

2021 ESC Насоки за диагностика и лечение на остра и хронична сърдечна недостатъчност

Разработено от Работната група за диагностика и лечение на остра и хронична сърдечна недостатъчност на Европейското кардиологично дружество (ESC)

Със специалния принос на Асоциацията за сърдечна недостатъчност (Heart Failure Association, HFA) на ESC

Автори/Членове на работната група: Theresa A. McDonagh* (Председател) (Обединено кралство), Marco Metra * (Председател) (Италия), Marianna Adamo (Координатор на работна група) (Италия), Roy S. Gardner (Координатор на работна група) (Обединено кралство), Andreas Baumbach (Обединено кралство), Michael Böhm (Германия), Haran Burri (Швейцария), Javed Butler (САЩ), Jelena Čelutkienė (Литва), Ovidiu Chioncel (Румъния), John G.F. Cleland (Обединено кралство), Andrew J.S. Coats (Обединено кралство), Maria G. Crespo-Leiro (Испания), Dimitrios Farmakis (Гърция), Martine Gilard (Франция), Stephane Heymans (Нидерландия), Arno W. Hoes (Нидерландия), Tiny Jaarsma (Швеция), Ewa A. Jankowska (Полша), Mitja Lainscak (Словения), Carolyn S.P. Lam (Сингапур), Alexander R. Lyon (Обединено кралство), John J.V. McMurray (Обединено кралство), Alexandre Mebazaa (Франция), Richard Mindham (Обединено кралство), Claudio Muneretto (Италия), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Susanna Price (Обединено кралство), Giuseppe M.C. Rosano (Обединено кралство), Frank Ruschitzka (Швейцария), Anne Kathrine Skibelund (Дания), ESC Scientific Document Group

* Авторы-кореспонденти: Двамата председатели допринесоха еднакво за документа.

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

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

Принадлежност на авторите/членовете на работната група: изброени в Информация за авторите.

Комитет по препоръки за клиничната практика на ESC (CPG): изброени в Приложението.

Субспециални общности на ESC, участвали в разработването на този документ:

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

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

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

Пациентски форум

Съдържанието на тези Препоръки на Европейското кардиологично дружество (ESC) се публикува само за лична и образователна употреба. Не е разрешена търговска употреба. Никоя част от Препоръките на ESC не може да бъде превеждана или възпроизвеждана под каквато и да е форма без писмено разрешение от ESC. Разрешение може да бъде получено след подаване на писмено искане до Oxford University Press, издателя на *European Heart Journal* и страната, упълномощена да обработва такива разрешения от името на ESC (journals.permissions@oup.com).

Отказ от отговорност: Препоръките на ESC представят становищата на ESC и са създадени след внимателно съобразяване с научните и медицински познания и наличните доказателства към момента на публикуването им. ESC не носи отговорност в случай на противоречие, несъответствие и/или двусмислие между Препоръките на ESC и всякакви други официални насоки или препоръки, издадени от съответните органи за обществено здравеопазване, по-специално във връзка с доброто използване на здравни грижи или терапевтични стратегии. Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид препоръките на ESC при упражняване на своята клинична преценка, както и при определяне и прилагане на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии; въпреки това, препоръките на ESC не отменят по никакъв начин индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат правилни и точни решения с оглед на здравословното състояние на всеки пациент и след консултация с този пациент и, когато е уместно и/или необходимо, с болногледача на пациента. Също така, препоръките на ESC не освобождават здравните специалисти от пълно и внимателно разглеждане на съответните официални актуализирани насоки или препоръки, публикувани от компетентните органи за обществено здравеопазване, за да овладяват случая на всеки пациент в светлината на научно приетите данни в съответствие с техните съответни етични и професионални задължения. Също така, отговорност на здравния специалист е да провери приложимите правила и разпоредби, свързани с лекарствата и медицинските изделия към момента на предписване.

Тази статия е публикувана съвместно с разрешение в *European Heart Journal* и *EP Europace*. © Европейско дружество по кардиология 2021. Всички права запазени.

Тази статия е съвместно публикувана с разрешение в *European Heart Journal* и *European Journal of Heart Failure*. © Европейското кардиологично дружество 2021. Всички права запазени. Статиите са идентични, с изключение на незначителни стилистични и правописни разлики в съответствие със стила на всяко списание. При цитиране на тази статия може да се използва всяко едно от списанията. За разрешения, моля, изпратете имейл на journals.permissions@oup.com.

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

Изданието е отпечатано с подкрепата на:

• **BAYER** • **Pfizer** • **NOVARTIS** • **teva** • **Boehringer Ingelheim** • **AstraZeneca** • **sopharma** •

Рецензенти на документите: Rudolf A. de Boer (координатор на CPG рецензията) (Нидерландия), P. Christian Schulze (координатор на CPG рецензията) (Германия), Magdy Abdelhamid (Египет), Victor Aboyans (Франция), Stamatis Adamopoulos (Гърция), Stefan D. Anker (Германия), Elena Arbelo (Испания), Riccardo Asteggiano (Италия), Johann Bauersachs (Германия), Antoni Bayes-Genis (Испания), Michael A. Borger (Германия), Werner Budts (Белгия), Maja Cikes (Хърватия), Kevin Damman (Нидерландия), Victoria Delgado (Нидерландия), Paul Dendale (Белгия), Polychronis Dilaveris (Гърция), Heinz Drexel (Австрия), Justin Ezekowitz (Канада), Volkmar Falk (Германия), Laurent Fauchier (Франция), Gerasimos Filippatos (Гърция), Alan Fraser (Обединено кралство), Norbert Frey (Германия), Chris P. Gale (Обединено кралство), Finn Gustafsson (Дания), Julie Harris (Обединено кралство), Bernard Jung (Франция), Stefan Janssens (Белгия), Mariell Jessup (САЩ), Aleksandra Konradi (Русия), Dipak Kotecha (Обединено кралство), Ekaterini Lambrinou (Кипър), Patrizio Lancellotti (Белгия), Ulf Landmesser (Германия), Christophe Leclercq (Франция), Basil S. Lewis (Израел), Francisco Leyva (Обединено кралство), Ales Linhart (Чешка република), Maja-Lisa Løchen (Норвегия), Lars H. Lund (Швеция), Donna Mancini (САЩ), Josep Masip (Испания), Davor Milicic (Хърватия), Christian Mueller (Швейцария), Holger Nef (Германия), Jens Cosedis Nielsen (Дания), Lis Neubeck (Обединено кралство), Michel Noutsias (Германия), Steffen E. Petersen (Обединено кралство), Anna Sonia Petronio (Италия), Piotr Ponikowski (Полша), Eva Prescott (Дания), Amina Rakisheva (Казахстан), Dimitrios J. Richter (Гърция), Evgeny Schlyakhto (Русия), Petar Seferovic (Сърбия), Michele Senni (Италия), Marta Sitges (Испания), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Carlo G. Tocchetti (Италия), Rhian M. Touyz (Обединено кралство), Carsten Tschöepe (Германия), Johannes Waltenberger (Германия/Швейцария).

Всички експерти, участващи в разработването на тези насоки, са подали декларации за интерес. Те са събрани в доклад и публикувани в допълнителен документ едновременно с препоръките. Докладът е достъпен и на уебсайта на ESC www.escardio.org/guidelines

SD За допълнителните данни (Supplementary Data), които включват основна информация и подробно обсъждане на данните, които са предоставили основата за препоръките, вижте *European Heart Journal* онлайн.

Редактор: проф. д-р Пламен Гацов, д.м.н. – Председател на работната група по сърдечна недостатъчност към Дружество на кардиолозите в България.

Публикувано онлайн преди отпечатването на 27 август 2021 г.

Ключови думи Препоръки • сърдечна недостатъчност • натриуретични пептиди • изтласкваща фракция • диагноза • фармакотерапия • невро-хормонални антагонисти • сърдечна ресинхронизираща терапия • механична циркулаторна подкрепа • трансплантация • аритмии • коморбидности • хоспитализация • мултидисциплинарен подход • напреднала сърдечна недостатъчност • остра сърдечна недостатъчност

Съдържание

Съкращения и акроними	6
1. Увод	12
2. Въведение	14
2.1. Какво е новото	14
3. Дефиниция, епидемиология и прогноза	18
3.1. Дефиниция на сърдечна недостатъчност	18
3.2. Терминология	18
3.2.1. Сърдечна недостатъчност със запазена, леко намалена и намалена фракция на изтласкване	18
3.2.2. Деснокамерна дисфункция	18
3.2.3. Друга честа терминология използвана при сърдечна недостатъчност	19
3.2.4. Терминология свързана със симптомната тежест на сърдечната недостатъчност	19

3.3. Епидемиология и естествена еволюция на сърдечната недостатъчност	19
3.3.1. Честота и преобладаване	19
3.3.2. Етиология на сърдечната недостатъчност	19
3.3.3. Естествена еволюция и прогноза	19
4. Хронична сърдечна недостатъчност	20
4.1. Ключови стъпки в диагностиката на сърдечната недостатъчност	20
4.2. Натриуретични пептиди	20
4.2.1. Употреба при неостри условия	20
4.3. Изследвания за определяне на подлежащата етиология на хроничната сърдечна недостатъчност	23
5. Сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция	24
5.1. Диагнозата на сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция	24

5.2. Фармакологично лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване.....	24
5.2.1. Цели на фармакотерапията при пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване.....	24
5.2.2. Общи принципи на фармакотерапията при сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване.....	25
5.3. Лекарства, препоръчвани при всички пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване.....	26
5.3.1. Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим.....	26
5.3.2. Бета-блокери.....	26
5.3.3. Минералокортикоид-рецепторни антагонисти.....	27
5.3.4. Инхибитор на ангиотензиновия рецептор–неприлизин.....	27
5.3.5. Инхибитори на натрий–глюкоза ко-транспортър 2.....	27
5.4. Други лекарства, които се препоръчват или трябва да се вземат предвид при избрани пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция.....	28
5.4.1. Диуретици.....	28
5.4.2. Ангиотензин II тип 1 рецепторни блокери.....	28
5.4.3. Инхибиторът на If-канал.....	30
5.4.4. Комбинация от хидралазин и изосорбид динитрат.....	30
5.4.5. Дигоксин.....	30
5.4.6. Наскоро докладван напредък от проучвания при сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване.....	30
5.5. Стратегически фенотипен преглед на поведението при сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване.....	30
6. Овластяване на сърдечния ритъм при сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване.....	30
6.1. Имплантируем кардиовертер–дефибрилатор.....	31
6.1.1. Вторична превенция на внезапна сърдечна смърт.....	31
6.1.2. Първична превенция на внезапна сърдечна смърт.....	31
6.1.3. Избор на пациент за терапия с имплантируем кардиовертер дефибрилатор.....	32
6.1.4. Програмиране на имплантируемия кардиовертер-дефибрилатор.....	32
6.1.5. Подкожни и преносими имплантируеми кардиовертер-дефибрилатори.....	32
6.2. Сърдечна ресинхронизираща терапия.....	32
6.3. Устройства в процес на оценка.....	34
7. Сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване.....	34
7.1. Диагностициране на сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване.....	34
7.2. Клинични характеристики на пациенти със сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване.....	34
7.3. Лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване.....	34
7.3.1. Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим.....	35
7.3.2. Блокери на ангиотензинов рецептор II тип 1.....	35
7.3.3. Бета-блокери.....	35
7.3.4. Минералокортикоид-рецепторни антагонисти.....	35
7.3.5. Инхибитор на ангиотензиновия рецептор–неприлизин.....	35
7.3.6. Други лекарства.....	35
7.3.7. Устройства.....	35
8. Сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция.....	36
8.1. Причини за сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване.....	36
8.2. Клинична характеристика на пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване.....	36
8.3. Диагностика на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване.....	36
8.4. Лечение на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване.....	37
9. Мултидисциплинарен тим за осъществяване на превенция и лечение на хронична сърдечна недостатъчност.....	39
9.1. Превенция на сърдечна недостатъчност.....	39
9.2. Мултидисциплинарно лечение на хронична сърдечна недостатъчност.....	39
9.2.1. Модели на грижи.....	39
9.2.2. Характеристики и компоненти на програмата за лечение на сърдечна недостатъчност.....	40
9.3. Обучение на пациентите, самообслужване и съвети за начина на живот.....	40
9.4. Рехабилитация с упражнения.....	42
9.5. Проследяване на хронична сърдечна недостатъчност.....	42
9.5.1. Общо проследяване.....	42
9.5.2. Мониториране с биомаркери.....	42
9.6. Телемониториране.....	43
10. Напреднала сърдечна недостатъчност.....	43
10.1. Епидемиология, диагноза и прогноза.....	43
10.2. Управление.....	45
10.2.1. Фармакологична терапия и бъбречно заместване.....	45
10.2.2. Механична циркулаторна подкрепа.....	45
10.2.3. Сърдечна трансплантация.....	49
10.2.4. Контрол на симптомите и грижи в края на живота.....	50
11. Остра сърдечна недостатъчност.....	51
11.1. Епидемиология, диагноза и прогноза.....	51
11.2. Клинични изяви.....	53
11.2.1. Остра декомпенсирана сърдечна недостатъчност.....	53
11.2.2. Остър белодробен оток.....	53
11.2.3. Изолирана деснокамерна недостатъчност.....	54
11.2.4. Кардиогенен шок.....	55
11.3. Лечение.....	57
11.3.1. Общи аспекти.....	57
11.3.2. Кислородна терапия и/или вентилационна подкрепа.....	58
11.3.3. Диуретици.....	59
11.3.4. Вазодилатори.....	61
11.3.5. Инотропни.....	61
11.3.6. Вазопресори.....	61
11.3.7. Опиати.....	62
11.3.8. Дигоксин.....	62
11.3.9. Профилактика на тромбоемболизма.....	62
11.3.10. Краткосрочна механична циркулаторна подкрепа.....	62
11.3.11. Оценка преди изписване и планиране на лечението след изписване.....	63

12. Сърдечно-съдови коморбидности.....	63
12.1. Аритмии и проводни нарушения.....	63
12.1.1. Предсърдно мъждене.....	63
12.1.2. Камерни аритмии.....	67
12.1.3. Симптомна брадикардия, паузи и атрио- вентрикуларен блок.....	67
12.2. Хронични коронарни синдроми.....	67
12.2.1. Медицинска терапия.....	67
12.2.2. Миокардна реваскуларизация.....	68
12.3. Клапна сърдечна болест.....	69
12.3.1. Аортна стеноза.....	69
12.3.2. Аортна регургитация.....	69
12.3.3. Митрална регургитация.....	69
12.3.4. Трикуспидална регургитация.....	72
12.4. Хипертония.....	73
12.5. Инсулт.....	73
13. Несърдечно-съдови коморбидности.....	73
13.1. Диабет.....	73
13.2. Нарушения на щитовидната жлеза.....	75
13.3. Затлъстяване.....	75
13.4. Уязвимост, кахексия, саркопения.....	75
13.5. Дефицит на желязо и анемия.....	75
13.6. Бъбречна дисфункция.....	76
13.7. Електролитни нарушения: хипокалиемия, хиперкалиемия, хипонатриемия, хипохлоремия.....	77
13.8. Белодробно заболяване, сънно-нарушено дишане.....	78
13.9. Хиперлипидемия и липидо-модифицираща терапия.....	79
13.10. Подагра и артрит.....	79
13.11. Ерекtilна дисфункция.....	79
13.12. Депресия.....	79
13.13. Карцином.....	80
13.14. Инфекция.....	82
14. Специфични състояния.....	82
14.1. Бременност.....	82
14.1.1. Бременност при предшестваща сърдечна недостатъчност.....	82
14.1.2. Нова сърдечна недостатъчност представяща се по време на бременност.....	84
14.2. Кардиомиопатии.....	84
14.2.1. Епидемиология и диагностика.....	84
14.2.2. Лечение.....	86
14.3. Левокамерна некомпактност.....	88
14.4. Предсърдна болест.....	89
14.4.1. Дефиниция.....	89
14.4.2. Диагноза.....	89
14.4.3. Поведение.....	89
14.5. Миокардит.....	89
14.5.1. Епидемиология и диагностика.....	89
14.5.2. Лечение.....	89
14.6. Амилоидоза.....	89
14.6.1. Епидемиология и диагностика.....	89
14.6.2. Лечение на амилоидоза и сърдечна недостатъчност.....	90
14.7. Кардиомиопатия при претоварване с желязо.....	93
14.8. Вродени сърдечни заболявания при възрастни.....	94
15. Ключови послания.....	94
16. Пропуски в доказателствата.....	95
17. Послания „Какво да правим“ и „какво да не правим“ от препоръките.....	96
18. Показатели за качество.....	99
19. Допълнителни данни.....	100
20. Информация за авторите.....	100
21. Приложение.....	101
22. Източници.....	102

Таблицы на препоръките

Препоръчителни диагностични тестове при всички пациенти със съмнение за хронична сърдечна недостатъчност.....20

Препоръки за специализирани диагностични тестове при избрани пациенти с хронична сърдечна недостатъчност за откриване на обратими/лечими причини за сърдечна недостатъчност.....23

Фармакологични лечения, показани при пациенти със сърдечна недостатъчност (клас II–IV по NYHA) с намалена фракция на изтласкване (LVEF $\leq 40\%$).....26

Други фармакологични лечения, показани при избрани пациенти със сърдечна недостатъчност клас II–IV по NYHA с намалена фракция на изтласкване (LVEF $\leq 40\%$).....28

Препоръки за имплантация на кардиовертер-дефибрилатор при пациенти със сърдечна недостатъчност.....31

Препоръки за имплантиране на сърдечна ресинхронизираща терапия при пациенти със сърдечна недостатъчност.....33

Фармакологични лечения, които да се имат предвид при пациенти със сърдечна недостатъчност (клас II–IV по NYHA) с леко намалена фракция на изтласкване.....35

Препоръки за лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване.....38

Препоръки за първична профилактика на сърдечна недостатъчност при пациенти с рискови фактори за нейното развитие.....38

Мултидисциплинарни интервенции препоръчвани за лечение на хронична сърдечна недостатъчност.....39

Препоръки за рехабилитация с упражнения при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност.....42

Препоръки за дистанционно мониториране.....43

Препоръки за лечение на пациенти с напреднала сърдечна недостатъчност.....49

Препоръки за началното лечение при остра сърдечна недостатъчност.....62

Препоръки за използване на краткотрайна механична циркулаторна подкрепа при пациенти с кардиогенен шок.....63

Препоръки за проследяване преди изписване и рано след изписване на пациенти, хоспитализирани за остра сърдечна недостатъчност.....64

Препоръки за лечение на предсърдно мъждене при пациенти със сърдечна недостатъчност.....66

Препоръки за миокардна реваскуларизация при пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване.....69

Препоръки за лечение на клапна сърдечно заболяване при пациенти със сърдечна недостатъчност.....72

Препоръки за лечение на диабета при сърдечна недостатъчност.....74

Препоръки за лечение на анемия и дефицит на желязо при пациенти със сърдечна недостатъчност.....76

Препоръки за лечение на пациенти с карцином и сърдечна недостатъчност.....82

Препоръки за лечение на транстиретинова амилоидоза – сърдечна амилоидоза.....94

Списък на таблиците

Таблица 1. Класове препоръки.....	13
Таблица 2. Нива на доказателства.....	13
Таблица 3. Дефиниция на сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване, леко намалена фракция на изтласкване и запазена фракция на изтласкване.....	18
Таблица 4. Функционална класификация на Нюйоркската сърдечна асоциация (NYHA) въз основа на тежестта на симптомите и физическата активност.....	19
Таблица 5. Причини за сърдечна недостатъчност, общи начини на представяне и специфични изследвания.....	22
Таблица 6. Симптоми и признаци, типични за сърдечна недостатъчност.....	23
Таблица 7. Причини за повишени концентрации на натриуретични пептиди.....	23
Таблица 8. Основани на доказателства дози от лекарства, модифициращи заболяването в ключови рандомизирани проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване.....	26
Таблица 9. Обективни доказателства за сърдечни структурни, функционални и серологични аномалии, съответстващи на наличието на левокамерна диастолна дисфункция/повишено налягане на пълнене на лявата камера.....	37
Таблица 10. Рискови фактори за развитието на сърдечна недостатъчност и потенциално коригиращи действия.....	38
Таблица 11. Важни характеристики и компоненти в програмата за управление на сърдечната недостатъчност.....	40
Таблица 12. Обучение на пациентите и самообслужване.....	40
Таблица 13. Критерии за дефиниране на напреднала сърдечна недостатъчност.....	44
Таблица 14. Профилни описания на пациенти с напреднала сърдечна недостатъчност в различни регистри на механично подпомагана циркулаторна подкрепа.....	44
Таблица 15. Термини, описващи различни индикации за механична циркулаторна подкрепа.....	48
Таблица 16. Пациенти, потенциално избираеми за имплантиране на левокамерно помощно устройство.....	48
Таблица 17. Сърдечна трансплантация: показания и противопоказания.....	49
Таблица 18. Пациенти със сърдечна недостатъчност, при които трябва да се вземат предвид грижи за възстановяване на живота.....	50
Таблица 19. Ключови компоненти на услугата палиативни грижи при пациенти с напреднала сърдечна недостатъчност.....	50
Таблица 20. Диагностични тестове при пациенти с остра сърдечна недостатъчност.....	52
Таблица 21. Клинични прояви на остра сърдечна недостатъчност.....	53
Таблица 22. Инотропи и/или вазопресори, използвани за лечение на остра сърдечна недостатъчност.....	61
Таблица 23. Лекарства за рак, причиняващи сърдечна недостатъчност.....	80
Таблица 24. Инфекции при пациенти със сърдечна недостатъчност.....	82
Таблица 25. Възможни причини и модификатори на заболяването при най-чести кардиомиопатии.....	85
Таблица 26. Начална диагностична оценка при пациенти със съмнение за кардиомиопатия.....	85

Таблица 27. Дилатативна кардиомиопатия или хипокинетична недилатативна кардиомиопатия: специфични аспекти на диагностиката и лечението.....	86
Таблица 28. Хипертрофична кардиомиопатия: специфични аспекти на диагностиката и лечението.....	87
Таблица 29. Аритмогенна кардиомиопатия: специфични аспекти на диагнозата и лечението.....	88
Таблица 30. Етиологии, които трябва да се считат за предизвикващи остър миокардит.....	89
Таблица 31. Диагностична обработка при съмнение за остър миокардит.....	90
Таблица 32. Ендомиокардна биопсия при пациенти със съмнение за миокардит.....	91
Таблица 33. Сърдечен магнитен резонанс при пациенти със съмнение за миокардит.....	92
Таблица 34. Лечение и проследяване на остър миокардит.....	92
Таблица 35. „Червени флагове“ за най-честите форми на сърдечна амилоидоза.....	92
Таблица 36. Лечение на вродени сърдечни заболявания и сърдечна недостатъчност при възрастни в специализирани центрове.....	94
Таблица 37. Основни показатели за качество на Европейското кардиологично дружество за оценка на грижите и резултатите при пациенти със сърдечна недостатъчност.....	99

Списък на фигурите

Фигура 1. Алгоритъм за диагностика на сърдечна недостатъчност.....	21
Фигура 2. Терапевтичен алгоритъм на Клас I терапевтични показания за пациент със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване.....	25
Фигура 3. Централна илюстрация. Стратегически фенотипен преглед на подхода към сърдечната недостатъчност с намалена фракция на изтласкване.....	29
Фигура 4. Алгоритъм за лечение на пациенти с напреднала сърдечна недостатъчност.....	46
Фигура 5. Триаж на пациенти с напреднала сърдечна недостатъчност и подходящо време за насочването им.....	47
Фигура 6. Диагностична обработка на нововъзникнала остра сърдечна недостатъчност.....	51
Фигура 7. Управление на острата декомпенсирана сърдечна недостатъчност.....	54
Фигура 8. Лечение на белодробен оток.....	55
Фигура 9. Лечение на деснокамерна недостатъчност.....	56
Фигура 10. Управление на кардиогенен шок.....	57
Фигура 11. Етапи на лечение на пациенти с остра сърдечна недостатъчност.....	58
Фигура 12. Начално лечение при остра сърдечна недостатъчност.....	59
Фигура 13. Диуретична терапия (фуросемид) при остра сърдечна недостатъчност.....	60
Фигура 14. Управление на предсърдното мъждене при пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване.....	65
Фигура 15. Алгоритъм за лекарствено лечение на хроничен коронарен синдром при пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване.....	68

Фигура 16. Лечение на пациенти с тежка ниско-поточна ниско-градиентна аортна стеноза и сърдечна недостатъчност.....	70
Фигура 17. Лечение на вторичната митрална регургитация при пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване.....	71
Фигура 18. Поведение при пациенти с карцином и сърдечна недостатъчност.....	81
Фигура 19. Поведение при пациенти със сърдечна недостатъчност преди и по време на бременност.....	83
Фигура 20. Управление на пациенти със сърдечна недостатъчност и остър миокардит.....	91
Фигура 21. Диагностика и лечение на сърдечна амилоидоза при пациенти със сърдечна недостатъчност.....	93

Съкращения и акроними

6MWT	6-minute walk test 6-минутен тест за ходене
^{99m} Tc-PYP	Technetium-labelled pyrophosphate Белязан с технеций пирофосфат
AATAC	Ablation vs. Amiodarone for Treatment of Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted ICD/CRTD (trial) Аблация срещу амиодарон за лечение на предсърдно мъждене при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност и имплантиран ICD/CRTD (изпитване)
AC	Arrhythmogenic cardiomyopathy
АКМП	Аритмогенна кардиомиопатия
ACE	Angiotensin-converting enzyme Ангиотензин-конвертиращ ензим
ACE-I	Angiotensin-converting enzyme inhibitor Инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим
ACHD	Adult congenital heart disease
BC3B	Вродено сърдечно заболяване при възрастни
ACS	Acute coronary syndrome
ОКС	Остър коронарен синдром
ADHF	Acutely decompensated heart failure
ОДЧН	Остро декомпенсирана сърдечна недостатъчност
AF	Atrial fibrillation
ПМ	Предсърдно мъждене
AF-CHF	Atrial fibrillation Congestive Heart Failure (trial) Предсърдно мъждене – Застойна сърдечна недостатъчност (изпитване)
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (trial) Проследяващо изследване на предсърдното мъждене с управление на ритъма (изпитване)

AFFIRM-AHF	A Randomized, Double-blind Placebo-controlled Trial Comparing the Effect of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Hospitalizations and Mortality in Iron-deficient Subjects Admitted for Acute Heart Failure (trial) Рандомизирано, двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване, сравняващо ефекта на интравенозната желязна карбоксималтоза върху хоспитализацията и смъртността при пациенти с дефицит на желязо, приети за остра сърдечна недостатъчност (изпитване)
AHF	Acute heart failure
OCH	Остра сърдечна недостатъчност
AL	Light chain immunoglobulin Лековерижен имуноглобулин
AL-CA	Light chain immunoglobulin cardiac amyloidosis Сърдечна амилоидоза с лековерижен имуноглобулин
AMICA	Atrial Fibrillation Management in Congestive Heart Failure With Ablation (trial) Управление на предсърдно мъждене при застойна сърдечна недостатъчност с аблация (изпитване)
ANCA	Antineutrophil cytoplasmic antibody Антинеутрофилно цитоплазмено антитяло
ARB	Angiotensin-receptor blocker Ангиотензин-рецепторен блокер
ARNI	Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor Ангиотензин рецепторен – неприлизинов инхибитор
ARVC	Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy Аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия
ATTR	Transthyretin amyloidosis Транстиретинова амилоидоза
AV	Atrio-ventricular Атрио-вентрикуларен/а/о/и
b.i.d.	Bis in die (twice daily) Bis in die (два пъти дневно)
BAG3	Bcl2-associated athanogene 3 Bcl2-свързан атаноген 3
BiVAD	Biventricular assist device Бивентрикуларно подпомагащо устройство
BMI	Body mass index Индекс на телесна маса
BNP	B-type natriuretic peptide Натриуретичен пептид В-тип
BP	Blood pressure
АН	Артериално налягане
b.p.m.	Beats per minute Удари в минута
BTB	Bridge to bridge Мост до мост
BTC	Bridge to candidacy Мост към кандидатурата
BTD	Bridge to decision Мост към решение
BTR	Bridge to recovery Мост към възстановяване

BTT	Bridge to transplantation Мост към трансплантацията	CMP	Cardiomyopathy
CA	Cardiac amyloidosis (or amyloid cardiomyopathy) Сърдечна амилоидоза (или амилоидна кардиомиопатия)	КМП	Кардиомиопатия
CABANA	Catheter Ablation vs. ANti-arrhythmic drug therapy for Atrial fibrillation (trial) Катетърна аблация срещу антиаритмична лекарствена терапия за предсърдно мъждене (изпитване)	CMR	Cardiac magnetic resonance
CABG	Coronary artery bypass graft Коронарен артериален байпас графт	CMP	Сърдечен магнитен резонанс
CAD	Coronary artery disease	CMV	Cytomegalovirus Цитомегаловирус
КАБ	Коронарната артериална болест	COAPT	Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for HF patients with functional mitral regurgitation (trial) Оценка на сърдечно-съдови резултати от перкутанната терапия MitraClip за пациенти със сърдечна недостатъчност с функционална митрална регургитация (изпитване)
CANVAS-R	CANagliflozin cardioVascular Assessment Study – Renal Проучване за оценка на сърдечно-съдовата система с канаглифлозин – ренален	COC	Cardio-Oncology Council (part of the European Society of Cardiology) Кардио-онкологичен съвет (част от Европейското кардиологично дружество)
CARE-HF	CARDiac RESynchronization in Heart Failure Сърдечна ресинхронизация при сърдечна недостатъчност	COMMANDER-HF	A Study to Assess the Effectiveness and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Death, Myocardial Infarction or Stroke in Participants With Heart Failure and Coronary Artery Disease Following an Episode of Decompensated Heart Failure (trial) Проучване за оценка на ефективността и безопасността на ривароксабан за намаляване на риска от смърт, инфаркт на миокарда или инсулт при участници със сърдечна недостатъчност и коронарна артериална болест след епизод на декомпенсирана сърдечна недостатъчност (изпитване)
CASTLE-AF	Catheter Ablation versus Standard conventional Treatment in patients with Left ventricular and Atrial Fibrillation (trial) Катетърна аблация срещу стандартно конвенционално лечение при пациенти с левокамерно и предсърдно мъждене (изпитване)	COMPASS	Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease (trial) Ривароксабан за превенция на големи сърдечно-съдови събития при коронарна или периферна артериална болест (изпитание)
CCB	Calcium channel blocker	COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
КА	Калциеви антагонисти	ХОББ	Хронична обструктивна белодробна болест
CCS	Chronic coronary syndrome	CORONA	CONtrolled ROSuvastatin multiNAtional (trial) Контролиран ROSuvastatin multiNAtional (изпитване)
ХКС	Хроничен коронарен синдром	COVID-19	Coronavirus disease 2019 Коронавирусна болест 2019
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Congestive heart failure or left ventricular dysfunction, Hypertension, Age $\geq$ 75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled)-Vascular disease, Age 65–74, Sex category (female) (score) Застойна сърдечна недостатъчност или левокамерна дисфункция, хипертония, възраст $\geq$ 75 (по две), диабет, инсулт (по две)-съдово заболяване, възраст 65–74 години, полова категория (жени) (скор)	CR	Controlled release Контролирано освобождаване
CHAMPIT	Acute Coronary syndrome/Hypertension emergency/Arrhythmia/acute Mechanical cause/Pulmonary embolism/Infections/Tamponade Остър коронарен синдром/Спешно лечение при хипертония/Аритмия/остра механична причина/Белодробна емболия/Инфекции/Тампонада	CREDENCE	Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (trial) Канаглифлозин и бъбречни крайни точки при диабет с установена клинична оценка на нефропатия (изпитване)
CHARM	Candesartan in Heart Failure – Assessment of moRtality and Morbidity (trial) Кандесартан при сърдечна недостатъчност – Оценка на смъртността и заболяемостта (изпитване)	CRT	Cardiac resynchronization therapy Сърдечна ресинхронизираща терапия
CHF	Chronic heart failure	CRT-D	Cardiac resynchronization therapy with defibrillator Сърдечна ресинхронизираща терапия с дефибрилатор
ХСН	Хронична сърдечна недостатъчност	CRT-P	Cardiac resynchronization therapy pacemaker Пейсмейкър за сърдечна ресинхронизираща терапия
CI	Confidence interval Доверителен интервал		
CKD	Chronic kidney disease		
ХБЗ	Хронично бъбречно заболяване		

CSA	Central sleep apnoea Централна сънна апнея	ECG	Electrocardiogram Електрокардиограма
CT	Computed tomography	EKG	Електрокардиограма
KT	Компютърна томография	EchoCRT	Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy (trial) Ехокардиография, ръководена от сърдечна ресинхронизираща терапия (изпитване)
CTCA	Computed tomography coronary angiography	ECLS	Extracorporeal life support Екстракорпорална жизнена поддръжка
KTKA	Компютър-томографска коронарна ангиография	ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation Екстракорпорална мембранна оксигенация
CV	Cardiovascular	EF	Ejection fraction Фракция на изтласкване
CC	Сърдечно-съдов/а/о/и	ФИ	Фракция на изтласкване
DAPA-HF	Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure (trial) Дапаглифлозин и превенция на неблагоприятни резултати при сърдечна недостатъчност (изпитване)	eGFR	Estimated glomerular filtration rate Изчислена скорост на гломерулна филтрация
DCM	Dilated cardiomyopathy	EHRA	European Heart Rhythm Association Европейска асоциация по сърдечен ритъм
ДКМ	Дилатативна кардиомиопатия	EMA	European Medicines Agency Европейската агенция по лекарствата
DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure (trial) Дапаглифлозин и превенция на неблагоприятни резултати при сърдечна недостатъчност (изпитване)	EMB	Endomyocardial biopsy Ендомиокардна биопсия
DIAMOND	Patiromer for the Management of Hyperkalemia in Subjects Receiving RAASi Medications for the Treatment of Heart Failure (trial) Патиромер за овладяване на хиперкалиемия при пациенти, получаващи RAASi лекарства за лечение на сърдечна недостатъчност (изпитване)	EMB	Ендомиокардна биопсия
DIG	Digitalis Investigation Group (trial) Digitalis Investigation Group (изпитване)	EMPA-REG OUTCOME	Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (trial) Изпитване на крайните сърдечно-съдови събития с емпаглифлозин при пациенти със захарен диабет тип 2 (проба)
DNA	Deoxyribonucleic acid	EMPEROR-Reduced	EMPagliflozin outcome tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction (trial) Изпитване на резултатите от емпаглифлозин при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване (проба)
ДНК	Дезоксирибонуклеинова киселина	EROA	Effective regurgitant orifice area Площ на ефективния регургитационен отвор
DOAC	Direct-acting oral anticoagulant Директен перорален антикоагулант	ESC	European Society of Cardiology Европейско кардиологично дружество
DPD	3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid 3,3-дифосфоно-1,2-пропанодикарбоксилна киселина	EU	European Union Европейски съюз
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4 Дипептидил пептидаза-4	EuroSCORE II	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II (score) Европейска система за оценка на сърдечния оперативен риск II (скор)
DSC2	Desmocollin 2 Десмоколин 2	FDA	Food and Drug Administration Администрация по храните и лекарствата
DSG2	Desmoglein 2 Десмоглеин 2	FDG	Fluorodeoxyglucose Флуороеоксиглюкоза
DSP	Desmoplakin Десмоплакин	FiO ₂	Fraction of inspired oxygen Фракция от вдишвания кислород
DT	Destination therapy Дестинационна терапия	FLN	Filamin Филамин
E/e' (ratio)	E/e' (ratio) = early filling velocity on transmitral Doppler/early relaxation velocity on tissue Doppler E/e' (съотношение) = скорост на ранно пълнене при трансмитрален Доплер/скорост на ранна релаксация при тъканен Доплер	FLNC	Filamin C Филамин C
EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging (part of the European Society of Cardiology) Европейска асоциация по сърдечно-съдови образи (част от Европейското кардиологично дружество)	GGT	Gamma-glutamyl transferase Гама-глутамил трансфераза
EAST-AFNET 4	Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial 4 (trial) Ранно лечение на предсърдно мъждене за превенция на инсулт Опит 4 (изпитване)	GISSI-HF	Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico Heart Failure (trial) Италианска група за изпитване на стрептокиназите при сърдечна недостатъчност свързана с миокарден инфаркт (проба)

GLP-1	Glucagon-like peptide-1 Глюкагоноподобен пептид-1	HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction Сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване
GUIDE-HF	Hemodynamic-GUIDEd Management of Heart Failure (trial) Хемодинамично ръководено управление на сърдечната недостатъчност (изпитване)	HFrrEF	Heart failure with reduced ejection fraction Сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване
h	Hour/hours Час/часове	HHV	Human herpes virus Човешки херпес вирус
H ₂ FPEF	Heavy (BMI >30 kg/m ²), Hypertensive (use of ≥2 antihypertensive medications), atrial Fibrillation (paroxysmal or persistent), Pulmonary hypertension (Doppler Echocardiographic estimated Pulmonary Artery Systolic Pressure >35 mmHg), Elderly (age >60 years), Filling pressure (Doppler Echocardiographic E/e' >9) (score) Затлъстяване (BMI >30 kg/m ²), хипертония (употреба на ≥2 антихипертензивни лекарства), предсърдно мъждене (пароксизмално или персистиращо), белодробна хипертония (доплер ехокардиографски изчислено систолично налягане на белодробната артерия >35 mmHg), възрастни (възраст >60 години), Налягане на пълнене (Доплерова ехокардиографска E/e' >9) (скор)	HIV	Human immunodeficiency virus Вирус на човешкия имунодефицит
HbA1c	Glycated haemoglobin Гликиран хемоглобин	HLA-DR	Human leukocyte antigen-DR isotype Изотип на човешки левкоцитен антиген-DR
HCM	Hypertrophic cardiomyopathy	HMDP	Hydroxyl-methylene-diphosphonate Хидроксил-метилен-дифосфонат
ХКМП	Хипертрофична кардиомиопатия	HR	Hazard ratio Коефициент на опасност
HEART	Heart Failure Revascularisation Trial Реваскуларизация при сърдечна недостатъчност (изпитване)	HT	Heart transplantation Сърдечна трансплантация
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2 Рецептор на човешки епидермален растежен фактор 2	HTM	Home telemonitoring Домашно телемониториране
HF	Heart failure	i.v.	Intravenous Интравенозно
CH	Сърдечна недостатъчност	IABP	Intra-aortic balloon pump Интрааортна балонна помпа
HFA	Heart Failure Association Асоциация за сърдечна недостатъчност	ICCU	Intensive coronary care unit Интензивно отделение за коронарни грижи
HFA-PEFF	Heart Failure Association of ESC diagnostic algorithm, P – Initial Workup (Step 1: Pretest Assessment), E - Diagnostic Workup (Step 2: Echocardiographic and Natriuretic Peptide score), F1 – Advanced Workup (Step 3: Functional testing in Case of Uncertainty), F2 Aetiological Workup (Step 4: Final Aetiology) Диагностичен алгоритъм на асоциацията за сърдечна недостатъчност на ESC, P – Първоначално изследване (Стъпка 1: пред-тестова оценка), E – Диагностична обработка (Стъпка 2: ехокардиографски и натриуретичен пептиден скор), F1 – Разширено изследване (Стъпка 3: Функционално тестване в случай на несигурност), F2 – Етиологично изследване (Стъпка 4: окончателна етиология)	ИОКГ	Intensive coronary care unit Интензивно отделение за коронарни грижи
HF-MP	Heart failure management programme Програма за лечение на сърдечна недостатъчност	ICD	Implantable cardioverter-defibrillator Имплантируем кардиовертер-дефибрилатор
HFmrEF	Heart failure with mildly reduced ejection fraction Сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване	ICU	Intensive care unit Интензивно отделение
		ИКО	Intensive coronary care unit Интензивно отделение
		IHD	Ischaemic heart disease Исхемична болест на сърцето
		ИБС	Ischaemic heart disease Исхемична болест на сърцето
		INR	International normalized ratio Международно нормализирано съотношение
		INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support Междуведомствен регистър за механично подпомагано кръвообращение
		INTRIPID	Investigation of Nontransplant-Eligible Patients Who Are Inotrope Dependent (trial) Изследване на пациенти, неподходящи за трансплантация, които са зависими от инотроп (изпитване)
		IOCM	Iron overload cardiomyopathy Желязо-претоварваща кардиомиопатия
		ЖПКМП	Желязо-претоварваща кардиомиопатия
		IPD	Individual patient data Индивидуални данни на пациента
		I-PRESERVE	Irbesartan in Patients with Heart Failure and PRESERVED Ejection Fraction (trial) Ирбесартан при пациенти със сърдечна недостатъчност и ЗАПАЗЕНА фракция на изтласкване (изпитване)
		KCNH2	Potassium voltage-gated channel subfamily H member 2 Член 2 на подсемейство H на калиево-волтажни канали

KCNQ1	Potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1 Член 1 на подсемейство Q на калиево-волтажни канали	MCS	Mechanical circulatory support Механична циркулаторна подкрепа
LA	Left atrium/atrial	MEK	Mitogen-activated protein kinase Митоген-активирана протеин киназа
ЛП	Ляво предсърдие/предсърден,а,д,и	MI	Myocardial infarction
LAE	Left atrial enlargement Уголемяване на лявото предсърдие	МИ	Инфаркт на миокарда
LBBB	Left bundle branch block Ляв бедрен блок	MITRA-FR	Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary Mitral Regurgitation (trial) Перкутанна корекция с MitraClip устройство за тежка функционална/вторична митрална регургитация (изпитване)
LDB3	LIM domain binding 3 Свързване с LIM домейн 3	MMR	Mismatch repair Корекция на несъответствие
LFT	Liver function test Тест за чернодробна функция	MR	Mitral regurgitation
LGE	Late gadolinium enhancement Късно повишаване на гадолиниума	MP	Mitral regurgitation
LMNA	Lamin A/C Ламин A/C	MRA	Mineralocorticoid receptor antagonist Минералокортикоид рецепторен антагонист
LMWH	Low-molecular-weight heparin Хепарин с ниско молекулно тегло	MRI	Magnetic resonance imaging
LUS	Lung ultrasound Белодробен ултразвук	МПИ	Изобразяване с магнитен резонанс
LV	Left ventricular/ventricle	mRNA	Messenger ribonucleic acid
ЛК	Лявокамерен,а,о,и/лява камера	мРНК	Месинджър рибонуклеинова киселина
LVAD	Left ventricular assist device Устройство за подпомагане на лявата камера	MR-proANP	Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide Средно-регионален про-атриален натриуретичен пептид
LVEDP	Left ventricular end-diastolic pressure	MT	Medical therapy
ЛКТДН	Лявокамерно теледиастолно налягане	MT	Медицинска терапия
LVEF	Left ventricular ejection fraction	MV	Mitral valve Митрална клапа
ЛКИФ	Лявокамерна изтласкваща фракция	mWHO	Modified World Health Organization Модифицирана Световна здравна организация
LVESD	Left ventricular end-systolic diameter	MYPC	Myosin-binding protein C Миозин-свързващ протеин C
ТСДЛК	Телесистолен диаметър на лявата камера	NICM	Non-ischaemic cardiomyopathy Неисхемична кардиомиопатия
LVH	Left ventricular hypertrophy	NKX2-5	NK2 transcription factor related, locus 5 Свързан с NK2 транскрипционен фактор, локус 5
ЛКХ	Хипертрофия на лявата камера	NP	Natriuretic peptide Натриуретичен пептид
LVNC	Left ventricular non-compaction	NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
ЛКНК	Лявокамерна некомпактност	НСПВЛ	Нестероидно противовъзпалително лекарство
LVOT	Left ventricular outflow tract	NSVT	Non-sustained ventricular tachycardia Непродължителна камерна тахикардия
ЛКИТ	Изходен тракт на лявата камера	NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид
LVOTO	Left ventricular outflow tract obstruction	NYHA	New York Heart Association Нюйоркска сърдечна асоциация
ЛКИТО	Запушване на изходния тракт на лявата камера	o.d.	Omne in die (once daily) Omne in die (веднъж дневно)
MADIT-CRT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (trial) Изпитване върху имплантиране на мултицентров автоматичен дефибрилатор със сърдечна ресинхронизираща терапия (изпитване)	OMT	Optimal medical therapy Оптимална медицинска терапия
MADIT-II	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (trial) Изпитване върху имплантиране на многоцентров автоматичен дефибрилатор II (изпитване)	OSA	Obstructive sleep apnoea Обструктивна сънна апнея
MADIT-RIT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial – Reduce Inappropriate Therapy (trial) Изпитване дали имплантирането на мултицентров автоматичен дефибрилатор намалява неподходящата терапия (изпитване)	PA	Pulmonary artery Белодробна артерия
MAGGIC	Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure Глобална група за мета-анализ при хронична сърдечна недостатъчност		

PaO ₂	Partial pressure of oxygen Парциално налягане на кислорода	RAFT	Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (trial) Ресинхронизация/дефибрилация за амбулаторно изпитване на сърдечна недостатъчност (проба)
PARADIGM-HF	Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure (trial) Проспективно сравнение на ARNI с ACEI за определяне на въздействието върху глобалната смъртност и заболяемост при сърдечна недостатъчност (изпитване)	RASi	Renin-angiotensin system inhibitor Инхибитор на ренин – ангиотензиновата система
pCO ₂	Partial pressure of carbon dioxide Парциално налягане на въглероден диоксид	RATE-AF	Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (trial) Оценка на терапията за контрол на скоростта при перманентно предсърдно мъждене (проба)
PCI	Percutaneous coronary intervention	RBM20	Ribonucleic acid binding motif 20 Свързващ мотив на рибонуклеинова киселина 20
ПКИ	Перкутанна коронарна интервенция	RCT	Randomized controlled trial Рандомизирано контролирано проучване
PCR	Polymerase chain reaction Полимеразна верижна реакция	REMATCH	Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (trial) Рандомизирана оценка на механичното асистирание за лечението на застойна сърдечна недостатъчност (проба)
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure Вклинено белодробно капилярно налягане	REVERSE	REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (trial) Ресинхронизацията връща обратно ремоделирането при систолна левокамерна дисфункция (проба)
PEP-CHF	Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure (trial) Периндоприл при възрастни хора с хронична сърдечна недостатъчност (изпитване)	REVIVED	REVascularization for Ischaemic Ventricular Dysfunction (trial) РЕваскуларизация за исхемична камерна дисфункция (проба)
PET	Positron emission tomography	RNA	Ribonucleic acid
ПЕТ	Позитронно-емисионна томография	PHK	Рибонуклеинова киселина
PKP2	Plakophilin 2 Плакофилин 2	RRT	Renal replacement therapy Бъбречна заместителна терапия
PLN	Phospholamban Фосфоламбан	RV	Right ventricular/ventricle Деснокамерен, а, о, и/дясна камера
PPCM	Peripartum cardiomyopathy	RVAD	Right ventricular assist device Устройство за подпомагане на дясната камера
ППКМП	Перипартална кардиомиопатия	RVEDP	Right ventricular end-diastolic pressure
PREVEND	Prevention of RENal and Vascular ENd-stage Disease (trial) Превенция на бъбречно и съдово заболяване в краен стадий (изпитание)	ДКТДН	Крайно диастолично налягане на дясната камера
PV	Pulmonary vein Белодробна вена	SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Тежък остър респираторен синдром, коронавирус 2
PVC	Premature ventricular contraction Преждевременна камерна контракция	SAVR	Surgical aortic valve replacement Хирургична смяна на аортна клапа
PVI	Pulmonary vein isolation Изоляция на белодробни вени	SBP	Systolic blood pressure
pVO ₂	Peak exercise oxygen consumption Максимална кислородна консумация при упражнения	CAH	Систолно артериално налягане
QI	Quality indicator Индикатор за качество	SCN5a	Sodium channel alpha subunit 5 Натриев канал алфа субединица 5
QOL	Quality of life Качество на живот	SCORED	Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk (trial) Ефект на сотаглифлозин върху сърдечно-съдови и бъбречни събития при пациенти с диабет тип 2 и умерено бъбречно увреждане, които са изложени на сърдечно-съдов риск (изпитване)
QRS	Q, R, and S waves of an ECG Q, R и S вълни в ЕКГ		
RAAS	Renin-angiotensin-aldosterone system		
РААС	Ренин-ангиотензин-алдостеронова система		
RACE II	Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation: a Comparison between Lenient versus Strict Rate Control II (trial) Ефикасност на скоростния контрол при перманентно предсърдно мъждене: Сравнение между Хлабав срещу Стиктен честотен контрол II (изпитване)		

SENIORS	Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalizations in Seniors with Heart Failure (trial) Проучване на ефектите от интервенцията на Nebivolol върху резултатите и повторните хоспитализации при възрастни със сърдечна недостатъчност (изпитване)	TR	Tricuspid regurgitation
SERVE-HF	Treatment of Sleep-Disordered Breathing with Predominant Central Sleep Apnea by Adaptive Servo Ventilation in Patients with Heart Failure (trial) Лечение на нарушено дишане при сън с преобладаваща централна сънна апнея чрез адаптивна серво вентилация при пациенти със сърдечна недостатъчност (изпитване)	TP	Трикуспидална регургитация
SGLT2	Sodium-glucose co-transporter 2 Натрий-глюкоза ко-транспортър 2	TRPM4	Transient receptor potential cation channel subfamily M member 4 Член 4 на подсемейство М на катионен канал с преходен рецепторен потенциал
S-ICD	Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator Подкожен имплантируем кардиовертер-дефибрилатор	TSAT	Transferrin saturation Трансферинова сатурация
SMR	Secondary mitral regurgitation	TSH	Thyroid-stimulating hormone Тиреоид-стимулиращ хормон
BMP	Вторична митрална регургитация	TTN	Titin Титин
SPECT	Single-photon emission computed tomography Еднофотонна емисионна компютърна томография	TTR	Transthyretin Транстиретин
SpO ₂	Transcutaneous oxygen saturation Транскутанно насищане с кислород	UK	United Kingdom Великобритания
SR	Sinus rhythm	US	United States Съединени щати
CP	Синусов ритъм	VAD	Ventricular assist device Апарат за камерно асистиране
STEMI	ST-elevation myocardial infarction Миокарден инфаркт с ST-елевация	Val-HeFT	Valsartan Heart Failure Trial (trial) Изпитване на валсартан за сърдечна недостатъчност (проба)
STICH	Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (trial) Хирургично лечение на исхемична сърдечна недостатъчност (изпитване)	VEGF	Vascular endothelial growth factor Съдов ендотелен растежен фактор
STICHES	Extended follow-up of patients from the STICH trial Разширено проследяване на пациенти от проучването STICH	VERTIS-CV	Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease (trial) Сърдечносъдови резултати след лечение с ертуглифлозин при участници със захарен диабет тип 2 със съдово заболяване (изпитване)
STS-PROM	Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality Обществото на гръдните хирурзи Прогнозиран риск от смъртност	VEST	Vest Prevention of Early Sudden Death Trial (trial) Процедура за предотвратяване на ранна внезапна смърт с жилетка (изпитване)
SZC	Sodium zirconium cyclosilicate Натриев циркониев циклосиликат	VKA	Vitamin K antagonist Антагонист на витамин К
T2DM	Type 2 diabetes mellitus	VO ₂	Oxygen consumption Кислородна консумация
3Д тип 2	Захарен диабет тип 2	VPB	Ventricular premature beat
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation Транскатетърна имплантация на аортна клапа	KE	Камерна екстрасистола
TFT	Thyroid function test Тест за функция на щитовидната жлеза	vs.	Versus Срещу
t.i.d.	Ter in die (three times a day) Ter in die (три пъти на ден)	VV interval	Interventricular delay interval Вътрекамерен интервал на забавяне
TKI	Tyrosine kinase inhibitor Инхибитор на тирозин киназа	WARCEF	Warfarin and Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction (trial) Варфарин и аспирин при намалена фракция на изтласкване на сърцето (изпитване)
TMEM43	Transmembrane protein 43 Трансмембранен протеин 43	wtTTR-CA	Wild-type transthyretin cardiac amyloidosis Див тип транстиретинова сърдечна амилоидоза
TNNT	Troponin-T Тропонин-T	XL	Extended release Удължено освобождаване

1. Увод

Препоръките обобщават и оценяват наличните доказателства с цел да помогнат на здравните специалисти да предложат най-добрите стратегии за поведение при отделен па-

Таблица 1: Класове на препоръките

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

Таблица 2: Нива на доказателственост

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

циент с дадено състояние. Насоките и техните препоръките трябва да улеснят вземането на решения на здравните специалисти в ежедневноста им практика. Въпреки това, окончателните решения относно отделния пациент трябва да бъдат взети от отговорния(ите) здравен(и) специалист(и) след консултация, както е подходящо, с пациента и болногледача.

През последните години бяха издадени голям брой препоръки от Европейското кардиологично дружество (ESC), както и от други общества и организации. Поради въздействието им върху клиничната практика, за разработването на препоръки са създадени качествени критерии, за да направят всички решения прозрачни за потребителя. Указанията за формулиране и издаване на препоръки за ESC могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>). Препоръките на ESC представляват официалната позиция на ESC по дадена тема и се актуализират редовно.

В допълнение към публикуването на препоръки за клиничната практика, ESC изпълнява програма EURObservational Research на международните регистри за сърдечно-съдови (СС) заболявания и интервенции, които са от съществено значение за оценка на диагностичните/терапевтичните процеси, използването на ресурси и спазването на препоръките. Тези регистри имат за цел да осигурят по-добро разбиране на медицинската практика в Европа и по света, на базата на висококачествени данни, събрани по време на рутинната клинична практика.

Нещо повече, ESC разработи и включи в този документ набор от качествени показатели (QI), които са инструменти за оценка на нивото на прилагане на насоките и могат да бъдат използвани от ESC, болници, доставчици на здравни услуги и специалисти за измерване на клиничната практика, както и в образователни програми заедно с ключовите послания на препоръките, за подобряване на качеството на грижите и клиничните резултати.

Членовете на тази работна група бяха избрани от ESC, включително подходящи представители от съответните под-специални групи на ESC, за да представляват професионалисти, ангажирани с медицинските грижи за пациенти с тази патология. Избрани експерти в областта предприеха цялостен преглед на публикуваните доказателства за контролиране на дадено състояние в съответствие с политиката на Комитета за клинична практика (Clinical Practice Guidelines, CPG) на ESC. Беше извършена критична оценка на диагностичните и терапевтични процедури, включително оценка на съотношението риск-полза. Доказателственото ниво и силата на препоръката на конкретни опции за поведение бяха претеглени и оценени според предварително определени скали, които са очертани по-долу.

Експертите от групите за писане и рецензиране предоставиха формуляри, декларации за интереси за всички взаимоотношения, които биха могли да се възприемат като реални или потенциални източници на конфликт на интереси. Техните декларации за интереси бяха прегледани в съответ-

ствие с правилата за декларация на интереси на ESC и могат да бъдат намерени на уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>) и бяха събрани в доклад и публикувани в допълнителен документ, едновременно за препоръките.

Този процес гарантира прозрачност и предотвратява потенциални отклонения в процесите на разработка и преглед. Всички промени в декларациите за интереси, които възникваха по време на периода на писане, бяха съобщавани на ESC и актуализирани. Работната група получи цялата си финансова подкрепа от ESC без никакво участие на здравната индустрия.

ESC CPG наблюдава и координира изработването на нови препоръки. Комитетът е отговорен и за процеса на одобрение на тези Препоръки. Препоръките на ESC се подлагат на задълбочен преглед от CPG и външни експерти. След съответните ревизии препоръките се подписват от всички експерти, участващи в работната група. Финализиращият документ се подписва от CPG за публикуване в *European Heart Journal*. Препоръките бяха разработени след внимателно съобразяване с научните и медицински познания и наличните доказателства към момента на тяхното датиране.

Задачата за разработване на ESC Препоръки включва и създаването на образователни инструменти и програми за прилагане на препоръките, включително съкратени джобни версии на препоръките, обобщаващи слайдове, обобщаващи карти за неспециалисти и електронна версия за цифрови приложения (смартфони и др.). Тези версии са съкратени и по тази причина, за по-подробна информация, потребителят трябва винаги да има достъп до пълната текстовата версия на препоръките, която е свободно достъпна чрез уебсайта на ESC и се намира на уебсайта на *European Heart Journal*. Националните кардиологични дружества в ESC се насърчават да одобрят, приемат, превеждат и прилагат всички препоръки на ESC. Необходими са програми за прилагане, тъй като е доказано, че резултатът от заболяването може да бъде благоприятно повлиян от цялостното прилагане на клиничните препоръки.

Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид препоръките на ESC, когато упражняват своята клинична преценка, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Въпреки това, насоките на ESC не отменят по никакъв начин индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат подходящи и точни решения с оглед на здравословното състояние на всеки пациент и след консултация с този пациент или лицето, което се грижи за пациента, когато е уместно и/или е необходимо. Отговорност на здравния специалист е също така да проверява приложимите във всяка страна правила и разпоредби за лекарствата и устройствата към момента на предписване.

2. Въведение

Целта на тези препоръки на ESC е да помогнат на здравните специалисти да лекуват хора със сърдечна недостатъчност (CH) според най-добрите налични доказателства. За щастие, сега имаме множество клинични изпитвания, които да ни помогнат да изберем най-добрия подход за подобряване на резултатите при хора със CH; за много от тях сега е едновременно предотвратяване и лечение. Тези препоръки предоставят практически насоки, основани на доказателства.

Ние преразгледахме формата на предишните насоки за CH на ESC от 2016 г.,¹ за да направим всеки фенотип на CH самостоятелен по отношение на неговата диагностика и лечение. Препоръките за терапия споменават ефекта от лечението, подкрепен от класа и нивото на доказателства, и са представени в таблици. За CH с намалена фракция на изтласкване (HFrEF) табличните препоръки са фокусирани върху резултатите по отношение на смъртността и заболяемостта. Когато има симптомни ползи, те са подчертани в текста и/или в приложенията в мрежата. Подробни обобщения на опитите, които са в основата на препоръките, са достъпни в приложенията в Интернет. За диагностични показания сме предложили изследвания, които всички пациенти със CH трябва да получат, и изследвания, които могат да бъдат насочени към специфични ситуации. Тъй като диагностичните тестове рядко са били обект на рандомизирани контролирани проучвания (RCT), повечето от доказателствата ще се считат за ниво C. Това обаче не означава, че не е имало подходяща строга оценка на диагностичните тестове.

В тези препоръки решихме да се съсредоточим върху диагностиката и лечението на CH, а не върху нейната профилактика. Овлавяването на СС риск и много СС заболявания [особено системна хипертония, захарен диабет, коронарна артериална болест, миокарден инфаркт (МИ), предсърдно мъждене (ПМ) и безсимптомна левокамерна (ЛК) систолна дисфункция] ще намали риска от развитие на CH, което е разгледано в много други препоръки на ESC и в раздел 9.1 на настоящите препоръки.²⁻⁷

Тези препоръки са резултат от сътрудничеството между работната група (включваща двама представители на пациентите), рецензентите и Комитета на ESC CPG. Като такъв, той е консенсусно/преобладаващо мнение на експертите, консултирани при разработването им.

2.1. Какво е новото

В допълнение към препоръките, изброени по-долу, следващата таблица изброява някои нови концепции в сравнение с версията от 2016 г.

Нови концепции

Смяна на термина „сърдечна недостатъчност с междинна фракция на изтласкване“ със „сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване“ (HFmrEF).

Нов опростен алгоритъм за лечение на HFrEF.

Добавяне на алгоритъм за лечение на HFrEF според фенотиповете.

Модифицирана класификация за остра CH.

Актуализирани лечения за повечето не-сърдечносъдови съпътстващи заболявания, включително диабет,

CH = сърдечна недостатъчност.

