, hemoleucograma completă, teste hepatice și TSH.	I	C	
Ecocardiografia este recomandată de urgență la toți pacienții cu ICA instabili hemodinamic, în decursul primelor 48 de ore, când structura și funcția cardiacă este necunoscută sau posibil modificată față de explorările precedente.	I	C	

ICA=insuficiență cardiacă acută, BNP=peptid natriuretic de tip B, BUN=Azot ureic sanguin, ECG=electrocardiogramă, MR pro-ANP=peptidul natriuretic de tip pro A de spectru mediu, NT pro-BNP=peptidul natriuretic pro-B N-terminal, TSH=hormonul tiro-stimulant.

^a Clasă de recomandare.

^b Nivel de evidență.

^c Referințe.

gestia venoasă crescută). Teste anormale ale funcției hepatice identifică pacienții care sunt cu un risc crescut de prognostic prost, și pot fi utile pentru optimizarea managementului⁵²⁸⁻⁵³⁰.

- o deoarece atât hipertiroidismul, cât și hipotiroidismul pot precipita ICA, TSH trebuie evaluat la cazurile nou diagnosticate de ICA.
- o mulți alți biomarkeri, precum cei ce reflectă inflamația, stresul oxidativ, tulburările neuro-hormonale și remodelarea miocardică au fost investigați pentru utilitatea lor diagnostică și prognostică în cadrul ICA; cu toate acestea, nici unul nu a reușit să ajungă la stadiul de a fi recomandat pentru a fi utilizat în practica clinică de rutină.
- Evaluarea hemodinamică invazivă de rutină utilizând cateterizarea arterei pulmonare nu este indicată pentru diagnosticul de ICA. Aceasta poate fi utilă în selectarea cazurilor de pacienți instabili hemodinamic cu etiologie necunoscută a deteriorării stării acestora. De asemenea, utilizarea de rutină a unui cateter venos central sau a unei linii arteriale pentru scopuri diagnostice, nu este indicată.

Există numeroase variabile clinice cât și de laborator care au rol predictiv independent a complicațiilor intraspitalicești și a prognosticului pe termen lung în cadrul sindroamelor de ICA, însă impactul acestora asupra managementului nu a fost încă evaluat corespunzător.

12.3. Management

ICA este o patologie amenințătoare de viață, astfel trebuie urmărită transferarea rapidă la cel mai apro-

piat spital, preferabil la un spital cu o secție de cardiologie și/sau unitate coronariană/unitate coronariană intensivă.

Diagnosticul timpuriu este important în cadrul ICA. Astfel, toți pacienții cu suspiciune de ICA trebuie să beneficieze de un proces diagnostic și un tratament farmacologic și nefarmacologic potrivit, inițiate rapid și în paralel.

Evaluarea inițială și monitorizarea continuă non-invazivă a funcțiilor vitale cardiorespiratorii, inclusiv pulsoximetria, TA, frecvența respiratorie, precum și ECG, instituite în câteva minute, sunt esențiale pentru a evalua dacă ventilația, perfuzia periferică, saturația de oxigen, frecvența cardiacă și TA sunt adecvate. Debitul urinar trebuie și el monitorizat, deși cateterizarea urinară de rutină nu este recomandată.

Pacienții cu insuficiență respiratorie/cei compromiși hemodinamic trebuie dirijați spre o locație unde poate fi acordat suport respirator și cardiovascular imediat (fig. 12.2).

12.3.1 Identificarea cauzelor/factorilor precipitanți ce duc la decompensare, ce necesită management urgent

Următoarea etapă trebuie să cuprindă identificarea factorilor precipitanți/cauzelor majore ce pot duce la decompensare, care trebuie tratate rapid pentru a evita o agravare a deteriorării. Acestea includ:

- **Sindromul coronarian acut.** Pacienții cu ICA trebuie tratați în concordanță cu ghidurile ESC pentru SCA fără supradenivelare de ST (NST-ACS) și STEMI^{114,535}. Coexistența acestor două entități clinice (SCA și ICA) identifică frecvent un grup de risc foarte înalt ce necesită o strategie

invazivă imediată (<2 ore de la admisia în spital la pacienții N-STEMI, analog managementului STEMI), pentru a putea realiza revascularizarea, indiferent de ECG sau biomarkeri.

- **Criza hipertensivă.** ICA precipitată de o creștere rapidă și excesivă a tensiunii arteriale se manifestă de obicei ca și edem pulmonar acut. O reducere promptă a tensiunii trebuie luată în considerare ca o țintă terapeutică primară, și trebuie inițiată cât de repede posibil. Este recomandată reducerea agresivă a TA (25% în primele ore, și mai apoi cu prudență), prin intermediul vasodilatatorilor iv combinați cu diuretice de ansă^{536,537}.
- **Aritmii rapide sau bradicardie severă/tulburări de conducere.** Tulburări severe de ritm la pacienții cu ICA și stare instabilă trebuie corectate urgent cu terapie medicală, cardioversie electrică sau pacing temporar^{260,316,389} (a se vedea Capitolul 10.1 pentru managementul FiA).

Cardioversia electrică este recomandată dacă o aritmie atrială sau ventriculară contribuie la compromiterea hemodinamică a pacientului, permițând restaurarea ritmului sinus și îmbunătățind starea clinică a pacientului.

Pacienții cu ICA și aritmii ventriculare continue reprezintă un scenariu provocator, deoarece aritmia și instabilitatea hemodinamică se desfășoară într-un ciclu vicios, perpetuându-se una pe cealaltă. În anumite cazuri, angiografia imediată (cu revascularizare, dacă este necesar) și studiile electrofiziologice cu ablație prin radiofrecvență pot fi luate în considerare²⁶⁰.

- **Cauză mecanică acută subiacentă ICA.** Aceasta se poate prezenta ca o complicație mecanică a SCA (ruptură de perete liber, defect septal ventricular, regurgitare mitrală acută), traumatism toracic, sau intervenție cardiacă, sau se poate prezenta ca o insuficiență valvulară acută, fie pe valva nativă sau protetică, secundară endocarditei, disecției aortice, sau trombozei, și uneori o cauză rară este obstrucția (exemplu: tumori cardiace). Echocardiografia este esențială diagnosticului, și tratamentul implică de obicei suport circulator și chirurgie/intervenție percutană.
- **Embolia pulmonară acută.** Când embolia pulmonară acută este confirmată ca fiind cauza șocului sau hipotensiunii, este recomandat un tratament specific imediat, prin reperfuție primară, fie prin tromboliză, abordare prin cateterizare sau embolectomie chirurgicală⁵²⁶. Pacienții ce prezintă

tă embolism pulmonar acut trebuie abordați în concordanță cu ghidurile potrivite⁵²⁶. Identificarea etiologiei acute/factorilor precipitanți cu inițierea tratamentului specific ulterior, trebuie realizată în faza imediată managementului ICA (cele 60-120 minute inițiale) (fig. 12.2).

12.3.2 Criterii de spitalizare pe secție vs. unitate de terapie intensivă/coronariană

- Pacienții cu dispnee persistentă, semnificativă, sau cei instabili hemodinamic trebuie duși într-o locație unde poate fi asigurat suport vital dacă acesta este necesar.
- Pacienților cu risc înalt (cu dispnee persistentă, semnificativă, celor instabili hemodinamic, cei cu aritmii recurente, ICA asociată SCA), trebuie să li se asigure inițierea terapiei într-o locație de înaltă dependență (ICU/CCU). Algoritmii de risc clinic dezvoltați pentru a prezice mortalitatea intraspitalicească a pacienților cu ICA pot asista în determinarea cărora pacienți din ED trebuie să li se acorde cel mai mare nivel de îngrijiri^{538,539}.
- Criteriile pentru internarea în secția ICU/CCU pot include oricare din următoarele:
 - nevoia de a fi intubat (sau statutul de a fi deja intubat);
 - semne/simptome de hipoperfuzie;
 - saturația oxigenului <90% (în ciuda terapiei cu oxigen);
 - utilizarea musculaturii accesorii pentru respirație, frecvența respiratorie >25 r/min; frecvența cardiacă <40 sau >130 b/min și TAS <90 mmHg⁵⁴⁰.
- Ceilalți pacienți cu ICA, de obicei necesită spitalizare într-o secție obișnuită. Numai câțiva pacienți admiși în UPU cu ICA (de obicei, prin exacerbarea IC, cu semne subtile de congestie) pot fi externați după administrarea unei doze mici de diuretice și o ajustare a terapiei orale, cu recomandarea de a fi urmăriți clinic în ambulator.
- Transferul pe o secție inferioară ICU/CCU poate fi dictat prin stabilizarea clinică și remiterea condițiilor morbide. Tratamentul ce urmează a fi administrat, va fi continuat cu implicarea unei echipe multidisciplinare și a unui plan de externare.

12.3.3 Managementul stadiilor incipiente

Terapia cu oxigen și/sau suport ventilator

În ICA, oxigenul nu trebuie utilizat de rutină în tratamentul pacienților non-hipoxemici, deoarece cauzează vasoconstricția și reduce debitul cardiac⁵⁴⁶⁻⁵⁴⁷. În BPOC, hiperoxigenarea poate crește tulburarea de ventilație-

Recomandări de management a pacienților cu ICA: terapia cu oxigen și suportul ventilator			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Este recomandată monitorizarea saturației de oxigen arterial transcutanată	I	C	
Trebuie luată în considerare măsurarea pH-ului sangvin și a presiunii dioxidului de carbon (incluzând posibilitatea măsurării lactazei), mai ales la pacienții cu edem pulmonar acut și antecedente de BPOC. Se va utiliza sânge venos. La pacienții cu șoc cardiogen se preferă sânge arterial	IIa	C	
Terapia cu oxigen este recomandată pacienților cu ICA și SpO ₂ <90% sau PaO ₂ <60 mmHg (8,0 kPa), pentru a corecta hipoxemia	I	C	
Trebuie luată în considerare utilizarea ventilației cu presiune pozitivă non-invazivă (CPAP, BiPAP) la pacienții cu detresă respiratorie (frecvența respiratorie >25 resp/min, SpO ₂ <90%), și trebuie inițiată cât mai repede posibil pentru a ameliora detresa respiratorie și pentru a reduce rata intubării endotraheale mecanice. Ventilația cu presiune pozitivă non-invazivă poate reduce tensiunea arterială, trebuind să fie utilizată cu precauție la pacienții hipotensivi. Tensiunea arterială trebuie monitorizată cu regularitate, atunci când se utilizează acest tratament.	IIa	B	541-545
Se recomandă intubarea, dacă nu se poate trata non-invaziv insuficiența respiratorie ce duce la hipoxemie (PaO ₂ <60 mmHg-8,0 kPa), hipercapnie (PaCO ₂ >50 mmHg-6,65 kPa) și acidoză (pH <7,35)	I	C	

BiPAP=presiune pozitivă aeriană pe două nivele, BPOC=bronhopneumopatie cronică obstructivă, CPAP=presiune pozitivă aeriană continuă, ICA=insuficiență cardiacă acută, SpO₂=saturația transcutanată de oxigen, PaCO₂=presiunea parțială a dioxidului de carbon arterial.

^a Clasă de recomandare.
^b Nivel de evidență.
^c Referințe.

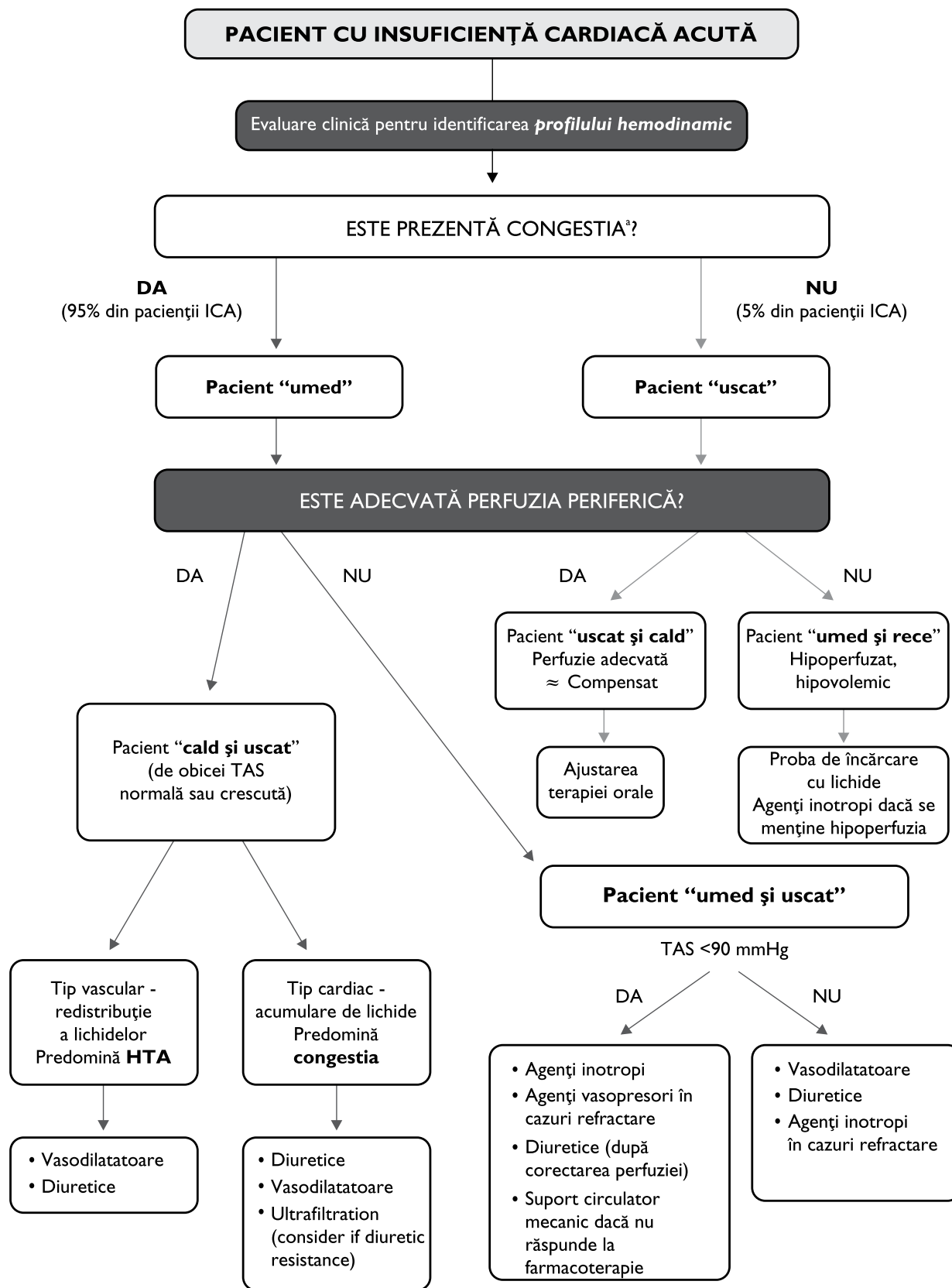


Figura 12.3 Managementul pacienților cu ICA, bazat pe profilurile clinice din stadiile timpurii.
^a Simptome/semne de congestie: ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă, raluri bazale bilaterale, răspuns tensiional normal la manevra Valsalva (IC stângă); simptome de congestie abdominală, distensie jugulară, reflux hepatojugular, hepatomegalie, ascită, edeme periferice (IC dreaptă).

perfuzie, suprimând ventilația și ducând la hipercapnie. În timpul terapiei cu oxigen, echilibrul acido-bazic și SpO₂ transcutanată trebuie monitorizate.

Ventilația non-invazivă cu presiune pozitivă include atât CPAP cât și ventilația cu presiune pozitivă pe două nivele (PPV). PPV pe două nivele include, de asemenea, și support presional inspirator care să îmbunătățească ventilația și este îndeosebi util la pacienții cu hipercapnie, mai ales la cei cu BPOC.

Congestia afectează funcția pulmonară și crește șunturile intrapulmonare, ducând la hipoxemie. Frațiunea de oxigen inspirat (FiO₂) trebuie crescută cu până la 100% dacă este necesar, în funcție de SpO₂, în lipsa contraindicațiilor. Însă, trebuie evitată hiperoxia^{546,547}. Ventilația cu presiune pozitivă, non-invazivă, reduce detresa respiratorie⁵⁴¹⁻⁵⁴⁵ și poate reduce rata intubării și a mortalității⁵⁴³, deși date privind mortalitatea nu sunt concludente. CPAP este o tehnică fezabilă în cadrul prespitalic, deoarece este mai simplu de efectuat decât presiunea pozitivă end-expiratorie (PS-PEEP) și necesită echipament și training minim. În momentul sosirii la spital, pacienții care încă prezintă semne de detresă respiratorie trebuie să continue ventilația non-invazivă, în mod preferabil PS-PEEP, în caz de acidoză sau hipercapnie, în mod special la cei cu antecedente de BPOC sau semne de fatigabilitate⁵⁴⁰.

Trebuie exercitată o precauție crescută legată de efectele secundare ale medicației anestezice, printr care și propofolul, ce poate induce hipotensiune și poate avea efecte secundare cardiodepresoare. Spre deosebire, midazolamul poate avea efecte cardiace secundare mai puține, și astfel este preferat la pacienții cu ICA sau cu șoc cardiogen.

Un algoritm de management pentru pacienții cu ICA, bazat pe profilul clinic din cadrul fazei inițiale, se poate regăsi în figura 12.3.

Diuretice

Diureticele sunt o piatră de temelie în tratamentul pacienților cu ICA și semne de supraîncărcare lichidiană și congestie. Diureticele cresc excreția renală de sare și apă și au un efect vasodilatator ușor. La pacienții cu ICA și semne de hipoperfuzie, diureticele trebuie evitate înaintea obținerii unei perfuzii adecvate.

Abordarea inițială în managementul congestiei include diureticele i.v. cu adiția vasodilatatoarelor pentru ameliorarea dispneei, dacă acest lucru este permis de TA. Pentru a îmbunătăți diureza sau a preîntâmpina rezistența la diuretice, se poate administra și dubla blocadă a nefronului prin combinarea diureticelor de ansă (ex. Furosemid și Torasemid) cu diuretice tiazidice sau doze natriuretice ale MRA^{570,571}. Cu toate acestea,

combinarea lor necesită monitorizarea atentă pentru a evita hipopotasemia, disfuncția renală și hipovolemia.

Datele ce definesc dozarea optimă, momentul și modul de administrare sunt incomplete. În brațul de "doză înaltă" a studiului DOSE, administrarea furosemidului într-o doză de 2,5 ori mai mare decât doza orală anterioară a rezultat în îmbunătățirea majoră a dispneei, o scădere în greutate și o pierdere lichidiană, toate cu prețul unei înrăutățiri temporare a funcției renale⁵⁴⁸. În ICA, furosemidul iv este cel mai des utilizat diuretic de primă linie. Doza trebuie limitată la cea mai mică cantitate care să asigure un efect adecvat și trebuie modificată corespunzător funcției renale anterioare cât și dozelor anterioare de diuretice. Doza inițială iv trebuie să fie cel puțin egală cu doza orală preexistentă administrată acasă. Astfel, pacienții cu ICA nou depistată, sau cei cu IC dar fără istoric de insuficiență renală și fără utilizarea anterioară de diuretice pot răspunde la bolusuri intravenoase de 20-40 mg, în timp ce pacienții care au utilizat diuretice anterior necesită doze mai mari. Un bolus de 10-20 mg Torasemid iv poate fi luat în considerare ca și alternativă.

Vasodilatatoare

Vasodilatatoarele intravenoase (Tab. 12.4) sunt a 2-a cea mai utilizată terapie în cadrul reducerii simptomatologiei ICA; cu toate acestea nu există dovezi consistente ce să confirme beneficiile acestora.

Acestea aduc un beneficiu dublu prin scăderea tonusului venos (pentru a optimiza presarcina) și scăderea tonusului arterial (scăderea postsarcinii). Astfel, poate să apară o creștere a volumului-bătaie. Vasodilatatoarele sunt cu precădere utile la pacienții cu ICA hipertensivă, în timp ce la cei cu TAS < 90 mmHg (sau hipotensiune simptomatică), aceștia trebuie evitați. Dozarea trebuie atent controlată pentru a evita scăderea excesivă a tensiunii arteriale, care este legată de un prognostic prost. Vasodilatatoarele trebuie utilizate cu grijă la pacienții cu stenoză mitrală sau aortică semnificativă.

Utilizarea inotropilor (Tab. 12.5) trebuie rezervată pacienților cu o reducere severă a debitului cardiac, ce duce la o perfuzie compromisă a organelor vitale, care apare cu precădere la ICA hipotensivă. Agenții inotropi nu sunt recomandați în cazul ICA hipotensive ce are ca și cauză subiacentă hipovolemia sau alți factori potențial corectabili, înainte de îndepărtarea acestora. Levosimendanul este de preferat în locul dobutaminei pentru a contracara efectele beta-blocadei dacă aceasta a contribuit la hipoperfuzie⁵⁷². Cu toate acestea, levosimendanul este un vasodilatator, și astfel nu este

Recomandări de management a pacienților cu ICA: farmacoterapia			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Diuretice			
Sunt recomandate diuretice de ansă intravenoase la toți pacienții cu ICA ce sunt internați cu semne/simptome de supraîncărcare lichidiană, pentru a putea ameliora aceste simptome. Se recomandă monitorizarea cu regularitate a simptomelor, a diurezei, a funcției renale și a electroliților în timpul utilizării diureticelor i.v.	I	C	
La pacienții cu ICA nou-depistată sau la cei cu IC cronică, decompensată, ce nu sunt tratați cu diuretice orale, doza inițială recomandată va fi de 20-40 mg Furosemid i.v. (sau echivalenți); pentru cei cu terapie diuretică cronică, doza inițială iv trebuie cel puțin să echivaleze doza orală	I	B	540,548
Se recomandă administrarea diureticelor fie ca bolus intermitent sau ca infuzie continuă, iar doza și durata trebuie ajustate în funcție de simptomatologia pacientului și starea sa clinică.	I	B	548
Combinarea diureticelor de ansă cu fie un diuretic tiazitic sau cu Spironolactona poate fi luată în considerare la pacienții cu edeme rezistente la tratament sau cu răspuns simptomatic insuficient.	IIb	C	549
Vasodilatatoare			
Trebuie luate în considerare vasodilatatoarele iv pentru ameliorarea simptomatologiei la ICA cu TAS >90 mmHg (fără hipotensiune simptomatică)	IIa	B	537,550-555
Simptomatologia și tensiunea arterială trebuie monitorizate frecvent în timpul administrării vasodilatatoarelor iv			
La pacienții cu ICA hipertensivă trebuie luate în considerare vasodilatatoarele iv ca și terapie inițială pentru a îmbunătăți simptomatologia și pentru a reduce congestia	IIa	B	537,551-554
Agenți inotropi – dobutamină, dopamină, levosimendan, inhibitori ai fosfodieterazei-III (PDE III)			
Infuzia iv pe termen scurt de agenți inotropi poate fi luată în considerare la pacienții hipotensivi (TAS <90 mmHg) și/sau semne/simptome de hipoperfuzie în ciuda volemiei adecvate, pentru a putea crește debitul cardiac, TA, pentru a îmbunătăți perfuzia periferică și perfuzia organelor vitale	IIb	C	
Infuzia intravenoasă cu Levosimendan sau un inhibitor PDE III poate fi luată în considerare pentru contracara efectul beta-blocantelor dacă se consideră că beta-blocada contribuie la hipotensiune, asociată hipoperfuziei.	IIb	C	
Agenții inotropi nu sunt recomandați decât dacă pacienții sunt hipotensivi simptomatici, sau hipoperfuzati simptomatici, datorită incertitudinii siguranței.	III	A	556,557
Vasopresoare			
Se pot lua în considerare vasopresoarele (de preferat norepinefrina) la pacienții cu șoc cardiogen, în ciuda unui tratament cu un alt inotrop, pentru a crește tensiunea arterială și perfuzia organelor vitale.	IIb	B	558
Se recomandă monitorizarea ECG și a tensiunii arteriale în timpul utilizării agenților inotropi și a vasopresoarelor, deoarece pot cauza aritmii, ischemie miocardică, sau hipotensiune în cazul levosimendanului și a inhibitorilor PDE III	I	C	540,559-563
În astfel de cazuri trebuie luată în considerare măsurarea TA intra-arterială	IIb	C	
Profilaxia tromboembolismului			
Profilaxia tromboembolismului (de exemplu cu heparină cu greutate moleculară mică) este recomandată la pacienții ce nu sunt deja anticoagulați, și fără contraindicații ale anticoagulării, pentru a reduce riscul trombozei venoase profunde și a embolismului pulmonar	I	B	564
Alte medicamente			
Pentru controlul acut al frecvenței ventriculare la pacienții cu fibrilație atrială se recomandă: Digoxinul și/sau beta-blocante ca terapie de primă linie. Amiodarona	IIa IIb	C B	565-567
Medicamentele opioide pot fi luate în considerare pentru utilizarea cu precauție în ameliorarea dispneei și anxietății la pacienții cu dispnee severă, dar pot apărea greață și hipopnee.	IIb	B	568,569
ICA=insuficiență cardiacă acută, IC=insuficiență cardiacă, ECG=electrocardiogramă, i.v.=intravenos, TAS=tensiune arterială sistolică. ^a Clasă de recomandare. ^b Nivel de evidență. ^c Referințe.			

adecvat tratării pacienților cu hipotensiune (TAS <85 mmHg) sau cu șoc cardiogen decât în combinație cu alți agenți inotropi sau vasopresori^{559,573,574}. Agenții inotropi, în mod special cei cu mecanisme adrenergice, pot cauza tahicardie sinusală și pot induce ischemie miocardică și aritmii, astfel necesitând monitorizare ECG. Există preocuparea pe termen lung că acești agenți pot crește mortalitatea, acest fapt derivând din studii în care infuziile intermitente sau continue de inotropi au fost administrate^{559-563,575}. Cu toate aces-

tea, inotropii trebuie utilizați cu precauție, începând cu doze mici, și mai apoi cu creșterea acestora sub atenta supraveghere.

Medicația vasopresoare

Pacienților cu hipotensiune marcată li se poate administra medicație cu acțiune vasoconstrictoare asupra sistemului arterial periferic, precum norepinefrina sau dopamina în doze înalte (>5 microg/kg/min). Acești agenți terapeutici sunt administrați pentru a crește tensiunea arterială și pentru a redistribui sângele

Table 12.4 Vasodilatatoarele intravenoase utilizate pentru tratamentul ICA			
Vasodilatatoare	Doză	Efecte adverse principale	Altele
Nitroglicerina	Doza inițială de 10-20 ug/min, apoi crescând până la 200 ug/min	Hipotensiune, cefalee	Toleranta în cazul utilizării continue
Isosorbid dinitrat	Doza inițială de 1 mg/h, apoi crescând până la 10 mg/h	Hipotensiune, cefalee	Toleranta în cazul utilizării continue
Nitroprusiat	Doza inițială de 0,3 ug/kg/min, apoi crescând până la 5 ug/kg/min	Hipotensiune, toxicitate la izocianați	Fotosensibilitate
Nesiritid ^a	Bolus 2 ug/kg + infuzie 0,01 ug/kg/min	Hipotensiune	

^a Indisponibil în multe țări europene.