Нови препоръки

Препоръки	Клас ^a
Препоръки за диагностика на CH	
Трябва да се вземе предвид катетеризация на дясното сърце при пациенти, при които се смята, че CH се дължи на констриктивен перикардит, рестриктивна кардиомиопатия, вродено сърдечно заболяване и състояния на висок дебит.	IIa

Продължава

<i>Продължение</i>	
При избрани пациенти с HFpEF може да се има предвид катетеризация на дясното сърце за потвърждаване на диагнозата.	IIb
Препоръки за лечение на хронична СН	
<i>HFpEF</i>	
Дапаглифлозин или емпаглифлозин се препоръчват при пациенти със HFpEF за намаляване на риска от хоспитализация за СН и смърт.	I
Верисигуат може да се има предвид при пациенти от клас III–IV по NYHA, които са имали влошаване на СН въпреки лечението с ACE-I (или ARNI), бета-блокери и MRA за намаляване на риска от смъртност от сърдечно-съдови заболявания или хоспитализация за СН.	IIb
<i>HFmrEF</i>	
ACE-I може да се вземе предвид при пациенти със HFmrEF, за да се намали рискът от хоспитализация и смърт при СН.	IIb
ARB може да се вземе предвид при пациенти със HFmrEF, за да се намали рискът от хоспитализация и смърт при СН.	IIb
Може да се вземе предвид бета-блокери за пациенти с HFmrEF, за да се намали рискът от хоспитализация и смърт при СН	IIb
MRA може да се вземе предвид при пациенти със HFmrEF, за да се намали рискът от хоспитализация и смърт при СН.	IIb
Сакубитрил/валсартан може да се вземе предвид при пациенти със HFmrEF, за намаляване на риска от хоспитализация и смърт при СН.	IIb
<i>HFpEF</i>	
При пациенти с HFpEF се препоръчва скрининг и лечение на етиологиите и не-СС коморбидности (вижте съответните раздели на този документ).	I
Превенция и мониториране	
Препоръчват се стратегии за самоуправление с цел намаляване на риска от хоспитализация и смъртност при СН.	I
Базираните вкъщи и/или клинично-базирани програми подобряват резултатите и се препоръчват за намаляване на риска от хоспитализация и смъртност при СН.	I
Трябва да се имат предвид ваксинации срещу грип и пневмококи, за да се предотвратят хоспитализации за СН.	IIa
При пациенти с по-тежко заболяване, слабост или съпътстващи заболявания трябва да се взема предвид контролирана, базирана на упражнения програма за сърдечна рехабилитация.	IIa
Неинвазивно HTM (домашно телемониториране) може да се има предвид при пациенти със сърдечна недостатъчност, за да се намали рискът от повтарящи се хоспитализации за СН със СН и СН смърт.	IIb
Препоръки за поведение при пациенти с напреднала СН	
Пациентите, които са показани за дългосрочна MCS (механична циркулаторна подкрепа), трябва да имат добър комплаианс, подходящи капацитети за работа с устройството и психо-социална подкрепа.	I
Сърдечна трансплантация се препоръчва за пациенти с напреднала СН, рефрактерни към медикаментозна/терапия/терапия с устройство и които нямат абсолютни противопоказания.	I
Непрекъснати инотропи и/или вазопресори могат да се вземат предвид при пациенти с нисък сърдечен дебит и данни за хипоперфузия на органи като мост към MCS или сърдечна трансплантация.	IIb
<i>Продължава</i>	

<i>Продължение</i>	
Препоръки за лечение на пациенти след хоспитализация за СН	
Препоръчва се пациентите, хоспитализирани за СН, да бъдат внимателно оценени, за да се изключат персистиращи признаци на конгестия преди изписване и да се оптимизира пероралното лечение.	I
Препоръчва се перорално лечение, основано на доказателства, да се прилага преди изписване.	I
Препоръчва се ранно последващо посещение 1–2 седмици след изписването, за да се оценят признаците за конгестия, поносимост към лекарствата и да се започне и/или да се титрира нагоре терапията, основана на доказателства.	I
Препоръки за лечение на пациенти със СН и предсърдно мъждене	
Трябва да се има предвид дългосрочно лечение с перорален антикоагулант за превенция на инсулт при пациенти с ПМ с CHA ₂ DS ₂ -VASc скор 1 при мъже или 2 при жени.	IIa
Препоръки за лечение на пациенти със СН и ХКС	
CABG трябва да се разглежда като стратегия за реваскуларизация на първи избор при пациенти, подходящи за операция, особено ако имат диабет и при тези с многосъдово заболяване.	IIa
При кандидати за LVAD, нуждаещи се от коронарна реваскуларизация, CABG трябва да се избегне, ако е възможно.	IIa
Коронарната реваскуларизация може да се вземе предвид за подобряване на резултатите при пациенти с HFpEF, ХКС и коронарна анатомия, подходящи за реваскуларизация, след внимателна оценка на индивидуалното съотношение риск–полза, включително коронарна анатомия (т.е. проксимална стеноза >90% от големите съдове, стеноза на ляв ствол или проксимална LAD), съпътстващи заболявания, очаквана продължителност на живота и перспективи на пациента.	IIb
PCI може да се счита за алтернатива на CABG, въз основа на оценката на сърдечния тим, като се има предвид коронарната анатомия, съпътстващите заболявания и хирургичния риск.	IIb
Препоръки за лечение на пациенти със СН и клапно сърдечно заболяване	
Интервенция на аортната клапа, TAVI или SAVR се препоръчва при пациенти със СН и тежка високоградиентна аортна стеноза за намаляване на смъртността и подобряване на симптомите.	I
Препоръчва се изборът между TAVI и SAVR да бъде направен от сърдечния тим, според индивидуалните предпочитания на пациента и характеристики, включително възраст, хирургичен риск, клинични, анатомични и процедурни аспекти, като се претеглят рисковете и ползите от всеки подход.	I
Перкутанно възстановяване на митралната клапа от-ръб-до-ръб трябва да се вземе предвид при внимателно подбрани пациенти с вторична митрална регургитация, които не са подходящи за операция и не се нуждаят от коронарна реваскуларизация, които са симптоматични въпреки ОМТ и които отговарят на критериите за постигане на намаляване на хоспитализациите за СН.	IIa
Перкутанното възстановяване на митралната клапа от-ръб-до-ръб може да се има предвид за подобряване на симптомите при внимателно подбрани пациенти с вторична митрална регургитация, които не са подходящи за операция и не се нуждаят от коронарна реваскуларизация, които са силно симптомни въпреки ОМТ и които не отговарят на критериите за намаляване на хоспитализацията при СН.	IIb
<i>Продължава</i>	

<i>Продължение</i>	
Препоръки за лечение на пациенти със СН и диабет	
Инхибиторите на SGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, емпаглифлозин, ертуглифлозин, сотаглифлозин) се препоръчват при пациенти със 3Д тип 2 в риск от сърдечно-съдови събития, за да се намалят хоспитализациите за СН, големи СС събития, краен стадий на бъбречна дисфункция и СС смърт.	I
Инхибиторите на SGLT2 (дапаглифлозин, емпаглифлозин и сотаглифлозин) се препоръчват при пациенти със 3Д тип 2 и HFrEF за намаляване на хоспитализациите за СН и СС заболявания.	I
Инхибиторът на DPP-4 саксаглиптин не се препоръчва при пациенти със СН.	III
Препоръки за лечение на пациенти със СН и дефицит на желязо	
Препоръчва се всички пациенти със СН периодично да се изследват за анемия и дефицит на желязо с пълна кръвна картина, серумна концентрация на феритин и TSAT.	I
Интравенозно приложение на желязо с ферикарбоксималтоза трябва да се вземе предвид при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, наскоро хоспитализирани за СН и с LVEF ≤50% и дефицит на желязо, дефиниран като серумен феритин <100 ng/mL или серумен феритин 100–299 ng/mL с TSAT <20% за редукция на риска от хоспитализация за СН.	IIa
Лечението на анемия при СН със средства, стимулиращи еритропоетин, не се препоръчва при липса на други индикации за тази терапия.	III
Препоръки за лечение на пациенти със СН и рак	
Препоръчва се пациенти с рак с повишен риск от кардиотоксичност, дефиниран от анамнеза или рискови фактори за СС заболяване, предшестваша кардиотоксичност или излагане на кардиотоксични агенти, да се подлагат на СС оценка преди планирана противоракова терапия, за предпочитане от кардиолог с опит/интереси по кардио-онкология.	I
<i>Продължава</i>	

<i>Продължение</i>	
Лечението с ACE-I и бета-блокери (за предпочитане карведилол) трябва да се има предвид при пациенти с рак, развиващи систолна дисфункция на LV, дефинирана като 10% или повече намаление на ЛКИФ и до стойност, по-ниска от 50%, по време на химиотерапия с антрациклин.	IIa
Базална оценка на СС риск трябва да се вземе предвид при всички пациенти с рак, планирани да получат лечение на рак с потенциал да причини СН.	IIa
Препоръки за лечение на пациенти със СН и амилоидоза	
Тафамидис се препоръчва при пациенти с генетично тестуване с доказан TTR-CA и NYHA клас I или II симптоми за намаляване на симптомите, CV хоспитализация и смъртност.	I
Тафамидис се препоръчва при пациенти със симптоми на wtTTR-CA и NYHA клас I или II за намаляване на симптомите, СС хоспитализация и смъртност.	I
ACE-I = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; ARB = ангиотензин-рецепторен блокери; ARNI = ангиотензин рецепторен-нприлизин инхибитор; CABG = коронарен артериален байпас графт; ХКС = хроничен коронарен синдром; CHA ₂ DS ₂ -VASc = конгестивна сърдечна недостатъчност или левокамерна дисфункция, Хипертония, Възраст ≥75 (по две), Диабет, Инсулт (по две)-Съдова болест, Възраст 65–74, Полова категория (женска) (скор); КМП = кардиомиопатия; СС = сърдечно-съдов/а/о/и; DPP-4 = дипептидил пептидаза-4; СН = сърдечна недостатъчност; HFrEF = сърдечна недостатъчност с леко намалена изтласкваща фракция; HFpEF = сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция; HFrEF = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; HTM = домашно телемониторинг; hTTR = наследствен транстиретинос; LAD = лява предна десцендентна артерия; LV = левокамерен/а/о/и; LVAD = устройство подпомагащо лявата камера; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция; MCS = механична циркулаторна подкрепа; MRA = минералкортикоиден рецепторен антагонист; NYHA = New York Heart Association; OMT = оптимална медицинска терапия; ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; SAVR = хирургично заместване на аортната клапа; SGLT2 = натрий-глюкоза ко-транспортър 2; 3Д тип 2 = захарен диабет тип 2; TAVI = транскатетърна аортна клапа имплантация; TSAT = трансферитинова сатурация; wtTTR-CA = див тип транстиретинова сърдечна амилоидоза.	
^a Клас на препоръките.	

Промени в препоръките			
2021	Клас	2016	Клас
Препоръки за диагностика на СН			
Инвазивната коронарна ангиография може да се вземе предвид при пациенти с HFrEF със средна до висока пред-тестова вероятност за КАБ и наличие на исхемия при неинвазивни стрес тестове.	IIb	Инвазивната коронарна ангиография трябва да се има предвид при пациенти със СН и средна до висока пред-тестова вероятност за КАБ и наличие на исхемия при неинвазивни стрес тестове (които се считат подходящи за потенциална коронарна реваскуларизация), за да се установи диагнозата КАБ и нейната тежест.	IIa
КТКА трябва да се вземе предвид при пациенти с ниска до средна пред-тестова вероятност за КАБ или такива с двусмислени неинвазивни стрес тестове, с цел изключване на коронарна артериална стеноза.	IIa	Сърдечна КТ може да се вземе предвид при пациенти със сърдечна недостатъчност и ниска до средна пред-тестова вероятност за КАБ или такива с двусмислени неинвазивни стрес тестове, за да се изключи коронарна артериална стеноза.	IIb
Препоръки за терапия с устройство при HFrEF			
Трябва да се вземе предвид ICD за намаляване на риска от внезапна смърт и смъртност по всички причини при пациенти със симптоматична СН (клас III по NYHA) с неischemична етиология и ЛКИФ ≤35% въпреки ≥3 месеца ОМТ, при условие че се очаква те да преживеят значително по-дълго от 1 година с добро функционално състояние.	IIa	Първична превенция Препоръчва се ICD за намаляване на риска от внезапна смърт и смъртност по всички причини при пациенти със симптоматична СН (клас II–III по NYHA) и LVEF ≤35% въпреки ≥3 месеца ОМТ, при условие че се очаква те да оцелеят значително по-дълго от 1 година с добро функционално състояние, а те имат ДКМ.	I
<i>Продължава</i>			

<i>Продължение</i>			
CRT трябва да се има предвид при симптоматични пациенти със СН в синусов ритъм с продължителност на QRS 130–149 ms и QRS с ЛББ морфология, и с LVEF ≤35% въпреки ОМТ, с цел подобряване на симптомите и намаляване на заболяемостта и смъртността.	Ila	CRT се препоръчва при симптомни пациенти със СН в синусов ритъм с продължителност на QRS 130–149 ms и QRS с морфология на ЛББ и с LVEF ≤35% въпреки ОМТ с цел подобряване на симптомите и намаляване на заболяемостта и смъртността.	I
Пациенти с LVEF ≤35%, които са получили конвенционален пейсмейкър или ICD и впоследствие развиват влошаваща се СН въпреки ОМТ, и които имат значителна част ДК пейсиране, трябва да бъдат имани предвид за „надграждане“ до CRT.	Ila	Пациенти с HFrEF, които са получили конвенционален пейсмейкър или ICD и впоследствие развиват влошаване на СН въпреки ОМТ, и които имат висок дял на ДК пейсиране, могат да бъдат обмислени за надграждане до CRT. Това не се отнася за пациенти със стабилна СН.	Ilb
Препоръки за лечение на пациенти с остра СН			
Комбинацията от бримков диуретик с тиазиден тип диуретик трябва да се обмисли при пациенти с резистентен оток, които не реагират на повишаване на дозите на бримковия диуретик.	Ila	Комбинация от бримков диуретик с тиазиден тип диуретик или спиронолактон може да се има предвид при пациенти с резистентна оточност или недостатъчен симптоматен отговор.	Ilb
При пациенти с ОЧН и САН >110 mmHg, i.v., като начална терапия може да се имат предвид вазодилататори с цел подобряване на симптомите и намаляване на конгестията.	Ilb	При пациенти с хипертонична ОЧН i.v. вазодилататори трябва да се разглеждат като първоначална терапия за подобряване на симптомите и намаляване на конгестията.	Ila
Рутинната употреба на опиати не се препоръчва, освен при избрани пациенти със силна/непреодолима болка или тревожност.	III	Опиатите могат да се имат предвид за предпазлива употреба с цел облекчаване на диспнея и тревожност при пациенти с тежка диспнея, но може да се появят гадене и хипопнея.	Ilb
Краткосрочна MCS трябва да се има предвид при пациенти с кардиогенен шок като BTR, BTD, BTV. Допълнителните индикации включват лечение на причината за кардиогенен шок или дългосрочен MCS, или трансплантация.	Ila	При рефрактерен кардиогенен шок, в зависимост от възрастта на пациента, съпътстващите заболявания и неврологичната функция, може да се вземе предвид краткосрочна MCS.	Ilb
Препоръки за лечение на пациенти със СН и ПМ			
DOAC се препоръчват за предпочитане пред VKAs при пациенти със СН, с изключение на тези с умерена или тежка митрална стеноза или механични протези на сърдечни клапи.	I	За пациенти със СН и неклапно ПМ, отговарящи на изискванията за антикоагулация на базата на CHA2DS2-VASc скор, по-скоро NOACs отколкото варфарин трябва да се вземат предвид за антикоагулация, тъй като NOACs са свързани с по-нисък риск от инсулт, вътречерепен кръвоизлив и смъртност, които надвишават повишения риск от стомашно-чревен кръвоизлив.	Ila
Бета-блокери трябва да се имат предвид за краткосрочен и дългосрочен контрол на честотата при пациенти със СН и ПМ.	Ila	За пациенти от клас I–III по NYHA, бета-блокери, обикновено прилаган перорално, е безопасен и следователно се препоръчва като лечение на първа линия за контрол на камерната честота, при условие че пациентът е еуволемичен.	I
В случаи на ясна връзка между пароксизмално или персистиращо ПМ и симптомно влошаване на СН, персистиращи въпреки медикаментозната терапия, трябва да се има предвид катетърна аблация с цел превенция или лечение на ПМ.	Ila	Катетърна аблация на AV възел може да се има предвид за контролиране на сърдечната честота и облекчаване на симптомите при пациенти, които са резистентни или имат непоносимост към интензивна терапия за фармакологична честота и ритъм, като се приема че тези пациенти ще станат зависими от пейсмейкър.	Ilb
Препоръки за лечение на пациенти със СН и ХКС			
Трябва да се вземе предвид коронарна реваскуларизация за облекчаване на персистиращи симптоми на ангина (или еквивалент на стенокардия) при пациенти с HFrEF, ХКС и коронарна анатомия, подходяща за реваскуларизация, въпреки ОМТ, включваща антиангинозни лекарства.	Ila	Реваскуларизация на миокарда се препоръчва, когато стенокардията персистира, въпреки лечението с антиангинозни лекарства.	I
Препоръки за лечение на пациенти със СН и диабет			
Инхибиторите на SGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, емпаглифлозин, ертуглифлозин, сотаглифлозин) се препоръчват при пациенти с ДМ тип 2 с риск от сърдечно-съдови събития, за да се намалят хоспитализациите за СН, големи СС събития, краен стадий на бъбречна дисфункция и СС смърт.	I	Емпаглифлозин трябва да се има предвид при пациенти със ЗД тип 2, за да се предотврати или забави началото на СН и да се удължи живота	Ila
ПМ = предсърдно мъждене; ОЧН = остра сърдечна недостатъчност; AV = атрио-вентрикуларен; BTV = мост до мост; BTD = мост към сърдечно възстановяване; BTR = мост към сърдечно възстановяване; КАБ = коронарна артериална болест; ХКС = хроничен коронарен синдром; CHA₂DS₂-VASc = конгестивна сърдечна недостатъчност или левокамерна дисфункция, Хипертония, Възраст ≥75 (по две), Диабет, Инсулт (по две)-Съдова болест, Възраст 65–74, Полова категория (женска) (скор); CRT = сърдечна ресинхронизационна терапия; КТ = компютърна томография; КТКА = компютър-томографска коронарна ангиография; СС = сърдечносъдов/а/о/и; ДКМ = дилатативна кардиомиопатия; DOAC = директен перорален антикоагулант; СН = сърдечна недостатъчност; HFrEF = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; ЛББ = ляв бедрен блок; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция; MCS = механична циркулаторна подкрепа; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; NYHA = New York Heart Association; ОМТ = оптимална медицинска терапия; QRS = Q, R и S вълни на ECG; ДК = деснокамерен, а.д./лясна камера; САН = систолно артериално налягане; SGLT2 = натрий-глюкоза ко-транспортър 2; ЗД тип 2 = захарен диабет тип 2; VKA = витамин К антагонист.			

3. Дефиниция, епидемиология и прогноза

3.1. Дефиниция на сърдечна недостатъчност

Сърдечната недостатъчност не е единична патологична диагноза, а клиничен синдром, състоящ се от кардинални симптоми (напр. задух, подуване на глезена и умора), които могат да бъдат придружени от признаци (напр. повишено югуларно венозно налягане, белодробни хрипове и периферен оток). Дължи се на структурно и/или функционално сърдечно увреждане, която води до повишено втресърдечно налягане и/или недостатъчен сърдечен дебит в покой и/или по време на усилие.

Идентифицирането на етиологията на подлежащата сърдечна дисфункция е задължително при поставяне на диагноза СН, тъй като специфичната патология може да определи последващото лечение. СН се дължи най-често на миокардна дисфункция: систолна, диастолна или и двете. Въпреки това, патологията на клапите, перикарда и ендокарда и нарушенията на сърдечния ритъм и проводимост също могат да причинят или да допринесат за СН.

3.2. Терминология

3.2.1. Сърдечна недостатъчност със запазена, леко намалена и намалена фракция на изтласкване

По традиция, СН се разделя на отчетливи фенотипове въз основа на измерването на фракцията на изтласкване на лявата камера (ЛКИФ) (Таблица 3). Основанията за това се отнасят до първоначалните проучвания върху лечението на СН, които демонстрират значително подобрени резултати при пациенти с ЛКИФ $\leq 40\%$. Въпреки това, СН обхваща целия диапазон на ЛКИФ (нормално разпространена променлива), а измерването чрез ехокардиография е обект на значителна вариабилност. Съобразяваме се със следната класификация на СН (Таблица 3):

- Намалената ЛКИФ се определя като $\leq 40\%$, т.е. тези със значително намаление на ЛК систолна функция. Тя се обозначава с HFrEF.

- Пациентите с ЛКИФ между 41% и 49% имат леко намалена ЛК систолна функция, т.е. HFmrEF. Ретроспективни анализи от RCTs при HFrEF или СН със запазена фракция на изтласкване (HFpEF), които включват пациенти с фракции на изтласкване в диапазона 40–50% предполагат, че те могат да се възползват от подобни на тези с LVEF $\leq 40\%$ терапии.^{8–13} Това подкрепя преименуването на HFmrEF от „сърдечна недостатъчност със средна фракция на изтласкване“ на „сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване“.¹⁴

- Тези със симптоми и признаци на СН, с данни за структурни и/или функционални сърдечни нарушения и/или повишени натриуретични пептиди (NPs) и с ЛКИФ $\geq 50\%$, имат HFpEF.

Диагнозата на HFrEF, HFmrEF и HFpEF е разглеждана по-подробно в съответните им раздели (раздели 5, 7 и 8). Тези дефиниции са в съответствие с неотдавнашен доклад на Universal Definition of Heart Failure (Универсална дефиниция на сърдечната недостатъчност).¹⁵

Пациенти с не-СС заболяване, напр. анемия, белодробно, бъбречно, тироидно или чернодробно заболяване, могат да имат симптоми и признаци, много подобни на тези на СН, но при липса на сърдечна дисфункция, те не отговарят на критериите за СН. Тези патологии обаче могат да съществуват съвместно със СН и да изострят синдрома на СН.

3.2.2. Деснокамерна дисфункция

Сърдечната недостатъчност може също да бъде резултат от дисфункция на дясната камера (ДК). Механиката и функцията на ДК са нарушени в условията на претоварване с налягане или обем.¹⁶ Въпреки че основната етиология на хроничната ДК недостатъчност е белодробна хипертония, предизвикана от ЛК дисфункция, има редица други причини за ДК дисфункция (напр. МИ, аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия (ARVC) или клапно заболяване).¹⁷ Диагнозата се определя чрез количествена оценка на глобалната функция на ДК, най-често чрез ехокардиография, като се използва поне едно от следните измервания: промяна на фракционната площ (FAC); систолна екскурзия на трикуспидалната пръстеновидна равнина (TAPSE); и систолна S' скорост на трикуспидалния пръстен, получена при тъканно изобразяване с Доплер. Диагнозата и лечението на дисфункцията на ДК са представени изчерпателно в неотдавнашен документ за позиция на Асоциацията за сърдечна недостатъчност (HFA).¹⁸

Таблица 3: Дефиниция на сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване, леко намалена фракция на изтласкване и запазена фракция на изтласкване

Тип СН		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
КРИТЕРИИ	1	Симптоми ± Признаци ^a	Симптоми ± Признаци ^a	Симптоми ± Признаци ^a
	2	ЛКИФ $\leq 40\%$	ЛКИФ 41–49% ^b	ЛКИФ $\geq 50\%$
	3	–	–	Обективни доказателства за сърдечни структурни и/или функционални нарушения, съответстващи на наличието на ЛК диастолна дисфункция/повишено налягане на пълнене на ЛК, включително повишен натриуретичен пептид ^c

СН = сърдечна недостатъчност; HFmrEF = сърдечна недостатъчност с леко намалена изтласкваща фракция; HFpEF = сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция; HFrEF = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; ЛК = лява камер, левокамерен/а/о/и; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция.

^a Признаците може да не са налице в ранните стадии на СН (особено при HFpEF) и при оптимално лекувани пациенти.

^b За диагностициране на HFmrEF, наличието на други доказателства за структурно сърдечно заболяване (напр. увеличен размер на лявото предсърдие, хипертрофия на ЛК или ехокардиографски измервания на нарушено пълнене на ЛК) прави диагнозата по-вероятна.

^c За диагностициране на HFpEF: колкото по-голям е броят на наличните нарушения, толкова по-голяма е вероятността за HFpEF.

3.2.3. Друга честа терминология използвана при сърдечна недостатъчност

Сърдечната недостатъчност обикновено се разделя на две прояви: хронична сърдечна недостатъчност (ХСН) и остра сърдечна недостатъчност (ОСН). ХСН описва тези, които са имали установена диагноза СН или които имат по-постепенна поява на симптомите. Ако ХСН се влоши, внезапно или бавно, епизодът може да бъде описан като „декомпенсирана“ СН. Това може да доведе до хоспитализация или лечение с интравенозна (i.v.) диуретична терапия в амбулаторни условия. В допълнение, СН може да се прояви по-остро. И двете са разгледани в раздела за ОСН (раздел 11).

Някои хора със СН могат да се възстановят напълно [напр. тези, дължащи се на алкохолно-индуцирана кардиомиопатия (КМП), вирусен миокардит, синдром на Такоцубо, перинатална кардиомиопатия (ППКМП) или тахикардиомиопатия]. Други пациенти със систолна дисфункция на ЛК може да покажат значително или дори пълно възстановяване на систолната функция на ЛК след получаване на медикаментозна терапия и терапия с устройства.

3.2.4. Терминология свързана със симптомната тежест на сърдечната недостатъчност

Най-простата терминология, използвана за описване на тежестта на СН, е функционалната класификация на Нюйоркската сърдечна асоциация (NYHA) (Таблица 4). Тя обаче различава единствено на симптомите и има много други по-добри прогностични показатели при СН.¹⁹ Важно е, че пациентите с леки симптоми все още могат да имат висок риск от хоспитализация и смърт.²⁰ Прогнозирането на резултата е особено важно при напреднала СН, за да се ръководи изборът на сърдечна трансплантация и на терапии с устройства. Това ще бъде разгледано подробно в раздела за напреднали терапии за СН (раздел 10).

3.3. Епидемиология и естествена еволюция на сърдечната недостатъчност

3.3.1. Честота и преобладаване

В развитите страни честотата на СН, коригирана за възраст, може да намалява, вероятно отразявайки по-доброто уп-

равление на СН болест, но поради нарастване на възрастта общата заболяемост се увеличава.^{21–24} Понастоящем, честотата на СН в Европа е около 3/1000 човеко-години (всички възрастови групи) или около 5/1000 човеко-години на възрастните.^{25,26} Честотата на СН изглежда е 12% при възрастните.^{21,27–31} Тъй като проучванията обикновено включват само разпознати/диагностицирани случаи на СН, истинската честота е вероятно по-висока.³²

Честотата нараства с възрастта: от около 1% за тези на възраст <55 години до >10% при тези на възраст 70 или повече години.^{33–36} Обикновено се смята, че от тези със СН около 50% имат HFrEF, а 50% имат HFpEF/HFmrEF, главно на базата на проучвания при хоспитализирани пациенти.^{32,35,37,38} Дългосрочният регистър на ESC в амбулаторни условия съобщава, че 60% имат HFrEF, 24% имат HFmrEF и 16% имат HFpEF.³⁹ Малко повече от 50% от пациентите със СН са жени.^{21,40,41}

3.3.2. Етиология на сърдечната недостатъчност

Най-честите причини (както и някои ключови изследвания) за СН са показани в Таблица 5. Етиологията на СН варира в зависимост от географското местоположение. В западните развити страни коронарната артериална болест (КАБ) и хипертонията са доминиращи фактори.²⁷

Що се отнася до исхемичната етиология, HFmrEF наподобява HFrEF, с по-висока честота на подлежаща КАБ в сравнение с тези със HFpEF.^{38,42,43}

3.3.3. Естествена еволюция и прогноза

Прогнозата при пациенти със СН се е подобрила значително след публикуването на първите проучвания за лечение преди няколко десетилетия. Въпреки това то остава лошо, а качеството на живот (QOL) също е значително намалено. Подобриенето в прогнозата е ограничено до тези със HFrEF.

Нивата на смъртност са по-високи в обсервационни проучвания, отколкото в клинични изпитвания.⁴⁴ В кохортата на окръг Олмстед, 1-годишната и 5-годишната смъртност след поставяне на диагнозата, за всички видове пациенти със СН, са били съответно 20% и 53% между 2000 и 2010 г.⁴⁵ Проучване, комбиниращо кохортите от Framingham Heart Study (FHS) и Cardiovascular Health Study (CHS), съобщава за 67% смъртност в рамките на 5 години след поставяне на диагнозата.⁴⁶ Въпреки че получават по-малко лечение, основано на доказателства, жените имат по-добра преживяемост от мъжете.⁴⁷

Общата прогноза е по-добра при HFmrEF в сравнение с HFrEF.³⁹ Трябва да се отбележи, че преходът във фракцията на изтласкване с течение на времето е често срещан и пациентите, които прогресират от HFmrEF към HFrEF, имат по-лоша прогноза от тези, които остават стабилни или преминават към категория с по-висока фракция на изтласкване.^{48–52}

Обикновено се счита, че HFpEF осигурява по-добра преживяемост от HFrEF, но повечето обсервационни проучвания показват, че тази разлика е незначителна.^{45,46} Обратно, големият мета-анализ на MAGGIC заключава, че коригираният риск от смъртност при пациенти с HFrEF е значително по-нисък, отколкото при пациенти с HFpEF.⁵³

Проучванията от няколко страни показват, че между 1980 и 2000 г. преживяемостта при пациенти със СН се е подобрила значително.^{41,54–57} Въпреки това, оттогава тази положителна тенденция може да се е изравнила.⁴⁵

След първоначалната диагноза пациентите със сърдечна недостатъчност са хоспитализирани средно веднъж годишно.⁵⁴ От 2000 до 2010 г. средният процент на хоспитализация в кохортата на окръг Олмстед е 1,3 на човеко-

Таблица 4: Функционална класификация на Нюйоркската сърдечна асоциация (NYHA) въз основа на тежестта на симптомите и физическата активност

Class I	Без ограничение на физическата активност. Обикновената физическа активност не причинява необичаен задых, умора или сърцебиене.
Class II	Леко ограничена физическа активност. Без оплаквания в покой, но обикновената физическа активност води до необичаен задых, умора или сърцебиене.
Class III	Изразено ограничение на физическата активност. Без оплаквания в покой, но по-малка от обикновената активност води до необичаен задых, умора или сърцебиене.
Class IV	Невъзможност за извършване на никаква физическа активност без дискомфорт. Може да има симптоми в покой. При предприемане на каквато и да е физическа активност, дискомфортът се увеличава.

година. Интересно е, че по-голямата част (63%) от хоспитализациите са били свързани с причини, различни от СН.45 Проучванията от няколко европейски страни и Съединените щати (САЩ) показват, че честотата на хоспитализациите за СН е достигнала връх през 90-те години на миналия век, а след това намалява.^{54,55,58–60} Въпреки това, в скорошно проучване на инцидентна СН, проведено между 1998 и 2017 г. в Обединеното кралство (UK), възрастово приспособените честоти на първите хоспитализации са се увеличили с 28%, както за всички причини, така и за СН, и с 42% за приемите поради не-СС причини.⁶¹ Тези увеличения са били по-високи при жените, вероятно поради по-високите нива на коморбидност. Рискът от хоспитализация при СН е 1,5 пъти по-висок при пациенти с диабет в сравнение с контроли. ПМ, по-висок индекс на телесна маса (BMI) и по-висок гликиран хемоглобин (HbA1c), както и ниската изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) са силни предиктори за хоспитализации за СН.²⁹

Поради нарастване на населението, застаряването и нарастващото разпространение на коморбидностите, абсолютният брой на хоспитализациите за СН се очаква в бъдеще да нарасне значително, може би с до 50% през следващите 25 години.^{24,62}

4. Хронична сърдечна недостатъчност

4.1. Ключови стъпки в диагностиката на сърдечната недостатъчност

Диагнозата на ХСН изисква наличието на симптоми и/или признаци на СН и обективни доказателства за сърдечна дисфункция (Фигура 1). Типичните симптоми включват задух, умора и подуване на глезените (Таблица 6). Симптомите и признаците нямат достатъчна точност, за да се използват самостоятелно за поставяне на диагнозата СН.^{63–66}

Диагнозата ХСН е по-вероятна при пациенти с анамнеза за МИ, артериална хипертония, КАБ, захарен диабет, алкохолна злоупотреба, хронично бъбречно заболяване (ХБН), кардиотоксична химиотерапия и при тези с фамилна анамнеза за КМП или внезапна смърт.

За оценка на пациенти със съмнение за хронична СН се препоръчват следните диагностични тестове:

- (1) Електрокардиограма (ЕКГ). Нормалната ЕКГ прави диагнозата СН малко вероятна.⁶³ ЕКГ може да разкрие аномалии като ПМ, Q вълни, ЛК хипертрофия (ЛКХ) и разширен QRS комплекс (Таблица 7), които увеличават вероятността за диагноза СН и също могат да ръководят терапията.
- (2) Препоръчва се измерване на NPs, ако са налични. Плазмени концентрации на В-тип натриуретичен пептид (BNP) <35 pg/mL, N-терминален про-В-тип натриуретичен пептид (NT-proBNP) <125 pg/mL или средно-регионален про-атриален натриуретичен пептид (MR-proANP) <40 pmol/L⁶⁸ правят диагнозата СН малко вероятна. Те ще бъдат обсъдени по-подробно в раздел 4.2.^{69,70}
- (3) Препоръчват се основни изследвания като серумна урея и електролити, креатинин, пълна кръвна картина, чернодробни и тироидни функционални тестове, за разграничаване на СН от други състояния, да се предостави прогностична информация и да се ръководи потенциалната терапия.

- (4) Ехокардиографията се препоръчва като ключово изследване за оценка на сърдечната функция. Освен определянето на ЛКИФ, ехокардиографията предоставя и информация за други параметри като размер на камерата, ексцентрична или концентрична ЛКХ, регионални аномалии на движението на стената (които могат да предположат подлежаща КАБ, синдром на Takotsubo или миокардит), ДК функция, белодробна хипертония, клапна функция и маркери за диастолна функция.^{16,71}
- (5) Препоръчва се рентгенова снимка на гръдния кош за изследване на други потенциални причини за задух (напр. белодробно заболяване). Тя може да осигури и доказателства в подкрепа на СН (напр. белодробна конгестия или кардиомегалия).

Препоръчителни диагностични тестове при всички пациенти със съмнение за хронична сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
BNP/NT-proBNP ^c	I	B
12-проводна ЕКГ	I	C
Трансторакална ехокардиография	I	C
Рентген на гръдния кош	I	C
Рутинни кръвни изследвания за придружаващи заболявания, включително пълна кръвна картина, урея и електролити, функция на щитовидната жлеза, глюкоза на гладно и HbA1c, липиди, железен статус (TSAT и феритин)	I	C

BNP = В-тип натриуретичен пептид; ЕКГ = електрокардиограма; HbA1c = гликиран хемоглобин; NT-proBNP = N-терминален про-В-тип натриуретичен пептид; TSAT = трансферинова сатурация.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

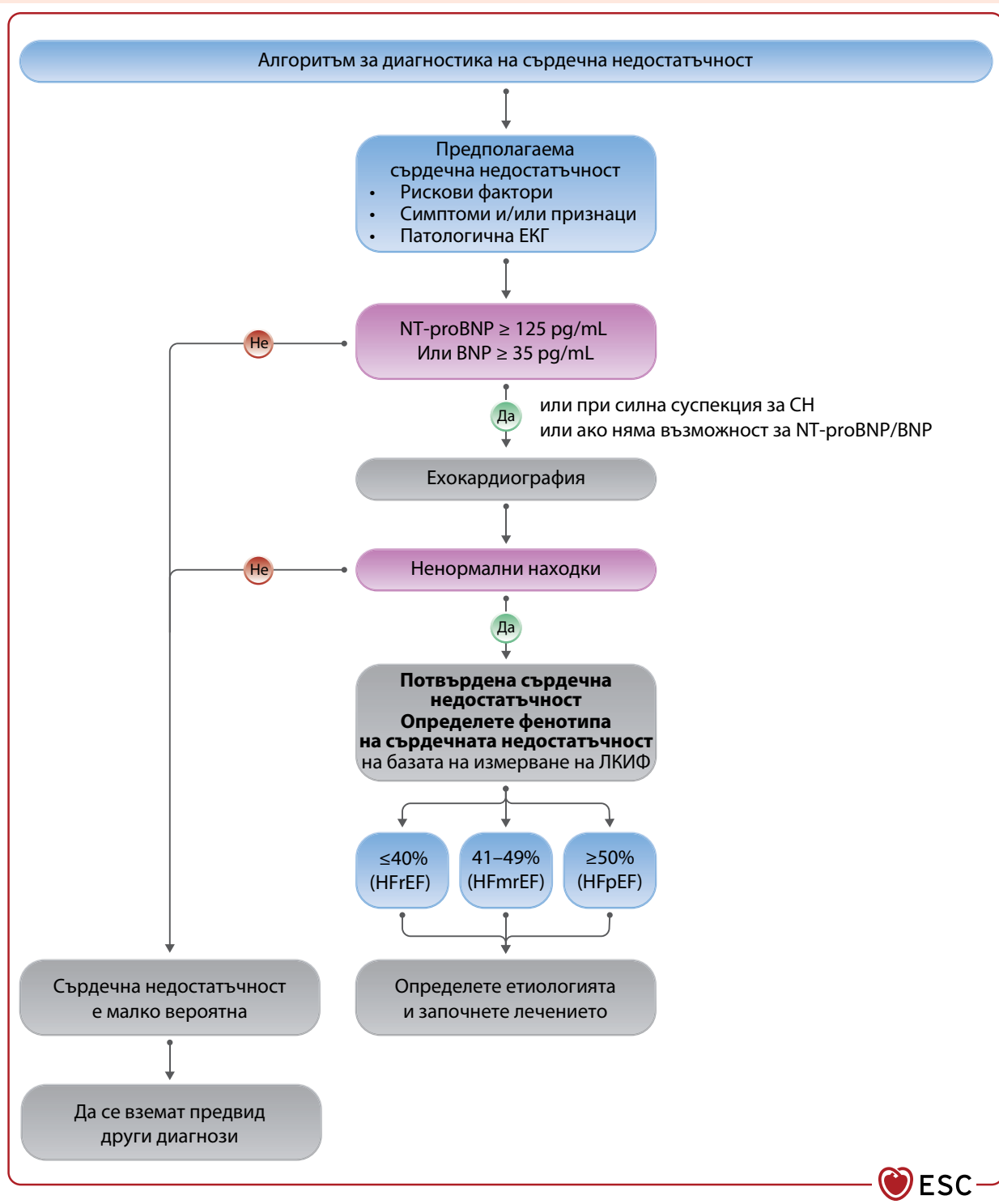
^c Препратките по този въпрос са изброени в раздел 4.2.

4.2. Натриуретични пептиди

Плазмените концентрации на NPs се препоръчват като начални диагностични тестове при пациенти със симптоми, предполагащи СН, за да се изключи диагнозата. Повишените концентрации подкрепят диагнозата СН, полезни са за прогнозиране⁷² и могат да насочат към по-нататъшно сърдечно изследване.⁷³ Въпреки това, трябва да се отбележи, че има много причини за повишена NP – както СС, така и не-СС – които могат да намалят тяхната диагностична точност (Таблица 7). Тези причини включват ПМ, нарастваща възраст и остро или хронично бъбречно заболяване.⁷⁴ Обратно, концентрациите на NP може да са непропорционално ниски при пациенти със затлъстяване.⁷⁵

4.2.1. Употреба при неостри условия

Диагностичната стойност на NPs, в допълнение към признаците и симптомите и други диагностични тестове, като ЕКГ, е оценена в няколко проучвания в условията на първична медицинска помощ.^{68,76–80} Целта на тези проучвания беше да се изключи или установи диагнозата СН. Работната група взе предвид проучвания с адекватно качество, които включват граничните точки за NP в своите диагностични алгоритми, под които вероятността за наличие на СН е изключително ниска.



Фигура 1: Алгоритъм за диагностика на сърдечна недостатъчност.

BNP = В-тип натриуретичен пептид; ЕКГ = електрокардиограма; HFmrEF = сърдечна недостатъчност с леко намалена изтласкваща фракция; HFrEF = сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция; HFpEF = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция; NT-proBNP = N-терминален про-B тип натриуретичен пептид. Ненормалните ехокардиографски находки са описани по-подробно в съответните раздели върху HFpEF (раздел 5), HFmrEF (раздел 7) и HFrEF (раздел 8).

Горните граници на нормата при неостри условия са 35 pg/mL за BNP и 125 pg/mL за NT-proBNP. В тези проучвания отрицателните прогнозни стойности на концентрациите на NP под тези

прагове варират от 0,94 до 0,98.⁷⁶⁻⁷⁸ По-малко данни са налични за MR-proANP при ХСН, отколкото при ОСН. Концентрация от <40 pmol/L може да се използва за изключване на СН.⁶⁸

Таблица 5: Причини за сърдечна недостатъчност, общи начини на представяне и специфични изследвания

Причина	Примери за презентации	Специфични изследвания
КАБ	Инфаркт на миокарда Ангина или „ангинозен еквивалент“ Аритмии	Инвазивна коронарна ангиография КТ коронарна ангиография Образни стрес тестове (ехо, нуклеарни, СМР)
Хипертония	Сърдечна недостатъчност със запазена систолна функция Злокачествена хипертония/остър белодробен оток	24 часа амбулаторно АН Плазмени метанефрини, изобразяване на бъбречна артерия Ренин и алдостерон
Клапна болест	Първично клапно заболяване, напр. аортна стеноза Вторично клапно заболяване, напр. функционална регургитация Вродена клапна болест	Ехо трансезофагеално/стрес
Аритмии	Предсърдни тахиаритмии Камерни аритмии	Амбулаторен ЕКГ запис Електрофизиологично изследване, ако е показано
КМП	Всички Дилатативни Хипертрофични Рестриктивни ARVC Перипартални Takotsubo синдром Токсини: алкохол, кокаин, желязо, мед	СМР, генетични тестове Дясна и лява сърдечна катетеризация СМР, ангиография Микроелементи, токсикология, LFTs, GGT
Вродено сърдечно заболяване	Вродено коригирани/коригирана транспозиция на големите артерии Шънтови лезии Коригирана тетралогия на Fallot Аномалия на Ebstein	СМР
Възпалителни	Вирусен миокардит Болест на Chagas HIV Лаймска болест	СМР Серология
Индукирани от лекарства	Антрациклини Трастузумаб Инхибитори на VEGF Инхибитори на имунната контролна точка Протеазомни инхибитори RAF+MEK инхибитори	
Инфилтративни	Амилоид Саркоидоза Неопластични	Серумна електрофореза и леки вериги без серум, протеин на Bence Jones, костна сцинтиграфия, СМР, КТ-ПЕТ, ЕМБ Серумен ACE, СМР, ФДГ-ПЕТ, гръдна КТ, ЕМБ СМР, ЕМБ
Болести на натрупването	Хемохроматоза Болест на Fabry Болести на натрупване на гликоген	Изследвания на желязо, генетични, CMR (T2* imaging), EMB α-галактозидаза А, генетика, СМР (T1 мепинг)
Ендомиокардна болест	Лъчетерапия Ендомиокардна фиброза/еозинофилия Карциноид	СМР ЕМБ 24 h уринна 5-HIAA
Перикардна болест	Калцификация Инфилтративна	Гръдна КТ, СМР, лява и дясна сърдечна катетеризация
Метаболитна	Ендокринна болест Хранителни заболявания (дефицити на тиамин, витамин B1 и селен) Автоимунно заболяване	TFTs, плазмени метанефрини, ренин и алдостерон, кортизол Специфични хранителни вещества в плазмата ANA, ANCA, ревматологичен преглед
Невромускулни заболявания	Атаксия на Friedreich Мускулна дистрофия	Изследвания на невропроводимостта, електромиограма, генетични изследвания

5-HIAA = 5-хидроксииндолацетна киселина; ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ANA = антинуклеарни антитела; ANCA = антинуклеарни цитоплазмени антитела; ARVC = аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; АН = артериално налягане; КАБ = коронарна артериална болест; КМП = кардиомиопатия; СМР = сърдечен магнитен резонанс; СК = креатинкиназа; КТ = компютърна томография; ЕКГ = електрокардиограма; Echo = електрокардиография; ЕМБ = ендомиокардна биопсия; FDG = флуоро-дезоксиглюкоза; GGT = гама глутамил трансфераза; HIV = човешки имунодефицитен вирус; h = час; LFT = чернодробен функционален тест; LGE = късно гадолиниевото усилване; MEK = митоген-активирана протеин киназа; ПЕТ = позитрон-емисионна томография; TFT = тиреоиден функционален тест; VEGF = съдово-ендотелен растежен фактор.

Таблица 6: Симптоми и признаци, типични за сърдечна недостатъчност

Симптоми	Признаци
Типични	По-специфични
Задух Ортопнея Пристъпна нощна диспнея Намалена толерантност към упражнения Умора, уморяемост, повишено време за възстановяване след упражнения Подуване на глезена	Повишено югуларно венозно налягане Хепатоюгуларен рефлукс Трети сърдечен тон (галопен ритъм) Латерално изместен апикален импулс
По-малко типични	По-малко специфични
Нощна кашлица Хрипове Усещане за подуване Загуба на апетит Объркване (особено при по-възрастни) Депресия Сърцебиене Световъртеж Синкоп Бендопнея ^a	Наддаване на тегло (>2 кг/с-ца) Загуба на тегло (при напреднала СН) Загуба на тъкани (кахексия) Сърдечен шум Периферен оток (глезен, сакрален, скротален) Белодробни крепитации Плеврален излив Тахикардия Неравномерен пулс Тахипнея Дишане на Чейн-Стокс Хепатомегалия Асцит Студени крайници Олигурия Тясно пулсово налягане

СН = сърдечна недостатъчност.

^a Този симптом на напреднала СН съответства на задух при навеждане напред.⁶⁷

4.3. Изследвания за определяне на подлежащата етиология на хроничната сърдечна недостатъчност

Препоръчаните тестове за определяне на основната етиология на ХСН са обобщени в Таблица 5.

Упражнение или фармакологична стрес-ехокардиография може да се използва за оценка на индуцируема исхемия при тези, които се считат за подходящи за коронарна реваскуларизация.⁸¹ При пациенти с HFrEF, клапно заболяване или необяснима диспнея, стрес-ехокардиографията може да помогне за изясняване на диагнозата.⁸²

Сърдечният магнитен резонанс (СМР) с късно гадолинево усилване (LGE), T1 картиране и извънклетъчен обем ще идентифицира миокардна фиброза/цикатрикс, които обикновено са субендокардиални за пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС) за разлика от цикатрикса в средата на стената, типичен за дилатативна кардиомиопатия (ДКМП). В допълнение, СМР позволява характеризирание на миокарда при, напр. миокардит, амилоидоза, саркоидоза, болест на Chagas, болест на Fabry, СМР с ЛК некомпактност, хемохроматоза и аритмогенна кардиомиопатия (АКМП).^{83,84}

Компютър томографска коронарна ангиография (КТКА) може да се обмисли при пациенти с ниска до средна предтестова вероятност за КАБ или такива с двусмислени неинвазивни стрес-тестове, за изключване на диагнозата КАБ.⁵

Еднофотонна емисионна КТ (SPECT) може също да се използва за оценка на миокардна исхемия и виталност,

Таблица 7: Причини за повишени концентрации на натриуретични пептиди⁸⁶⁻⁸⁸

Сърдечни	Сърдечна недостатъчност ОКС Белодробен емболизъм Миокардит Хипертрофия на лявата камера Хипертрофична или рестриктивна кардиомиопатия Клапна сърдечна болест Вродено сърдечно заболяване Предсърдни и камерни тахиаритмии Контузия на сърцето Кардиоверсия, ICD шок Хирургични процедури, включващи сърцето Белодробна хипертония
Несърдечни	Напреднала възраст Исхемичен инсулт Субарахноидален кръвоизлив Бъбречна дисфункция Чернодробна дисфункция (главно чернодробна цироза с асцит) Паранеопластичен синдром ХОББ Тежки инфекции (включително пневмония и сепсис) Тежки изгаряния Анемия Тежки метаболитни и хормонални аномалии (напр. тиреотоксикоза, диабетна кетоза)

ОКС = остър коронарен синдром; ХОББ = хронична обструктивна белодробна болест; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор.

миокардно възпаление или инфилтрация. Сцинтиграфията с белязан с технеций (Tc) бифосфонат е показала висока

Препоръки за специализирани диагностични тестове при избрани пациенти с хронична сърдечна недостатъчност за откриване на обратими/лечими причини за сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
СМР		
СМР се препоръчва за оценка на миокардната структура и функция при хора с лоши акустични прозорци за ехокардиограма.	I	C
СМР се препоръчва за характеризирание на миокардна тъкан при съмнение за инфилтративно заболяване, болест на Fabry, възпалително заболяване (миокардит), некомпактна ЛК, амилоид, саркоидоза, претоварване с желязо/хемохроматоза.	I	C
СМР с LGE трябва да се има предвид при ДКМП, за да се разграничи исхемично от неисхемично увреждане на миокарда.	IIa	C
Инвазивна коронарна ангиография (при тези, които се считат за подходящи за потенциална коронарна реваскуларизация)		
Инвазивната коронарна ангиография се препоръчва при пациенти със стенокардия, въпреки фармакологичната терапия, или симптоматични камерни аритмии. ⁵	I	B
Инвазивна коронарна ангиография може да се вземе предвид при пациенти с HFrEF с междинна до висока предтестова вероятност за КАБ и наличие на исхемия при неинвазивни стрес-тестове. ⁸⁹	IIb	B

Продължава

Продължение

Неинвазивно тестване

КТКА трябва да се вземе предвид при пациенти с ниска до средна пред-тестова вероятност за КАБ или такива с двусмислени неинвазивни стрес-тестове, за да се изключи стеноза на коронарната артерия.

IIa

C

Неинвазивното стресово изобразяване (СМР, стрес ехокардиография, SPECT, PET) може да се вземат предвид за оценка на миокардна исхемия и виталитет при пациенти с КАБ, които се считат за подходящи за коронарна реваскуларизация.^{90–93}

IIb

B

Може да се вземе предвид работен тест за откриване на обратима миокардна исхемия и изследване на причината за диспнея.^{94–96}

IIb

C

Кардиопулмонален работен тест

Кардиопулмоналният работен тест се препоръчва като част от оценката за сърдечна трансплантация и/или MCS.^{94–96}

I

C

Кардиопулмоналният работен тест трябва да се има предвид, за оптимизиране на предписанието за работно тестване.^{94–96}

IIa

C

Изследването с кардио-пулмонална работна проба трябва да се вземе предвид, за да се установи причината за необяснима диспнея и/или непоносимост към физическо натоварване.^{94–96}

IIa

C

Катетеризация на дясното сърце

Катетеризация на дясното сърце се препоръчва при пациенти с тежка СН, при които се прави оценка за сърдечна трансплантация или MCS.

I

C

Катетеризация на дясното сърце трябва да се вземе предвид при пациенти, при които се смята, че СН се дължи на констриктивен перикардит, рестриктивна кардиомиопатия, вродено сърдечно заболяване и високо-дебитни състояния.

IIa

C

Катетеризацията на дясното сърце трябва да се вземе предвид при пациенти с вероятна, оценена чрез ехо белодробна хипертония, за потвърждаване на диагнозата и оценка на нейната обратимост преди корекция на клапно/структурно сърдечно заболяване.

IIa

C

При избрани пациенти с HFrEF с цел потвърждаване на диагнозата може да се вземе предвид катетеризация на дясното сърце.

IIa

C

ЕМБ

ЕМБ трябва да се вземе предвид при пациенти с бързо прогресираща СН, въпреки стандартната терапия, когато има вероятност за специфична диагноза, която може да бъде потвърдена само с миокардни проби.^{97,98}

IIa

C

КАБ = коронарна артериална болест; СМР = сърдечен магнитен резонанс; КТКА = Компютър-томографска коронарна ангиография; ДКМП = дилатативна кардиомиопатия; ЕМБ = ендомиокардна биопсия; СН = сърдечна недостатъчност; HFrEF = сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция; HFpEF = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; LGE = късно гадолиниевое усиление; ЛК = лява камера, левокамерен/а/о/и; MCS = механична циркулаторна подкрепа; PET = позитрон-емисионна томография; SPECT = едн-фотонна емисионна компютърна томография.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

Коронарна ангиография се препоръчва при пациенти със СН, които имат ангина пекторис или „еквивалент на стенокардия“ въпреки фармакологичната терапия, за да се установи диагнозата на ИБС и нейната тежест. Коронарна ангиография може също да севземе предвид при пациенти с HFrEF, които имат средна до висока пред-тестова вероятност за CAD и които се считат за потенциално подходящи за коронарна реваскуларизация.⁵

5. Сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция

5.1. Диагнозата на сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция

Диагнозата на HFrEF изисква наличие на симптоми и/или признаци на СН и намалена фракция на изтласкване (ЛКИФ $\leq 40\%$). Това най-често се получава с ехокардиография. Подробностите относно стандартите за качество, които трябва да се спазват, когато се определя наличието на намалена систолна функция на ЛК чрез ехокардиография, могат да бъдат намерени в документа за позиция на Европейската асоциация по сърдечно-съдово изобразяване (EACVI).⁹⁹ Ако оценката на ФИ не е възможна чрез ехокардиография, тогава могат да се използват СМР или по-рядко нуклеарни техники.

Алгоритъм за диагностициране на HFrEF е изобразен във *Фигура 1*. За изследване на основната етиология, моля, вижте *Таблица 5*.

5.2. Фармакологично лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване

5.2.1. Цели на фармакотерапията при пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване

Фармакотерапията е крайгълният камък на лечението при HFrEF и трябва да се приложи, преди да се вземе предвид терапия с устройство, и заедно с нефармакологични интервенции.

Има три основни цели на лечението на пациенти с HFrEF: (i) намаляване на смъртността, (ii) предотвратяване на повтарящи се хоспитализации поради влошаване на СН и (iii) подобряване на клиничния статус, функционалния капацитет и QOL.^{100–102}

Основните доказателства в подкрепа на препоръките в този раздел за пациенти със симптоматична HFrEF са дадени в *Допълнителна таблица 1*.

Фигура 2 изобразява алгоритъма на стратегията за лечение, включващ лекарства и устройства при пациенти с HFrEF, за Клас I индикации за намаляване на смъртността (по всички или по СС причини). Препоръките за всяко лечение са обобщени по-долу.

чувствителност и специфичност за изобразяване на сърдечен транстиретинов амилоид.⁸⁵

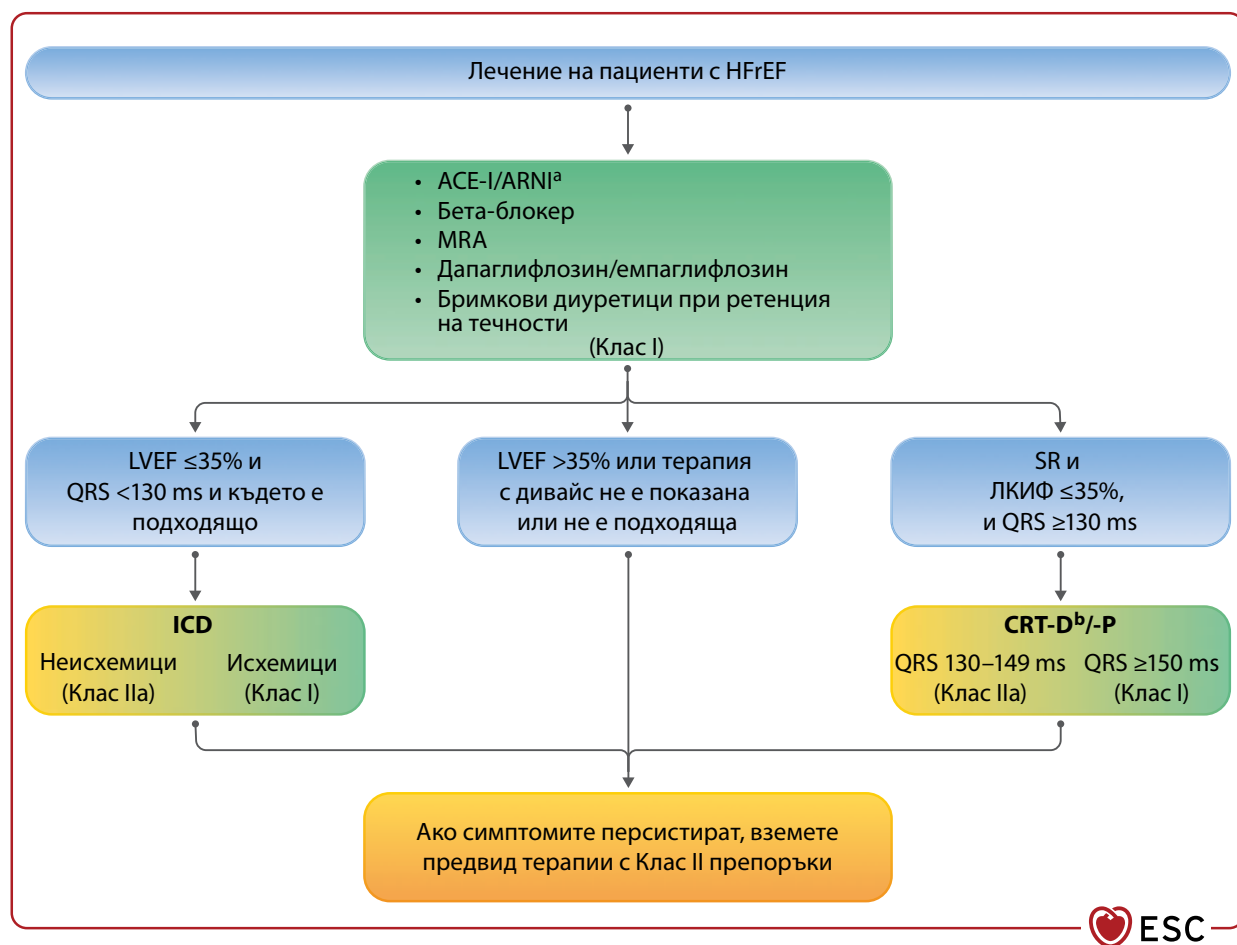
5.2.2.Общи принципи на фармакотерапията при сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване

Модулирането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС) и симпатиковата нервна система с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-I) или инхибитор на ангиотензиновия рецептор-неприлизин (ARNI), бета-блокери и антагонисти на минералкортикоидните рецептори (MRA) показва, че подобрява преживяемостта, намалява риска от хоспитализации за СН и намалява симптомите при пациенти със HFrEF. Тези лекарства служат като основи на фармакотерапията при пациенти с HFrEF. Триадата от ACE-I/ARNI, бета-блокер и MRA се препоръчва като крайъгълна терапия при тези пациенти, освен ако лекарствата не са противопоказани или не се понасят.^{103–105} Те трябва да бъдат титрирани до дозите, използвани в клиничните изпитвания (или, ако това не е възможно, до максимално поносими дози). Този документ все

още препоръчва използването на ARNI като заместител на ACE-I при подходящи пациенти, които остават симптоматични на фона на терапии с ACE-I, бета-блокери и MRA; въпреки това, ARNI може да се разглежда като терапия от първа линия вместо ACE-I.^{106,107} Препоръчителните дози при тези лекарства са дадени в Таблица 8. Блокерите на ангиотензин-рецепторите (ARB) все още играят роля при тези, които имат непоносимост към ACE-I или ARNI.

Инхибиторите на натрий-глюкоза ко-транспортен 2 (SGLT2) дапаглифлозин и емпаглифлозин, добавени към терапията с ACE-I/ARNI/бетаблокер/MRA, намаляват риска от СС смърт и влошаване на СН при пациенти със HFrEF.^{108,109} Освен ако не са противопоказани или не се понасят, дапаглифлозин или емпаглифлозин се препоръчват при всички пациенти с HFrEF, които са лекувани вече с ACE-I/ARNI, бета-блокер и MRA, независимо дали имат диабет или не.

Други лекарства могат да се използват за избрани пациенти с HFrEF. Те се обсъждат в раздел 5.4.



Фигура 2: Терапевтичен алгоритъм на терапевтични показания клас I за пациент със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване.

ACE-I = инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим; ARNI = ангиотензин рецепторен-неприлизин инхибитор; CRT-D = сърдечна ресинхронизираща терапия с дефибрилатор; CRT-P = пейсмейкър за сърдечна ресинхронизираща терапия; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; HFrEF = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; MRA = минерал-кортикоиден рецепторен антагонист; QRS = Q, R, и S вълни в ЕКГ; SR = синусов ритъм.

^a Като заместител на ACE-I.

^b Където е подходящо.

Клас I = зелено. Клас IIa = жълто.

5.3. Лекарства, препоръчвани при всички пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване

Фармакологични лечения, показани при пациенти със сърдечна недостатъчност (клас II–IV по NYHA) с намалена фракция на изтласкване (LVEF ≤40%)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
ACE-I се препоръчва за пациенти със HFrEF с цел намаляване на риска от хоспитализация за СН и смърт. ^{110–113}	I	A
Препоръчва се бета-блокатор за пациенти със стабилна HFrEF за намаляване на риска от хоспитализация за СН и смърт. ^{114–120}	I	A
MRA се препоръчва на пациенти със HFrEF за намаляване на риска от хоспитализация за СН и смърт. ^{121,122}	I	A
Дапаглифлозин или емпаглифлозин се препоръчват за пациенти със HFrEF за намаляване на риска от хоспитализация за СН и смърт. ^{108,109}	I	A
Sacubitril/valsartan се препоръчва като заместител на ACE-I при пациенти със HFrEF за намаляване на риска от хоспитализация за СН и смърт. ¹⁰⁵	I	B

ACE-I = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; СН = сърдечна недостатъчност; HFrEF = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; ЛКИФ = бевокамерна изтласкваща фракция; MRA = минерал-кортикоиден рецепторен антагонист; NYHA = New York Heart Association.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

5.3.1. Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим

ACE-I са първият клас лекарства, за които бе доказано, че намаляват смъртността и заболеваемостта при пациенти с HFrEF.^{110–113} Доказано е също, че подобряват симптомите.¹¹¹ Те се препоръчват при всички пациенти, освен ако не са противопоказани или не се понасят. Те трябва да бъдат увеличени до максимално поносимите препоръчвани дози.

Практически насоки как да се използват ACE-Is са дадени в *Допълнителна таблица 2*.

5.3.2. Бета-блокери

Доказано е, че бета-блокери намаляват смъртността и заболеваемостта при пациенти с HFrEF, в допълнение към лечението с ACE-I и диуретик.^{114–120} Те подобряват и симптомите.¹²³ Съществува консенсус, че ACE-I и бета-блокерите могат да бъдат започнати заедно, веднага щом се установи диагнозата симптомна HFrEF. Няма доказателства в подкрепа на започването на бета-блокатор преди ACE-I и обратно.¹²⁴ Бета-блокерите трябва да се започват при клинично стабилни, еуволемични пациенти с ниска доза и постепенно да се повишават до максимално поносимата доза. При пациенти, приети с ОЧН, бета-блокерите трябва да се започват внимателно в болница, след като пациентът е хемодинамично стабилизирал.

Таблица 8: Основани на доказателства дози от лекарства, модифициращи заболяването в ключови рандомизирани проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване

	Начална доза	Таргетна доза
ACE-I		
Captopril ^a	6.25 mg t.i.d.	50 mg t.i.d.
Enalapril	2.5 mg b.i.d.	10–20 mg b.i.d.
Lisinopril ^b	2.55 mg o.d.	20–35 mg o.d.
Ramipril	2.5 mg b.i.d.	5 mg b.i.d.
Trandolapril ^a	0.5 mg o.d.	4 mg o.d.
ARNI		
Sacubitril/valsartan	49/51 mg b.i.d. ^c	97/103 mg b.i.d.
Бета-блокери		
Bisoprolol	1.25 mg o.d.	10 mg o.d.
Carvedilol	3.125 mg b.i.d.	25 mg b.i.d. ^e
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5–25 mg o.d.	200 mg o.d.
Nebivolol ^d	1.25 mg o.d.	10 mg o.d.
MRA		
Eplerenone	25 mg o.d.	50 mg o.d.
Spironolactone	25 mg o.d. ^f	50 mg o.d.
SGLT2 inhibitor		
Dapagliflozin	10 mg o.d.	10 mg o.d.
Empagliflozin	10 mg o.d.	10 mg o.d.
Други средства		
Candesartan	4 mg o.d.	32 mg o.d.
Losartan	50 mg o.d.	150 mg o.d.
Valsartan	40 mg b.i.d.	160 mg b.i.d.
Ivabradine	5 mg b.i.d.	7.5 mg b.i.d.
Vericiguat	2.5 mg o.d.	10 mg o.d.
Digoxin	62.5 µg o.d.	250 µg o.d.
Hydralazine/ Isosorbide dinitrate	37.5 mg t.i.d./20 mg t.i.d.	75 mg t.i.d./40 mg t.i.d.

ACE-I = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; ARNI = ангиотензин рецепторен-неприлизин инхибитор; b.i.d. = два пъти дневно; CR = контролирано освобождаване; CV = сърдечно-съдов/а/о/и; MRA = минералкортикоид рецепторен антагонист; o.d. = веднъж дневно; SGLT2 = натрий-глюкоза котранспортер 2; t.i.d. = три пъти дневно; XL = удължено освобождаване.

^a Показва ACE-I, при която целта за дозиране е получена в проучвания след инфаркт на миокарда.

^b Показва лекарства, за които е доказано, че по-висока доза намалява заболеваемостта/смъртността в сравнение с по-ниска доза от същото лекарство, но няма съществено рандомизирано, плацебо-контролирано проучване и оптималната доза е несигурна.

^c Sacubitril/valsartan може да има незадължителна по-ниска начална доза 24/26 mg b.i.d. при тези с анамнеза за симптоматична хипотония.

^d Показва лечение, за което не е доказано че намалява СС или смъртността по всякакви причини при пациенти със сърдечна недостатъчност (или е доказано, че не е по-малостойно от лечението, което постига това).

^e Максимална доза 50 mg два пъти дневно може да се прилага при пациенти с тегло над 85 kg.

^f Спиринолактон има незадължителна начална доза 12,5 mg при пациенти, при които бъбречният статус или хиперкалиемия налагат повишено внимание.

Мета-анализът на индивидуалните пациентски данни (IPD) на всички основни бета-блокери изпитвания при HFrEF не е показал полза за хоспитализацията и смъртността в подгрупата пациенти със HFrEF със СН.¹²⁵ Въпреки това, тъй като това е ретроспективен анализ на подгрупите, и тъй като бета-блокерите не повишават риска, комисията по препоръките реши да не прави отделна препоръка според сърдечния ритъм.

Практически насоки как да използвате бета-блокери са дадени в *Допълнителна таблица 3*.

5.3.3. Минералкортикоид-рецепторни антагонисти

MRAs (спиронолактон или еплеренон) се препоръчват, в допълнение към ACE-I и бета-блокери, при всички пациенти с HFrEF за намаляване на смъртността и риска от хоспитализация за СН.^{121,122} Те подобряват и симптомите.¹²¹ MRA блокират рецепторите, които свързват алдостерона и, с различна степен на афинитет, други рецептори на стероидни хормони (напр. кортикостероидни и андрогенни). Еплеренонът е по-специфичен за алдостероновата блокада и следователно причинява по-малко гинекомастия.

Необходимо е повишено внимание, когато MRA се използват при пациенти с увредена бъбречна функция и при тези със серумни концентрации на калий >5,0 mmol/L.

В *Допълнителна таблица 4* са дадени практически насоки как да използвате MRAs.

5.3.4. Инхибитор на ангиотензиновия рецептор-неприлизин

В изпитване PARADIGM-HF беше доказано, че сакубитрил/валсартан, ARNI, превъзхожда еналаприл при намаляване на хоспитализациите за влошаваща се СН, СС смъртност и смъртност по всякакви причини при пациенти с амбулаторна HFrEF с ЛКИФ $\leq 40\%$ (променена на $\leq 35\%$ по време на проучването). Пациентите в изпитването са имали повишени плазмени концентрации на NP, eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m² и са били в състояние да понасят еналаприл и след това сакубитрил/валсартан по време на периода на въвеждане.¹⁰⁵ Допълнителните ползи от сакубитрил/валсартан са включвали подобряване на симптомите и QOL,¹⁰⁵ намаляване на появата на диабет, изискващ лечение с инсулин,¹²⁶ и намаляване на спада на eGFR,¹²⁷ както и намалена честота на хиперкалиемия.¹²⁸ В допълнение, употребата на сакубитрил/валсартан може да позволи намаляване на нуждата от бримков диуретик.¹²⁹ Симптоматична хипотония се съобщава по-често при пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан в сравнение с еналаприл, но въпреки развиващата се хипотония, тези пациенти също са получили клинични ползи от терапията със сакубитрил/валсартан.^{128,130}

Поради това се препоръчва ACE-I или ARB да бъде заменен със сакубитрил/валсартан при амбулаторни пациенти с HFrEF, които остават симптоматични въпреки описаното по-горе оптимално лечение. Две проучвания са изследвали употребата на ARNI при хоспитализирани пациенти, някои от които не са били лекувани преди това с ACE-I. Започването в тази ситуация изглежда безопасно и намалява последващата СС смъртност или хоспитализациите за СН с 42% в сравнение с еналаприл.^{106,107,131} Поради това, може да се вземе предвид започване на сакубитрил/валсартан при пациенти нелекувани с ACE-I (т.е. de novo) с HFrEF (клас IIb на препоръките, доказателствено ниво B).

Пациентите, които започват да приемат сакубитрил/валсартан, трябва да имат адекватно кръвно налягане (АН) и eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m². Необходим е период на измиване най-малко 36 часа след ACE-I терапия, за да се сведе до минимум рискът от ангиоедем.

Практически насоки как да използвате ARNI са дадени в *Допълнителна таблица 5*.

5.3.5. Инхибитори на натрий-глюкоза ко-транспортер 2

Проучването DAPA-HF изследва дългосрочните ефекти на дапаглифлозин (SGLT2 инхибитор) в сравнение с плацебо в допълнение към оптималната медицинска терапия (ОМТ) върху заболяемостта и смъртността при пациенти с амбулаторна HFrEF.¹⁰⁸ Пациентите участвали в проучването са били в Клас II–IV по NYHA и са имали ЛКИФ $\leq 40\%$, въпреки ОМТ. Имало е и изискване пациентите да са с повишен плазмен NT-proBNP и eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m².¹⁰⁸

Терапията с дапаглифлозин е довела до 26% намаление на първичната крайна точка: комбинация от влошаване на СН (хоспитализация или спешна визита, довела до интравенозна терапия за СН) или СС смърт. И двата компонента са намалели значително. Нещо повече, дапаглифлозин е намалил смъртността по всякакви причини,¹⁰⁸ облекчил симптомите на СН, подобрил физическите възможности и QOL при пациенти със симптомна HFrEF.¹³² Ползите са се появили рано след започване на дапаглифлозин и абсолютната рискована редукция е била голяма. Ползите по отношение на преживяемостта са наблюдавани в същата степен при пациенти със HFrEF с и без диабет и в целия спектър от стойности на HbA1c.¹⁰⁸

Впоследствие проучването EMPEROR-Reduced установи, че емпаглифлозин намалява комбинираната първична крайна точка СС смърт или хоспитализация за СН с 25% при пациенти със симптоми клас II–IV по NYHA и ЛКИФ $\leq 40\%$, въпреки ОМТ.¹⁰⁹ Това проучване включва пациенти с eGFR > 20 mL/min/1,73 m², а при тях също се наблюдава намаляване на спада на eGFR при лица, получаващи емпаглифлозин. Това е било свързано с подобрение на QOL.¹³³ Въпреки че в изпитване EMPEROR-Reduced не е имало сигнификантно намаление на СС смъртност, скорешен мета-анализ на проучванията DAPA-HF и EMPEROR-Reduced не открива хетерогенност в СС смъртност.¹³⁴

Следователно, дапаглифлозин или емпаглифлозин се препоръчват, в допълнение към ОМТ с ACE-I/ARNI, бета-блокери и MRA, при пациенти със HFrEF, независимо от диабетния статус. Диуретичните/натриуретичните свойства на SGLT2 инхибиторите могат да предложат допълнителни ползи за намаляване на конгестията и могат да позволят намаляване на изискването за бримков диуретик.¹³⁵

Комбинираният SGLT-1 и 2 инхибитор, сотаглифлозин, е изследван също и при пациенти с диабет хоспитализирани със СН. Това лекарство е намалило СС смъртност и хоспитализациите за СН.¹³⁶ Обсъжда се допълнително в разделите за ОСН и за коморбидност.

Терапията с инхибитори на SGLT2 може да увеличи риска от повтарящи се генитални гъбични инфекции. След започването им се очаква се леко намаление на eGFR, което е обратимо и не трябва да води до преждевременно прекратяване на лекарството.

Практически указания как да използвате SGLT2 инхибиторите дапаглифлозин и емпаглифлозин са дадени в *Допълнителна таблица 6*.

5.4. Други лекарства, които се препоръчват или трябва да се вземат предвид при избрани пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция

Други фармакологични лечения, показани при избрани пациенти със сърдечна недостатъчност клас II–IV по NYHA с намалена фракция на изтласкване (LVEF ≤40%)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Бримкови диуретици		
Диуретиците се препоръчват при пациенти със HFrEF с признаци и/или симптоми на конгестия с цел облекчаване на симптомите на СН, подобряване на капацитета за упражнения и намаляване на хоспитализациите за СН. ¹³⁷	I	C
ARB		
ARBs се препоръчва за намаляване на риска от хоспитализация за СН и СС смърт при симптомни пациенти, които не понасят ACE-I или ARNI (пациентите трябва да получават също бета-блокери и MRA). ¹³⁸	I	B
Инхибитор на If-канала		
Ивабрадин трябва да се има предвид при симптоматични пациенти с LVEF ≤35%, при SR и сърдечна честота в покой ≥70 b.p.m., въпреки лечението с базирана на доказателства доза бета-блокери (или максимална поносима доза под нея), ACE-I/(или ARNI) и MRA, с цел намаляване на риска от хоспитализация за СН и СС смърт. ¹³⁹	IIa	B
Ivabradine трябва да се има предвид при симптоматични пациенти със LVEF ≤35%, при SR и сърдечна честота в покой ≥70 b.p.m., които не могат да понасят или имат противопоказания за бета-блокери, с цел намаляване на риска от хоспитализация за СН и СС смърт. Пациентите трябва да получат също ACE-I (или ARNI) и MRA. ¹⁴⁰	IIa	C
Разтворим стимулатор на гуанилат циклаза		
Версигуат може да се вземе предвид при пациенти от клас II–IV по NYHA, които са имали влошаване на СН, въпреки лечението с ACE-I (или ARNI), бета-блокери и MRA с цел намаляване на риска от СС смърт или хоспитализация за СН. ¹⁴¹	IIb	B
Хидралазин и изосорбид динитрат		
Хидралазин и изосорбид динитрат трябва да се вземат предвид при самоидентифицирани чернокожи пациенти със LVEF ≤35% или със LVEF <45% в комбинация с разширена лява камера, в клас III–IV по NYHA въпреки лечението с ACE-I (или ARNI), бета-блокери и MRA за намаляване на риска от хоспитализация и смърт при СН. ¹⁴²	IIa	B
Хидралазин и изосорбид динитрат могат да се вземат предвид при пациенти със симптоматична HFrEF, които не понасят някой от следните: ACE-I, ARB или ARNI (или те са противопоказани), за да намалят риска от смърт. ¹⁴³	IIb	B

Продължава

Продължение

Дигоксин

Дигоксин може да се вземе предвид при пациенти със симптоматична HFrEF в синусов ритъм, въпреки лечението с ACE-I (или ARNI), бета-блокери и MRA, за да се намали рискът от хоспитализация (едновременно по всички причини и СН).¹⁴⁴

IIb

B

ACE-I = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; ARB = ангиотензин-рецепторен блокери; ARNI = ангиотензинов рецептор-неприлизин блокери; b.p.m. = удари в минута; CC = сърдечно-съдов а/о/и; СН = сърдечна недостатъчност; HFrEF = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция; MRA = минералкортикоид рецепторен антагонист; NYHA = New York Heart Association; SR = синусов ритъм.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c ARBs с доказателства при HFrEF са кандесартан, лосартан и валсартан.

5.4.1. Диуретици

Препоръчват се бримкови диуретици за намаляване на признаците и/или симптомите на конгестия при пациенти със HFrEF. Качеството на доказателствата относно диуретиците е слабо и ефектите им върху заболяемостта и смъртността не са проучени в RCTs. Въпреки това, трябва също да се помни, че главните изпитвания върху модифициращо заболяването лечение за HFrEF са проведени на фона на високо използване на бримкова диуретична терапия. Един мета-анализ показва, че при пациенти със HFrEF бримковите и тиазидните диуретици изглеждат намаляват риска от смърт и влошаване на СН в сравнение с плацебо, а диуретиците подобряват физическия капацитет за упражнения в сравнение с активна контрола.¹³⁷

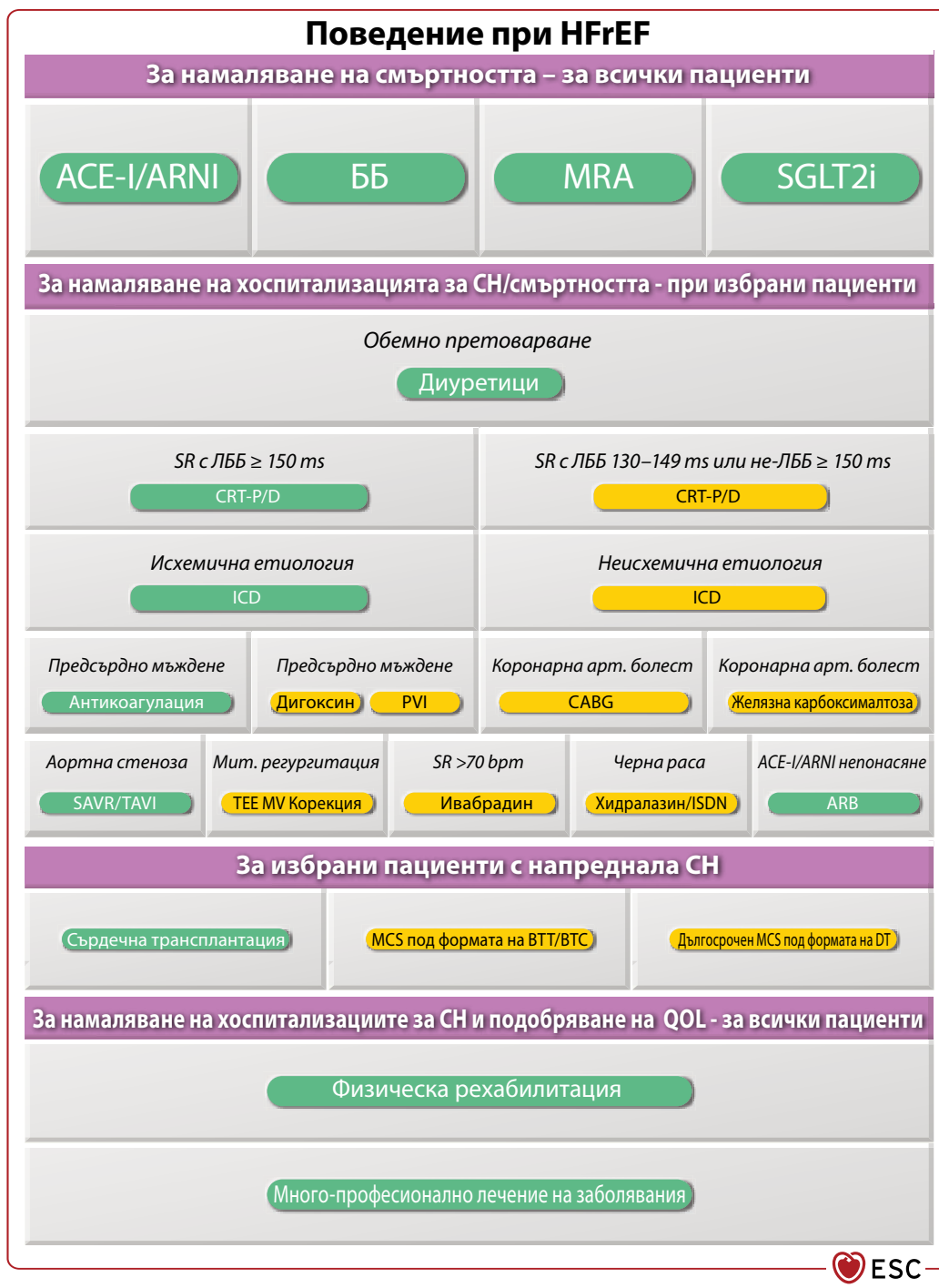
Бримковите диуретици произвеждат по-интензивна и по-кратка диуреза от тиазидните, въпреки че действат синергично (последователна блокада на нефрона), така че комбинацията може да се използва за лечение на диуретична резистентност. Въпреки това, нежеланите ефекти са по-вероятни и тези комбинации трябва да се използват с винаги повишено внимание. Трябва да се отбележи, че инхибиторите на ARNI, MRA и SGLT2 също могат да притежават диуретични свойства.^{129,145}

Целта на диуретичната терапия е да се постигне и поддържа еуволемия с най-ниската доза диуретик. При някои пациенти с еуволемия/хиповолемия употребата на диуретично лекарство може да бъде намалена или преустановена.¹⁴⁶ Пациентите трябва да бъдат обучени да регулират самостоятелно дозата на диуретика въз основа на наблюдение на симптомите/признаците на конгестия и ежедневно измерване на теглото.

Практически насоки как да използвате диуретици са дадени в *Допълнителна таблица 7*.

5.4.2. Ангиотензин II тип 1 рецепторни блокери

Мястото на ARB в управлението на HFrEF се промени през последните няколко години. Сега те се препоръчват за пациенти, които не могат да понасят ACE-I или ARNI, поради сериозни странични ефекти. Кандесартан в проучването CHARM-Alternative намалява смъртните случаи от сърдечно-съдови заболявания и хоспитализациите за сърдечна недостатъчност при пациенти, които не са получавали ACE-I поради предшестваща непоносимост.¹³⁸ Валсартан, в допълнение към обичайната терапия, включително ACE-I, е намалил хоспитализациите за СН в проучване Val-HeFT.¹⁴⁷ Въпреки това, нито един ARB не е намалил смъртността по всякаква причина в нито едно изпитване.



Фигура 3: Стратегически фенотипен преглед на подхода към сърдечната недостатъчност с намалена фракция на изтласкване. ACE-I = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; ARB = ангиотензин-рецепторен блокатор; ARNI = ангиотензин рецепторен-прилизинов блокатор; ББ = бета блокатор; b.p.m. = удара в минута; BTC = мост към кандидатура; BTT = мост към трансплантация; CABG = коронарен артериален байпас графт; CRT-D = сърдечна ресинхронизираща терапия с дефибрилатор; CRT-P = пейсмейкър за сърдечна ресинхронизираща терапия; DT = дестинационна терапия; СН = сърдечна недостатъчност; HFrEF = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; ISDN = изосорбид динитрат; ЛББ = ляв бедрен блок; МС = механична циркулаторна подкрепа; MRA = минералкортикоид-рецепторен антагонист; MV = митрална клапа; PVI = изолация на белодробна вена; QOL = качество на живота; SAVR = хирургична смяна на аортната клапа; SGLT2i = натрий-глюкоза котранспортьор 2 инхибитор; SR = синусов ритъм; TAVI = транскатетърно аортно клапно заместване; TEE = транскатетърен ръб до ръб. Цветен код за препоръчителните класове: Зелено за препоръчителен клас I; Жълто за препоръчителен клас IIa (вижте Таблица 1 за допълнителни детайли на класовете препоръки). Фигурата показва опции за подход при Клас I и IIa препоръки. Вижте специфичните Таблицы за тези с Клас IIb препоръки.

5.4.3. Инхибиторът на If-канал

Ивабрадин забавя сърдечната честота чрез инхибиране на If канала в синусовия възел и следователно е ефективен само при пациенти със SR. Ивабрадин намалява комбинираната крайна точка на СС смъртност и хоспитализация за СН при пациенти със симптомна HFrEF с ЛКИФ $\leq 35\%$, с хоспитализация поради СН през последните 12 месеца, в синусов ритъм (SR) и със сърдечна честота ≥ 70 b.p.m., които са били на доказана терапия, включително ACE-I (или ARB), бета-блокери и MRA.^{139,140} Our recommendation is based on the heart rate of ≥ 70 b.p.m. used in the SHIFT trial. Нашата препоръка се основава на сърдечната честота ≥ 70 b.p.m. използвана в изпитване SHIFT. Въпреки това, Европейската агенция по лекарствата (EMA) одобри ивабрадин за употреба в Европа при пациенти със HFrEF с ЛКИФ $\leq 35\%$ и при SR със сърдечен ритъм в покой ≥ 75 bpm, тъй като в тази група ивабрадин има потвърдена полза за преживяемост,¹⁴⁸ въз основа на ретроспективен подгрупов анализ. Трябва да се положат всички усилия за започване и повишаване на терапията с бета-блокери до препоръчаните/максимално поносимите дози, преди да се вземе предвид ивабрадин.

Практически насоки как да се използва ивабрадин са дадени в *Допълнителна таблица 8*.

5.4.4. Комбинация от хидралазин и изосорбид динитрат

Няма ясни доказателства, които да предположат използването на тази комбинирана терапия с фиксирана доза при всички пациенти със HFrEF. Малко RCT, проведено при самоидентифицирани чернокожи пациенти, показва, че добавянето на комбинацията от хидралазин и изосорбид динитрат към конвенционалната терапия (ACE-I, бета-блокери и MRA) е намалило смъртността и хоспитализациите за СН при пациенти със HFrEF и NYHA класове III–IV.¹⁴² Тези резултати са трудни за прехвърляне при пациенти от друг расов или етнически произход.

Освен това, комбинацията от хидралазин и изосорбид динитрат може да се вземе предвид при симптоматични пациенти със HFrEF, които не понасят ACE-I, ARNI или ARB (или те са противопоказани) с цел намаляване на смъртността. Тази препоръка обаче се основава на резултатите от сравнително малкото Veterans Administration Cooperative Study, което включва само пациенти от мъжки пол със симптомна HFrEF, лекувани с дигоксин и диуретици.¹⁴³

5.4.5. Дигоксин

Дигоксин може да се има предвид при пациенти със HFrEF в SR с цел намаляване на риска от хоспитализация,¹⁴⁴ въпреки че ефектът му върху рутинно лекувани с бета-блокери, не е тестван. В изпитването DIG общият ефект на дигоксин върху смъртността бил неутрален.

Ефектите на дигоксин при пациенти със HFrEF и ПМ не са проучени в RCTs. Някои проучвания предполагат потенциално по-висок риск от събития при пациенти с ПМ, получаващи дигоксин,^{149,150} докато друг мета-анализ заключава на базата на не-RCT, че дигоксинът не е имал вреден ефект върху смъртността при пациенти с ПМ и СН, повечето от които са имали HFrEF.¹⁵¹ Следователно, при пациенти със симптомна СН и ПМ, дигоксинът може да бъде полезен за лечение на пациенти със HFrEF и ПМ с бърза камерна честота, когато не могат да бъдат използвани други терапевтични варианти.^{150,152–155}

Дигоксин има тесен терапевтичен прозорец и затова нивата трябва да се проверяват с цел серумна концентрация на

дигоксин $< 1,2$ ng/mL.^{156,157} Трябва също да се внимава, когато се използва при жени, прекалено възрастни, крехки, хипокалиемични и недохранени лица. При пациенти с намалена бъбречна функция би могъл да се вземе предвид дигоксин. В момента се проучва употребата на дигитоксин при СН със SR.¹⁵⁸

5.4.6. Наскоро докладван напредък от проучвания при сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване

Разтворим стимулатор на гуанилат циклаза

Проучването VICTORIA оценява ефикасността и безопасността на пероралния разтворим гуанилат-циклазен стимулатор, версигуат, при пациенти с намалена ИФ и наскоро декомпенсирана ХСН. Честотата на първичната крайна точка смърт по СС причини или хоспитализация за СН е била по-ниска сред тези, които са получавали версигуат, отколкото сред тези, които са получавали плацебо.¹⁴¹ Няма намаляване нито на смъртността от всички причини, нито на СС смъртност. По този начин, версигуат може да се вземе предвид в допълнение към стандартната терапия за HFrEF с цел намаляване на риска от СС смъртност и хоспитализация за СН.

Активатор на сърдечния миозин

Проучването GALACTIC-HF прави оценка на ефикасността и безопасността на активатора на сърдечния миозин, омекамтив мекарбил, при пациенти със HFrEF, като включва пациенти, както в стационарни в стационарни така и в амбулаторни условия. Първичната крайна точка първи случай на СН или смърт от СС заболявания намалява с 8%. Няма сигнификантно намаляване на СС смъртност. Понастоящем това лекарство не е лицензирано за употреба при СН. Въпреки това, в бъдеще то може да придобие статус да бъде взето предвид в допълнение към стандартната терапия за HFrEF с цел намаляване на риска от СС смърт и хоспитализация за СН.¹⁵⁹

5.5. Стратегически фенотипен преглед на поведението при сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване

В допълнение към общите терапии, разгледани в точка 5, други терапии са подходящи да се вземат предвид при избрани пациенти. Те са разгледани подробно в следващите раздели. Някои от основните (т.е. тези с показания смъртност/хоспитализация Клас I и IIa) са показани във *Фигура 3*. Ефектът от някои интервенции върху симптомите/QOL е очертан в *Допълнителна таблица 9*.

6. Овластяване на сърдечния ритъм при сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване

Този раздел осигурява препоръки за използване на имплантируеми кардиовертери-дефибрилатори (ICD) и сърдечна ресинхронизираща терапия (CRT). Други имплантируеми устройства ще бъдат обсъдени в края на този раздел.

6.1. Имплантируем кардиовертер–дефибрилатор

Голяма част от смъртните случаи сред пациентите със СН, особено при тези с по-леки симптоми, настъпват внезапно и неочаквано. Много от тях може да се дължат на електрически смущения, включително камерни аритмии, брадикардия и асистолния, въпреки че някои се дължат на други остри съдови събития. Доказано е, че лечения, които подобряват или забавят прогресията на ССЗ, намаляват годишния процент на внезапна смърт,^{105,160} но не лекуват аритмични събития,

Препоръки за имплантиране на сърдечна ресинхронизираща терапия при пациенти със сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Вторична превенция		
Препоръчва се ICD за намаляване на риска от внезапна смърт и смъртност по всички причини при пациенти, които са се възстановили от вентрикуларна аритмия, причиняваща хемодинамична нестабилност, и за които се очаква да оцелеят >1 година с добро функционално състояние, при липса на обратими причини или освен ако вентрикуларната аритмия не е настъпила <48 часа след МИ. ^{162,164}	I	A
Вторична превенция		
Препоръчва се ICD за намаляване на риска от внезапна смърт и смъртност по всички причини при пациенти със симптомна СН (клас III по NYHA) с исхемична етиология (освен ако не са имали МИ през предходните 40 дни – вижте по-долу) и ЛКИФ ≤35% въпреки ≥3 месеца ОМТ, при условие че се очаква да преживеят значително по-дълго от 1 година в добро функционално състояние. ^{161,165}	I	A
Трябва да се обмисли ICD за намаляване на риска от внезапна смърт и смъртност по всички причини при пациенти със симптомна СН (клас II – III по NYHA) с неисхемична етиология и ЛКИФ ≤35% въпреки ≥3 месеца ОМТ, при условие че се очаква те да оцелеят значително по-дълго от 1 година в добро функционално състояние. ^{161,166,167}	IIa	A
Преди смяна на генератора пациентите трябва да бъдат оценени внимателно от опитен кардиолог, тъй като целите на подхода, нуждите на пациента и клиничното състояние може да са се променили. ^{168–172}	IIa	B
Би могъл да се вземе предвид преносим ICD при пациенти със СН, които са изложени на риск от внезапна сърдечна смърт за ограничен период или като мост към имплантиране на устройство. ^{173–176}	IIb	B
Имплантирането на ICD не се препоръчва в рамките на 40 дни след МИ, тъй като имплантирането в този период не подобрява прогнозата. ^{177,178}	III	A
ICD терапията не се препоръчва при пациенти в клас IV по NYHA с тежки симптоми, рефрактерни на фармакологична терапия, освен ако не са кандидати за CRT, VAD или сърдечна трансплантация. ^{179–183}	III	C

CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; СН = сърдечна недостатъчност; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция; МИ = миокарден инфаркт; NYHA = Нюйоркската сърдечна асоциация; ОМТ = оптимална медицинска терапия; VAD = апарат за камерно асистирание.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

когато такива се появят. ICDs са ефективни при коригиране на потенциално смъртоносни камерни аритмии, а в случай на трансвенозни системи също предотвратяват брадикардия. Някои антиаритмични лекарства могат да намалят честотата на тахикардиите и внезапната смърт, но те не намаляват общата смъртност,¹⁶¹ а могат и да я увеличат.

6.1.1. Вторична превенция на внезапна сърдечна смърт

В сравнение с лечението с амиодарон, ICDs намаляват смъртността при преживели сърдечен арест и при пациенти, които са имали продължителни симптоматични камерни аритмии. ICD се препоръчва при такива пациенти, когато целта е да се увеличи преживяемостта; решението за имплантиране трябва да вземе предвид мнението на пациента и неговото QoL, ЛКИФ (ползата от оцеляването е несигурна, ако ЛКИФ е >35%), както и отсъствието на други заболявания, които е вероятно да причинят смърт през следващата година.^{162–164,184}

6.1.2. Първична превенция на внезапна сърдечна смърт

В анализ на над 40 000 пациенти от 12 основни проучвания върху СН, процентът на внезапна сърдечна смърт е намалял с 44% за 20-годишния период (от средата на 1990-те до 2015 г.).¹⁶⁰ Това почти сигурно се дължи на напредъка в лечението на СН, тъй като много ключови терапии, препоръчвани от насоките, включително бета-блокери, MRAs, сакубитрил/валсартан и CRT пейсмейкър (CRT-P), намаляват риска от внезапна смърт. Докато гореспоменатите терапии за СН са показали, че намаляват смъртността при пациенти със HFrEF, амиодарон не е дал такъв резултат.¹⁶¹ Ако трябва независимо от това да се използва, трябва да се прилага с повишено внимание, поради значителния профил на страничните му ефекти. Обратно, дронедазон¹⁸⁵ и антиаритмичните средства от клас I дизопирамид, енкаинид и флекаинид¹⁸⁶ не трябва да се използват за превенция на аритмии, поради увеличената смъртност, наблюдавана в клиничните проучвания.

Въпреки че ICD намалява процента на внезапна аритмична смърт при болни с HFrEF¹⁸⁷, може да се очаква, че при добре управлявани пациенти допълнителната полза, създавана от ICD, ще бъде по-ниска. В проучването DANISH, нивата на внезапна смърт са били ниски при пациенти с неисхемична кардиомиопатия (NICM); само 70 пациенти от 1116 проследени в продължение на 5 години са имали внезапна смърт.¹⁶⁶ Въпреки че е имало умерено абсолютно намаляване на внезапната смърт с устройство, съдържащо дефибрилатор, това не е подобрило значително общия риск от смърт. Анализът на подгрупите обаче подсказва, че има полза при лица ≤70 години.¹⁸⁸ В неотдавнашен мета-анализ на проучвания, които са изследвали ефекта на ICD при NICM, все още се наблюдава полза по отношение на преживяемостта, въпреки че ефектът е значително отслабен след включване на проучването DANISH.¹⁶⁷

Средно пациентите с ИБС са изложени на по-голям риск от внезапна смърт, отколкото пациентите с NICM и следователно, въпреки че относителните ползи са сходни, абсолютната полза е по-голяма при пациенти с ИБС.¹⁸⁷ Две RCTs не показват полза при пациенти, на които е имплантирана ICD в рамките на 40 дни след МИ.^{177,178} Въпреки че внезапните аритмични смъртни случаи са намалени, това се балансира от увеличаване на неаритмичните смъртни случаи. Съот-

ветно, ICD за първична превенция е противопоказан в този времеви период. Освен това, имплантирането на ICD се препоръчва само ако минимум 3 месеца ОМТ не са успели да повишат ЛКИФ до >35%. ОМТ включва идеално използването на препоръчани лекарства от клас I за HFrEF. Всъщност, ICD проучванията, които цитираме, предшества употребата на ARNI и SGLT2 инхибитори. Не е известно дали имплантирането на ICD намалява смъртността при тези с ЛКИФ >35%. В момента се провежда изпитване на терапията с ICD при такива пациенти с наличие на белег при изобразяване със СМР.¹⁸⁹

6.1.3. Избор на пациент за терапия с имплантируем кардиовертер дефибрилатор

Пациенти с HFrEF и продължителност на QRS ≥ 130 ms могат да бъдат взети предвид за CRT с дефибрилатор (CRT-D), а не за ICD. За повече подробности, вижте раздела за CRTs (раздел 6.2).

При пациенти с умерена или тежка СН намаляването на внезапната смърт може да бъде частично или изцяло елиминирано от увеличаването на смъртността поради влошаване на СН.¹⁶¹ Като такава, ICD терапията не се препоръчва при пациенти в клас IV по NYHA, с тежки симптоми рефрактерни на фармакологична терапия, които не са кандидати за апарат за камерно асистиране (VAD) или сърдечна трансплантация. Такива пациенти имат много ограничена продължителност на живота и е вероятно да умрат от повреда на помпата. По същия начин, пациентите със сериозни коморбидности, за които е малко вероятно да преживеят значително повече от 1 година с добро QOL, е малко вероятно да получат значителна полза от ICD.^{179–183}

Въпреки че проучването DANISH не показва значителна полза от терапията с ICD при пациенти с NICM, трябва да се помни, че NICM е хетерогенно състояние и някои подгрупи (напр. ламинопатии, саркоидоза) са изложени на по-висок риск от внезапна смърт и следователно заслужават внимателна преценка на имплантирането на ICD. Инструментите за подпомагане на стратификацията на риска (например тежест на цикатризацията в ядрено-магнитния резонанс) могат да бъдат полезни в това отношение.^{190–192}

Пациентите трябва да бъдат консултирани относно целта на ICD и да бъдат включени в процеса на вземане на решения. Те също така трябва да са наясно с потенциалните усложнения, свързани с имплантирането, всякакви допълнителни последици за шофирането и риска от неподходящи шокове. Освен това пациентите трябва да бъдат информирани за обстоятелствата, при които дефибрилаторът (или компонентът на дефибрилаторния компонент на CRT-D) може да бъде деактивиран (напр. терминално заболяване) или експлантиран (напр. инфекция или възстановяване на ЛК функция).¹⁹³ Последващи навременни разговори относно деактивирането на дефибрилатора трябва да се проведат с пациента и болногледача(ите).

Когато ICD генератор достигне края на живота си или се нуждае от експлантация, той не трябва да се сменя автоматично. По-скоро трябва да се предприеме споделено вземане на решения.^{168–172} Пациентите трябва да бъдат внимателно оценени от опитен кардиолог, тъй като целите на лечението може да са се променили след имплантирането (рискът от фатална аритмия може да е по-нисък или рискът от неаритмична смърт може да е по-висок). Въпрос на известен спор е дали на пациенти, чиято ЛКИФ се е подобрила значително и които не са имали нужда от терапия с устройство по време на живота на ICD, трябва да друго устройство.^{168–172}

6.1.4. Програмиране на имплантируеми кардиовертер-дефибрилатор

Рутинното тестване на прага на дефибрилация вече не се извършва след имплантиране на ICD или CRT-D, тъй като не подобрява ефикасността на шока и не намалява аритмичната смърт.¹⁹⁴ Консервативното програмиране с дълги закъснения¹⁹⁵ между долавянето и освобождаването на ICD терапия, намалява драстично риска както от неподходящи, така и от подходящи, но ненужни шокове.^{194,196,197} Като цяло, за първична превенция, дефибрилаторите са програмирани да минимизират пейсирането (напр. необходимо камерно пейсиране тип VVI при 40/мин) и със зона за лечение на тахикардията >200/мин.^{194,198} В крайна сметка – и особено за вторична профилактика – програмирането трябва да се адаптира към специфичните нужди на пациента.

6.1.5. Подкожни и преносими имплантируеми кардиовертер-дефибрилатори

Подкожните ICDs (S-ICDs) изглежда са толкова ефективни, колкото и конвенционалните трансвенозни ICDs при подобна честота на усложнения. Въпреки че първоначално рискът от неподходящи шокове изглежда е по-висок, подобреният подбор на пациенти е показал, че в това отношение S-ICDs не са по-малостойни от трансвенозните ICDs.^{199–202} Те могат да бъдат предпочитаната опция при пациенти с труден венозен достъп или тези, които се нуждаят от експлантация на ICD поради инфекция. Пациентите трябва да бъдат внимателно подбрани, тъй като S-ICDs не могат да лекуват брадиаритмии (с изключение на пейсирането след шок) и не могат да доставят нито антитахикардия, нито CRT. Очакват се значителни RCTs с тези устройства и по-дългосрочни данни за безопасност и ефикасност.

Преносимият кардиовертер-дефибрилатор, който е в състояние да разпознава и лекува камерни аритмии, може да се вземе предвид за ограничен период от време при избрани пациенти със СН, които са изложени на висок риск от внезапна смърт, но иначе не са подходящи за имплантиране на ICD.^{162,175,176,203} Въпреки това, голямото проучване VEST не успя да покаже, че преносимият кардиовертер-дефибрилатор намалява аритмичната смърт при пациенти с ЛКИФ $\leq 35\%$ след скорошен остър МИ.²⁰⁴

За по-подробни препоръки относно употребата/индициите за ICD препращаме читателя към Препоръките на ESC/European Heart Rhythm Association (EHRA) относно камерни тахикардии и внезапна сърдечна смърт.²⁰¹

6.2. Сърдечна ресинхронизираща терапия

При подходящо подбрани индивиди CRT намалява заболяемостта и смъртността²¹¹ Освен това, CRT подобрява сърдечната функция и подобрява QOL.^{209,225}

Докато проучванията CARE-HF^{206,208} и COMPANION²¹⁰ са сравнили ефекта на CRT с медицинската терапия (MT), мнозинството от CRT проучванията са сравнили CRT-D с ICD, а малък брой – CRT-P с резервно пейсиране. Предотвратяването на фатална брадикардия биха могли да бъдат важен механизъм за полза, разпределен между всички устройства за пейсиране. При CARE-HF, на изходно ниво, 25% от пациентите са имали сърдечен ритъм в покой ≤ 60 b.p.m.^{206,208,209} Ако е важно предотвратяването на брадикардия, ефектът от CRT ще изглежда по-голям в изпитвания, при които в контролна-

Препоръки за имплантиране на сърдечна ресинхронизираща терапия при пациенти със сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
CRT се препоръчва за симптомни пациенти със СН в синусов ритъм (SR) с продължителност на QRS ≥ 150 ms и QRS морфология на ЛББ и с ЛКИФ $\leq 35\%$ въпреки ОМТ с цел подобряване на симптомите и намаляване на заболеваемостта и смъртността. ^{205–215}	I	A
По-скоро CRT, вместо RV пейсиране, се препоръчва за пациенти с HFrEF, независимо от класа по NYHA или ширината на QRS, които имат показание за камерна стимулация за високостепенен AV блок с цел намаляване на заболеваемостта. Това включва пациенти с ПМ. ^{216–219}	I	A
CRT трябва да се имат предвид при симптоматични пациенти със СН в SR с продължителност на QRS ≥ 150 ms и не-ЛББ QRS морфология и с ЛКИФ $\leq 35\%$ въпреки ОМТ, за подобряване на симптомите и намаляване на заболеваемостта и смъртността. ^{205–215}	IIa	B
CRT трябва да се има предвид при симптоматични пациенти със СН в SR с продължителност на QRS 130–149 ms и ЛББ QRS морфология и с ЛКИФ $\leq 35\%$ въпреки ОМТ, за облекчаване на симптомите и намаляване на заболеваемостта и смъртността. ^{211,220}	IIa	B
Пациенти с LVEF $\leq 35\%$, които са получили конвенционален пейсмейкър или ICD и впоследствие са получили влошаване на СН въпреки ОМТ и които имат значителна пропорция RV пейсиране, трябва да бъдат взети предвид за „надграждане“ до CRT. ²²¹	IIa	B
CRT би могла да се има предвид при симптоматични пациенти със СН в SR с продължителност на QRS 130–149 ms и не-ЛББ QRS морфология и с ЛКИФ $\leq 35\%$ въпреки ОМТ с цел облекчаване на симптомите и намаляване на заболеваемостта и смъртността. ^{208,213}	IIb	B
CRT не се препоръчва при пациенти с продължителност на QRS < 130 ms, които нямат показание за стимулация, поради висока степен на AV блок. ^{222–224}	III	A

ПМ = предсърдно мъждене; AV = атрио-вентрикуларен; CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; СН = сърдечна недостатъчност; HFrEF = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; ЛББ = ляв бедрен блок; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция; NYHA = Нюйорк-ска сърдечна асоциация; ОМТ = оптимална медицинска терапия (препоръчвана медицинска терапия клас I за най-малко 3 месеца); QRS = Q, R и S вълни в ЕКГ; ДК = деснокамерен а/о/и; SR = синусов ритъм.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

та група няма такова устройство. Всъщност, в MADIT-II, 35% от починалите с ICD са направили това внезапно, въпреки че са били защитени както от бради-, така и от тахиаритмия.²²⁶

Повечето проучвания на CRT уточняват, че ЛКИФ трябва да бъде $\leq 35\%$, но RAFT²¹² и MADIT-CRT^{213,214} са изисквали ЛКИФ $\leq 30\%$, докато REVERSE^{207,215,227} – $\leq 40\%$, а BLOCK-HF²¹⁶ $\leq 50\%$. Сравнително малко пациенти с ЛКИФ от 35–40% са били рандомизирани, но мета-анализът на IPD подсказва липса на намаляване на ефекта на CRT в тази група.²¹¹

Оценяването на „отговора“ на CRT е трудно. Всъщност, много, които изглежда не са „реагирали“ благоприятно по отношение на техните симптоми или функцията на ЛК, може

да са имали намаляване на показателя смъртност. Няколко характеристики предсказват подобряване на заболеваемостта и смъртността. Степента на обратното ремоделиране е един от най-важните механизми на действие на CRT. Пациенти с HFrEF с исхемична етиология имат по-малко подобрене на ЛК функция поради миокардна цикатриксна тъкан, която е по-малко вероятно да претърпи благоприятно ремоделиране.²²⁸ И обратно, жените може да са по-склонни да реагират отколкото мъжете, вероятно поради по-малкия размер на тялото и сърцето.^{220,224,229} Ширината на QRS предсказва CRT отговора и е била критерият за включване във всички рандомизирани проучвания,²¹¹ но морфологията на QRS също има връзка с благоприятния отговор на CRT. Няколко проучвания показват, че пациентите с морфология на левия бедрен блок (ЛББ) са били по-склонни да реагират благоприятно на CRT, докато за пациенти с не-ЛББ морфология са били свързани с по-малка сигурност.²³⁰ Тази последна група също е недостатъчно представена в големите CRT изпитвания.^{206,210,213} Всъщност, пациентите с морфология на LBBB често имат по-голяма продължителност на QRS и в момента има дебат за това дали продължителността на QRS или морфологията на QRS е основният предиктор за благоприятен отговор на CRT. Данните от два мета-анализа на IPD показват, че след отчитане на продължителността на QRS, има малко доказателства, които предполагат, че морфологията на QRS или етиологията на заболяването влияят върху ефекта на CRT върху заболеваемостта или смъртността.^{211,220} Допълнително, нито едно от забележителните проучвания не е подбрало пациенти за включване според морфологията на QRS, пола или исхемичната етиология, нито те са имали достатъчна мощност за подгруппови анализи.

Проучването Echo-CRT^{22,223} и мета-анализът на IPD²¹³ предполагат възможна вреда от CRT, когато продължителността на QRS е < 130 ms, така че не се препоръчва имплантиране на CRT, ако продължителността на QRS е < 130 ms.

Ако пациентът е планиран да получи ICD и е в SR, с ЛББ, CRT-D трябва да се има предвид, ако QRS е между 130 и 149 ms и се препоръчва, ако QRS е ≥ 150 ms. Въпреки това, клиничната практика варира значително в различните страни и ако основната причина за имплантиране на CRT е за облекчаване на симптомите, тогава клиницистът трябва да избере CRT-P или CRT-D, което прецени за подходящо. Единствено рандомизирано проучване за сравняване на CRT-P и CRT-D²¹⁰ не показва разлика в заболеваемостта или смъртността между тези технологии (въпреки че проучването няма статистическа сила за доказване на тази разлика). Нещо повече, в проучването DANISH при пациенти с NICM, където 58% от пациентите са получили CRT, под-груповият анализ не показва, че CRT-P е по-малостоеен от CRT-D.^{166,167}

При намалена ЛКИФ ДК пейсиране може да влоши сърдечната дисинхрония. Това може да бъде предотвратено с CRT, която би могла да намали последствията за пациентите.^{216–218,231} Всъщност, разлика в последствията не е наблюдавана между CRT и RV пейсиране в подгруппов анализ на RAFT.²¹² Като цяло, препоръките при пациенти със HFrEF, независимо от класа по NYHA, са по-скоро за CRT вместо ДК пейсиране, когато имат показание за камерна стимулация с цел намаляване на заболеваемостта, въпреки че не се наблюдава явен ефект върху смъртността. Пациенти с HFrEF, които са получили конвенционален пейсмейкър или ICD и впоследствие са получили влошаване на СН при висок процент ДК пейсиране, въпреки ОМТ, трябва да бъдат взети предвид за „надграждане“ до CRT.

Само две малки изпитвания сравняват изолираната фармакологична терапия с CRT при пациенти с ПМ и имат противоречиви резултати. Няколко проучвания показват, че CRT е по-добра от ДК пейсиране при пациенти подложени на аблация на атрио-вентрикуларен (AV) възел.^{217,218,231} ПМ обаче не е показание за извършване на аблация на AV възел при пациенти с CRT, освен при малък брой случаи, когато камерната честота остава постоянно висока, въпреки опитите за фармакологичен контрол на скоростта. Подгрупов анализ на пациенти с ПМ в проучването RAFT не установи полза от CRT-D в сравнение с ICD, въпреки че по-малко от половината пациенти са имали >90% двукамерно улавяне.²¹⁹ С оглед на липсата на доказателства за ефикасността на CRT при пациенти с ПМ, тя може да бъде опция при избрани пациенти – особено тези с QRS ≥ 150 ms – осигуряване на пропорция на бивентрикуларна стимулация, колкото е възможно по-висока.

Обсервационни проучвания съобщават, че когато двукамерното улавяне е <98%, прогнозата при пациенти с CRT намалява.^{218,232} Дали тази връзка отразява загуба на ресинхронизация (която може да бъде отстранена чрез програмиране на устройството), лошо поставяне на ЛК водач или по-голяма трудност при пейсиране на тежко увреден миокард е несигурно. Това наблюдение не е потвърдено в нито едно рандомизирано проучване.

Ранните проучвания са предположили, че образните тестове за дисинхрония не са от полза при подбора на пациенти за CRT.²³³ Въпреки това, скорошно проучване предполага, че два нови маркера на дисинхрония (апикално люлеене и септално светене) са свързани с отговор на CRT, но те не са тествани като критерии за подбор или като предварително определени подгрупи в рандомизирано изпитване.²³⁴ Пациентите с обширен миокарден цикатрикс ще имат по-малко подобрене на ЛК функция със CRT, но това е вярно за всяко лечение на HFmrEF и не предвижда категорично по-малка клинична полза. Праговете за пейсиране са по-високи при цикатризиран миокард и поставянето на електрода, ако е възможно, трябва да избягва такива региони.^{235,236} Въпреки че пациентите с обширни цикатрикси са с присъща по-лоша прогноза, доказателствата са малки, че те получават по-слаба прогностична полза от CRT.²¹¹

Стойността на опитите за оптимизиране на AV интервалите или интервалите на междукламерно закъснение (VV интервали) след имплантиране с помощта на ехо- или електрокардиографски критерии или отговора на АН са неизвестни, но може да се взимат предвид при пациенти, които са имали разочароващ отговор на CRT.^{237,238} Други възможности да се има предвид оптимизиране на реакцията към CRT са дадени в наскоро публикувана практическа статия.²³⁹

След имплантиране на CRT се препоръчва ревизия на диуретичната терапия, тъй като може да се наложи намаляване на дозата или прекратяване. В допълнение, CRT имплантирането може да даде възможност за по-нататъшно оптимизиране на МТ при HFmrEF.²⁴⁰

Читателят се насочва към препоръките за пейсиране и CRT за указания върху процедурите за имплантиране на устройства.^{240a}

6.3. Устройства в процес на оценка

Модулацията на сърдечния контрактилитет (CCM) е оценена при пациенти със СН клас III–IV по NYHA, с ЛКИФ от $\geq 25\%$ до $\leq 45\%$ и продължителност на QRS <130 ms, и е била свързана

с малко подобрене в поносимостта към физическо натоварване и QOL.^{241,242}

Технологии, които включват модификация на активността на вегетативната нервна система, напр. терапията за активиране на барорефлекса,^{243,244} са показали също, че предлагат скромно подобрене на физическия капацитет и QOL. Понастоящем обаче, доказателствата се считат за недостатъчни, за да подкрепят конкретни насоки на препоръките за намаляване на смъртността или хоспитализацията при тези и редица други имплантируеми електрически терапевтични технологии (вижте също Празнини в доказателствата в раздел 16).

7. Сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване

7.1. Диагностициране на сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване

Диагнозата на HFmrEF изисква наличие на симптоми и/или признаци на СН и леко намалена ФИ (41–49%) Наличие на повишени NPs (BNP ≥ 35 pg/mL или NT-proBNP ≥ 125 pg/mL) и други доказателства за структурно сърдечно заболяване [напр. увеличен размер на лявото предсърдие (ЛП), ЛКХ или ехокардиографски измервания на ЛК пълнене] правят диагнозата по-вероятна, но не са задължителни за диагностиката, ако има сигурност по отношение на измерването на ЛКИФ.

Алгоритъм за диагностициране на HFmrEF е даден във *Фигура 1*. За изследване на основната етиология, моля, вижте *Таблица 5* (която се отнася за независими от ЛКИФ изследвания).

7.2. Клинични характеристики на пациенти със сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване

Съществува значително припокриване на клиничните характеристики, рисковите фактори, типовете сърдечно remodelиране и резултатите при категориите ЛКИФ при СН. Пациентите със HFmrEF имат като цяло характеристики, които са по-сходни на HFef, отколкото на HFpEF, по това че са по-често мъже, по-млади и е по-вероятно да имат КАБ (50–60%),^{38,42,43} и по-малко вероятно да имат ПМ и не-сърдечни коморбидности (*Допълнителна таблица 10*). Всъщност, амбулаторните пациенти с HFmrEF имат по-ниска смъртност от тези с HFef, по-подобно на тези с HFpEF.

Пациентите с HFmrEF могат да включват пациенти, чиято ЛКИФ се е подобрила от $\leq 40\%$ или е намаляла при случаи с $\geq 50\%$.⁵⁰

7.3. Лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване

Както при други форми на СН, диуретиците трябва да се използват за овладяване на оточността. Не са провеждани съществени проспективни RCT само при пациенти с HFmrEF

Фармакологични лечения, които да се имат предвид при пациенти със сърдечна недостатъчност (клас II–IV по NYHA) с леко намалена фракция на изтласкване

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Диуретиците се препоръчват при пациенти със застой и HFmrEF с цел облекчаване на симптомите и признаците. ¹³⁷	I	C
ACE-I може да се вземе предвид при пациенти със HFmrEF, за да се намали рискът от хоспитализация и смърт при СН. ¹¹	IIb	C
АРБ може да се вземе предвид при пациенти със HFmrEF, за да се намали рискът от хоспитализация и смърт при СН. ²⁴⁵	IIb	C
Бета-блокери може да се вземе предвид при пациенти със HFmrEF, за да се намали рискът от хоспитализация и смърт при СН. ^{12,119}	IIb	C
MRA може да се вземе предвид при пациенти със HFmrEF, за да се намали рискът от хоспитализация и смърт при СН. ²⁴⁶	IIb	C
Сакубитрил/валсартан може да се вземе предвид при пациенти със HFmrEF, за да се намали рискът от хоспитализация и смърт при СН. ^{13,247}	IIb	C

ACE-I = ангиотензин-конвертиращ ензимен инхибитор; АРБ = ангиотензин-рецепторен блокери; HF = сърдечна недостатъчност; HFmrEF = сърдечна недостатъчност с леко намалена изтласкваща фракция; MRA = минералокортикоид-рецепторен антагонист; NYHA = Нюйоркската сърдечна асоциация.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

(Допълнителна таблица 11). Някакви данни могат да бъдат извлечени от подгрупов анализ на проучвания при HFpEF, нито един от които не е постигнал първичния си краен показател. Въпреки че понастоящем не могат да се дадат твърди препоръки за специфична терапия, ние включихме Таблица с препоръки, която да подпомогне лечебния подход при пациенти в тази категория.

7.3.1. Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим

Няма специфични изпитвания с ACE-I при пациенти с HFmrEF. Въпреки че проучването PEP-CHF е проведено при пациенти с HFpEF и включва пациенти с ЛКИФ >40%, то не отчита изход според LVEF.¹¹

Всъщност, голяма част от пациентите с HFmrEF имат и КАБ, хипертония или систолна дисфункция на ЛК след МИ и следователно вече получават лечение с ACE-I.

Следователно, употребата на ACE-I може да се вземе предвид при пациенти с HFmrEF.

7.3.2. Блокери на ангиотензинов рецептор II тип 1

Няма специфични проучвания на ARB в HFmrEF. Проучването CHARM-Preserved не постига първичната си крайна точка СС смърт или хоспитализации при сърдечна недостатъчност.²⁴⁵ Ретроспективният анализ обаче е показал, че кандесартан намалява броя на пациентите, хоспитализирани за СН сред тези със HFmrEF (с подобни тенденции за СС смъртност и тази по всички причини).⁸ Нещо повече, анализът на повтарящи се събития подсказва намаляване на хоспитализациите за СН сред цялата кохорта в CHARM-Preserved, включително тези с HFmrEF.²⁴⁸

Що се отнася до ACE-I, много от тези с HFmrEF вече ще вземат ARB по други СС индикации. По тази причина, при пациенти с HFmrEF може да се има предвид лечение с ARBs.

7.3.3. Бета-блокери

Няма специфично проучване на бета-блокада при HFmrEF. Мета-анализ на IPD на основополагащи проучвания на бета-блокери предполага сходни намаления на СС и смъртността по всички причини (от 50%) при пациенти в SR с HFpEF и HFmrEF.¹² Този мета-анализ на IPD включва изпитването SENIORS, при което небиволол намалява комбинираната първична крайна точка смъртност по всички причини или хоспитализациите поради СС причини в цялата популация. Не е било наблюдавано взаимодействие между ЛКИФ (35% от пациентите са имали ЛКИФ 35–50%) и ефектът на небиволол върху първичния изход.^{119,249} Много пациенти с HFmrEF може да имат друга СС индикация за бета-блокери, като ПМ или ангина. Поради това, при пациенти с HFmrEF може да се има предвид лечение с бета-блокери.

7.3.4. Минералокортикоид-рецепторни антагонисти

Няма специфично изпитване на MRAs в HFmrEF. В ретроспективен анализ на изпитването TOPCAT при пациенти с ЛКИФ ≥45%,⁹ спиронолактонът е намалил хоспитализациите за СН при лица с ЛКИФ <55%. Имало е подобна тенденция при СС смъртност, но не и при смъртността по всякакви причини.

Може да се има предвид лечение с MRA при пациенти с HFmrEF.

7.3.5. Инхибитор на ангиотензиновия рецептор–неприлизин

Няма специфично проучване на ARNI при HFmrEF. В изпитването PARAGON-HF, което включва пациенти с ИФ ≥45%, въпреки че като цяло проучването е пропуснало основната си крайна точка, се наблюдава значително взаимодействие на ИФ по отношение на лечението. Сакубитрил/валсартан, в сравнение с валсартан, е намалил вероятността за първичния комбиниран резултат от СС смърт и всички хоспитализации за СН с 22% при тези с ИФ под или равен на медианата 57%.¹³ Налице са допълнителни данни от комбиниран анализ на проучванията PARADIGM-HF и PARAGON-HF, които показват, че сакубитрил/валсартан, в сравнение с други форми на РААС блокада, има благоприятен ефект, особено при хоспитализации за СН при тези със HFmrEF.²⁴⁷

При пациенти с HFmrEF може да се има предвид лечение с ARNI.

7.3.6. Други лекарства

В проучването DIG,¹⁰ за тези с HFmrEF в SR, е имало тенденция към по-малко хоспитализации за СН при тези, на които е назначен дигоксин, но без намаляване на смъртността и тенденция към повече смъртни случаи от СС заболявания. Поради това няма достатъчно данни, за да се препоръча употребата му.

Също така няма достатъчно данни за ивабрадин в HFmrEF, за да се направят някакви заключения.

7.3.7. Устройства

Докато post hoc анализите на основополагащи CRT проучвания предполагат, че CRT може да бъде от полза за пациенти с ЛКИФ >35%, изпитванията на CRT за HFmrEF бяха

изоставени поради лошо набиране.²⁵⁰ Няма съществени проучвания на ICDs за първична превенция на камерни аритмии при HFmrEF; проучвания, проведени преди повече от 20 години, са подсказали, че няма полза от имплантирането на ICD за вторична превенция на камерни аритмии за HFmrEF.

Следователно, няма достатъчно доказателства, за да се препоръча CRT или ICD терапия при пациенти с HFmrEF.