Table 12.5 Medicația inotrop pozitivă și/sau vasopresoare utilizată în tratamentul ICA		
Vasodilatator	Bolus	Rata de perfuzare
Dobutamina ^a	Nu	2-20 ug/kg/min (beta+)
Dopamina	Nu	3-5 ug/kg/min; inotrop (beta+)
		>5 ug/kg/min (beta+), vasopresor (alfa+)
Milrinona ^{a,b}	25-75 ug/kg în 10-20 min	0,375-0,75 ug/kg/min
Enoximona ^a	0,5-1,0 mg/kg în 5-10 min	5-20 ug/kg/min
Levosimendan ^a	12 ug/kg peste 10 min (optional) ^c	0,1 ug/kg/min, putând fi redusă la 0,05 sau crescută la 0,2 ug/kg/min
Norepinefrina	Nu	0,2-1,0 ug/kg/min
Epinefrina	Bolus: 1 mg poate fi administrat i.v. în timpul resuscitării, repetată la fiecare 3-5 min.	0,05-0,5 ug/kg/min

i.v.=intravenos.

^a Tot un vasodilatator.

^b Nerecomandat în insuficiența cardiacă ischemică acută recentă.

^c Bolusul nerecomandat pacienților hipotensivi.

la organele vitale. Cu toate acestea, postsarcina VS va crește, ca și consecință.

Dopamina a fost comparată cu norepinefrina în cadrul tratamentului pacienților cu șoc. O analiză de subgrup a sugerat faptul că norepinefrina ar avea mai puține efecte secundare, precum și o mortalitate mai scăzută⁵⁵⁸. Epinefrina (adrenalina) trebuie administrată numai la pacienții cu hipotensiune persistentă în ciuda presiunii de umplere cardiacă adecvată și în ciuda utilizării altor agenți vasoactivi, precum și utilizarea proto-coalelor de resuscitare⁵⁷⁶.

Profilaxia tromboembolismului

Profilaxia tromboembolismului, realizată prin intermediul heparinei, sau a altor anticoagulante, este recomandată, mai puțin în cazul în care există contraindicații sau atunci când aceasta nu este necesară (datorită tratamentului deja existent cu anticoagulante orale).

Digoxinul

Digoxinul este indicat mai ales la pacienții cu FiA cu ritm rapid (>110 bp min), și trebuie administrat în bolusuri de câte 0,25-0,5 mg iv dacă acesta nu a mai fost administrat anterior (la pacienții cu disfuncție renală moderată spre severă se recomandă o doză adecvată de 0,0625-0,125 mg). Cu toate acestea, la pacienții cu comorbidități sau la cei cu alți factori care afectează metabolismul digoxinului (inclusiv alte medicamente) și/sau la vârstnici, doza de menținere poate fi dificil de estimat teoretic, iar în această situație ar trebui stabilite empiric, fiind bazată pe măsurarea concentrației digoxinului în sângele periferic.

Antagoniști ai vasopresinei

Antagoniști ai vasopresinei precum tolvaptan blochează acțiunea vasopresin argininei (AVP) la nivelul receptorilor V2 de la nivelul tubulilor renali, ducând la

Recomandări privind terapia de substituție renală la pacienții cu ICA			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Ultrafiltrarea poate fi luată în considerare la pacienții cu congestie refractară, ce nu răspund la strategiile de tratament bazate pe diuretice.	IIa	B	578-580
Terapia de substituție renală trebuie luată în considerare la pacienții cu supraîncărcare de volum și leziune acută renală	IIa	C	

^a Clasă de recomandare.

^b Nivel de evidență.

^c Referințe.

stimularea diurezei. Tolvaptanul poate fi utilizat pentru a trata pacienții cu supraîncărcare de volum și hiponatremie rezistentă (setea și deshidratarea sunt efecte adverse cunoscute)⁵⁷⁷.

Opiaceele

Opiaceele diminuează dispneea și anxietatea. În ICA, utilizarea de rutină a opiaceelor nu este recomandată, ele putând fi luate în considerare cu mare precauție la pacienții cu dispnee severă, de obicei la cei cu edem pulmonar. Printre efectele secundare dependente de doză, regăsim amețeala, hipotensiunea, bradicardia, precum și depresia respiratorie (putând crește nevoia de ventilație invazivă). Există controverse privind potențiala creștere a riscului de mortalitate la pacienții ce beneficiază de tratament cu morfină^{568,569}.

Anxioliticele și sedativele

Anxioliticele sau sedativele pot fi necesare la pacienții cu agitație sau în stare de delir. Utilizarea cu precauție a benzodiazepinelor (lorazepam și diazepam) pare a fi cea mai sigură abordare.

Dispozitive utilizate în tratamentul ICA

Terapia de substituție renală

Ultrafiltrarea implică trecerea plasmei printr-o membrană semipermeabilă în funcție de un gradient de presiune transmembranar. Nu există dovezi ce să favorizeze ultrafiltrarea în locul diureticelor de ansă ca prima linie terapeutică la pacienții cu ICA^{571,578}. În momentul de față, utilizarea de rutină a ultrafiltrării nu este recomandată și trebuie utilizată doar la pacienții ce nu răspund la terapia diuretică.

Următoarele criterii pot indica nevoia inițierii terapiei de substituție renală la pacienții cu supraîncărcare de volum refractară: oligurie ce nu răspunde la resuscitarea lichidiană, hiperpotasemie severă (potasiu >6,5 mmol/L), acidoză severă (pH <7,2), nivelul ureei serice >25 mmol/L (150 mg/dL) și creatinina serică >300 micromol/L (>3,4 mg/dL).

Dispozitive de asistare mecanică

Balon de contrapulsăție intraaortică

Indicațiile convenționale pentru balon de contrapulsăție intraaortică (IABP) sunt reprezentate de suport circulator înaintea corectării chirurgicale ale unei probleme mecanice acute specifice (ex. ruptură de sept interventricular și regurgitare mitrală acută), miocardita acută severă și la pacienții cu ischemie miocardică acută sau infarct înaintea, în timpul sau după revascularizarea percutană sau chirurgicală. Nu există dovezi suficiente de bune că IABP aduce vreun beneficiu altor

cauze de șoc cardiogen (pentru detalii a se vedea mai jos).

Dispozitive de asistare ventriculară

Dispozitive de asistare ventriculară precum și alte forme de suport circulator mecanic (MCS) pot fi utilizate pe termen scurt, până la luarea unei decizii terapeutice, sau pe termen lung la anumiți pacienți (a se vedea partea 13).

Alte intervenții

La pacienții cu ICA și efuziune pleurală, pleurocenteza cu evacuarea lichidului poate fi considerată fezabilă pentru a ameliora dispneea.

La pacienții cu ascită, paracenteza cu evacuarea lichidului poate fi luată în considerare pentru a ameliora simptomatologia. Această procedură poate normaliza parțial gradientul de presiune transrenală, prin reducerea presiunii intraabdominale, îmbunătățind astfel filtrarea renală⁵⁸¹.

12.3.4 Managementul pacienților cu șoc cardiogen

Șocul cardiogen poate fi definit ca o hipotensiune arterială (TAS <90 mmHg), în ciuda unei umpleri vasculare adecvate, și manifestând semne de hipoperfuzie (Tab. 12.2). Situațiile patogenice ce duc la șocul cardiogen pot varia de la IC cronică avansată, terminală, până la șocul cardiogen, acut, de debut, cauzat adesea de STEMI, dar și de alte etiologii diferite de SCA. Un pacient cu șoc cardiogen trebuie să beneficieze de o evaluare imediată comprehensivă. ECG-ul și ecocardiografia sunt necesare de urgență la toți pacienții suspecți de șoc cardiogen. La pacienții cu șoc cardiogen ce complică SCA, este recomandată realizarea imediată a unei angiocoronarografii (în primele 2 ore de la prezentare), pentru a putea realiza revascularizarea coronariană^{114,535}. Monitorizarea invazivă printr-o linie arterială trebuie și ea luată în considerare.

Nu există un consens în privința metodei optime de monitorizare hemodinamică pentru a evalua și trata pacienții cu șoc cardiogen, inclusiv cateterizarea de arteră pulmonară.

Terapia farmacologică are ca țintă îmbunătățirea perfuziei organelor prin creșterea debitului cardiac și a tensiunii arteriale. După managementul lichidian, managementul farmacologic va fi constituit dintr-un agent inotrop și un agent vasopresor, după nevoie. Tratamentul este ghidat de monitorizarea continuă a perfuziei organelor și a hemodinamicii. Cateterizarea arterei pulmonare poate fi luată în considerare. Se recomandă norepinefrina ca și agent vasopresor, atunci

Recomandări privind managementul pacienților cu șoc cardiogen			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Este recomandată realizarea imediată a ECG și ecocardiografie la toți pacienții suspecți de șoc cardiogen.	I	C	
Toți pacienții cu șoc cardiogen trebuie transferați rapid la un spital terțiar ce cuprinde și un serviciu non-stop de cateterism cardiac, precum și unitate de terapie intensivă coronariană/ unitate de terapie intensivă, cu disponibilitatea suportului circulator mecanic de scurtă durată.	I	C	
La pacienții cu SCA complicat cu șoc cardiogen se recomandă angiocoronarografia de urgență (în primele 2 ore de la internare), cu intenția de a realiza revascularizarea coronariană.	I	C	
Este recomandată monitorizarea continuă a tensiunii arteriale și a ECG.	I	C	
Este recomandată monitorizarea invazivă cu cateterizare arterială.	I	C	
Testul de încărcare lichidiană (ser fiziologic, sau soluție Ringer, >200 ml/15-30 min) este recomandat ca primă linie de tratament dacă nu există semne de supraîncărcare lichidiană.	I	C	
Agenții inotropi intravenoși (dobutamina) trebuie luați în considerare pentru a crește debitul cardiac.	IIb	C	
Trebuie luat în considerare tratamentul cu vasopresori (norepinefrina este preferabilă dobutaminei), dacă este nevoie să se mențină TAS în prezența hipoperfuziei persistente	IIb	B	558
Balonul de contrapulsăție intraaortic nu este recomandat de rutină în șocul cardiogen.	III	B	585,586
Suportul circulator mecanic pe termen scurt poate fi luat în considerare în șocul cardiogen refractar în funcție de vârstă, comorbiditățile și funcția neurologică a pacientului.	IIb	C	

ECG=electrocardiogramă, TAS=tensiune arterială sistolică, SCA=sindrom coronarian acut.
^a Clasă de recomandare.
^b Nivel de evidență.
^c Referințe.

când presiunea arterială medie necesită susținere farmacologică. Dobutamina reprezintă cel mai des folosit inotrop adrenergic. Levosimendanul poate fi utilizat în combinație cu un vasopresor^{582,583}. Infuzia cu levosimendan în cadrul șocului cardiogen, ca urmare a IMA, a îmbunătățit hemodinamica cardiovasculară fără a duce la hipotensiune, mai mult decât dobutamina și norepinefrina^{582,583}. Inhibitorii PDE 3 pot reprezenta o altă opțiune, mai ales la pacienții non-ischemici^{561,584}.

Cu toate acestea, trebuie luată în considerare terapia prin dispozitive în loc să se combine câțiva agenți inotropi atunci când răspunsul este inadecvat. Studiul IABP-SHOCK II realizat recent a demonstrat că utilizarea IABP nu a îmbunătățit prognosticul la pacienții cu IMA și șoc cardiogen^{585,586}. Astfel, utilizarea de rutină a IABP nu este recomandată.

12.4 Managementul bazat pe dovezi al terapiei orale

Terapia orală modificatoare de boală în cadrul IC trebuie continuată la momentul internării pentru ICA, mai puțin în cazul prezenței instabilității hemodinamice (hipotensiune simptomatică, hipoperfuzie, bradicardie), hiperpotasemie sau funcție renală sever afectată.

Recomandări privind terapia orală modificatoare de boală bazată pe dovezi la pacienții cu ICA		
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
În cazul agravării IC-FER cronice, trebuie luate toate măsurile pentru a se continua terapiile modificatoare de boală, bazate pe dovezi, în absența instabilității hemodinamice sau a contraindicațiilor.	I	C
În caz de IC-FER de novo, trebuie luate toate măsurile pentru a iniția aceste terapii după stabilizarea hemodinamică.	I	C

ICA=insuficiență cardiacă acută, IC-FER=Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție scăzută.
^a Clasă de recomandare.
^b Nivel de evidență.

În aceste cazuri, doza zilnică a terapiei orale trebuie redusă sau întreruptă temporar până când pacientul este stabilizat. În mod special, beta-blocantele pot fi utilizate în siguranță pentru a trata ICA, cu excepția cazurilor de șoc cardiogen. O metaanaliză recentă a demonstrat faptul că oprirea beta-blocanților la pacienții spitalizați cu ICA a fost asociată cu creșterea semnificativă a mortalității intraspitalicești, mortalității pe termen scurt, precum și endpointurile combinate ale reinternărilor pe termen scurt și ale mortalității⁵⁸⁷.

12.5 Monitorizarea stării clinice a pacienților spitalizați datorită ICA

Pacienții trebuie cântăriți zilnic și trebuie realizată o curbă a diurezei. Funcția renală trebuie monitorizată, de preferință, zilnic, prin măsurarea BUN/ureei, creatininei, și a electroliților. Utilizarea de rutină a unui cateter urinar nu este recomandată.

Funcția renală este de obicei afectată la momentul internării, dar se poate îmbunătăți sau înrăutăți odată cu diureza. Monitorizarea de rutină a pulsului, a frecvenței respiratorii și a presiunii arteriale, trebuie continuată. Nu există studii ce să susțină utilitatea monitorizării invazive hemodinamice la pacienții cu ICA, mai

Recomandări privind monitorizarea stării clinice a pacienților spitalizați datorită ICA		
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Se recomandă monitorizarea standard, non-invasivă, a frecvenței cardiace, a ritmului cardiac, a frecvenței respiratorii, a saturației oxigenului și a tensiunii arteriale.	I	C
Se recomandă cântărirea zilnică a acestor pacienți și realizarea unei curbe fidele a diurezei.	I	C
Se recomandă evaluarea zilnică a semnelor și simptomelor caracteristice IC (ex: dispnee, raluri pulmonare, edeme periferice, greutate), pentru a putea evalua corect supraîncărcarea lichidiană.	I	C
Se recomandă monitorizarea frecvență, adesea zilnică, a funcției renale (uree sanguină, creatinină) și a electroliților (sodiu, potasiu) în timpul tratamentului i.v. și în timpul inițierii terapiei cu antagoniști ai sistemului renin-angiotensin-aldosteron.	I	C
Trebuie luată în considerare montarea unei linii arteriale la pacienții hipotensivi și cu simptomatologie persistentă în ciuda tratamentului.	IIa	C
Trebuie luată în considerare montarea unui cateter arterial pulmonar la pacienții care, în ciuda tratamentului farmacologic, prezintă simptomatologie refractară (în mod special hipotensiune și hipoperfuzie).	IIb	C

IC=insuficiență cardiacă.
^a Clasă de recomandare.
^b Nivel de evidență.
^c Referințe.

puțin la cei cu șoc cardiogen. Există dovezi că măsurarea NP în timpul spitalizării poate ajuta la întocmirea unui plan de externare. Pacienții a căror concentrații ale NP scad în timpul internării au o mortalitate cardio-vasculară mai scăzută și o rată de reinternare în următoarele 6 luni mai mică⁵⁸⁸⁻⁵⁹⁰.

12.6 Criterii de externare din spital și urmărire în perioada de risc înalt

Pacienții internați cu ICA sunt așteptați medical pentru externare atunci când⁵⁵²:

- sunt stabili hemodinamic, euolemici, este stabilită o medicație orală bazată pe dovezi, și au funcție renală stabilă cel puțin 24 de ore înaintea momentului externării.
- dacă beneficiază de o educare personalizată în privința autoîngrijirii.

Pacienții trebuie:

- să fie înrolați într-un program de management al bolii: planurile de urmărire trebuie întocmite înaintea externării și comunicate clar echipei de îngrijire;
- să fie urmărit de către un medic generalist în prima săptămână de la externare;
- să fie examinat de echipa de cardiologie din spital la 2 săptămâni de la externare, dacă acest lucru este fezabil.

Pacienții cu IC cronică trebuie urmăriți de către un serviciu multidisciplinar de IC. Managementul pre și post externare trebuie să fie conforme standardelor de îngrijire din cadrul ICA^{540,591,592}.

12.7 Obiectivele de tratament în timpul diferitelor stadii ale managementului ICA

În timpul tratamentului pacienților cu ICA, se poate deosebi între stadiile evolutive ce necesită diferite

Table 12.6 Obiectivele tratamentului ICA
Obiective imediate (Departamentul de urgențe/secție terapie intensivă/unitate terapie intensivă coronariană)
Îmbunătățirea hemodinamicii și a perfuziei organelor
Restabilirea oxigenării
Ameliorarea simptomatologiei
Limitarea leziunilor cardiace și renale
Prevenirea trombolismului
Reducerea duratei internării pe secția de terapie intensivă
Obiective intermediare (în spital)
Identificarea etiologiei
Titarea terapiei pentru controlul simptomatologiei și a congestiei și pentru optimizarea tensiunii arteriale
Inițierea și creșterea dozelor de terapie farmacologică modificatoare de boală.
Luarea în considerare în cazuri selecționate a terapiei prin intermediul dispozitivelor
Managementul pre-externare și pe termen lung
Dezvoltarea unui plan de îngrijiri care să asigure:
- Un program pentru titrarea și monitorizarea terapiei farmacologice
- Evaluarea necesității și momentului utilizării terapiei prin dispozitive
- Cine și când va vedea pacientul la control
Înrolarea pacientului în programe de management a bolii, educarea acestuia, precum și inițierea modificărilor de stil de viață
Prevenția reinternării precoce
Îmbunătățirea simptomelor, calității vieții, și a supraviețuirii.

abordări terapeutice (descrie în părțile anterioare ale acestui capitol). Este important de reținut faptul că obiectivele tratamentului în timpul stadiilor diferite de management ale pacienților cu ICA diferă și ele, fiind rezumate în tabelul 12.6.

13. SUPORTUL CIRCULATOR MECANIC ȘI TRANSPLANTUL CARDIAC

13.1 Suportul circulator mecanic

La pacienții cu IC cronică sau acută, ce nu pot fi stabilizați prin terapie medicamentoasă, sistemele MCS

pot fi utilizate să ușureze ventricolul deficient și să mențină perfuzie adecvată la nivelul organelor țintă. Pacienții cu șoc cardiogen acut sunt tratați inițial cu o asistare pe termen scurt utilizând sisteme de susținere a vieții extracorporeale, de scurtă durată, pentru a se putea planifica o terapie mai eficientă. Pacienții cu IC cronică, refractară, în ciuda terapiei medicale pot fi tratați cu un dispozitiv permanent implantabil de susținere a funcției ventriculului stâng (LVAD). Tabelul 13.1 enumeră indicațiile actuale pentru utilizarea dispozitivelor mecanice de suport circulator⁵⁹³.

Tabelul 13.1 Termeni ce descriu indicațiile pentru suport mecanic circulator	
Punte spre decizie (BTD)/ Punte spre punte (BTB)	Utilizarea MCS pe termen scurt (ex: ECLS și ECMO) la pacienții cu șoc cardiogen până când hemodinamica cât și perfuzia organelor este restabilă, excluderea complicațiilor MCS pe termen lung (leziuni cerebrale după resuscitare) și evaluarea opțiunilor terapeutice adiționale ce include terapie VAD pe termen lung sau transplant cardiac.
Punte spre candidatură (BTC)	Utilizarea MCS (de obicei LVAD) pentru îmbunătățirea perfuziei organelor, permițând transformarea pacientului într-unul eligibil pentru transplant cardiac.
Punte către transplant (BTT)	Utilizarea MCS (LVAD și BiVAD) pentru menținerea pacientului în viață, pacient care altfel ar avea un risc mare de deces înaintea transplantului, până la momentul disponibilității unui donor.
Punte către recuperare (BTR)	Utilizarea MCS (de obicei LVAD) pentru menținerea pacientului în viață până la recuperarea funcției cardiace, ce să permită îndepărtarea MCS.
Terapie definitivă (DT)	Utilizarea pe termen lung a MCS (de obicei LVAD) ca o alternativă la transplant, la pacienții cu IC în stadii terminale, ineligibili pentru transplant sau pentru timpul de așteptare lung necesar transplantului.

BiVad=dispozitiv de asistare biventricular, ECLS=suport vital extracorporeal, ECMO=oxigenare transmembranară extracorporeală, IC=insuficiență cardiacă, LVAD=dispozitiv de asistare a ventriculului stâng, MCS=suport mecanic circulator, VAD=dispozitiv de asistare ventriculară.

Tabelul 13.2 Stadiile INTERMACS de clasificare a pacienților cu insuficiență cardiacă avansată

Nivel INTERMACS	Clasă NYHA	Descriere	Dispozitiv	Supraviețuire în ani pentru terapie LVAD
1. Șoc cardiogen "crash and burn"	IV	Instabilitate hemodinamică în ciuda dozelor crescute de catecolamine și/sau suport circulator mecanic cu hipoperfuzie critică a organelor țintă (șoc cardiogen sever)	ECLS, ECMO, dispozitive de suport percutane	52,6±5,6%
2. Declinul progresiv în ciuda suportului inotrop "sliding on inotropes"	IV	Suport inotrop intravenos cu tensiune arterială acceptabilă, dar cu deteriorare rapidă a funcției renale, stării de nutriție, sau semne de congestie.	ECLS, ECMO, LVAD	63,1±3,1%
3. stabil dar dependent de inotropi "dependent stability"	IV	Stabilitate hemodinamică, sub doze intermediare sau scăzute de inotropi, dar necesare datorită hipotensiunii, înrăutățirea simptomelor, sau insuficiență renală progresivă.	LVAD	78,4±2,5%
4. Simptome de repaus "frequent flyer"	IV (ambulant)	Oprirea temporară a tratamentului inotrop este posibilă, dar pacientul prezintă frecvente recăderi ale simptomelor, de obicei cu retenție lichidiană.	LVAD	78.7.6±3.0%
5. Scăderea toleranței la effort "housebound"	IV (ambulant)	Oprirea completă a activității fizice, stabil în timpul repausului, dar în mod frecvent cu retenție lichidiană moderată și un grad de disfuncție renală.	LVAD	93,0±3,9% ^a
6. Limitarea capacității de effort "walking wounded"	III	Limitare minoră a activității fizice și absența congestiei la repaus. Fatigabilitate marcată la eforturi mici.	LVAD/ Discutarea posibilității LVAD	-
7."Placeholder"	III	Pacient încadrat în clasa III NYHA, fără dezechilibru lichidian curent sau recent apărut.	Discutarea posibilității LVAD	-

ECLS=suport vital extracorporeal, ECMO=oxigenare transmembranară extracorporeală, INTERMACS=Registrul Inter-Agenții a Suportului circulator asistat mecanic, LVAD=dispozitiv de asistare a ventriculului stâng, NYHA=New York Heart Association, FEVS= fracție de ejeție a VS, IC=insuficiență cardiacă, IC-FES=Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție scăzută, ICD=defibrilator cardiac implantabil, IN-TIME=telemonitorizarea multiparametru a dispozitivelor implantabile la pacienții cu IC.
^a estimări Kaplan-Meier cu eroare standard a mediei pentru supraviețuirea la 1 an cu LVAD. Pacienții au fost cenzurați în cursul ultimului contact, al recuperării sau al transplantului cardiac.
Datorită numărului mic, rezultatele pentru nivelele INTERMACS 5,6,7 au fost combinate⁶¹⁰.

13.1.1 Suportul circulator mecanic în cadrul ICA

Pentru a realiza managementul pacienților cu ICA sau șoc cardiogen (nivelul INTERMACS I), trebuie utilizate sisteme de suport mecanic pe termen scurt, inclusiv dispozitivele de suport cardiac percutane, dispozitivele de suport al vieții extracorporeale (ECLS), precum și oxigenarea extracorporeală (ECMO), pentru a susține pacienții cu insuficiență a ventriculului stâng sau insuficiență biventriculară, până când funcția cardiacă și a celorlalte organe a fost recuperată. De obicei, utilizarea acestor stâng se limitează la câteva zile până la câteva săptămâni. Scorul de supraviețuire după ECMO veno-arterială (SAVE) poate fi util pentru a preciza supraviețuirea pacienților ce beneficiază de ECMO pentru șoc cardiogen refractar (calculatorul este disponibil on-line la adresa <http://www.save-score.com>)⁵⁹⁴.

Mai mult de atât, sistemele MCS, mai ales ECLS și ECMO, pot fi utilizate ca o "punte către decizie" (BTD) la pacienții cu IC acută și în deteriorare rapidă, sau șoc cardiogen, pentru a fi stabilizați hemodinamic, pentru a recupera funcția organelor și pentru a permite evaluarea clinică completă pentru a analiza fie posibilitatea unui transplant cardiac sau utilizarea unui dispozitiv MCS de durată mai lungă⁵⁹⁵.

Dovezile legate de beneficiile aduse de MCS temporare percutane la pacienții ce nu răspund la terapia standard, inclusive la agenții inotropi, sunt limitate. Într-o meta-analiză a 3 studii clinice randomizate

ce comparau MCS cutanate cu IABP la un număr de 100 de pacienți cu șoc cardiogen, a fost demonstrat că MCS percutane sunt mai sigure și asigură o hemodinamică mai bună, dar nu au îmbunătățit mortalitatea la 30 de zile și au fost asociate cu mai multe complicații hemoragice⁵⁹⁶. Într-un studiu clinic randomizat legat de PCI cu risc înalt la pacienții cu disfuncție VS (studiul PROTECT II), incidența efectelor majore cardio-vasculare la 30 de zile nu a fost diferită la pacienții cu IABP față de cei cu un dispozitiv de suport hemodinamic⁵⁹⁷. Astfel, în funcție de aceste rezultate, MCS temporare percutane nu pot fi recomandate ca și un tratament eficient pentru șocul cardiogen. La un număr restrâns de pacienți poate fi utilizat ca o cale spre o terapie definitivă. Dacă pacientul nu are nici un potențial de a recupera funcția cardiacă și nu este eligibil pentru suport MCS pe termen lung sau transplant cardiac, trebuie luată decizia dificilă de a opri MCS temporare.