При пациенти със сърдечна недостатъчност с ЛКИФ $\geq 40\%$ е установено, че имплантирането на междупредсърдно шунтиращо устройство е безопасно и това устройство е обект на изследване в по-голямо проучване, преди да може да се даде каквато и да е препоръка за тяхното използване при HFpEF или HFmrEF.²⁵¹

8. Сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция

8.1. Причини за сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване

Тази насока признава историческите промени в номенклатурата и липсата на консенсус за оптималната граница на ЛКИФ за дефиниране на групата пациенти със СН без явно намалена ИФ. Терминът „запазен“ беше предложен първоначално в програмата Кандесартан при сърдечна недостатъчност: Оценка на програмата за намаляване на смъртността и заболяемостта (CHARM), която се отнася за пациенти с ИФ ($>40\%$), който не е явно „намалена“ или напълно „нормална“.²⁵² Въпреки че настоящите препоръки определят пациентите с ЛКИФ 41–49% като HFmrEF, ние си даваме сметка, че ще има дебат за това какво представлява „леко намалена“ ИФ, какви трябва да бъдат тези гранични стойности на ИФ и дали те трябва да бъдат различни за мъжете и жените.^{14,253} EACVI дефинира систолната дисфункция като $<52\%$ при мъжете и $<54\%$ при жените.¹⁶

Дали пациентите с по-високи ИФ и СН трябва да бъдат наречени СН с „нормална“ ИФ също се взема предвид.^{14,254} Въпреки това, като се има предвид известната променливост на ехокардиографските измервания на ЛКИФ, трудностите при интерпретирането на ЛКИФ, измерени с помощта на различни образни методи, и оставащите противоречия относно точните гранични нива на ЛКИФ за дефиниране на „нормална“, което може да варира не само в зависимост от пола, но и от други фактори като възраст и етническа принадлежност,²⁵⁵ в тази насока е запазена номенклатурата на HFpEF, използвайки граница на ИФ от 50%. Важно е, че клиницистите трябва да са наясно, че ЛКИФ е непрекъсната променлива с нормално разпределение в общата популация и следователно граничните стойности на ИФ, използвани в дефинициите, са произволни. Освен това, докато границата на ЛКИФ за дефиниране на „нормално“ вероятно ще бъде по-висока от 50%, наличието на много висока ИФ (напр. над 65–70%) също трябва да накара да се търси патология, като сърдечна амилоидоза (СА) или хипертрофична кардиомиопатия (ХКМП), при която „наднормалната“ ИФ може да е резултат от свиване на крайния диастолен обем на LV (знаменател на ИФ).^{256,257}

8.2. Клинична характеристика на пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване

HFpEF се различава от HFrEF и HFmrEF по това, че пациентите с HFpEF са по-възрастни и по-често жени. Коморбидности ПМ, ХБН и не-СС са по-чести при пациенти със HFpEF, отколкото при тези със HFrEF.²⁵⁸

Съществуват множество потенциални причини за HFpEF (Таблица 5). Патофизиологията на различните синдроми на HFpEF се различава и следователно те изискват различни терапии. Червените знамена за потенциално наличие на СА включват ниско нормално АН при пациенти с анамнеза за хипертония, непоносимост към бета-блокери или ACE-I, анамнеза за двустранен синдром на карпалния канал, ниско-волтажно ЕКГ и ехокардиографски характеристики, като задебеляване на септума, задната стена или стената на ДК, увеличено предсърдие, малък перикарден излив или задебеляване на клапата [за повече подробности вижте раздела за CMP (раздел 14.2)]. Освен това е важно да се изключат други състояния, които могат да имитират синдрома на HFpEF (напр. белодробно заболяване, анемия, затлъстяване и декомпенсирано). За по-изчерпателен преглед на HFpEF вижте изявлението за позицията на ESC/HFA.²⁵⁹

8.3. Диагностиката на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване

Диагностицирането на HFpEF остава предизвикателство. Няколко диагностични критерия са предложени от дружества и в клинични изпитвания.²⁶⁰ Тези критерии варират значително по своята чувствителност и специфичност за диагностициране на HFpEF. Съвсем наскоро бяха предложени два базирани на скората алгоритми (H₂PEF и HFA-PEFF) за подпомагане на диагнозата.^{259,261} Въпреки че общовалидността на резултатите е тествана в различни изпитвания и обсервационни групи, тяхната диагностична ефективност е варираща.^{262–269}

И двата резултата определят значителна част от предполагаемите пациенти с HFpEF като средна вероятност, при което се предлага допълнителна диагностика. По този начин, в зависимост от това кой резултат се използва, различните пациенти ще бъдат насочени за допълнително изследване или ще бъдат разпределени като имащи HFpEF. Нещо повече, лекарите може да нямат достъп до всички специализирани тестове, препоръчани от специфичните диагностични алгоритми. Това ограничава широката клинична приложимост на скорите и демонстрира продължаващата диагностична несигурност при HFpEF.²⁶⁷

За да се улесни широкото клинично приложение, това ръководство препоръчва опростен прагматичен подход, който дестилира общите основни елементи в придвижващите диагностични критерии и подчертава най-често използваните променливи, широко достъпни за клиницистите. Някои от тези променливи, по-специално, размерът на ЛП (индекс на обема на LA >32 mL/m²), митрална Е скорост >90 cm/s, скорост на преградата $e' <9$ cm/s, съотношение E/ $e' >9$ са доказани опорни точки, отвъд които рискът от СС смъртност се увеличава, подчертавайки тяхната стойност.²⁷⁰ Следователно тази препоръка е в съответствие с консенсусния документ на HFA и не представлява нов алгоритъм или

диагностичен скор, а по-скоро опростен подход. Лекарите с достъп до експертиза могат да се позоват на пълния диагностичен подход, препоръчан от HFA.²⁵⁹

Този опростен диагностичен подход започва с оценка на пред-тестовата вероятност (вижте клиничните характеристики по-горе). Диагнозата трябва да включва следното:

- (1) Симптоми и признаци на СН.
- (2) LVEF $\geq 50\%$.*
- (3) Обективно доказателство за сърдечни структурни и/или функционални аномалии, съответстващи на наличието на ЛК диастолна дисфункция/повишени налягания на пълнене на LV, включително повишени NPs (Таблица 9).

* Трябва да се отбележи, че пациентите с анамнеза за явно намален LVEF ($\leq 40\%$), които по-късно имат ЛКИФ $\geq 50\%$, трябва да се счита че са се възстановили от HFrEF или "СН с подобрена ЛКИФ" (вместо HFrEF). При тези пациенти се препоръчва продължително лечение на HFrEF.²⁷¹ Не се знае дали започването на терапия за СН при пациенти с възстановена ЛКИФ носи полза. Пациентите с HFrEF са склонни да имат стабилна траектория на ЛКИФ във времето.²⁷² Всъщност, една трета от тези, които развиват клинично показание за повторно ехо по време на проследяване, имат спад на ЛКИФ.²⁷³

При наличие на ПМ, прагът за обеминдекс на LA е $>40 \text{ mL/m}^2$. Праговете на работен стрес включват отношение E/e' при пиков стрес ≥ 15 или скорост на трикуспидална регургитация (TR) при пиково напрежение $>3.4 \text{ m/s}$.²⁷⁵ Глобалният надлъжен ЛК стрейн $<16\%$ има чувствителност 62% и специфичност 56% за диагностициране на HFrEF чрез инвазивно изследване.²⁶¹

В случаите на диагностична несигурност подходът към диагнозата трябва да включва допълнителни потвърждаващи тестове, като кардиопулмонален тест с натоварване (за да се потвърди намаляването на работния капацитет и за да се помогне за диференциране на причината за диспнея), работен стрес тест и инвазивно хемодинамично изследване.²⁵⁹

Ако ехокардиографските и лабораторните маркери в покой са двусмислени, се препоръчва диастолен стрес тест.^{259,274} Потвърждаващият тест за диагностициране на HFrEF е инвазивният хемодинамичен тест с натоварване. Инвазивно измерено пулмонално капилярно налягане (PCWP) от $\geq 15 \text{ mmHg}$ (в покой) или $\geq 25 \text{ mmHg}$ (при физическо натоварване) или крайно диастолно налягане на ЛК $\geq 16 \text{ mmHg}$ (в покой) обикновено се счита за диагностично.²⁶⁶ Всъщност, вместо праговете стойности на PCWP при натоварване, някои са използвали индекса на PCWP за сърдечен дебит при инвазивна диагностика на HFrEF.^{260,276} Признавайки, че инвазивното работно тестване не е налично в много центрове по света и е свързано с рискове, основната му употреба е ограничена до изследователската среда. При липса на каквито и да е модифициращи заболяването лечения, настоящите препоръки не налагат тестовете със златен стандарт при всеки пациент за поставяне на диагнозата, но подчертават, че колкото по-голям е броят на обективните неинвазивни маркери за повишено налягане на пълнене на ЛК (Таблица 9), толкова по-голяма е вероятността за диагноза HFrEF.

8.4. Диагностика на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване

Към днешна дата не е доказано, че лечение намалява убедително смъртността и заболяемостта при пациенти с HFrEF, въпреки че са наблюдавани подобрения на някои специфични фенотипове пациенти сред общата рамка на HFrEF. Всъщност, в нито едно от големите RCT проведени при HFrEF не са постигнати първичните крайни точки. Това са PEP-CHF (периндоприл),²⁷⁷ CHARM-Preserved (кандесартан),²⁴⁵ I-PRESERVE (ирбесартан),²⁷⁸ TOPCAT (спиронолактон),²⁴⁶ DIG-консервиран (дигоксин),²⁷⁹ и PARAGON-HF (сакубитрил/валсартан)¹³ (вижте *Допълнителна таблица 12* за

Таблица 9: Обективни доказателства за сърдечни структурни, функционални и серологични аномалии, съответстващи на наличието на левокамерна диастолна дисфункция/повишено налягане на пълнене на лявата камера^{259,261}

Параметър ^a	Прагове	Обсъждане
Индекс на ЛК маса Релативна дебелина на стената	$\geq 95 \text{ g/m}^2$ (Жени), $\geq 115 \text{ g/m}^2$ (Мъже) >0.42	Въпреки че наличието на концентрично ремоделиране или хипертрофия на ЛК потвърждава, липсата на хипертрофия на ЛК не изключва диагнозата HFrEF
Обеминдекс на ЛП ^a	$>34 \text{ mL/m}^2$ (SR)	При липса на ПМ или клапно заболяване, уголемяването на ЛП е отражение на хронично повишеното налягане на пълнене на ЛК (при наличие на ПМ прагът е $>40 \text{ mL/m}^2$)
Отношение E/e' в покой ^a	>9	Чувствителност 78%, специфичност 59% за наличие на HFrEF чрез работна проба в инвазивни условия, въпреки че съобщаваната точност е различна. По-високата граница от 13 е имала по-ниска чувствителност (46%), но по-висока специфичност (86%). ^{71,259,274}
NT-proBNP BNP	>125 (SR) или >365 (AF) pg/mL >35 (SR) или >105 (AF) pg/mL	До 20% от пациентите с инвазивно доказано HFrEF имат NPs под диагностичните прагове, особено при наличие на затлъстяване
РА систолично налягане Скорост на TR в покой ^a	$>35 \text{ mmHg}$ $>2.8 \text{ m/s}$	До 20% от пациентите с инвазивно доказано HFrEF имат NPs под диагностичните прагове, особено при наличие на затлъстяване. ^{259,261}

ПМ = предсърдно мъждене; BNP = B-тип натриуретичен пептид; Отношение E/e' = ранна скорост на пълнене при трансмитрален Доплер/скорост на ранна релаксация при тъканен Доплер; HFrEF = сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване; ЛП = ляво предсърдие; ЛК лява камера; NP = натриуретичен пептид; NT-proBNP = N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид; РА = белодробна артерия; SR = синусов ритъм; TR = трикуспидална регургитация.

Забележка: Колкото по-голям е броят на аномалиите, толкова по-голяма е вероятността от HFrEF.

^a В таблицата са изброени само често използвани индекси; за по-рядко използвани индекси се обърнете към консенсусния документ на ESC/HFA.²⁵⁹

подробности свързани с тези и допълнителни проучвания). Хоспитализациите за СН бяха намалени от кандесартан и спиронолактон и имаше тенденция към намаляване със сакубитрил/валсартан, въпреки че тъй като тези проучвания са неутрални по отношение на техните първични крайни точки, това са само генериращи хипотези резултати. Въпреки че небиволол намалява сигнификантно комбинираната първична крайна точка смъртност по всякакви причини или CV хоспитализация в изпитване SENIORS, това проучване включва само 15% с ЛКИФ >50%.^{119,249} Изпитванията, насочени към пътя азотен оксид–цикличен гуанозин монофосфат, също не успяха да подобрят работния капацитет или QOL при HFpEF, напр. NEAT-HFpEF,²⁸⁰ INDIE-HFpEF,²⁸¹ VITALITY-HFpEF,²⁸² и CAPACITY-HFpEF (pralicigat).²⁸³

Въпреки липсата на доказателства за специфични модифициращи заболяването терапии при HFpEF, тъй като по-голямата част от пациентите с HFpEF имат подлежаща хипертония и/или КАБ, много от тях вече са лекувани с ACE-I/ARB, бета-блокери или MRAs. В проучването PARAGON-HF на базално ниво над 86% от пациентите са били на ACE-I/ARBs, 80% – на бета-блокери и повече от 24% са – на MRAs.¹³

Работната група потвърждава, че възможностите за лечение на HFpEF се преразглеждат, тъй като тази насока беше публикувана. Подчертаваме, че Администрацията по храните и лекарствата (FDA) е одобрила употребата на сакубитрил/валсартан и спиронолактон при тези с ЛКИФ “по-ниска от нормалната”. Тези твърдения се отнасят за пациенти в двете категории – HFmrEF и HFpEF. За сакубитрил/валсартан това решение се основава на анализ на подгрупите от проучването PARAGON-HF, което показва намаление на хоспитализациите за СН при тези с ЛКИФ <57%, и мета-анализ на проучвания PARADIGM-HF и PARAGON-HF, показващи намаляване на СС смъртност и хоспитализацията за СН при тези с ЛКИФ под нормалните граници.²⁴⁷ Що се отнася до спиронолактон, подгрупата лица в проучването TOPCAT набрани в американски държави, е имала значително намаляване на първичната крайна точка смърт от СС заболявания и хоспитализация за СН, а последващ *post hoc* анализ с ИФ показва значително намаляване на тези видове изход при тези с ЛКИФ < 55%.^{9,247} Има и текущи проучвания с SGLT2 инхибитори. Тези разработки могат да ускорят бъдещото редефинирането на HFpEF и да имат терапевтични последствия.

При липса на препоръки относно модифициращи заболяването терапии, лечението трябва да е насочено към намаляване на симптомите на конгестия с диуретици. Предпочитат се бримкови диуретици, въпреки че тиазидните диуретици могат да бъдат полезни за контрол на хипертонията. Намаляването на телесното тегло при пациенти със

Препоръки за лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с HFpEF се препоръчва скрининг и лечение на етиология, както и на сърдечно-съдови и не-сърдечно-съдови коморбидности (вижте съответните раздели на този документ).	I	C
Диуретиците се препоръчват при оточни пациенти с HFpEF с цел облекчаване на симптомите и признаците. ¹³⁷	I	C

HFpEF = сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

Таблица 10: Рискови фактори за развитието на сърдечна недостатъчност и потенциално коригиращи действия

Симптоми	Признаци
Рискови фактори за сърдечна недостатъчност	Превантивни стратегии
Обичайна бездвиженост	Редовна физическа активност
Пушене на цигари	Спиране на тютюнопушенето
Затлъстяване	Физическа активност и здравословна диета
Прекомерен прием на алкохол ²⁸⁶	Общо население: неконсумацията/леката алкохолна консумация са полезни Пациенти с алкохол-индуцирана КМП трябва да се въздържат от прием на алкохол
Грип	Ваксинация срещу грип
Микроби (например <i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>Streptococci</i>)	Ранна диагноза, специфична анти-микробна терапия за превенция и/или лечение
Кардиотоксични лекарства (напр. антрациклини)	Мониторирание на сърдечната функция и страничните ефекти, адаптиране на дозата, промяна на химиотерапията
Облъчване на гръдния кош	Мониторирание на сърдечната функция и страничните ефекти, адаптиране на дозата
Хипертония	Промени в начина на живот, анти-хипертензивна терапия
Дислипидемия	Здравословна диета, статини
Захарен диабет	Физическа активност и здравословна диета, SGLT2 инхибитори
КАБ	Промени в начина на живот, терапия със статини

КАБ = коронарна артериална болест; КМП = кардиомиопатия; SGLT2 = натрий-глюкоза котранспортер 2.

затлъстяване и увеличаването на физическите упражнения могат допълнително да подобрят симптомите и работния ка-

Препоръки за първична профилактика на сърдечна недостатъчност при пациенти с рискови фактори за нейното развитие

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Лечение на хипертонията се препоръчва за предотвратяване или забавяне на появата на СН и за предотвратяване СН хоспитализации. ^{287–290}	I	A
Препоръчва се лечение със статини при пациенти с висок риск от ССЗ или със ССЗ заболяване, за да се предотврати или отложи появата на СН и за предотвратяване на хоспитализации за СН. ^{291,292}	I	A
Инхибиторите на SGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, емпаглифлозин, ертуглифлозин, сотаглифлозин) се препоръчват при пациенти с диабет във висок риск от ССЗ или със ССЗ, за да се предотвратят хоспитализации за СН. ^{293–297}	I	A
Препоръчва се консултиране срещу навик за бездвижване, затлъстяване, пушене на цигари и злоупотреба с алкохол, за да се предотврати или отложи появата на СН. ^{298–302}	I	C

СС = сърдечно-съдов/а/о/и; СН = сърдечна недостатъчност; SGLT2 = натрий-глюкоза котранспортер 2.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

пацитет, и следователно трябва да се вземат предвид при подходящи пациенти.^{284,285}

Важно е да се идентифицират и лекуват подлежащи рискови фактори, етиология и съпътстващи коморбидности при HFrEF (напр. хипертония в раздел 12.4, КАБ в раздел 12.2, амилоидоза в раздел 14.6, ПМ в раздел 12.1.1, и клапна сърдечна болест в раздел 12.3). Несъмнено, лечението на някои от основните фенотипове на синдрома HFrEF води до подобрени резултати.

9. Мултидисциплинарен тим за осъществяване на превенция и лечение на хронична сърдечна недостатъчност

9.1. Превенция на сърдечна недостатъчност

Общи съвети относно рисковите фактори за развитие на СН (вж *Допълнителна фигура 1*) и стратегиите за ранно предотвратяване на СН в началото на СС континуума са обобщени в Таблица 10.

Широко признато е, че освен оптимизирането на медицинската терапия и тази с устройства за СН, трябва да се обърне внимание и на това как се осъществяват грижите за СН. HFA на ESC издаде няколко документа за позиция, които обхващат нефармакологичния подход, как се планира изписването и стандарти за осъществяване на грижи за СН.^{303–305} Това подчерта също така и нуждата от кардиолози – специалисти по СН и медицински сестри – специалисти по СН, които да помогнат при осъществяването на грижите. Предлагат се подробни учебни програми, които да подпомогнат обучението им да бъдат адаптирани за съответно национално приложение.^{306,307} Този раздел се фокусира върху области, в които могат да бъдат дадени препоръки на доказателствено ниво: мултидисциплинарен екип за лечение, съвети за начина на живот, физически тренировки, проследяване и мониториране.

9.2. Мултидисциплинарно лечение на хронична сърдечна недостатъчност

9.2.1. Модели на грижи

За да намалят хоспитализациите и смъртността, по-ранните насоки¹ препоръчваха използването на мултидисциплинарни програми за овладяване на СН (HF-MPs), които позволяват на пациентите да получат подходящите изследвания, точна диагноза, подходяща основана на доказателства терапия, образование и подходящо проследяване. Оптималното осъществяване на HF-MP изисква мултидисциплинарен тим, който е активен по цялата траектория на СН; от началото, през критични събития, периоди на привидна стабилност и неговите крайни стадии.³⁰³ След Препоръките от 2016 г. бяха публикувани нови проучвания, които подчертават необходимостта от HF-MPs и разкриват повече прозрения за това как могат да се предоставят грижи.

Мрежов мета-анализ, включващ 53 рандомизирани проучвания, публикувани през 2017 г., прави заключение, че както клиниките за лечение на заболявания, така и до-

машните посещения от медицински сестри са намалили смъртността по всякакви причини в сравнение с обичайните грижи; домашните посещения са най-ефективни.³⁰⁸ Мета-анализ на IPD на 20 проучвания, включили 5624 пациенти, заключава, че намесите чрез самоуправление при пациенти със СН подобряват резултатите, въпреки хетерогенността на интензитета, съдържанието и персонала, който извършва интервенциите.³⁰⁹

HF-MP се различават по своите компоненти и могат да прилагат различни модели на обслужване, като например клинично-базирани подходи (при първична, вторична или третична помощ), програми в дома, отделен индивидуален подход или техни хибриди. Използваните в услугите компоненти варират, напр. някои HF-MPs използват теле-мониторирание, който може да се прилага на местно, регионално или национално ниво. Не е доказано, че нито един модел на обслужване е винаги по-добър от другите.³¹⁰ Докато домашните посещения и клиниките за СН наистина намаляват хоспитализациите по всякакви причини по всички причини и смъртността, образователните програми, използвани самостоятелно, не го правят.^{308,309} HF-MPs трябва да бъдат ориентирани към пациента и да прилагат холистичен подход към пациента, вместо да се фокусират единствено върху СН; овладяването на съпътстващи състояния, като аритмии, хипертония, диабет, бъбречна дисфункция и депресия, подобряват благосъстоянието и самоконтрола на пациента, което води до по-добри резултати.^{309,311} Организацията на HF-MP трябва да бъде адаптирана към здравната система, наличните ресурси (инфраструктура, съоръжения, персонал и финанси), административните политики и съобразена с нуждите на пациента.

Много пациенти със СН биха имали полза от ранното интегриране на палиативен и поддържащ подход в рамките на грижите, осигурени от всички членове на мултидисциплинарния екип за СН.^{312,313} Трябва да се мисли за палиативни и поддържащи грижи за всички пациенти със СН, независимо от стадия на заболяването им. Пациенти в напреднали стадии и тези, които се вземат предвид за механична циркулаторна подкрепа (MCS) или сърдечна трансплантация, трябва да получат консултация по протокола за палиативните грижи преди подобни интервенции (вж. раздел 10.2.4).

Мултидисциплинарни интервенции препоръчвани за лечение на хронична сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се пациенти със СН да бъдат включени в мултидисциплинарна програма за лечение на СН, за да се намали рискът от хоспитализация и смъртност от СН. ^{309,314,315,316}	I	A
Препоръчват се стратегии за самоуправление за намаляване на риска от хоспитализация и смъртност при СН. ³⁰⁹	I	A
Домашни и/или клинични програми подобряват резултатите и се препоръчват за намаляване на риска от хоспитализация и смъртността при СН. ^{310,317}	I	A
Трябва да се вземат предвид ваксинации срещу грип и пневмококи, за предпазване от хоспитализации за СН. ^{315,316}	IIa	B

СН = сърдечна недостатъчност.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

9.2.2. Характеристики и компоненти на програмата за лечение на сърдечна недостатъчност

Клиничните изпитвания включват сложни, групирани интервенции, което затруднява определянето на ефикасността и ефективността на всеки специфичен компонент. Таблица 11 представя преглед на характеристиките и компонентите, които е важно да се вземат предвид при HF-MP.

9.3. Обучение на пациентите, самообслужване и съвети за начина на живот

Адекватното самообслужване на пациента е от съществено значение за ефективното управление на СН и позволява на пациентите да разберат какво е от полза и да се съгласят с планове за самоконтрол и управление.³¹⁹ Пациентите със

Таблица 11: Важни характеристики и компоненти в програмата за управление на сърдечната недостатъчност

Характеристика		
1. Ориентиран към пациента/личността ³¹⁸		
2. Мултидисциплинарен		
3. Фокусът на програмата трябва да бъде гъвкав и да включва:		
• превенция на прогресията на заболяването • контрол на симптомите • поддържане на пациентите в предпочитаното от тях място за грижи при краен стадий на сърдечна недостатъчност		
4. Компетентен и професионално образован персонал		
5. Насърчаване ангажираността на пациентите/полагащите грижи към разбиране и управление на тяхното състояние		
Компоненти		
1. Оптимизирано управление; избор на начин на живот, лекарства и устройства		
2. Обучение на пациентите, със специален акцент върху самообслужването и управлението на симптомите		
3. Предоставяне на психосоциална подкрепа на пациенти и грижесте се за тях фамилни лица		
4. Проследяване след изписване (клиника; домашни посещения; поддръжка по телефона или телемониторирание)		
5. Лесен достъп до здравни грижи, особено за предотвратяване и контролиране на декомпенсацията		
6. Оценка на (и подходяща интервенция в отговор на) необяснима промяна в телното, хранителния и функционалния статус, качеството на живот, проблеми в съня, психосоциални проблеми или други находки (напр. лабораторни стойности)		
7. Достъп до разширени възможности за лечение; поддържащи и палиативни грижи		

Таблица 12: Обучение на пациентите и самообслужване

Образователна тема	Цел за пациента и осигуряващия грижи	Професионално поведение и образователни средства
Обясняване на СН	Разбиране на причината за тяхната СН, симптомите и лечебният избор.	Осигуряване на персонализирана информация.
Траектория на СН	Да бъде разбрана прогнозата и различните възможни фази в траекторията на СН. Да бъде направени свързани лечебни решения, които отчитат позицията на пациента в траектория на СН.	Свързвайте чувствително прогнозната информация по време на диагностиката, по време на вземането на решение върху възможностите за лечение, когато има промяна в клиничното състояние и винаги когато пациентът поиска.
Медицинско лечение		
Медикация	Да сте в състояние да вземате съвместни решения относно медикацията. Да сте в състояние да вземате съвместни решения относно медикацията. Да сте в състояние да разпознаете честите странични ефекти на медикацията и да знаете какви действия да предприемете.	Предоставете писмена и устна информация върху показанията, ползите, дозирането, ефектите и страничните ефекти. Обсъдете практически въпроси като оптимален график, какво да правите в случай на пропусната доза и др. Обсъдете възможните бариери пред приема на лекарства. Давайте съвети върху помощни средства като кутия за дозиране, електронни напомняния и т.н., когато е уместно. ³²⁰
Имплантирани устройства	Да могат да вземат съвместни решения за имплантиране на устройство. Да разберете показанията, важността, очакванията и рутинната проверка на имплантирани устройства, както и лечението на всяко изключение. За да можете да разпознаете често срещаните усложнения (включително риска от неподходящи шокове на дефибрилатора) и да знаете какви действия да предприемете.	Осигурете писмена и устна информация за важността и очакванията на имплантираните устройства и възможните начини за проследяване (отдалечено мониториране). Обсъдете очакванията и всяко възможно въздействие върху шофирането. Ясно идентифицирайте ситуации, при които устройството може да бъде дезактивирано или експлантирано. Включете пациента и лицето полагащо грижи за него във вземането на решения.
Аспекти на самообслужване		
Активност и упражнения	Да правите редовни упражнения и да бъдете физически активни. Да може физическата активност да бъде адаптирана към статуса на симптомите и личните обстоятелства.	Съвети за упражнения, които са съобразени с физическите и функционални ограничения, като уязвимост, коморбидности. Използвайте програмата за упражнения или други методи на активност. Обсъдете възможните препятствия, странични ефекти и възможности.
Сън и дишане	Да се приеме значението на съня и почивката за СС здраве. Да бъдат разпознати проблемите със съня и как да оптимизирате съня.	Прегледайте историята на съня. Дайте съвети и обсъдете важността на добрия сън, дайте съвети за „здрав сън“ (включително определяне на времето за прием на диуретици). Внимателно обмисляне и обсъждане на ползите и вредните ефекти от сънотворните.

Образователна тема	Цел за пациента и осигуряващия грижи	Професионално поведение и образователни средства
Течности	Избягване на приема на големи количества течности. Ограничаване на течностите до 1,5 L дневно може да се има предвид при пациенти с тежка СН/хипонатриемия за облекчаване на симптомите и конгестията. За избягване на дехидратация: когато течностите са ограничени, увеличете приема по време на периоди на голяма горещина/влажност и/или гадене/повръщане.	Предоставете информация и обсъдете предимствата и недостатъците на ограничаването на течностите. Посъветвайте адаптиране на приема на течности към теллото, както и при висока топлина и влажност, гадене/повръщане. Адаптирайте съветите по време на периоди на остра декомпенсация и вземете предвид промяна на този съвет към края на живота.
Здравословна диета	Да можете да предотвратите недोхранване и да знаете как да се храните здравословно, като избягвате прекомерния прием на сол (>5 g/ден) и поддържате здравословно телесно тегло.	Обсъдете текущия прием на храна, ролята на солта, ролята на микроелементите. Обсъдете необходимостта от допълване в случай на недостиг на хранителни вещества, но рутинното добавяне на микроелементи не играе ясна роля. ³²¹ Обсъдете поддържането на здравословно телесно тегло.
Алкохол	Да можете да се въздържате или избягвате прекомерен прием на алкохол, особено за предизвикана от алкохол КМП. Да ограничите алкохола в съответствие с препоръките за превенция на СС системата.	Съобразяване на съветите за алкохолен прием с етиологията на СН; напр. абстиненция при алкохолна КМП. Информирайте се и обсъдете приема на алкохол в съответствие с указанията за превенция на СС системата (2 единици на ден при мъже или 1 единица на ден при жени) ^a .
Имунизация	Да сте наясно с необходимостта от имунизация срещу грип и пневмококови заболявания.	Обсъдете ползите и възможните бариери. Посъветвайте се относно местната имунизационна практика.
Тютюнопушене и развлекателни наркотици	Да сте наясно с последиците за здравето от тютюнопушенето и употребата на наркотици за развлечение. Да спрете да пушите (включително електронни цигари) и да приемате наркотици за развлечение.	Информирайте, обсъдете и помогнете при вземане на решения. Обърнете се за съвет от специалист относно спиране на тютюнопушенето и отказване от наркотици и заместителна терапия. Помислете за насочване към когнитивно-поведенческа теория и психологическа подкрепа, ако пациентът желае да спре да пуши или да приема наркотици.
Пътуване, свободно време, шофиране	Да може да се подготвят пътувания и свободно време, според физическите възможности. Да можете да вземете информирано решение относно шофирането	Информирайте и обсъждайте практическите въпроси, свързани с пътувания на дълги разстояния, престой в чужбина, излагане на слънце (амиодаронови ефекти), висока влажност или горещина (дехидратация) и голяма надморска височина (оксигенация). Дайте практически съвети, свързани с пътуване с лекарства/устройства (дръжте лекарства в ръчния багаж, списък с лекарствата, име/карта на устройството и лечебните центрове). Информирайте за местни/национални/международни разпоредби, свързани с шофирането.
Сексуална активност	Да можете да възобновите или адаптирате сексуалната си активност според физическия капацитет. Да признаете възможни проблеми със сексуалната активност и връзката им със СН или нейното лечение.	Информирайте и обсъдете, че сексуалната активност е безопасна за стабилни пациенти със СН. Дайте съвети за елиминиране на фактори, предразполагащи към сексуални проблеми. Обсъдете и осигурете налично фармакологично лечение за сексуални проблеми. Обърнете се към специалист за сексуално консултиране, когато е необходимо.
Мониториране на симптомите и самолечение на симптомите	Мониториране на симптомите и самолечение на симптомите. Да наблюдавате и разпознавате промяната в признаците и симптомите. Да можете да реагирате адекватно на промяна в признаците и симптомите. Да знаете как и кога да се свържете с медицински специалист.	Осигурете индивидуализирана информация в подкрепа на самолечението, като например: В случай на нарастваща диспнея или оток, или внезапно неочаквано наддаване на тегло >2 kg за 3 дни, пациентите могат да увеличат дозата на диуретика и/или да уведомят медицинския си тим.
Живеее със СН		
Психологически проблеми	Да можете да живеете добре със СН. Да можете да потърсите помощ в случай на психологически проблеми като депресивни симптоми, тревожност или лошо настроение, които могат да възникнат в хода на траекторията на СН. Да разпознаете, че болногледачът или членовете на семейството могат да бъдат силно засегнати и трябва да потърсят помощ.	Редовно предавайте информация за болестта, възможното лечение и само-лечението. Редовно обсъждайте необходимостта от подкрепа. Лекувайте или насочвайте към специалист за психологическа подкрепа, когато е необходимо.
Семейни и полагащи неформални грижи	Да можете да поискате подкрепа.	Обсъдете предпочитанията на болногледач/ангажирано семейство. Включете пациентите и лицата, които се грижат за тях, по уважителен начин.

КМП = кардиомиопатия; CV = сърдечно-съдов/а/о/и; HF = сърдечна недостатъчност.

^a Една единица е 10 mL чист алкохол (т.е., 1 чаша вино, 1=2 халби бира, 1 мярка спирт).

СН, които съобщават за по-ефективни самообслужвания, имат по-добро QOL и по-ниска честота на рехоспитализация и намалена смъртност.³⁰⁹

Неразбиранията, погрешните схващания и липсата на знания допринасят за недостатъчното самообслужване и затова обучението на пациентите е жизненоважно. Подобряването на познанията на пациентите за тяхното състояние има фундаментално значение за развитието на умения за самообслужване.³⁰⁴

Образованието за подобряване на самообслужването трябва да бъде съобразено с отделния пациент и да се основава, ако има такива, на научни доказателства или експертно мнение. Малко са доказателствата, че специфичните съвети за начина на живот подобряват QOL или прогнозата; предоставянето на тази информация обаче се превърна в ключов компонент на образованието за самообслужване.

Общите образователни подходи включват:

- Предоставяне на информация в различни формати, които вземат предвид образователната оценка и здравната грамотност. Помислете за подходи с активни роли на пациентите и доставящите услуги, като "питай-кажи-питай", "обратно обучение" или мотивационно интервюиране. Подсилвайте съобщенията на редовни интервали от време.
- Разпознаване на бариери пред комуникацията (език, социални умения, познание, тревожност/депресия, слухови или визуални предизвикателства).
- Препоръчване на "HFmatters.org". Предложете помощ и насоки за използването ѝ и предложете обсъждане на възникнали въпроси.
- Покана към пациентите да бъдат придружени от член на семейството или приятел.

Основните теми за включване са препоръчани в Таблица 12.

9.4. Рехабилитация с упражнения

Съществуват трайни доказателства, че физическото състояние с работни тренировки подобрява поносимостта към натоварване и свързаното със здравето QOL при пациенти със СН. Клиничните изпитвания и мета-анализите при хора с HFrEF показват, че рехабилитацията с упражнения подобрява работния капацитет и QOL. Няколко мета-анализа показват също, че тя намалява хоспитализациите по всички причини и за СН, въпреки че продължава да съществува несигурност относно ефектите му върху смъртността.^{322–328}

Препоръки за рехабилитация с упражнения при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Упражнения се препоръчват при всички пациенти, които са в подходящо състояние с цел подобряване на работния капацитет, QOL, и намаляване на хоспитализациите за СН. ^{c 324–328,335–337}	I	A
При пациенти с по-тежко заболяване, слабост или с коморбидности трябва да се вземе предвид контролирана, базирана на упражнения програма за сърдечна рехабилитация. ^{95,324–327,338}	IIa	C

СН = сърдечна недостатъчност; QOL = качество на живота.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c При тези, които са способни да се придържат към програмата с упражнения.

Ефектът върху хоспитализацията се наблюдава при тези, които се придържат във висока степен към работната програма.³²⁹ Високо интензивните интервални тренировки при пациенти, които са можещи и желаещи, могат да подобряват пиковата консумация на кислород (VO₂).^{330,331} Контролирана рехабилитация базирана на упражнения, трябва да се има предвид при тези, които са слаби, които имат по-тежко заболяване или съпътстващи заболявания.⁹⁵

Физическата подготовка също подобрява работния капацитет и QOL.^{332–335} Няма налични данни за HFrEF, но ползите, наблюдавани при другите групи СН, трябва да се приложат и за тази група.

9.5. Проследяване на хронична сърдечна недостатъчност

9.5.1. Общо проследяване

Това е сравнително слабо проучена област. Пациентите със СН, дори ако симптомите са добре контролирани и стабилни, се нуждаят от проследяване, за да се осигури непрекъсната оптимизация на терапията, за откриване на безсимптомна прогресия на СН или на нейните коморбидности и за обсъждане на всяко ново увеличение на грижите. Това ръководство препоръчва проследяване на интервали не по-дълги от 6 месеца за проверка на симптомите, сърдечната честота и ритъм, АН, пълната кръвна картина, електролитите и бъбречната функция. За пациенти наскоро изписани от болница или при тези, които лечението се увеличава, интервалите на проследяване трябва да бъдат по-чести. Не е сигурно дали такива стабилни пациенти трябва да бъдат проследявани от кардиолози. Някои проучвания предсказват, че проследяването в първичната медицинска помощ може да е подходящо.^{303,339} Всъщност, предприемането на базирани на доказателства интервенции в много случаи е лошо,^{340,104} а няколко проучвания показват, че грижите и проследяването, осигурени от специалисти по СН, и използването на регистри за подобряване на качеството могат да доведат до по-висока честота на оптимална терапия и подобрен краен изход.^{341–343}

ЕКГ трябва да се прави ежегодно с цел откриване на удължаване на QRS,³⁴⁴ тъй като такива пациенти могат да станат кандидати за CRT. Освен това може да идентифицира нарушения на проводимостта и ПМ.

Серийната ехокардиография обикновено не е необходима, въпреки че ехокардиограмата трябва да се повтори, ако има влошаване на клиничния статус. Също така се препоръчва ехокардиограма 3–6 месеца след оптимизиране на стандартните терапии за HFrEF, за да се определи необходимостта от добавяне на по-нови фармакологични средства и имплантирани устройства.

9.5.2. Мониториране с биомаркери

Опитите, изследващи използването на биомаркери (особено BNP и/или NT-proBNP) за насочване на фармакотерапията за HFrEF, са дали противоречиви резултати.^{345–352} Те са несъмнено добри прогностични маркери.^{72,353,354} Концептуално не е ясно каква подкрепяна от биомаркер стратегия би могла да бъде предложена в допълнение към стриктното прилагане на препоръчаната от насоките терапия. Следователно, настоящите доказателства не подкрепят рутинното измерване на BNP или NT-proBNP с цел правилно титриране на терапията.

9.6. Телемониторинг

Теле-мониторингът позволява на пациентите да предоставят дистанционно цифрова здравна информация, за подкрепяне и оптимизация на грижите. Данни като симптоми, тегло, сърдечна честота и АН могат да се събират често, да се съхраняват в електронно здравно досие и да се използват за насочване на пациентите (директно или чрез медицински специалист), за коригиране на терапията или за търсене на допълнителни съвети. Домашното теле-мониторинг (НТМ) може да помогне за поддържане на качеството на грижите, да улесни бърз достъп до грижи, когато е необходимо, да намали пътните разходи на пациентите и да сведе до минимум честотата на посещенията в клиниката.³⁵⁵ Принудителното прекратяване на консултациите лице в лице в много страни по време на неотдавнашната пандемия на COVID-19 подчерта някои от потенциалните предимства на НТМ.³⁵⁶

Изпитванията с НТМ (домашно теле-мониторинг) са разнообразни. Обикновено от пациентите се изисква да правят измервания, а както при много други аспекти на лечение на СН, придържането може да е непълно. НТМ може да се предостави като местна, регионална или национална услуга. Системите, които имат за цел оптимизиране на лечението, а не откриване и овладяване на спешни медицински случаи, трябва да разполагат с персонал само през стандартното работно време. Някои системи са проектирани да предлагат и поддръжка по всяко време, по искане от пациента. Сравнителната ефективност и отношението разход–ефективност на всяка стратегия е несигурна. Системите, които се фокусират върху непрекъснатото оптимизиране на грижите (подход за поддържане на здравето), вместо да се опитват да предвиждат и овладяват епизоди на влошаване (стратегия, която е пренатоварена от голям брой фалшиво положителни сигнали), изглеждат по-успешни.³⁵⁷ НТМ е ефективен метод за осигуряване на обучение и мотивация на пациентите и подпомагане на предоставянето на грижи, но трябва да бъде приспособен да работи в съответствие със съществуващото снабдяване със здравни грижи.³⁵⁸

Систематичен преглед на Cochrane, проведен през 2017 г., идентифицира 39 съответни проучвания на НТМ, базирани до голяма степен на оценки на симптомите, теглото, сърдечната честота и ритъма и АН и установява, че НТМ е свързан с намаляване на смъртността по всякакви причини с 20% и хоспитализацията за СН с 37%.³⁵⁹ Оттогава са публикувани няколко неутрални проучвания и поне едно положително проучване.^{357,360–364} Малко вероятно е те да променят положителните резултати от системния обзор. Важно е, че ако социалното дистанциране и “зеленият” дневен ред са важни, НТМ трябва да покаже само, че не е по-малостоеен от съвременните методи за предоставяне на грижи, за да бъде подходящо средство за поддържаща грижа.³⁵⁶

Не е сигурно дали преносимите технологии за мониториране на сърдечната честота и ритъма или белодробната конгестия (биоимпеданс или белодробен радар) предлагат допълнителни предимства към конвенционалното НТМ, описано по-горе.^{365–367}

Много имплантирани терапевтични устройства могат да предоставят безжично и дистанционно информация или върху самото устройство (генератор и функция на проводника), аритмии, или за физиологията на пациента (сърдечна честота, активност, сърдечни звуци, биоимпеданс). Има убедителни доказателства, че мониторирането може да открие неизправност на устройството по-рано, отколкото кон-

Препоръки за дистанционно мониториране

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Неинвазивно НТМ може да се вземе предвид при пациенти със СН, за да се намали рискът от повторни хоспитализации за СС и СН и СС смърт. ³⁷⁴	IIb	B
Мониториране на налягането в белодробната артерия с помощта на безжична система за хемодинамично мониториране може да се има предвид при симптоматични пациенти със СН с цел подобряване на клиничните резултати. ³⁷²	IIb	B

СС = сърдечно-съдов/а/о/и; СН = сърдечна недостатъчност; НТМ = домашно телемониториране.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

венционалното мониториране, и че може да бъде полезно за откриване на аритмии като ПМ. Въпреки това, има малко доказателства, че наблюдението на устройството намалява приема за СН или смъртността.^{368–370,371}

Предлагат се и устройства, които осигуряват само мониторираща функция. Имплантируемите loop-рекордери могат да се инжектират подкожно и да се използват за наблюдение на сърдечната честота и ритъм, активността и биоимпеданса. Мониториращите устройства могат да бъдат поставени и в белодробната артерия, за безжично мониториране на налягането, въпреки че външният четец, необходим за откриване на сигнала на устройството, е доста обемист и изисква сътрудничество от страна на пациента. Повишаването на диастоличното налягане в белодробната артерия може да бъде един от най-ранните признаци на конгестия. Едно предварително, но доста съществено проучване показва намаляване на риска от повторна хоспитализация за СН.³⁷² Много по-голямо проучване завърши набирането на пациенти (GUIDE-HF).³⁷³

По този начин, неинвазивно НТМ може да се вземе предвид при пациенти със СН, за да се намали рискът от повторни хоспитализации за СС и СН, и от СС; чакат се допълнителни доказателства върху лечението ръководено от имплантирани системи.³⁷⁴

10. Напреднала сърдечна недостатъчност

10.1. Епидемиология, диагноза и прогноза

Много пациенти със СН прогресират до фаза на напреднала СН, характеризираща се с персистиращи симптоми, въпреки максималната терапия.^{375–377} Преобладаването на напредналата СН се увеличава, поради нарастващия брой пациенти със СН, застаряването на населението и по-доброто лечение и преживяемост със СН. Прогнозата остава лоша, като 1-годишната смъртност варира от 25% до 75%.^{378–380}

Актуализираните критерии на HFA-ESC 2018 за дефиниция на напреднала СН са докладвани в Таблица 13.³⁷⁶ Силно намалена ЛКИФ се среща често, но не е необходима за диагностика на напреднала СН, тъй като може да се развие и при пациенти с HFpEF. В допълнение към съобщените критерии може да има дисфункция на несърдечен орган, дължаща се

Таблица 13: Критерии за дефиниране на напреднала сърдечна недостатъчност

Всичките следни критерии трябва да са налице, въпреки оптимално медицинско лечение:

1. Тежки и персистиращи симптоми на сърдечна недостатъчност [NYHA клас III (напреднал) или IV].
2. Тежка сърдечна дисфункция, дефинирана от поне едно от следните:
 - ЛКИФ $\leq 30\%$
 - золирана ДК недостатъчност (напр. ARVC)
 - Неоперабилни тежки клапни аномалии
 - Неоперабилни тежки вродени аномалии
 - Постоянно високи (или нарастващи) стойности на BNP или NT-proBNP и тежка диастолна дисфункция на ЛК или структурни аномалии (съгласно дефинициите на HFpEF).
3. Епизоди на белодробна или системна конгестия, изискващи високи дози диуретици интравенозно (или диуретични комбинации) или епизоди на нисък дебит, изисквали инотропни или вазоактивни лекарства, или злокачествени аритмии, причинили >1 непланирано посещение или хоспитализация през последните 12 месеца.
4. Тежко увреждане на работния капацитет с невъзможност за натоварване или ниско разстояние от 6MWT (<300 m) или $pVO_2 <12$ mL/kg/min или $<50\%$ прогнозирана стойност, с установен сърдечен произход.

6MWT= тест с 6-минутно ходене; ARVC = аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; BNP = B-тип натриуретичен пептид; HFpEF = сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция; ЛК = левокамерен/а/о/и; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция; NT-proBNP = N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид; NYHA = Нюйоркска сърдечна асоциация; pVO_2 = максимална кислородна консумация; ДК = деснокамерен/а/о/и. Модификация по ³⁷⁶.

Таблица 14: Профилни описания на пациенти с напреднала сърдечна недостатъчност в различни регистри на механично подпомагана циркулаторна подкрепа

Профил	Времева рамка за интервенция
Профил 1. Критичен кардиогенен шок Пациент с животозастрашаваща хипотония, въпреки бързо ескалиращата инотропна подкрепа, критична хипоперфузия на органи, често потвърдена от влошаваща се ацидоза и/или лактатни нива. „Разбий се и изгори.“	Необходима е окончателна намеса в рамките на часове.
Профил 2. Прогресивен спад Пациент с отслабваща функция въпреки i.v. инотропна подкрепа, може да се прояви чрез влошаване на бъбречната функция, хранително изчерпване, невъзможност за възстановяване на баланса на обема. „Плъзгане върху инотропи.“ Също така описва влошаващ се статус при пациенти, които не могат да понесат инотропна терапия.	Необходима е окончателна намеса в рамките на няколко дни.
Профил 3. Стабилен на инотроп или инотропно зависим Пациент със стабилно кръвно налягане, функция на органите, хранене и симптоми на непрекъснато интравенозно лечение. инотропна подкрепа (или временно устройство за поддържане на кръвообращението, или и двете), но демонстрираща повтаряща се неспособност да се отбие от подкрепа поради повтаряща се симптоматична хипотония или бъбречна дисфункция. „Зависима стабилност.“	Окончателна планова интервенция за период от седмици до няколко месеца.
Профил 4. Често летящи Пациентът може да се стабилизира близо до нормален обемен статус, но изпитва ежедневни симптоми на конгестия в покой или по време на ежедневни дейности. Дозите на диуретиците обикновено вариат в много високи нива. Трябва да се вземат предвид по-интензивни стратегии за контролиране и наблюдение, които в някои случаи могат да разкрият лошо придържане, което би компрометирало резултатите от всяка терапия. Някои пациенти могат да се движат между профилите 4 и 5.	Окончателна интервенция по избор за период от седмици до няколко месеца.
Профил 5. Обвързан с къщата Комфорт в покой и при ежедневни дейности, но не може да се занимава с друга дейност, живее предимно в къщи. Пациентите се чувстват комфортно в покой без застойни симптоми, но може да имат подлежащо рефрактерно състояние на повишен обем, често придружен от бъбречна дисфункция. Ако основният нутриционен статус и органната функция са гранични, пациентите може да са по-застрашени отколкото INTERMACS 4 и да се нуждаят от окончателна интервенция.	Променлива спешност, която зависи от поддържане на храненето, функцията на органите и активността.
Профил 6. Ограничено усилие Пациент без данни за претоварване с течности, комфортен в покой и при ежедневни дейности и дребни дейности извън дома, но с умора след първите няколко минути от всяка значима дейност. Приносът към сърдечно ограничение изисква внимателно измерване на пиковата кислородна консумация, в някои случаи чрез хемодинамично мониториране, за да се потвърди тежестта на сърдечното увреждане. „Ходещ ранен.“	Вариращо, зависи от поддръжката на храненето, органната функция и степента на активност.

Профил	Времева рамка за интервенция
Профил 7. Напреднали симптоми по NYHA клас III Пациент без текущи или скорошни епизоди на нестабилен баланс на течностите, живеещ комфортно със значима дейност, ограничена до леко физическо натоварване.	Сърдечна трансплантация или MCS може да не са показани в момента.
Модификатори на профили	Възможни профили, които могат да бъдат променени
Временните MCS могат да променят профила си само при хоспитализирани пациенти. Те включват IABP, ECMO, TandemHeart, LVAD, Impella.	1, 2, 3
Аритмията може да промени всеки профил. Тя включва повтарящи се камерни тахикардии, които са допринесли наскоро за значително клинично компрометиране, чести ICD шокове или изискване за външна дефибрилация, обикновено повече от два пъти седмично.	1–7
Чести епизоди на декомпенсация на СН са характерни за пациентите, които се нуждаят от чести спешни посещения или хоспитализация за диуретици, ултрафилтрация или временна интравенозна вазоактивна терапия. Като чести епизоди могат да се считат при най-малко две спешни посещения/приема през последните 3 месеца или три през последните 6 месеца.	3 ако са у дома, 4, 5, 6. Рядко за профил 7.

ECMO = екстракорпорална мембранна оксигенация; СН = сърдечна недостатъчност; IABP = интра-аортна балонна помпа; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; INTERMACS = Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support, Междуведомствен регистър за механично подпомагано кръвообращение; LVAD = левокамерно асистиращо устройство; MCS = механична циркулаторна подкрепа; NYHA = Нюйорска сърдечна асоциация. Модификация по ³⁸¹.

на СН (напр. сърдечна кахексия, чернодробна или бъбречна дисфункция) или белодробна хипертония тип II, но не са необходими за дефиниране на напреднала СН.³⁷⁶

Междуведомственият регистър на профили за механично асистирани циркулаторна поддръжка (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support, INTERMACS), разработен за класифициране на пациенти с потенциална индикация за трайни MCS устройства, описва клинични параметри и характеристики, съответстващи на необходимостта от усъвършенствани терапии (Таблица 14).³⁸¹ Тази класификация също се е доказала като полезна за оценка на прогнозата на пациенти, подложени на спешна сърдечна трансплантация³⁸² или имплантиране на ЛК асистиращо устройство (LVAD),³⁸³ и за оценка на риска при амбулаторни пациенти с напреднала СН.³⁸⁴

Прогностичната стратификация е важна за идентифициране на идеалното време за насочване към подходящ център (т.е. такъв, който е в състояние да предостави усъвършенствани терапии за СН), за правилно предаване на очакванията на пациентите и семействата и за планиране на стратегии за лечение и проследяване (Фигура 4).³⁷⁶ Пациенти с противопоказания за MCS или сърдечна трансплантация трябва да бъдат взети предвид за палиативни грижи (вижте раздел 10.2.4).

Въпреки многото прогностични параметри (Допълнителна таблица 13), прогнозирането на резултатите остава трудно и пациентите често се насочват към центрове за напреднала сърдечна недостатъчност твърде късно. Идентифицирането на предупредителни знаци при пациенти с не-напреднали симптоми може да позволи ранно насочване, така че MCS и трансплантация на сърце да могат да бъдат предложени преди развитието на крайна органна недостатъчност (Фигура 5; Допълнителна таблица 14).^{376,386} Организационен модел между центрове с различни нива на сложността на грижите, базирана на мрежа „Hub and Spoke“, е ключът към добро лечение на пациентите.³⁷⁶

10.2. Управление

При пациенти с напреднала сърдечна недостатъчност може да се наложи фармакологична терапия и краткосрочна MCS,

докато стане възможно имплантиране на дългосрочна MCS или сърдечна трансплантация.

10.2.1. Фармакологична терапия и бъбречно заместване

Инотропите могат да подобрят хемодинамичните параметри, намалявайки конгестията, увеличавайки сърдечния дебит и подпомагайки периферната перфузия. Въпреки че не е доказано, това може да помогне за предотвратяване на влошаването на функцията на крайните органи. Обратно, традиционните инотропи могат да благоприятстват миокардната исхемия и/или тахикардиите и да влошат клиничното протичане.^{387,388} Те могат да се използват като палиативна терапия за облекчаване на симптомите при пациенти без други възможности за лечение. Може да се вземе предвид интермитентна продължителна употреба на инотропи при амбулаторни пациенти с цел подобряване на функционален клас и QOL.^{389,390}

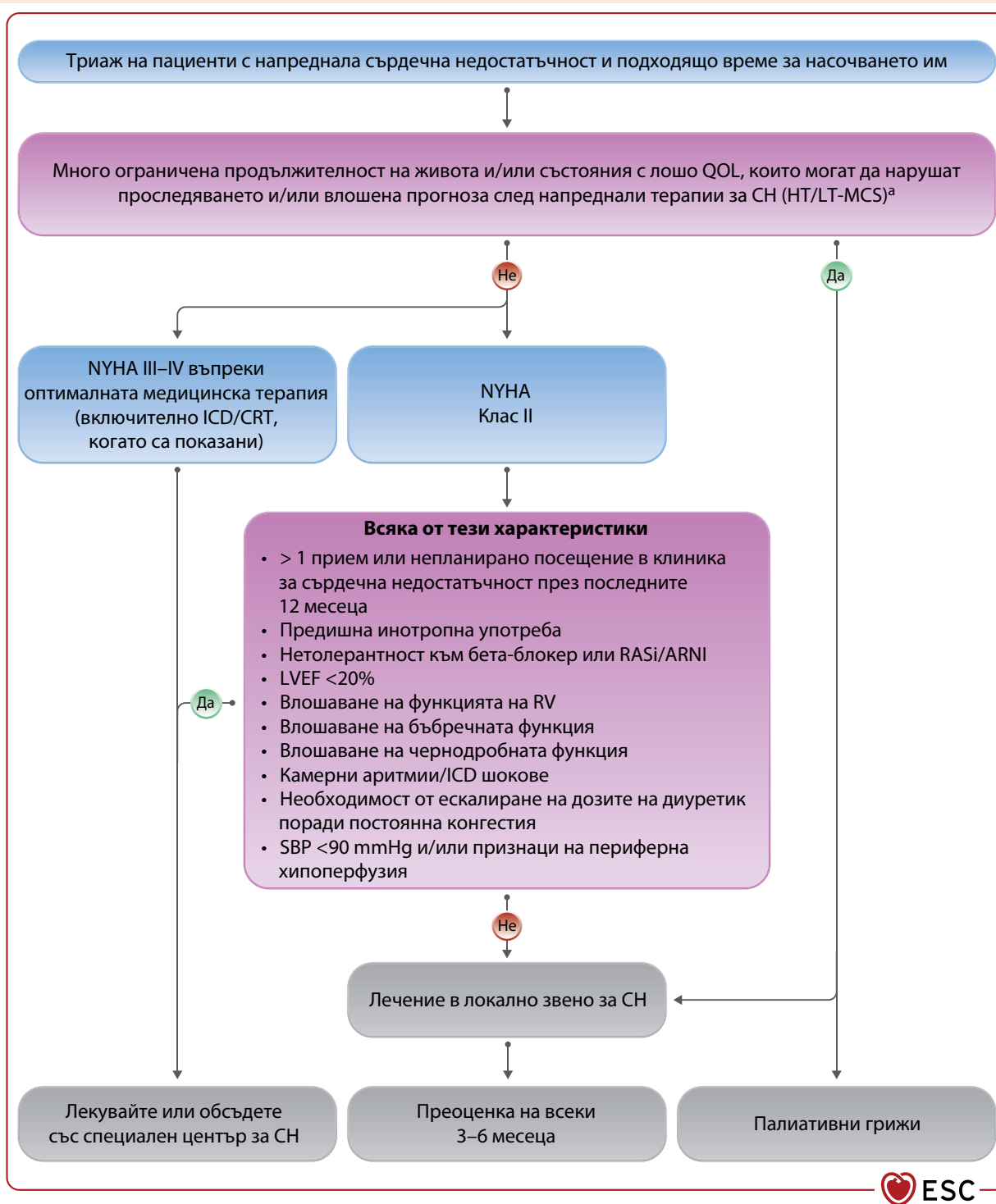
Бъбречната дисфункция и резистентността към бримкови диуретици често характеризират клиничното протичане на пациентите с напреднала СН. На първо място се предлага удвояване на дозата на бримковия диуретик, последвано от едновременно приложение на тиазиди или метолазон (вижте раздел 11.3.3).¹⁴⁵ При пациенти, които не се повлияват от стратегии на диуретична основа, трябва да се имат предвид бъбречно-заместителни терапии. Ултрафилтрацията е един от най-често срещаните подходи. Може да се има предвид при тези с диуретична резистентност, дори ако данните за ефектите му върху резултатите са неопределени.^{391,392}

10.2.2. Механична циркулаторна подкрепа

MCS може да подобри преживяемостта и симптомите на пациенти с напреднала СН.^{376,393} Използването на MCS трябва да се вземе предвид за различните сценарии, изброени в Таблица 15. Показанията за краткосрочен и дългосрочен MCS трябва да се основават на профилите на INTERMACS (Таблица 14, Фигура 4).

Краткосрочна механична циркулаторна подкрепа

Краткосрочните MCS устройства са показани за обратно развитие на критичната хипоперфузия и хипоксия на крайните органи в условията на кардиогенен шок. Те могат да се из-



Фигура 5: Триаж на пациенти с напреднала сърдечна недостатъчност и подходящо време за насочването им.³⁷⁶
 ARNI = ангиотензин-рецепторен неприлизинов инхибитор; CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; СН = сърдечна недостатъчност; HT = сърдечна трансплантация; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; LT-MCS = дългосрочна механична циркулаторна подкрепа; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция; NYHA = Нюйоркската сърдечна асоциация; RASi = инхибитор на резин-ангиотензиновата система; ДК = деснокамерен а/о/и; САА = систолно артериално налягане; QOL = качество на живота.

^а Ограничената продължителност на живота може да се дължи на големи придружаващи заболявания като карцином, деменция, дисфункция на органите в краен стадий; други състояния, които могат да нарушат проследяването или да влошат прогнозата след лечението, включват слабост, необратима когнитивна дисфункция, психиатрично разстройство или психо-социални проблеми.

Таблица 15: Термини, описващи различни индикации за механична циркулаторна подкрепа

Мост към решението (BTD)/От мост до мост (BTV)	Използване на краткосрочен MCS (ECMO или Impella) при пациенти с кардиогенен шок до стабилизиране на хемодинамиката и перфузията на крайния орган, изключени са противопоказанията за дългосрочен MCS (мозъчно увреждане след ресусцитация) и допълнителни терапевтични варианти, включително дългосрочна VAD терапия или сърдечна трансплантация може да бъде оценена.
Мост към кандидатстване (BTC)	Използване на MCS (обикновено LVAD) за подобряване на функцията на крайния орган и/или превръщане на неподходящият пациент в избираем за сърдечна трансплантация.
Мост към трансплантация (BTT)	Използване на MCS (LVAD, BiVAD или TAH) за поддържане на живота на пациент, който иначе е изложен на висок риск от смърт преди трансплантацията, докато се появи подходящ донорски орган.
Мост към възстановяване (BTR)	Използване на MCS (краткосрочна или дългосрочна) за поддържане на пациента жив, докато сърдечната функция се възстанови достатъчно за отстраняване на MCS.
Дестинационна терапия (DT)	Дългосрочна употреба на MCS (LVAD) като алтернатива на трансплантацията при пациенти с краен стадий на СН, които не отговарят на условията за трансплантация.

BiVAD = двукамерно асистиращо устройство; ECMO = екстракорпорална мембранна оксигенация; СН = сърдечна недостатъчност; LVAD = левокамерно асистиращо устройство; MCS = механична циркулаторна поддръжка; TAH = напълно изкуствено сърце; VAD= камерно асистиращо устройство.

Таблица 16: Пациенти, потенциално избираеми за имплантиране на левокамерно мощно устройство

Пациенти с персистиране на тежки симптоми въпреки оптималната медицинска и апаратна терапия, без тежка деснокамерна дисфункция и/или тежка TP, със стабилен психосоциален фон и липса на основни противопоказания*, и които имат най-малко едно от следните:

- ЛКИФ <25% и не могат да се упражняват поради СН или, ако са в състояние да извършат тест за кардио-пулмонално натоварване, с пиков VO_2 <12 mL/kg/min и/или <50% прогнозирана стойност.
- ≥3 хоспитализации за СН през предходните 12 месеца без очевидна провокираща причина.
- Зависимост от i.v. инотропна терапия или временна MCS.
- Прогресивна дисфункция на крайните органи (влошаване на бъбречната и/или чернодробната функция, белодробна хипертония тип II, сърдечна кахексия) поради намалена перфузия, а не на неадекватно ниско налягане на камерно пълнене (PCWP ≥20 mmHg и CАН ≤90 mmHg или сърдечен индекс ≤2 /мин/м²).

СН = сърдечна недостатъчност; i.v. = интравенозна; LVAD = устройство за левокамерно асистирание; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция; MCS = механична циркулаторна подкрепа; PCWP = белодробно капиллярно налягане на вклиняване; CАН = систолно артериално налягане; TP = трикуспидална регургитация; VO_2 = кислородна консумация.

* Стабилният психосоциален произход включва демонстрирано разбиране на технологията и пациент, живеещ в едно домакинство с болногледач, който ще помогне на пациента (т.е. живеенето сам и лошият психосоциален произход е противопоказание за LVAD). Основните противопоказания включват противопоказание за дългосрочна перорална антикоагулация, инфекция, тежка бъбречна дисфункция, камерни аритмии.

ползват за кратък, ограничен период от няколко дни до няколко седмици. Целта е да се подпомогне централната нервна система и органната перфузия, да се овладее ацидозата и мултиорганната недостатъчност, докато крайният изход на пациента стане по-ясен, било то възстановяване на сърцето, преминаване към продължителна MCS или сърдечна трансплантация, или, в някои случаи, към по-палиативен подход. Грижата за пациенти на краткосрочна MCS е сложна и изисква специален опит, включително наличието на специфични планове за спиране на подкрепата, когато нито сърдечната, нито мозъчната травма не се възстановяват. Краткосрочната MCS трябва да се използва при пациенти с INTERMACS профили 1 или 2, като мост към решение (BTD), мост към възстановяване (BTR), мост до мост (BTV) или за дългосрочна MCS, или за спешна сърдечна трансплантация (Фигура 4).³⁹⁴

Допълнителни подробности за краткосрочните MCS се докладват в *Допълнителен текст 11.4*.

Дългосрочна механична циркулаторна подкрепа

Дългосрочната MCS е показан при избрани пациенти, когато MT е недостатъчна или когато краткосрочната MCS не е довела до възстановяване на сърцето или клинично подобрене, за удължаване на живота и подобряване на QOL, или за поддържане на пациента жив до трансплантация (мост към трансплантация, BTT) или за обръщане на противопоказанието за сърдечна трансплантация (мост към кандидатурата, BTC) или като дестинационна терапия (DT) (Таблица 15).

Дългосрочната MCS трябва да се вземе предвид при пациенти с INTERMACS профили 2 до 4, а също и при пациенти с INTERMACS профил 5–6, когато те имат високорискови характеристики. Пациенти с липса на необратима недостатъчност на краен орган, които се възстановяват от INTERMACS ниво 1 докато са на краткосрочна MCS, могат също да бъдат предложени за дългосрочна MCS (Фигура 4).^{376,378,383,395,402} Характеристиките на пациентите потенциално показани за имплантация на LVAD са дадени в Таблица 16.

Подробности и проучвания върху дългосрочната MCS са обобщени в *Допълнителна таблица 15*.

Настоящите двугодишни преживяемости при пациенти, получаващи най-новите LVADs с непрекъснат поток, са сравними с тези след сърдечна трансплантация, въпреки че неблагоприятни събития влияят негативно на QOL. Сред пациентите с LVADs с непрекъснат поток, докладваната сегашна преживяемост е 80% за 1 година и 70% за 2 години.^{403,404} Двугодишната преживяемост е била 84,5%, а преживяемостта без инвалидизиращ инсулт или нужда от повторна операция заради неизправност на LVAD – 76,9%, с центробежен поток LVAD в изпитване MOMENTUM 3.⁴⁰⁵ Напълно магнитно левитираният центробежен поток LVAD е намалил значително тромбозата на помпата. В MOMENTUM 3, необходимостта от повторна операция за смяна на неизправно устройство е била 2,3% на 24 месеца, с рискът от смяна на помпата поради тромбоза на помпата – само 0,6% за 24 месеца. Инсулт (а по-точно инвалидиращ инсулт), голяма хеморагия и стомашно-чревен кръвоизлив са също по-ниски в групата с помпа с центробежен поток, отколкото в групата с помпа с аксиален поток. Въпреки това, честотата на всички хеморагични събития, тромбоемболизъм и инфекцията по задвижващата линия са останали сходни с тази при по-старите устройства.⁴⁰²

Данните за използването на LVAD с изцяло магнитен центробежен поток в реални условия с 2-годишните резул-

тати от регистъра ELEVATE показват обща преживяемост от 74,5%, със стомашно-чревна хеморагия при 9,7%, инсулт при 10,2% и тромбоза на помпата при 1,5% от пациентите.⁴⁰⁶ Съгласно регистъра IMACS беше предложена нова комбинирана крайна точка, включваща QOL и нежелани събития освен преживяемостта, за да помогне при вземането на решение. В този смисъл “добър живот през първата година”, дефиниран като липса на смърт, инсулт, хеморагия изискваща операция, ДК помощно устройство, смяна на помпата или свързана с устройството инфекция в рамките на първата година, е бил 56,8% след изолиран LVAD с центробежен поток.³⁸³

Въпреки че вече е остарял, REMATCH беше единственото RCT, сравняващо LVAD като DT с OMT при пациенти с напреднала СН, NYHA клас IV и противопоказание за трансплантация. REMATCH показва по-ниска смъртност по всякакви причини при терапия с LVAD в сравнение с медикаментозно лечение (първична крайна точка). Въпреки това, имаше високи нива на смъртност за 2 години и в двете рамена.³⁷⁸ Други проучвания не бяха рандомизирани (INTRIPID, ROADMAP)^{396,407,408} или сравняваха различни устройства (ADVANCE, ENDURANCE, MOMENTUM 3).^{399,402,409} Двете стратегии за ранно имплантиране на LVAD спрямо медицинско лечение с имплантация на LVAD само след сериозно влошаване на състоянието на пациента в момента се сравняват в проспективно проучване Early-VAD (ClinicalTrials.gov Идентификатор: NCT02387112). Също така, проучване с шведска оценка на LVAD (SweVAD) сравнява преживяемостта на пациенти с напреднала СН, неподходящи за сърдечна транс-

плантация, проспективно рандомизирани към LVAD като DT срещу MT (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02592499).⁴¹⁰

10.2.3. Сърдечна трансплантация

Сърдечната трансплантация остава златен стандарт за лечение на напреднала СН при липса на противопоказания. 1-годишната преживяемост след трансплантацията е около 90% със средна преживяемост от 12,5 години.^{385,411,412} Трансплантацията значително подобрява качеството на живота и функционалното състояние, въпреки че по неясни причини процентът на пациентите, които се връщат на работа, е по-нисък от очакваното.⁴¹² Отделно от първичната дисфункция на присадката, основните предизвикателства след сърдечна трансплантация са свързани или с ефикасността, или с страничните ефекти на имunosупресия (напр. отхвърляне, инфекция, васкулопатия на сърдечния алографт, късна дисфункция на присадката, злокачествено заболяване, бъбречна недостатъчност, хипертония, захарен диабет).

Недостигът на донори на органи остава основното ограничение за сърдечната трансплантация. По този начин критериите за донорско сърце сега са разширени, за да позволят повишена горна граница на възрастта на донора, особено в Европа. Нещо повече, необходим е внимателен подбор на реципиента на базата на очакваната продължителност на живота преди и след трансплантацията (и двете се влияят от предоперативния статус и коморбидностите).

Основните показания и противопоказания за сърдечна трансплантация са изброени в Таблица 17.^{376,385}

Активната инфекция е относително противопоказание за трансплантация, но в някои случаи на инфектирани LVADs тя може всъщност да е показание. Напредналата възраст не е абсолютно противопоказание. Въпреки че пациентите на възраст <65 години биха могли да бъдат по-подходящи кандидати поради общата очаквана продължителност на живота, повечето програми приемат пациенти на възраст до 70 години, като биологичната възраст, както и хронологичната възраст трябва да бъдат взети предвид. Хирургичната сложност [предишни стернотомии, медиастинално облъчване, вродено сърдечно заболяване при възрастни (ACHD)] също трябва да се има предвид.

Пътят на вземане на решение за трансплантация или LVAD никога не е праволинеен и е уникален за всеки пациент. Допустимостта на всяка опция може да се промени в зависимост от специфичните условия при всеки пациент, които също могат да се променят с течение на времето. Други фактори, които не са свързани с пациента, като време в списъка на чакащите за сърдечна трансплантация, хирургически опит на центъра и ресурси, също могат да повлияят на вземането на решение.⁴¹³

Таблица 17: Сърдечна трансплантация: показания и противопоказания

Показания
Напреднала СН ³⁷⁶
Никакви други терапевтични възможности, освен за LVAD като BTT
Противопоказания
Активна инфекция ^a
Тежка периферна артериална или cerebro-васкуларна болест
Фармакологична необратима белодробна хипертония (трябва да се счита, че LVAD обръща повишеното белодробно съдово съпротивление с последваща преоценка за установяване на кандидатурата)
Злокачествено заболяване с лоша прогноза (трябва да се осъществи сътрудничество със специалисти по онкология, за стратификация на всеки пациент по отношение на риска от туморна прогресия или рецидив, който се увеличава с използването на имunosупресия)
Необратима чернодробна дисфункция (цироза) или необратима бъбречна дисфункция (напр. креатининов клирънс <30 mL/min/1,73 m ²). Може да се обмисли комбинирана трансплантация сърце-черен дроб или сърце-бъбрек
Системна болест с мултиорганно включване
Други сериозни коморбидности с лоша прогноза
Пред-трансплационен BMI >35 kg/m ² (препоръчва се загуба на тегло за постигане на BMI <35 kg/m ²)
Настояща злоупотреба с алкохол и наркотици
Психологическа нестабилност, която застрашава правилното проследяване и интензивния терапевтичен режим след сърдечна трансплантация
Недостатъчна социална подкрепа за постигане на съответна грижа в амбулаторни условия
SBMI = индекс на телесната маса; BTT = мост към трансплантация; СН = сърдечна недостатъчност; LVAD = левокамерно асистиращо устройство.
^a Активната инфекция е относително противопоказание за трансплантация, въпреки че в някои случаи на инфектирани LVADs може всъщност да бъде индикация.
Адаптирана по Crespo-Leiro et al. ³⁷⁶

Препоръки за лечение на пациенти с напреднала сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Пациентите, които се имат предвид за дългосрочна MCS, трябва да са с добро придържане, подходящ капацитет за работа с устройството и психосоциална подкрепа. ^{414–416}	I	C
Сърдечна трансплантация се препоръчва за пациенти с напреднала СН, рефрактерни на медикаментозна/апаратна терапия и които нямат абсолютни противопоказания.	I	C

Продължава

Продължение

Дългосрочна MCS трябва да се има предвид при пациенти с напреднала HFrEF въпреки оптималната медицинска и апаратна терапия, които не отговарят на условията за сърдечна трансплантация или други хирургични възможности и без тежка деснокамерна дисфункция, за да се намали рискът от смърт и да се подобрият симптомите. ^{378,396,397,401,402,404,417}	Ila	A
Дългосрочната MCS трябва да се има предвид при пациенти с напреднала HFrEF, рефрактерна към оптимална медицинска и апаратна терапия като мост към сърдечна трансплантация с цел подобряване на симптомите, намаляване на риска от хоспитализация за СН и риска от преждевременна смърт. ^{398–400,402,404}	Ila	B
Бъбречно-заместителна терапия трябва да се вземе предвид при пациенти с рефрактерно обемно претоварване и бъбречна недостатъчност в краен стадий.	Ila	C
Непрекъснати инотропи и/или вазопресори биха могли да се имат предвид при пациенти с нисък сърдечен дебит и доказателства за органична хипоперфузия хипоперфузия, като мост към MCS или сърдечна трансплантация. ^{389,390}	Ilb	C
Ултрафилтрацията би могла да се има предвид при рефрактерно обемно претоварване, което не се повлиява от диуретично лечение. ^{391,392}	Ilb	C
CH = сърдечна недостатъчност; HFrEF = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; MCS = механична циркулаторна подкрепа. ^a Клас на препоръките. ^b Ниво на доказателственост.		

10.2.4. Контрол на симптомите и грижи в края на живота

Въпреки че траекторията на заболяването при всеки пациент със СН е уникална, има общ модел на постепенно влошаване, протичащо с епизоди на остро влошаване, водещо до внезапна смърт или смърт поради прогресираща СН. Комуникацията относно траекторията на заболяването и изпреварващото планиране трябва да започне, когато даден пациент бъде диагностициран с напреднала СН. Показанията и ключовите компоненти на услугата палиативни грижи са представени в Таблица 18 и 19.^{312,418}

Предлага се тимен подход към палиативни грижи и грижи в края на живота за пациенти със СН.⁴¹⁹ Докладвани са и специфични модели на палиативни грижи за пациенти с напреднала СН. Те намаляват хоспитализациите, без ясен ефект върху преживяемостта и имат известен ефект върху QOL и симптомното обременяване.^{420,421}

Редовно трябва да се извършва оценка на симптомите. В допълнение към клиничната оценка, симптомите могат да бъдат оценени с помощта на цифровата скала за оценка (Numeric Rating Scale), скалата за оценка на симптомите на Едмънтън (Edmonton Symptom Assessment Scale, ESAS) или ESAS-CH или интегрираната скала за резултати за палиативни грижи (Integrated Palliative care Outcome Scale).

Лечението на симптомите трябва да се вземе предвид и би могло да включва допълнителна интервенция в допълнение към ОМТ:

- **Задых:** многократни дози опиоиди могат да се вземат предвид за облекчаване на диспнеята; тяхната ефективност обаче не е демонстрирана.^{422,423} По време на използването на опиоиди всички пациенти трябва да

Таблица 18: Пациенти със сърдечна недостатъчност, при които трябва да се вземат предвид грижи за възстановяване на живота

Прогресиращо функционално влошаване (физическо и умствено) и зависимост при повечето дейности от ежедневието.
Тежки симптоми на сърдечна недостатъчност с лошо QOL, въпреки оптималните фармакологични и нефармакологични терапии.
Чести хоспитализации или други сериозни епизоди на декомпенсация, въпреки оптималното лечение.
Сърдечна трансплантация и MCS са изключени.
Сърдечна кахексия.
Клинично се преценява, че края на живота е близък.
MCS = механична циркулаторна подкрепа; QOL = качество на живота.

Таблица 19: Ключови компоненти на услугата палиативни грижи при пациенти с напреднала сърдечна недостатъчност

Фокусирайте се върху подобряването или поддържането на QOL на пациента и неговото/нейното семейство възможно най-добре до смъртта му/й.
Честа оценка на симптомите (включително диспнея и болка) в резултат на напреднала сърдечна недостатъчност и други коморбидности и фокусиране върху облекчаване на симптомите.
Достъп за пациента и неговото/нейното семейство до психологическа подкрепа и духовни грижи според нуждите.
Напреднало планиране на грижите, като се вземат предвид предпочитанията за мястото на смъртта и реанимацията (което може да включва деактивирани устройства, като ICD или дългосрочен MCS, които може да изискват решение на мултидисциплинарен екип).
ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; MCS = механична циркулаторна подкрепа; QOL = качество на живота.

бъдат напътствани относно страничните ефекти на опиоидите като запек и гадене, ретенцията на урината и промени в психичното състояние. Бензодиазепините могат да се разглеждат като лечение от втора или трета линия, когато опиоидите и нефармакологичните мерки не са успели да контролират задуха. Увеличаването на концентрацията на вдишвания кислород може да осигури облекчаване на диспнеята.

- **Болка:** нефармакологичното лечение може да бъде полезно. В допълнение, опиоидите, оксикодонът, хидроморфонът и фентанилът обикновено се разглеждат като безопасни опции и могат да се предоставят перорално, интравенозно и трансдермално, особено в болницата или в палиативни грижи за пациенти или хосписни условия.⁴²⁴
- **Тревожност и депресия:** трябва да се предложи адекватно конвенционално лечение.

Проактивните решения и разширеното планиране по отношение на дискусиите за палиативни грижи и грижи в края на живота трябва да бъдат документирани, редовно прегледвани и рутинно съобщени на всички, участващи в грижите за пациента. Доставчиците на здравни услуги трябва да се уверят, че предпочитанията на пациентите и полагащите грижи се спазват, когато това е възможно. Те трябва да вземат предвид и че пациентите може да изберат да не изразяват или да не са в състояние да изразят предпочитанията (напр. поради симптоми на депресия или когнитивно нарушение).

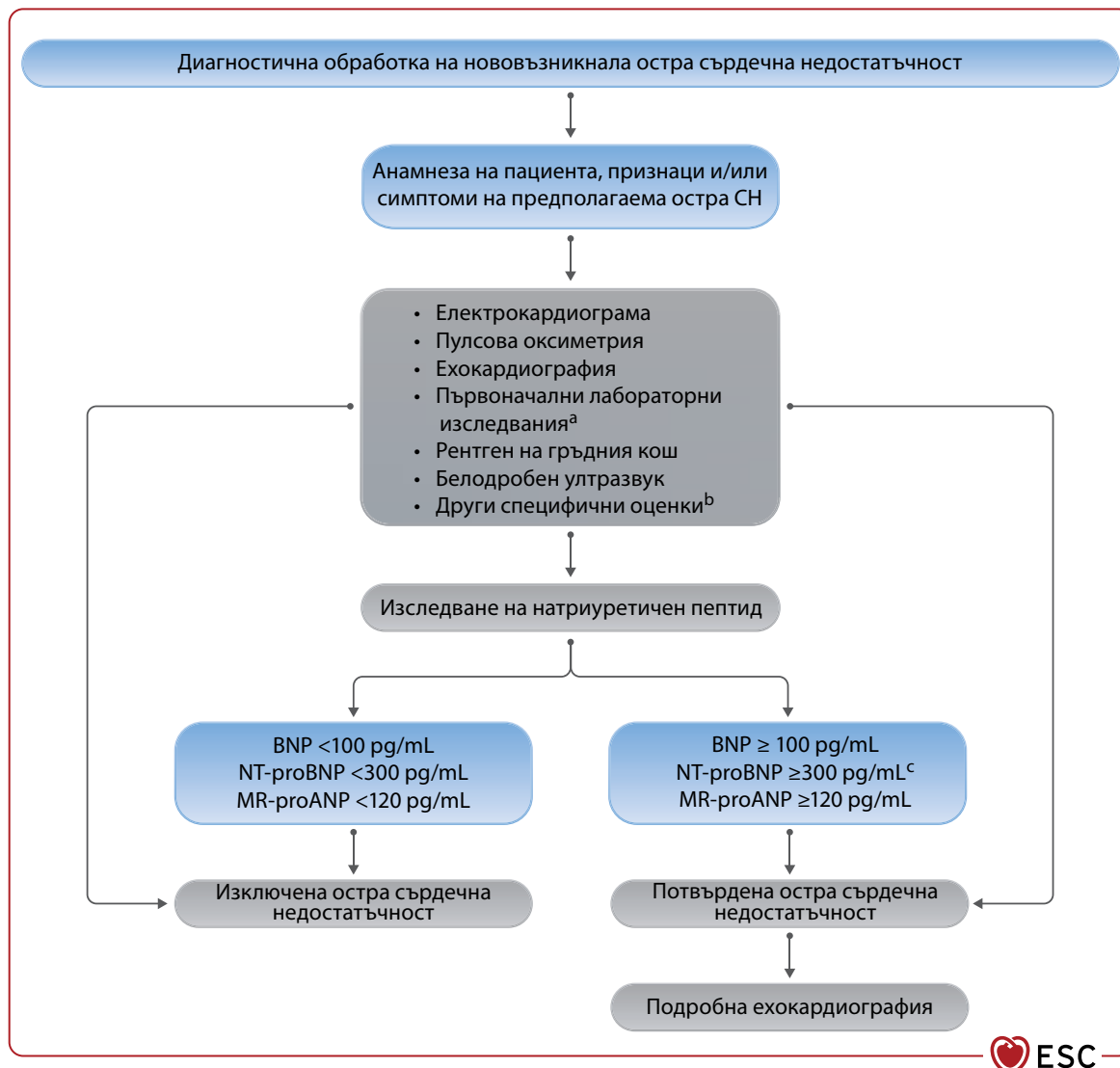
11. Остра сърдечна недостатъчност

11.1. Епидемиология, диагноза и прогноза

ОСН се отнася до бързо или постепенно начало на симптоми и/или признаци на СН, достатъчно тежки че да накарат пациента да потърси спешна медицинска помощ, което води до непланиран болничен прием или посещение в спешното отделение. Пациентите с ОСН се нуждаят от спешна оценка

с последващо започване или интензифициране на лечението, включително i.v. терапии или процедури. ОСН е водеща причина за хоспитализация при пациенти на възраст >65 години и е свързана с висока смъртност и честота на повторна хоспитализация. Смъртността в болницата варира от 4% до 10%.^{425–428} Едногодишната смъртност след изписването може да бъде 25–30% до даже и повече от 45% смъртни случаи или проценти на реадмисия.^{104,426,427,429,430}

ОСН може да бъде първата проява на СН (новопоявила се) или, по-често, да се дължи на остра декомпенсация на хронична СН. В сравнение с пациентите с остро декомпенсирана ХСН, тези с новопоявила се СН може да имат по-ви-



Фигура 6: Диагностична обработка на нововъзникнала остра сърдечна недостатъчност.

ОКС = остър коронарен синдром; BNP = B-тип натриуретичен пептид; КТ = компютърна томография; СН = сърдечна недостатъчност; MR-proANP = средно-регионален про-атриален натриуретичен пептид; NT-proBNP = N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид; TSH = тиреоид-стимулиращ хормон.

^a Първоначалните лабораторни изследвания включват тропонин, серумен креатинин, електролити, кръвен урея азот или урея, TSH, чернодробни функционални тестове, както и D-димер и прокалцитонин при съмнение за белодробна емболия или инфекция, газов анализ на артериална кръв в случай на респираторен дистрес и лактат в случай на хипоперфузия. ^b Специфичната оценка включва коронарна ангиография в случай на съмнение за ОКС и КТ в случай на съмнение за белодробна емболия. ^c Съответни диагностични стойности на остра СН: >450 pg/mL ако възрастта е <55 години, >900 pg/mL ако възрастта е между 55 и 75 години и >1800 pg/mL при възраст >75 years.^{433,434}

Таблица 20: Диагностични тестове при пациенти с остра сърдечна недостатъчност

Изследване	Време на измерване	Възможни находки	Диагностична стойност за ОСН	Показание
ЕКГ	При приемане, по време на хоспитализацията, ^{a,b} преди изписване	Аритмия, миокардна исхемия	Исключване на ОКС или аритмии	Препоръчва се
Ренген на гръдния кош	При приемане, по време на хоспитализацията ^a	Конгестия, белодробна инфекция	Потвърдителен	Може да се има предвид
LUS	При приемане, по време на хоспитализацията, ^a преди изписване	Конгестия	Потвърдителен	Може да се има предвид
Ехокардиография	При приемане, по време на хоспитализацията, ^a преди изписване	Конгестия, сърдечна дисфункция, механични причини	Основна	Препоръчва се
Натриуретични пептиди (BNP, NT-proBNP, MR-proANP)	При приемане, преди изписване	Конгестия	Висока негативна предсказваща стойност	Препоръчва се
Серумен тропонин	При приемане	Миокардно увреждане	Исключване на ОКС	Препоръчва се
Серумен креатинин	При приемане, по време на хоспитализацията, ^a преди изписване	Бъбречна дисфункция	Не	Препоръчва се за прогнозна оценка
Серумни електролити (натрий, калий, хлориди)	При приемане, по време на хоспитализацията, ^a преди изписване	Електролитни нарушения	Не	Препоръчва се за прогнозна оценка и лечение
Железен статус (трансферин, феритин)	Преди изписване	Изчерпване на желязо	Не	Препоръчва се за прогнозна оценка и лечение
TSH	При приемане	Хипо-хипертиреозидизъм	Ние	Препоръчва се, когато се подозира хипо-хипертиреозидизъм
D-димер	При приемане	Белодробен емболизъм	Полезен за изключване на белодробен емболизъм	Може да се направи, когато се подозира пневмония
Прокалцитонин	При приемане	Пневмония	Полезен за диагностициране на пневмония	Може да се направи, когато се подозира пневмония
Лактат	При приемане, по време на хоспитализацията, ^a	Лакт-ацидоза	Полезен за оценяване на перфузионния статус	Препоръчва се, когато се подозира периферна хипоперфузия
Пулсова оксиметрия и артериален кръвен газов анализ	При приемане, по време на хоспитализацията, ^a	Дихателна недостатъчност	Полезен за оценка на дихателната функция	Препоръчва се, когато се подозира дихателна недостатъчност

ОКС = остър коронарен синдром; ОСН = остра сърдечна недостатъчност; BNP = B-тип натриуретичен пептид; ЕКГ = електрокардиограма; LUS = белодробен ултразвук; MR-proANP = средно-регионален проатриален натриуретичен пептид; NT-proBNP = N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид; TSH = тиреоид-стимулиращ хормон.

^a На базата на клинични състояния.

^b Може да се вземе пред вид продължително ЕКГ мониториране въз основа на клиничното състояние.

сока вътреболнична смъртност,⁴²⁵ но имат по-ниски нива на смъртност и рехоспитализация след изписване.^{425,428,431,432} Специфични външни фактори могат да ускорят появата, но не и да причинят ОСН при пациенти с предварителна сърдечна дисфункция (*Допълнителна Таблица 16*). Клиничната тежест и вътреболничната траектория се определят от сложното взаимодействие между преципитантите, подлежащия сърдечен субстрат и коморбидностите на пациента.

Диагностичната обработка на ОСН започва в момента на първия медицински контакт и продължава по време на първоначалния път на пациента, с цел да се идентифицира клиничното представяне и своевременно да се диагностицират и управляват всички потенциално обратими причини/преципитанти/съпътстващи животно-застрашаващи състояния по своевременен начин (*Фигура 6*). Диагностичните тестове са описани в *Таблица 20*. В допълнение към клиничните признаци и симптоми, диагностичната обработка включва ЕКГ и ехокардиография, ако е възможно. Допълнителни изследвания, като рентген на гръдния кош и ултразвук на белите

дробове, могат да се използват за потвърждаване на диагнозата ОСН, особено когато не е налично изследване за NP. Плазмените нива на NP (BNP или NT-proBNP или MRproANP) трябва да бъдат измерени, ако диагнозата е несигурна и има възможности за анализ на място. Нормалните концентрации на NPs правят диагнозата на AHF малко вероятна. Границите за остра СН са: BNP <100 pg/mL, NT-proBNP <300 pg/mL и MR-proANP <120 pg/mL.^{74,433–435} Възможно е, повишените стойности на NP са свързани с широк спектър от сърдечни и не-сърдечни състояния (*Таблица 6*). Ниски концентрации могат да бъдат открити при някои пациенти с напреднала декомпенсирана СН в краен стадий, затлъстяване, фулминантен белодробен оток или дясностранна ОСН. По-високи нива могат да бъдат открити при пациенти със съпътстващо ПМ и/или намалена бъбречна функция.⁷⁴

Наред с други лабораторни изследвания, тропонинът е полезен за откриване на остър коронарен синдром (ОКС), въпреки че повишени нива се откриват при по-голямата част от пациентите с ОСН.^{436–438} Азот или урея в кръвта, се-

Таблица 21: Клинични прояви на остра сърдечна недостатъчност

	Остра декомпенсирана сърдечна недостатъчност	Остър белодробен едем	Изолирана деснокамерна недостатъчност	Кардиогенен шок
Главни механизми	ЛК дисфункция Бъбречна ретенция на натрий и вода	Повишено следнатоварване и/или преобладаваща ЛК диастолическа дисфункция Клапна сърдечна болест	RV дисфункция и/или прекапиларна белодробна хипертония	Тежка сърдечна дисфункция
Основна причина за симптоми	Натрупване на течности, повишено вътрекамерно налягане	Преразпределение на течности в белите дробове и остра дихателна недостатъчност	Повишено централно венозно налягане и често системна хипоперфузия	Системна хипоперфузия
Начало	Постепенно (дни)	Бързо (часове)	Постепенно или бързо	Постепенно или бързо
Основни хемодинамични отклонения	Повишено ЛКТДН и PCWP ^a Нисък или нормален сърдечен дебит Нормално до ниско САН	Повишено ЛКТДН and PCWP ^a Нормален сърдечен дебит Нормално до високо САН	Повишено ДКТДН Нисък сърдечен дебит Ниско САН	Повишено ЛКТДН и PCWP ^a Нисък сърдечен дебит Ниско САН
Основна клинични презентации ^{1,446}	Влажен и топъл ИЛИ Сух и студен	Влажен и топъл ^b	Сух и студен ИЛИ влажен и студен	Влажен и студен
Основно лечение	Диуретици Инотропни средства/вазопресори (ако има периферна хипоперфузия/хипотония) Краткосрочна MCS или RRT, ако е необходимо	Диуретици Вазодилатори ^b	Диуретици за периферна конгестия Инотропни средства/вазопресори (при периферна хипоперфузия/хипотония) Краткосрочна MCS или RRT, ако е необходимо	Инотропни средства/вазопресори (при периферна хипоперфузия/хипотония) Краткосрочна MCS или RRT, ако е необходимо

ЛК = левокамерен/а/о/и; ЛКТДН = левокамерно теледиастолично налягане; MCS = механична циркулаторна подкрепа; PCWP = вклинено белодробно-капиларно налягане; ДК = деснокамерен/а/о/и; ДКТДН = деснокамерно теледиастолично налягане; RRT = бъбречно заместваща терапия; САН = систолно артериално налягане.

^a АМоже да е нормално с нисък сърдечен дебит.

^b Рядко може да настъпи важен и студен профил с нужда от инотропи и/или вазопресори.

румен креатинин, електролити (натрий, калий, хлорид), а антигенен въглехидрат 125 може да помогне за адаптирането на лечението.^{439,440} Откриването на аномална чернодробна функция идентифицира пациенти с лоша прогноза.⁴⁴¹ Тъй като както хипотиреоидизмът, така и хипертиреоидизмът могат да предизвикат ОЧН, тироид-стимулиращият хормон (TSH) трябва да бъде оценен при тези с новодиагностицирана ОЧН. Артериален газов анализ трябва да се извършва, когато е необходимо прецизно измерване на парциалното налягане на O₂ и CO₂ (т.е. пациенти с респираторен дистрес). При пациенти с кардиогенен шок трябва да се измерят нивата на лактат и pH. D-димерът трябва да се измерва, когато се подозира остра белодробна емболия. Прокалцитонинът може да се използва за диагностициране на пневмония и антибиотичната терапия може да има индикация, когато плазмените нива са >0,2 Ig/L. Въпреки това, не е показано влияние на стратегия на базата на рутинни измервания на прокалцитонин върху резултатите в проспективно, контролирано, изпитване.⁴⁴² Пулсова оксиметрия трябва да се измерва рутинно по време на първото явяване на пациенти с ОЧН и може да е необходимо непрекъснато наблюдение през първите часове или дни.^{443,444}

11.2. Клинични изяви

Могат да бъдат описани четири основни клинични прояви с възможни припокривания между тях (Таблица 21).^{1,425,445} Клиничните прояви се основават главно на наличието на

признаци на конгестия и/или периферна хипоперфузия и изискват различни лечения (Таблица 21).^{425–427,432,446,447}

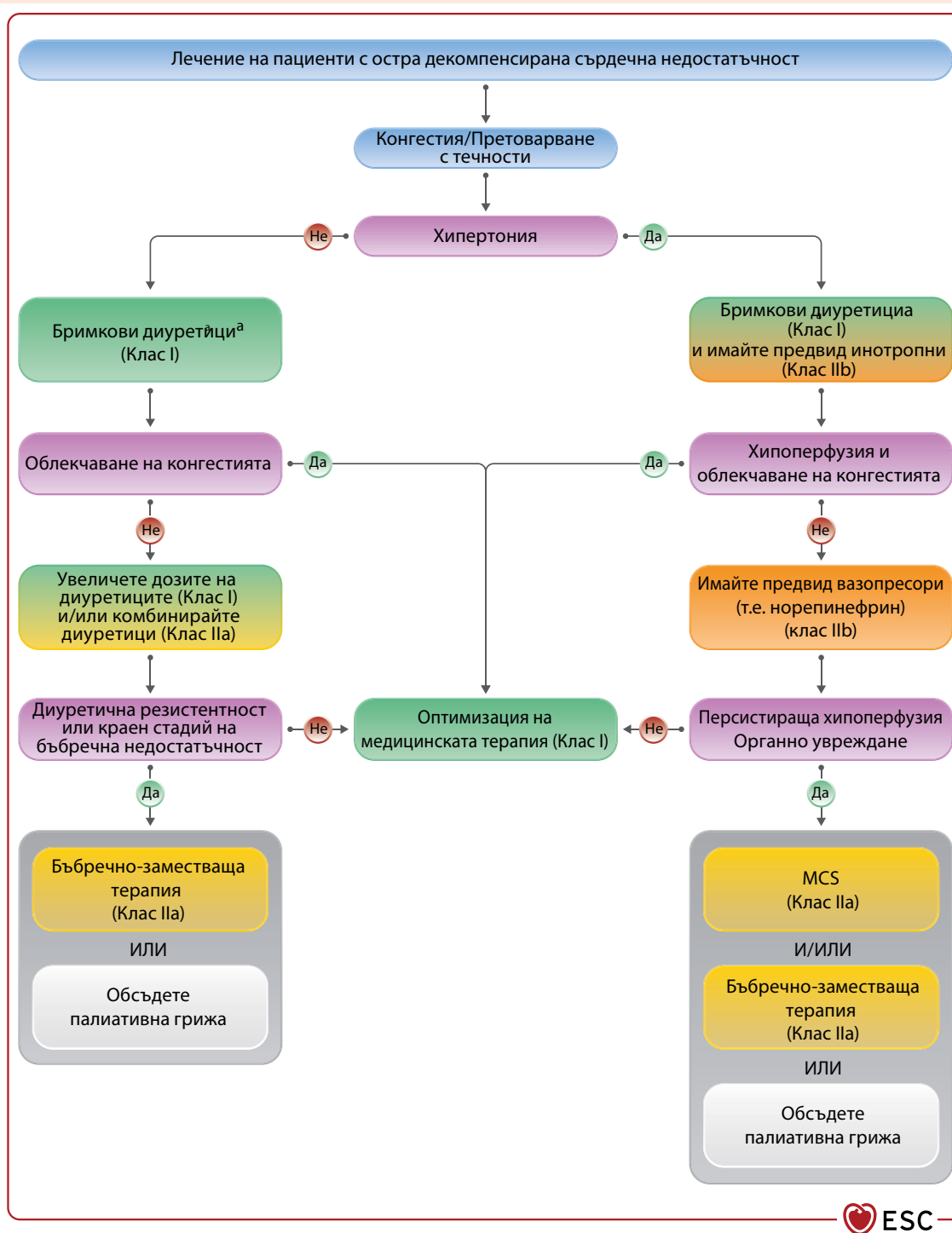
11.2.1. Остра декомпенсирана сърдечна недостатъчност

Острата декомпенсирана сърдечна недостатъчност (ОДЧН) е най-честата форма на ОЧН, представляваща 50–70% от проявите.^{426,427,432} Обикновено се среща при пациенти с анамнеза за СН и предшестваща сърдечна дисфункция в целия спектър на ЛКИФ и може да включва ДК дисфункция. За разлика от фенотипа на острия белодробен оток, тя има по-постепенно начало и основното нарушение е прогресивното задържане на течности, причина за системна конгестия. Понякога задърстванията се свързват с хипоперфузия.⁴²⁶ Целите на лечението са идентификация на преципиращите причини, деконгестия и в редки случаи корекция на хипоперфузията (Фигура 7).

11.2.2. Остър белодробен оток

Острият белодробен оток е свързан с белодробна конгестия. Клиничните критерии за диагностициране на остър белодробен оток включват диспнея с ортопнея, дихателна недостатъчност (хипоксемия-хиперкапния), тахипнея, >25 вдишвания/минута и повишена дихателна работа.⁴⁴⁸

Трябва да се започнат три терапии, ако е показано. Първо трябва да се започне кислород, даден като непрекъснато положително налягане в дихателните пътища, неинвазивна вентилация с позитивно налягане и/или носна канюла с голям поток. Второ, трябва да се приложат i.v. диуретици и



Фигура 7: Управление на острата декомпенсирана сърдечна недостатъчност.

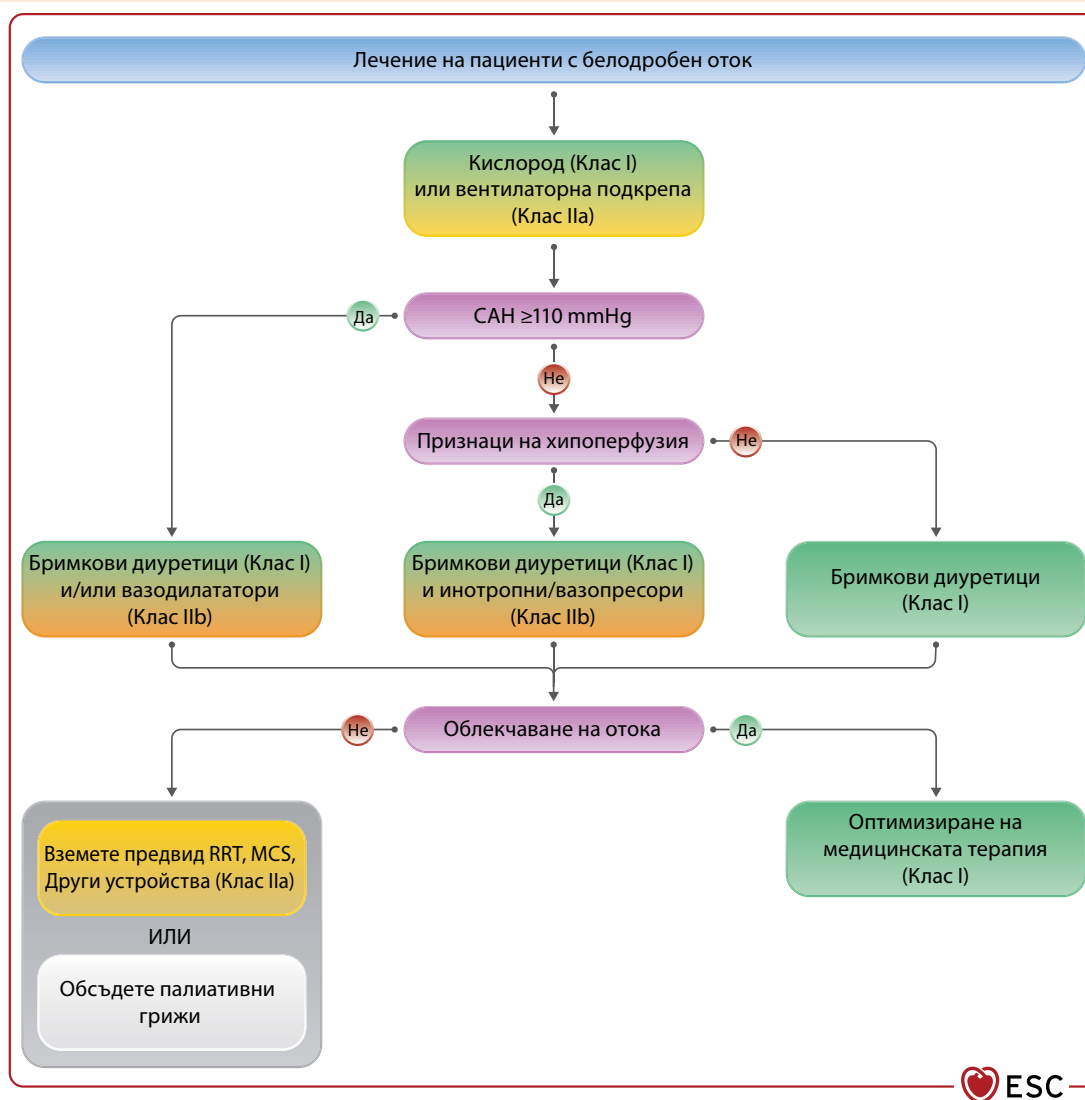
MCS = механична циркулаторна подкрепа.

^a Препоръчват се подходящи диуретични дози за облекчаване на конгестията и внимателно проследяване на диурезата (виж Фигура 13) независимо от перфузионния статус.

трето, могат да се дадат i.v. вазодилататори, ако систолното АН (САН) е високо, за да се намали следнатоварването на ЛК (Фигура 8). В отделни случаи на напреднала СН, острият белодробен оток може да бъде свързан с нисък сърдечен дебит и в този случай са показани инотропи, вазопресори и/или MCS за възстановяване на органната перфузия.

11.2.3. Изолирана деснокамерна недостатъчност

ДК недостатъчност е свързана с повишено ДК и предсърдно налягане и системна конгестия. ДК недостатъчност може също да наруши ДК пълнене и в крайна сметка да намали системния сърдечен дебит чрез камерната взаимозависимост.⁴⁴⁹



Фигура 8: Лечение на белодробен оток.

MCS = механична циркулаторна подкрепа; RRT= бъбречно заместителна терапия; САН=систолично артериално налягане.

Диуретиците са често първата възможност за лечение на венозна конгестия. Норадреналин и/или инотропи са показани за нисък сърдечен дебит и хемодинамична нестабилност. Могат да се предпочетат инотропи, намаляващи налягането на пълнене на сърцето (т.е. левосимендан, инхибитори на фосфодиестераза тип III). Тъй като инотропните средства могат да влошат артериалната хипотония, те могат ако е необходимо да се комбинират с нореpineфрин, (Фигура 9).⁴⁴⁹

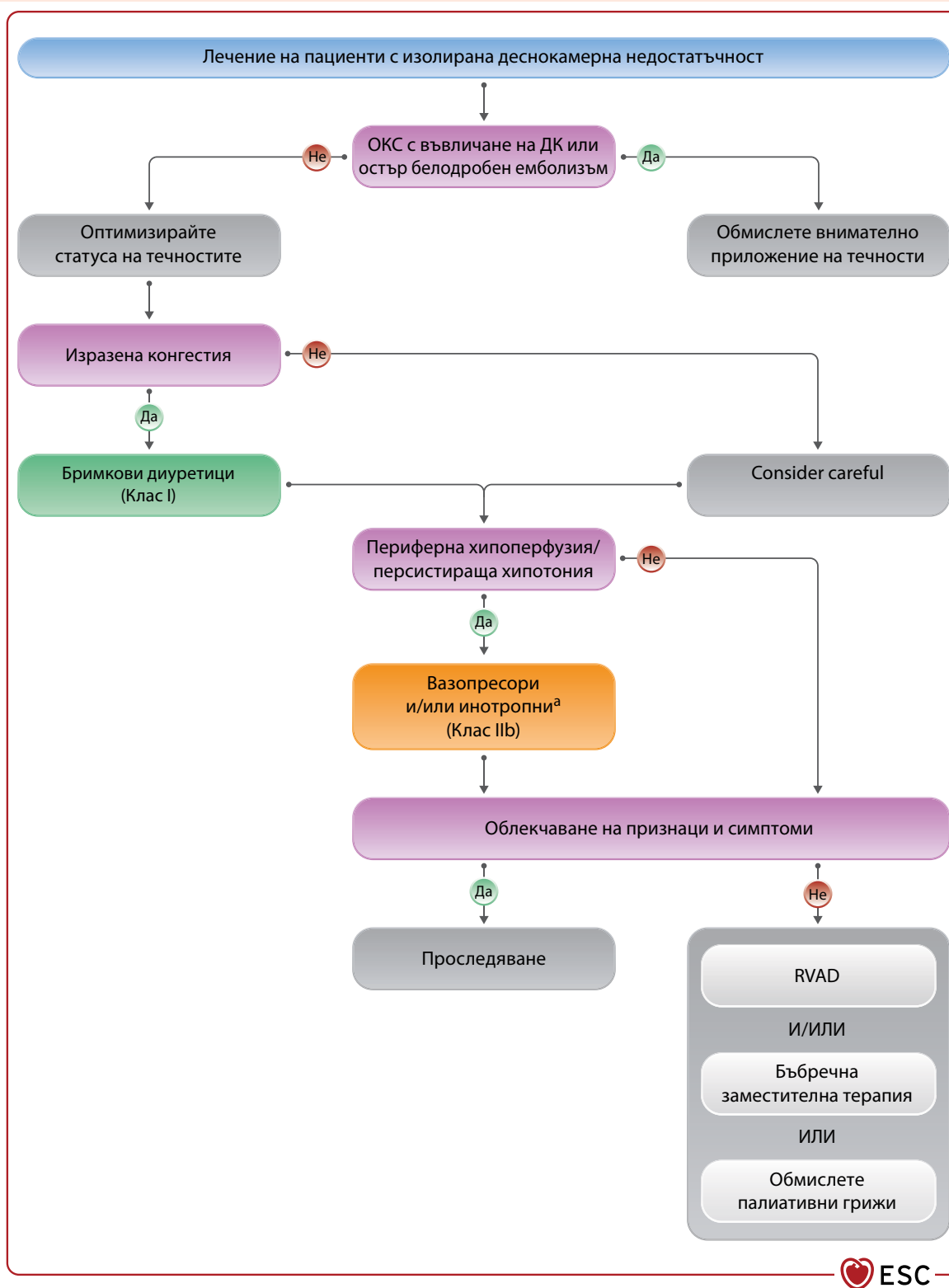
11.2.4. Кардиогенен шок

Кардиогенният шок е синдром, дължащ се на първична сърдечна дисфункция, водеща до неадекватен сърдечен дебит, включващ животозастрашаващо състояние на тъканна хипоперфузия, което може да доведе до мултиорганна недостатъчност и смърт.^{450–452} Сърдечният инсулт, причиняващ сериозно увреждане на сърдечната дейност, може да бъде остър, в резултат на острата загуба на миокардна тъкан (остър МИ, миокардит) или може да бъде прогресиращ, както се наблюдава при пациенти с хронична декомпенсирана СН, които могат да намалят стабилитета на болестта в резултат

на естествената прогресия на напреднала СН и/или специфични преципитанти.⁴²⁶

Диагнозата кардиогенен шок изисква наличие на клинични признаци на хипоперфузия, като студени изпотени крайници, олигурия, умствено объркване, замаяност, слабо пулсово налягане. Освен това са налице биохимични прояви на хипоперфузия, повишен серумен креатинин, метаболитна ацидоза и повишен серумен лактат, които отразяват тъканна хипоксия и нарушения на клетъчния метаболизъм, водещи до органна дисфункция.^{437,453} Трябва да се отбележи, че хипоперфузията не винаги е придружена от хипотония, тъй като АН може да е запазено поради компенсаторна вазоконстрикция (с/без пресорни средства), макар и с цената на нарушена тъканна перфузия и оксигенация.^{426,427,450,454}

Лечението на кардиогенния шок трябва да започне възможно най-рано. Ранното идентифициране и лечение на основната причина, едновременно с хемодинамична стабилизация и повлияването на органната дисфункция, са ключови компоненти на нейното лечение (Фигура 10, Допълнителен текст 11.1; Допълнителна фигура 2).



Фигура 9: Лечение на деснокамерна недостатъчност.

ОКС = остър коронарен синдром; ДК = деснокамерен/а/о/и; RVAD = деснокамерно асистиращо устройство.

^a Само инотропни в случай на хипоперфузия без хипотония.

11.3. Лечение

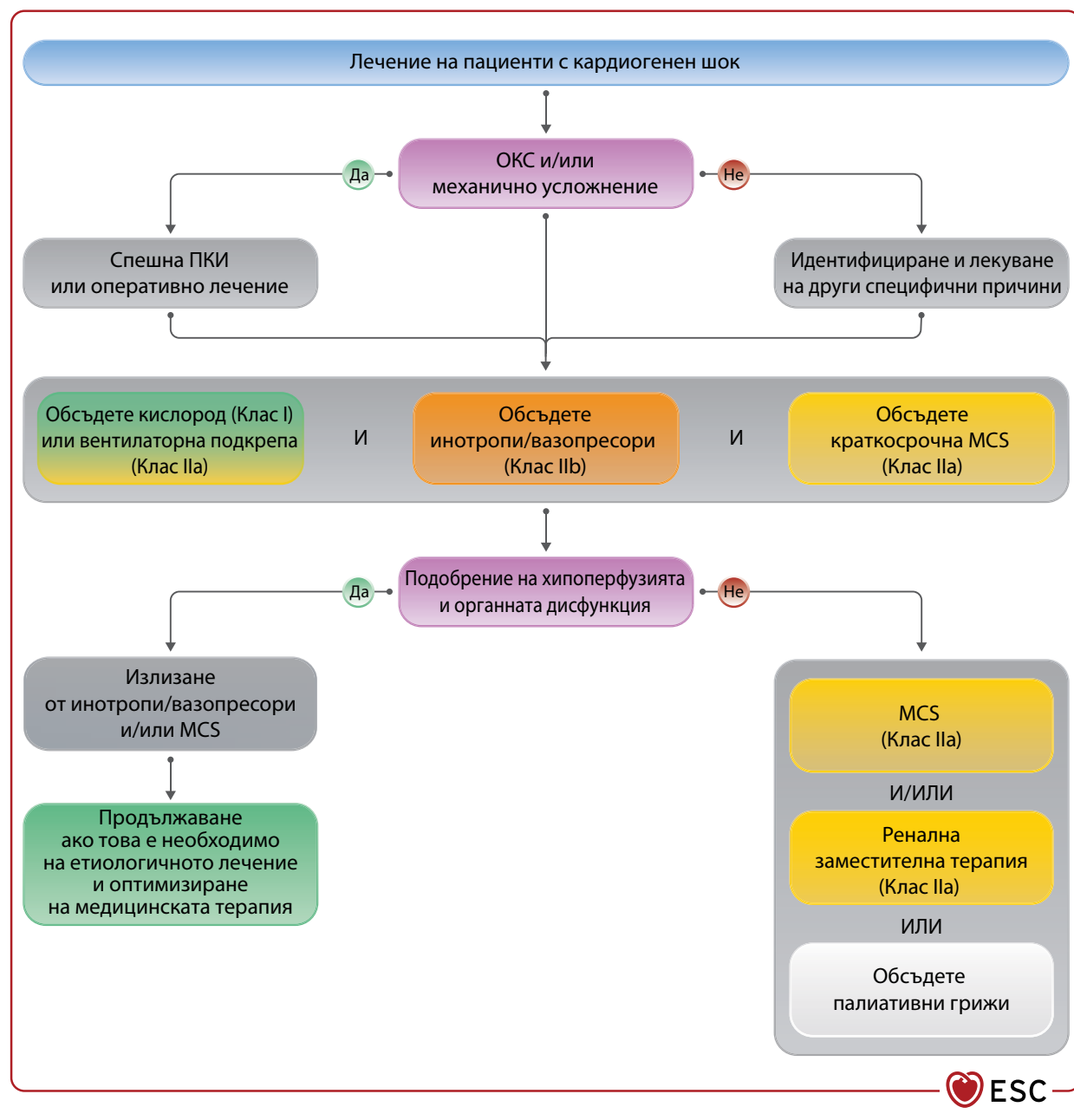
11.3.1. Общи аспекти

Лечението може да бъде разделено на три етапа (предболничен, вътрешболничен и преди изписване), като има различни цели и изисква различни подходи (Фигура 11).

Предболнична фаза

В доболничните условия пациентите с ОСН трябва да се възползват от неинвазивно мониториране, включително пулсова оксиметрия, АН, дихателна честота, сърдечна честота

и непрекъсната ЕКГ, осигурени в рамките на минути след контакта с пациента и в линейката, ако е възможно.³⁰⁵ Може да се приложи кислородна терапия на базата на клинична преценка, освен ако кислородната сатурация е <90%, когато се прилага задължително. При пациенти с респираторен дистрес, дихателна честота >25 вдишвания/минута, кислородна сатурация <90%, трябва да бъде започната неинвазивна вентилация.^{444,448} Нещо повече, доболничното лечение не трябва да забавя бързото прехвърляне на пациенти с ОСН в най-подходящи медицински условия.⁴⁵⁵ Нещо повече, добол-



Фигура 10: Лечение на кардиогенния шок.

ОКС = остър коронарен синдром; ВТТ = мост към трансплантация; MCS = механична циркулаторна подкрепа; ПКИ = перкутанна коронарна интервенция. ^a ПКИ при ОКС, перикардицентеза при тампонада, митрална клапа хирургия при руптура на папиларен мускул. В случай на руптура на камерната преграда, MCS като ВТТ трябва да се вземе предвид. ^b Други причини включва остра клапна регургитация, белодробен емболизъм, инфекция, остър миокардит, аритмия (вижте Фигура 12).

ничното лечение не трябва да забавя бързото преместване на пациенти с ОСН в най-подходяща медицинска среда.^{455,456}

Вътреболнично лечение

Диагностичната обработка и подходящото фармакологично и нефармакологично лечение трябва да започнат незабавно и паралелно (Фигура 12). Пациентите с ОСН се разпределят към подходящото ниво на грижи, в зависимост от степента на хемодинамична нестабилност и тежестта на критичното заболяване. Разпределящите решения са важни компоненти на началната фаза на лечение (вижте *Допълнителен текст 11.2* и *Допълнителни таблици 17–19*).

Видът и интензивността на вътреболничното лечение зависят от клиничната тежест, съществуващите типове грижи и вътреболничното развитие (вижте *Допълнителен текст 11.3*). Тъй като ОСН е хетерогенно състояние, лечението може да се различава в зависимост от основната клинична картина. Лечението започва с търсене на специфичните причини за ОСН.^{1,305,430} Те включват ОКС, хипертонична спешност, бързи аритмии или тежка брадикардия/нарушение на про-

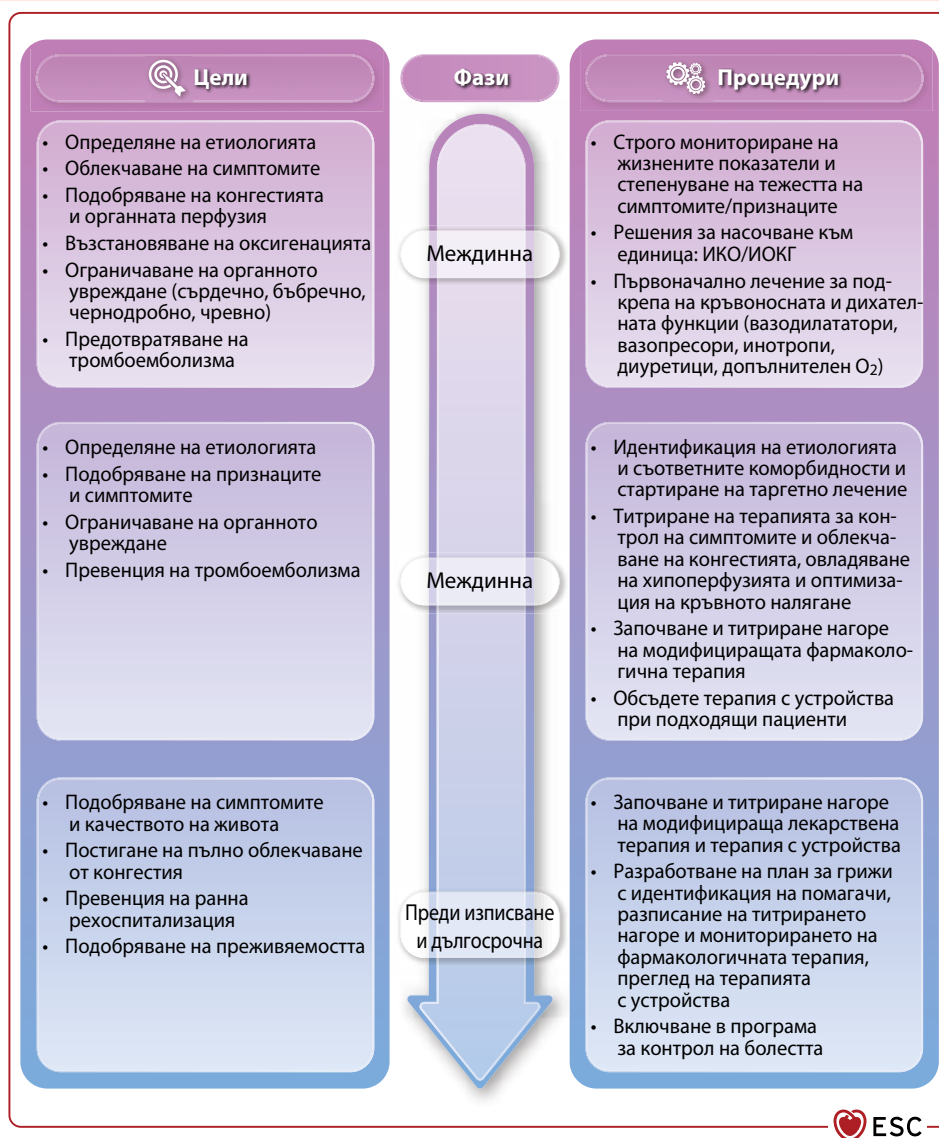
водимостта, остри механични причини, като остра клапна регургитация или остър белодробен емболизъм, инфекция, включително миокардит и тампонада (CHAMPIT) (Фигура 12). След изключване на тези състояния, които трябва да бъдат лекувани/спешно коригирани, лечението на ОСН се различава в зависимост от клиничните прояви (Фигури 7–10).

Фаза преди изпитване

Детайлите на тази фаза са показани в раздел 11.3.11.

11.3.2. Кислородна терапия и/или вентилационна подкрепа

При ОСН кислородът не трябва да се използва рутинно при пациенти без хипоксемия, тъй като причинява вазоконстрикция и намаляване на сърдечния дебит.⁴⁵⁷ При пациенти с АНФ и $\text{SpO}_2 < 90\%$ или $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ се препоръчва кислородна терапия за коригиране на хипоксемията. При хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), хипер-оксигенацията може да увеличи вентилационно-перфузионното



Фигура 11: Етапи на лечение на пациенти с остра сърдечна недостатъчност.

ИОКГ = (ICCU, интензивно отделение за коронарни грижи; ИКО = ICO, интензивно коронарно отделение).

несъответствие, да потисне вентилацията и да доведе до хиперкапния. По време на кислородна терапия трябва да се следят киселинно-алкалния баланс и SpO_2 .

Неинвазивната вентилация с позитивно налягане, или непрекъснато положително дихателно налягане и поддръжка на налягането намаляват дихателната недостатъчност, повишават оксигенацията и pH и намаляват парциалното налягане на въглеродния диоксид (pCO_2) и дихателната работа. Въпреки че голямо рандомизирано проучване е имало неутрални резултати, мета-анализите показват, че може да подобри диспнеята и да намали необходимостта от интубация и смъртността в сравнение с традиционната кислородна терапия.^{1,458,459} Неинвазивната вентилация с позитивно налягане трябва да се започне възможно най-скоро при пациенти с респираторен дистрес (дихателна честота >25 вдишвания/мин, $\text{SpO}_2 <90\%$), за да се подобри газовият обмен и да се намали честотата на ендотрахеалната интубация.^{448,459} Фракцията на вдишвания кислород (FiO_2) трябва да се увеличи ако е необходимо до 100%, според нивото на кислородната сатурация.

Кръвното налягане трябва да се следи редовно по време на неинвазивна вентилация с положително налягане. Пови-

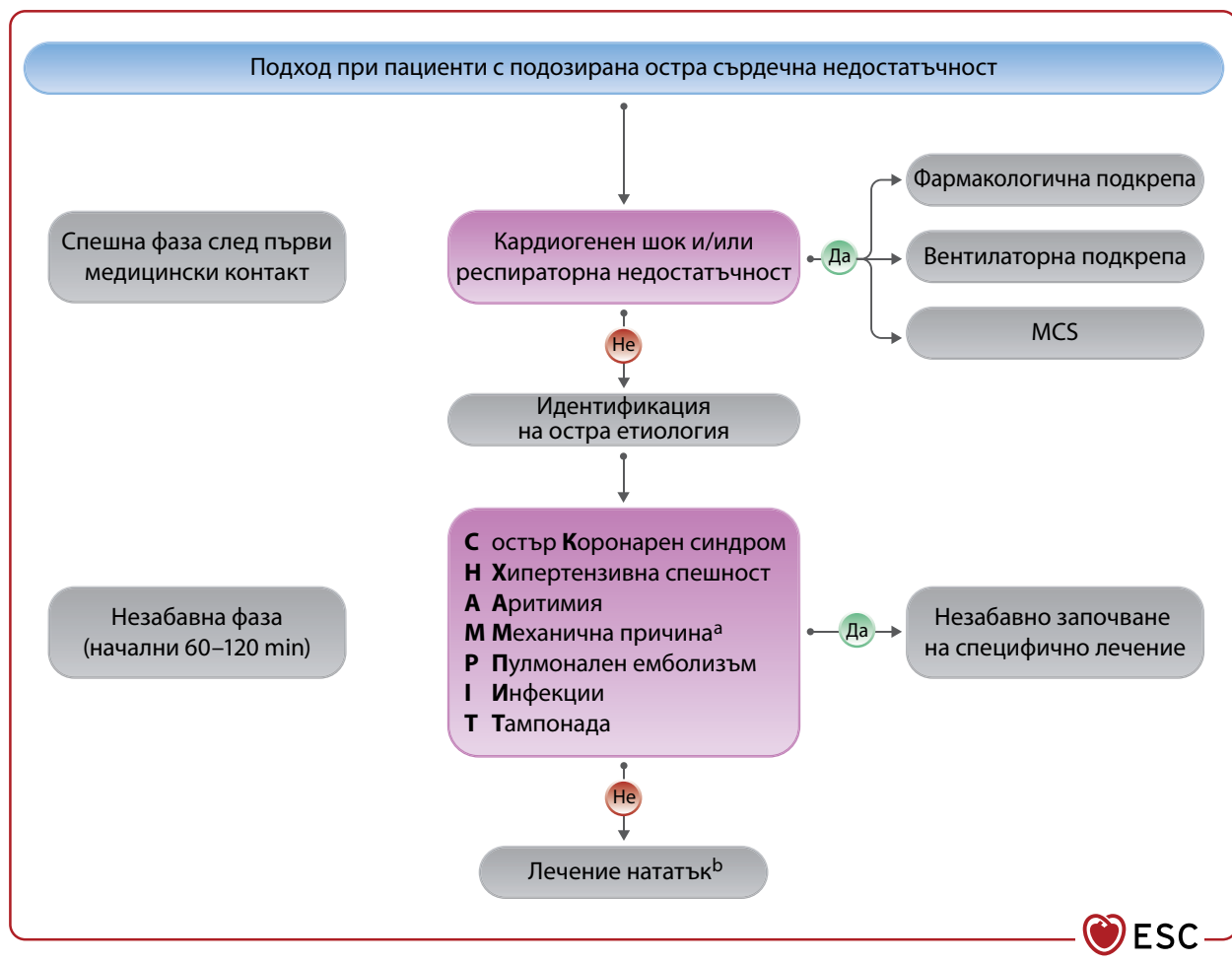
шаването на интраторакалното налягане с неинвазивна вентилация с положително налягане намалява венозното връщане и преднатоварването на дясната и лявата камера. Може също да намали сърдечния дебит и АН и поради това трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с намален резерв за преднатоварване и хипотония. Увеличаването на белодробното съдово съпротивление и следнатоварването на ДК може и да бъде пагубно при дисфункция на ДК.⁴⁴⁸

Интубацията се препоръчва при прогресираща дихателна недостатъчност, въпреки прилагането на кислород или неинвазивна вентилация (Допълнителна таблица 20).⁴⁴⁸

11.3.3. Диуретици

Интравенозните диуретици са крайъгълният камък на лечението на ОСН. Те повишават бъбречната екскреция на сол и вода и са показани за лечение на претоварване с течности и конгестия при по-голямата част от пациентите с ОСН.