13.1.2 Suportul circulator mecanic în stadiile finale ale IC

Transplantul cardiac a fost mereu limitat ca opțiune terapeutică, mai ales pentru pacienții cu IC cronică în stadiul final. Numărul în creștere de pacienți cu IC refractară, cronică, precum și disponibilitatea în scădere a donatorilor de organe, au dus la liste de așteptare lungi și astfel, la un timp prelungit de așteptare pentru pacienții ce trebuie să beneficieze de transplant cardiac (în regiunea acoperită de Eurotransplant, media este de 16 luni)⁵⁹⁸. Mai mult de 60% din pacienți beneficiază de

Table 13.4 Indicații și contraindicații de transplant cardiac

Pacienți cu indicație	IC în stadii terminale cu simptomatologie severă, prognostic prost și fără alte alternative de tratament. Motivați, bine informați, și stabili emoțional. Capabili de a fi complianți tratamentului intensiv necesar recuperării post-operatorii
Contraindicații	<ul style="list-style-type: none"> - Infecția acută - Boală arterială periferică sau cerebro-vasculară severă - Hipertensiune pulmonară ireversibilă farmacologic (LVAD trebuie luată în considerare după o reevaluare pentru stabilirea candidaturii). - Neoplasmul (este necesară o colaborare cu specialiștii oncologi pentru stratificarea riscului de reapariție a tumorii la fiecare pacient). - Disfuncție renală ireversibilă (Clarence-ul creatininei mai mic de 30 ml/min). - Boală sistemică multiorganică. - Alte comorbidități grave cu prognostic prost. - IMC pre-transplant ≥ 35 kg/m² (se recomandă atingerea a IMC ≤ 35 kg/m²). - Consumul de toxice (alcool și droguri). - Orice pacient pentru care nu există suficient suport social pentru atingerea complianței necesare recuperării la domiciliu.

transplant într-o stare de înaltă urgență, lăsând șanse minime pentru pacienții aflați pe lista de transplant cu o prioritate mai scăzută. Există de trei ori mai mulți pacienți pe lista de transplant decât transplanturile ce sunt efectuate, rata mortalității pentru cei de pe listele de așteptare Eurotransplant fiind de 21,7% în anul 2013⁵⁹⁹.

Date mai recente sugerează că pacienții cu susținere LVAD pot avea șanse de supraviețuire mai crescute în timpul așteptării pe lista de transplant. Astfel, dispozitivele MCS, în mod special LVAD cu flux continuu, sunt văzute ca și o alternativă din ce în ce mai promițătoare față de transplantul cardiac. Inițial LVAD au fost dezvoltate pentru a fi utilizate ca o abordare BTT pe termen scurt (Tab. 13.1)⁶⁰⁰, însă acestea sunt acum utilizate pe perioade prelungite (de la luni la ani) la pacienții care vor trebui să aștepte o perioadă lungă pe lista de transplant (în momentul de față 10% din pacienții cu dispozitiv MCS implantat cu indicație BTT vor primi un organ la un an de așteptare pe lista de transplant), sau la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant ca o terapie permanentă. Numărul de pacienți cu LVAD permanente care sunt considerați prea bătrâni sau ineligibili pentru transplant este în continuă creștere. Pentru majoritatea acestor pacienți, terapia LVAD pe toată perioada vieții, în ciuda eligibilității pentru transplant, a devenit o realitate clinică. Rata de supraviețuire la 2-3 ani a pacienților atent selecționați care beneficiază de cele mai recente dispozitive cu flux continuu este excelentă în momentul de față, comparabilă cu supraviețuirea în primii ani după transplantul cardiac⁵⁹⁵. Cu toate acestea, sunt disponibile puține date referitor la prognosticul pe termen lung. La pacienții ce beneficiază de LVAD cu flux continuu, supraviețuirea la 1 an de zile este de 80%, și supraviețuirea la 2 ani de zile este de 70%, la pacienții predominant

non-eligibili pentru transplant. În mod remarcabil, supraviețuirea la 2 ani a pacienților cu vârsta de peste 70 de ani, fără diabet, disfuncție renală sau șoc cardiogen, a fost de 85%^{601,602}. Pacienții ce beneficiază de dispozitive LVAD ca și soluție BTT, au o rată de supraviețuire post-transplant similară sau mai bună decât cei care nu au avut nevoie sau nu au beneficiat de acestea⁵⁹⁹. În ciuda îmbunătățirii tehnologice, există probleme semnificative ce afectează prognosticul pe termen lung al pacienților cu MCS, printre care regăsim sângerările, tromboembolismul (ambele putând cauza AVC), tromboza pompei, și infecțiile de cateter, precum și defecțarea dispozitivului^{599,603-606}. Se recomandă ca astfel de dispozitive să fie implantate și urmărite în centre cu medici specialiști în domeniul IC cu pregătire adecvată, precum și cu chirurghi și personal de nursing pregătit corespunzător⁶⁰⁷.

La unii pacienți, remodelarea inversă a VS precum și îmbunătățirea funcțională în timpul MCS pot permite renunțarea la LVAD ("Punte spre vindecare" - BTR). Acest rezultat este mai probabil la pacienții mai tineri cu cauze acute, fulminante, dar reversibile de IC, precum IMA sau cardiomiopatia peripartum^{608,609}. Dispozitivele LVAD pot fi utilizate și ca și o "punte către un status indemn" (BTC) pentru a permite recuperarea disfuncțiilor de organ, a îmbunătăți funcția VD și a ameliora hipertensiunea pulmonară, care pot permite pacienților inițial ineligibili să beneficieze de un transplant cardiac.

Implantarea de dispozitive de asistare ventriculară timpurie (VAD) la pacienții cu patologie mai puțin severă, spre exemplu cei ce nu beneficiază încă de suport inotrop, a fost testată într-un studiu recent, ce a arătat îmbunătățirea prognosticului față de pacienții cu terapie medicamentoasă continuă⁶⁰⁵. Registrul INTERMACS arată de asemenea o îmbunătățire a prognosticului

Table 13.3 Pacienții ce pot fi eligibili pentru implantarea unui dispozitiv de asistare a VS	
Pacienții cu simptomatologie severă, ce a persistat mai mult de 2 luni, în ciuda terapiei medicamentoase și prin dispozitive optime, și cu cel puțin una din următoarele:	
FEVS <25%, și VO ₂ maxim <12 mL/kg/min.	
Cel puțin 3 spitalizări datorită IC în ultimile 12 luni, fără o cauză precipitantă evidentă.	
Dependență de terapie inotropă i.v.	
Disfuncție progresivă a organelor (funcție renală și/sau hepatică deteriorată) datorită pefuziei reduse, cât și datorită presiunii inadecvate de umplere ventriculară (PCWP ≥ 20 mmHg și TAS $\leq 80-90$ mmHg sau CI ≤ 2 L/min/m ²)	
Absența disfuncției severe de ventricul drept, asociată regurgitării tricuspidiene severe.	
CI=index cardiac, IC=insuficiență cardiacă, FEVS=fracție de eiecție a ventriculului stâng, PCWP=presiune pulmonarăcapilară,TAS=tensiune arterială sistolică, VO ₂ =consumul de oxigen.	

Recomandări de implantare a suportului mecanic circulator la pacienții cu IC refractară			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
LVAD trebuie luat în considerare la pacienții cu IC-FER în stadiu terminal, în ciuda unei terapii medicale și prin dispozitive optime, pacienți ineligibili pentru transplant cardiac, pentru a putea îmbunătăți simptomatologia, pentru a reduce riscul spitalizărilor datorită IC și riscul de moarte prematură (indicația de "punte către transplant")	IIa	C	
LVAD trebuie luată în considerare la pacienții cu IC-FER în stadiu terminal, în ciuda unei terapii medicale și prin dispozitive optime, pacienți ineligibili pentru transplant cardiac, pentru a putea îmbunătăți simptomatologia, pentru a reduce riscul spitalizărilor datorită IC și riscul de moarte prematură	IIa	B	605,612,613
<small>IC=insuficiență cardiacă, IC-FER=insuficiență cardiacă cu fracție de eiecție scăzută, LVAD=dispozitiv de asistare a ventriculului stâng. ^a Clasă de recomandare. ^b Nivel de evidență. ^c Referințe.</small>			

la pacienții cu implant, cu o clasă INTERMACS cu nivel mai crescut, deși majoritatea implanturilor de VAD sunt făcute la un nivel INTERMACS de la I la III^{604,610}. Mai trebuie să reținem faptul că nu există studii clinice randomizate ce să compare terapia medicamentoasă cu dispozitivele MCS la acești pacienți eligibili pentru transplant (Tab. 13.2).

De obicei, pacienții cu IC în stadii terminale ce sunt considerați eligibili pentru MCS, prezintă deja semne clinice ale declinului funcției cardio-vasculare⁵⁹³ și pot deja beneficia de suport inotrop continuu, sau să manifeste un declin al funcției organelor vitale. Markerii disfuncției hepatice și renale, anomalii hematologice și de coagulare precum și nivelele scăzute de albumină serică sunt asociate cu prognostic prost⁶¹¹⁻⁶¹².

Evaluarea funcției VD este crucială, deoarece insuficiența post-operatorie de VD crește mult mortalitatea perioperatorie, și reduce supraviețuirea peri- și post-transplant. Cu toate acestea, există multiple abordări pentru evaluarea VD (a se vedea partea 5.2.3). Dacă există posibilitatea ca funcția VS să fie potențial reversibilă, dispozitivele de suport circulator extracorporeal al VD (RVAD) pot fi utilizate temporar (zile până la săptămâni), prin intermediul unei pompe centrifugal adiționale implantării de LVAD. La pacienții cu insuficiență cronică biventriculară sau la cei cu risc crescut de insuficiență de VD persistentă după implantare de LVAD, poate fi necesară implantarea unui dispozitiv de asistare biventricular (BiVAD). Pacienții ce necesită BiVAD pe termen lung trebuie să fie eligibili pentru transplant, deoarece terapia pentru BiVAD nu este adecvată ca terapie definitivă. Prognosticul terapiei BiVAD este inferior celui prin terapie LVAD, și astfel, indicația de terapie VAD trebuie luată în discuție înaintea deteriorării funcției VD. Implantarea unei inimi artificiale și îndepărtarea inimii native, trebuie să fie restricționată la un număr selectat de pacienți care nu pot beneficia de terapie LVAD (defect septal ireparabil, ruptură cardiacă).

Pacienții cu infecții active, disfuncție renală. Pulmonară, sau hepatică severă sau status neurologic incert după stop cardiac sau datorită șocului cardiogen, de obicei nu sunt candidați pentru BTT sau DT, dar pot fi candidați pentru BTC (Tab. 13.3).

13.2 Transplantul cardiac

Transplantul cardiac este un tratament acceptat pentru stadiile finale ale IC^{614,615}. Deși studii controlate nu au fost niciodată efectuate, există un consens legat de faptul că transplantul – atâta timp cât sunt aplicate criteriile de selecție adecvate – crește semnificativ

supraviețuirea, capacitatea de efort, calitatea vieții, și facilitează readaptarea profesională, comparativ cu tratamentele convenționale.

În afară de lipsa donatorilor de inimă, principala problemă în cadrul transplantului cardiac este reprezentată de consecințele eficacității limitate și complicațiilor terapiei imuno-supresive pe termen lung (spre exemplu, rejețul mediat de anticorpi, infecția, hipertensiunea, insuficiența renală, neoplasmul și vasculopatia coronariană). Indicațiile cât și contraindicațiile transplantului cardiac au fost recent actualizate și sumarizate în tab. 13.4⁶¹⁶. Trebuie luat în considerare faptul că anumite contraindicații sunt tranzitorii și tratabile. În timp ce infecția activă rămâne o contraindicație relativă a transplantului cardiac, pacienții cu HIV, hepatită, boală Chagas și tuberculoză pot fi considerați candidați potriviți atâta timp cât anumite principii stricte de management sunt aplicate. La pacienții suferinzi de cancer ce necesită transplant cardiac, o colaborare strânsă cu specialiștii de oncologie trebuie să aibă loc pentru a putea stratifica fiecare pacient în funcție de riscul recurenței tumorii⁶¹⁶.

Utilizarea de suport mecanic circulator, în mod special LVAD, trebuie luată în considerare la pacienții cu comorbidități potențial reversibile sau tratabile, precum neoplasmul, obezitatea, insuficiența renală, consumul de tutun, precum și hipertensiunea pulmonară ireversibilă farmacologic, cu reevaluări consecutive pentru stabilirea eligibilității.

14. MANAGEMENTUL ECHEIPI MULTIDISCIPLINARE

În tabelele 14.1 și 14.2 putem regăsi intervențiile nefarmacologice și nechirurgicale/non-dispozitiv utilizate în managementul IC (atât IC FER, cât și IC FEP), iar recomandările practice detaliate privind utilizarea lor au fost publicate decât HFA și ESC^{591,592}. Nu există dovezi ale faptului că aceste intervenții de sine stătătoare îmbunătățesc mortalitatea, morbiditatea, sau calitatea vieții. Din această cauză, aceste intervenții nu au primit un nivel de evidență al recomandărilor. Excepție fac implementarea îngrijirii în cadrul unei structuri multidisciplinare, monitorizarea și exercițiile fizice (a se vedea tabelele de recomandare), fiecare fiind discutate mai jos.

14.1 Organizarea îngrijirii

Obiectivul managementului IC este acela de a asigura un sistem “competent” de îngrijire care să cuprindă atât comunitatea, cât și mediul spitalicesc pe durata traseului îngrijirii medicale. Standardele de îngrijire

Caracteristici	Trebuie să includă oabordare multidisciplinară (cardiologi, medici de terapie intensivă, asistente, farmaciști, psihoterapeuți, dieteticieni, asistenți sociali, chirurghi, psihologi etc.)
	Trebuie să țintească pacienții simptomatici cu risc înalt
	Trebuie să includă personal competent și educat profesional ⁶¹⁷
Componente	Management optimizat al tratamentului medical și prin dispozitive
	Educarea adecvată a pacienților, cu accent deosebit pus pe aderență la tratament și autoîngrijire
	Implicarea pacientului în monitorizarea simptomelor și utilizarea flexibilă a diureticelor
	Reevaluare după externare (clinic obișnuită și/sau vizite la domiciliu; utilizarea unui sistem de monitorizare la distanță prin suport telefonic)
	Creșterea accesibilității îngrijirii medicale (reevaluare și contact telefonic în timpul monitorizării la distanță)
	Facilitarea accesului la îngrijire în timpul episoadelor de decompensare
	Evaluarea (și intervenția potrivită ca răspuns al) creșterii în greutate, stării de nutriție, stării funcționale, calității vieții și probelor de laborator
	Accesul la opțiuni avansate de tratament
	Asigurarea suportului psihosocial pentru pacienți și familiile acestora și/sau îngrijitorii

de care trebuie să beneficieze pacienții cu IC au fost publicate de către ESC HFA⁵⁹¹. Pentru a atinge acest obiectiv, anumite servicii, precum reabilitarea cardiacă și îngrijirile paliative, trebuie integrate în cadrul îngrijirilor disponibile pacientului cu IC. Pentru a putea beneficia de acest pachet complet, este fundamentală prezența unui program multidisciplinar de management proiectat pentru a îmbunătăți prognosticul prin evaluarea structurată, cuprinzând educarea pacientului, optimizarea tratamentului medical, suport psihosocial și îmbunătățirea accesului la îngrijiri (tab.14.1). Astfel de strategii reduc spitalizările produse de IC, precum și mortalitatea pacienților externati din spital^{624,625}.

Elementul cheie al succesului acestor programe este coordonarea îngrijirii pe toată durata traseului IC și pe

întregul lanț de îngrijiri acordate de către toate serviciile implicate în cadrul sistemului de sănătate. Acest lucru necesită o colaborare strânsă între specialiștii IC (în mod special cardiologii, asistentele specializate în IC și medicii generaliști) și alți experți, inclusiv farmaciștii, dieteticienii, fizioterapeuții, psihologii, cei ce asigură îngrijiri paliative, precum și asistenții sociali. Alcătuirea și structura programului de management al IC poate varia de la țară la țară, precum și în funcție de sistemul de sănătate. Componentele prezentate în tabelul 14.1 sunt recomandate. Serviciile de IC trebuie să fie ușor accesibile pacientului și/sau familiei acestuia, precum și îngrijitorilor. O linie telefonică de ajutor poate facilita accesul la sfaturi de specialitate.

Site-ul <http://www.heartfailurematters.org> reprezintă o opțiune pentru pacienții și familiile acestora cu acces la internet.

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomandă încurajarea exercițiilor regulate aerobice la pacienții cu IC, pentru îmbunătățirea capacității funcționale și a simptomatologiei.	I	A	321 618-621
Se recomandă încurajarea exercițiilor regulate aerobice la pacienții stabili cu IC-FER, pentru a reduce riscul spitalizărilor datorită IC.	I	A	618,619
Se recomandă înrolarea pacienților cu IC în programe multidisciplinare de management al îngrijirilor pentru a reduce riscul spitalizărilor datorită IC precum și scăderea mortalității.	I	A	622-625
Trimiterea la specialiști pentru reevaluarea pe termen lung poate fi luată în considerare la pacienții cu IC stabilă, care beneficiază de terapie optimă, pentru a monitoriza eficacitatea tratamentului, progresia bolii și aderența la tratament.	IIb	B	626,627
Poate fi luată în considerare monitorizarea presiunii arteriale pulmonare, utilizând un sistem de monitorizare hemodinamic implantabil wireless (CardioMems), la pacienții simptomatici cu IC cu spitalizări anterioare datorită IC, pentru a reduce riscul recurenței spitalizărilor datorită IC.	IIb	B	628,629
Se poate lua în considerare monitorizarea multiparametrică bazată pe ICD (abordarea IN-TIME) la pacienții cu IC-FER (FEVS ≤35%) pentru a îmbunătăți prognosticul clinic	IIb	B	630

FEVS=fracție de ejeție a VS, IC=insuficiență cardiacă, IC-FER=Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție scăzută, ICD=defibrilator cardiac implantabil, IN-TIME=telemonitorizarea multiparametrică a dispozitivelor implantabile la pacienții cu IC.
^a Clasă de recomandare.
^b Nivel de evidență.
^c Referințe.

Tabelul 14.2 Aspecte cheie și aptitudini de autoîngrijire ce trebuie incluse în educația pacientului, precum și atitudinea profesională pentru optimizarea învățării și facilitarea deciziilor comune

Aspecte de educație	Abilitățile pacientului	Comportament profesional
Definiții, etiologie și evoluție a IC (inclusiv prognosticul)	<ul style="list-style-type: none"> Înțelegerea etiologiei IC, a simptomelor acesteia și a evoluției Efectuarea de decizii realiste, inclusiv legate de tratamentul paleativ 	<ul style="list-style-type: none"> Asigurarea de informații orale și scrise în funcție de nivelul educațional și cunoașterea limbajului medical. Recunoașterea problemelor de comunicație în cadrul IC, precum și asigurarea de informații în mod regulat. Comunicarea cu compasiune a informațiilor privind prognosticul la momentul diagnosticului, în timpul deciziilor legate de tratament, atunci când există o schimbare a stării clinice, și în orice moment în care pacientul solicită acest lucru.
Monitorizarea simptomatologiei și autoîngrijirea	<ul style="list-style-type: none"> Monitorizarea și recunoașterea variațiilor semnelor și simptomelor Cunoașterea momentului de contactare a medicului Să știe când să autoadministreze terapia diuretică și ingestia de lichide, conform sfatului medicului 	<ul style="list-style-type: none"> Asigurarea informațiilor individualizate privind auto-managementul: <ul style="list-style-type: none"> ⇒ în cazul creșterii gradului de dispnee sau edem sau a creșterii neașteptate în greutate mai mult de 2 kg în 3 zile, pacienții pot crește dozele de diuretic și/sau atenționeze echipa de sănătate. ⇒ utilizarea regimului diuretic flexibil ⇒ utilizarea suportului de auto-îngrijire precum cutiuțe de dozare a medicației
Tratamentul farmacologic	<ul style="list-style-type: none"> Înțelegerea indicațiilor, a dozelor și a efectelor secundare ale medicamentelor Recunoașterea efectelor secundare comune și cunoașterea momentului de adresare la doctor Recunoașterea importanței și beneficiilor urmării tratamentului prescris. 	<ul style="list-style-type: none"> Asigurarea informației scrise și orale privind doza, efectele și efectele adverse (a se vedea tabelele web 7.4-7.8-ghid practic pentru utilizarea agenților farmacologici).
Implantarea de dispozitive și intervenții chirurgicale/percutane	<ul style="list-style-type: none"> Înțelegerea indicațiilor și scopurilor intervențiilor/dispozitivelor implantabile Recunoașterea complicațiilor frecvente și cunoașterea momentului de adresare la doctor. Recunoașterea importanței și beneficiilor procedurii/dispozitivelor implantabile 	<ul style="list-style-type: none"> Asigurarea informației scrise și orale privind beneficiile și efectele adverse. Asigurarea informației scrise și orale privind verificarea regulată a funcționării dispozitivului, documentarea verificărilor
Imunizarea	<ul style="list-style-type: none"> Beneficierea de agenți imunizanți împotriva gripei și a patologiei pneumococice 	<ul style="list-style-type: none"> Sfaturi privind practica imunologică locală
Dietă și alcool	<ul style="list-style-type: none"> Evitarea aportului excesiv de fluide Recunoașterea nevoii de modificare al aportului lichidian, precum: <ul style="list-style-type: none"> ⇒ creșterea aportului în timpul sezonelor foarte călduroase și umede sau datorită grețurilor/ vărsăturilor; ⇒ trebuie luată în considerare restricția fluidelor (1,5-2 L/zi) la pacienții cu IC severă pentru ameliorarea simptomatologiei și a congestiei Monitorizarea greutății corporale și prevenirea malnutriției. Regim alimentar sănătos, evitarea excesului de sare (mai mult de 6 g/zi) și menținerea unei greutăți sănătoase 	<ul style="list-style-type: none"> Individualizarea informațiilor privind aportul lichidian trebuie să includă greutatea corporală și perioadele de căldură și umiditate. Ajustarea sfaturilor în timpul perioadelor de decompensare acută și alterarea acestor restricții în stadiile terminale. Ajustarea sfaturilor privind alcoolul în funcție de etiologia IC, ex. abținerea în cardiomiopatiile alcoolice Se aplică ghidurile normale privind consumul de alcool (două unități /zi la bărbați și o unitate/zi la femei). O unitate reprezintă 10mL alcool pur (ex.un pahar de vin, o halbă de bere). Pentru managementul obezității a se vedea partea 11.15
Fumatul și utilizarea de substanțe recreative	<ul style="list-style-type: none"> Abținerea de la consumul excesiv de alcool, în special în cardiomiopatia indusă de alcool 	<ul style="list-style-type: none"> A se căuta expertiza unui specialist privind oprirea fumatului și dezintoxicarea în cadrul consumului de droguri, precum și terapie de substituție A se lua în considerare trimiterea către terapie cognitiv-comportamentală și suport psihologic dacă pacientul necesită susținere pentru oprirea fumatului
Exercițiul fizic	<ul style="list-style-type: none"> Efectuarea regulată de exerciții suficient de puternice pentru a provoca dispnee ușoară sau moderată. 	<ul style="list-style-type: none"> Sfaturi privind exercițiul fizic ce să țină cont de limitările fizice și funcționale, precum fragilitatea și comorbiditățile. Trimiterea către programe de exerciții atunci când acest lucru este potrivit

Călătorii și relaxare	<ul style="list-style-type: none"> Planuirea călătoriilor și a activităților de relaxare în funcție de capacitatea de efort. Monitorizarea și adaptarea aportului de fluide în funcție de umiditate (zboruri și condiții de climat) Conștientizarea urmării expunerii la soare în cadrul unor anumite medicamente (precum Amiodarona). Conștientizarea efectelor altitudinii crescute supraoxigenării Purtarea medicației în bagajul de mână al avionului, purtarea unei liste de tratament cu doze și denumire internațională 	<ul style="list-style-type: none"> A se vedea legislația locală privind conducerea de autovehicule de către purtători de ICD Oferirea de sfaturi privind siguranța zborului la pacienții cu ICD
Somn și respirație (a se vedea partea despre comorbidități)	<ul style="list-style-type: none"> Recunoașterea problemelor legate de somn, precum și legătura acestora cu IC și modalități de optimizare a somnului 	<ul style="list-style-type: none"> Oferirea de sfaturi privind momentul administrării diureticelor, mediul de somn, suportul prin dispozitive În cazul prezenței tulburărilor de respirație legate de somn, trebuie oferite sfaturi privind scăderea în greutate/controlul greutății
Activitatea sexuală (a se vedea comorbiditățile – partea 11.7)	<ul style="list-style-type: none"> Abordarea normală a vieții sexuale, cât timp nu creează simptomatologie supărătoare Recunoașterea tulburărilor de viață sexuală și relația acestora cu IC și tratamentul acesteia, precum și cunoașterea tratamentului disfuncției erectile. 	<ul style="list-style-type: none"> Oferirea de sfaturi pentru eliminarea factorilor predispozanți disfuncției erectile, precum și tratarea farmacologică a disfuncției erectile Trimiterea către specialist pentru consiliere sexuală dacă este nevoie
Aspecte psiho-sociale	<ul style="list-style-type: none"> Înțelegerea faptului că simptome depresive și disfuncția cognitivă sunt întâlnite frecvent la pacienții cu IC, acest lucru putând afecta aderența. Recunoașterea problemelor psihosociale ce pot apărea în cursul bolii, în raport cu schimbările de stil de viață, farmacoterapie, dispozitive implantabile și alte proceduri (inclusiv suport mecanic și transplant cardiac) 	<ul style="list-style-type: none"> Comunicarea regulată de informații privind boala, opțiuni de tratament și auto-îngrijire Implicarea familiei și a îngrijitorilor în managementul IC și a autoîngrijirii Trimiterea către specialist pentru suport psihosocial atunci când este necesar

14.2 Planificarea externării

Reinternarea precoce după externare este frecvent întâlnită și poate fi abordată printr-o planificare coordonată a externării. Standardele de îngrijiri de care pacienții trebuie să beneficieze au fost publicate de către HFA și de către Acute Cardiac Care Association^{540,631}. Planificarea externării trebuie să se inițieze cât mai repede posibil, din momentul în care starea pacientului este stabilă. În timpul internării, s-a constatat faptul că oferirea de informații și educație privind autoîngrijirea pacienților îmbunătățește prognosticul. Externarea trebuie în așa fel organizată astfel încât atunci când pacientul este euvoletic și au fost eliminate și tratate cauzele internării, acesta să poată fi externat. Spitalele cu posibilitatea evaluării în ambulator după externare au prezentat reinternări reduse după 30 de zile, iar cele care au inițiat programe de externare a pacienților cu monitorizare în ambulator au avut parte de o reducere mai mare a reinternărilor decât cele care nu au beneficiat de această strategie⁶³².

14.3 Sfaturi privind stilul de viață

Există puține dovezi privind faptul că sfaturile specifice privind stilul de viață îmbunătățesc calitatea vieții sau prognosticul. Cu toate acestea, oferirea acestor

informații a devenit o componentă cheie a educației pacienților privind auto-îngrijirea. Pacienții trebuie să beneficieze de informații suficiente și actualizate pentru a putea lua decizii privind ajustarea modului de viață și a autoîngrijirii. În mod ideal, pacienților internați li se vor da sfaturile privind modul de viață înaintea momentului externării. Informațiile trebuie să fie individualizate și trebuie să se ia în considerare comorbiditățile relevante ce pot influența reținerea acestor informații (precum tulburări cognitive sau depresia). Recomandările practice au fost publicate de către HFA⁵⁹¹. Subiectele cheie care trebuie acoperite sunt recomandate în tabelul 14.2.