Бримковите диуретици се използват често, поради бързото им начало на действие и ефикасност. Данните, определящи тяхното оптимално дозиране, време и начин на приложение, са ограничени. Проучването DOSE не показва разлика



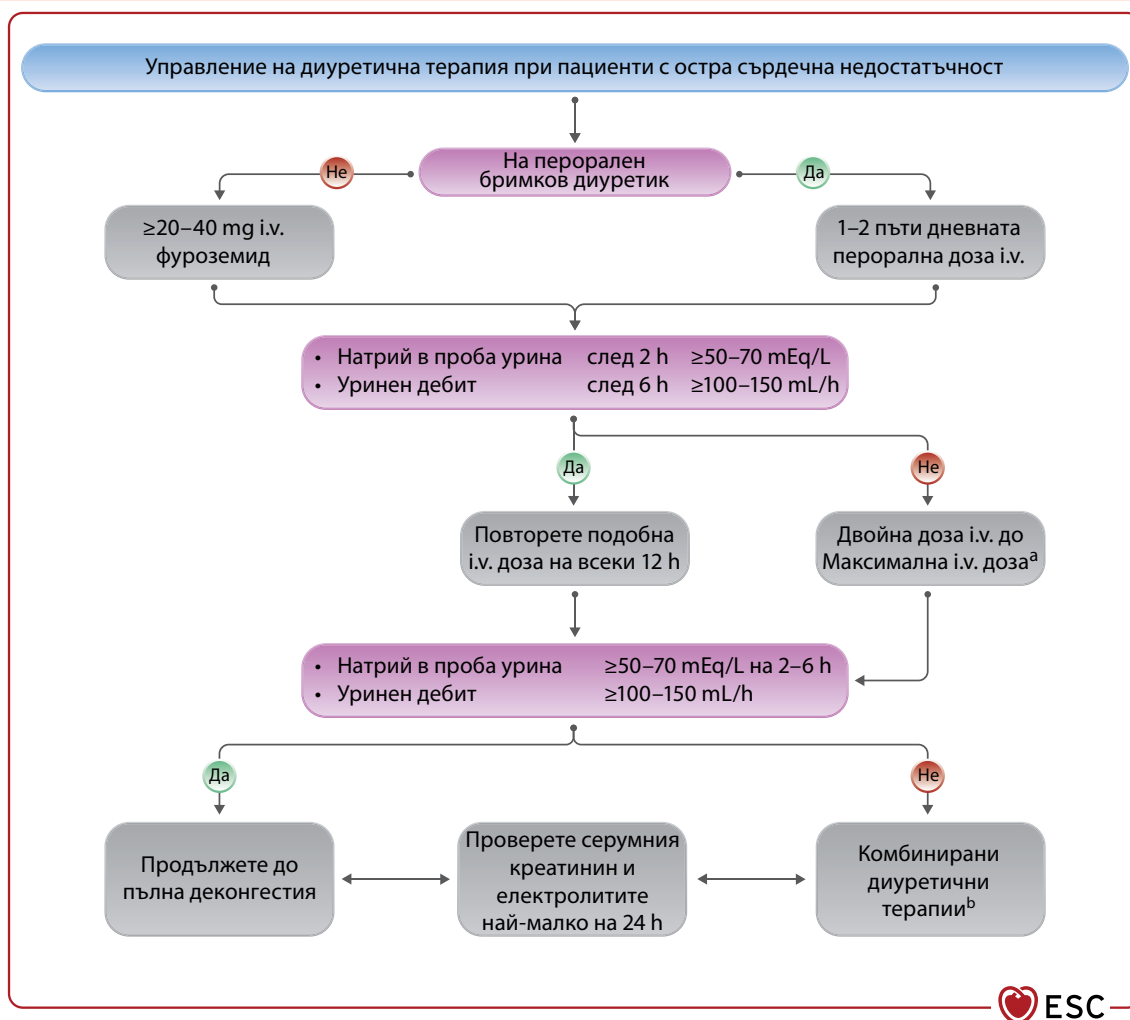
Фигура 12: Начално лечение при остра сърдечна недостатъчност.

MCS = Механична циркулаторна поддръжка. ^a Остра механична причина: миокардна руптура усложняваща остър коронарен синдром (руптура на свободна стена, дефект на вентрикуларната преграда, остра митрална регургитация), гръдна травма или сърдечна интервенция, остра некомпетентност на нативна или протезна клапа в резултат на ендокардит, аортна дисекция или тромбоза. ^b Вижте Фигура 7–10 за специфично лечение в зависимост от различни клинични представяния.

в първичния резултат за ефикасност в глобалната оценка на симптомите на пациентите при режим на високи дози в сравнение с режим на ниски дози. Наблюдава се обаче по-голямо облекчаване на диспнеята, промяна в теглото и нетната загуба на течности (без прогностична роля за повишаване на серумния креатинин) при режима с по-високи дози.^{460–462} Високите диуретични дози могат да причинят по-голямо неврохормонално активиране и електролитни нарушения и често са свързани с по-лоши резултати, въпреки че причинно-следствената връзка не може да бъде доказана с тези ретроспективни анализи.^{463–466} На базата на тези наблюдения може да е подходящо, когато се започва i.v. диуретично лечение, да се използват ниски дози за оценка на диуретичния отговор и увеличаване на дозата, когато тя е недостатъчна.

Диуретичното лечение трябва да започне с начална i.v. доза фуросемид или еквивалентна доза буметанид или тора-семид, съответстваща на 12-кратна дневна перорална доза приемана от пациента преди хоспитализацията. Ако пациентът не е на перорални диуретици, може да се използва начална доза 20–40 mg фуросемид или болус от 10–20 mg i.v.

торасемид.^{145,467} Фуросемид може да се прилага като 2-3 болуса дневно или като непрекъсната инфузия. Приложението на ежедневни еднократни болусни приложения не се препоръчват поради вероятността за ретенция на натрий.^{145,461} При непрекъсната инфузия може да се използва натоварваща доза, за по-ранно достигане на стационарно състояние. Диуретичният отговор трябва да бъде оценен скоро след началото на диуретичната терапия и може да бъде оценен чрез измерване на проба урина за съдържание на натрий след 2 или 6 часа и/или чрез измерване на почасовото отделяне на урина. Задоволителен диуретичен отговор може да се определи като съдържание на натрий в урината $>50\text{--}70\text{ mEq/L}$ след 2 часа и/или чрез отделяне на урина $>100\text{--}150\text{ mL/h}$ през първите 6 часа.^{145,468} Ако има недостатъчен диуретичен отговор, i.v. доза на бримковия диуретик може да се удвои при продължаваща оценка на диуретичния отговор.¹⁴⁵ Ако диуретичният отговор остане недостатъчен, напр. $<100\text{ mL}$ часова диуреза въпреки удвояването на дозата на бримковия диуретик, може да се обмисли едновременно приложение на други диуретици, действащи на различни места, а именно



Фигура 13: Диуретична терапия (фуросемид) при остра сърдечна недостатъчност.

i.v. = интравенозно. ^a Максималната дневна доза за i.v. бримкови диуретици обикновено се считат за фуросемид 400–600 mg до 1000 mg може да се вземе предвид при пациенти с тежко увредена бъбречна функция. ^b Комбинирана терапия е добавянето към бримковия диуретик на диуретик с различно място на действие, напр. тиазиди или метолазон, или ацетазоламид. Модификация по ¹⁴⁵.

тиазиди или метолазон, или ацетазоламид. Тази комбинация обаче изисква внимателно мониториране на серумните електролити и бъбречната функция (Фигура 13).^{145,469,470} Тази стратегия, базирана на ранна и честа оценка на диуретичния отговор, позволява започване на лечение с относително ниски дози бримкови диуретици, с чести корекции на дозите, с които е по-малко вероятно да бъде причинена дехидратация и повишаване на серумния креатинин. Дозата на бримковия диуретик трябва да се намалява постепенно, когато се получи значителен отрицателен баланс на течности. Трябва да се отбележи все пак, че към днешна дата този алгоритъм се основава изцяло на експертно мнение.^{145,461}

Преходът към перорално лечение трябва да започне, когато клиничното състояние на пациента е стабилно. Препоръчва се след постигнато облекчаване на конгестията, пероралните бримкови диуретици да бъдат продължени с възможно най-ниската доза за избягване на конгестия.^{463,471} Трябва също да се внимава да бъде избегнато изписването на пациентите от болницата с персистираща конгестия, тъй като тя е основен предиктор за повишена смъртност случаи и рехоспитализации.^{462,472} Следователно, трябва да се предприемат мерки за постигане на адекватна деконгестия и установяване на подходяща дългосрочна диуретична доза преди изписването.^{427,473}

11.3.4. Вазодилатори

Венозните вазодилатори, а именно нитрати или натриев нитроприсид (Допълнителна таблица 21), разширяват венозните и артериалните съдове, което води до намаляване на венозното връщане към сърцето, по-малка конгестия, по-ниско следнатоварване, увеличен ударен обем и последващо облекчаване на симптомите. Нитратите действат главно върху периферните вени, докато нитроприсидът е по-балансиран артериален и венозен дилататор.^{474,475} Поради механизмите си на действие, i.v. вазодилатори могат да бъдат по-ефективни от диуретиците при тези пациенти, чийто остър белодробен оток е причинен от повишено следнатоварване и преразпределение на течността към белите дробове при липса или с минимално натрупване на течности.^{427,476–478} Всъщност, две скоростни рандомизирани проучвания сравняващи обичайните грижи с ранните интензивни и продължителната вазодилатация не е показала благоприятен ефект на i.v. вазодилатори спрямо високи дози диуретици.^{479,480} И така, до този момент не могат да бъдат дадени препоръки за режим основан на вазодилаторно лечение спрямо обичайните грижи.

Интравенозните вазодилатори могат да бъдат взети предвид за облекчаване на симптомите на ОЧН, когато САН е >110 mmHg. Те могат да започнат в ниски дози и да се титрират нагоре, за да се постигне клинично подобрене и контрол на АН. Нитратите обикновено се прилагат с първоначален болус, последван от непрекъсната инфузия. Всъщност, те могат да се прилагат и като многократни болуси. Нитроглицеринът може да се приложи като болуси от 12 mg при пациенти с тежка хипертония с остър белодробен оток.⁴⁷⁷ Трябва да се внимава да се избегне хипотонията дължаща се на прекомерно намаляване на преднатоварването и следнатоварването. По тази причина, те трябва да се използват с изключително внимание при пациенти с ЛКХ и/или тежка аортна стеноза. Всъщност, има описани благоприятни ефекти при пациенти с ЛК систолна дисфункция и аортна стеноза, когато са били използвани вазодилатори при внимателно мониториране на хемодинамичните параметри.⁴⁸¹

Таблица 22: Инотропи и/или вазопресори, използвани за лечение на остра сърдечна недостатъчност

Лекарство	Скорост на инфузията
Добутамин	220 lg/kg/min (бета+)
Допамин	3–5 µg/kg/min; инотропен (бета+) >5 µg/kg/min: инотроп (бета+), вазопресор (алфа+)
Милринон	0.375–0.75 µg/kg/min
Еноксимон	5–20 µg/kg/min
Левосимендан	0.1 µg/kg/min, които могат да бъдат намалени до 0.05 или увеличени до 0.2 µg/kg/min
Норепинефрин	0.2–1.0 µg/kg/min
Епинефрин	0.05–0.5 µg/kg/min

11.3.5. Инотропи

Инотропните все още са необходими за лечение на пациенти с нисък сърдечен дебит и хипотония (Таблица 22). Те трябва да бъдат запазени за пациенти със систолна дисфункция на ЛК, нисък сърдечен дебит и ниско САН (напр. <90 mmHg), което води до лоша перфузия на жизненоважни органи. Въпреки това, те трябва да се използват с повишено внимание, като се започват ниски дози и се увеличават с внимателно наблюдение.^{387,388}

Инотропните, особено тези с адренергични механизми, могат да причинят синусова тахикардия, да увеличат камерната честота при пациенти с ПМ, могат да индуцират миокардна исхемия и аритмии и да увеличат смъртността.^{387,388,430,478} Инхибиторите на левосимендан или тип-3-фосфодиестеразни инхибитори може да бъдат предпочетени пред добутамин за пациенти на бета-блокери, тъй като те действат чрез независими механизми.^{482,483} Прекомерната периферна вазодилатация и хипотонията могат да бъдат основни ограничения при инхибиторите на фосфодиестеразата тип 3 или левосимендан, особено когато се прилагат във високи дози и/или когато се започне с болус доза.^{482,484}

11.3.6. Вазопресори

Вазопресорите, използвани за лечение на ОЧН, са описани в Таблица 22.

Сред лекарствата с изразено периферно артериално вазоконстриктивно действие, норепинефринът може да бъде предпочитан при пациенти с тежка хипотония. Целта е да се увеличи перфузията на жизнените органи. Това обаче е за сметка на увеличаване на следнатоварването на ЛК. Поради това, може да се обмисли комбинация от норепинефрин и инотропни средства, особено при пациенти с напреднала СН и кардиогенен шок.

Някои проучвания, макар и с ограничения, подкрепят използването на норепинефрин като първи избор в сравнение с допамин или епинефрин. Допаминът е сравнен с норепинефрин като вазопресорна терапия от първа линия при пациенти с шок и е бил свързан с повече аритмични събития и с по-голяма смъртност при пациенти с кардиогенен шок, но не и при тези с хиповолемичен или септичен шок. Въпреки че проучването е включвало 1679 пациенти, значимост се наблюдава само в подгрупов анализ на 280 пациенти с кардиогенен шок, а <10% от пациентите са имали МИ. Тъй като липсват данни за реваскуларизация, това ограничава обобщаемостта на резултатите.⁴⁸⁵ В друго проспективно

Препоръки за началното лечение при остра сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Кислород се препоръчва при пациенти със SpO ₂ <90% или PaO ₂ <60 mmHg за коригиране на хипоксемията.	I	C
Интубация се препоръчва при прогресираща дихателна недостатъчност, която персистира въпреки прилагането на кислород или неинвазивната вентилация. ⁴⁴⁸	I	C
Неинвазивна вентилация с позитивно налягане трябва да се вземе предвид при пациенти с респираторен дистрес (дихателна честота >25 вдишвания/мин, SpO ₂ <90%) и да се започне възможно най-скоро, за да се намали респираторния дистрес и да се намали честотата на механичната ендотрахеална интубация. ⁴⁴⁸	IIa	B
Диуретици		
Интравенозни бримкови диуретици се препоръчват за всички пациенти с ОЧН, приети с признаци/симптоми на пренатоварване с течности за подобряване на симптомите. ¹⁴⁵	I	C
Комбинацията от бримков диуретик с тиазиден тип диуретик трябва да се вземе предвид при пациенти с резистентен оток, които не реагират на повишаване на дозите на бримковия диуретик. ¹⁴⁵	IIa	B
Вазодилататори		
При пациенти с ОЧН и САН >110 mmHg, i.v. вазодилататори могат да се разглеждат като първоначална терапия за подобряване на симптомите и намаляване на конгестията. ^{475–477,479,480}	IIb	B
Инотропни средства		
Инотропните средства може да се вземат предвид при пациенти със САН <90 mmHg и прояви на хипоперфузия, които не отговарят на стандартното лечение, включително провокация с течности, чрез подобряване на периферната перфузия и поддържане на функцията на крайните органи. ³⁸⁷	IIb	C
Инотропни средства не се препоръчват рутинно, поради опасения за безопасността, освен когато пациентът има симптоматична хипотония и данни за хипоперфузия. ^{387,467,478}	III	C
Вазопресори		
Вазопресор, за предпочитане норепинефрин, може да се има предвид при пациенти с кардиогенен шок с цел повишаване на кръвното налягане и перфузията на жизненоважни органи. ^{485–487}	IIb	B
Други лекарства		
Профилактика на тромбоемболизма (напр. с LMWH) се препоръчва при пациенти, които все още не са антикоагулирани и без противопоказания за антикоагулация, с цел намаляване на риска от дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм. ^{494,495}	I	A
Рутинна употреба на опиати не се препоръчва, освен при избрани пациенти със силна/непреодолима болка или тревожност. ^{488,489}	III	C

ОЧН = остра сърдечна недостатъчност; i.v. = интравенозно; LMWH = хепарин с нискомолекулярно тегло; PaO₂ = парциално кислородно налягане; САН = систолно артериално налягане; SpO₂ = транскутанна кислородна сатурация.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

рандомизирано проучване епинефринът е сравнен с норепинефрин при пациенти с кардиогенен шок, дължащ се на остър МИ.⁴⁸⁶ Проучването е прекратено преждевременно, поради по-високата честота на рефрактерен шок с епинефрин. Епинефринът се свързва и с по-висок сърдечен ритъм и лактацидоза. Въпреки ограниченията, свързани с относително малкия размер на извадката, краткото време на проследяване и липсата на данни относно максималната достигната доза, проучването подсказва по-добра ефикасност и безопасност с норепинефрин. Тези данни са в съответствие с мета-анализ, включващ 2583 пациенти с кардиогенен шок, показващ трикратно увеличение на риска от смърт с епинефрин, в сравнение с норепинефрин, при пациенти с кардиогенен шок.⁴⁸⁷ Всъщност, липсата на информация за дозата, продължителността на лечението и етиологията, прави тези резултати частично изследователски.

11.3.7. Опиати

Опиатите облекчават диспнеята и тревожността. Те могат да се използват като седативни средства по време на неинвазивна вентилация с позитивно налягане за подобряване на адаптацията на пациента. Дозо-зависимите странични ефекти включват гадене, хипотония, брадикардия и респираторна депресия. Ретроспективните анализи предполагат, че прилагането на морфин е свързано с по-голяма честота на механична вентилация, удължена хоспитализация, повече приеми в единица за интензивни грижи и повишена смъртност.^{488–491} По този начин, рутинната употреба на опиати при ОЧН не се препоръчва, макар че те могат да бъдат имани предвид при избрани пациенти, особено в случай на силна/непреодолима болка или тревожност, или в палиативни условия.

11.3.8. Дигоксин

Дигоксин трябва да се има предвид при пациенти с ПМ с бърза камерна честота (>110 b.p.m.) въпреки бета-блокери (вж. също раздел 12.1.1).^{151,492,493} Може да се прилага в болуси от 0,25–0,5 mg i.v., ако не е използван предварително. Въпреки това, при пациенти със съпътстващи заболявания (т.е. ХБН) или други фактори, засягащи дигоксиновия метаболизъм (включително други лекарства) и/или по-възрастните хора, поддържащата доза може да бъде трудна за теоретична оценка и трябва да се извършат измервания на серумните дигоксинови концентрации. Дигитоксин е потенциална алтернатива на дигоксин и в момента се оценява в рандомизирано плацебо-контролирано изпитване (ClinicalTrials.gov Идентификатор:NCT03783429).¹⁵⁸

11.3.9. Профилактика на тромбоемболизма

Препоръчва се профилактика на тромбоемболизма с хепарин (напр. хепарин с ниско молекулярно тегло) или друг антикоагулант, освен ако не е противопоказана или не е необходимо (поради съществуващо лечение с перорални антикоагуланти).^{494,495}

11.3.10. Краткосрочна механична циркулаторна подкрепа

При пациенти представящи се с кардиогенен шок може да е необходима краткосрочна MCS за увеличаване на сърдечния дебит и поддържане на перфузията на крайните органи. Краткосрочните MCS могат да се използват като BTR, BTD или BTV.^{450–452} Първоначалните подобрения на сърдечния дебит, АН и артериалния лактат могат да бъдат контра-балансиран

от значителни усложнения. Висококачествените доказателства по отношение на резултатите остават оскъдни. Следователно, неселективната употреба на MCS при пациенти с кардиогенен шок не се подкрепя, а се изисква специализирана мултидисциплинарна експертиза по имплантирането и управлението, подобна на тази описана в напреднали центрове за СН (Допълнителен текст 11.4; Допълнителна таблица 22, вижте и раздел 10.2.2).^{376,496} Последни проучвания показват, че "стандартизиран подход на базата на екип", използващ предварително дефинирани алгоритми за ранна имплантация на MCS, съчетана със строго мониториране (инвазивна хемодинамика, лактат, маркери за увреждане на крайни органи), може потенциално да доведе до подобрена преживяемост.^{497–499}

Проучването с интра-аортна балонна помпа при кардиогенен шок II (Intra-aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II, IABPSHOCK-II) не показва разлика в 30-дневната, както и в дългосрочната смъртност между интрааортна балонна помпа (IABP) и ОМТ при пациенти с кардиогенен шок след остър МИ, които са претърпели ранна реваскуларизация.^{500–502} Съгласно тези резултати, IABP не се препоръчва рутинно при кардиогенен шок след МИ. Все пак, тя може все още може да се има предвид при кардиогенен шок, особено ако не се дължи на ОКС и е рефрактерна на лекарствена терапия, като ВТД, ВТР или ВТВ.

Други краткосрочни MCS бяха сравнени с IABP в малки, рандомизирани проучвания и анализи, съответстващи на склонността, с неубедителни резултати.^{503–507} По подобен начин, липсват RCTs, сравняващи екстракорпорална мембранна оксигенация (ECMO) с IABP или МТ. Мета-анализ, включващ само обсервационни проучвания, показва благоприятни резултати при пациенти с кардиогенен шок или сърдечен арест, лекувани с вено-артериална (VA)-ECMO, в сравнение с контролите.⁵⁰⁸ VA-ECMO може да се има предвид и при fulminant миокардит и други състояния, причиняващи тежък кардиогенен шок.⁵⁰⁹ В зависимост от тежестта на миокардната дисфункция и/или съпътстващата митрална или аортна регургитация, VA-ECMO може да увеличи ЛК следна-товарване с увеличаване на крайната диастолна стойност на ЛК налягане и белодробната конгестия. В тези случаи разтоварването на ЛК е задължително и може да бъде постигнато чрез трансептален/камерен върхов отвор или добавяне на разтоварващо устройство, като устройството Impella.^{510, 511}

Препоръки за използване на краткотрайна механична циркулаторна подкрепа при пациенти с кардиогенен шок

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Краткосрочната MCS трябва да се вземе предвид при пациенти с кардиогенен шок, като ВТР, ВТД, ВТВ. Допълнителни индикации включват лечение на причината за кардиогенен шок или дългосрочна MCS или трансплантация.	IIa	C
IABP може да се вземе предвид при пациенти с кардиогенен шок, като ВТР, ВТД, ВТВ, включително лечение на причината за кардиогенен шок (т.е. механично усложнение на остър МИ) или дългосрочна MCS или трансплантация. ⁴⁵⁰	IIb	C
IABP не се препоръчва рутинно при кардиогенен шок след инфаркт. ^{500–502}	III	B

ВТВ = мост до мост; ВТД = мост до решение; ВТР = мост до възстановяване; IABP = интра-аортна балонна помпа; MCS = механична циркулаторна подкрепа; МИ = миокарден инфаркт

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

11.3.11. Оценка преди изписване и планиране на лечението след изписване

Значителна част от пациентите с ОСН се изписват с минимална или никаква загуба на тегло и, което е по-важно, персистираща конгестия.^{427,472} Персистиращата преди изписването конгестия е свързана с по-висок риск от повторно приемане и смърт.^{426,472} Лечението, включително диуретичната доза, трябва да бъде оптимизирано, за да предпазим пациента от конгестия.

При тези, приети с ОДСН пероралната ОМТ трябва да продължи, с изключение на възможно намаляване на дозата или оттегляне, ако има хемодинамична нестабилност (симптоматична хипотония), тежко увредена бъбречна функция или хиперкалиемия. След постигане на хемодинамична стабилизация с i.v. терапия, лечението трябва да бъде оптимизирано преди изписването.⁴⁶⁷ Оптимизирането на лечението има три основни цели. Първо, облекчаване на задръстванията. Второ, лечение на придружаващите заболявания, като дефицит на желязо, които оказват влияние върху изхода след изписване.⁵¹² Трето, започване или рестартиране на перорална ОМТ с благоприятни ефекти върху изхода. Дозите могат да се титрират нагоре преди изписването и/или в ранната фаза след изписването.

Проучванията са показали, че подобно оптимизиране на медицинското лечение е свързано с по-нисък риск от 30-дневна ре-хоспитализация, въпреки че досега не са провеждани проспективни рандомизирани проучвания.^{103,467,513} Ретроспективните анализи показват, че прекратяването или намаляването на дозата на терапията с бета-блокери по време на хоспитализация за ОСН е свързано с по-лоши резултати.⁵¹⁴ Започването на ARNI при наскоро хоспитализирани стабилни пациенти с HFrEF, включително тези, които не са лекувани до този момент с ACE-I/ARB, е безопасно и може да се има предвид в тези условия.^{106,107} Безопасността и по-добрият резултат също бяха показани наскоро в проспективно рандомизирано проучване със сагалифлосин при пациенти с диабет, хоспитализирани за СН, независимо от тяхната ЛКИФ.¹³⁶

Препоръчва се едно проследяващо посещение в рамките на 1 до 2 седмици след изписването.^{515,516} Компонентите на това последващо посещение трябва да включват проследяване на признаците и симптомите на СН, оценка на обемния статус, АН, сърдечната честота и лабораторни измервания, включително бъбречна функция, електролити и по възможност NPs. Железният статус и чернодробната функция също трябва да бъдат оценени, ако не са направени преди изписването. На базата на клинична оценка и лабораторни изследвания, трябва да се направи по-нататъшно оптимизиране и/или започване на модифициращо заболяването лечение за HFrEF. Ретроспективните проучвания показват, че подобен подход е свързан с по-ниска честота на 30-дневна рехоспитализация, въпреки че до момента не са проведени проспективни рандомизирани проучвания.^{513,516–518}

12. Сърдечно-съдови коморбидности

12.1. Аритмии и проводни нарушения

12.1.1. Предсърдно мъждене

ПМ и СН често съществуват едновременно.^{519,520} Те могат да се причинят или обострят взаимно чрез механизми, като структурно сърдечно ремоделиране, активиране на невро-

Препоръки за проследяване преди изписване и рано след изписване на пациенти, хоспитализирани за остър сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се пациентите, хоспитализирани за СН, да бъдат оценени внимателно, за да се изключат персистиращи признаци на конгестия преди изписване, а пероралното лечение да бъде оптимизирано. ^{427,472}	I	C
Препоръчва се основаното на доказателства перорално лечение да се приложи преди изписване. ^{103,513}	I	C
Препоръчва се ранно последващо посещение 12 седмици след изписването, за да се оценят признаците на конгестия, лекарствената поносимост, и да бъде започната и/или да се увеличи основаната на доказателства терапията. ^{517,518}	I	C
Железната карбоксималтоза трябва да се вземе предвид при железен дефицит, дефиниран като серумен феритин <100 ng/mL или серумен феритин 100–299 ng/mL с TSAT <20%, за подобряване на симптомите и намаляване на повторните хоспитализации. ⁵¹²	IIa	B

СН = сърдечна недостатъчност; TSAT = трансферинова сатурация.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

хормоналните системи и свързано с честотата увреждане на ЛК.^{519–523} Делът на пациентите със СН, които развиват ПМ, се увеличава с възрастта и тежестта на СН. Когато ПМ причинява СН, клиничното протичане изглежда по-благоприятно, отколкото при други причини за СН (т.нар. тахикардиомиопатия).⁵²⁴ Обратно, развитието на ПМ при пациенти с хронична СН е свързано с по-лоша прогноза, включително инсулт и повишена смъртност.^{525,526}

Лечението на пациенти с предружаваща СН и ПМ е обобщено във *Фигура 14*.^{7,521} Тя включва:

- (1) Идентификация и лечение на възможни причини или тригери за ПМ
- (2) Управление на СН
- (3) Превенция на емболични събития
- (4) Честотен контрол
- (5) Ритъмен контрол

Идентифициране на тригерите и овладяване на сърдечната недостатъчност

Потенциалните причини или провокиращи фактори като хипертиреоидизъм, електролитни нарушения, неконтролирана хипертония, заболяване на митралната клапа и инфекция трябва да бъдат идентифицирани и коригирани.

Влошаващата се конгестия поради ПМ трябва да се лекува с диуретици. Облекчаването на конгестията може да намали симпатиковата стимулация и камерната честота и да увеличи шанса за спонтанно възстановяване на SR. Наличието на ПМ може да намали или премахне прогностичните ползи от бета-блокери и да направи ивабрадин неефективен.^{12,125} Някои видове лечение за СН намаляват риска от развитие на ПМ, включително ACE-I – леко, а CRT – вероятно.^{7,527}

Предотвратяване на емболични събития

Препоръчва се, освен ако не е противопоказан, перорален, дългосрочен антикоагулант при всички пациенти със СН и пароксизмално, персистиращо или перманентно ПМ. Ди-

ректно действащите перорални антикоагуланти (DOACs) са предпочитани за предотвратяване на тромбоемболични събития при пациенти с ПМ и без тежка митрална стеноза и/или механична клапна протеза, тъй като имат сходна ефикасност с антагонистите на витамин К (VKAs), но по-нисък риск от интракраниална хеморагия.⁵²⁸

Затваряне на ухото на ЛП може да се вземе предвид при пациенти със СН и ПМ, които имат противопоказание за перорална антикоагулация, въпреки че данните от рандомизирани проучвания не са включвали пациенти с противопоказания за перорални антикоагуланти.^{529,530}

Честотен контрол

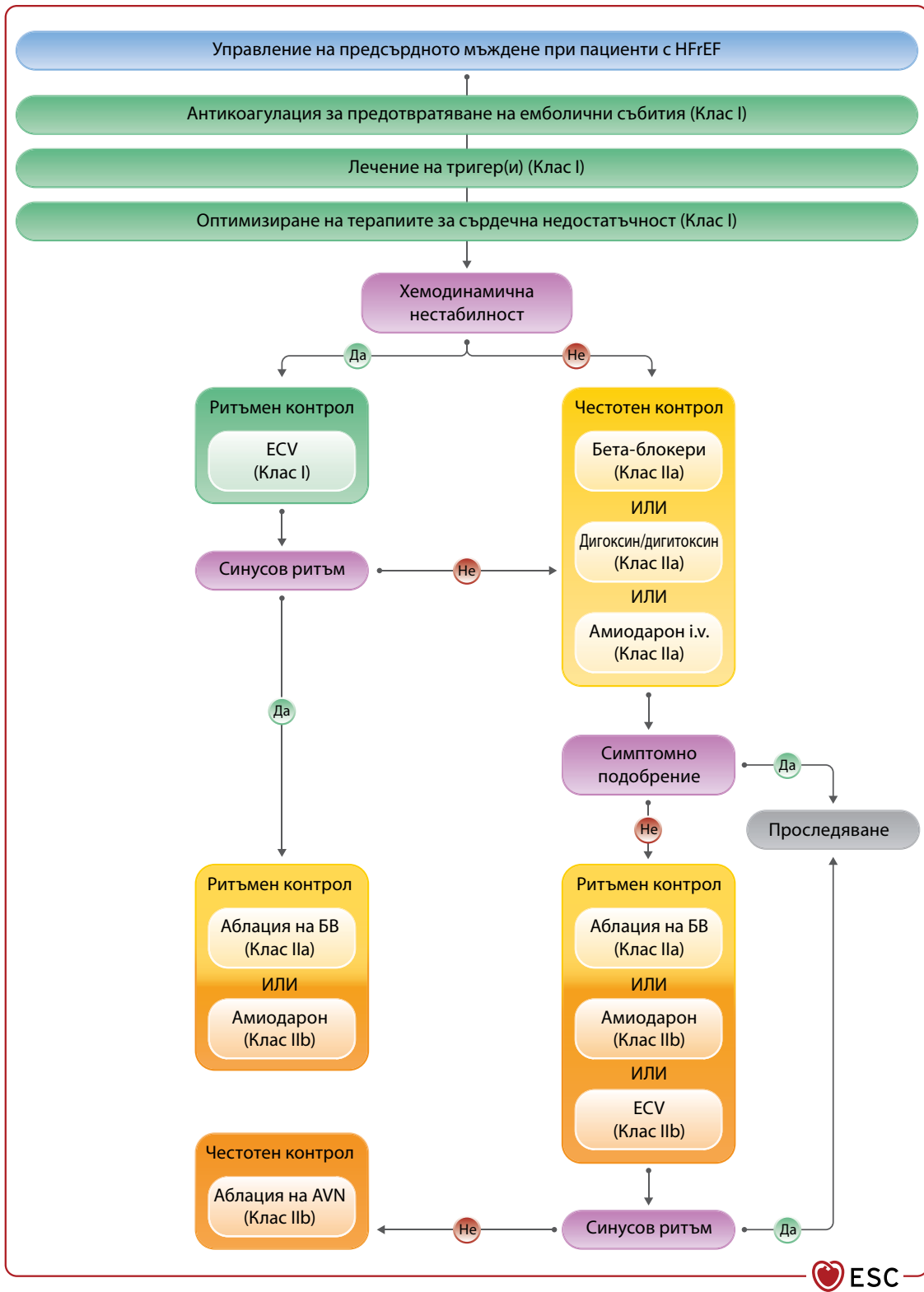
Данните относно контрола на честотата не са окончателни за пациентите с ПМ и СН. Стратегията за по-хлабав честотен контрол, дефиниран със сърдечна честота в покой <110 b.p.m., беше сравнена със стратегия за строг контрол на честотата, дефиниран като сърдечна честота <80 b.p.m. в покой и <110 b.p.m. по време на умерени упражнения в RACE II и в сборен анализ на RACE и AFFIRM.^{152,531} Проучванията не показват разлики в резултатите между двете стратегии. Въпреки това, само 10% от пациентите в RACE II и 17% от тези в сборния анализ са имали анамнеза за хоспитализация за СН или съответно клас II–III по NYHA.^{152,531} По-високите сърдечни честоти са свързани с по-лоши резултати в обсервационни проучвания.^{532,533} И така, умереният контрол на честотата е приемлив първоначален подход, като лечението е насочено към по-нисък сърдечен ритъм в случай на персистиращи симптоми или сърдечна дисфункция, вероятно свързана с тахикардия (т.е. тахикардно-индуцирана кардиомиопатия).^{7,534}

Бета-блокерите могат да се използват за контрол на честотата при пациенти с HFrEF или HFmrEF, поради тяхната установена безопасност при такива пациенти (вж. раздел 5.3.2).^{7,534,535} Дигоксин или дигитоксин могат да бъдат взети предвид, когато камерната честота остава висока, въпреки бета-блокерите, или когато бета-блокерите са противопоказани или не се понасят.^{151,493,536} Следователно, може да се счита за алтернатива на бета-блокерите. При пациенти с NYHA клас IV и/или хемодинамична нестабилност, за намаляване на камерната честота може да се има предвид i.v. амиодарон.⁵³⁷ Що се отнася до HFrEF, има малко доказателства, които демонстрират ефикасност на който и да е агент. Проучването RATE-AF сравнява дигоксин с биспролол при пациенти с персистиращи симптоми на ПМ и NYHA клас I–IV. При сравнение с биспролол, дигоксинът е имал за 6 месеца същия ефект върху QOL (първична крайна точка) и по-добър ефект върху функционалния клас EHRA и NYHA.⁵³⁶ Само 19% от пациентите са имали LVEF <50%, така че повечето от пациентите могат да бъдат считани за имащи HFmrEF или HFpEF.⁵³⁶

Може да се има предвид аблация на AV възел при пациенти с лош контрол на камерната честота, въпреки медицинското лечение, които не отговарят на условията за контрол на ритъма чрез катетърна аблация, или при пациенти с двукамерно пейсиране.^{7,538–540}

Ритъмен контрол

Препоръчва се спешна електрическа кардиоверсия при остро влошаване на СН при пациенти с бърза камерна честота и хемодинамична нестабилност, след като се вземе предвид тромбоемболичният риск. Кардиоверсията трябва да се има предвид и за подобряване на симптомите при пациенти с персистиращо и симптомно ПМ, въпреки оптималното фармакологично лечение. При пациенти, които не получават хронична терапия с перорален антикоагулант и с начало на



Фигура 14: Управление на предсърдното мъждене при пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване.

ПМ = предсърдно мъждене; AVN = атрио-вентрикуларен възел; ECV = електрическа кардиоверсия; СН = сърдечна недостатъчност; i.v. = интравенозно; БВ = белодробна вена. Цветен код за класовете на препоръките: Зелен за препоръчителен клас I; Жълт за препоръчителен клас IIa; Оранжев за препоръчителен клас IIb; Червен за препоръчителен клас III (вижте Таблица 1 за повече подробности относно класовете препоръки).

ПМ >48 часа, са необходими поне 3 седмици терапевтична антикоагулация или трансезофагеална ехокардиография преди кардиоверсия.⁷ Когато се предпочитат фармакологичната кардиоверсия, амиодаронът е лекарството на избор, тъй като другите антиаритмичните лекарства (т.е. пропафенон, флекаинид, дронедазон) са свързани с по-лоши резултати при HFrEF.^{186,534,541–544} Амиодаронът може да помогне за поддържане в SR при пациенти със СН след кардиоверсия.^{545,546}

Проучванията, включващи пациенти със СН и сравняване на стратегиите за контрол на честотата и ритъма, като последните са базирани на антиаритмични лекарства, не успяха да покажат полза от едната пред другата стратегия.^{547–550} Съвсем наскоро, EAST-AFNET 4, включващ пациенти с ранно ПМ, 28,6% със СН, беше спрял рано след средно проследяване от 5,1 години поради по-рядко появяване на първичния резултат смърт, инсулт или хоспитализация за влошаване на СН или ОКС при пациенти, насочени към ранен контрол на ритъма в сравнение с тези, насочени към обичаен подход.⁵⁵¹ Всъщност, пациентите назначени към стратегията за контрол на ритъма, са имали по-строго проследяване, което може би е повлияло за по-добрия им резултат. Катетърна аблация е извършена при малка част от пациентите в рамките за контрол на ритъма (19,4%).⁵⁵¹

Катетърната ЛП аблация беше сравнена с МТ, стратегия за контрол на скоростта или ритъма, при 363 пациенти с персистиращо или пароксизмално ПМ, ЛКИФ <35% и имплантирано устройство (ICD или CRT-D), включени в проучването CASTLE-AF.⁵⁵² Първичната крайна точка включваща всички причини за смърт или хоспитализации за СН е настъпила при по-малко пациенти в групата с аблация спрямо групата с МТ, 51 пациенти (28,5%) спрямо 82 (44,6%) [рисков коефициент (HR); 95% доверителен интервал (CI), 0,62; 0,43–0,87; P=0,007]. Други крайни точки, смърт по всякакви причини или СС смърт, или влошаване на СН, са били намалени също с катетърна аблация.⁵⁵² Това проучване подсказва, че катетърната аблация може да подобри прогнозата при пациенти със HFrEF. Всъщност, той е включвал високо подбрана популация, 363 от 3013 пациенти, които не са били заслепенени, имало е кръстосвания между двете стратегии за лечение и броят на наблюдаваните събития е бил нисък: 24 (13,4%) срещу 46 (25,0%) смъртни случаи по всякакви причини и съответно 37 (20,7%) срещу 66 (35,9%) хоспитализации на СН в групите с аблация и с МТ.⁵⁵²

Изпитването CABANA беше иницирано от изследовател, открито, многоцентрово, рандомизирано изпитване, включващо 2204 пациенти със симптомно ПМ. То не успя да покаже полза от стратегията за аблация на ПМ пред медицинските грижи по отношение на първичната съставна крайна точка смърт, инвалидизиращ инсулт, сериозна хеморагия или сърдечен арест в цялата популация.⁵⁵³ В анализа на 778 пациенти (35%) със симптоми клас >II по NYHA първичният изход е настъпил при 34 пациенти (9,0%) в групата с катетърна аблация спрямо 49 (12,3%) в групата с лекарствена терапия (HR; 95% CI 0,64; 0,41–0,99).⁵⁵⁴ Всъщност, и в това проучване броят на събитията е малък, а СН се определя само въз основа на симптоми с ЛКИФ налична при 73% от пациентите и >50% и 40–49%, при 79% и съответно 11,7% от случаите.⁵⁵⁴ Както CASTLE-AF, така и CABANA показаха много значим ефект на катетърната аблация върху симптомите на пациентите.^{552–554}

Две други проспективни проучвания включват пациенти с HFrEF и персистиращо ПМ, които са били рандомизирани към катетърна аблация или МТ в едното проучване (проучване AMICA, n = 140) и на катетърна аблация или амиодарон в другото (проучване AATAC, n = 203).^{555,556} Първото проучване

не успява да покаже никаква разлика в увеличението на ЛКИФ между двете групи.⁵⁵⁵ Второто проучване показва превъзходство на катетърната аблация по отношение на рецидива на ПМ, първичната крайна точка, както и намаляване на непланираните хоспитализации и смъртността.⁵⁵⁶ За разлика от изпитването AMICA,⁵⁵⁵ но в съответствие с CASTLE-AF,⁵⁵² AATAC показва също полза от катетърната аблация по отношение на ЛКИФ.⁵⁵⁶

В заключение, няма достатъчно доказателства в полза на стратегията за контрол на ритъма с антиаритмични лекарства спрямо контрола на честотата при пациенти със СН и ПМ.^{547–551} Резултатите от рандомизирани проучвания с катетърна аблация спрямо МТ показаха постоянно подобрене на симптомите, докато резултатите за смъртността и хоспитализацията бяха получени с относително малък брой събития, които не позволяват днес да се направят окончателни заключения.^{152,548–550,552–554,557}

Препоръки за лечение на предсърдно мъждене при пациенти със сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Антикоагулация		
Дългосрочното лечение с перорален антикоагулант се препоръчва при всички пациенти с ПМ, СН и CHA ₂ DS ₂ -VASc скор ≥2 при мъже или ≥3 при жени. ⁷	I	A
DOAC се препоръчват с предпочитане пред VKAs при пациенти със СН, с изключение на тези с умерена или тежка митрална стеноза или механични протези на сърдечни клапи. ^{528,558}	I	A
Трябва да се вземе предвид дългосрочно лечение с перорален антикоагулант за превенция на инсулта при пациенти с ПМ и CHA ₂ DS ₂ -VASc скор 1 при мъже или 2 при жени. ^{7,559}	IIa	B
Честотен контрол		
Бета-блокери трябва да се имат предвид за краткосрочен и дългосрочен контрол на честотата при пациенти със СН и ПМ. ⁵³⁵	IIa	B
Дигоксин трябва да се има предвид, когато камерната честота остава висока въпреки бета-блокерите или когато бета-блокерите са противопоказани или не се понасят. ⁵³⁶	IIa	C
Кардиоверсия		
Спешна ECV се препоръчва при остро влошаване на СН при пациенти с бърза вентрикуларна честота и хемодинамична нестабилност.	I	C
Кардиоверсия може да се вземе предвид при пациенти, при които има връзка между ПМ и влошаването на симптомите на СН, въпреки оптималното медицинско лечение. ^{7,541}	IIb	B
Катетърна аблация при ПМ		
В случаи на ясна връзка между пароксизмалното или персистиращо ПМ и влошаването на симптомите на СН, които персistirат въпреки МТ, трябва да се вземе предвид катетърна аблация за превенция или лечение на ПМ. ^{552–554,557}	IIa	B

ПМ = предсърдно мъждене; CHA₂DS₂-VASc = застойна сърдечна недостатъчност или левокамерна дисфункция, Хипертония, Възраст Age ≥75 (по 2), Диабет, Инсулт (по 2) – Съдова болест, Възраст 65–74, полова категория (женска) (скор); DOAC = директно-действащ перорален антикоагулант; ECV = електрическа кардиоверсия; СН = сърдечна недостатъчност; МТ = медицинска терапия; VKA = витамин К антагонист.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

12.1.2. Камерни аритмии

Вентрикуларните аритмии могат да бъдат усложнение, а в някои случаи и причина за СН. Честите камерни екstrasистоли (KE) могат да доведат до обратима систолна дисфункция. Възможните фактори могат да включват диссинхрония и ненормална работа с калций.⁵⁶⁰

Първоначалното лечение на камерните аритмии при СН трябва да включва корекция на потенциалните преципитанти (включително електролитни нарушения, по-специално хипо/хиперкалиемия и проаритмични лекарства), както и оптимизиране на лекарствената терапия за СН. Въпреки че исхемията може да бъде отключващ фактор, не е доказано, че реваскуларизацията намалява риска от камерни аритмии.⁵⁶¹

Амиодаронът е ефективно средство и за потискане на камерни аритмии. Въпреки това, той не намалява честотата на внезапната сърдечна смърт или общата смъртност.¹⁶¹ При пациенти с КМП индуцирана от преждевременни камерни контракции (PVC), приложението на амиодарон може да се вземе предвид с цел намаляване на повторните аритмии и подобряване на симптомите и функцията на ЛК, въпреки че неговите странични ефекти трябва да се вземат предвид. Други лекарства са обсъдени в *Допълнителен текст 12.1*.

Радиофреквентната аблация на КЕи може да подобри функцията на ЛК и евентуално изхода при пациенти с тахикардиомиопатия, когато КЕи допринасят за ЛК дисфункция.⁵⁶² Продължителното намаляване на базалното обременяване с PVC е свързано с по-нисък риск от сърдечна смъртност, сърдечна трансплантация или хоспитализация за СН по време на проследяване.^{563,564}

12.1.3. Симптомна брадикардия, паузи и атрио-вентрикуларен блок

Показанията за пейсмейкърна терапия не се различават при пациенти със СН от тези с друго СС заболяване. Има достатъчно доказателства, че ДК песиране може да има неблагоприятен ефект върху систолната функция на ЛК, което води в дългосрочен план до СН.⁵⁶⁵ На пациенти с HFrEF, нуждаещи се от честа камерна стимулация, напр. с AV блок или бавно ПМ, и които имат систолна дисфункция, трябва да се имплантира CRT, а не стандартен пейсмейкър, за да се избегнат неблагоприятни последици, както е показано в проучване BLOCK-HF (Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block, Двукameraна спрямо деснокameraна стимулация при пациенти със сърдечна недостатъчност с атриовентрикуларен блок).²¹⁶ В търсенето на по-физиологична алтернатива на ДК пейсиране, все по-често се възприема физиологично пейсиране.⁵⁶⁶ При нерандомизирано сравнение на 304 поредни пациенти с пейсиране на Хисовия сноп и 433 поредни пациенти с ДК пейсиране, първата група е имала по-малко хоспитализация за СН и тенденция към намаляване на смъртността.⁵⁶⁷ Макар че техниката е обещаваща, необходими са повече данни, за потвърждаване на нейната роля.

12.2. Хронични коронарни синдроми

КАБ е най-честата причина за СН в индустриализираните страни със средни доходи и все по-често в страни с ниски доходи. Трябва да се разглежда като възможна причина за СН при всички пациенти с ново-появила се СН.

Диагностичната обработка на пациенти със СН и хронични коронарни синдроми (ХКС) беше докладвана в последните препоръки на ESC 2019.⁵ Пациентите със СН трябва да бъдат оценени внимателно за признаци и/или симптоми на ХКС. Препоръчва се клинична и фамилен анамнез, физикален преглед, ЕКГ и образни изследвания.⁵ Документирането на исхемия с помощта на неинвазивни и инвазивни тестове може да бъде трудно при пациенти със СН, поради възможната непоносимост към физическо натоварване и ефектите от повишените крайни диастолни налягания на ЛК. Коронарна ангиография или КТКА може да се направи, за да се установи наличието и степента на КАБ и да се оцени потенциалната индикация за реваскуларизация (вж. раздел 4.3).⁵

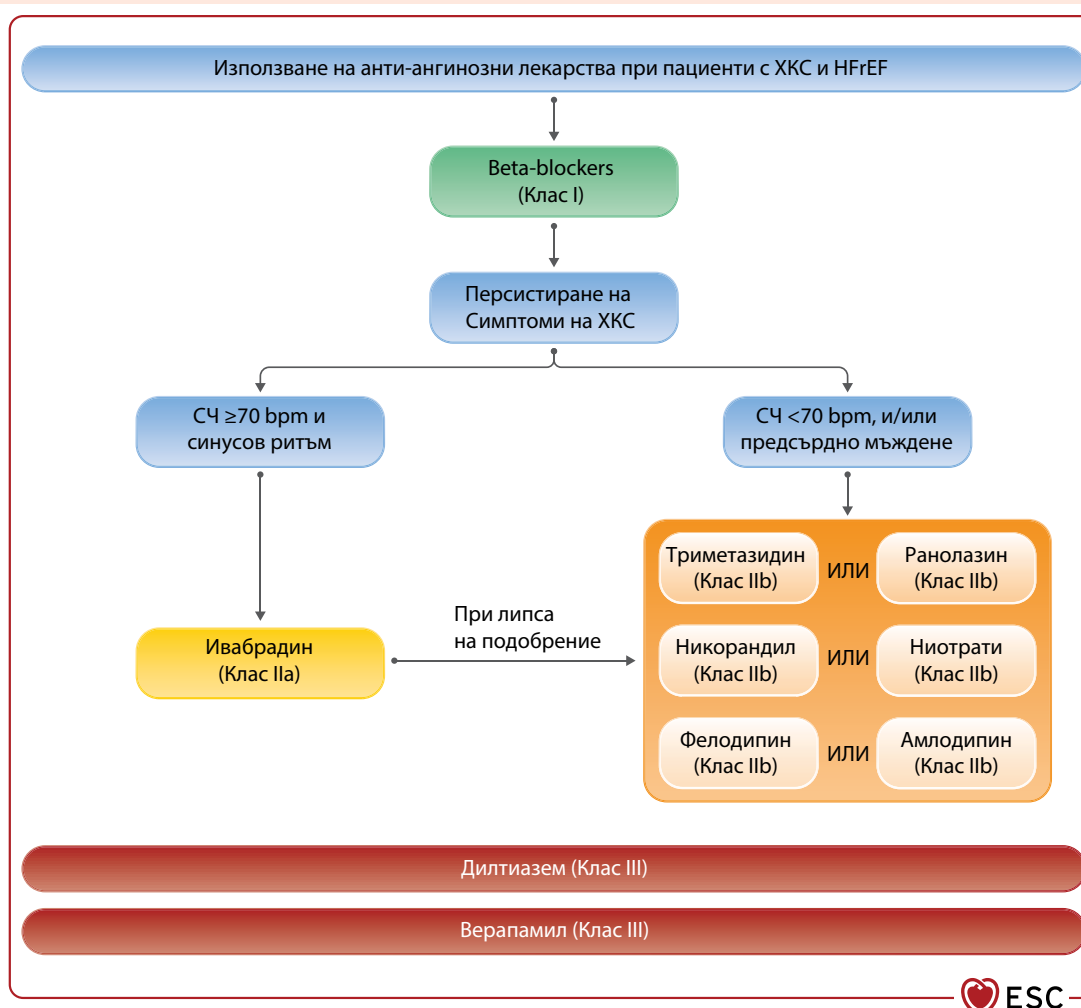
12.2.1. Медицинска терапия

Бета-блокери са основа на терапията при пациенти със HFrEF и КАБ, поради тяхната прогностична полза.^{116–120,568} Ивабрадин трябва да се има предвид като алтернатива на бета-блокерите (когато са противопоказани) или като допълнителна антиангинозна терапия при пациенти в SR, чиито сърдечната честота е ≥ 70 b.p.m.^{139,569} Други антиангинозни лекарства (напр. Амлодипин, фелодипин, никорандил, ранолазин и перорални или трансдермални нитрати) са ефективни за симптомно лечение, въпреки че данните за ефекта им върху резултатите са неутрални или липсват.^{5,570–574} Изглежда, че триметазидин има адитивни ефекти, като подобряване на функцията на ЛК и работния капацитет, при пациенти с HFrEF и ХКС, които вече са на бета-блокери.^{575–577} Триметазидин и други антиангинозни лекарства могат да се вземат предвид при пациенти със СН и ангина, въпреки бета-блокера и/или ивабрадина. Кратко-действащите нитрати трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със СН, тъй като причиняват хипотония. Дилтиазем и верапамил увеличават събитията, свързани със СН при пациенти с HFrEF и са противопоказани.⁵⁷⁸

Алгоритъм за употреба на антиангиални лекарства при пациенти с HFrEF е показан във *Фигура 15*.

Бета-блокери, дългодействащи нитрати, блокери на калциевите канали (CCBs), ивабрадин, ранолазин, триметазидин, никорандил и техните комбинации трябва да се имат предвид при HFrEF за облекчаване на стенокардия, но без очаквана полза за СН и коронарните крайни точки.

Ниската доза ривароксабан [2,5 mg два пъти дневно (два пъти дневно)] не е добавила прогностична полза при пациенти с HFrEF и ХКС в проучването COMMANDER-HF, изпитване за оценка на ефективността и безопасността на ривароксабан за намаляване на риска от смърт, МИ или инсулт при участници със СН и КАБ след епизод на декомпенсирана СН.⁵⁷⁹ Това проучване е включвало пациенти със HFrEF и скоршен епизод на влошаване на СН настъпил в рамките на 21 дни от момента на набиране. Тези пациенти са изложени на висок риск от събития, свързани със сърдечна недостатъчност, и те са основната причина за смъртни случаи и хоспитализация в проучването. Ривароксабан няма ефект върху тези събития. И обратно, в неспецифициран подгрупов анализ на проучването COMPASS, ниска доза ривароксабан, в допълнение към аспирин, се свързва с намаляване на исхемичните събития при пациенти със СН, главно HFrEF или HFpEF.⁵⁸⁰ Въз основа на тези данни, ниска доза ривароксабан може да се вземе предвид при пациенти с КАБ (или заболяване на периферните артерии) и СН, ЛКИФ >40% и SR, когато са с висок риск от инсулт и с нисък хеморагичен риск.



Фигура 15: Алгоритъм за лекарствено лечение на хроничен коронарен синдром при пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване.

ХКС = хроничен коронарен синдром; HFrEF = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; СЧ = сърдечна честота. Цветен код за препоръчителните класове: Зелен за препоръчителен клас I; Жълт за препоръчителен клас IIa; Оранжев за препоръчителен клас IIb; Червен за препоръчителен клас III (вижте Таблица 1 за повече подробности относно класовете препоръки).

12.2.2. Миокардна реваскуларизация

Данните за ползата от миокардна реваскуларизация при пациенти със СН са ограничени.

STICH сравнява коронарен артериален байпас (CABG) с MT при пациенти с КАБ, коригиреми с CABG, и с намалена функция на LV (EF ≤35%). При средно проследяване от 56 месеца не е имало значителна разлика между групата с CABG и групата с MT в процента на смъртност по каквато и да е причина, първичен резултат в проучването.⁸⁹ Удълженият доклад на проследяване е показал значително намаляване на смъртността в групата с CABG спрямо контролната група (58,9% срещу 66,1%; HR 0,84; 95% CI, 0,730,97; $P = 0,02$) за 10 години.⁵⁸¹ СС смърт и комбинираната крайна точка на смърт по всички причини или хоспитализация за СС причини са били и значително намалени след CABG при 10 години проследяване.⁵⁸¹ Post hoc анализите на проучването STICH подсказват, че нито жизнеспособността на миокарда, нито ангина, нито исхемията са били свързани с резултатите след реваскуларизация.^{92,93,582} Изпитването реваскуларизация

при сърдечна недостатъчност (Heart Failure Revascularisation Trial, HEART) е било с недостатъчна мощност, като само 138 от планираните 800 пациенти са били включени и не са успели да покажат разлики в резултатите между пациенти със СН, получили CABG или MT.⁵⁸³

Понастоящем няма докладвани RCTs, сравняващи перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) с MT при пациенти с HFrEF. Въпреки това, изпитването REVIVED-BCIS2 е включило набирането (ClinicalTrials.gov Идентификатор: NCT01920048).⁵⁸⁴ Няма, също така, рандомизирани проучвания, сравняващи ПКИ с CABG, тъй като такива рандомизирани проучвания са изключвали пациенти с HFrEF. В един проспективен регистър, включващ 4616 пациенти с многократна болест и HFrEF, съпоставените съвпадения на склонности са показали сходна преживяемост (средно проследяване 2,9 години) при ПКИ спрямо групата с CABG, като ПКИ са били свързани с по-висок риск от МИ, особено при пациенти с непълна реваскуларизация, а CABG – с по-висок риск от инсулт.⁵⁸⁵ Анализът със съответстващи склонности показва

значително по-нисък риск от смърт или големи СС събития при диабетни пациенти с дисфункция на ЛК и многоклонова болест, лекувани с CABG сравнен с ПКИ.⁵⁸⁶ CABG е бил свързан с по-добър резултат отколкото ПКИ и при пациенти с умерена или тежка ЛК дисфункция и болест на левия ствол или или комплексна коронарна болест.^{587,588} Два мета-анализа потвърдиха, че CABG е свързан с по-добри резултати, включително смъртност, МИ и повтаряща се реваскуларизация, в сравнение с ПКИ и/или МТ.^{589,590}

12.3. Клапна сърдечна болест

12.3.1. Аортна стеноза

Аортната стеноза може да причини или да влоши СН чрез увеличаване на следнатоварването на ЛК и причинявайки хипертрофия и ремоделиране на ЛК.⁵⁹¹ Когато симптоми на СН се появят при пациенти с тежка аортна стеноза, прогнозата е изключително лоша. Никаква МТ за аортна стеноза не може да подобри резултатите. Медикаментозно лечение на СН трябва да се прилага при всички пациенти със СН с тежка симптоматична аортна стеноза. Трябва да се внимава при използване на вазодилататори, за да се избегне хипотония. Важно е, че възможното подобрение на симптомите след МТ не трябва да отлага интервенцията.

При наличие на подозирана симптомна и тежка високо-градиентна аортна стеноза (площ на клапата ≤ 1 cm², среден градиент ≥ 40 mmHg), трябва да бъдат изключени и коригирани други причини за състоянието на висок поток (напр. анемия, хипертиреоидизъм, артерио-венозни шънтове) преди да се пристъпи към аортна клапа интервенция.⁵⁹² Интервенция на аортната клапа се препоръчва при пациенти със симптоми на СН и тежка високо-градиентна аортна стеноза, независимо от ЛКИФ. Лечението на пациенти с ниско-поточна ниско-градиентна аортна стеноза е показано във *Фигура 16*.⁵⁹²

Интервенцията се препоръчва при пациенти с очаквана продължителност на живота >1 година, за избягване на безползност. Доказано е, че имплантацията на транскатетърна аортна клапа (TAVI) не е по-малостойна от хирургичната смяна на аортна клапа (SAVR) за намаляване на клиничните събития (включително смъртност и инвалидизиращ инсулт) при пациенти с висок и среден хирургичен риск.^{593–600} При пациенти с нисък риск, средната възраст в RCTs, сравняващи TAVI и SAVR, е бил >70 години и срокът на проследяване е бил ограничен до 2 години. Следователно, SAVR се препоръчва при пациенти на възраст <75 години и с нисък хирургичен риск (STS-PROM скор или EuroSCORE II $<4\%$), докато TAVI се препоръчва при пациенти на възраст >75 години или с висок/забранителен хирургичен риск (STS-PROM скор или EuroSCORE II $>8\%$). Във всички останали случаи, изборът между TAVI и SAVR трябва да бъде направен от сърдечния тим, след претегляне на плюсовете и минусите на всяка процедура, според възрастта, очакваната продължителност на живота, индивидуалните предпочитания на пациента и други характеристики, включително клинични и анатомични аспекти. Интервенциите върху аортната клапа трябва да се извършват само в центрове, които имат както услуги по интервенционална кардиология, така и кардиохирургия на място и сърдечен тим със структуриран колаборативен подход.

Балонната аортна валвулопластика може да се има предвид при силно симптоматични пациенти с ОЧН (т.е. кардиогенен шок) като мост към TAVI или SAVR, или при напреднала СН като BTR или DT.

Препоръки за миокардна реваскуларизация при пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
CABG трябва да се разглежда като първи избор стратегия за реваскуларизация при пациенти, подходящи за операция, особено ако имат диабет и при тези с многосъдова болест. ^{581,587,588,590}	IIa	B
Трябва да се вземе предвид коронарна реваскуларизация за облекчаване на персистиращи симптоми на ангина (или ангинозни еквиваленти) при пациенти с HFrEF, ХКС и коронарна анатомия, подходящи за реваскуларизация, въпреки ОМТ, включваща анти-ангинозни лекарства.	IIa	C
При нуждаещи се от коронарна реваскуларизация кандидати за LVAD, CABG трябва по възможност да се избягва.	IIa	C
Може да се вземе предвид коронарна реваскуларизация за подобряване на изхода при пациенти с HFrEF, ХКС и коронарна анатомия подходяща за реваскуларизация, след внимателна оценка на индивидуалното съотношение риск/полза, включително коронарна анатомия (т.е. проксимална стеноза на големи съдове $>90\%$, стеноза на ляв ствол или проксимална LAD), коморбидности, очаквана продължителност на живота и перспективите на пациента.	IIb	C
ПКИ може да се счита за алтернатива на CABG, въз основа на оценката на сърдечния тим, като се вземат предвид коронарната анатомия, коморбидностите и хирургичния риск.	IIb	C

CABG = коронарен артериален байпас графт; ХКС = хроничен коронарен синдром; HFrEF = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; LAD = лява предна десцендентна артерия; LVAD = левокамерно асистращо устройство; ОМТ= оптимална медицинска терапия; ПКИ = перорална коронарна интервенция.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

12.3.2. Аортна регургитация

Тежката аортна регургитация може да доведе до прогресивна дилатация на ЛК с последваща дисфункция, СН и лоша прогноза.

МТ може да подобри симптомите на СН при пациенти с тежка аортна регургитация. По-специално, инхибиторите на РААС могат да бъдат полезни.⁶⁰¹ Бета-блокери трябва да се използват с повишено внимание, тъй като те удължават диастолата и могат да влошат аортната регургитация.

Хирургията на аортната клапа се препоръчва при пациенти с тежка аортна регургитация и симптоми на СН, независимо от ЛКИФ.^{592,602,603} В случай на висок или забранителен хирургичен риск, TAVI са използвани за лечение и на аортна регургитация.⁶⁰⁴

12.3.3. Митрална регургитация

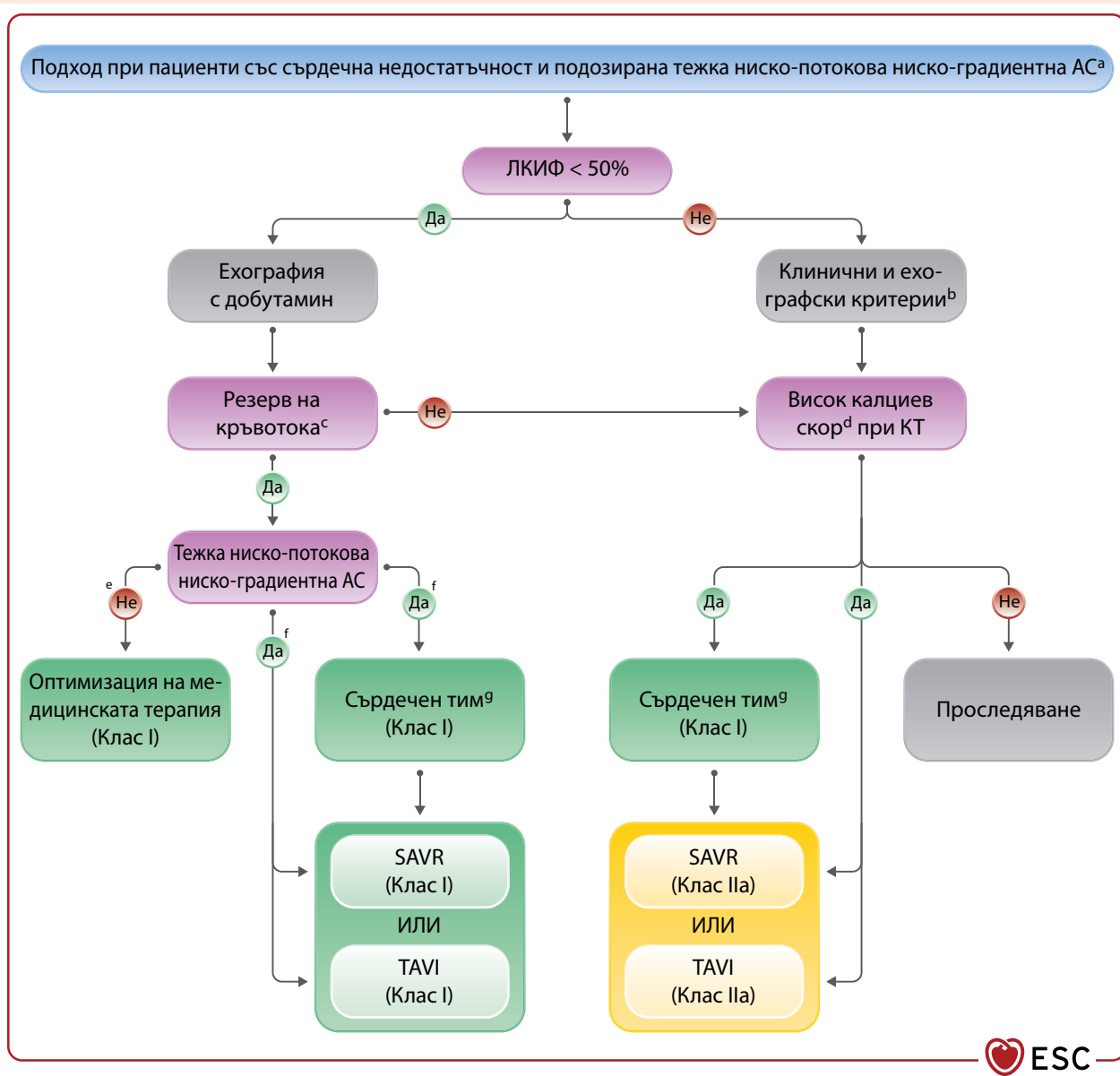
Първична (органична) митрална регургитация

Първична митрална регургитация (MP) се причинява от увреждания на клапния апарат и може да причини СН.

Хирургия, за предпочитане корекция, се препоръчва при пациенти с тежки първични симптоми на MP и СН. Ако операцията е противопоказана или се счита за високо рискова, може да се има предвид перкутанна корекция.^{592,605}

Вторична (функционална) митрална регургитация

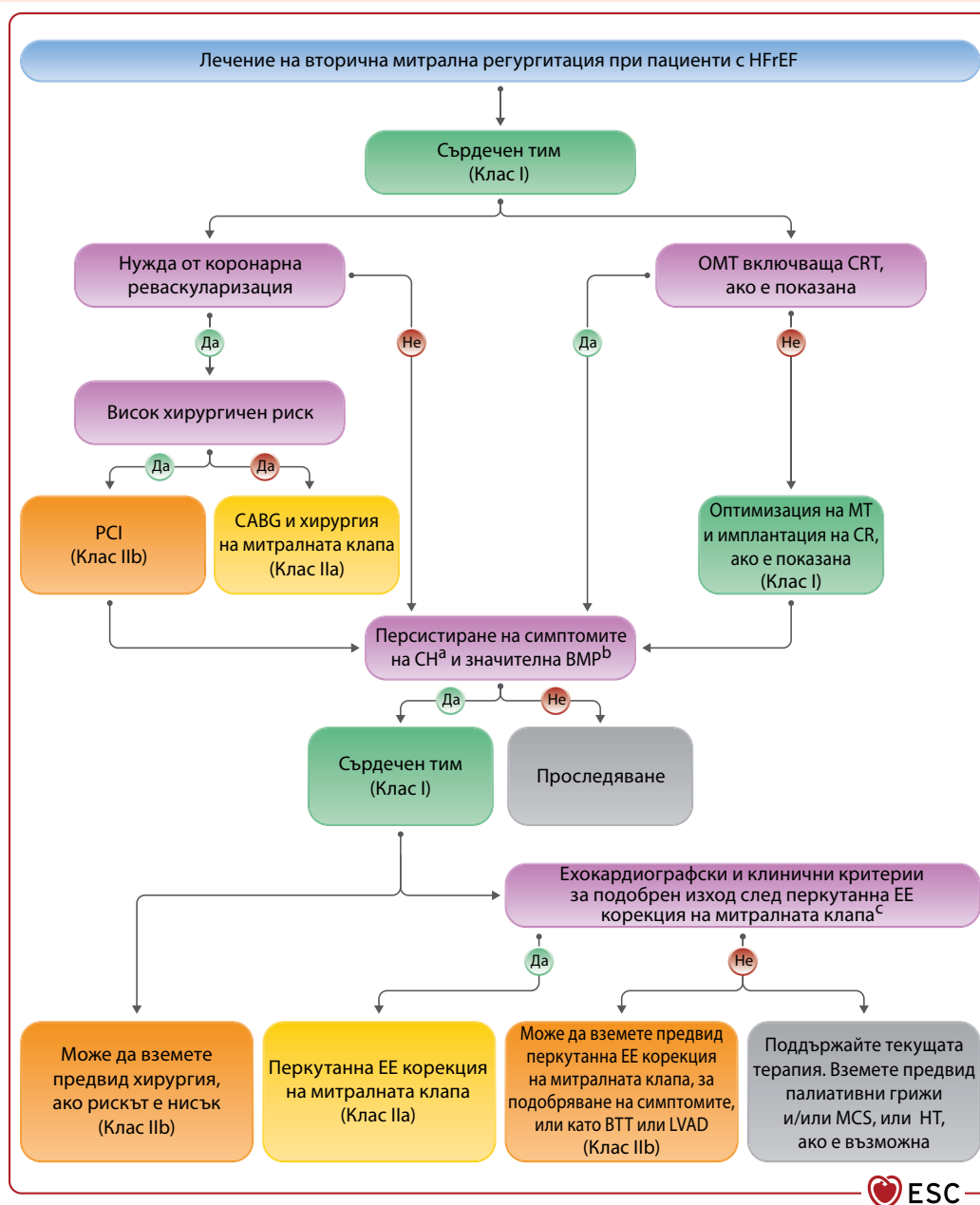
Вторичната митрална регургитация (BMP) е заболяване предимно на лявата камера. Може да бъде причинено и от уго-



Фигура 16: Лечение на пациенти с тежка ниско-поточна ниско-градиентна аортна стеноза и сърдечна недостатъчност.

AS = аортна стеноза; КТ = компютърна томография; EuroSCORE II = Европейска система за оценка на сърдечния оперативен риск, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция; ОМТ = оптимална медицинска терапия; SAVR = Хирургична смяна на аортна клапа; STS-PROM = Предсказан риск от смърт на торакалните хирурзи, Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality; TAVI = транскатетърна аортна клапа имплантация.

^a Клапна площ $\leq 1 \text{ cm}^2$, пикова скорост $< 4.0 \text{ m/s}$, среден градиент < 40 ; индекс на ударния обем $\leq 35 \text{ mL/m}^2$. ^b Възраст > 70 години, типични симптоми без друго обяснение, левокамерна хипертрофия или намалена левокамерна надлъжна функция, среден градиент $30\text{--}40 \text{ mmHg}$, клапна площ $\leq 0.8 \text{ cm}^2$, индекс на ударен обем $\leq 35 \text{ mL/m}^2$ оценен с техника различна от стандартен Доплер. ^c Резервът на потока се определя като увеличен индекса на ударен обем $> 20\%$. Аортна стеноза е много вероятна, ако калциевият скор е ≥ 3000 при мъжете и ≥ 1600 при жените. ^d АС е възможна, ако калциевият скор е ≥ 2000 при мъжете и ≥ 1200 при жените. АС е малко вероятна, ако калциевият скор е < 1600 при мъжете и < 800 при жените. ^e Увеличаване на площта на клапата до $> 1.0 \text{ cm}^2$ в отговор на увеличаване на кръвотока (резерв на кръвотока) по време на ехография с добутамин. ^f Увеличаване на средния градиент до най-малко 40 mmHg без значителна промяна в клапната площ, в отговор на увеличен кръвоток (резерв на кръвотока) по време на ехография с добутамин. ^g SAVR се препоръчва при пациенти на възраст < 75 години и нисък хирургичен риск (STS-PROM скор или EuroSCORE II $< 4\%$), докато TAVI при тези на възраст > 75 години или с висок/забранителен хирургичен риск (STS-PROM скор или EuroSCORE II $> 8\%$). Във всички останали случаи, изборът между TAVI и SAVR се препоръчва да бъде решен от кардиологичния тим, след претегляне на плюсовете и минусите на всяка процедура, според възрастта, очакваната продължителност на живота, индивидуалните предпочитания на пациента и характеристики, включващи клинични и анатомични аспекти. Цветен код за препоръчителни класове: Зелен за препоръчителен клас I; Жълт за препоръчителен клас IIa (вижте Таблица 1 за допълнителни подробности относно класовете препоръки).



Фигура 17: Лечение на вторичната митрална регургитация при пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване.

BTT = мост към трансплантация; CABG = коронарен артериален байпас графт; CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; EE = ръб до ръб; EROA = ефективна площ на регургитационния отвор; СН = сърдечна недостатъчност; LVAD = устройство за подпомагане на лявата камера; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция; ТСДЛК = телесистолен диаметър на ЛК; MCS = механична циркулаторна подкрепа; МТ = медицинска терапия; NYHA = Нюйоркска сърдечна асоциация; ОМТ = оптимална медицинска терапия; ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; ВМР = вторична митрална регургитация; ТР = трикуспидална регургитация. ^a NYHA клас II–IV. ^b Умерена до тежка или тежка (EROA ≥ 30 mm²). ^c Трябва да е изпълнен всеки от следните критерии: ЛКИФ 20–50%, ТСДЛК <70 mm, систолно пулмонално налягане <70 mmHg, липса на умерена или тежка деснокамерна дисфункция или тежка ТР, липса на хемодинамична нестабилност.⁶¹² Цветен код за препоръките: Зелен за препоръчителен клас I; Жълт за клас на препоръките IIa; Оранжев за клас на препоръките IIb (вижте Таблица 1 за допълнителни подробности върху класовете препоръки).

лемяване на митралния пръстен поради дилатация на LA.⁶⁰⁶ Умерената или тежка ВМР е свързана с изключително лоша прогноза при пациенти със СН.^{607,608} Оценката на етиологията и тежестта на МР трябва да се извършва от опитен ехокардио-

графист, прилагащ мулти-параметричен подход, а в идеалния случай при стабилни състояния на пациента, след оптимизиране на медицинската и ресинхронизираща терапия. Тъй като ВМР е динамично състояние, количествената ехокар-

диографска по време на натоварване може да бъде полезна при пациенти с умерена BMP в покой и симптоми по време на физическа активност.⁶⁰⁹ Препоръчва се ранно насочване на пациенти със СН и умерена или тежка МР към мултидисциплинарен кардиологичен тим, включващ специалисти по СН, за оценка и планиране на лечението. Сърдечният тим трябва първо да провери дали пациентът е на оптимална терапия, включително CRT, когато е показана (Фигура 17).

При пациенти с тежка BMP и HFrEF изискващи реваскуларизация, трябва да се имат предвид операция на митралната клапа и CABG. Изолирана операция на митралната клапа може да се има предвид при симптомни пациенти с тежък BMP въпреки оптималната терапия и нисък хирургичен риск.⁵⁹²

Две рандомизирани проучвания, MITRA-FR и COAPT, оценяват ефективността на перкутанното възстановяване рѐб до рѐб на митралната клапа плюс OMT в сравнение със само OMT при симптоматични пациенти с намален ЛКИФ (15–40% при MITRA-FR и 20–50% при COAPT) и умерена до тежка или тежка BMP [ефективна площ на регургитационния отвор (EROA) $\geq 20 \text{ mm}^2$ в MITRA-FR и EROA $\geq 30 \text{ mm}^2$ в COAPT].^{610–612} MITRA-FR не успява да покаже полза от интервенцията по отношение на смъртността по всички причини или хоспитализацията за СН след 12 месеца (първична крайна точка; HR 1,16, 95% CI 0,73–1,84) и след 24 месеца.^{610,611} За разлика от това, COAPT показва значително намаление на хоспитализациите за СН след 24 месеца (първична крайна точка; HR 0,53, 95% CI 0,40–0,70) и смъртността (вторична крайна точка; HR 0,62, 95% CI 0,46–0,82).⁶¹² Разликите в подбора на пациентите, съпътстващата МТ, ехокардиографската оценка, процедурните проблеми и тежестта на BMP по отношение на степента на дилатация на ЛК са вероятни причини за различните резултати от проучвания MITRA-FR и COAPT.^{613–615} По този начин, перкутанно възстановяване на митралната клапа от рѐб до рѐб трябва да се има предвид за подобряване на резултата само при внимателно подбрани пациенти, които остават симптомни (клас II–IV по NYHA) въпреки OMT, с умерен а до тежка или тежка BMP (EROA $\geq 30 \text{ mm}^2$), благоприятни анатомични условия и изпълване на критериите за включване в изпитване COAPT (т.е. ЛКИФ 20–50%, краен систолически ЛК диаметър $< 70 \text{ mm}$, систолно белодробно налягане $< 70 \text{ mmHg}$, липса на умерена или тежка ДК дисфункция, липса на тежка ТР, отсъствие на хемодинамична нестабилност) (Фигура 17).^{615,616}

Перкутанното възстановяване на митралната клапа от рѐб до рѐб може също да се има предвид с цел подобряване на симптомите при пациенти с напреднала СН, тежка BMP и тежки симптоми, въпреки OMT. При тези пациенти трябва да се има предвид и сърдечна трансплантация или имплантация на LVAD.^{376,617}

Други перкутанти системи за коригиране на митралната клапа, като индиректна анулопластика, се предлагат с цел лечение на BMP. Този подход има по-къса крива на обучение и по-малки технически изисквания в сравнение с перкутанната реконструкция рѐб до рѐб на митралната клапа и не изключва различни процедури, след като бъде извършена. Контролирано рандомизирано проучване с фалшива контрола, тествашо устройство за транскатетърна индиректна митрална анулопластика, постигна основната си крайна точка – намаляване обема на митралната регургитация с обратно ремоделиране на ЛК и ЛП за 12 месеца.⁶¹⁸ Допълнителни проучвания потвърдиха благоприятните резултати за обемите на ЛП и ремоделирането на ЛК с тенденции към подобряване на средното разстояние от 6MWT и симптомите, и намаляване на хоспитализациите за СН в мета-анализ на IPD.^{619–622} Транскатетърната смяна на митралната клапа

Препоръки за лечение на клапно сърдечно заболяване при пациенти със сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Аортна стеноза		
Интервенцията на аортната клапа, TAVI или SAVR, се препоръчва при пациенти със СН и тежка високо-градиентна аортна стеноза за намаляване на смъртността и подобряване на симптомите. ⁵⁹⁴	I	B
Препоръчва се изборът между TAVI и SAVR да бъде направен от сърдечния тим, според индивидуалните предпочитания на пациента и характеристиките, включително възраст, хирургичен риск, клинични, анатомични и процедурни аспекти, като се претеглят рисковете и ползите от всеки подход. ⁵⁹²	I	C
Вторична митрална регургитация		
Перкутанна корекция на митралната клапа от рѐб до рѐб трябва да се има предвид при внимателно подбрани пациенти с вторична митрална регургитация, които не отговарят на критериите за операция и не се нуждаят от коронарна реваскуларизация, които са симптомни въпреки OMT и които отговарят на критериите за намаляване на хоспитализациите за СН. ⁶¹²	IIa	B
При пациенти със СН, тежка вторична митрална регургитация и КАБ, които се нуждаят от реваскуларизация, трябва да се вземе предвид CABG и операция на митралната клапа.	IIa	C
Перкутанното коригиране на митралната клапа от рѐб до рѐб може да се вземе предвид за подобряване на симптомите при внимателно подбрани пациенти с вторична митрална регургитация, които не отговарят на условията за операция и не се нуждаят от коронарна реваскуларизация, с изразена симптоматика въпреки OMT и които не изпълняват критериите за намаляване на хоспитализацията за СН. ⁶¹⁷	IIb	C

CABG = коронарен артериален байпас графт; КАБ = коронарна артериална болест; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция; ТСЛКД = левокамерен телесистолен диаметър; NYHA = Нюйоркската сърдечна асоциация; OMT = оптимална медицинска терапия; SAVR = хирургична смяна на аортната клапа; TAVI = транскатетърна имплантация на аортната клапа implantation. TP = трикуспидална регургитация.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

също се очертава като възможен алтернативен вариант, но все още липсват рандомизирани проучвания.⁶²³

Интервенции върху митралната клапа при пациенти с продължителност на живота < 1 година поради извънсърдечни състояния не се препоръчват.⁵⁹²

12.3.4. Трикуспидална регургитация

Трикуспидалната регургитация (ТР) може да бъде причинена от или да бъде следствие от ДК дисфункция и СН. Лечението на СН с ТР включва МТ (т.е. диуретици, невротрономални антагонисти). Транскатетърна терапия и хирургия могат да бъдат взети предвид в избрани случаи.⁵⁹² Трябва да се има предвид мултидисциплинарен сърдечен тим, включващ специалисти по СН, за оценка и планиране на лечението.

Хирургията на трикуспидалната клапа се препоръчва при пациенти с тежка ТР, изискваща левостранна сърдечна операция. Трябва да се има предвид и при пациенти с умерена ТР и дилатация на трикуспидалния прѐстен, изис-

кващи левостранна кардиохирургия и при симптомни пациенти с изолирана тежка ТР.⁵⁹² Всъщност, операцията при изолирана ТР е обременена от висока смъртност в болницата (8,8%), въпреки че напредналият стадий на СН може да е повлиял на тези данни.⁶²⁴ Транскатетърните техники наскоро се появиха като потенциални възможности за лечение на ТР. Предварителните резултати показват подобрене в тежестта на ТР и симптомите при нисък процент на усложнения.⁶²⁵ Необходими са допълнителни проспективни проучвания, за да бъде показан прогностичният ефект на тези лечения при пациенти със СН.

12.4. Хипертония

Артериалната хипертония е водещ рисков фактор за развитие на СН. Почти две трети от пациентите със СН имат анамнеза за хипертония.^{104,626} Не са провеждани клинични проучвания, оценяващи антихипертензивните стратегии и целите на кръвното налягане при пациенти със СН и хипертония.

Лечението на HFrEF е подобно при пациенти с хипертония и нормотония. Препоръчаните лекарства, включително невротропни антагонисти и диуретици, също понижават АН. Промените в начина на живот, като загуба на тегло, намален прием на натрий и повишена физическа активност, са полезни допълнителни мерки.⁴ Неконтролираната хипертония при пациенти със HFrEF е рядка, при условие че пациентът получава ОМТ в препоръчаните за СН дози. Ако е необходимо допълнително понижаване на АН, при липса на признаци на претоварване с течности, амлодипин и фелодипин са доказано безопасни при HFrEF и могат да се вземат предвид.^{570,571} Недихидропиридинови КАс (дилтиазем и верапамил) и централно действащи агенти, като моксонидин, са противопоказани, тъй като са свързани с по-лоши резултати.⁶²⁷ Алфа-блокери не имат ефект върху преживяемостта и поради това не са показани.¹⁴³ Те могат да се използват за лечение на съпътстваща хиперплазия на простатата, но трябва да бъдат отменени в случаите на хипотония.

Хипертонията е най-важната причина за HFrEF, с преобладаване 60% до 89%.³⁹ Пациентите със HFrEF често имат и засилен хипертензивен отговор към усилие и могат да се проявят с хипертензивен остър белодробен оток.^{628,629} Антихипертензивните средства, включително ACE-I, ARB, бета-блокери, КА и диуретици, намаляват честотата на СН.^{630,631} Намаляването на АН води и до регресия на ЛКХ, чиято степен зависи от класа на използваното лекарство.⁴ ARB, ACE-I и КАс причиняват по-ефективна регресия на ЛКХ от бета-блокерите или диуретиците.⁶³² Лошо контролираната хипертония може да предизвика епизоди на декомпенсация. Причини за вторична хипертония, като реноваскуларно или паренхимно заболяване, първичен алдостеронизъм и обструктивна сънна апнея (OSA), трябва да се изключат или, ако се потвърдят, да се вземат имат предвид при лечение. Лечението на хипертония е важен въпрос при пациентите с HFrEF, но оптималната лечебна стратегия е несигурна. Стратегията за лечение, използвана при HFrEF, трябва да се има предвид и при HFrEF.⁴

Прицелните стойности на АН са несигурни както при HFrEF, така и при HFpEF. Въпреки това, оценката на възрастта на пациента и коморбидностите (т.е. диабет, ХБН, КАБ, клапно сърдечно заболяване и инсулт) може да бъде полезна за персонализиране на таргетите на АН.⁴ Трябва да се положат всички усилия за достигане на целевите дози на

доказаните лекарства при пациенти с HFrEF, въпреки леката хипотония.^{4,633} И обратно, при пациенти с HFrEF с ЛКХ и ограничен резерв за преднатоварване, хипотонията трябва да се избягва.

12.5. Инсулт

СН и инсултът се съчетават често, поради припокриване на общите им рискови фактори и последващи механизми.^{519,634} По-висок риск от инсулт е налице и при пациенти със СН в SR.^{39,426,635–637} ПМ поражда допълнителен риск, а пациентите със СН и ПМ имат пет пъти по-висок риск в сравнение с контролната популация.^{519,634,638}

Като времева тенденция, честотата на инсулта е по-голяма през първите 30 дни след диагностицирането на СН или епизод на декомпенсация на СН и намалява през първите 6 месеца след остро събитие.^{637,639} Пациентите с инсулт и СН имат по-висока смъртност, по-тежки неврологични дефицити и по-дълги болнични престои от тези без СН.^{637,640} По подобен начин, пациентите със СН и инсулт имат по-висока смъртност от пациентите без инсулт.⁶⁴⁰ При COMMANDER-HF 47,5% от инсултите са били 16,5% инвалидизиращи, или 31% фатални.⁶³⁷

Пациентите със СН и съпътстващо ПМ, включително пароксизмално ПМ, имат CHA2DS2-VASc резултат най-малко 1 и следователно имат индикация за антикоагулация. Показанията за анти тромботични стратегии при пациенти със СН и SR са противоречиви. В проучване WARCEF (Warfarin and Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction, Варфарин и аспирин при намалена сърдечна изтласкваща фракция), варфаринът е намалил исхемичния инсулт в сравнение с аспирин, но е увеличил големите хеморагии и не е повлиял първичната крайна точка исхемичен инсулт, интрацеребрална хеморагия или смърт.⁶⁴¹ Мета-анализите потвърждават повишен хеморагичен риск, надхвърлящ предпазването от исхемичен инсулт в плацебо-контролирани проучвания при пациенти с HFrEF и SR.⁶⁴² В изпитването COMMANDER-HF, ривароксабан 2,5 mg b.i.d. не е подобрил комбиниран резултат от смърт по всякакви причини, МИ или инсулт, нито е повлиял благоприятно смъртните случаи, свързани със СН или хоспитализациите за СН.⁵⁷⁹ Няма данни в подкрепа на рутинна стратегия за антикоагулация при пациенти с HFrEF в SR, които нямат анамнеза за пароксизмално ПМ. Въпреки това, ниска доза ривароксабан може да се има предвид при пациенти със съпътстващ ХКС или заболяване на периферните артерии, висок риск от инсулт и без сериозен хеморагичен риск (вж. раздел 12.2).

Пациенти с видим вътрекамерен тромб или с висок тромботичен риск, като тези с анамнеза за периферен емболизъм или някои пациенти с ППКМП или ЛК некомпактност (ЛКНК), трябва да бъдат взети предвид за антикоагулация.^{3,643–645}

13. Не сърдечно-съдови коморбидности

13.1. Диабет

Лечението на СН е сходно при пациенти с и без диабет.^{6,646} Обратно, антидиабетните лекарства се различават по ефектите си при пациенти със СН и трябва да се даде предпочитание на лекарства, които са едновременно безопасни и намаляват събитията, свързани със СН.^{6,646,647}

SGLT2 инхибиторите канаглифлозин, дапаглифлозин, емпаглифлозин, ертуглифлозин и сотаглифлозин са проучени при пациенти с установено СС заболяване в проучванията EMPA-REG OUTCOME и VERTIS-CV, с установено СС заболяване или рискови фактори за СС в проучванията CANVAS и DECLARE-TIMI 58, и съответно с ХБЗ и СС риск в проучване SCORED.^{293–297} Малка част от пациентите са имали анамнеза за СН. Емпаглифлозин и канаглифлозин намаляват първичната съставна крайна точка на големите СС нежелани събития, включително СС смърт или нефатален МИ, или нефатален инсулт и хоспитализации за СС в EMPA-REG OUTCOME и съответно CANVAS.^{293,294} Емпаглифлозин намалява и смъртността по всякакви причини или само СС смърт.²⁹³ Ефектите върху първичната крайна точка се образуват от намаляването на свързаните със СН събития.^{293,294} В DECLARE-TIMI 58, дапаглифлозин не намалява основните СС събития, но намалява комбинираната първична крайна точка за ефикасност включваща СС смърт или хоспитализация за СН и само хоспитализация за СН.²⁹⁵ Във VERTIS-CV, нито първичната крайна точка на голямо СС събитие, нито ключовият вторичен резултат СС смъртност или хоспитализация за СН бяха намалени значително от ертуглифлозин, макар че имаше статистически значимо намаление на хоспитализацията за СН сърдечна недостатъчност и повторните хоспитализации.^{297,648} В SCORED, сотаглифлозин намалява смъртните случаи от СС заболявания и хоспитализациите за СН.²⁹⁶ В мета-анализ на тези проучвания и още едно проучване при пациенти с ХБН (CREDENCE), инхибиторите на SGLT2 намаляват като цяло СН и СС хоспитализации с 22%.⁶⁴⁹ Инхибиторите на SGLT2 се понасят добре, въпреки че могат да причинят генитални гъбични кожни инфекции и рядко диабетна кетоацидоза.^{293–295} Резултатите от изпитванията с дапаглифлозин и емпаглифлозин при пациенти с HFrEF, със или без диабет, и с инхибитора на SGLT1/2 сотаглифлозин при пациенти с диабет тип 2 стабилизирани след хоспитализация за остра СН или в рамките на 3 дни след изписването, подкрепят допълнително приложението на тези средства (вижте раздел 5.3.5 и раздел 11.3.11).^{108,109,136}

EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 и VERTIS-CV показваха също и намаляване на влошаването на бъбречната функция, бъбречното заболяване в краен стадий или смъртта по бъбречни причини с инхибитори на SGLT2.

Въз основа на тези резултати, инхибиторите на SGLT канаглифлозин, дапаглифлозин, емпаглифлозин, ертуглифлозин или сотаглифлозин се препоръчват за предотвратяване на СН и СС смърт, и влошаване на бъбречната функция при пациенти с диабет тип 2 и сърдечно-съдови заболявания и/или рискови фактори за СС, или ХБЗ. Дапаглифлозин и емпаглифлозин са показани и за лечение на пациенти с диабет тип 2 и HFrEF (вижте раздел 5.3.5 и раздел 11.2.4), а за сотаглифлозин беше доказано, че намалява смъртността от СС заболявания и рехоспитализациите за СН при пациенти, наскоро хоспитализирани за СН.^{6,296,646,647,650}

Смята се, че метформин е безопасен при пациенти със СН, в сравнение с инсулин и сулфонилуреини, въз основа на обсервационни проучвания.^{651,652} Въпреки това, той не се препоръчва при пациенти с eGFR <30 mL/min/1.73m² или чернодробно увреждане, поради риск от лактацидоза. До този момент не е проучван в изпитвания с контролен изход.^{6,646}

Що се отнася до инхибиторите на дипептидил пептидаза-4 (DPP-4), хоспитализациите за СН са се увеличили с 27% в едно проучване със саксаглиптин при пациенти с диабет.⁶⁵³ Въпреки това, не е открита разлика в събитията свързани

със СН между алоглиптин, ситаглиптин и линаглиптин спрямо плацебо.^{654–656} Лираглутид не е имал ефект върху ЛЛКИФ, повишения сърдечен ритъм и е повишил сериозните сърдечни събития в рандомизирано плацебо-контролирано проучване при 241 пациенти със HFrEF с и без диабет.⁶⁵⁷ Като цяло, ефектите върху смъртността или СС събития са неутрални за изпитвания с инхибитора на DPP-4.^{658,659} Поради това, тези лекарства не се препоръчват за намаляване на СС събития при диабетици със СН.

Глюкагено-подобните пептид-1 (GLP-1) рецепторни агонисти намаляват риска от МИ, инсулт и СС смърт при пациенти с диабет, въпреки че вероятно не намаляват инцидентната СС.^{6,660} Лираглутид не е имал ефект върху ЛЛКИФ, повишената сърдечна честота и повишените сериозни сърдечни събития в рандомизирано плацебо-контролирано проучване при 241 пациенти с HFrEF със и без диабет.⁶⁶¹ Неутрални резултати върху първичната крайна точка бяха открити в друго проучване при 300 пациенти с числено увеличение на смъртните случаи и хоспитализациите за СН в сравнение с плацебо.⁶⁶² Следователно, GLP-1 рецепторните агонисти не се препоръчват за превенция на СН.

Инсулинът е необходим при пациенти с диабет тип 1 и за контрол на хипергликемията при някои пациенти с диабет тип 2, особено когато функцията на бета-клетките е изчерпана. Това е задържащ натрий хормон и има опасения, че може да влоши задръжката на течности при пациенти със СН. Въпреки това, в RCT, което включват пациенти с диабет тип 2, нарушен глюкозен толеранс или нарушена глюкоза на гладно, инсулинът не е повишил риска от инцидентна СН.⁶⁶³ Употребата на инсулин е била свързана с по-лоши резултати при ретроспективни анализи на рандомизирани проучвания и административни бази данни.^{664,665} Ако при пациент със СН е необходим инсулин, той трябва да бъде наблюдаван за признаци на влошаване на СН след започване на лечението.

Сулфонилуреините продукти се свързват с по-висок риск от събития на СН в някои анализи.^{666,667} Следователно, те не са предпочитано лечение при пациенти със СН и, ако е необходимо, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци на влошаване на СН след започване на лечението.^{6,646} Тиазolidиндионите (глитазони) причиняват задръжка на натрий и вода и повишен риск от влошаване на СН и хоспитализация.⁶⁶⁸ Те са противопоказани при пациенти със СН.

Препоръки за лечение на диабета при сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Инхибиторите на SGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, емпаглифлозин, ертуглифлозин, сотаглифлозин) се препоръчват при пациенти със ЗД тип 2 с повишен риск от СС събития, за да бъдат намалени хоспитализациите за СН, големи СС събития, краен стадий на бъбречна дисфункция и СС смърт. ^{293–297}	I	A
Инхибиторите на SGLT2 (дапаглифлозин, емпаглифлозин и сотаглифлозин) се препоръчват при пациенти със ЗД тип 2 и HFrEF за намаляване на хоспитализациите за СН и СС смъртност. ^{108,109,136}	I	A

СС = сърдечно-съдов/а/о/и; СН = сърдечна недостатъчност; HFrEF = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; SGLT2 = натрий-глюкоза котранспортьор 2; T2DM = захарен диабет тип 2.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

13.2. Нарушения на щитовидната жлеза

Оценка на тиреоидната функция се препоръчва при всички пациенти със СН, тъй като както хипо-, така и хипертиреоидизмът могат да причинят или ускорят СН.⁶⁶⁹ Субклиничен хипотиреоидизъм и изолирани ниски трийодтиронинови нива са били свързани с по-лоши резултати в наблюдателни проучвания при пациенти със СН.^{670,671} Лечението на тиреоидните нарушения трябва да се ръководи от общите ендокринни препоръки. Няма рандомизирани проучвания, оценяващи ефикасността на тиреоидната заместителна терапия при субклиничен хипотиреоидизъм, но има общо съгласие да се коригира, когато TSH е >10 mIU/L, особено при пациенти <70 години. Може да се обмисли и корекция при по-ниски нива на TSH (710 mIU/L).^{672–674}

13.3. Затлъстяване

Затлъстяването е рисков фактор за хипертония и КАБ и също е свързано с повишен риск от СН. Вероятно има по-силна връзка с HFrEF.^{258,675–677} Описан е парадокс на затлъстяването, че когато пациентите имат СН, тези с наднормено тегло или леко/умерено затлъстяване имат по-добра прогноза от по-слабите пациенти, особено в сравнение с тези с поднормено тегло.^{678,679} Въпреки това, други променливи могат да повлияят на тази връзка и парадоксът на затлъстяването не се наблюдава при пациенти с диабет.^{680,681} Второ, BMI не взема предвид телесния състав, напр. връзката между чистата скелетна мускулна маса и тлъстата маса. Пациентите със затлъстяване, които са във форма и имат запазена скелетна мускулна маса, имат по-добра прогноза от пациентите със затлъстяване със саркопения.⁶⁸² Обиколката на талията или съотношението на талията към ханша, измерващо висцералното затлъстяване, се влияе по-слабо от мускулната маса и може да има по-силна връзка с изхода, отколкото BMI, особено при жените.^{683,684}

Телесните мазнини оказват голямо влияние върху диагностичната и прогностичната стойност на множество параметри. Дебелите пациенти със СН имат по-ниски концентрации на NP, поради повишена експресия на рецепторите за клирънс и увеличено разграждане на пептидите от мастната тъкан.⁷⁴ Пиковата кислородна консумация, коригирана за телесно тегло, подценява работния капацитет на пациенти със затлъстяване и за рисковата стратификация трябва да се използва корекция за чиста телесна маса.⁹⁶

Затлъстяването може да бъде основна причина за HFrEF и дебелите пациенти със HFrEF показват няколко патофизиологични механизма, които се различават от пациентите без затлъстяване с HFrEF.^{258,675–677,685} Ограничаването на калориите и физическите тренировки са имали адитивни благоприятни ефекти върху работния капацитет и QOL на пациентите със затлъстяване и HFrEF в рандомизирано проучване.³³⁷

13.4. Уязвимост, кахексия, саркопения

Уязвимостта е многоизмерно динамично състояние, независимо от възрастта, което прави индивида по-уязвим към въздействието на стресовите фактори.⁶⁸⁶ СН и уязвимостта са две различни, но обикновено свързани състояния. Оценката на уязвимостта при пациенти със СН е от решаващо значение, тъй като е свързана както с неблагоприятни резултати, така и с намален достъп до и толерантност към лечението. Предложени са няколко инструмента за скрининг и

оценка на уязвимостта при различни хронични състояния, включително СН. HFA на ESC разработи специфичен за СН инструмент, базиран на четири основни области: клинична, психо-когнитивна, функционална и социална.⁶⁸⁶

Уязвимостта е по-разпространена при пациенти със СН, отколкото в общата популация и, според скорошен мета-анализ, може да се появи при до 45% от пациентите.^{687,688} Пациентите със СН са до шест пъти по-склонни да бъдат уязвими, а те имат значително по-висок риск от развитие на СН.^{689,690} Уязвимостта е свързана с по-висок риск от смърт, хоспитализация и функционално влошаване, както и с по-дълга продължителност на болничния престой.^{691–693} Лечението на слабостта при СН трябва да бъде многофакторно и насочено към основните му компоненти и може да включва физическа рехабилитация с работни тренировки, хранителни добавки, както и индивидуализиран подход за лечение на съпътстващи заболявания.⁶⁸⁶

Кахексията се дефинира като “сложен метаболитен синдром, свързан с основно заболяване и характеризиращ се със загуба на мускули със или без загуба на мастна маса”.⁶⁹⁴ Основната му клинична характеристика е $>5\%$ загуба на телесно тегло без оток през предходните 12 месеца или по-малко.^{694,695} Кахексията е генерализиран процес на загуба, който може да съществува съвместно с уязвимостта и може да се появи при 5 – 15% от пациентите със СН, особено при тези с HFrEF и по-напреднал статус на заболяването. Свързва се с намален функционален капацитет и намалена преживяемост.^{695–698} Тъй като е свързано с други хронични заболявания, като рак, винаги трябва да се изследват алтернативни, не-сърдечни причини за кахексия.⁶⁹⁹

Саркопенията се определя от наличието на ниска мускулна маса заедно с ниска мускулна функция, сила или производителност.⁶⁹⁸ Обикновено се идентифицира чрез апендикуларна скелетна мускулна маса, дефинирана като сума от мускулната маса на четирите крайника, 2 стандартни отклонения под средната стойност на здрава референтна група на възраст 18–40 години с разделна стойност от 7,26 kg/m² за мъже.^{688,700,701} Проявява се физиологично със стареенето. То обаче се ускорява от хронични заболявания, като рак и СН. Саркопенията може да бъде открита при 20 – 50% от пациентите с HFrEF и често е свързана с уязвимост и повишена заболяемост и смъртност. Това е основен определящ фактор за изхода, надвишаващ ефекта от телесното тегло и BMI.^{684,698,701,702} Най-ефективната стратегия за лечение на саркопения досега е тренировката с упражнения за резистентност, евентуално комбинирана с прием на протеин от 11,5 g/kg/ден.^{698,703} Медикаментозни лечения, включително анаболни съединения като тестостерон, хормон на растежа, агонисти на грелиновия рецептор, бяха тествани в малки проучвания, показващи благоприятни резултати най-вече по отношение на капацитета за упражнения и мускулната сила.^{697,703,705} Няма данни, показващи благоприятно въздействие на лечението на саркопения върху изхода. Въпреки това, упражненията имат благоприятен ефект при пациенти със СН (вж. точка 9.4).^{95,323–329}

13.5. Дефицит на желязо и анемия

Дефицитът на желязо и анемията са често срещани при пациенти със СН, като са свързани независимо с намален работен капацитет, повтарящи се хоспитализации за СН и висока смъртност от СС и от всякакви причини.^{706,707} Съгласно критериите на Световната здравна организация, анемията

се определя като хемоглобинова концентрация <12 g/dL при жените и <13 g/dL при мъжете. Дефицитът на желязо при пациенти със СН се определя като концентрация на серумния феритин <100 ng/mL или 100 – 299 ng/mL с трансфериново насищане (TSAT) $<20\%$.^{708–710} Експресията и концентрацията на феритин в периферната кръв се повишават от възпаление и няколко нарушения, като инфекция, рак, чернодробно заболяване и самата СН. Следователно, по-високи гранични стойности са приложени за дефиниция на дефицита на желязо при пациенти със СН.^{709–711} Друг маркер, отразяващ изчерпаното вътреклетъчно желязо, могат да бъдат високосерумни разтворими трансферинови рецептори, които произлизат от протеолиза на мембранный трансферинов рецептор. Синтезът му се увеличава при недостиг на желязо и не се повлиява от възпаление. Високосерумните разтворими трансферинови рецептори идентифицират пациенти с висок риск от смърт извън стандартните прогностични променливи.^{711,712} Всъщност, неговата приложимост за терапия с желязни добавки все още не е доказана.

Дефицитът на желязо, който може да присъства независимо от анемията, е налице при до 55% от пациентите с хронична сърдечна недостатъчност и при до 80% от тези с ОСН.^{713–716} Може да бъде причинен от повишена загуба, намален прием или абсорбция (т.е. недохранване, чревна конгестия) и/или нарушен метаболизъм на желязо, причинен от хроничното възпалително активиране при СН, въпреки че точната причина за дефицита на желязо при СН остава неизвестна. Дефицитът на желязо може да наруши функционалния капацитет, да провокира циркулаторна декомпенсация, да насърчи дисфункцията на скелетните мускули и е свързан с уязвимост, независимо от анемията.^{716–718}

Препоръчва се всички пациенти със СН да бъдат редовно изследвани за анемия и дефицит на желязо с пълна кръвна картина, серумна концентрация на феритин и TSAT. Откриването на анемия и/или дефицит на желязо трябва да подтикне към подходящо изследване, за определяне на причината за тях.

Дарбепоедин-алфа не е успял да намали смъртността по всякакви причини или хоспитализацията за СН и увеличава риска от тромбоемболични събития в единственото широкомащабно рандомизирано проучване при пациенти с HFrEF и лека до умерена анемия.⁷¹⁹ В резултат на това еритропоетин стимулиращите агенти не са показани за лечение на анемия при СН.

RCTs показаха, че добавянето на желязо с i.v. фери карбоксималтоза е безопасно и подобрява симптомите, капацитета за упражнения и QOL на пациенти с HFrEF и дефицит на желязо.^{720–723} Мета-анализите на RCTs показаха и намаляване на риска от комбинираните крайни точки смърт по всякакви причини или СС хоспитализация, СС смърт или хоспитализация за СН, смърт по СС причини или повтарящи се СС хоспитализации или за СН.^{724,725} Благоприятните ефекти от приема на желязо са били независими от съпътстващата анемия.⁷²⁶ При AFFIRM-ANF, хоспитализираните за СН с LVEF $<50\%$ и съпътстващ дефицит на желязо пациенти, са рандомизирани да получават i.v. фери карбоксималтоза или плацебо, повтарящи се на интервали от 6 и след това на 12 седмици, ако е имало показания според повторни проучвания за желязо.⁵¹² Прилагането на фери карбоксималтоза не е намалило значително първичния комбиниран резултат от всички хоспитализации за СН и СС смърт след 52 седмици (съотношение на честотата $0,79$, 95% CI $0,621,01$, $P = 0,059$). Въпреки това, то е намалило съставната крайна точка първа хоспитализация за

Препоръки за лечение на анемия и дефицит на желязо при пациенти със сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се всички пациенти със СН да бъдат периодично скринирани за анемия и дефицит на желязо с пълна кръвна картина, серумна концентрация на феритин и TSAT.	I	C
При симптоматични пациенти с LVEF $<45\%$ и дефицит на желязо трябва да се вземе предвид интравенозно приложение на желязо с фери карбоксималтоза, дефинирано като серумен феритин <100 ng/mL или серумен феритин 100 – 299 ng/mL с TSAT $<20\%$, за облекчаване на симптомите на СН, подобряване на работния капацитет и QOL. ^{720,722,724}	IIa	A
Интравенозно попълване с желязна фери карбоксималтоза трябва да се обмисли при пациенти със симптоматична СН, наскоро хоспитализирани за СН и с ЛКИФ $<50\%$ и дефицит на желязо, дефиниран като серумен феритин <100 ng/mL или серумен феритин 100 – 299 ng/mL с TSAT $<20\%$, за намаляване на риска от хоспитализация за СН. ⁵¹²	IIa	B

СН = сърдечна недостатъчност; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; QOL = качество на живота; TSAT = сатурация с трансферин.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

СН или СС смърт (HR $0,80$, 95% CI $0,660,98$, $P = 0,030$) и всички хоспитализации за СН (съотношение на честотата $0,74$, 95% CI $0,580,94$, $P = 0,013$).⁵¹² Следователно, добавката на желязо чрез i.v. желязна карбоксималтоза трябва да се има предвид за подобряване на симптомите, работния капацитет и QOL при пациенти със СН и ЛКИФ $<45\%$. Трябва да се има предвид и за намаляване на рехоспитализациите за СН при пациенти с ЛКИФ $<50\%$ хоспитализирани наскоро за влошаваща се СН. Очаква се текущите проучвания да осигурят повече доказателства за ефектите на желязната карбоксималтоза при пациенти с HFrEF. Освен това, в момента продължават проучвания с широк кръг резултати и с други формулировки на желязото при HFrEF, HFpEF и ОСН.⁷²⁷ Пероралната терапия с желязо не е ефективна за насищане с желязо и не подобрява работния капацитет при пациенти с HFrEF и желязен дефицит.⁷²⁸ Поради това не се препоръчва за лечение на дефицит на желязо при пациенти със СН.

13.6. Бъбречна дисфункция

ХБЗ и СН се комбинират често.^{471,707,729} Те споделят общи рискови фактори, като диабет или хипертония. ХБЗ може да влоши СС функция, причинявайки хипертония и съдова калцификация. СН може да влоши бъбречната функция чрез ефектите на неврохормоналната и възпалителната активация, повишеното венозно налягане и хипоперфузията. Оксидативният стрес и фиброзата вероятно играят основна роля като патогенни механизми при СН с ХБЗ.^{730,731}

Докато ХБЗ и влошената бъбречна функция изглеждат по-чести при HFrEF в сравнение с HFmrEF и HFpEF, може би поради общи патофизиологични механизми, те изглеждат са по-малко свързани с по-лош изход при HFrEF, отколкото при HFmrEF и HFpEF.^{732,733}

ХБЗ е голям независим определящ фактор за повишената смъртност и заболяемост при СН.^{471,734–736} Всъщност, има условия, при които промените в серумния креатинин не

са свързани с по-лоши резултати. Когато се започне с РААС инхибитори, ARNI или SGLT2 инхибитори, първоначалното намаляване на налягането на гломерулната филтрация може да намали GFR и да повиши серумния креатинин. Тези промени обаче обикновено са преходни и се появяват въпреки подобряването на резултатите при пациентите и по-бавното влошаване на бъбречната функция в дългосрочен план. Например, в EMPEROR-Reduced, плацебо-коригираният спад на eGFR, предизвикан от емплаглифлозин след 4 седмици, е бил 2,4 mL/min/1,73 m² за пациенти с ХБЗ и 2,7 mL/min/1,73 m² за тези без ХБЗ, което съответства на намаление спрямо базалното ниво с 5,2% и съответно 3,8%. Това е последвано от по-бавен наклон на спада на eGFR и от намалена честота на комбинирания бъбречен изход с емплаглифлозин спрямо плацебо, без разлика между пациентите със или без ХБЗ на изходно ниво.^{109,737}

Поради това, по отношение на започването на RAAS инхибитори, ARNI или SGLT2 инхибитори, преходното намаляване на бъбречната функция не трябва да води до тяхното прекъсване. Повишението на серумния креатинин с <50% над изходното ниво, стига да е <266 µmol/L (3 mg/dL), или намаляване на eGFR с <10% от изходното ниво, докато eGFR е >25 mL/min/1,73 m², може да се счита за приемливо (вж. точка 5.3 и *Допълнителна таблица 8*). Също така, що се отнася до диуретичната терапия, малки и преходни повишения на серумния креатинин по време на лечение на ОЧН не са свързани с по-лоши резултати, когато пациентът е без конгестия.^{108,109,460–462,471,729,737–740}

Рандомизирани проучвания показват, че пациентите със СН и съпътстващо ХБЗ са с по-висок риск за събития, но благоприятните ефекти на МТ са сходни, ако не и по-големи, отколкото при пациентите с нормална бъбречна функция.^{206,471,741,742} Бета-блокери намаляват смъртността при пациенти с HFrEF с умерена (eGFR 45–59 mL/min/1,73 m²) и умерено тежка (eGFR 30–44 mL/min/1,73 m²) бъбречна дисфункция, докато доказателствата при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (eGFR <30 mL/min/1,73 m²) са ограничени.⁷⁴³ Сакубитрил/валсартан, в сравнение с еналаприл е довел до по-бавно влошаване на бъбречната функция, въпреки лекото повишение на съотношението албумин/креатинин в урината и подобряване на СС изход при пациенти с ХБЗ спрямо другите в изпитване PARADIGM-HF.^{127SGLT2} инхибиторите са довели до по-бавен спад на бъбречната функция в сравнение с плацебо, както при пациенти с HFrEF, така и при тези с ХБЗ.^{108,109,737,738,744} Подобряването на сърдечния дебит след имплантиране на CRT или LVAD може да бъде свързано с най-малко преходно подобрене на бъбречната функция.^{471,745,746} Ползите от ICD могат да бъдат намалени при пациенти с тежка бъбречна дисфункция, поради конкурентния риск от неаритмични причини за смърт.^{747–749}

Към днешна дата има малко преки доказателства в подкрепа на каквито и да било препоръки за лечение на пациенти със СН с тежко ХБЗ, тъй като към днешна дата RCTs включват пациенти с напреднал стадий на ХБЗ, т.е. eGFR <30 mL/min/1,73 m² (*Допълнителна таблица 23*). Граничните стойности за включване бяха по-ниски в последните проучвания: 25 mL/min/1,73 m² в DAPA-CKD, 20 mL/min/1,73 m² в EMPEROR-Reduced и GALACTIC-HF и съответно 15 mL/min/1,73 m² във VICTORIA.^{109,141,737,738,750} Въпреки разликите в базалните характеристики между пациентите с тежко увредена бъбречна функция и останалите, в подгруповия анализ на тези проучвания не е отбелязано взаимодействие между лекарствените ефекти и бъбречната функция.^{109,141,738,750}

13.7. Електролитни нарушения: хипокалиемия, хиперкалиемия, хипонатриемия, хипохлоремия

Електролитните нарушения са чести при пациенти със СН и често могат да бъдат ятрогенни.⁷⁵¹ Серумните калиеви нива имат U-образна връзка със смъртността, с най-нисък риск от смърт в относително тесен диапазон от 4 до 5 mmol/L.^{752–758}

Хипокалиемията се дефинира като серумен калий <3,5 mmol/L и може да се появи в до 50% от пациентите със СН.⁷⁵⁹ Хипокалиемията често се индуцира от прилагане на бримкови и тиазидни диуретици. Може да причини смъртоносни камерни аритмии и да увеличи смъртността от СС заболявания. Лечението ѝ включва употребата на РААС инхибитори, калий-съхраняващи диуретици и предписване на перорални калиеви добавки (т.е. таблетки калиев хлорид). Когато пероралното приложение не е възможно, може да се наложи добавяне на калий чрез инфузия (20 до 40 mmol калий в 250–1000 mL нормален физиологичен разтвор). Богатият на калий разтвор трябва да се влива бавно през голяма вена с помощта на венозен катетър.

Хиперкалиемията се дефинира като серумен калий >5 mmol/L и може да бъде класифицирана като лека (>5,0 до <5,5 mmol/L), умерена (5,5 до 6,0 mmol/L) или тежка (>6,0 mmol/L).⁷⁶⁰ Свързана е с повишен риск от хоспитализация и смърт.^{752,753,755,756,761,762} Хиперкалиемията може да бъде свързана с прилагането на РААС инхибитори, ХБЗ и повишена абсорбция.⁷⁶⁰ Сред пациентите със СН, преобладаването на хиперкалиемия във всеки даден момент сред пациентите със СН изглежда е по-малко от 5%,⁷⁵⁷ но честотата е много по-висока, до 40% при хронична СН и 73% при ХБЗ за период на проследяване от приблизително 1 година.^{753,756,757,763–765} В PARADIGM-HF лечението със сакубитрил/валсартан е било свързано с по-нисък риск от тежка хиперкалиемия в сравнение с еналаприл.¹²⁸ Животозастрашаващата хиперкалиемия изисква незабавно лечение с комбинация от калциев карбонат и/или натриев бикарбонат, инсулин, със или без глюкоза и бета адренорецепторни агонисти [напр. салбутамол, употреба извън етикета в някои страни от Европейския съюз (ЕС)]. Тези агенти благоприятстват навлизането на калий в клетките и не увеличават екскрецията на калий. По този начин те осигуряват само временна полза и след няколко часа може да настъпи ребаунд хиперкалиемия. Могат да се прилагат бримкови диуретици, за да се улесни загубата на калий.

Калиевите свързващи вещества се свързват с калия в стомашно-чревния тракт, намалявайки неговата абсорбция. Могат да се използват за остро и хронично понижаване на калия. Те включват натриев полистирен сулфонат, калциев полистирен сулфонат и много по-добре поносимите патиномер сорбитекс калций и натриев циркониев циклосиликат (SZC). Натриевият полистирен сулфонат е все още показан при пациенти с анурия или тежка олигурия, но не трябва да се използва средносрочно или дългосрочно, тъй като може да причини тежки стомашно-чревни странични ефекти, включително некроза на червата.⁷⁶⁰ Патиномерът или SZC увеличават екскрецията на калий с фекалиите и действат главно в дебелото черво. И двете съединения нормализират ефективно повишените калиеви нива, поддържайки във времето нормокалиемия и предотвратявайки рецидива на хиперкалиемия и могат да се вземат предвид при лечение на хиперкалиемия^{766–768} (вжте *Допълнителна таблица 24*).

Бъбречната дисфункция и хиперкалиемията са основните причини за недостатъчна употреба на РААС инхибитори, особено на MRA, в клиничната практика.^{342,753,758,769–771} Прилагането на калий-понижаващи агенти, патиомер или SZC, може да позволи тяхното започване или титриране нагоре при по-голяма част от пациентите. Тази хипотеза е тествана в двойно-слепи, плацебо-контролирани, рандомизирани проучвания с прилагане на патиомер или плацебо при пациенти с ХБЗ и хиперкалиемия, или прекратяване на РААС инхибитори, поради хиперкалиемия и с индикация за спиронолактон за СН и/или резистентна хипертония. По-вероятно е било патиомер да понижи серумния калий и е намалил епизодите на хиперкалиемия, в сравнение със започването и титрирането нагоре на спиронолактон.^{772–775} Продължаващото изпитване RCT DIAMOND (NCT03888066) тества въздействието върху клиничните последици на стратегия, която е базирана на прилагане на патиомер в сравнение с плацебо при пациенти с HFrEF, които са хиперкалиемични по време на приема на РААС инхибитори или с анамнеза за хиперкалиемия с последващо намаляване или спиране на РААС инхибитор^{776,777} (вижте *Допълнителен текст 13.1*).

Хипонатриемията се определя като серумна концентрация на натрий по-ниска от 136 mmol/L. Среца се често при СН и може да присъства при до 30% от пациентите, приети в болница със СН. Тя е израз на неврохормонална активация и е мощен независим маркер за лош изход при пациенти с остра или хронична СН.^{778,779}

Тежката хипонатриемия може да причини неврологични симптоми (гърчове, обърканост, делириум) поради мозъчен оток и може да изисква незабавно лечение с хипертоничен физиологичен разтвор със серумен натрий, който се повишава с 12 mmol/L на час, макар и по-малко от 8 mmol/L за 24 часа, тъй като по-бързата корекция увеличава риска от миелолиза. Не е необходимо венозно лечение, когато хипонатриемията е по-лека, напр. >124 mmol/L и при липса на симптоми. Тъй като патогенезата на хипонатриемията при СН е дилуционна, напр. причинено от задържане на вода, предизвикана от повишена секреция на вазопресин, лечението се основава на ограничаване на водата или вазопресинови антагонисти. Могат да бъдат показано ограничение на течностите до по-малко от 800–1000 mL/ден за постигане на отрицателен воден баланс и лечение на хипонатриемия. Ограничаването на водата е било свързано с подобро QOL в малко рандомизирано проучване, но само с леко повишение на серумния натрий в обсервационен регистър.^{780,781} Толваптан, перорално активен селективен аргинин вазопресин V2 рецепторен антагонист, може да се има предвид за повишаване на серумния натрий и диурезата при пациенти с персистираща хипонатриемия и конгестия. Въпреки това, няма демеонстрирани ефекти върху изхода в RCTs^{782–785} (вижте *Допълнителен текст 13.1*). Инфузията на хипертоничен физиологичен разтвор, комбинирана с бримкови диуретици, е била свързана с повишаване на серумните нива на натрий и по-голяма диуретична ефикасност в малки проучвания и обсервационни проучвания.^{786–788}

Хипохлоремията (<96 mmol/L) е мощен независим предиктор за смъртността при пациенти с остра и хронична СН.^{439,789–792} Серумният хлорид може да има пряка роля върху контрола на секрецията на ренин и отговора към бримкови или тиазидни диуретици.^{439,793} Инхибиторът на карбоанхидразата ацетазоламид повишава реабсорбцията на хлориди, причинявайки по-голяма екскреция на бикарбонат и натрий в проксималния канал на нефрона. Може да повиши нивата

на серумния хлорид и диурезата при пациенти с тежка СН в риск от диуретична резистентност.^{145,794} В момента той се тества в многоцентрово рандомизирано проучване при декомпенсирана СН.⁴⁶⁹

13.8. Белодробно заболяване, сънно-нарушено дишане

Като цяло, ХОББ засяга около 20% от пациентите със СН и има голямо влияние върху симптомите и резултатите.^{795–797} Поради припокриването на симптомите и признаците, диференцирането между СН и ХОББ може да бъде трудно. Изследването на белодробната функция със спирометрия се препоръчва като първи диагностичен инструмент и трябва да се има предвид при пациенти със съмнение за ХОББ. За адекватна интерпретация, трябва да се извърши при стабилни и еуволемични пациенти, за да се избегне конгестия, свързана с модели на обструктивна белодробна функция. Ако има несигурност относно обратимостта на обструкцията на въздушния поток, е задължително насочване към пневмология за по-сложни тестове (бронходилататорен тест, тестове за бронхиална провокация, дифузионен капацитет).^{798,799}

Лечението на СН обикновено се понася добре при ХОББ.⁸⁰⁰ Бетаблокерите могат да влошат белодробната функция при отделни пациенти, но не са противопоказани при ХОББ или астма, както е посочено в Глобална инициатива за хронична обструктивна белодробна болест (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) и съответно Глобална инициатива за астма (Global INitiative for Asthma, GINA).^{801,802} GINA постановява, че астмата не трябва да се разглежда като абсолютно противопоказание за употребата на кардиоселективни бета-блокери (биспролол, метопролол сукцинат или небиволол), като се отчитат относителните рискове и ползи. В клиничната практика трябва да се насърчава започването с ниски дози кардиоселективни бета-блокери в съчетание с внимателно наблюдение за признаци на обструкция на дихателните пътища (хрипове, задух с удължаване на издишването). Въпреки че не са тествани при пациенти със СН, инхалаторните кортикостероиди и бета-адренергичните агонисти изглежда не увеличават СС събития, включително СН, при пациенти с висок риск.^{803,804} Освен това, оптималното лечение на ХОББ може да подобри сърдечната функция.⁸⁰⁵

Сънно-нарушеното дишане се среща при повече от една трета от пациентите със СН и е още по-разпространено при пациентите със СН. Най-често срещаните видове са: централна сънна апнея (CSA, подобно на дишането на Чейн-Стокс), OSA и смесен модел от двете. Доказано е, че CSA и OSA са свързани с по-лоша прогноза при СН. OSA се свързва с повишен риск от инцидентна сърдечна недостатъчност при мъжете. CSA е най-честата форма на нарушение на дишането при сън при HFrEF, а HFmrEF е най-честата причина за CSA.^{806,807}

Пациенти със СН могат да бъдат изследвани за сънно-нарушение на дишането. Снемането на анамнеза трябва да включва партньори. Въпросниците са от съществено значение за идентифициране на пациенти в риск. Домашното наблюдение обикновено може да идентифицира и разграничи типа сънна апнея. Всъщност, полисомнографията през нощта остава окончателното изследване.⁸⁰⁷ Използването на адаптивна серво-вентилация при пациенти с HFrEF и предимно CSA не се препоръчва въз основа на резултатите от SERVE-HF, който е неутрален по отношение на съставната първична

крайна точка смърт по всякаква причина или животоспасяваща СС интервенция, но показва увеличение и на смъртността по всякакви причини, и на СС смъртност с адаптивна серво-вентилация.⁸⁰⁸ Трансвенозната стимулация на диафрагмалния нерв беше тествана в проспективно, многоцентрово, рандомизирано проучване, включващо 151 пациенти с CSA.⁸⁰⁹ Първичната крайна точка за ефикасност е била намаляване на индекса апнея-хипопнея от изходно ниво до 6 месеца и е постигната от по-голям процент пациентите с активно лечение. Други измервания на качеството на съня и QOL са се подобрили и не е открита разлика в крайната точка за безопасност между активното лечение и контрола.⁸⁰⁹ Подобни резултати са наблюдавани при 96 пациенти със СН.⁸¹⁰

Пациентите с HFrEF, които са взети предвид за лечение на сънно-нарушеното дишане с дихателна маска с положително налягане, трябва да преминат през официално изследване на съня, за да се документира преобладаващият тип сънна апнея (централна срещу обструктивна). Когато сънно-нарушеното дишане е причинено от OSA, нощната хипоксемия може да се лекува с нощна добавка на кислород, непрекъснато позитивно налягане в дихателните пътища, двустепенно положително налягане в дихателните пътища и адаптивна сервовентилация. Въпреки това, нито една от тези интервенции не е доказала, че има благоприятен ефект върху резултатите при СН.⁸⁰⁷ Когато сънно-нарушеното дишане е причинено от CSA, маските на дихателните пътища с позитивно налягане са противопоказани при пациенти с HFrEF.⁸⁰⁸ При тези пациенти може да се вземе предвид имплантируема стимулация на диафрагмалния нерв за облекчаване на симптомите.