14.4 Exerciții de condiționare fizică

Există mai multe studii sistematice și metaanalize de studii mici ce au dovedit că exerciții pentru condiționarea fizică îmbunătățesc toleranța la efort, calitatea vieții legată de sănătate, precum și rata de spitalizare pentru IC la pacienții cu IC. Un studiu clinic randomizat⁶¹⁸ de dimensiuni mari a arătat o reducere modestă și insignifiantă a prognosticului primar asociat, al mortalității de orice cauză sau a spitalizării de orice cauză. Nu a existat o reducere a mortalității și nu au fost ridicate probleme de siguranță^{618,633}. Cel mai recent studiu Cochrane privind exercițiile de condiționare fizică in-

Tabelul 14.3 Recomandări specifice privind monitorizarea și reevaluarea pacienților vârstnici cu IC
A se monitoriza fragilitatea și a se căuta cauze reversibile (cardiovasculare sau non-cardiovasculare) a deteriorării scorului de fragilitate
Revederea medicației: optimizarea treptată a dozelor medicației pentru IC, cu monitorizarea frecvență a stării clinice. Reducerea polipragmaziei: numărul, dozele și complexitatea regimului. A se lua în considerare oprirea medicației fără efecte asupra ameliorării simptomatologiei și a calității vieții (precum statinele). Reevaluarea momentului și dozării diureticelor pentru a reduce riscul de incontinență
Luarea în considerare a trimerterii la specialistul geriatru și medicul generalist, precum și la asistentul social pentru reevaluare și susținere pentru pacient și familie.

clude 33 de studii cu 4740 de pacienți cu IC (predominant IC-FER). A fost observată o tendință de reducere a mortalității odată cu exercițiile de condiționare fizică în cadrul studiilor cu durată mai mare de 1 an sau la cele cu reevaluare. Comparativ cu grupul martor, s-a observat că cei ce au beneficiat de exerciții de condiționare fizică au avut o rată de spitalizare generală, precum și specific legată de IC mai redusă, precum și o calitate a vieții îmbunătățită. Recomandările practice privind exercițiile de condiționare fizică au fost publicate de către HFA¹²⁰.

Există dovezi că în cadrul pacienților cu IC-FEP, exercițiile de condiționare fizică au adus multiple beneficii, inclusiv îmbunătățirea capacității de efort, după cum s-a măsurat obiectiv utilizând consumul de oxigen, calitatea vieții și funcția diastolică, evaluată prin ecocardiografie^{321,620,621,634}.

Pacienților cu IC, indiferent de FEVS, ar trebui să lise recomande efectuarea exercițiilor de condiționare fizică potrivite (a se vedea tabelul de recomandare).

14.5 Evaluarea și monitorizarea

Pacienții cu IC trebuie să beneficieze de reevaluare regulată și monitorizarea parametrilor biomedicali pentru a asigura siguranța și dozarea optimă a medicației precum și pentru a detecta apariția complicațiilor sau a progresiei bolii ce să necesite o schimbare a managementului acesteia (ex. apariția fibrilației atriale sau

a anemiei). Monitorizarea poate fi efectuată de către pacienții însăși în timpul vizitelor la domiciliu, se poate efectua în clinici comunitare sau în spital, prin monitorizare la distanță cu sau fără dispozitive implantabile sau suport telefonic structurat (STS). Metoda optimă de monitorizare va depinde de organizarea locală și de resurse și va varia de la pacient la pacient. Spre exemplu, va fi necesară o monitorizare mai frecventă în timpul perioadelor de instabilitate sau optimizare a medicației. Adulții mai în vârstă pot beneficia, de asemenea de monitorizare mai frecventă. Unii pacienții se vor arăta interesați de a participa la automonitorizare.

Nivele crescute la NP serice prezic un prognostic nefavorabil la pacienții cu IC, iar o scădere a nivelului NP în timpul recuperării după o decompensare circulatorie este asociată cu un prognostic îmbunătățit⁵⁸⁸⁻⁵⁹⁰. Deși este plauzibil să se monitorizeze starea clinică și să se optimizeze tratamentul, bazat pe modificări ale nivelului NP serice la pacienții cu IC, studiile publicate au arătat rezultate contradictorii⁶³⁵⁻⁶³⁸. Acest fapt nu ne permite să recomandăm o aplicare largă acestor abordări.

Telemedicina în cadrul IC, numită și managementul la distanță a pacientului a beneficiat de rezultate mixte în cadrul studiilor clinice⁶³⁹. Un număr de meta-analize a sugerat beneficiile clinice, însă numeroase studii clinice prospective ce au inclus peste 3700 de pacienți nu au confirmat acest lucru. Aceste studii clinice includ

Tele-HF⁶⁴⁰, TIM-HF⁶⁴¹, INH⁶⁴², WISH⁶⁴³ și TEHAF⁶⁴⁴. Este clar faptul că nu există un singur tip de telemedicină, și că fiecare abordare trebuie evaluată în funcție de meritele individuale.

Recent, s-a observat că două abordări individuale sunt eficiente în îmbunătățirea prognosticului clinic în cadrul pacienților cu IC-FEP sau IC-FER. Aceste abordări cuprind sistemul CardioMems (testat pe 550 de pacienți atât cu IC-FER cât și IC-FEP)⁶²⁸ și abordarea IN-TIME (664 pacienți cu IC-FES)⁶³⁰, care poate fi considerat utilizabil la pacienți selectați cu IC (a se vedea tabelul de recomandări).

14.6 Vârstnicul, fragilitatea și disfuncția cognitivă

Managementul IC și comportamentul de autoîngrijire pot fi complicate de îmbătrânire, comorbidități, disfuncție cognitivă, fragilitate și suportul social limitat. IC reprezintă una dintre principalele cauze de internări la vârstnic, fiind asociat cu o durată lungă de spitalizare și un risc crescut de mortalitate⁶⁴⁵.

Fragilitatea este frecvent întâlnită la vârstnicul cu IC, un studiu recent sugerând că aceasta poate fi prezentă la mai mult de 70% din pacienții cu IC și cu vârsta de peste 80 de ani⁶⁴⁵. Sistemele de evaluare a fragilității oferă o evaluare obiectivă și pot identifica prezența sau schimbarea nivelului de fragilitate. Pacienții cu un scor crescut de fragilitate vor beneficia de un contact mai strâns cu echipa specializată de IC, reevaluări și monitorizare mai frecvente, precum și suport individualizat al autoîngrijirii.

Scorul de fragilitate include⁶⁴⁶ viteza mersului, testul cronometrat "up & go" ("ridică-te și mergi"), chestionarul PRISMA VII, scorul fragilității⁶⁴⁷, scorul Fried^{647,648}, și bateria de teste de performanță fizică pe durată scurtă (SPPB).

Disfuncția cognitivă și IC coexistă frecvent. Delirul acut este asociat și cu decompensarea IC și poate fi prezent la internare. Funcția cognitivă poate fi evaluată prin mini-examinarea stării mentale⁶⁴⁹ sau evaluarea cognitivă Montreal⁶⁵⁰. Prezența delirului și a IC este regăsită mai frecvent la vârstnici și este asociată cu o mortalitate crescută și capacitate de autoîngrijire scăzută, și poate prelungi durata spitalizării⁶⁵¹. În momentul de față nu există dovezi clinice ce să indice faptul că medicația pentru IC înrăutățește sau îmbunătățește funcția cognitivă. Cu toate acestea, efectul disfuncției cognitive asupra prognosticului IC sugerează faptul că astfel de medicație trebuie utilizată. Suport din partea echipei multidisciplinare IC în colaborare cu o echipă de susținere specializată în demență, împreună cu facilitarea complianței la medicație, sfaturi de autoîn-

grijire personalizate, precum și implicarea familiei și a îngrijitorilor poate îmbunătăți aderența la tratamentul complex al IC și la regimul de autoîngrijire (Tab. 14.2 privind educarea pacientului) (Tab. 14.3).

14.7 Îngrijirile paliative și de final al vieții

Îngrijirea paliativă include accentuarea managementului simptomatologiei, suport emoțional și comunicare între pacient și familia acestuia. În mod ideal, această abordare trebuie introdusă timpuriu în cadrul traectoriei bolii și accentuată pe măsură ce aceasta progresează. Decizia de a schimba accentul îngrijirilor de la modificarea progresiei bolii la optimizarea calității vieții trebuie luată după discutarea cu pacientul, cardiologul, asistenta medicală și medicul generalist. Familia pacientului trebuie implicată în astfel de discuții dacă pacientul solicită acest lucru^{652,653} (Tab. 14.4).

Componentele cheie ale serviciilor de îngrijire paliativă sunt recomandate în tabelul 14.5. Paliatia a fost discutată mai detaliat într-o lucrare a ESC HFA⁶⁵⁴.

O alianță între specialiștii de îngrijire paliativă și echipa IC și/sau medicul curant, ce să utilizeze o abordare comună a îngrijirii, este necesară pentru a aborda și a coordona optim îngrijirea pacientului. Studii pilot recente au sugerat că există o îmbunătățire a simptomului de împovărare și a calității vieții^{653,655}, însă aceste date sunt prea limitate pentru a asigura o recomandare.

Există terapii și acțiuni specifice ce să ofere o paliatie a simptomatologiei și o îmbunătățire a calității vieții, însă dovezile sunt limitate:

- morfina (împreună cu un antiemetic atunci când sunt necesare doze înalte) poate fi utilizată pentru a reduce dispneea, durerea și anxietatea⁶⁵⁶.
- creșterea concentrației de oxigen inspirată poate ameliora dispneea.
- managementul diurezei poate fi util pentru a ameliora congestia severă sau pentru a optimiza controlul simptomatologiei (congestie și sete).
- reducerea medicației IC ce diminuează TA pentru a menține oxigenarea suficientă și pentru a reduce riscul căderilor.

În mod ideal, aceste terapii trebuie inițiate la domiciliul pacientului. În majoritatea cazurilor, întreaga familie trebuie să beneficieze de suport social⁶⁵².

Un plan de management ar trebui dezvoltat prin discuția cu pacientul și familia acestuia. Acesta trebuie să includă:

- discutarea opririi medicației care nu are un efect imediat asupra managementului simptomatologiei sau asupra calității vieții legate de sănătate, precum hipocolesterolemiantele sau medicația antiosteoporotică.

Tabelul 14.4 Pacienți cu IC la care trebuie luată în considerare îngrijirea paliativă
Declinul progresiv al funcțiilor (fizice și mintale) și dependența de alții în cadrul majorității activităților zilnice
Simptomatologie severă de IC cu calitatea vieții scăzută, în ciuda tratamentului farmacologic și non-farmacologic optim
Internări frecvente la spital sau alte episoade grave de decompensare în ciuda tratamentului optim
Excluderea posibilității de transplant cardiac și suport circulator mecanic
Cașexie de origine cardiovasculară
Aprecierea clinică de a fi la sfârșitul vieții

Tabelul 14.5 Componente cheie ale serviciilor de îngrijire paliativă a pacienților cu IC
Accentuarea îmbunătățirii sau menținerii calității vieții pacientului și a familiei acestuia, precum și conștientizarea posibilității decesului
Evaluarea frecvență a simptomelor (inclusive dispneea și durerea), datorită insuficienței cardiace avansate și a altor comorbidități, precum și accentul pe 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 de posibilitatea resuscitării, inclusiv dezactivarea dispozitivelor, precum pace-maker și/sau defibrilatoare cardiace implantabile.

- documentarea deciziei pacientului privind resuscitarea.
- dezactivarea ICD la sfârșitul vieții (în concordanță cu legislația locală)
- alegerea locului preferat pentru îngrijiri și deces
- asigurarea suportului emoțional pentru pacient și familie / îngrijitor cu trimiteri potrivite la psiholog sau către suport spiritual
- este evident faptul că simptomele și calitatea vieții se schimbă în decursul vieții și se recomandă reevaluarea periodică. Scorurile paliative oferă o evaluare obiectivă a simptomatologiei și nevoilor pacientului și poate facilita stabilirea eficacității terapiei. Scorurile prognosticului paleativ include Scala Prognosticului îngrijirii paliative⁶⁵⁷, Starea de Performanță Karnofsky⁶⁵⁸, și Evaluarea Funcțională a Terapiei Bolii Cronice – Îngrijiri Paliative (FACIT-Pal)⁶⁵⁹.

15. LIPSA DOVEZILOR

Clinicienii responsabili pentru managementul pacienților cu IC trebuie să ia decizii de tratament fără dovezi adecvate sau consens al experților, într-un mod frec-

vent. Cele ce urmează sunt o listă scurtă de probleme selectate, comune, care merită să fie adresate în viitoarele proiecte de cercetare.

I. Definiție, diagnostic, epidemiologie

- pentru IC- FEI/ IC-FEP o cercetare a caracteristicilor, mecanismelor fiziopatologie și a diagnosticului (prin modalități noi).
- actualizarea epidemiologiei incidenței IC și a prevalenței, inclusiv pacienții de pe alte continente.
- privind imagistica și biomarkerii, sunt necesare studii privind eficacitatea modalității specific imagistice și a biomarkerilor în îmbunătățirea prognosticului clinic (terapii ghidate prin biomarkeri, detectarea ischemiei miocardice/HAD, RMN cu Gadolinium, test de efort asistat ecocardiografic, etc.)
- creșterea conștientizării IC în cadrul comunității medicale, a publicului laic și în cadrul legislativ.

2. Strategii țintite de prevenție și screening a IC

- evaluarea eficacității clinice comparative și a fezabilității economice a diverselor strategii de screening a IC.

Recomandări imagistice cardiac la pacienții cu suspiciune sau diagnostic stability de IC	Clasa ^a	Nivel ^b
ETT este recomandată pentru evaluarea structurii și funcționalității miocardice la pacienții suspecți de IC, pentru a stabili diagnosticul de IC-FER. IC-FEI sau IC-FEP	I	C
ETT este recomandată pentru evaluarea FEVS, pentru a identifica pacienții cu IC ce sunt eligibili pentru tratament farmacologic bazat pe dovezi și dispozitive (ICD, TRC)	I	C
Recomandări pentru prevenția sau amânarea dezvoltării IC sau prevenirea decesului înainte de apariția simptomelor	Clasa ^a	Nivel ^b
Se recomandă tratarea hipertensiunii pentru a preveni sau amâna apariția IC, precum și pentru a prelungi viața	I	A
Tratamentul cu IECA este recomandat la pacienții cu disfuncție diastolică asimptomatică de VS și cu antecedente de infarct miocardic, pentru a preveni sau amâna debutul IC, prelungind astfel speranța de viață.	I	A
Beta-blocantele sunt recomandate la pacienții cu disfuncție sistolică asimptomatică de VS și cu antecedente de infarct miocardic, pentru a preveni sau amâna debutul IC, prelungind astfel speranța de viață.	I	B
Tratamentul farmacologic indicat la pacienții cu IC-FES simptomatică	Clasa ^a	Nivel ^b
Se recomandă adăugarea unui IECA la tratamentul cu beta-blocant la pacienții cu IC-FER simptomatică, pentru a reduce riscul de spitalizare datorită IC, precum și a mortalității.	I	A
Se recomandă adăugarea unui beta-blocant la tratamentul cu IECA la pacienții cu IC-FER stabilă, simptomatică, pentru a reduce riscul de spitalizare datorită IC, precum și a mortalității.	I	A
Se recomandă tratamentul cu AMR la pacienții cu IC-FER care rămân simptomatici în ciuda tratamentului cu IECA și beta-blocante, pentru a reduce riscul de spitalizare datorită IC, precum și a mortalității.	I	A
Alte tratamente farmacologice recomandate la anumiți pacienți cu IC-FER simptomatică	Clasa ^a	Nivel ^b
Se recomandă tratamentul cu diuretice pentru a îmbunătăți simptomatologia și capacitatea de efort la pacienți cu semne și/sau simptome de congestie.	I	B
Se recomandă înlocuirea IECA cu sacubitril/valsartan pentru a reduce și mai mult riscul de spitalizare datorită IC și mortalitatea la pacienții cu IC-FER tratați ambulator, ce rămân simptomatici în ciuda tratamentului optim cu IECA, beta-blocante sau AMR.	I	B
Tratamente (sau combinații de tratamente) ce pot afecta negativ pacienții cu IC-FER simptomatică (clasele III-IV NYHA).	Clasa ^a	Nivel ^b
Nu se recomandă diltiazemul și verapamilul la pacienții cu IC-FER, deoarece duc la agravarea IC și a spitalizărilor datorită IC.	III	C
Nu este recomandată adăugarea unui BRA (sau inhibitor al reninei) la tratamentul cu IECA și AMR a pacienților cu IC, datorită riscului crescut de disfuncție renală și hiperpotasemie.	III	C

Recomandări pentru defibrilator cardiac implantabil la pacienții cu IC	Clasa ^a	Nivel ^b
Prevenție secundară Se recomandă DCI pentru a reduce riscul de moarte subită precum și mortalitatea generală la pacienții care au avut aritmie ventriculară cauzatoare de instabilitate hemodinamică, și care au o speranță de viață >1 an, și stare generală bună.	I	A
Prevenție primară Se recomandă DCI pentru a reduce riscul de moarte subită precum și mortalitatea generală la pacienții cu IC simptomatică (clasele II-IV NYHA) și FEVS ≤35% în ciuda OMT ≥3 luni, dacă speranța de viață a acestora este substanțial mai mare de 1 an, dacă au o stare generală bună și: • IHD (doar dacă nu au avut IM în ultimele 40 de zile) • CMD	I I	A B
Implantarea de DCI nu este recomandată în primele 40 de zile post-IM, deoarece nu îmbunătățește prognosticul.	III	A
Recomandări de implantare de terapie de resincronizare cardiacă la pacienții cu IC	Clasa ^a	Nivel ^b
TRC este recomandată pacienților simptomatici cu IC, aflați la ritm sinus cu durata QRS >150 msec și morfologie de BRS a QRS, și cu FEVS ≤35 în ciuda OMT, pentru a putea îmbunătăți simptomatologia, și a reduce morbiditatea și mortalitatea.	I	A
TRC este recomandată pacienților simptomatici cu IC, aflați la ritm sinus cu durata QRS de 130-149 msec și morfologie de BRS a QRS, și cu FEVS ≤35 în ciuda OMT, pentru a putea îmbunătăți simptomatologia, și a reduce morbiditatea și mortalitatea.	I	B
TRC se preferă pacing-ului VD la pacienții cu IC-FES, indiferent de clasă NYHA, ce au indicație de pacing ventricular și bloc AV de grad înalt, pentru a putea reduce morbiditatea. Pacienții cu FiA sunt incluși (a se vedea partea 10.1).	I	A
TRC este contraindicată la pacienții cu durată QRS <130 msec.	III	A
Tratamente nerecomandate a comorbidităților la pacienții cu IC	Clasa ^a	Nivel ^b
Nu este recomandată servo-ventilația adaptivă la pacienții cu IC-FES și apnee de somn predominant centrală datorită creșterii mortalității cardiovasculare generale.	III	B
Nu este recomandat tratamentul cu Thiazolidindionă (glitazonă) la pacienții cu IC, deoarece crește riscul agravării IC și spitalizărilor datorită IC.	III	A
Nu este recomandat tratamentul cu AINS și inhibitori ai COX-2 la pacienții cu IC, deoarece crește riscul agravării IC și spitalizărilor datorită IC.	III	B
Recomandări legate de determinări diagnostice la pacienții cu suspiciune de IC	Clasa ^a	Nivel ^b
Se recomandă determinarea la prezentare a nivelurilor plasmatice a peptidelor natriuretice (BNP, NT-proBNP sau MR-proANP) la toți pacienții cu dispnee acută și suspiciune de IC, pentru a putea diferenția ICA de cazue non-cardiace de dispnee acută.	I	A
Recomandări de management a pacienților cu ICA- farmacoterapie	Clasa ^a	Nivel ^b
Se recomandă diuretice de ansă la toți pacienții cu ICA și semne/simptome de supraîncărcare lichidiană, pentru îmbunătățirea simptomatologiei. Se recomandă monitorizarea regulată a simptomelor, a diurezei, a funcției renale și a electroliților în timpul administrării de diuretice i.v.	I	C
La pacienții cu ICA la debut, sau la cei cu IC cronică, decompensată, ce nu beneficiază de tratament oral diuretic, doza inițială recomandată va fi de 20-40 mg Furosemid i.v. (sau echivalent); la cei ce beneficiază de terapie diuretică cronică, doza inițială i.v. trebuie să fie cel puțin echivalentă dozei inițiale.	I	B
Se recomandă administrarea diureticelor fie ca bolusuri intermitente, fie ca perfuzie continuă, iar doza și durata trebuie ajustate conform simptomatologiei și stării clinice a pacientului.	I	B
Nu se recomandă administrarea de agenți inotropi decât dacă pacientul este hipotensiv simptomatic sau hipoperfuzat, datorită incertitudinii siguranței.	III	A
Recomandări privind managementul pacienților cu șoc cardiogen	Clasa ^a	Nivel ^b
La toți pacienții cu suspiciune de șoc cardiogen, se recomandă realizarea imediată a ECG și ecocardiografiei.	I	C
Toți pacienții cu șoc cardiogen trebuie transferați rapid la un spital terțiar ce cuprinde și un serviciu non-stop de cateterism cardiac, precum și unitate de terapie intensivă coronariană/ unitate de terapie intensivă, cu disponibilitatea suportului circulator mecanic de scurtă durată	I	C
Recomandări privind terapia orală bazată pe dovezi modificatoare de boală la pacienții cu ICA	Clasa ^a	Nivel ^b
În cazul de înrutățire a IC-FER cronică, trebuie făcute toate demersurile pentru a continua terapia bazată pe dovezi, modificatoare de boală, în absența instabilității hemodinamice sau a contra-indicațiilor.	I	C
Recomandări privind exercițiul fizic, managementul multidisciplinar, și monitorizarea pacienților cu IC.	Clasa ^a	Nivel ^b
Se recomandă încurajarea efectuării regulate de exerciții de aerobic la pacienții cu IC pentru a îmbunătăți capacitatea de efort și simptomatologia.	I	A
Se recomandă încurajarea efectuării regulate de exerciții de aerobic la pacienții stabili cu IC-FER pentru a reduce riscul spitalizărilor datorită IC.	I	A
Se recomandă înrolarea pacienților cu IC în programe de management multidisciplinar, pentru a reduce riscul spitalizărilor datorită IC și mortalitatea.	I	A

AINS=anti-inflamatorii nesteroidiene, AST=aspartat aminotransferază, AV=atrio-ventricular, BAV=bloc atrio-ventricular, BRA=blocanți ai receptorilor de angiotensină, BRS=bloc de ramură stâng, NP=peptid natriuretic de tip B, BUN=Azot ureic sanguin, CCU=unitatea de terapie intensivă coronariană, CMD=cardiomiopatie dilatativă, COX-2=ciclooxigenaza 2, TRC=terapie de resincronizare cardiacă, CT=tomografie computerizată, ECG=electrocardiogramă, IECA=inhibitori ai enzimelor de conversie a aldosteronului, IC=insuficiență cardiacă, ICA=insuficiență cardiacă acută, IC-FEP=insuficiență cardiacă cu fracție de eiecție păstrată, IC-FER=insuficiență cardiacă cu fracție de eiecție scăzută, DCI=defibrilator cardiac implantabil, IM=infarct miocardic, AMR=antagoniști ai receptorilor de mineralocorticoizi, MR pro-ANP=peptidul natriuretic de tip pro A de spectru mediu, MRA=antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi, NYHA=New York Heart Association, NT pro-BNP=peptidul natriuretic pro-B N-terminal, OMT=terapie medicală optimizată, TSH=hormonul tireo-stimulant, ETT=ecocardiografie trans-toracică, VS=ventricul stâng.
^a Clasă de recomandare. ^b Nivel de evidență. ^c Referințe. ^d sau BRA dacă IECA nu sunt tolerate/sunt contraindicate.

3. Terapie farmacologică

- identificarea celor nerresponsivi la ghidurile actuale – tratament medical adecvat
- terapii țintite privind etiologii specifice ale IC – FER (miocardita, cardiomiopatia peripartum)
- terapii ce îmbunătățesc în mod direct funcția cardiomiocitică (activarea acto-miozică, activarea ATP-azei calciu-dependente sarco/endoplasmice reticulare, stabilizarea receptorilor de ryanodină, modularea energetică) sau cele ce țintesc componente non-miocitice (antifibroza/remodelare matrice)
- terapii pentru IC-FEI/IC-FEP (ARNI, beta-blocante, inhibitori solubili de guanil-ciclază, fier iv)

4. Dispozitive și intervenții chirurgicale

- indicarea ICD pentru subgrupuri specifice (ARVC și IC-FEI/IC-FEP) și selectarea optimizată a candidaților pentru ICD
- morfologia QRS sau durata QRS ca predictor al răspunsului la CRT
- CRT la pacienții cu FiA
- eficacitatea ablației PV ca strategie de control ritmic la pacienții cu FiA
- abordarea intervenționistă a tahiaritmiilor ventriculare recurente, amenințătoare de viață
- rolul monitorizării la distanță în cadrul IC
- corectarea nechirurgicală (percutană) a regurgitărilor funcționale mitrale și tricuspidiene
- identificarea indicațiilor pentru angiocoronarografie/revascularizare la pacienții cu IC și BCA cronică stabilă
- efectele LVAD ca terapie finală și ca punte spre transplant

5. Comorbidități

- o înțelegere îmbunătățită a fiziopatologiei și a tratamentului potențial la populații specifice IC, inclusive a celor vârstnici, a celor tineri, a celor cu eRFG <30 mL/min, a celor diabetici, a celor cu IC cardiotoxică indusă de chimioterapie, a celor cu distrofii musculare, cașexie și depresie
- terapii pentru tulburări ale respirației legate de somn în IC (IC-FER/IC-FEP/IC-FEI).

6. ICA

- evaluarea prospectivă a timpului până la tratament în cazul ICA
- evaluarea faptului că fenotiparea inadecvată este responsabilă de eșecul tratamentului în îmbunătățirea prognosticului ICA
- o mai bună definire și tratamentul rezistenței la diuretice

- rolul nitraților în managementul ICA
- tratamente de îmbunătățire a mortalității și morbidității
- strategii și terapii de prevenție a respitalizării timpurii după externare la pacienții cu ICA

7. Alte aspecte

- algoritmi de tratament la pacienții cu IC excluși din studiile clinice pivot
- management și evaluarea prognosticului îngrijirilor paleative și de final al vieții
- integrarea optimă a tratamentului multidisciplinar, auto-managementului și aderența pacientului

16. MESAJE DE LUAT ÎN CONSIDERARE DIN ACTUALUL GHID

17. ADDENDA ONLINE

Toate figurile și tabelele online sunt disponibile în addenda online, disponibilă pe site-ul European Heart Journal și pe website-ul ESC.

18. APPENDIX

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Jose Luis Zamorano (Chairperson) (Spain), Victor Aboyans (France), Stephan Achenbach (Germany), Stefan Agewall (Norway), Lina Badimon (Spain), Gonzalo Barón-Esquivias (Spain), Helmut Baumgartner (Germany), Jeroen J. Bax (The Netherlands), Héctor Bueno (Spain), Scipione Carerj (Italy), Veronica Dean (France), Çetin Erol (Turkey), Donna Fitzsimons (UK), Oliver Gaemperli (Switzerland), Paulus Kirchhof (UK/Germany), Philippe Kolh (Belgium), Patrizio Lancellotti (Belgium), Gregory Y. H. Lip (UK), Petros Nihoyanopoulos (UK), Massimo F. Piepoli (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Marco Roffi (Switzerland), Adam Torbicki (Poland), António Vaz Carneiro (Portugal), Stephan Windecker (Switzerland).

Societățile Naționale de Cardiologie ESC implicate activ în procesul de revizuire a Ghidurilor ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2016

Armenia: Armenian Cardiologists Association, Hamayak S. Sisakian; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Elnur Isayev; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Alena Kurlianskaya; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Wilfried Mullens; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Mariya Tokmakova; **Cyprus:** Cyprus Society of Car-

diology, Petros Agathangelou; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Voitech Melenovsky; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Henrik Wiggers; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Mahmoud Hassanein; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Tiina Uuetoa; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Jyri Lommi; **Former Yugoslav Republic of Macedonia:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Elizabeta Srbinovska Kostovska; **France:** French Society of Cardiology, Yves Juillière; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Alexander Aladashvili; **Germany:** German Cardiac Society, Andreas Luchner; **Greece:** Hellenic Cardiological Society, Christina Chrysohoou; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Noémi Nyolczas; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Gestur Thorgeirsson; **Israel:** Israel Heart Society, Jean Marc Weinstein; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Andrea Di Lenarda; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Nazipa Aidargaliyeva; **Kosovo:** Kosovo Society of Cardiology, Gani Bajraktari; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Medet Beishenkulov; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Ginta Kamzola; **Lebanon:** Lebanese Society of Cardiology, Tony Abdel-Masih; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Jelena Čelutkienė; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Stéphanie Noppe; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Andrew Cassar; **Moldova:** Moldavian Society of Cardiology, Eleonora Vataman; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Saadia Abir-Khalil; **The Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Petra van Pol; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Rune Mo; **Poland:** Polish Cardiac Society, Ewa Straburzyńska-Migaj; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Cândida Fonseca; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Ovidiu Chioncel; **Russian Federation:** Russian Society of Cardiology, Evgeny Shlyakhto; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Petar Otasevic; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Eva Goncalvesová; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Mitja Lainscak; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Beatriz Díaz Molina; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Maria Schaufelberger; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Thomas Suter; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Mehmet Birhan Yılmaz; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Leonid Voronkov; **United Kingdom:** British Cardiovascular Society, Ceri Davies.

19. BIBLIOGRAFIE

1. Filippatos G, Khan SS, Ambrosy AP, Cleland JGF, Collins SP, Lam CSP, Angermann CE, Ertl G, Dahlström U, Hu D, Dickstein K, Perrone S V, Ghanfar M, Bermann G, Noe A, Schweizer A, Maier T, Gheorghide M. International Registry to assess medical Practice with IOntitudinal obseRvation for Treatment of Heart Failure (REPORT-HF): rationale for and design of a global registry. *Eur J Heart Fail* 2015;17:527–533.
2. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429–1435.
3. McMurray JJ V. Improving outcomes in heart failure: a personal perspective. *Eur Heart J* 2015;36:3467–3470.
4. Wang TJ. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003;108:977–982.
5. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685–691.
6. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, Shah SJ, Ahmed A, Bonow RO, Cleland JGF, Cody RJ, Chioncel O, Collins SP, Dunnmon P, Filippatos G, Lefkowitz MP, Marti CN, McMurray JJ, Misselwitz F, Nodari S, O'Connor C, Pfeffer MA, Pieske B, Pitt B, Rosano G, Sabbah HN, Senni M, Solomon SD, Stockbridge N, Teerlink JR, Georgiopoulos VV, Gheorghide M. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail* 2014;2:97–112.
7. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GYH, Maggioni A Pietro, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitler J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Iung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P, Members AF, McMurray JJ V, Adamopoulos S, Voors AA, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GYH, Maggioni A Pietro, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitler J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Guidelines ESCC for P, Reviewers D. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur J Heart Fail* 2012;14:803–869.
8. McMurray JJ V. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010;3623: 228–238.
9. Chen J, Normand S-LT, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998–2008. *JAMA* 2011;306:1669–1678.
10. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, Roger VL. Hospitalizations after heart failure diagnosis: a community perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1695–1702.
11. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJ V, Gavazzi A, Bergh C-H, Fraser AG, Jaarsma T, Pitsis A, Mohacs P, Böhm M, Anker S, Dargie H, Brutsaert D, Komajda M. Advanced chronic heart failure: a position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 9:684–694.
12. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ V, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: executive summary: a report of the American College

- of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;128:1810–1852.
13. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457–464.
 14. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137–1146.
 15. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194–202.
 16. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JCM, Stricker BHC. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J England*; 2004;25:1614–1619.
 17. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, De Sousa A, Oliveira AG. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:531–539.
 18. van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail* 2014;16:772–777.
 19. Filippatos G, Parissis JT. Heart failure diagnosis and prognosis in the elderly: the proof of the pudding is in the eating. *Eur J Heart Fail* 2011;13:467–471.
 20. Rutten FH, Cramer M-JM, Grobbee DE, Sachs APE, Kirkels JH, Lammers J-WJ, Hoes AW. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005;26:1887–1894.
 21. Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, Cramer MJM, Landman MJ, Liem AH, Rutten GEHM, Hoes AW. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012;55:2154–2162.
 22. van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016;
 23. Abhayaratna WP, Smith WT, Becker NG, Marwick TH, Jeffery IM, McGill DA. Prevalence of heart failure and systolic ventricular dysfunction in older Australians: the Canberra Heart Study. *Med J Aust* 2006;184:151–154.
 24. Tiller D, Russ M, Greiser KH, Nuding S, Ebel H, Kluttig A, Kors JA, Thiery J, Bruegel M, Haerting J, Werdan K. Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population—the CARLA study. *PLoS One* 2013;8:e59225.
 25. Mureddu GF, Agabiti N, Rizzello V, Forastiere F, Latini R, Cesaroni G, Masson S, Cacciato G, Colivicchi F, Uguccioni M, Perucci CA, Boccanelli A. Prevalence of preclinical and clinical heart failure in the elderly. A population-based study in Central Italy. *Eur J Heart Fail* 2012;14:718–729.
 26. Badano LP, Albanese MC, De Biaggio P, Rozbowski P, Miani D, Fresco C, Fioretti PM. Prevalence, clinical characteristics, quality of life, and prognosis of patients with congestive heart failure and isolated left ventricular diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:253–261.
 27. Philbin EF, Rocco TA, Lindenmuth NW, Ulrich K, Jenkins PL. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 2000;109:605–613.
 28. Magaña-Serrano JA, Almahmeed W, Gomez E, Al-Shamiri M, Adgar D, Sosner P, Herpin D. Prevalence of heart failure with preserved ejection fraction in Latin American, Middle Eastern, and North African Regions in the I PREFER study (Identification of Patients With Heart Failure and PREServed Systolic Function: an epidemiological regional study. *Am J Cardiol* 2011;108:1289–1296.
 29. Peyster E, Norman J, Domanski M. Prevalence and predictors of heart failure with preserved systolic function: community hospital admissions of a racially and gender diverse elderly population. *J Card Fail* 2004;10:49–54.
 30. Hellermann JP, Jacobsen SJ, Reeder GS, Lopez-Jimenez F, Weston SA, Roger VL. Heart failure after myocardial infarction: prevalence of preserved left ventricular systolic function in the community. *Am Heart J* 2003;145:742–748.
 31. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015;175:996–1004.
 32. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251–259.
 33. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33:1750–1757.
 34. Lam CSP, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with midrange ejection fraction (40–50%). *Eur J Heart Fail* 2014;16:1049–1055.
 35. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L, Crespo Leiro M, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15:808–817.
 36. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB, Swedberg K, Dobson J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013;34:1404–1413.
 37. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, Woodward M, Patel A, McMurray J, MacMahon S. Risk prediction in patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2014;2:440–446.
 38. Ouwkerk W, Voors AA, Zwiderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart-failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2014;2:429–436.
 39. Lupo'n J, de Antonio M, Vila J, Peñafiel J, Galán A, Zamora E, Urrutia A, Bayes-Genis A. Development of a novel heart failure risk tool: the Barcelona bioheart failure risk calculator (BCN bio-HF calculator). *PLoS One* 2014;9:e85466.
 40. Levy WC. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424–1433.
 41. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, Linker DT, Sullivan MD, Cleland JGF, Carson PE, Maggioni AP, Mann DL, Pitt B, Poole-Wilson PA, Levy WC. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation* 2007;116:392–398.
 42. Davie P, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 1997;90:335–339.
 43. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, Mant D, McManus RJ, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Sanders S, Hobbs FDR. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;13:1–207, iii.
 44. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, Van Velzen E, Wielders JP, Zuithoff NP, Rutten FH, Hoes AW. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail* 2011;13:518–527.
 45. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev* 2006;11:95–107.
 46. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KGM, Lammers JW, Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011;124:2865–2873.
 47. Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Zuithoff NPA, Liem AH, Hoes AW. Efficiently screening heart failure in patients with type 2 diabetes. *Eur J Heart Fail* 2015;17:187–195.
 48. Rutten FH, Moons KGM, Cramer M-JM, Grobbee DE, Zuithoff NPA, Lammers J-WJ, Hoes AW. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005;331:1379.
 49. HawkinsNM, Petrie MC, Jhund PS, ChalmersGW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:130–139.
 50. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AHB, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA, Maisel AS. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006;151:999–1005.
 51. Wong CM, Hawkins NM, Jhund PS, MacDonald MR, Solomon SD, Granger CB, Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Petrie MC, McMurray JJV. Clinical characteristics and outcomes of young and very young adults with heart failure: the CHARM programme (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1845–1854.
 52. Wong CM, Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Gardner RS, Ariti CA, Poppe KK, Earle N, Whalley GA, Squire IB, Doughty RN, McMurray JJV. Heart failure in younger patients: the Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). *Eur Heart J* 2014;35:2714–2721.
 53. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD, Patel PC, Mammen PPA, Markham DW, Levine BD, Drazner MH. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail* 2014;2:24–31.
 54. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV, Mant J. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 2015;350:h910.
 55. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, DiSomma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824–839.
 56. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, Hardman SMC, Dargie HJ, Cowie MR. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NT-proBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:537–541.
 57. Fuat A, Murphy JJ, Hungin APS, Curry J, Mehrzad AA, Hetherington A, Johnston JI, Smellie WSA, Duffy V, Cawley P. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract* 2006;56:327–333.
 58. Yamamoto K, Burnett JC, Bermudez EA, Jougasaki M, Bailey KR, Redfield MM. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. *J Card Fail* 2000;6:194–200.
 59. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349–1353.
 60. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, Gardetto N, Garcia A, DeMaria A, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001;111:274–279.
 61. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail* 2011;17:729–734.
 62. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: Mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol* 2014;176:611–617.
 63. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TR, Sutherland GR, McMurray JJ. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996;312:222.
 64. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, Calvin JE. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 2002;112:437–445.
 65. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–2550.
 66. Marwick TH, Raman SV, Carrió I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:429–439.
 67. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, Goswami R, Lakkis NM. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:857–864.
 68. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:381–396.
 69. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, Krim SR, Sarvari SI, Russell K, Edvardsen T, Smiseth OA, Estep JD. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:220–227.
 70. Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gongilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Gomez de Diego JJ, Oliva MJ, Hagendorff A, Hristova K, Lopez T, Magne J, Martinez C, de la Morena G, Popescu BA, Penicka M, Ozyigit T, Rodrigo Carbonero JD, Salustri A, Van De Veire N, Von Bardeleben RS, Vinereanu D, Voigt J-U, Zamorano JL, Bernard A, Donal E, Lang RM, Badano LP, Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1031–1041.
 71. Garbi M, McDonagh T, Cosyns B, Bucciarelli-Ducci C, Edvardsen T, Kitsiou A, Nieman K, Lancellotti P. Appropriateness criteria for cardiovascular imaging use in heart failure: report of literature review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:147–153.
 72. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–270.
 73. Gimelli A, Lancellotti P, Badano LP, Lombardi M, Gerber B, Plein S, Neglia D, Edvardsen T, Kitsiou A, Scholte AJHA, Schroder S, Cosyns B, Gargiulo P, Zamorano JL, Perrone-Filardi P. Non-invasive cardiac imaging evaluation of patients with chronic systolic heart failure: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J* 2014;35:3417–3425.
 74. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Kolias TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1–11.
 75. Ewald B, Ewald D, Thakkinian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the

- diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J* 2008;38:101–113.
76. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 2004;164: 1978–1984.
 77. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail* 2005;11:S15–S20.
 78. Nielsen OW, Rasmussen V, Christensen NJ, Hansen JF. Neuroendocrine testing in community patients with heart disease: plasma N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts morbidity and mortality stronger than catecholamines and heart rate variability. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:619–628.
 79. Kelly JP, Mentz RJ, Mebazaa A, Voors AA, Butler J, Roessig L, Fiuat M, Zannad F, Pitt B, O'Connor CM, Lam CSP. Patient selection in heart failure with preserved ejection fraction clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1668–1682.
 80. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1753–1760.
 81. Gilman G, Nelson TA, Hansen WH, Khandheria BK, Ommen SR. Diastolic function: a sonographer's approach to the essential echocardiographic measurements of left ventricular diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:199–209.
 82. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165–193.
 83. Nishimura RA, Appleton CP, Redfield MM, Ilstrup DM, Holmes DR, Tajik AJ. Noninvasive doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1226–1233.
 84. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788–1794.
 85. Erdei T, Smiseth OA, Marino P, Fraser AG. A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1345–1361.
 86. Donal E, Lund LH, Oger E, Reynaud A, Schnell F, Persson H, Drouet E, Linde C, Daubert C, KaRen investigators. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a substudy from the KaRen study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:106–113.
 87. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CSP, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3:588–595.
 88. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733–2779.
 89. Cosyns B, Plein S, Nihoyannopoulos P, Smiseth O, Achenbach S, Andrade MJ, Pepi M, Ristic A, Imazio M, Paelinck B, Lancellotti P. European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) position paper: multimodality imaging in pericardial disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:12–31.
 90. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Helio T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maesch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss H-P, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636–2648.
 91. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. *Curr Heart Fail Rep* 2015;12:276–283.
 92. Peix A, Mesquita CT, Paez D, Pereira CC, Felix R, Gutierrez C, Jaimovich R, Ianni BM, Soares J, Olaya P, Rodriguez MV, Flotats A, Giubbini R, Travin M, Garcia E V. Nuclear medicine in the management of patients with heart failure: guidance from an expert panel of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Nucl Med Commun* 2014;35:818–823.
 93. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:3076–3093.
 94. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, Helio T, Keren A, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Perrot A, Rapezzi C, Ristic A, Seggewiss H, Van Langen I, Tavazzi L. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;31:2715–2728.
 95. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, Faletra FF, Franke A, Hung J, Perez de Isla L, Kamp O, Kasprzak JD, Lancellotti P, Marwick TH, McCulloch ML, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Pandian NG, Pellikka PA, Pepi M, Roberson DA, Shernan SK, Shirali GS, Sugeng L, Ten Cate FJ, Vannan MA, Zamorano JL, Zoghbi WA. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:3–46.
 96. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685–713.
 97. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pieper LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2015;37:ehv317.
 98. Smith BCF, Dobson G, Dawson D, Charalampopoulos A, Grapsa J, Nihoyannopoulos P. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:41–51.
 99. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement—Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009;30:278–289.
 100. Garnier F, Eicher J-C, Jazayeri S, Bertaux G, Bouchot O, Aho L-S, Wolf J-E, Laurent G. Usefulness and limitations of contractile reserve evaluation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis eligible for cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2014;16:648–654.
 101. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Ho VB, Jerosch-Herold M, Kramer CM, Manning WJ, Patel M, Pohost GM, Stillman AE, White RD, Woodard PK, Harrington RA, Anderson JL, Bates ER, Bridges CR, Eisenberg MJ, Ferrari VA, Grines CL, Hlatky MA, Jacobs AK, Kaul S, Lichtenberg RC, Lindner JR, Moliterno DJ, Mukherjee D, Rosenson RS, Schofield RS, Shubrooks SJ, Stein JH, Tracy CM, Weitz HH, Wesley DJ. ACCF/ AHA/ NACCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American college of cardiology foundation task force on expert consensus documents. *Circulation* 2010;121:2462–2508.
 102. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitzer J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010;31:794–805.
 103. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, Gatehouse PD, Arai AE, Friedrich MG, Neubauer S, Schulz-Menger J, Schelbert EB. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:92.
 104. Yoshida A, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Kanzaki H, Hasegawa T, Takahama H, Amaki M, Asakura M, Kitakaze M. Direct comparison of the diagnostic capability of cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013;15:166–175.
 105. Bonow RO, Castelvécchio S, Panza JA, Berman DS, Velazquez EJ, Michler RE, She L, Holly TA, Desvigne-Nickens P, Kosevic D, Rajda M, Chrzanowski L, Deja M, Lee KL, White H, Oh JK, Doenst T, Hill JA, Rouleau JL, Menicanti L. Severity of remodeling, myocardial viability, and survival in ischemic LV dysfunction after surgical revascularization. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:1121–1129.
 106. McDiarmid AK, Loh H, Nikitin N, Cleland JG, Ball SG, Greenwood JP, Plein S, Sparrow P. Predictive power of late gadolinium enhancement for myocardial recovery in chronic ischaemic heart failure: a HEART sub-study. *ESC Heart Fail* 2014; 1:146–153.
 107. Cleland JGF, Calvert M, Freemantle N, Arrow Y, Ball SG, Bonser RS, Chattopadhyay S, Norell MS, Pennell DJ, Senior R. The heart failure revascularisation trial (HEART). *Eur J Heart Fail* 2011;13:227–233.
 108. Haneder S, Kucharczyk W, Schoenberg SO, Michaely HJ. Safety of magnetic resonance contrast media: a review with special focus on nephrogenic systemic fibrosis. *Top Magn Reson Imaging* 2015;24:57–65.
 109. Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J Cardiovasc Transl Res* 2011;4:416–424.
 110. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, Bornstein B, Salas C, Lara-Pezzi E, Alonso-Pulpon L, Garcia-Pavia P. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:2585–2594.
 111. Beanlands RSB, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, Gulenchyn KY, Garrard L, deKemp R, Guo A, Ruddy TD, Benard F, Lamy A, Iwanochko RM. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2002–2012.
 112. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann F-J, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–2619.
 113. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot J-S, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate J-M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJM, Zamorano JL, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchoff P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Valgimigli M, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Husted S, James SK, Kervinen K, Kristensen SD, Maggioni A Pietro, Pries AR, Romeo F, Ryde'n L, Simoons ML, Steg PG, Timmis A, Yildirim A. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003.
 114. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S.
 - 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2015; ehv320.
 115. Jolicœur EM, Dunning A, Castelvécchio S, Dabrowski R, Waclawiw MA, Petrie MC, Stewart R, Jhund PS, Desvigne-Nickens P, Panza JA, Bonow RO, Sun B, San TR, Al-Khalidi HR, Rouleau JL, Velazquez EJ, Cleland JGF. Importance of angina in patients with coronary disease, heart failure, and left ventricular systolic dysfunction: insights from STICH. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2092–2100.
 116. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 1151–1158.
 117. Ling LF, Marwick TH, Flores DR, Jaber WA, Brunken RC, Cerqueira MD, Hachamovitch R. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction inducible ischemia versus hibernating myocardium. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:363–372.
 118. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, Drozd J, Farsky PS, Feldman AM, Doenst T, Michler RE, Berman DS, Nicolau JC, Pellikka PA, Wrobel K, Alotti N, Asch FM, Favaloro LE, She L, Velazquez EJ, Jones RH, Panza JA. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1617–1625.
 119. Corrà U, Piepoli MF, Adamopoulos S, Agostoni P, Coats AJS, Conrads V, Lambrianou E, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid J-P, Seferovic PM, Anker SD, Filippatos G, Ponikowski PP. Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 2014: the evolving prognostic role: a position paper from the committee on exercise physiology and training of the heart failure association of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2014;16:929–941.
 120. Piepoli MF, Conrads V, Corrà U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, McMurray J, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid J-P, Anker SD, Solal AC, Filippatos GS, Hoes AW, Gielen S, Giannuzzi P, Ponikowski PP. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail* 2011;13:347–357.
 121. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, Melniker L, Gargani L, Noble VE, Via G, Dean A, Tsung JW, Soldati G, Copetti R, Bouhemad B, Reissig A, Agricola E, Rouby J-J, Arbelot C, Liteplo A, Sargsyan A, Silva F, Hoppmann R, Breitkreutz R, Seibel A, Neri L, Storti E, Petrovic T. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012;38:577–591.
 122. Roma-Rodrigues C, Fernandes AR. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: advances and pitfalls in molecular diagnosis and therapy. *Appl Clin Genet* 2014;7: 195–208.
 123. McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2013;123:19–26.
 124. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C. HRS/ EHR/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes:

- document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPCC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013;10:1932–1963.
125. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, Serio A, Grasso M, Favalli V, Bellazzi R, Tajik JA, Bonow RD, Fuster V, Narula J. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:304–318.
126. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH, Berge KG, Cohen JD, Lacy CR, Perry HM, Blafox MD, Wassertheil-Smoller S, Black HR, Schron E, Berkson DM, Curb JD, Smith WM, McDonald R, Applegate WB, SHEP Cooperative Research Group. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997;278:212–216.
127. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ. Treatment of hypertension in patients
80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1898.
128. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension. *Arch Intern Med* 2011;171:384–394.
129. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco M V, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT, SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–2116.
130. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.
131. Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1677–1682.
132. Dorans KS, Mostofsky E, Levitan EB, HÅkansson N, Wolk A, Mittleman MA. Alcohol and incident heart failure among middle-aged and elderly men: the cohort of Swedish men. *Circ Heart Fail* 2015;8:422–427.
133. Goncalves A, Claggett B, Jhund PS, Rosamond W, Deswal A, Aguilar D, Shah AM, Cheng S, Solomon SD. Alcohol consumption and risk of heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J* 2015;36:939–945.
134. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Heart Fail* 2015;17: 367–373.
135. Pandey A, Garg S, Khunger M, Darden D, Ayers C, Kumbhani DJ, Mayo HG, de Lemos JA, Berry JD. Dose-response relationship between physical activity and risk of heart failure: a meta-analysis. *Circulation* 2015;132:1786–1794.
136. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, Watson C, O'Hanlon R, Birmingham M, Patle A, Badabagnani MR, Murtagh G, Voon V, Tilson L, Barry M, McDonald L, Maurer B, McDonald K. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013; 310:66–74.
137. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2326–2331.
138. Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart* 2007;93:914–921.
139. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyörälä K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;3:249–254.
140. Protection H, Collaborative S, Emberson JR, Ng LL, Armitage J, Bowman L, Parish S, Collins R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, vascular disease risk, and cholesterol reduction among 20,536 patients in the MRC/BHF Heart Protection Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:311–319.
141. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305–313.
142. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581–588.
143. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, Adlbrecht C, Prager R, Luger A, Pacher R, Clodi M. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62: 1365–1372.
144. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003;361: 1843–1848.
145. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau JL, Rouleau J, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669–677.
146. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001; 357:1385–1390.
147. Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, Hamm CW, Flather M, Verheugt F, Shi H, Turgonyi E, Orri M, Vincent J, Zannad F, Noll G, Weir R, O'Neill B, Bohm M, Hillis WS, Grieve A, Rouleau J-L, Gerasimos F, Fitchett D, Lepage S, Madan M, Sussex B, Tremblay G, Welsh R, Wong G, Hutyra M, Kettner J, Ostadal P, Spinar J, Vojacek J, Barbo-teu M, Collet J-P, Coste P, Cottin Y, Ducos D, Galinier M, Teiger E, Zemor G, Bauersachs J, Hambrecht R, Hauf G, Heuer H, Mudra H, Munzel T, Steiner S, Strasser R, Sydow K, Tschope C, Wachter R, Werner N, Alexopoulos D, Babalis D, Pyrgakis V, Dezi C, Lupkovic G, Polgar P, Tomcsanyi J, Herrman J, ten Berg JM, Gorny J, Kubica J, Lewczuk J, Zmuda W, Hranai M, Kovar F, Margocz R, Micko K, Sumbal J, Genover XB, Ortiz AF, Sala MF, Garcia CG, Munoz CP, Rey Blas JR, Soriano FR, Adamson D, Alamgir F, Chauhan A, Lip G, Martin T, McCann G, Newby D, Smith D. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J* 2014;35:2295–2302.
148. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Foniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348: 1309–1321.
149. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–883.
150. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ. Treatment of hypertension in patients
80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1898.
151. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 2011;171:384–394.
152. Preiss D, Campbell RT, Murray HM, Ford I, Packard CJ, Sattar N, Rahimi K, Colhoun HM, Waters DD, LaRosa JC, Amarenco P, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Koren MJ, Poulter NR, Sever PS, Ridker PM, MacFadyen JG, Solomon SD, Davis BR, Simpson LM, Nakamura H, Mizuno K, Marfisi RM, Marchioli R, Tognoni G, Athyros VG, Ray KK, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, McMurray JJ. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. *Eur Heart J* 2015;36:1536–1546.
153. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucoselowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:356–366.
154. Padwal R, McAlister F a, McMurray JJ V, Cowie MR, Rich M, Pocock S, Swedberg K, Maggioni A, Gamble G, Ariti C, Earle N, Whalley G, Poppe KK, Doughty RN, Bayes-Genis A. The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. *Int J Obes* 2014;38:1110–1114.
155. Held C, Gerstein HC, Yusuf S, Zhao F, Hilbrich L, Anderson C, Sleight P, Teo K, ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk. *Circulation* 2007; 115:1371–1375.
156. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004;292:2874–2879.
157. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151–2158.
158. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481–2488.
159. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJV. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;4:361–371.
160. Gheorghide M, Shah AN, Vaduganathan M, Butler J, Bonow RO, Rosano GMC, Taylor S, Kupfer S, Misselwitz F, Sharma A, Fonarow GC. Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes: academics', clinicians', industry's, regulators', and payers' perspectives. *Heart Fail Clin* 2013;9:285–290, v–vi.
161. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, Nodari S, Lam CSP, Sato N, Shah AN, Gheorghide M. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2014;63: 1123–1133.
162. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
163. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273:1450–1456.
164. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF, ATLAS Study Group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312–2318.
165. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325: 293–302.
166. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, Amir O, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Erglis A, Fazli-begovic E, Fonseca C, Fruhwald F, Gatzov P, Goncalvesova E, Hassanein M, Hradec J, Kavaliuniene A, Lainscak M, Logeart D, Merkely B, Metra M, Persson H, Seferovic P, Temizhan A, Tousoulis D, Tavazzi L. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1173–1184.
167. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, ElAlf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Jánosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and wellbeing in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000; 283:1295–1302.
168. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Ro-leau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–1658.
169. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334:1349–1355.
170. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001–2007.
171. Packer M. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation* 2002; 106:2194–2199.
172. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
173. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA, SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–225.
174. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
175. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
176. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, Ponikowski P, Skene A, van de Ven L, Verkenne P, Lechat P, CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112:2426–2435.
177. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF, Lip GYH, Coats AJS, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD. Efficacy of b blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; 384:2235–2243.
178. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003838.
179. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149–158.
180. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–885.
181. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, Ford I. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure

- treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1938–1945.
182. Granger CB, McMurray JVV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772–776.
183. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049–2057.
184. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Francis JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, Goldman S, Cobb FR, Shah PM, Saunders R, Fletcher RD, Loeb HS, Hughes VC, Baker B. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986; 314:1547–1552.
185. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525–533.
186. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223–1230.
187. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Neprilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2015;35:823–837.
188. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J* 2013;34:886–893.
189. Vodovar N, Paquet C, Mebazaa A, Launay J-M, Hugon J, Cohen-Solal A. Neprilysin, cardiovascular, and Alzheimer's diseases: the therapeutic split? *Eur Heart J* 2015;36:902–905.
190. Yasojima K, McGeer EG, McGeer PL. Relationship between beta amyloid peptide generating molecules and neprilysin in Alzheimer disease and normal brain. *Brain Res* 2001;919:115–121.
191. Vepsäläinen S, Helisalmi S, Mannermaa A, Pirttilä T, Soininen H, Hiltunen M, Vepsäläinen S, Helisalmi S, Mannermaa A, Pirttilä T, Soininen H, Hiltunen M. Combined risk effects of IDE and NEP gene variants on Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1268–1270.
192. Langenickel TH, Tsubouchi C, Ayalasomayajula S, Pal P, Valentin M-A, Hinder M, Jhee S, Gevorkyan H, Rajman I. The effect of LCZ696 on amyloid- β concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2015 Dec 12. doi:10.1111/bcp.12861 [Epub ahead of print]
193. Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, Reil J-C, Swedberg K, Tavazzi L. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013;102:11–22.
194. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–1675.
195. Ouyang A-J, Lv Y-N, Zhong H-L, Wen J-H, Wei X-H, Peng H-W, Zhou J, Liu L-L. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115:901–906.
196. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015;36:1831–1838.
197. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GYH, Steeds RP, Townend J, Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451.
198. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP, RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363–1373.
199. Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;188:99–101.
200. Freeman JV, Reynolds K, Fang M, Udaltsova N, Steimle A, Pomeranacki NK, Borowsky LH, Harrison TN, Singer DE, Go AS. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN Study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2015; 8:49–58.
201. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE, Mahaffey KW, Hankey GJ, Berkowitz SD, Nessel CC, Fox KAA, Califf RM, Piccini JP, Patel MR. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet* 2015;385:2363–2370.
202. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, Tijssen JGP, Hillege HL, Alings M, Rienstra M, Groenveld HF, Van den Berg MP, Van Gelder IC, RACE II investigators. Lenient vs. strict rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a post-hoc analysis of the RACE II study. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1311–1318.
203. Lucas M, Kimmig M, Karalis G. Do omega-3 polyunsaturated fatty acids prevent cardiovascular disease? A review of the randomized clinical trials. *Lipid Insights* 2013;6:13–20.
204. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hobbs R, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Reviewers: D, Funck-Brentano C, Poldermans D, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglu L, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818.
205. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JGF, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson Å, Hradec J, Jánosi A, Kamenský G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JVV, Ranjith N, Schaefelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248–2261.
206. Homma S, Thompson JLP, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, Ammon SE, Graham S, Sacco RL, Mann DL, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Anker SD, Lok DJ, Ponikowski P, Estol CJ, Lip GYH, Di Tullio MR, Sanford AR, Mejia V, Gabriel AP, del Valle ML, Buchsbaum R, Shunichi H, Thompson JLP, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, Ammon SE, Graham S, Sacco RL, Mann DL, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Lip GYH, Tullio MR, Di, Sanford AR, Mejia V, Gabriel AP, Valle ML, Buchsbaum R, Investigators W. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012; 366:1859–1869.
207. Lip GYH, Ponikowski P, Andreotti F, Anker SD, Filippatos G, Homma S, Morais J, Pullicino P, Rasmussen LH, Marin F, Lane DA. Thrombo-embolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur J Heart Fail* 2012;14:681–695.
208. Gheorghide M, Böhm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, Solomon SD, Baschiera F, Botha J, Hua TA, Gimpelewicz CR, Jaumont X, Lesogor A, Maggioni AP, ASTRONAUT Investigators and Coordinators. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA* 2013;309:1125–1135.
209. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11:115–128.
210. Komajda M, McMurray JVV, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Pocock SJ, Curtis PS, Jones NP, Home PD. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J* 2010;31:824–831.
211. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, Rochon PA, Kopp A, Naglie G, Austin PC, Laupacis A, Stukel TA. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004;363:1751–1756.
212. Huerta C, Varas-Lorenzo C, Castellsague J, García Rodríguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. *Heart* 2006;92:1610–1615.
213. Scott P a, Kingsley GH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2008;10:1102–1107.
214. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation* 1991;83:52–60.
215. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberger GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;335: 1107–1114.
216. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, Cintron G, Boden W, Baruch L, Rochin P, Loss L. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997;96:856–863.
217. Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, Butter C, Ducharme A, Halbach M, Klug D, Lovett EG, Muller-Ehmsen J, Schafer JE, Senni M, Swarup V, Wächter R, Little WC. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2015;3:487–496.
218. Zannad F, De Ferrari GM, Tuinenburg AE, Wright D, Brugada J, Butter C, Klein H, Stolen C, Meyer S, Stein KM, Ramuzat A, Schubert B, Daum D, Neuzil P, Botman C, Castel MA, D'Onofrio A, Solomon SD, Wold N, Ruble SB. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015;36:425–433.
219. Ponikowski P, Javaheri S, Michalkiewicz D, Bart BA, Czarnačka D, Jastrzebski M, Kusiak A, Augostini R, Jagielski D, Witkowski T, Khayat RN, Oldenburg O, Gutleben K-J, Bitter T, Karim R, Iber C, Hasan A, Hibler K, Germany R, Abraham WT. Transvenous phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnoea in heart failure. *Eur Heart J* 2012;33:889–894.
220. Abraham WT, Jagielski D, Oldenburg O, Augostini R, Krueger S, Kolodziej A, Gutleben K-J, Khayat R, Merliss A, Harsch MR, Holcomb RG, Javaheri S, Ponikowski P. Phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea. *JACC Heart Fail* 2015;3:360–369.
221. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelaguru S, Raval N, Obel O, Weiner S, Wish M, Carson P, Ellenbogen K, Bourge R, Parides M, Chiacchierini RP, Goldsmith R, Goldstein S, Mika Y, Burkhoff D, Abraham WT. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J* 2011;161:329–337.e2.
222. Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, Schmidinger H, Lunati M, Pieske B, Misier AR, Curnis A, Böcker D, Remppis A, Kautzner J, Stühlinger M, Leclercq C, Táborský M, Frigerio M, Parides M, Burkhoff D, Hindricks G. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2008;29:1019–1028.
223. Wyse DG, Friedman PL, Epstein AE. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1576–1583.
224. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000;21:2071–2078.
225. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297–1302.
226. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Rüppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102: 748–754.
227. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–237.
228. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, Kornacewicz-Jach Z, Sredniawa B, Lupkovic G, Hofgärtner F, Lubinski A, Rosenqvist M, Habets A, Wegscheider K, Senges J. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:1427–1436.
229. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2005;353:1471–1480.
230. Steinberg BA, Al-Khatib SM, Edwards R, Han J, Bardy GH, Bigger JT, Buxton AE, Moss AJ, Lee KL, Steinman R, Dorian P, Hallstrom A, Cappato R, Kadish AH, Kudenchuk PJ, Mark DB, Inoue LYT, Sanders GD. Outcomes of implantable cardioverter-defibrillator use in patients with comorbidities: results from a combined analysis of 4 randomized clinical trials. *JACC Heart Fail* 2014;2:623–629.
231. Raphael CE, Finegold JA, Barron AJ, Whinnett ZI, Mayet J, Linde C, Cleland JGF, Levy WC, Francis DP. The effect of duration of follow-up and presence of competing risk on lifespan-gain from implantable cardioverter defibrillator therapy: who benefits the most? *Eur Heart J* 2015;36:1676–1688.
232. Miller RJH, Howlett JG, Exner DV, Campbell PM, Grant ADM, Wilton SB. Baseline functional class and therapeutic efficacy of common heart failure interventions: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2015;31:792–799.
233. Hess PL, Al-Khatib SM, Han JY, Edwards R, Bardy GH, Bigger JT, Buxton A, Cappato R, Dorian P, Hallstrom A, Kadish AH, Kudenchuk PJ, Lee KL, Mark DB, Moss AJ, Steinman R, Inoue LYT, Sanders G. Survival benefit of the primary prevention implantable cardioverter-defibrillator among older patients: does age matter? An analysis of pooled data from 5 clinical trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:179–186.
234. Merchant FM, Jones P, Wehrenberg S, Lloyd MS, Saxon LA. Incidence of defibrillator shocks after elective generator exchange following uneventful first battery life. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001289.
235. Yap S-C, Schaer BA, Bhagwandien RE, Kuhne M, Dabiri Abkenari L, Osswald S, Szili-Torok T, Sticherling C, Theuns DA. Evaluation of the need of elective implantable cardioverter-defibrillator generator replacement in primary prevention patients without prior appropriate ICD therapy. *Heart* 2014;100:1188–1192.
236. Kini V, Soufi MK, Deo R, Epstein AE, Bala R, Riley M, Groeneveld PW, Shalaby A, Dixit S. Appropriateness of primary prevention implantable cardioverter defibrillators at the time of generator replacement: are indications still met? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2388–2394.

237. Erkapic D, Sperzel J, Stiller S, Meltendorf U, Mermi J, Wegscheider K, Hügl B. Long-term benefit of implantable cardioverter/defibrillator therapy after elective device replacement: Results of the INCidence free SURvival after ICD REplacement (INSURE) trial—a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2013;34:130–137.
238. Alsheikh-Ali AA, Homer M, Maddukuri PV, Kalsmith B, Estes NAM, Link MS. Time-dependence of appropriate implantable defibrillator therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:784–789.
239. Opreanu M, Wan C, Singh V, Salehi N, Ahmad J, Szymkiewicz SJ, Thakur RK. Wearable cardioverter-defibrillator as a bridge to cardiac transplantation: a national database analysis. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1305–1309.
240. Zishiri ET, Williams S, Cronin EM, Blackstone EH, Ellis SG, Roselli EE, Smedira NG, Gillinov AM, Glad JA, Tchou PJ, Szymkiewicz SJ, Chung MK. Early risk of mortality after coronary artery revascularization in patients with left ventricular dysfunction and potential role of the wearable cardioverter defibrillator. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:117–128.
241. Chung MK, Szymkiewicz SJ, Shao M, Zishiri E, Niebauer MJ, Lindsay BD, Tchou PJ. Aggregate national experience with the wearable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:194–203.
242. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Lancet* 1997; 350:1417–1424.
243. Andrey JL, Gomez-Soto FM, Romero SP, Escobar MA, Garcia-Egido AA, Garcia-Arjona R, Gomez F, GAMIC (Grupo para Atencion Medica Integrada de Cadiz). Mortality of newly diagnosed heart failure treated with amiodarone: a propensity-matched study. *Int J Cardiol* 2011;151:175–181.
244. Torp-Pedersen C, Metra M, Spark P, Lukas MA, Moullet C, Scherhag A, Komajda M, Cleland JGF, Remme W, Di Lenarda A, Swedberg K, Poole-Wilson PA. The safety of amiodarone in patients with heart failure. *J Card Fail* 2007;13:340–345.
245. Piepoli M, Villani GQ, Ponikowski P, Wright A, Flather MD, Coats AJ. Overview and meta-analysis of randomised trials of amiodarone in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1998;66:1–10.
246. Chatterjee S, Ghosh J, Lichstein E, Aikat S, Mukherjee D. Meta-analysis of cardiovascular outcomes with dronedarone in patients with atrial fibrillation or heart failure. *Am J Cardiol* 2012;110:607–613.
247. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJV, Gotzsche O, Lévy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678–2687.
248. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, Huther ML, Richardson DW. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781–788.
249. Theuns DAMJ, Smith T, Hunink MGM, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2010;12:1564–1570.
250. Cook NR, Ridker PM. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the role of reclassification measures. *Ann Intern Med* 2009;150: 795–802.
251. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933–1940.
252. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes NAM, Greenberg H, Hall WJ, Huang DT, Kautzner J, Klein H, McNitt S, Olshansky B, Shoda M, Wilber D, ZarebaW. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* 2012;367:2275–2283.
253. Gasparini M, Proclemer A, Klersy C, Kloppe A, Lunati M, Ferrer JBM, Hersi A, Gulaj M, Wijfels MCEF, Santi E, Manotta L, Arenal A. Effect of long-detection interval vs standard-detection interval for implantable cardioverter-defibrillators on antitachycardia pacing and shock delivery: the ADVANCE III randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1903–1911.
254. Cleland JGF, Buga L. Device therapy: defibrillators—a shocking therapy for cardiomyopathy? *Nat Rev Cardiol* 2010;7:69–70.
255. Stewart GC, Weintraub JR, Pratibhu PP, Semigran MJ, Camuso JM, Brooks K, Tsang SW, Anello MS, Nguyen VT, Lewis EF, Nohria A, Desai AS, Givertz MM, Stevenson LW. Patient expectations from implantable defibrillators to prevent death in heart failure. *J Card Fail* 2010;16:106–113.
256. Bardy GH, Smith WM, Hood M a, Crozier IG, Melton IC, Jordaens L, Theuns D, Park RE, Wright DJ, Connelly DT, Fynn SP, Murgatroyd FD, Sperzel J, Neuzner J, Spitzer SG, Ardasev AV, Oduro A, Boersma L, Maass AH, Van Gelder IC, Wilde AA, van Dessel PF, Knops RE, Barr CS, Lupo P, Cappato R, Grace AA. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med* 2010;363:36–44.
257. Aziz S, Leon AR, El-Chami MF. The subcutaneous defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1473–1479.
258. Olde Nordkamp LRA, Knops RE, Bardy GH, Blaauw Y, Boersma LVA, Bos JS, Delnoy PPHM, van Dessel PPHM, Driessen AHG, de Groot JR, Herrman JPR, Jordaens LJM, Kooiman KM, Maass AH, Meine M, Mizusawa Y, Molhoek SG, van Opstal J, Tijssen JGP, Wilde AAM. Rationale and design of the PRAETORIAN trial: a Prospective, RANdomizEd comparison of subcuTaneous and tRansvenous ImPLAntable cardioverter-defibrillator therapy. *Am Heart J* 2012;163: 753–760.e2.
259. Burke MC, Gold MR, Knight BP, Barr CS, Theuns DAMJ, Boersma LVA, Knops RE, Weiss R, Leon AR, Herre JM, Husby M, Stein KM, Lambiase PD. Safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the IDE Study and EFFORTLESS Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015;65: 1605–1615.
260. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck K-H, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the Europe. *Eur Heart J* 2015;36:2793–2867.
261. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Mabo P, Lazarus A, Ritter P, Levy T, McKennaW, Daubert J-C. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873–880.
262. Cleland J, Daubert J, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–1549.
263. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27:1928–1932.
264. Cleland JGF, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Daubert J-CC. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail* 2012;14:628–634.
265. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150.
266. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA, Tang ASL. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013; 34:3547–3556.
267. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385–2395.
268. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NAM, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, ZarebaW. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329–1338.
269. Goldenberg I, Kutiyafa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes NAM, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeffer MA, Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon SD, Wilber D, ZarebaW, Moss AJ. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med* 2014;370:1694–1701.
270. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834–1843.
271. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Török T, Linde C, REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1837–1846.
272. Linde C, Gold MR, Abraham WT, St John Sutton M, Ghio S, Cerkvenik J, Daubert C. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVERSe Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Eur Heart J* 2013;34:2592–2599.
273. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, Klein H, Sculpher M, Plummer CJ, Cowie MR. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart* 2015; 101:1800–1806.
274. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, Shinn T, St John Sutton M. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013;368:1585–1593.
275. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, Luzzi M, Tolosana JM, Navazio A, Menozzi C. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J* 2011;32:2420–2429.
276. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Bailleul C, Daubert J-C. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780–1787.
277. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace* 2012;14:1490–1497.
278. MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM, Steedman T, Payne J, Shaw M, Denvir M, Bhagra S, Small S, Martin W, McMurray JJ, Petrie MC. Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomized controlled trial. *Heart* 2011;97:740–747.
279. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, McDonagh TA, Underwood SR, Markides V, Wong T. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1894–1903.
280. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1239–1246.
281. Gasparini M, Leclercq C, Lunati M, Landolina M, Auricchio A, Santini M, Boriani G, Lamp B, Proclemer A, Curnis A, Klersy C, Leyva F. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation. The CERTIFY Study (Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry). *JACC Heart Fail* 2013;1:500–507.
282. Gage RM, Burns KV, Bank AJ. Echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with and without previous right ventricular pacing. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1199–1205.
283. Ruschitzka F, AbrahamWT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013;369: 1395–1405.
284. Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J, Brugada J, Ruschitzka F. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J* 2015;36:1983–1989.
285. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Caños DA, O’Callaghan KM, Carpenter JL, Piña IL, Strauss DG. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med* 2014;174:1340–1348.
286. Sohaib SMMA, Finegold JA, Nijjer SS, Hossain R, Linde C, Levy WC, Sutton R, Kanagaratnam P, Francis DP, Whinnett ZI. Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: evidence from randomized controlled trials. *JACC Heart Fail* 2015;3:327–336.
287. Cleland JGF, Calvert MJ, Verboven Y, Freemantle N. Effects of cardiac resynchronization therapy on long-term quality of life: an analysis from the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) study. *Am Heart J* 2009;157: 457–466.
288. Cleland JGF, Mareev Y, Linde C. Reflections on EchoCRT: sound guidance on QRS duration and morphology for CRT? *Eur Heart J* 2015;36:1948–1951.
289. Linde C, Stahlberg M, Benson L, Braunschweig F, Edner M, Dahlstrom U, Alehagen U, Lund LH. Gender, underutilization of cardiac resynchronization therapy, and prognostic impact of QRS prolongation and left bundle branch block in heart failure. *Europace* 2015;17:424–431.
290. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA, PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1160–1165.
291. Funck RC, Mueller H-H, Lunati M, Piorkowski C, De Roy L, Paul V, Wittenberg M, Wuensch D, Blanc J-J. Characteristics of a large sample of candidates for permanent ventricular pacing included in the Biventricular Pacing for Atrio-ventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization Study (BioPace). *Europace* 2014; 16:354–362.
292. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun J-P, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu C-M, Gorcsan J, StJohn Sutton M, De Sutter J, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation* 2008;117:2608–2616.
293. Wikstrom G, Blomström-Lundqvist C, Andren B, Lönnérholm S, Blomström P, Freemantle N, Remp T, Cleland JGF. The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial. *Eur Heart J* 2009;30:782–788.
294. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O’Halloran D, Elisk M, Read P a, Begley D, Fynn SP, Dutka DP. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1509–1518.
295. Saba S, Marek J, Schwartzman D, Jain S, Adelstein E, White P, Oyenuga OA, Onishi T, Soman P, Gorcsan J. Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region Trial. *Circ Heart Fail* 2013;6:427–434.
296. Kosmala W, Marwick TH. Meta-analysis of effects of optimization of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, exer-

- cise capacity, and quality of life in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2014;113:988–994.
297. Whinnett ZI, Francis DP, Denis A, Willson K, Pascale P, Van Geldorp I, De Guillebon M, Ploux S, Ellenbogen K, Haïssaguerre M, Ritter P, Bordachar P. Comparison of different invasive hemodynamic methods for AV delay optimization in patients with cardiac resynchronization therapy: Implications for clinical trial design and clinical practice. *Int J Cardiol* 2013;168:2228–2237.
298. Kuck K-H, Bordachar P, Borggrefe M, Boriani G, Burri H, Leyva F, Schauer P, Theuns D, Thibault B, Kirchhof P, Hasenfuss G, Dickstein K, Leclercq C, Linde C, Tavazzi L, Ruschitzka F. New devices in heart failure: an European Heart Rhythm Association report: developed by the European Heart Rhythm Association; endorsed by the Heart Failure Association. *Eur Heart J* 2014;35:109–128.
299. Singh JP, Kandala J, Camm AJ. Non-pharmacological modulation of the autonomic tone to treat heart failure. *Eur Heart J* 2014;35:77–85.
300. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, Shi V, Bransford T, Takeuchi M, Gong J, Lefkowitz M, Packer M, McMurray JJ. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380:1387–1395.
301. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Hartly B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM. Spirolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383–1392.
302. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, LeWinter MM, Rouleau JL, Bull DA, Mann DL, Deswal A, Stevenson LW, Givertz MM, Ofili EO, O'Connor CM, Felker GM, Goldsmith SR, Bart BA, McNulty SE, Ibarra JC, Lin G, Oh JK, Patel MR, Kim RJ, Tracy RP, Velazquez EJ, Anstrom KJ, Hernandez AF, Mascette AM, Braunwald E, RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309:1268–1277.
303. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Diez J, Solomon SD, Smiseth OA, Guazzi M, Lam CSP, Maggioni AP, Tschope C, Metra M, Hummel SL, Edelmann F, Ambrosio G, Stewart Coats AJ, Filippatos GS, Gheorghide M, Anker SD, Levy D, Pfeffer MA, Stough WG, Pieske BM. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J* 2014;35:2797–2815.
304. Ferrari R, Böhm M, Cleland JGF, Paulus WJS, Pieske B, Rapezzi C, Tavazzi L. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. *Eur J Heart Fail* 2015;17:665–671.
305. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, Wehrens XHT, Deswal A. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:998–1005.
306. Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, Gerber Y, Roger VL. Death in heart failure: a community perspective. *Circ Heart Fail* 2008;1:91–97.
307. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23:78–85.
308. Lewis EF, Lamas GA, O'Meara E, Granger CB, Dunlap ME, McKelvie RS, Probstfield JL, Young JB, Michelson EL, Halling K, Carlsson J, Olofsson B, McMurray JJV, Yusuf S, Swedberg K, Pfeffer MA. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *Eur J Heart Fail* 2007;9:83–91.
309. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359: 2456–2467.
310. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ V, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777–781.
311. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338–2345.
312. Mulder BA, van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, Böhm M, Cohen-Solal A, Babalis D, Roughton M, Flather MD, Coats AJS, Van Gelder IC. Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from SENIORS. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1171–1178.
313. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJS, Poole-Wilson PA, Flather MD. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2150–2158.
314. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF, Gheorghide M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114:397–403.
315. McMurray JJ V, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767–771.
316. Kirchhof P, Benussi S et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210. Forthcoming.
317. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert T, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitić JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Rydén L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–2219.
318. Sakata Y, Shiba N, Takahashi J, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Takada T, Saga C, Shinozaki T, Sugi M, Nakagawa M, Sekiguchi N, Komaru T, Kato A, Fukuchi M, Nozaki E, Hiramoto T, Inoue K, Goto T, Ohe M, Tamaki K, Ibayashi S, Ishide N, Maruyama Y, Tsuji I, Shimokawa H. Clinical impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure: the supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial. *Eur Heart J* 2015;36:915–923.
319. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes H-P, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen M-R, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, De Backer G, Ezquerro EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Betteridge J, Ceriello A, Funck-Brentano C, Gulba DC, Kjekshus JK, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Reiner Z, Sattar N, Schächinger V, Scheen A, Schirmer H, Strömberg A, Sudzhaeva S, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013;34:3035–3087.
320. Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet* 2015;385:2107–2117.
321. Edelmann F, Gelbrich G, Dünge H-D, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Töpper A, Lashki DJ, Schwarz S, Herrmann-Lingen C, Löfller M, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1780–1791.
322. Katritsis DG, Siontis GCM, Camm AJ. Prognostic significance of ambulatory ECG monitoring for ventricular arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 2013;56:133–142.
323. Camm AJ, Corbucci G, Padeletti L. Usefulness of continuous electrocardiographic monitoring for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:270–276.
324. Turakhia MP, Ullal AJ, Hoang DD, Than CT, Miller JD, Friday KJ, Perez M V, Freeman JV, Wang PJ, Heidenreich PA. Feasibility of extended ambulatory electrocardiogram monitoring to identify silent atrial fibrillation in high-risk patients: the Screening Study for Undiagnosed Atrial Fibrillation (STUDY-AF). *Clin Cardiol* 2015;38:285–292.
325. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, Agladze V, Aliot E, Balabanski T, Blomstrom-Lundqvist C, Capucci A, Crijns H, Dahlöf B, Foglietti T, Glikson M, Goethals M, Gulba DC, Ho SY, Kautz RJM, Kose S, McMurray J, Perrone-Filardi P, Raatikainen P, Salvador MJ, Schalij MJ, Shpektor A, Sousa J, Stepińska J, Ueetoo H, Zamorano JL, Zupan I. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369–2429.
326. Cintra FD, Leite RP, Storti LJ, Bittencourt LA, Poyares D, Castro L de S, Tufik S, Paola A de. Sleep apnea and nocturnal cardiac arrhythmia: a population study. *Arq Bras Cardiol* 2014;103:368–374.
327. Gilat H, Vinker S, Buda I, Soudry E, Shani M, Bachar G. Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidities: a large epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:e45.
328. Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, D'Aloia A, Curnis A, Metra M. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and arrhythmias. *J Cardiovasc Med* 2014;1.
329. Bloch Thomsen PE, Jons C, Raatikainen MJP, Moerchjoergensen R, Hartikainen J, Virtanen V, Boland J, Anttonen O, Gang UJ, Hoest N, Boersma LVA, Platou ES, Becker D, Messier MD, Huikuri HV. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study. *Circulation* 2010;122: 1258–1264.
330. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Gardini A, Giordano A. Mechanisms and immediate outcome of in-hospital cardiac arrest in patients with advanced heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001;87: 655–657, A10–A11.
331. Smit MD, Moes ML, Maass AH, Achekar ID, Van Geel PP, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1030–1040.
332. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, Metra M, Torp-Pedersen C, Poole-Wilson P. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with betablockers: results from COMET. *Eur Heart J* 2005;26:1303–1308.
333. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, Hagemann A, Cleland JGF, Freemantle N, Erdmann E. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation* 2006;114:18–25.
334. Calvo N, Bisbal F, Guiu E, Ramos P, Nadal M, Tolosana JM, Arbelo E, Berrueto A, Sitges M, Brugada J, Mont L. Impact of atrial fibrillation-induced tachycardiomyopathy in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Int J Cardiol* 2013;168: 4093–4097.
335. Morris PD, Robinson T, Channer KS. Reversible heart failure: toxins, tachycardiomyopathy and mitochondrial abnormalities. *Postgrad Med J* 2012;88:706–712.
336. Pedersen OD, Bagger H, Køber L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376–380.
337. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ V, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006;152:86–92.
338. McMurray J, Køber L, Robertson M, Dargie H, Colucci W, Lopez-Sendon J, Remme W, Sharpe DN, Ford I. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:525–530.
339. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Vincent J, Pitt B. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1598–1603.
340. Han M, Zhang Y, Sun S, Wang Z, Wang J, Xie X, Gao M, Yin X, Hou Y. Renin-angiotensin system inhibitors prevent the recurrence of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;62:405–415.
341. Martin RIR, Pogorelova O, Koref MS, Bourke JP, Teare MD, Kevney BD. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2014;100:1506–1510.
342. Hess PL, Jackson KP, Hasselblad V, Al-Khatib SM. Is cardiac resynchronization therapy an antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:330.
343. Brodsky MA, Allen BJ, Walker CJ, Casey TP, Luckett CR, Henry WL. Amiodarone for maintenance of sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation in the setting of a dilated left atrium. *Am J Cardiol* 1987;60:572–575.
344. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1998;98: 2574–2579.
345. Shelton RJ, Clark AL, Goode K, Rigby AS, Houghton T, Kaye GC, Cleland JGF. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFE-II Study). *Heart* 2009;95: 924–930.
346. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Rosi A, Piepoli MF. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000;21:66–73.
347. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum Á, Blomström P, Borggrefe M, Budaj A, Chen S-A, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy J-M, Delacretaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbüchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanas F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim K-H, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsányi J, Torp-Pedersen C, Tse H-F, Vardas P, Vi-

- nereanu D, Xavier D, Zhu J-R, Zhu J-R, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH. Dronedronone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:2268–2276.
348. Hofmann R, Steinwender C, Kammler J, Kypta A, Leisch F. Effects of a high dose intravenous bolus amiodarone in patients with atrial fibrillation and a rapid ventricular rate. *Int J Cardiol* 2006; 110:27–32.
349. Hofmann R, Wimmer G, Leisch F. Intravenous amiodarone bolus immediately controls heart rate in patients with atrial fibrillation accompanied by severe congestive heart failure. *Heart* 2000; 84:635.
350. Li S-J, Sartipy U, Lund LH, Dahlström U, Adiels M, Petzold M, Fu M. Prognostic significance of resting heart rate and use of b-blockers in atrial fibrillation and sinus rhythm in patients with heart failure and reduced ejection fraction: findings from the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail* 2015; 8:871–879.
351. Mareev Y, Cleland JGF. Should b-blockers be used in patients with heart failure and atrial fibrillation? *Clin Ther* 2015; 37:2215–2224.
352. Hagens VE, Crijns HJGM, Van Veldhuisen DJ, Van Den Berg MP, Rienstra M, Ranchor AV, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JGP, Veeger NJGM, Van Gelder IC. Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: results from the RAte Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. *Am Heart J* 2005; 149:1106–1111.
353. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJM, Tijssen JGP, Crijns HJGM. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1834–1840.
354. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, Crijns HJGM, RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006; 8:935–942.
355. Allen LA, Fonarow GC, Simon DN, Thomas LE, Marzec LN, Pokorney SD, Gersh BJ, Go AS, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Chang P, Peterson ED, Piccini JP. Digoxin use and subsequent outcomes among patients in a contemporary atrial fibrillation cohort. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:2691–2698.
356. Gheorghide M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, Cleland JGF, Butler J, Epstein AE, Patel K, Aban IB, Aronow WS, Anker SD, Ahmed A. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J* 2013; 34:1489–1497.
357. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayer WC, Xu X, Ullal AJ, Than CT, Schmitt S, Holmes TH, Frayne SM, Phibbs CS, Yang F, Hoang DD, Ho PM, Heidenreich PA. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:660–668.
358. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JGF. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1944–1951.
359. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JMO, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey J-Y, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau J-L, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358:2667–2677.
360. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Dello Russo A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviela A, Haissaguerre M, Natale A. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359:1778–1785.
361. Ganesan AN, Nandal S, Lükler J, Pathak RK, Mahajan R, Twomey D, Lau DH, Sanders P. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with concomitant left ventricular impairment: a systematic review of efficacy and effect on ejection fraction. *Heart Lung Circ* 2015; 24:270–280.
362. Marrouche NF, Brachmann J. Catheter ablation versus standard conventional treatment in patients with left ventricular dysfunction and atrial fibrillation (CASTLE-AF) – study design. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32:987–994.
363. Khan AR, Khan S, Sheikh MA, Khuder S, Grubb B, Moukarbel GV. Catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy as first- or second-line therapy in the management of atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7:853–860.
364. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann J-F, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5:CD005049.
365. A multicentre, randomized trial on the benefit/risk profile of amiodarone, flecainide and propafenone in patients with cardiac disease and complex ventricular arrhythmias. *Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (A.D.E.G.)*. *Eur Heart J* 1992; 13:1251–1258.
366. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–962.
367. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, Lane DA, Hong K, Lip GYH. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail* 2015; 17:1192–1200.
368. Sardar P, Chatterjee S, Lavie CJ, Giri JS, Ghosh J, Mukherjee D, Lip GYH. Risk of major bleeding in different indications for new oral anticoagulants: insights from a meta-analysis of approved dosages from 50 randomized trials. *Int J Cardiol* 2015; 179:279–287.
369. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GYH. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62:857–864.
370. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17:1467–1507.
371. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener H-C, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139–1151.
372. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KAA, Calif RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883–891.
373. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369:2093–2104.
374. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ V, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerdames M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FWA, Zhu J, Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981–992.
375. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim K-H, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GYH, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364:806–817.
376. Lip GYH, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137:263–272.
377. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation. *Chest J* 2010; 138: 1093–1100.
378. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363:1875–1876.
379. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146:857–867.
380. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devanny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt J-U, Simoons ML, Van de Werf F. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369:1206–1214.
381. Holmes DR, Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, Valderrabano M, Reddy VY. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:2614–2623.
382. Price MJ, Reddy VY, Valderrabano M, Halperin JL, Gibson DN, Gordon N, Huber KC, Holmes DR. Bleeding outcomes after left atrial appendage closure compared with long-term warfarin: a pooled, patient-level analysis of the WATCHMAN randomized trial experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 1925–1932.
383. Cleland JG, Massie BM, Packer M. Sudden death in heart failure: vascular or electrical? *Eur J Heart Fail* 1999; 1:41–45.
384. Desai AS, McMurray JJ V, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, Gong J, Rizkala AR, Brahimi A, Claggett B, Finn P V, Hartley LH, Liu J, Lefkowitz M, Shi V, Zile MR, Solomon SD. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J* 2015; 36:1990–1997.
385. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yii M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau J-L, STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011; 364:1607–1616.
386. Panza JA, Holly TA, Asch FM, She L, Pellikka PA, Velazquez EJ, Lee KL, Borges-Neto S, Farsky PS, Jones RH, Berman DS, Bonow RO. Inducible myocardial ischemia and outcomes in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:1860–1870.
387. Carson P, Wertheimer J, Miller A, O'Connor CM, Pina IL, Selzman C, Sueta C, She L, Greene D, Lee KL, Jones RH, Velazquez EJ. The STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure): mode-of-death results. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 400–408.
388. Oseroff O, Retyk E, Bochoeyer A. Subanalyses of secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator trials: antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), and Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Curr Opin Cardiol* 2004; 19:26–30.
389. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquívias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O-A, Cleland J, Deharo J-C, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendra M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bānsch D, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert J-C, Dobreanu D, Faerestrand S, Le Heuzey J-Y, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Van Gelder IC, Wilson CM. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization
- therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2013; 34:2281–2329.
390. Blondé-Cynober F, Morineau G, Estrugo B, Fillie E, Aussel C, Vincent J-P. Diagnostic and prognostic value of brain natriuretic peptide (BNP) concentrations in very elderly heart disease patients: specific geriatric cut-off and impacts of age, gender, renal dysfunction, and nutritional status. *Arch Gerontol Geriatr* 2011; 52:106–110.
391. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *Eur Heart J* 2013; 34: 2795–2807.
392. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, Cladellas M, Ponikowski P, Banasiak W, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Jankowska EA, Comín-Colet J. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol* 2014; 174:268–275.
393. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, Wu AW. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1226–1233.
394. Muzzarelli S, Leibundgut G, Maeder MT, Rickli H, Handschin R, Guttmann M, Jeker U, Buser P, Pfisterer M, Brunner-La Rocca H-P. Predictors of early readmission or death in elderly patients with heart failure. *Am Heart J* 2010; 160:308–314.
395. Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet L-P, Cruz AA, Drazen JM, Haahela T, Hurd SS, Inoue H, de Jongste JC, Lemanske RF, Levy ML, O'Byrne PM, Paggiaro P, Pedersen SE, Pizzichini E, Soto-Quiroz M, Szefler SJ, Wong GWK, FitzGerald JM. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J* 2015; 46:622–639.
396. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Available at <http://ginasthma.org/gina-report-global-strategy-for-asthmanagement-and-prevention> (date last accessed 12 February 2016).
397. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, De Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, Avkiran M, De Azambuja E, Balligand JL, Brutsaert DL, Condorelli G, Hansen A, Heymans S, Hill J a, Hirsch E, Hilfiker-Kleiner D, Janssens S, De Jong S, Neubauer G, Pieske B, Ponikowski P, Pirmohamed M, Rauchhaus M, Sawyer D, Sugden PH, Wojta J, Zannad F, Shah AM. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:1–10.
398. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:263–271.
399. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif J-C, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 1091–1099.
400. Marazzi G, Wajngarten M, Vitale C, Patrizi R, Pelliccia F, Gebara O, Pierri H, Ramires JAF, Volterrani M, Fini M, Rosano GMC. Effect of free fatty acid inhibition on silent and symptomatic myocardial ischemia in diabetic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2007; 120:79–84.
401. Vitale C, Spoletoni I, Malorni W, Perrone-Filardi P, Volterrani M, Rosano GMC. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina—the VASCO-angina study. *Int J Cardiol* 2013; 168:1078–1081.
402. Vitale C, Wajngarten M, Sposato B, Gebara O, Rossini P, Fini M, Volterrani M, Rosano GMC. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 1814–1821.
403. Gao D, Ning N, Niu X, Hao G, Meng Z. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart* 2011; 97:278–286.
404. Tuunanen H, Engblom E, Naum A, Nägren K, Scheinin M, Hesse B, Juhani Airaksinen KE, Nuutila P, Iozzo P, Ukkonen H, Opie LH, Knuuti J. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2008; 118:1250–1258.

405. Marazzi G, Gebara O, Vitale C, Caminiti G, Wajngarten M, Volterani M, Ramires JAF, Rosano G, Fini M. Effect of trimetazidine on quality of life in elderly patients with ischemic dilated cardiomyopathy. *Adv Ther* 2009;26:455–461.
406. Rosano G, Vitale C, Sposato B, Mercurio G, Fini M. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study. *Cardiovasc Diabetol* 2003;2:16.
407. Wijeyesundera HC, Hansen MS, Stanton E, Cropp a. S, Hall C, Dhalla NS, Ghali J, Rouleau JL. Neurohormones and oxidative stress in non-ischemic cardiomyopathy: Relationship to survival and the effect of treatment with amlodipine. *Am Heart J* 2003;146:291–297.
408. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1269–1275.
409. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M, Bhat G, Goldman S, Fletcher RD, Doherty J, Hughes CV, Carson P, Cintron G, Shabetai R, Haakenson C. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303–310.
410. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807–816.
411. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009;30:2337–2345.
412. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, Bangalore S. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:476–490.
413. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet* 2009;373:911–918.
414. von Haehling S, Anker SD. Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers—update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;5:261–263.
415. von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther* 2009;121:227–252.
416. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008;27: 793–799.
417. Akashi YJ, Springer J, Anker SD. Cachexia in chronic heart failure: prognostic implications and novel therapeutic approaches. *Curr Heart Fail Rep* 2005;2:198–203.
418. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997; 96:526–534.
419. Fülster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschöpe C, Doehner W, Anker SD, Von Haehling S. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J* 2013;34:512–519.
420. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology—update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;5:253–259.
421. von Haehling S, Anker SD. Management of cachexia: an overview of recent developments. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15:866–872.
422. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD, Plummer CJ, Wardley AM, Verrill MW. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer* 2009;100:684–692.
423. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM. Cardio-protective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;6:CD003917.
424. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000472.
425. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: Importance and management. *Eur Heart J* 2013;34:1102–1111.
426. Zamorano J-L, Lancelotti P et al. 2016 Position paper on anticancer treatments and cardiovascular toxicity. *Eur Heart J*. 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211. Forthcoming.
427. Tjeerdsma G, Szabó BM, van Wijk LM, Brouwer J, Tio RA, Crijns HJ, van Veldhuisen DJ. Autonomic dysfunction in patients with mild heart failure and coronary artery disease and the effects of add-on beta-blockade. *Eur J Heart Fail* 2001; 3:33–39.
428. Fan H, Yu W, Zhang Q, Cao H, Li J, Wang J, Shao Y, Hu X. Depression after heart failure and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Prev Med* 2014;63:36–42.
429. Diez-Quevedo C, Lupón J, González B, Urrutia A, Cano L, Cabanes R, Altimir S, Coll R, Pascual T, de Antonio M, Bayes-Genis A. Depression, antidepressants, and long-term mortality in heart failure. *Int J Cardiol* 2013;167:1217–1225.
430. Newhouse A, Jiang W. Heart failure and depression. *Heart Fail Clin* 2014;10: 295–304.
431. Lahlou-Laforêt K, Ledru F, Niarra R, Consoli SM. Validity of beck depression inventory for the assessment of depressive mood in chronic heart failure Patients. *J Affect Disord* 2015;184:256–260.
432. Ski CF, Thompson DR, Hare DL, Stewart AG, Watson R. Cardiac Depression Scale: Mokken scaling in heart failure patients. *Health Qual Life Outcomes* 2012; 10:141.
433. Tu R-H, Zeng Z-Y, Zhong G-Q, Wu W-F, Lu Y-J, Bo Z-D, He Y, Huang W-Q, Yao L-M. Effects of exercise training on depression in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2014;16:749–757.
434. Blumenthal JA, Babyak MA, O'Connor C, Keteyian S, Landzberg J, Howlett J, Kraus W, Gottlieb S, Blackburn G, Swank A, Whellan DJ. Effects of exercise training on depressive symptoms in patients with chronic heart failure: the HF-ACTION randomized trial. *JAMA* 2012;308:465–474.
435. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, Silva SG, Cuffe MS, Callwood DD, Zakhary B, Stough WG, Arias RM, Rivelli SK, Krishnan R. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:692–699.
436. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT, Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DSH, GEMINI Investigators for the. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292: 2227–2236.
437. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Relationship of hemoglobin A1c and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 422–428.
438. Gerstein HC, Swedberg K, Carlsson J, McMurray JJ V, Michelson EL, Olofsson B, Pfeffer MA, Yusuf S. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Arch Intern Med* 2008;168:1699–1704.
439. Goode KM, John J, Rigby AS, Kilpatrick ES, Atkin SL, Bragadeesh T, Clark AL, Cleland JGF. Elevated glycated haemoglobin is a strong predictor of mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction who are not receiving treatment for diabetes mellitus. *Heart* 2009;95:917–923.
440. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, Lewsey JD, Bhagra S, Jhund PS, Petrie MC, McMurray JJ V, Petrie JR, McAlister FA. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care* 2010;33:1213–1218.
441. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Chucherat M, Boissel J-P, Kassai B, Moreau A, Gueyffier F, Cornu C. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;9:e1001204.
442. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:689–697.
443. Savarese G, Perrone-Filardi P, D'Amore C, Vitale C, Trimarco B, Pani L, Rosano GMC. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetic patients: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;181:239–244.
444. Giagulli VA, Moghetti P, Kaufman JM, Guastamacchia E, Iacoviello M, Triggiani V. Managing erectile dysfunction in heart failure. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2013;13:125–134.
445. Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C, Montorsi P. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J* 2013;34:2034–2046.
446. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail* 2011;4:8–17.
447. Giannetta E, Feola T, Gianfrilli D, Pofi R, Dall'Armi V, Badagliacca R, Barbagallo F, Lenzi A, Isidori AM, Dall'Armi V, Badagliacca R, Barbagallo F, Lenzi A, Isidori AM. Is chronic inhibition of phosphodiesterase type 5 cardioprotective and safe? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med* 2014;12:185.
448. Anker SD. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003;107: 1991–1997.
449. Zhang W. EULAR evidence-based recommendations for gout. Part II: management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ES-CISIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65: 1312–1324.
450. Uric acid and xanthine oxidase in heart failure - Emerging data and therapeutic implications. Doehner W, Jankowska EA, Springer J, Lainscak M, Anker SD. *Int J Cardiol*. 2015 Aug 11. pii: S0167-5273(15)30319-3. doi: 10.1016/j.ijcard. 2015.08.089. [Epub ahead of print]
451. Desai AS. Hyperkalemia in patients with heart failure: incidence, prevalence, and management. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6:272–280.
452. Mahoney BA, Smith WA, Lo D, Tsoi K, Tonelli M, Clase C. Emergency interventions for hyperkalemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD003235.
453. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SD, Block G, Quinibi W, Pergola P, Singh B. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med* 2015;372:222–231.
454. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Wittes J, Christ-Schmidt H, Berman L, Pitt B. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2015;372:211–221.
455. Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, Piña IL, McCullough PA, Filippatos G, van der Meer P, Ponikowski P, Rasmussen HS, Lavin PT, Singh B, Yang A, Deedwania P. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1050–1056.
456. Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, Garza D, Mayo MR, Stasiv Y, Christ-Schmidt H, Berman L, Weir MR. Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1057–1065.
457. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231–1239.
458. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000;283: 1967–1975.
459. Lip GYH, Skjøth F, Overvad K, Rasmussen LH, Larsen TB. Blood pressure and prognosis in patients with incident heart failure: the Diet, Cancer and Health (DCH) cohort study. *Clin Res Cardiol* 2015;104:1088–1096.
460. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, Wiltse C, Wright TJ, MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail* 2003;5:659–667.
461. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1414–1421.
462. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang L-Z. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J* 2011;32:820–828.
463. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH, U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349–1355.
464. Dorszewski A, Göhmann E, Dorsz'ewski B, Werner GS, Kreuzer H, Figulla HR. Vasodilation by urapidil in the treatment of chronic congestive heart failure in addition to angiotensin-converting enzyme inhibitors is not beneficial: results of a placebo-controlled, double-blind study. *J Card Fail* 1997;3:91–96.
465. Bayliss J, Norell MS, Canepa-Anson R, Reid C, Poole-Wilson P, Sutton G. Clinical importance of the renin-angiotensin system in chronic heart failure: double blind comparison of captopril and prazosin. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1861–1865.
466. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Maccougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J* 2013;34:1816–1826.
467. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, Bronisz M, Nawrocka S, Oles'kowska-Florek W, Zymlin'ski R, Biegus J, Siwołowski P, Banasiak W, Anker SD, Filippatos G, Cleland JGF, Ponikowski P. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J* 2014;35:2468–2476.
468. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, Maccougall IC, Weiss G, McMurray JJV, Anker SD, Gheorghide M, Ponikowski P. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:827–834.
469. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Lüscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436–2448.
470. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Mori C, Roubert B, Filippatos G, Ruschitzka F, Anker SD. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36:657–668.
471. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Lüscher TF, Willenheimer R, Parisis J, Gaudesius G, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Greenlaw N, Ford I, Ponikowski P, Anker SD. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1267–1276.
472. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, Banasiak W, Filippatos G, Anker SD, Ponikowski P. *Eur J Heart Fail*. 2016 Jan 28. doi: 10.1002/ehf.473. [Epub ahead of print].

473. Angermann C, Pia M, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Cowie MR, Woehrlé H, Wegscheider K, Angermann C, D'Ortho M-P, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2015;373:1095–1105.
474. O'Meara E, Rouleau JL, White M, Roy K, Blondeau L, Ducharme A, Neagoe P-E, Sirois MG, Lavoie J, Racine N, Liszkowski M, Madore F, Tardif J-C, de Denus S, ANCHOR Investigators. Heart failure with anemia: novel findings on the roles of renal disease, interleukins, and specific left ventricular remodeling processes. *Circ Heart Fail* 2014;7:773–781.
475. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, Maggioni AP, McMurray JJV, O'Connor C, Pfeffer MA, Solomon SD, Sun Y, Tendera M, van Veldhuisen DJ. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013;368:1210–1219.
476. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:455–469.
477. Filippatos G, Farmakis D, Parissis J. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. *Eur Heart J* 2014;35:416–418.
478. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014;371:58–66.
479. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J* 2015;36: 1437–1444.
480. Clark H, Krum H, Hopper I. Worsening renal function during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2014; 16:41–48.
481. Brenner S, Güder G, Berliner D, Deubner N, Fröhlich K, Ertl G, Jany B, Angermann CE, Störk S. Airway obstruction in systolic heart failure – COPD or congestion? *Int J Cardiol* 2013;168:1910–1916.
482. Güder G, Brenner S, Störk S, Hoes A, Rutten FH. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure: accurate diagnosis and treatment. *Eur J Heart Fail* 2014;16: 1–10.
483. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvännä M, Scholte op, Reimer WJM, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2012;33: 1635–1701.
484. McKelvie RS, Moe GW, Cheung A, Costigan J, Ducharme A, Estrella-Holder E, Ezekowitz JA, Floras J, Giannetti N, Grzeslo A, Harkness K, Heckman GA, Howlett JG, Kouz S, Leblanc K, Mann E, O'Meara E, Rajda M, Rao V, Simon J, Swiggum E, Zieroth S, Arnold JMO, Ashton T, D'Astous M, Dorian P, Haddad H, Isaac DL, Leblanc M-H, Liu P, Sussex B, Ross HJ. The 2011 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on sleep apnea, renal dysfunction, mechanical circulatory support, and palliative care. *Can J Cardiol* 2011;27:319–338.
485. Khayat R, Jarjoura D, Porter K, Sow A, Wannemacher J, Dohar R, Pleister A, Abraham WT. Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure. *Eur Heart J* 2015;36:1463–1469.
486. Nakamura S, Asai K, Kubota Y, Murai K, Takano H, Tsukada YT, Shimizu W. Impact of sleep-disordered breathing and efficacy of positive airway pressure on mortality in patients with chronic heart failure and sleep-disordered breathing: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2015;104:208–216.
487. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2010;122:352–360.
488. Imadojemu VA, Sinoway LI, Leuenberger UA. Vascular dysfunction in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:328–329.
489. Randerath WJ, Nothofer G, Priegnitz C, Anduleit N, Tremel M, Kehl V, Galetke W. Long-term auto-servoventilation or constant positive pressure in heart failure and coexisting central with obstructive sleep apnea. *Chest* 2012;142:440–447.
490. Yumino D, Kasai T, Kimmerly D, Amirthalingam V, Floras JS, Bradley TD. Differing effects of obstructive and central sleep apneas on stroke volume in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:433–438.
491. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Tomlinson G, Floras JS. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005;353:2025–2033.
492. Costanzo MR, Augostini R, Goldberg LR, Ponikowski P, Stellbrink C, Javaheri S. Design of the remede System Pivotal Trial: a prospective, randomized study in the use of respiratory rhythm management to treat central sleep apnea. *J Card Fail* 2015;21:892–902.
493. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers H-J, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Popescu BA, Von Segesser L, Badano LP, Bunc M, Claeys MJ, Drinkovic N, Filippatos G, Habib G, Kappetein AP, Kassab R, Lip GYH, Moat N, Nickenig G, Otto CM, Pepper J, Piazza N, Pieper PG, Rosenhek R, Shuka N, Schwammenthal E, Schwitler J, Mas PT, Trindade PT, Walther T. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012;33:2451–2496.
494. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, Thomas JD, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2438–2488.
495. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187–2198.
496. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363: 1597–1607.
497. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Lee JS, Hermiller JB, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn GL, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Maini B, Mumtaz M, Conte JV, Resar JR, Aharonian V, Pfeffer T, Oh JK, Qiao H, Popma JJ. 2-Year outcomes in patients undergoing surgical or self-expanding transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:113–121.
498. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370:1790–1798.
499. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14: 611–644.
500. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, Scott CG, Schaff H V, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation* 2002;106:2687–2693.
501. Smith PK, Puskas JD, Ascheim DD, Voisine P, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Hung JW, Parides MK, Ailawadi G, Perrault LP, Acker MA, Argenziano M, Thourani V, Gammie JS, Miller MA, Page P, Overbey JR, Bagiella E, Dagenais F, Blackstone EH, Kron IL, Goldstein DJ, Rose EA, Moquette EG, Jeffries N, Gardner TJ, O'Gara PT, Alexander JH, Michler RE. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2014;371:2178–2188.
502. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Voisine P, Smith PK, Hung JW, Blackstone EH, Puskas JD, Argenziano M, Gammie JS, Mack M, Ascheim DD, Bagiella E, Moquette EG, Ferguson TB, Horvath KA, Geller NL, Miller MA, Woo YJ, D'Alessandro DA, Ailawadi G, Dagenais F, Gardner TJ, O'Gara PT, Michler RE, Kron IL. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2014;370:23–32.
503. De Bonis M, Al-Attar N, Antunes M, Borger M, Casselman F, Falk V, Folliguet T, Jung B, Lancellotti P, Lentini S, Maisano F, Messika-Zeitoun D, Muneretto C, Pibarot P, Pierard L, Punjabi P, Rosenhek R, Suwalaki P, Vahanian A. Surgical and interventional management of mitral valve regurgitation: a position statement from the European Society of Cardiology Working Groups on Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2016;37:133–139.
504. D'ascenzo F, Moretti C, Marra WG, Montefusco A, Omede P, Taha S, Castagno D, Gaemperli O, Taramasso M, Frea S, Piddello S, Rudolph V, Franzen O, Braun D, Giannini C, Ince H, Perl L, Zoccai G, Marra S, D'Amico M, Maisano F, Rinaldi M, Gaita F. Meta-analysis of the usefulness of mitralclip in patients with functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2015;116:325–331.
505. Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, Tamburino C, Vandereyden M, Lüschner TF, Moat N, Price S, Dall'Ara G, Winter R, Corti R, Grasso C, Snow TM, Jeger R, Blankenberg S, Settergren M, Tiroch K, Balzer J, Petronio AS, Büttner H-J, Ertori F, Sievert H, Fiorino MG, Claeys M, Ussia GP, Baumgartner H, Scandura S, Almagir F, Keshavarzi F, Colombo A, Maisano F, Ebelt H, Aruta P, Lubos E, Plicht B, Schueler R, Pighi M, Di Mario C. Transcatheter Valve Treatment Sentinel Registry Investigators of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011–2012 pilot European Sentinel Registry. *J Am Coll Cardiol* 2014;64: 875–884.
506. Puls M, Lubos E, Boekstegers P, von Bardeleben RS, Ouarrak T, Butcher C, Zuern CS, Bekeredjian R, Sievert H, Nickenig G, Eggebrecht H, Senges J, Schillinger W. One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur Heart J* 2016;37:703–12.
507. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F, Rimola A, Rivera F, Rodes J. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology* 1983;84: 961–968.
508. Schofer J, Bijuklic K, Tiburtius C, Hansen L, Groothuis A, Hahn RT. First-in-human transcatheter tricuspid valve repair in a patient with severely regurgitant tricuspid valve. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1190–1195.
509. Herrmann HC, Pibarot P, Hueter I, Gertz ZM, Stewart WJ, Kapadia S, Tuzcu EM, Babaliaros V, Thourani V, Szeto WY, Bavaria JE, Kodali S, Hahn RT, Williams M, Miller DC, Douglas PS, Leon MB. Predictors of mortality and outcomes of therapy in low-flow severe aortic stenosis: a Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) trial analysis. *Circulation* 2013;127:2316–2326.
510. Ponikowski P, Jankowska EA. Pathogenesis and clinical presentation of acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015;68:331–337.
511. Metra M, Felker GM, Zacà V, Bugatti S, Lombardi C, Bettari L, Voors AA, Gheorghide M, Dei Cas L. Acute heart failure: multiple clinical profiles and mechanisms require tailored therapy. *Int J Cardiol* 2010;144:175–179.
512. Filippatos G, Zannad F. An introduction to acute heart failure syndromes: definition and classification. *Heart Fail Rev* 2007;12:87–90.
513. Alla F, Zannad F, Filippatos G. Epidemiology of acute heart failure syndromes. *Heart Fail Rev* 2007;12:91–95.
514. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, Stevenson LW. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1797–1804.
515. Stevenson LW. Design of therapy for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7:323–331.
516. Maisel AS, Peacock WF, McMullin N, Jessie R, Fonarow GC, Wynne J, Mills RM. Timing of immunoreactive B-type natriuretic peptide levels and treatment delay in acute decompensated heart failure: an ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:534–540.
517. Peacock WF, Emerman C, Costanzo MR, Dieckers DB, Lopatin M, Fonarow GC. Early vasoactive drugs improve heart failure outcomes. *Congest Heart Fail* 15: 256–264.
518. Wuerz RC, Meador SA. Effects of prehospital medications on mortality and length of stay in congestive heart failure. *Ann Emerg Med* 1992;21:669–674.
519. Chakko S, Woska D, Martinez H, de Marchena E, Futterman L, Kessler KM, Myerberg RJ. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991;90:353–359.
520. Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA* 2005;294: 1944–1956.
521. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SM, Grobbee DE, Cost B, Hoes AW. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart* 2011;97:959–963.
522. Gupta DK, Wang TJ. Natriuretic peptides and cardiometabolic health. *Circ J* 2015; 79:1647–1655.
523. Zois NE, Bartels ED, Hunter I, Kousholt BS, Olsen LH, Goetze JP. Natriuretic peptides in cardiometabolic regulation and disease. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:403–412.
524. Nishikimi T, Kuwahara K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol* 2011;57:131–140.
525. Felker GM, Mentz RJ, Teerlink JR, Voors AA, Pang PS, Ponikowski P, Greenberg BH, Filippatos G, Davison BA, Cotter G, Prescott MF, Hua TA, Lopez-Pintado S, Severin T, Metra M. Serial high sensitivity cardiac troponin T measurement in acute heart failure: insights from the RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1262–70.
526. Konstantinides S V, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JSR, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M, Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033–3073.
527. Maisel A, Neath SX, Landsberg J, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, Ponikowski P, Möckel M, Hogan C, Wu AHB, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng LL, Daniels LB, Christenson RH, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Hartmann O, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail* 2012;14: 278–286.

528. van Deursen VM, Damman K, Hillege HL, van Beek AP, van Veldhuisen DJ, Voors AA. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *J Card Fail* 2010;16:84–90.
529. Biegus J, Zymlin ski R, Sokolski M, Nawrocka S, Siwołowski P, Szachniewicz J, Jankowska EA, Banasiak W, Ponikowski P. Liver function tests in patients with acute heart failure. *Pol Arch Med Wewne?trznzej* 2012;122:471–479.
530. Nikolaou M, Parisis J, Yilmaz MB, Seronde M-F, Kivikko M, Laribi S, Paugam-Burtz C, Cai D, Pohjanjousi P, Laterre P-F, Deye N, Poder P, Cohen-Solal A, Mebazaa A. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:742–749.
531. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation* 2007;115:3103–3110.
532. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AHB, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di_Somma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath S-X, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, Hartmann O, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD, Di_Somma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath S-X, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, Hartmann O, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2062–2076.
533. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004;350:647–654.
534. Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AHB, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161–167.
535. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di_Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van't Hof A, Widimsky P, Zaher D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–2619.
536. Levy P, Compton S, Welch R, Delgado G, Jennett A, Penugonda N, Dunne R, Zalenski R. Treatment of severe decompensated heart failure with high-dose intravenous nitroglycerin: a feasibility and outcome analysis. *Ann Emerg Med* 2007;50:144–152.
537. Cotter G, Metzker E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simovitz A, Shaham O, Marghitay D, Koren M, Blatt A, Moshkovitz Y, Zaidenstein R, Golik A. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998;351:389–393.
538. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, Albert NM, Hernandez AF, Peterson ED, Fonarow GC, Masoudi FA. A validated risk score for in-hospital mortality in patients with heart failure from the American Heart Association get with the guidelines program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:25–32.
539. Adams KF, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure classification and regression tree analysis. *JAMA* 2015;293:572–580.
540. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, Ristic AD, Lambrinou E, Masip J, Riley JP, McDonagh T, Mueller C, DeFilippi C, Harjola V-P, Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray J, Dickstein K, Damman K, Seferovic PM, Ruschitzka F, Leite-Moreira AF, Bellou A, Anker SD, Filippatos G. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the HFA of the ESC, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail* 2015;17:544–558.
541. Weng C-L, Zhao Y-T, Liu Q-H, Fu C-J, Sun F, Ma Y-L, Chen Y-W, He Q-Y. Meta-analysis: noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med* 2010;152:590–600.
542. Gray AJ, Goodacre S, Newby DE, Masson MA, Sampson F, Dixon S, Crane S, Elliott M, Nicholl J. A multicentre randomised controlled trial of the use of continuous positive airway pressure and non-invasive positive pressure ventilation in the early treatment of patients presenting to the emergency department with severe acute cardiogenic pulmonary oedema: the 3CPO Trial. *Health Technol Assess* 2009;13:1–106.
543. Vital FMR, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD005351.
544. Park M, Sangean MC, Volpe MDS, Feltrim MIZ, Nozawa E, Leite PF, Passos Amato MB, Lorenzi-Filho G. Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med* 2004;32:2407–2415.
545. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J, 3CPO Trialists. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 2008; 359:142–151.
546. Rawles JM, Kenmure AC. Controlled trial of oxygen in uncomplicated myocardial infarction. *Br Med J* 1976;1:1121–1123.
547. Park JH, Balmain S, Berry C, Morton JJ, McMurray JJV. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2010;96:533–538.
548. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797–805.
549. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1527–1534.
550. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, Heizer GM, Komajda M, Massie BM, McMurray JJ V, Nieminen MS, Reist CJ, Rouleau JL, Swedberg K, Adams KF, Anker SD, Atar D, Battler A, Botero R, Bohidar NR, Butler J, Clausell N, Corbalan R, Costanzo MR, Dahlstrom U, Deckerbaum LI, Diaz R, Dunlap ME, Ezekowitz JA, Feldman D, Felker GM, Fonarow GC, Gennevois D, Gottlieb SS, Hill JA, Hollander JE, Howlett JG, Hudson MP, Kociol RD, Krum H, Laucevicius A, Levy WC, Mendez GF, Metra M, Mittal S, Oh B-H, Pereira NL, Ponikowski P, Tang WHW, Wilson WH, Tanomsup S, Teerlink JR, Triposkiadis F, Troughton RW, Voors AA, Whellan DJ, Zannad F, Califf RM. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;365: 32–43.
551. Wakai A, McCabe A, Kidney R, Brooks SC, Seupaul RA, Diercks DB, Salter N, Fermann GJ, Pospisil C. Nitrates for acute heart failure syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD005151.
552. Mebazaa A, Parisis J, Porcher R, Gayat E, Nikolaou M, Boas FV, Delgado JF, Follath F. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med* 2011;37:290–301.
553. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, Moshkovitz Y, Milovanov O, Polak R, Blatt A, Simovitz A, Shaham O, Faigenberg Z, Metzger M, Stav D, Yogev R, Golik A, Krakover R, Vered Z, Cotter G. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:832–837.
554. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1531–1540.
555. Cohn JN, Franciosa JA, Francis GS, Archibald D, Tristani F, Fletcher R, Montero A, Cintron G, Clarke J, Hager D, Saunders R, Cobb F, Smith R, Loeb H, Settle H. Effect of short-term infusion of sodium nitroprusside on mortality rate in acute myocardial infarction complicated by left ventricular failure: results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1982;306:1129–1135.
556. Elkayam U, Tassisa G, Binanay C, Stevenson LW, Gheorghide M, Warnica JW, Young JB, Rayburn BK, Rogers JG, DeMarco T, Leier C V. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure. *Am Heart J* 2007;153:98–104.
557. Belletti A, Castro ML, Silvetti S, Greco T, Biondi-Zoccai G, Pasin L, Zangrillo A, Landoni G. The effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Anaesth* 2015;115:656–675.
558. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent J-L. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362:779–789.
559. Gong B, Li Z, YatWong PC. Levosimendan treatment for heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29:1415–25.
560. Tang X, Liu P, Li R, Jing Q, Lv J, Liu L, Liu Y. Milrinone for the treatment of acute heart failure after acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;117:186–194.
561. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Benza R, Bourge R, Colucci WS, Massie BM, O'Connor CM, Pina I, Quigg R, Silver MA, Gheorghide M, Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287:1541–1547.
562. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams KF, McNulty SE, Grossman SH, McKenna WJ, Zannad F, Swedberg K, Gheorghide M, Califf RM. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999;138:78–86.
563. Wang X-C, Zhu D-M, Shan Y-X. Dobutamine therapy is associated with worse clinical outcomes compared with nesiritide therapy for acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2015; 15:429–37.
564. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther M a. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007;146:278–288.
565. Clemon H, Wood M, Gilligan D, Ellenbogen K. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998;81:594–598.
566. Hou ZY, Chang MS, Chen CY, Tu MS, Lin SL, Chiang HT, Woosley RL. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J* 1995;16:521–528.
567. Delle Karth G, Geppert A, Neunteufl T, Priglinger U, Haumer M, Gschwandtner M, Siostrzonek P, Heinz G. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. *Crit Care Med* 2001;29:1149–1153.
568. Iakobishvili Z, Cohen E, Garty M, Behar S, Shotan A, Sandach A, Gottlieb S, Mager A, Battler A, Hasdai D. Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary syndromes. *Acute Card Care* 2011;13:76–80.
569. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow G, Emerman CL. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J* 2008;25:205–209.
570. Cox ZL, Lenihan DJ. Loop diuretic resistance in heart failure: resistance etiology-based strategies to restoring diuretic efficacy. *J Card Fail* 2014;20:611–622.
571. Mentz RJ, Kjeldsen K, Rossi GP, Voors AA, Cleland JGF, Anker SD, Gheorghide M, Fiuzat M, Rossignol P, Zannad F, Pitt B, O'Connor C, Felker GM. Decongestion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014;16:471–482.
572. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, Salon JE, Thakkar R, Padley RJ, Huang B, Cohen-Solal A. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on b-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:304–311.
573. Pathak A, Lebrin M, Vaccaro A, Senard JM, Despas F. Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38:341–349.
574. Papp Z, Edes I, Fruhwald S, De Hert SG, Salmenpera M, Leppikangas H, Mebazaa A, Landoni G, Grossini E, Caimmi P, Morelli A, Guarracino F, Schwinger RH, Meyer S, Algotsson L, Wikstrom BG, Jorgensen K, Filippatos G, Parisis JT, Gonzalez MJ, Parkhomenko A, Yilmaz MB, Kivikko M, Pollesello P, Follath F. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int J Cardiol* 2012; 159:82–87.
575. Delaney A, Bradford C, McCaffrey J, Bagshaw SM, Lee R. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2010;138:281–289.
576. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI, Perkins GD, Soar J, Truhlár A, Wyllie J, Zideman DA. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2015;95:1–80.
577. Gheorghide M, Konstam MA, Burnett JC, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007;297:1332–1343.
578. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, Redfield MM, Deswal A, Rouleau JL, LeWinter MM, Ofili EO, Stevenson LW, Semigran MJ, Felker GM, Chen HH, Hernandez AF, Anstrom KJ, McNulty SE, Velazquez EJ, Ibarra JC, Mascette AM, Braunwald E. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012;367: 2296–2304.
579. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, Jaski BE, Fang JC, Feller ED, Haas GJ, Anderson AS, Schollmeyer MP, Sobotka PA. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675–683.
580. Costanzo MR, Saltzberg MT, Jessup M, Teerlink JR, Sobotka PA. Ultrafiltration is associated with fewer rehospitalizations than continuous diuretic infusion in patients with decompensated heart failure: results from UNLOAD. *J Card Fail* 2010;16:277–284.
581. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, Tang WHW. Prompt reduction in intra-abdominal pressure following large-volume mechanical fluid removal improves renal insufficiency in refractory decompensated heart failure. *J Card Fail* 2008;14:508–514.
582. Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR, Wunderlich C, Schoen SP, Rauwolf T, Weinbrenner C, Strasser RH. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2008;36:2257–2266.
583. Russ MA, Prondzinsky R, Christoph A, Schlitt A, Buerke U, Söfker G, Lemm H, Swyter M, Wegener N, Winkler M, Carter JM, Reith S, Werdan K, Buerke M. Hemodynamic improvement following levosimendan treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2007;35: 2732–2739.
584. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, Gheorghide M, O'Connor CM. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:997–1003.
585. Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, Ferenc M, Olbrich H-G, Hausleiter J, Richardt G, Hennesdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Böhm M, Ebelt H, Schneider S, Schuler G, Werdan K. Intra-aortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;367:1287–1296.

586. Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, Ferenc M, Olbrich H-GG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Böhm M, Ebel H, Schneider S, Werdan K, Schuler G, De Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Böhm M, Ebel H, Schneider S, Werdan K, Schuler G. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;382:1638–1645.
587. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, Eckman PM, Duval S. Effects of beta-blocker withdrawal in acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2015;3:647–653.
588. Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, McKelvie R, Ali U, Hill SA, Balion C, Booth RA, Brown JA, Bustamam A, Sohail N, Raina P. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev* 2014;19:453–470.
589. Savarese G, Musella F, D'Amore C, Vassallo E, Losco T, Gambardella F, Cecere M, Petraglia L, Pagano G, Fimiani L, Rengo G, Leosco D, Trimarco B, Perrone-Filardi P. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2014;2: 148–158.
590. Volpe M, Rubattu S, Burnett J. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *Eur Heart J* 2014;35:419–425.
591. Lainscak M, Blue L, Clark AL, Dahlström U, Dickstein K, Ekman I, McDonagh T, McMurray JJ, Ryder M, Stewart S, Strömberg A, Jaarsma T. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13:115–126.
592. McDonagh TA, Blue L, Clark AL, Dahlström U, Ekman I, Lainscak M, McDonald K, Ryder M, Strömberg A, Jaarsma T. European Society of Cardiology Heart Failure Association Standards for delivering heart failure care. *Eur J Heart Fail* 2011;13: 235–241.
593. Stewart GC, Givertz MM. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: patients and technology in evolution. *Circulation* 2012;125:1304–1315.
594. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, Sheldrake J, Rycus PT, Hodgson C, Scheinkestel C, Cooper DJ, Thiagarajan RR, Brodie D, Pellegrino V, Pilcher D. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J* 2015;36:1–11.
595. Riebandt J, Haberl T, Mahr S, Laufer G, Rajek A, Steinlechner B, Schima H, Zimpfer D. Preoperative patient optimization using extracorporeal life support improves outcomes of INTERMACS level I patients receiving a permanent ventricular assist device. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:486–492.
596. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, van der Ent M, Jewbali LSD, van Domburg RT, Serruys PW. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J* 2009;30:2102–2108.
597. O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, Henriques JPS, Dixon S, Massaro J, Palacios I, Maini B, Mulukutla S, Dz'avik V, Popma J, Douglas PS, Ohman M. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. *Circulation* 2012;126:1717–1727.
598. Rahmel A, ed. Eurotransplant International Foundation Annual Report 2013. Leiden, The Netherlands: CIP-Gegevens Koninklijke Bibliotheek, 2013.
599. Trivedi JR, Cheng A, Singh R, Williams ML, Slaughter MS. Survival on the heart transplant waiting list: impact of continuous flow left ventricular assist device as bridge to transplant. *Ann Thorac Surg* 2014;98:830–834.
600. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, Conte J V, Naka Y, Mancini D, Delgado RM, MacGillivray TE, Farrar DJ, Frazier OH. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:885–896.
601. Kirklín JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Miller MA, Baldwin J, Young JB. Sixth INTERMACS annual report: a 10,000-patient database. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:555–564.
602. Westaby S. Cardiac transplant or rotary blood pump: contemporary evidence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:24–31.
603. Teuteberg JJ, Slaughter MS, Rogers JG, McGee EC, Pagani FD, Gordon R, Rame E, Acker M, Kormos RL, Salerno C, Schleeter TP, Goldstein DJ, Shin J, Starling RC, Wozniak T, Malik AS, Silvestry S, Ewald GA, Jorde UP, Naka Y, Birks E, Najarian KB, Hathaway DR, Aaronson KD. The HVAD left ventricular assist device: risk factors for neurological events and risk mitigation strategies. *JACC Heart Fail* 2015;3:818–828.
604. Kirklín JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1495–1504.
605. 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. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: results from the ROADMAP study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1747–1761.
606. Thompson JS, Matlock DD, McIlvennan CK, Jenkins AR, Allen LA. Development of a decision aid for patients with advanced heart failure considering a destination therapy left ventricular assist device. *JACC Heart Fail* 2015;3:965–976.
607. Lambrinou E, Kalogirou F, Lamnisis D, Sourtzi P. Effectiveness of heart failure management programmes with nurse-led discharge planning in reducing re-admissions: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2012;49:610–624.
608. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, George RS, Bowles CT, Burke M, Banner NR, Khaghani A, Yacoub MH. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med* 2006;355:1873–1884.
609. Dandel M, Knosalla C, Hetzer R. Contribution of ventricular assist devices to the recovery of failing hearts: a review and the Berlin Heart Center Experience. *Eur J Heart Fail* 2014;16:248–263.
610. Jorde UP, Kushwaha SS, Tatrooles AJ, Naka Y, Bhat G, Long JW, Horstmanshof DA, Kormos RL, Teuteberg JJ, Slaughter MS, Birks EJ, Farrar DJ, Park SJ. Results of the destination therapy post-food and drug administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device: a prospective study using the INTERMACS registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1751–1757.
611. Khazanie P, Rogers JG. Patient selection for left ventricular assist devices. *Congest Heart Fail* 2011;17:227–234.
612. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435–1443.
613. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte J V, Feldman D, Sun B, Tatrooles AJ, Delgado RM, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;361:2241–2251.
614. Banner NR, Bonser RS, Clark AL, Clark S, Cowburn PJ, Gardner RS, Kalra PR, McDonagh T, Rogers CA, Swan L, Parameshwar J, Thomas HL, Williams SG. UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart* 2011;97:1520–1527.
615. Mehra M, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber P, Parameshwar J, Mohacs P, Augustine S, Aaronson K, Barr M. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1024–1042.
616. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklín JK, Kirk R, Kushwaha SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschuuren EAM, Zuckermann A. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:1–23.
617. McDonagh TA, Gardner RS, Lainscak M, Nielsen OW, Parisis J, Filippatos G, Anker SD. Heart failure association of the European Society of Cardiology specialist heart failure curriculum. *Eur J Heart Fail* 2014;16:151–162.
618. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Piña IL, HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439–1450.
619. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, Lough F, Rees K, Singh S. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD003331.
620. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, Gelbrich G, Dungen H-D, Duvinage A, Hoischen N, Von Oehsen K, Schwarz S, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B, Edelmann F. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:582–593.
621. Ismail H, McFarlane JR, Nojournian AH, Dieberg G, Smart NA. Clinical outcomes and cardiovascular responses to different exercise training intensities in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2013;1:514–522.
622. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, Singa RM, Shepperd S, Rubin HR. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1358–1367.
623. Stewart S, Vandebroek AJ, Pearson S, Horowitz JD. Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1999;159:257–261.
624. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810–819.
625. Feltner C, Jones CD, Cené CW, Zheng Z-J, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJLL, Arvanitis M, Lohr KN, Middleton JC, Jonas DE. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:774–784.
626. Schou M, Gustafsson F, Videbaek L, Tuxen C, Keller N, Handberg J, Sejir Knudsen A, Espersen G, Markensvard J, Egstrup K, Ulriksen H, Hildebrandt PR. Extended heart failure clinic follow-up in low-risk patients: a randomized clinical trial (NorthStar). *Eur Heart J* 2013;34:432–442.
627. Luttik MLA, Jaarsma T, van Geel PP, Brons M, Hillege HL, Hoes AW, de Jong R, Linssen G, Lok DJA, Berge M, van Veldhuisen DJ. Long-term follow-up in optimally treated and stable heart failure patients: primary care vs. heart failure clinic. Results of the COACH-2 study. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1241–1248.
628. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, Strickland WW, Neelaguru S, Raval N, Krueger S, Weiner S, Shavelle D, Jeffries B, Yadav JS. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:658–666.
629. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet* 2016;387:453–461.
630. Hindricks G, Taborisky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A, Brachmann J, Lewalter T, Goette A, Block M, Kautzner J, Sack S, Husser D, Piorowski C, Søgaard P. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 384:583–590.
631. Mueller C, Christ M, Cowie M, Cullen L, Maisel AS, Masip J, Miro O, McMurray J, Peacock FW, Price S, DiSomma S, Bueno H, Zeymer U, Mebazaa A. European Society of Cardiology-Acute Cardiovascular Care Association position paper on acute heart failure: a call for interdisciplinary care. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015 Jun 29. pii: 2048872615593279 [Epub ahead of print].
632. Bradley EH, Sipsma H, Horwitz LI, Ndumele CD, Brewster AL, Curry LA, Krumholz HM. Hospital strategy uptake and reductions in unplanned readmission rates for patients with heart failure: a prospective study. *J Gen Intern Med* 2015;30: 605–611.
633. Conraads VM, Deaton C, Piotrowicz E, Santaularia N, Tierney S, Piepoli MF, Pieske B, Schmid J-P, Dickstein K, Ponikowski PP, Jaarsma T. Adherence of heart failure patients to exercise: barriers and possible solutions: a position statement of the Study Group on Exercise Training in Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2012;14:451–458.
634. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, Morgan TM, Stewart KP, Hundley WG, Abdelhamed A, Haykowsky MJ. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:584–592.
635. Balion C, McKelvie R, Don-Wauchope AC, Santaguida PL, Oremus M, Keshavarz H, Hill SA, Booth RA, Ali U, Brown JA, Bustamam A, Sohail N, Raina P. B-type natriuretic peptide-guided therapy: a systematic review. *Heart Fail Rev* 2014;19:553–564.
636. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca H-P, Pfisterer M, Eurlings LWM, Erntell H, Persson H, O'Connor CM, Moertl D, Karlstrom P, Dahlstrom U, Gaggin HK, Januzzi JL, Berger R, Richards AM, Pinto YM, Nicholls MG. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:1559–1567.
637. De Vecchis R, Esposito C, Di Biase G, Ariano C, Giasi A, Cioppa C. B-type natriuretic peptide-guided versus symptom-guided therapy in outpatients with chronic heart failure: a systematic review with meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014;15:122–134.
638. Troughton R, Michael Felker G, Januzzi JL. Natriuretic peptide-guided heart failure management. *Eur Heart J* 2014;35:16–24.
639. Anker SD, Koehler F, Abraham WT. Telemedicine and remote management of patients with heart failure. *Lancet* 2011;378:731–739.
640. Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, Spertus JA, Herrin J, Lin Z, Phillips CO, Hodshon B V, Cooper LS, Krumholz HM. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2301–2309.
641. Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtm A, Stangl K, Böhm M, Boll H, Kim SS, Koehler K, Lücke S, Honold M, Heinze P, Schweizer T, Braecklein M, Kirwan B-A, Gelbrich G, Anker SD. Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure (TIM-HF), a randomized, controlled intervention trial investigating the impact of telemedicine on mortality in ambulatory patients with heart failure: study design. *Eur J Heart Fail* 2010;12:1354–1362.
642. Angermann CE, Störk S, Gelbrich G, Faller H, Jahns R, Frantz S, Loeffler M, Ertl G. Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patient with systolic heart failure. *Circ Heart Fail* 2012;5:25–35.
643. Lyng P, Persson H, Hagg-Martinell A, Hgglund E, Hagerman I, Langius-Eklf A, Rosenqvist M, Lynga P, Persson H, Hagg-Martinell A, Hagglund E, Hagerman I, Langius-Eklf A, Rosenqvist M. Weight monitoring in patients with severe heart failure (WISH). A randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2012;14: 438–444.
644. Boyne JJJ, Vrijhoef HJM, Crijns HJGM, DeWeerd G, Kragten J, Gorgels APM. Tailored telemonitoring in patients with heart failure: results of a multicentre randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2012;14:791–801.
645. Vidán MT, Sánchez E, Fernández-Avilés F, Serra-Rexach JA, Ortiz J, Bueno H. FRAIL-HF, a study to evaluate the clinical complexity of heart failure in nondependent older patients: rationale, methods and baseline characteristics. *Clin Cardiol* 2014;37:725–732.

646. Turner G, Clegg A. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing* 2014;43:744–748.
647. Woo J, Leung J, Morley JE. Comparison of frailty indicators based on clinical phenotype and the multiple deficit approach in predicting mortality and physical limitation. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1478–1486.
648. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146–M156.
649. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12: 189–198.
650. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53: 695–699.
651. Cannon JA, McMurray JJ, Quinn TJ. ‘Hearts and minds’: association, causation and implication of cognitive impairment in heart failure. *Alzheimers Res Ther* 2015;7:22.
652. Denvir MA, Murray SA, Boyd KJ. Future care planning: a first step to palliative care for all patients with advanced heart disease. *Heart* 2015;101:1002–1007.
653. Evangelista LS, Lombardo D, Malik S, Ballard-Hernandez J, Motie M, Liao S. Examining the effects of an outpatient palliative care consultation on symptom burden, depression, and quality of life in patients with symptomatic heart failure. *J Card Fail* 2012;18:894–899.
654. Jaarsma T, Beattie JM, Ryder M, Rutten FH, McDonagh T, Mohacsi P, Murray SA, Grodzicki T, Bergh I, Metra M, Ekman I, Angermann C, Leventhal M, Pitsis A, Anker SD, Gavazzi A, Ponikowski P, Dickstein K, Delacretaz E, Blue L, Strasser F, McMurray J. Palliative care in heart failure: a position statement from the palliative care workshop of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:433–443.
655. Brännström M, Boman K. Effects of person-centred and integrated chronic heart failure and palliative home care. PREFER: a randomized controlled study. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1142–1151.
656. Johnson MJ, McDonagh TA, Harkness A, McKay SE, Dargie HJ. Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure—a pilot study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:753–756.
657. Palliative Care Outcome Scale (POS). Available at <http://pos-pal.org> (last accessed 2 December 2015).
658. Johnson MJ, Bland JM, Davidson PM, Newton PJ, Oxberry SG, Abernethy AP, Currow DC. The relationship between two performance scales: New York Heart Association Classification and Karnofsky Performance Status Scale. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:652–658.
659. Lyons KD, Bakitas M, Hegel MT, Hanscom B, Hull J, Ahles TA. Reliability and validity of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy- Palliative care (FACIT-Pal) scale. *J Pain Symptom Manage* 2009;37: 23–32.