13.9. Хиперлипидемия и липидомодифицираща терапия

Две големи RCTs включващи главно пациенти със HFrEF, както и мета-анализ на 24 RCTs, не показаха полза от лечението със статини върху смъртността от СС заболявания или инсулт при пациенти с HFrEF.^{811,812} Намаляване на хоспитализациите за СН, както и леко намаление на МИ са наблюдавани при мета-анализ на проучванията CORONA и GISSI-HF.^{813–815} На базата на сегашните доказателства, рутинното приложение на статини при пациенти със СН без други индикации за употребата им (напр. КАБ) не се препоръчва. Тъй като няма доказателства за вреда при пациенти на лечение със статини след появата на СН, няма нужда от прекратяване на лечението със статини при вече лекувани пациенти.

13.10. Подагра и артрит

Хиперурикемията е често срещана находка при пациенти с ХСН с превалиране достигащо 50%.^{816,817} Хиперурикемията може да бъде причинена или влошена от лечение с диуретик и е свързана със симптомите, работния капацитет, тежестта на диастолната дисфункция и дългосрочната прогноза.^{817,818} За всеки 1 mg/dL повишаване на серумните нива на пикочната киселина, рискът от смъртност по всякакви причини и от хоспитализация за СН се увеличава съответно с 4% и 28%.⁸¹⁹ Въпреки това, алопуринол е бил свързан с по-ниска честота на смърт по всякакви причини и СС смърт, в сравнение с фебуксостат, в проспективно, многоцентрово, двойно-сляпо, не-инферриорно проучване, включващо 6190 пациенти с подагра и СС заболяване, 20% със СН, с 32 месеца средно проследяване.⁸²⁰ Поради това, алопуринал се препоръчва

като първи избор лекарство за понижаване на уратите при пациенти със СН, без противопоказания. Няма доказателства, че лечението с понижаване на пикочната киселина има благоприятен ефект върху ЛК функцията, симптомите или изхода при пациенти със СН.^{821–823}

Що се отнася до лечението на остри пристъпи на подагра, нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) могат да влошат бъбречната функция и да предизвикат остра декомпенсация на СН. Колхицинът трябва да се предпочита, тъй като е свързан с по-малко странични ефекти.⁸²⁴ Въпреки това, той също трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежка бъбречна дисфункция и е противопоказан при пациенти на диализа. При експериментални модели беше показано увеличение на камерната уязвимост.⁸²⁵

Артритът е често срещана коморбидност и е честа причина както за самостоятелно приемани, така и за предписани НСПВС. Тези средства са относително противопоказани, тъй като могат да предизвикат остра декомпенсация при пациенти със СН.⁸²⁶ Ревматоидният артрит се свързва с двукратно увеличение на риска от СН и този повишен риск е независим от исхемичната болест на сърцето, което предполага пряка роля в патофизиологията на СН.^{827,828} Безопасността на модифициращи заболяването лекарства, използвани за лечение на ревматоиден артрит, не е установена при СН. Високи дози от фактор алфа за антитуморна некроза са били свързани с влошаване на СН в началните проучвания и трябва да се използват с повишено внимание. Не са забелязани странични ефекти при по-ниски дози.^{829–831}

13.11. Еректилна дисфункция

Еректилната дисфункция е сериозен проблем при пациенти със СН, поради връзката ѝ със СС рискови фактори, коморбидности (напр. диабет), начин на живот (напр. неактивност) и лечение (напр. лекарства).⁸³² В общата популация, честотата на еректилната дисфункция се изчислява на 50% при мъжете на възраст ≥ 60 години, но еректилна дисфункция може да достигне до 81% при СС пациенти в различни култури и етнически групи.⁸³³ Оптималната оценка трябва да включва както въпроси, преценяващи наличие на еректилна дисфункция, така и фактори, които може да са свързани с еректилна дисфункция. Редица класове СС лекарства, особено диуретици и бета-блокери, са замесени в причиняване на еректилна дисфункция. Въпреки това, връзката между много съвременни лекарства за СС и еректилната дисфункция не е ясна.⁸³⁴ За лечението на еректилната дисфункция, инхибиторите на фосфодиестераза тип 5 са като цяло безопасни и ефективни при пациенти с компенсирана СН.^{834,835} Никакви проучвания не са показали, че един агент е по-ефективен или по-безопасен от другите. Все пак, инхибиторите на фосфодиестераза тип 5 не трябва да се използват при пациенти, получаващи нитрати, а нитратите не трябва да се прилагат при пациенти в рамките на 24 часа след приложение на силденафил или варденафил или в рамките на 48 часа след приложение на тадалафил.⁸³⁴

13.12. Депресия

Депресията засяга 20% от пациентите със СН и е тежка при половината от тях. Честотата ѝ е по-висока при жените и е свързана с по-лош клиничен статус и лоша прогноза.^{836–838} Скрининг използващ валидиран въпросник се препоръчва,

когато има клинично подозрение за депресия. Инвентаризацията на депресията на Бек и Скалата за сърдечна депресия са инструментите, официално валидирани за оценка на депресията при пациенти със СН. Могат да се използват и други въпросници (напр. Geriatric Depression Scale, Hamilton Depression Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale).^{837,838}

Все още няма консенсус за най-добрата терапия при пациенти със СН и депресия. Психосоциалната интервенция може да подобри депресивните симптоми, но няма ефект върху прогнозата при депресивни пациенти със СН.⁸³⁹ Симптомите на депресия могат да се облекчат със селективни инхибитори на обратното повторно захващане на серотонин, но проучванията, специално предназначени да оценят ефекта на тези лекарства при пациенти със СН и депресия, не са успели да покажат значителна полза спрямо плацебо по отношение на симптомите и на клиничния изход.^{840,841} Интересно е, че пациентите са се подобрили и в плацебо групата, което показва важността на по-добрите грижи при тези пациенти. И двете проучвания показват безопасността на сертралин и съответно есциталопрам.^{840,841} Трицикличните антидепресанти трябва да се избягват за лечение на депресия при СН, тъй като те могат да причинят хипотония, влошаване на СН и аритмии.^{837,838}

13.13. Карцином

СН настъпва при пациенти с рак, в резултат на взаимодействието между противоракова терапия, самия карцином и СС фон на пациентите (рискови фактори и съпътстващо СС заболяване).^{842–846} Няколко противоракови терапии могат да причинят СН, директно чрез своите кардиотоксични ефекти (Таблица 23) или индиректно чрез други механизми, като миокардит,

исхемия, системна или белодробна хипертония, аритмии или клапно заболяване.^{844,845,847–852} От своя страна, СН може да повлияе на изходите от рака, като лишава пациентите от ефективни противоракови терапии.⁶⁹⁹ Някои епидемиологични и експериментални доказателства подсказват по-нататъшно реципрочно взаимодействие между карциномите и СН при някои, макар и не при всички проучвания, показващи по-висока честота на карцином при пациенти със СН.^{853–858}

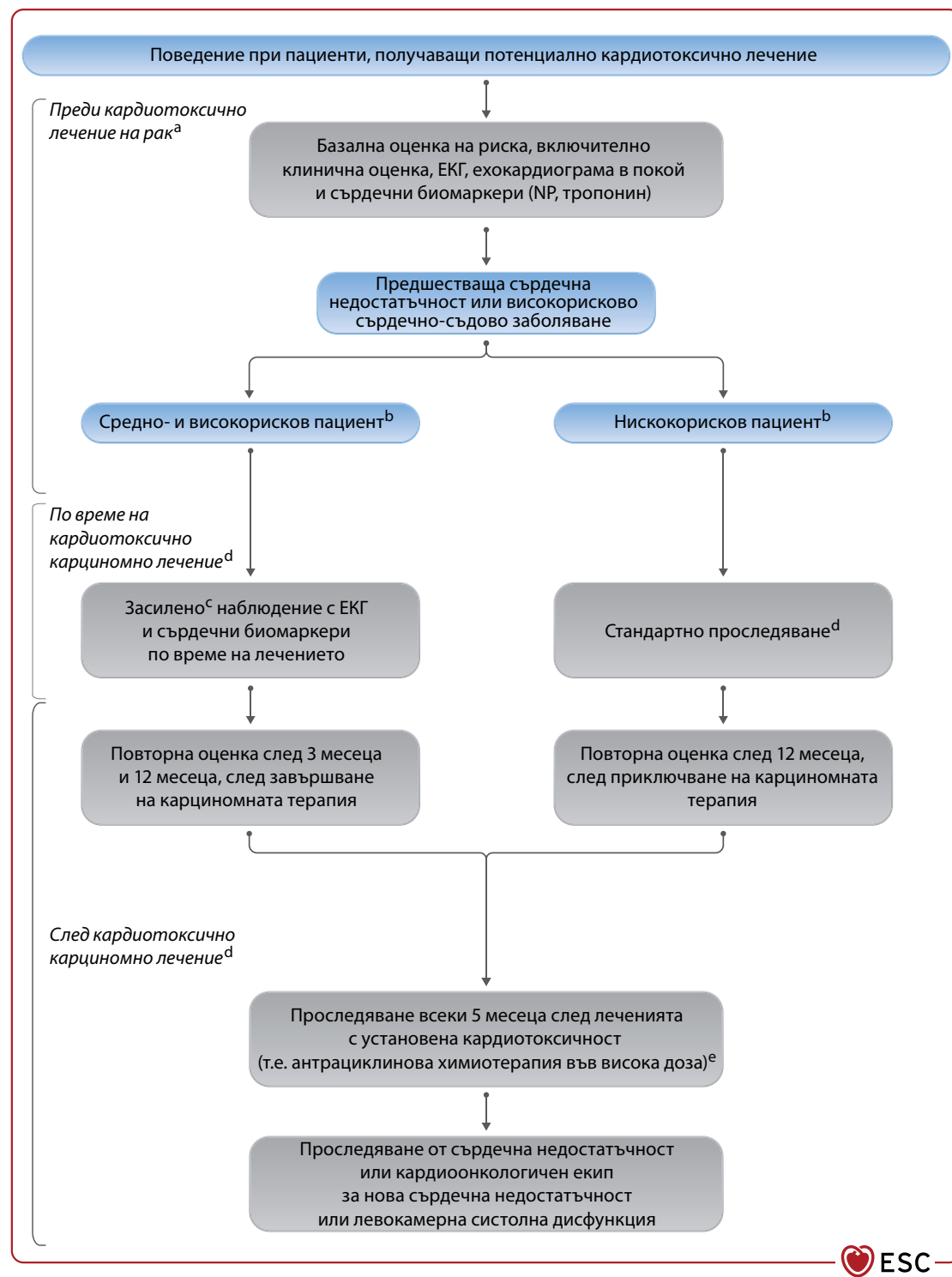
Превенцията на СН при пациенти с карцином, подложени на потенциални кардиотоксични терапии, изисква внимателна оценка и лечение на пациента преди, по време на и след противораковата терапия, за предпочитане в контекста на интегрирана кардио-онкологична служба (Фигура 18).^{845,859,860} Препоръчително е да се направи базална оценка на СС риск при всички пациенти, планирани да получат потенциално кардиотоксични карциномна терапия чрез използване на оценката на риска съгласно HFA-ICOS.⁸⁴⁶ Изходните формули за оценка на СС риск са разработени за различни потенциално кардиотоксични ракови терапии. Анамнезата за СН или СМР определя пациентите като имащи много висок риск или висок риск за всички карциномни терапии, с изключение на анти-андрогенните лечения за рак на простатата. ЛКИФ <50% е допълнителен фактор при пациенти с висок риск, а базално повишени нива на NPs или тропонин са допълнителни критерии за среден риск за повечето от раковите лечения.⁸⁴⁶

По време на раково лечение с потенциални кардиотоксични терапии, ЛК систолна функция може да се мониторира посредством ехокардиография. Химиотерапията трябва да се преразгледа и да се започне лечение с ACE-I и бета-блокери (за предпочитане карведилол) при пациен-

Таблица 23: Лекарства за рак, причиняващи сърдечна недостатъчност

Ракова терапия	Показания
Антрациклинова хемотерапия (доксорубицин, епирубицин, даунорубицин, идарубицин)	Рак на гърдата, лимфом, остра левкемия, сарком
HER2-таргетни терапии (трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб емтанзин T-DM1, лапатиниб, нератиниб, тукатиниб)	HER2 + рак на гърдата HER2 + рак на стомаха
VEGF инхибитори TKIs (сунитиниб, пазопаниб, сорафениб, акситиниб, тивозаниб, кабозантиниб, регорафениб, ленватиниб, вандетиниб) и антитела (бевацизумаб, рамуцизумаб)	VEGF TKIs: ренален карцином, хепатоцелуларен рак, рак на щитовидната жлеза, рак на дебелото черво, сарком, GIST Антитела: рак на гърдата, рак на яйчниците, рак на стомаха, гастро-езофагеален карцином, рак на дебелото черво
Много-таргетни киназни инхибитори: второ и трето поколение BCR-ABL TKIs (понатиниб, нилотиниб, дасатиниб, босутиниб)	Хронична миелоидна левкемия
Протеазомни инхибитори (карфилзомиб, бортезомиб, иксазомиб) Имуномодулиращи лекарства (леналидомид, помалидомид)	Мултиплен миелома
Комбинация RAF и MEK инхибитори (дабрафениб+траметиниб, вемурафениб+кобиметиниб, енкарафениб+биниметиниб)	RAF мутантен меланом
Терапии за андрогенова депривация GnRH агонисти (госерелин, леупрорелин) Антиандрогени (абиратерон)	Рак на простатата, рак на гърдата
Инхибитори на имунния контролен пункт: Инхибитори на непрограмираната клетъчна смърт 1 (ниволумаб, пембролизумаб) анти-цитотоксичен Т-лимфоцит-свързан протеин 4 инхибитори (ипилиумаб); инхибитори на непрограмирани смърт-лиганди 1 (авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб)	Меланом (метастатичен и адювантен) Метастатичен бъбречен карцином, недребноклетъчен рак на белия дроб, дребноклетъчен рак на белия дроб, рефрактерен лимфом на Ходжкин, метастатичен трикратно негативен рак на гърдата, метастатичен рак на уротела, карцином на черния дроб, MMR-дефицитен карцином

GIST = гастроинтестинален стромален тумор; GnRH = гонадотропин-освобождаващ хормон; HER2 = човешки епидермален растежен фактор 2; MEK = митоген-активирана протеин-киназа; MMR= ремонт на несъответствието; TKI = тирозин-киназен инхибитор; VEGF = съдов ендотелен растежен фактор.



Фигура 18: Поведение при пациенти с карцином и сърдечна недостатъчност.

ЕКГ = електрокардиограма; HER2 = човешки епидермален растежен фактор 2; CH = сърдечна недостатъчност; HFA = Heart Failure Association; ICOS = International Cardio-Oncology Society; MEK = митоген-активирана протеин-киназа; NP = натриуретичен пептид; VEGF = съдов ендотелен растежен фактор. ^a Антрациклинова химиотерапия, трастузумаб и HER2 таргетни терапии, VEGF инхибитори, протеазомни инхибитори, комбинация RAF+MEK инхибитори. ^b Нисък, среден и висок риск могат да бъдат изчислени с помощта на HFA-ICOS базови проформи за сърдечносъдов риск.⁸⁴⁶ ^c Предвидено е засилено проследяване между седмици 1 и 4. ^d Предвижда се стандартно наблюдение на всеки 3 месеца. ^e Пет-годишно наблюдение при проследяването = клиничен преглед на всеки 5 години с анамнеза, преглед, нива на NP и тропонин и ехокардиограма.⁸⁶⁵

ти, които развиват систолна дисфункция на ЛК, дефинирана като абсолютно намаляване на ЛКИФ с 10 или повече % до стойност под 50%.^{844,861–864} Глобалният надлъжен стрейн може да открие сърдечна дисфункция в по-ранен етап.^{865,866} Относителното намаляване на глобалния надлъжен стрейн с $\geq 12\%$ беше сравнен със спадане на ЛКИФ в проспективно рандомизирано изпитване при високорискови пациенти, подложени на потенциално кардиотоксична химиотерапия. В сравнение с лечението базирано на ЛКИФ, лечението базирано на промени в глобалния надлъжен стрейн, води до същото намаляване на ЛКИФ (първична крайна точка), но с по-малко пациенти, които са развили сърдечна дисфункция в края на проучването, което предполага полза от глобалния надлъжен стрес за ранно откриване на кардиотоксичност.⁸⁶⁷ Обещаващи резултати за ранно откриване на сърдечна дисфункция са получени също чрез мониториране на биомаркери, като Nrs и тропонин.^{868,869} Пациентите на имунотерапия с инхибитори на имунната контролна точка са изложени на повишен риск от миокардит и трябва да бъдат мониториран за съответни симптоми и признаци с ежеседмична оценка на сърдечния тропонин през най-малко първите 6 седмици терапия и лекувани в зависимост от тях.⁸⁷⁰

Моментът за извършване на образните процедури и оценка на биомаркерите зависи от противораковото лечение и рисковия профил на пациента (Фигура 18).⁸⁶⁵ По принцип, всички пациенти, насрочени за потенциални кардиотоксични терапии, трябва да бъдат подложени на базална оценка, която би дефинирала нивото на риска от кардиотоксичност (нисък, среден или висок) и интензивността на мониториране и проследяване по време и след раково лечение.⁸⁶⁵ Оцелелите от карцином, изложени на потенциално кардиотоксични терапии, трябва да бъдат периодично мониториран в дългосрочен план, тъй като СН може да се развие няколко години след противораковата терапия.^{865,871}

Препоръки за лечение на пациенти с карцином и сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се пациенти с карцином с повишен риск от кардиотоксичност, дефиниран от анамнеза или рискови фактори за СС болест, предишна кардиотоксичност или излагане на кардиотоксични агенти, да се подложат на СС оценка преди планирана противоракова терапия, за предпочитане от кардиолог с опит/интерес в кардио-онкология.	I	C
Лечението с ACE-I и бета-блокери (за предпочитане карведилол) трябва да се вземе предвид при пациенти с карцином, развиващи систолна ЛК дисфункция, дефинирана като 10% или повече намаление на ЛКИФ и до стойност по-ниска от 50%, по време на химиотерапия с антрациклин. ^{861,862}	IIa	B
Базална оценка на CV риск трябва да се вземе предвид при всички пациенти с рак, насрочени за карциномно лечение, с потенциал за причиняване на СН. ^{846,865}	IIa	C

ACE-I = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; CV = сърдечно-съдов/а/о/и; LV = левокамерен/а/о/и; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

13.14. Инфекция

Инфекциозните нарушения могат да влошат симптомите на СН и да бъдат провокиращ фактор за ОЧН.^{872,873} Тежкият сепсис и пневмония могат да причинят увреждане на миокарда и да потиснат сърдечната функция, което води до сърдечна дисфункция и СН, а този риск е по-голям при пациенти с анамнеза за СН.^{873–875} Напоследък, пандемията на коронавирусната болест 2019 (COVID-19) се очерта като основна причина за заболяемост и смъртност, както и за декомпенсация на СН.^{873,876–878} Налични са конкретни насоки.⁸⁷⁹ Общи препоръки, свързани с инфекции, са дадени в Таблица 24.

Ваксинацията срещу грип е свързана с намален риск от смърт от всички причини при пациенти със СН в обсервационни проучвания и ретроспективни анализи.^{880–882} Ваксинацията срещу грип и пневмокока, както и ваксинацията срещу COVID-19, когато е налице, трябва да се обмислят при пациенти със СН.^{879,883}

14. Специфични състояния

14.1. Бременност

14.1.1. Бременност при предшестваща сърдечна недостатъчност

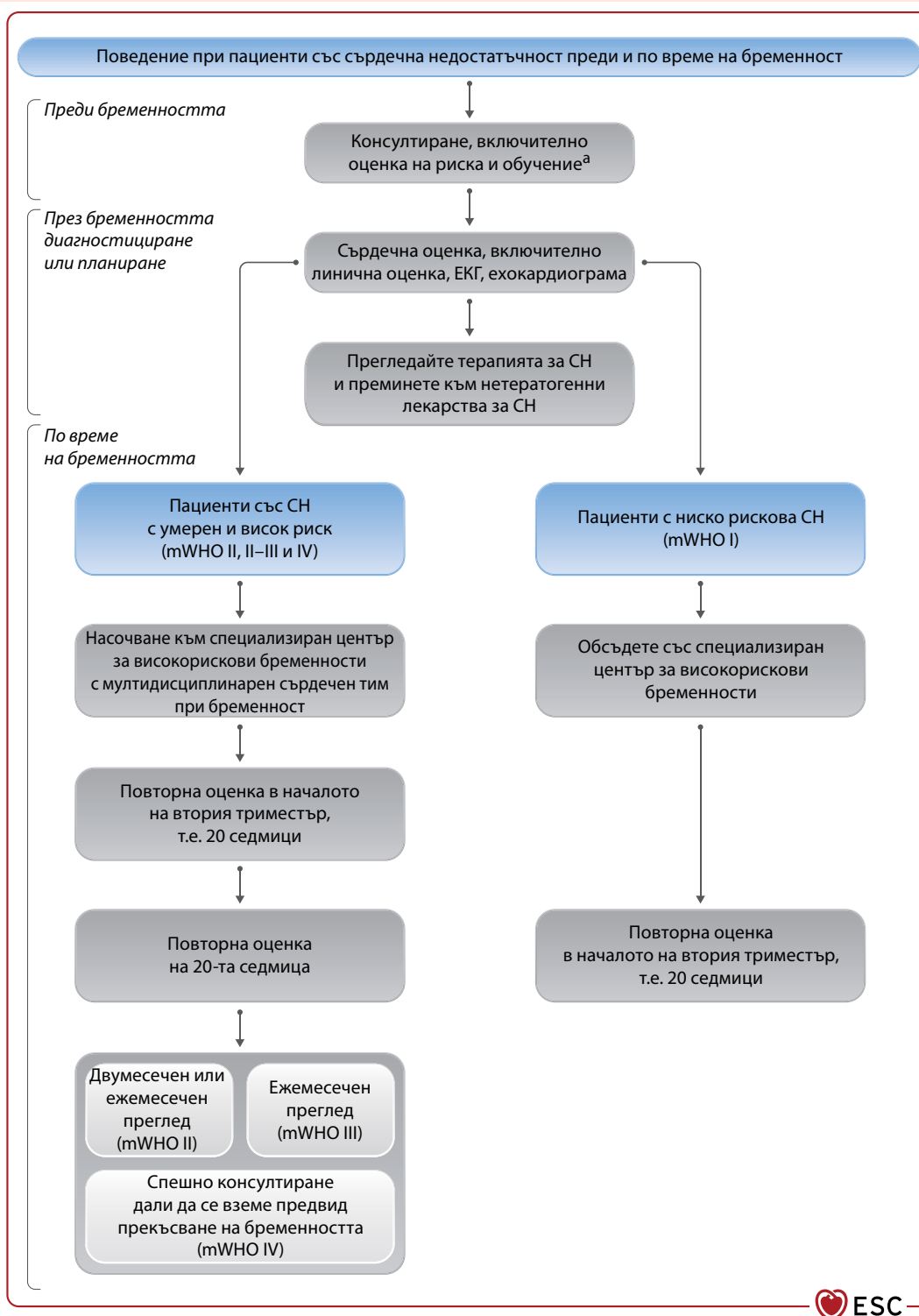
Жени с предшестваща СН имат по-висок риск от свързани с бременността СС усложнения, включително декомпенсация на СН. Пациентите с умерен и висок риск съгласно модифицирана клас III–IV на Световната здравна организация (mWHO) трябва да бъдат насочени към специализиран център с мултидисциплинарен кардиологичен тим за бременни.⁸⁸⁴ Във Фигура 19 е даден алгоритъм за управление на пациентите със СН преди и по време на бременност.

Управлението преди бременността включва модификация на съществуващите лекарства за СН, за да се избегне фе-

Таблица 24: Инфекции при пациенти със сърдечна недостатъчност

Пациентите със СН са изложени на повишен риск от инфекции и имат по-лош изход след заразяване.
Дистанционното мониториране избягва рисковете от инфекции, причинени от близък контакт. Полезно е по време на пандемични условия.
Може да се приложи телемониториране с цел проследяване на пациентите в условията на пандемия.
По време на пандемии пациентите със СН трябва да бъдат изследвани за инфекция по време на хоспитализацията, в случай на спешно приемане или преди планови хоспитализации.
Внимателната оценка на флуидния статус, в допълнение към клиничните признаци на СН, е задължителна по време на хоспитализация при пациенти със съпътстващ сепсис. Повтарящи се измервания на диаметъра на долната празна вена и свиваемостта чрез ехокардиография могат да се използват за оценка на флуидния статус.
OMT (включително бета-блокери, ACE-I, ARB или ARNI, MRA и SGLT2 инхибитори) трябва да бъде продължена при пациенти с хронична СН, винаги когато АН и хемодинамичните състояния позволяват, и като се има предвид лекарственото взаимодействие със свързани с инфекция терапии и профила на страничните ефекти.

ACE-I = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; ARB = ангиотензин рецепторен блокери; ARNI = ангиотензин рецепторен-неприлизин инхибитор; АН = артериално налягане; СН = сърдечна недостатъчност; MRA = минералокортикоид рецепторен антагонист; OMT = оптимална медицинска терапия; SGLT2 = натрий-глюкоза ко-транспортър 2.



Фигура 19: Поведение при пациенти със сърдечна недостатъчност преди и по време на бременност.

ЕКГ = електрокардиограма; СН = сърдечна недостатъчност; mWHO = модификация по СЗО. ^a Съвети за контрацепция, лекарства за СН, свързване със специалист по СН при планиране на бременност.

тално увреждане. ACE-Is, ARBs, ARNI, MRAs, ивабрадин и SGLT2 инхибиторите са противопоказани и трябва да бъдат спрени преди забременяване с внимателно клинично и ехокардиографско мониториране. Приемът на бета-блокери трябва да продължи и да се премине към бета-1-селективни блокери

(биспролол, метопролол сукцинат). При необходимост може да се започне хидралазин, перорални нитрати и метилдопа. При пациенти със СН и ПМ се препоръчва терапевтична антикоагулация с нискомолекулен хепарин (LMWH), през първия и последния триместър, а VKAs в обичайни таргетни междуна-

родни нормализирани отношения (INRs) или LMWH за втория триместър. DOACs трябва да се избягват.⁸⁸⁴

Оценяването на пациентки със СН при пред-бременност или при представяне с нова бременност трябва да включва клинична оценка (симптоми, клинично изследване, BP, SaO₂), ЕКГ и ехокардиография в покой. Начините на раждане трябва да бъдат планирани от кардиолози, акушер-гинеколози и анестезиолози около 35-та седмица в мултидисциплинарен кардиологичен тим за бремени. Трябва да се извършват двумесечни оценки за жени в mWHO II–III и месечни оценки за жени със съществуваща СН в mWHO III. Жени с напреднала СН (LVEF <30%, NYHA клас III–IV) в mWHO IV, които са бременни, могат да бъдат насочени към специализиран център за консултиране при всяко вземано предвид прекъсване на бременността. Решението относно начините на раждане може да бъде планирано от кардиолози, акушер-гинеколози и анестезиолози около 35-та седмица в мултидисциплинарен кардиологичен тим за бременни и обсъдено с пациента.⁸⁸⁴

14.1.2. Нова сърдечна недостатъчност представяща се по време на бременност

Повишените изисквания към камерната функция, дължащи се на увеличения циркулиращ обем и сърдечен дебит по време на бременност, могат да демаскира вече съществуващи, но недиагностицирани преди това причини за СН, като КМП и клапни заболявания.⁸⁸⁵ По-вероятно е симптомите да се появят през втория триместър, когато необходимостта от повишен сърдечен дебит е най-голяма. Тежки емоционално стресиращи епизоди по време на бременност и раждане могат също да причинят синдром на Такоцубо.^{884,885}

ППКМП се проявява като СН в резултат на систолна дисфункция на ЛК, показваща се обикновено с ЛКИФ <45%, настъпваща към края на бременността (трети триместър) или в месеците след раждането без друга идентифицируема причина. По-голямата част от случаите на ППКМП се диагностицират след раждане. Разпространението варира от 1:100 в Нигерия до 1:1000 в Южна Африка и 1:1500 в Германия.⁶⁴³ Проспективни големи кохортни проучвания съобщават за 6-месечна смъртност, варираща от 2,0% в Германия до 12,6% в кохорта от 206 пациенти с ППКМП от Южна Африка.⁶⁴³

ППКМП често се проявява с остра СН, но може да се представи и с камерни аритмии и/или сърдечен арест. ЛКИФ <30%, изразена дилатация на ЛК, краен диастолически диаметър на ЛК >6,0 cm и участие на ДК са свързани с неблагоприятни резултати.⁶⁴³ Възстановяването на сърцето може да настъпи през първите 36 месеца, макар че може да се забави до 2 години. Степента на възстановяване варира в различни региони, от 75% до по-малко от 50%.^{886–888}

Оценката и лечението на бременни пациентки представящи се със СН зависят от клиничните условия и тежестта на представянето. Препоръчва се детайлна сърдечна оценка с ехокардиография, нива на NP, фетален ултразвук и фетално мониториране. В случаи на нова СН или ако има диагностична несигурност, може да се вземе предвид не-контрастна CMR.

По-леките случаи могат да бъдат лекувани с перорални диуретици, бета-блокери, хидралазин и перорални нитрати. Бременни жени появили се с признаци на остра сърдечна недостатъчност изискват спешна хоспитализация. При ППКМП представящ се с тежка сърдечна недостатъчност и кардиогенен шок, които се нуждаят се от инотропна или вазопресорна подкрепа, се препоръчва преместване в център за напреднала СН, където може да се извърши ЕСМО,

LVAD и/или сърдечна трансплантация. Трябва да се обмисли спешно раждане чрез цезарово сечение (независимо от гестационния срок) с незабавно налична MCS.

Адренергичните агенти (добутамин, адреналин) могат да имат вредни ефекти.⁸⁸⁹ Когато пациентката с ППКМП е хемодинамично нестабилна, може да се има предвид лево-симендан или MCS. Имплантирането на LVAD като BTT или BTR трябва да се вземе предвид при рефрактерни случаи на кардиогенен шок.⁶⁴³ При пациентки с остър ППКМП е предложен бромокриптин с цел намаляване на производството на разцепен 16 kDa пролактинов фрагмент, който може да допринесе за патофизиологията на ППКМП. Бромокриптинът е тестван в рандомизирано проучване при 63 пациенти, при което се сравнява дългосрочно 8-седмично лечение с краткосрочно, 1-седмично лечение. Бил е свързан с възстановяване на ЛК функция, без разлика между двата режима и в съответствие с резултатите от предишен международен регистър на ППКМП.^{890,891} Бромокриптин може да се вземе предвид за лечение на ППКМП. Неблагоприятните ефекти от лечението, включително дълбока венозна тромбоза и спиране на лактацията, трябва да се имат предвид, ако той бъде започнат. Следователно, трябва да бъде придружено от профилактична (или терапевтична) антикоагулация.

14.2. Кардиомиопатии

14.2.1. Епидемиология и диагностика

КМП могат да бъдат или наследствени (генетични/фамилни) и/или придобити. Те могат да имат и ускорено появяване от модификатори на заболяването.^{892–894} Те са хетерогенна група заболявания и са основни причини за СН.⁸⁹⁵ ДКМП има установено разпространение от 1 на 250 до 1 на 500 в общата популация, ХКМП варира от 1 на 500 до 1 на 5000, а за АКМП е изчислено че е налице в около 1 на 1000 до 1 на 5000.^{895,896}

Преките причини за КМП включват патогенни генни варианти (мутации), токсини, автоимунност, болести на натрупването, инфекции и тахикардии. Модификаторите на заболяването, състояния, които могат да влошат или задействат КМП включват епигенетични фактори и придобити модификатори, като бременност и повечето СС коморбидности. Важно е, по време на диагностичната обработка, да се вземе предвид това ключово взаимодействие между генетични и придобити причини.⁸⁹⁷ Идентификацията на придобита причина за КМП не изключва подлежащ патогенетичен генен вариант, докато последният може да изисква допълнителна придобита причина и/или модификатор на заболяването, за да се прояви клинично. Най-честите причини и модификатори на заболяването са показани в Таблица 25.

Ключовите елементи на диагностичната обработка за всички пациенти със СН и КМП са представени в Таблица 26.^{892,894,895,898,899} Специфичните аспекти на диагностиката и лечението са обобщени в Таблицы 27–29. Клиничната анамнеза, лабораторните изследвания и образната диагностика са изследвания от първа линия. Ехокардиографията играе централна роля за диагностициране и мониториране на ХКМП, ДКМП и АКМП. Изображенията с ЯМР дават по-подробна морфологична и прогностична информация и трябва да се извършват в началото. Преобладаването на генните мутации може да варира в зависимост от морфологичния фенотип или подлежащата придобита причина. Генните му-

Таблица 25: Възможни причини и модификатори на заболяването при най-чести кардиомиопатии

Фенотип	Причина	Модификатор на болестта	Фенотип
Генетични мутации			
LMNA	x		ДКМП
TTN	x	x	ДКМП, (ХКМП)
RBM20	x		ДКМП
MYH7	x		ДКМП, ХКМП
MYPC	x		ДКМП, ХКМП
TNNT	x		ДКМП, ХКМП
PLN	x		ДКМП, ХКМП, АКМП
DSP	x	x	АКМП, ДКМП, миокардит
SCN5a	x	x	АКМП, (ДКМП)
Тропомииозин-1	x		ДКМП
Хемохроматоза (HFE gene, C282Y)	x		ХКМП, ДКМП
Галактозидаза (болест на Фабри)	x		ХКМП
Невромускулни нарушения			
Мускулна дистрофия на Дюшен, мускулна дистрофия на Бекер, миотонична дистрофия	x		ДКМП
Синдромни нарушения			
Митохондриални X-свързани мутации	x	x	ДКМП
Придобити заболявания			
Инфекция (вируси)	x	x	Миокардит, ДКМП
Имуномедиирани заболявания (ревматоиден артрит, системен лупус еритематозус, дерматомиозит)	x	x	Миокардит, ДКМП
Токсичен (алкохол, амфетамини, кокаин)	x	x	ДКМП, миокардит
Лекарства (антрациклини, трастузумаб, инхибитори на имунната контролна точка)	x	x	ДКМП, миокардит
Претоварване (хемохроматоза)	x	x	ХКМП, ДКМП
Перипартум (бременност)	x	x	ДКМП
Коморбидности с възможни взаимодействия с генните мутации и ефект върху фенотипа и изхода			
Тахикардии	x	x	ДКМП
Захарен диабет	x	x	ДКМП, ХКМП
Хипертония	x	x	ДКМП, ХКМП
Хипо- и хипертиреоидизъм		x	ДКМП, ХКМП, миокардит

АКМП = аритмогенна кардиомиопатия; ДКМП = дилатативна кардиомиопатия; DSP = desmoplakin; ХКМП = хипертрофична кардиомиопатия; LMNA = ламин A/C; MYH7 (ген) = тежка миозинова верига 7; MYPC = миозин-свързващ протеин C; PLN = фосфоламбан; RBM20 = рибонуклеинова киселина свързващ мотив 20; SCN5a = натриев канал алфа единица 5; TTN = титин; TNNT = тропонин-Т.

Таблица 26: Начална диагностична оценка при пациенти със съмнение за кардиомиопатия

Анамнеза , включваща подробни въпроси върху всяко системно заболяване, токсични агенти (химиотерапия, алкохол, лекарства) и фамилен анамнез за сърдечно или нервно-мускулно заболяване или внезапна сърдечна смърт при членове на семейството на млада възраст (<50 години).
Лабораторни изследвания , включващи сърдечни и мускулни ензими, чернодробна и бъбречна функция, хемоглобин, брой бели кръвни клетки (включително диференциален брой бели кръвни клетки за откриване на еозинофилия), натриуретични пептиди, тестове за функция на щитовидната жлеза, железен статус и маркери за системно аутоимунно заболяване (hsCRP, антинуклеарни антитела, разтворим IL-2 рецептор).
Стандартна 12-канална ЕКГ и ехокардиография за откриване на аритмии и оценка на сърдечната структура и функция и съпътстващи аномалии.
Инвазивна коронарна ангиография или КТКА за изключване на значителна КАБ при пациенти със сърдечна дисфункция.
СМР изобразяване с последователност T1 и T2 и LGE за визуализиране на структурни промени, натрупване, инфилтрация, възпаление, фиброза и цикатризация.
Трябва да се извърши генетично консултиране и генетично тестване в зависимост от възрастта, фамилната анамнеза, сърдечния фенотип.
24 или 48-часово амбулаторно ЕКГ мониториране за откриване на предсърдни и камерни аритмии

КАБ = коронарна артериална болест; СМР = сърдечен магнитен резонанс; КТКА = компютър-томографска коронарна ангиография; ЕКГ = електрокардиограма; hsCRP = високо-чувствителен С-реактивен протеин; IL-2 = интерлевкин-2; LGE = Iксьно гадолиниевое усиление.

тации се срещат в до 40% от ДКМП, 60% от ХКМП и 15% при индуцирани от химиотерапия, алкохолни или перипартални КМП.^{895,898,900–905} Честотата на генетичните мутации е над 10% и при нефамилна ДКМП.^{898,906} Намирането на патогенен генетичен вариант при пациент с КМП позволява по-добро прогнозиране на болестния изход и прогресия, може да до-

принесе за индикациите за имплантиране на устройство и да предизвика генетично фамилен консултиране.

Ендомиокардната биопсия (ЕМБ) с имуно-хистохимично количествено определяне на възпалителните клетки остава златен стандарт на изследване за идентифициране на сърдечно възпаление. Може да потвърди диагнозата

автоимунно заболяване при пациенти с ДКМП и съмнение за гиганто-клетъчен миокардит, еозинофилен миокардит, васкулит и саркоидоза.^{893,907} Може да помогне и за диагностициране на заболявания на натрупването, включително амилоид или болест на Фабри, ако изображенията или генетичните изследвания не осигурят окончателна диагноза (вж. също точка 14.6). ЕМБ би могла да се вземе предвид и при ХКМП, ако не могат да бъдат идентифицирани генетични или придобити причини. Рисковете и ползите от ЕМБ трябва да бъдат преценени и тази процедура трябва да бъде запазена за специфични ситуации, когато резултатите от нея могат да повлияят на лечението.

14.2.2. Лечение

Настоящото фармакологично лечение на СН при пациенти с ДКМП, ХКМП или АКМП не се различава от общото лечение на СН, с изключение на специфични аспекти, отразени в Таблицы 27–29. Пилотно рандомизирано проучване, TRED-HF, изследва възможността за прекратяване на медицинското лечение при тези пациенти с неисхемична ДКМП, които са имали частично до пълно възстановяване на ЛКИФ (>40%). Въпреки това, рецидив на ДКМП в рамките на 6 месеца е наблюдаван при 44% от пациентите и е открито бързо ремонделиране на ЛК с ранни тъканни и функционални промени, дори при пациенти, които не са имали рецидив.^{271,908}

Таблица 27: Дилатативна кардиомиопатия или хипокинетична недилатативна кардиомиопатия: специфични аспекти на диагностиката и лечението

Диагностични критерии и дефиниции^{894,895}

ДКМП: дилатация на ЛК и систолна дисфункция при липса на известни анормални условия на пълнене или сигнификантна КАБ. ХНДКМП: ЛК или двукамерна глобална систолна дисфункция (ЛКИФ <45%) без дилатация, при липса на известни ненормални състояния на пълнене или значителна КАБ.

ДКМП и ХНДКМП могат да се считат за „фамилни“, ако двама или повече роднини от първа или втора степен имат ДКМП или ХНДКМП, или роднина от първа степен е с доказана при аутопсия ДКМП и внезапна смърт на <50-годишна възраст

Генетично консултиране и тестване^{892,894,898,916}

Показание. Всички пациенти с диагноза ДКМП или ХНДКМП и всички възрастни роднини от първа степен на тези пациенти и определена болест-причиняваща мутация, независимо от техния фенотип, с цел идентифициране на генетично засегнати лица в предклинична фаза.

При възрастните роднини от първа степен трябва да се прави повторна оценка на всеки 5 или по-малко години, когато са на възраст <50 години или бъдат открити недиагностични аномалии.

Клинична оценка, ЕКГ, ехокардиография и евентуално СМР трябва да се правят при роднини на пациенти от първа степен.

Резултатите могат да идентифицират пациенти с ДКМП или ХНДКМП с най-висок риск от аритмия и/или имащи нужда от други специфични лечения. Ранната идентификация на асимптоматични роднини може да доведе до ранно лечение и предотвратяване на прогресията до СН и подходящо генетично консултиране.

Минимален набор от гени^а: TTN, LMNA, MYH7, TNNT2, тропонин-С, MYPC, RBM20, PLN, единица натриев алфа канал, BAG3, актин алфа сърдечен мускул, нексинин, тропомиозин-1, винкулин.

Използването на допълнително секвениране за анализ на много голям панел от гени може да се вземе предвид, когато има ясна фамилна анамнеза или структурен фенотип, за предпочитане комбинирано със семейна сегрегация.

Ендомиокардна биопсия^{97,907,917–919}

Индикация. При съмнителни фенотипове, изискващи специфично лечение (т.е. гиганто-клетъчен миокардит, еозинофилен миокардит, саркоидоза, васкулит, SLE, други системни, автоимунни възпалителни състояния или болести на натрупването).

Брой на пробите. Минимум 5, но по възможност най-малко 7 проби: 3 за патология, 2 за инфекция (ДНК, PCR) и 2 за РНК вируси/вирусна репликация.^{918,919}

Етиология. Търсене на често срещани кардиотропни вируси (парвовирус В19, HHV4, HHV6, ентеновируси, аденовирус и коксаки) чрез количествена qPCR, когато се подозира вирусна етиология. Вирусната иРНК за активна вирусна репликация трябва, ако е възможно, да бъде оценена.

Допълнителна оценка, ако е показана: CMV, HIV, *Borrelia burgdorferi* (Лаймска болест), *Coxiella burnetii* (Q-треска), *Trypanosoma cruzi* (болест на Chagas) и SARS-CoV-2.

Имунохистохимия. Количествено определяне на CD3-, CD4-, CD8- или CD45- оцветяващи лимфоцити и CD68 макрофаги на mm2; анти-HLA-DR.

Хистология. Оцветяване с хематоксилин и еозин, оценка за фиброза с трихром на Masson и Picrosirius Red, откриване на амилоидни фибрили с Congo Red.

Терапевтични опции^{895,917}

Лечение на HF за HFrEF (вж. раздел 5 и 6)

LMNA, RBM20, PLN и FLN мутация. По-висок риск от внезапна сърдечна смърт: трябва да се има предвид ранна индикация за първична превенция чрез имплантиране на ICD (ръководен от рисковите фактори, както е описано подробно).⁹²⁰

TTN мутация. По-висок процент на обратно ремонделиране на ЛК (при до 70%), но по-висок риск от предсърдни и камерни тахикардии.

Лаймска болест (*Borrelia*). Лечение с доксициклин.

Болест на Chagas (*Trypanosoma cruzi*). Специфично лечение съответно на настоящите препоръки.^{921,922}

Автоимунни/възпалителни. Вземете предвид имunosупресивна терапия при гиганто-клетъчен миокардит, еозинофилен миокардит, саркоидоза или васкулит и при силно подобрени пациенти повишено сърдечно възпаление с неизвестен произход, базиран върху мултидисциплинарно консултиране (кардиология и имунология).

BAG3 = Bcl2-асоцииран атаноген 3; КАБ = коронарна артериална болест; СМР = сърдечен магнитен резонанс; CMV = цитомегаловирус; ДКМП = дилатативна кардиомиопатия; ДНА = дезокси-рибонуклеинова киселина; ЕКГ = електрокардиограма; FLN = фелямен; СН = сърдечна недостатъчност; HFrEF = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; HHV = човешки херпес-вирус; HIV = човешки имуно-дефицитен вирус; HLA-DR = човешки лимфоцитен антиген – DR изотип; HNDC = хипокинетична недилатативна кардиомиопатия; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; LMNA = ламин А/С; ЛК = левокамерен/а/о/и; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция; МНС = тежковерижен миоин; MYPC = миоин-свързващ протеин С; mRNA = месинджър рибонуклеинова киселина; NSVT = непродължителна камерна тахикардия; PCR = полимеразна верижна реакция; PLN = фосфоламбан; RBM20 = рибонуклеинова киселина свързващ мотив 20; RNA = рибонуклеинова киселина; qPCR = обратна транскриптна полимеразна верижна реакция; SARS-CoV-2 = остър респираторен синдром коронавирус 2; SLE = системен лупус еритематозус; TNNT = тропонин-Т; TTN = титин.

^а Този списък гени не е изчерпателен и ще се променя с течение на времето с нарастващите познания за патогенността. Свържете се с генетичния отдел, за да попитате кой основен генен панел използват.

^б Рискови фактори при пациенти с потвърдена LMNA мутация: NSVT по време на амбулаторно мониториране на ЕКГ, ЛКИФ <45% при първа оценка, мъжки пол и не-миссенс мутации (инсерция, делеция, трункция или мутации, засягащи сплайсинга).

Таблица 28: Хипертрофична кардиомиопатия: специфични аспекти на диагностиката и лечението**Дифиниция**^{895,896,923}

Дебелината на стената >14 mm в един или повече миокардни сегмента на ЛК, които не се обясняват достатъчно само с патологични условия на натоварване.

LVOTO ≥30 mmHg в покой или при натоварване, асиметрична хипертрофия или повишен LGE в кръпковиден модел на средната стена в най-хипертрофичния сегмент, допълнително предполага наличие на ХКМП.

Може да се счита за фамилна, когато се открият двама или повече роднини от първа или втора степен с ХКМП или роднина от първа степен с доказана при аутопсия ХКМП и внезапна смърт на <50-годишна възраст.

Диференциална диагноза

Може да е трудна при физиологична хипертрофия, предизвикана от интензивни спортни тренировки, тежка хипертония или аортна стеноза и при изолирана септална хипертрофия. Вземете предвид генетична ХКМП, ако степента на ЛК хипертрофия е непропорционална спрямо придобития пусков механизъм.

Имайте предвид амилоидозата като причина, при откриване на повишена дебелина на междупредсърдната преграда, AV клапа и/или свободна стена на ДК (вж. точка 14.6).

Генетично консултиране и тестване

Показания. Трябва да се предложи на всички пациенти с диагноза ХКМП за идентифициране на възможна подлежаща генетична причина и на всички възрастни роднини от първа степен на пациенти с ХКМП и категорично болестотворна мутация, независимо от техния фенотип, за да бъдат идентифицирани генетично засегнати индивиди в предклинична фаза.

Клинична оценка, ЕКГ и ехокардиография трябва да се извършат при роднини от първа степен, които имат същата болест-причиняваща мутация като набелязания пациент.

Когато при набелязания пациент не е идентифицирана определена генетична мутация или не е извършено генетично изследване, трябва да се има предвид клинична оценка с ЕКГ и ехокардиография при възрастни роднини от първа степен и да се повтаря на всеки 2–5 или по-малко години, ако са налице недиагностични аномалии.

Минимален набор от гени^a (саркомерна генна мутация при до 60% от случаите): TTN, LMNA, MYH7, TNNT2, тропонин-С, MYPC, RMB20, PLN, алфа единица натриев канал, BAG3, актин алфа сърдечен мускул, нексинин, тропомиозин-1, Винкулин.^{898, 924–926}

Използването на допълнително секвениране за анализ на много голям панел от гени може да се шмо придвжд, ако има ясна фамилна анамнеза или структурен фенотип, комбиниран за предпочитане със семейно делене.

Специфични условия.

Мускулна слабост: имайте предвид митохондриални X-свързани мутации, нарушения на натрупването на гликоген, мутации на FHLL, атаксия на Friedreich.

Синдромни състояния (когнитивно, зрително увреждане, увисващ клепац): имайте предвид митохондриални X-свързани мутации, синдром на Noonan, болест на Danon.

Café au lait петна (лентигини): имайте предвид синдрома на Leopard/Noonan.

Ендомиокардна биопсия

Индикация. Може да се има предвид, когато изходната клинична оценка предполага сърдечно възпаление или болест на натрупването, които не могат да бъдат диагностицирани по друг начин⁸⁹⁶ (вж. и точка 14.6).

Терапевтични опции^{895,896,923}**Със LVOTO**

Избягвайте хиповолемия (дехидратация), артериални и венозни дилататори (нитрати и инхибитори на фосфодиестераза тип 5) и дигоксин.

Използвайте не-вазодилатирани бета-блокери или използвайте верапамил, ако бета-блокерите не се понасят или са неефективни.

Ниски дози бримкови или тиазидни диуретици трябва да се използват с повишено внимание за подобряване на диспнеята, свързана с LVOTO, но при избягване на хиповолемия.

Инвазивно лечение (терапия за намаляване на септума чрез алкохолна аблация или миоектомия) в опитни центрове може да се има предвид при пациенти с провокиран LVOT ≥50 mmHg в покой или максимална провокация и/или които остават симптоматични (NYHA клас III или IV, синкоп), въпреки OMT.

Нови лекарства или устройства могат да се вземат предвид, след като бъдат налични.^{909,927}

Симптомни без LVOTO

Внимателна употреба на ниски дози бримкови или тиазидни диуретици за избягване на хиповолемия.

Верапамил/дилтиазем, ако ЛКИФ е >50% и бета-блокерите не се понасят или са неефективни.

Показание за ICD

На базата на рискови модели на внезапна сърдечна смърт.^{928–930}

Вземете предвид имплантиране на ICD при:

- фамилна анамнеза за внезапна сърдечна смърт при един или повече роднини от първа степен на възраст под 40 години или внезапна сърдечна смърт при роднина от първа степен на всяка възраст с потвърдена ХКМП;
- NSVT;
- необясним синкоп.⁹³¹

Болест на Fabry

Ензимна заместителна терапия (дефицит на алфа-галактозидаза A).⁸⁹⁵

Амилоидоза. Вижте точка 14.6 и *Фигура 21*.

AV = атрио-вентрикуларен/а/о/и; BAG3 = Bcl2-асоцииран атаноген 3; ЕКГ = електрокардиограма; ХКМП = хипертрофична кардиомиопатия; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; LG = късно гадолиниеве усиление; LMNA = ламин A/C; ЛК = левокамерен/а/о/и, лява камера; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция; LVOT = левокамерен изходен тракт; LVOTO = обструкция на левокамерния изходен тракт; МНС = тежоверижен миоин; MYPC = миоин-свързващ протеин C; NSVT = непродължителна камерна тахикардия; NYHA = Нюйоркска сърдечна асоциация; OMT = опти-мална медицинска терапия; PLN = фосфоламбан; RMB20 = рибонуклеинова киселина свързващ мотив 20; RV = деснокамерен/а/о/и, дясна камера; TNNT = тропонин-T; TTN = титин.

^a Списъкът с гени не е изчерпателен и ще се променя с течение на времето с нарастващите познания за патогенността. Свържете се с генетичния отдел, за да попитате кой основен панел от гени използват.

Таблица 29: Аритмогенна кардиомиопатия: специфични аспекти на диагнозата и лечението^{912,915,932}**Определение**

Наследствено заболяване на сърдечния мускул, характеризиращо се с прогресивна фибромастна подмяна на RV миокарда, която може да действа като субстрат за камерни аритмии, необясним синкоп и/или внезапна сърдечна смърт. Засягане на LV и систолна дисфункция се срещат при >30% от пациентите с АКМП, поради което неговият фенотип може да се припокрива с ДКМП.

Диагноза⁹³³

Въз основа на оценката на комбинация от генетични фактори (в повечето случаи автозомно доминантни десмозомни мутации), документиране на камерни аритмии и критерии за изобразяване (ехокардиография и ЯМР) на ДК дисплазия с фибромастна подмяна потвърдена или не с ЕМБ. Специфични ЕКГ аномалии могат да присъстват или да липсват.

Генетично консултиране/тестуване^{898,912}

Показания. Трябва да се предложи на всички пациенти със съмнение за АКМП и трябва да се предлага на всички възрастни роднини от първа степен на пациенти с АКМП и определена болестотворна мутация, независимо от техния фенотип, за да се идентифицират генетично засегнати лица в предклинична фаза.

Генетичният семеен скрининг може да бъде показан и за целите на стратификацията на аритмичния риск.

Клинична оценка, ЕКГ, ехокардиография и евентуално ЯМР трябва да се извършат при роднини от първа степен, които имат същата определена болестотворна мутация както избрания пациент.

Когато при избрания пациент не се идентифицира категорична генетична мутация или не е извършено генетично изследване, клинична оценка с ЕКГ и ехокардиография, трябва да се вземе предвид при възрастни роднини от първа степен и да се повтаря на всеки 2–5 или по-малко години, ако са налице не-диагностицирани аномалии.

Минимален набор от гени:

Десмозомален, най-вече с ДК участие: плакоглобин, DSP, PKP2, DSG2 and DSC2^a

С често ЛК въвлечане/ДКМП: DSP, FLNC, SCN5A, TMEM43, FLN, LDB3, десмин, а-актинин, BAG3, NKX2-5, RBM20, SCN5A, KCNQ1, KCNH2, TRPM4 и особено PLN варианти.

При лека ЛК хипертрофия: вземете предвид варианти на TNNT.

Кожни аномалии, палмарна и плантарна хиперкератоза: помислете за редки рецесивни мутации, водещи до синдром на Carvajal и болест на Naxos. Плакоглобин (JUP).

С ЯМР изобразяване на миокардит освен АКМП: помислете за генни DSP варианти.^{934,935}

Ендомиокардна биопсия

Тя трябва да бъде запазена за строго подобрени случаи, след като са били извършени всички неинвазивни изследвания. Характерната находка при биопсии на ДК септум е фибромастна тъкан със или без заместителен тип фиброза. ЕМБ има ниска чувствителност за диагностициране на АКМП в случаите с фокално разпространение.

Терапевтични опции

Лечение на СН при HFrEF (вижте точка 5 и 6).

Състезателните спортове трябва да се избягват, ограничаване на дейностите до занимания в свободното време.⁹³⁶

При пациенти с камерни аритмии: бета-блокери трябва да се титрират до максимално поносимата доза като терапия от първа линия. Амiodарон може да се вземе предвид като допълнение към бета-блокери или ако бета-блокери са противопоказани или не се понасят; показано е имплантиране на ICD, ако има анамнезата за прекъсната внезапна сърдечна смърт или продължителна и/или хемодинамично лошо понесена камерна тахикардия.^{910–912}

При пациенти без камерни аритмии: ICD може да се вземе предвид (вж. точка 6.1) даже и при пациенти с LMNA или FLNC генни мутации и ЛКИФ <45%.⁹¹²

АКМП= аритмогенна кардиомиопатия; BAG3 = Bcl2-асоцииран атаноген 3; ЯМР = ядрено-магнитен резонанс; ДКМП = дилатативна кардиомиопатия; DSC2 = десмоколин 2; DSG2 = десмоглеин 2; DSP = десмоплакин; ЕКГ = електрокардиограма; ЕМБ = ендомиокардна биопсия; FLN = филамин; FLNC = филамин C; СН = сърдечна недостатъчност; HFrEF = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; ICD = имплантируем кардиовиертер-дефибрилатор; JUP = джанкшън плакоглобин; KCNH2 = калиево-волтажни канали на подсемейство H член 2; KCNQ1 = калиеви волтажно зависими канали на подсемейство Q, член 1; LDB3 = Свързване с LIM домейн 3; LMNA = ламин А/С; LV = левокамерен/а/о/и, лява камера; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция; ЯМР = ядрено-магнитен резонанс; NKX2-5 = свързан с NK2 транскрипционен фактор, локус 5; PLN = фосфолабан; PKP2 = плакофилин 2; RBM20 = рибонуклеинова киселина свързващ мотив 20; ДК = десмокамерен/а/о/и, дясна камера; SCN5A = субединица 5 на натриевия канал алфа; TMEM43 = трансмембранен протеин 43; TNNT = тропонин-T; TRPM4 = преходен рецепторен потенциал на катионен канал, подфамилия M, член 4.

Във фаза 3, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване (EXPLORER-HCM), лечението с mavacamten е подобрило физическия капацитет, обструкцията на ЛКИТ, функционалния клас по NYHA и здравния статус при пациенти с обструктивна ХКМП. Това предлага възможност за специфично за болестта лечение на наследствени КМП.⁹⁰⁹

Трябва да се обмисли имплантиране на ICD при пациенти с ДКМП, ХКМП или АКМП (вж. точка 6).^{895,910–912} Силата на показанието варира в зависимост от клиничните рискови фактори за внезапна сърдечна смърт, като по-висок приоритет се дава на тези пациенти със значителен LGE на CMP, по-млада възраст или със специфичен семеен/генетичен фенотип (Таблицы 27–29). Рисковите модели за прогнозиране на ползите от ICD бяха приложени при пациентите, включени в DANISH, и могат да помогнат на индикацията за имплантиране на ICD при ДКМП.^{166,913} Лечението на ХКМП и АКМП,

включително индицирането за ICD, са дадени подробно в предишни документи.^{895,896,899,912,914,915}

14.3. Левокамерна некомпактност

ЛКНК е много рядка вродена КМП, характеризираща се с ендомиокардни трабекулации, които се увеличават по брой и изпъкналост. В повечето случаи, включително когато състоянието е причинено от мутации в гена MYH7 или MYBPC3, ЛКНК се наследява по автозомно доминантен модел.^{644,937,938} Съществува ясно припокриване в семейства с фенотипове на ДКМП и ХКМП. Доста често индивиди с характеристики на ЛКНК се намират в семейства, където други засегнати роднини имат типична ХКМП или ДКМП. Следователно, ЛКНК не се третира като отделна болестна единица, а като отделно рядко представяне на генетична чувствителност към ХКМП или ДКМП.⁹³⁹

14.4. Предсърдна болест

14.4.1. Дефиниция

Предсърдната болест, наричана също предсърдна недостатъчност или миопатия, може да се дефинира като комплекс от субклинични структурни, електрофизиологични и функционални промени, които засягат предсърдията с потенциал да предизвикат клинични последици.^{606,940,941} Предполага се, че предсърдното заболяване свързва патофизиологията на СН, особено HFpEF, с ПМ, тъй като те често съществуват едновременно, са тясно свързани и споделят общи рискови фактори.^{606,685,942,943}

14.4.2. Диагноза

Размерът и функцията на предсърдието могат да бъдат оценени чрез мултимодално изобразяване, включително дву- и триизмерна ехокардиография, миокардна деформация, компютърна томография (КТ) и ЯСМР.⁹⁴⁴ Сърдечните биомаркери, включително високочувствителни сърдечни тропонини и NPs, могат да оценят патофизиологичните аспекти на предсърдното заболяване.^{945–947} Повишените нива на NPs при ПМ може също да са индикатор за подлежащо предсърдно заболяване.^{942,948} Все още липсва цялостна характеристика на предсърдно заболяване, съчетаваща клинични, образни, биохимични и молекулярни характеристики.

14.4.3. Поведение

Предсърдното заболяване е нововъзникваща терапевтична цел за превенция на ПМ, системния тромбоемболизъм и може би HFpEF.⁹⁴⁹ Тъй като предсърдното заболяване изглежда е резултат от пресичането на общи рискови фактори и съпътстващи заболявания, предразполагащи както към ПМ, така и към СН, захарен диабет, хипертония, затлъстяване, тютюнопушенето и липсата на физическа активност могат да бъдат от първостепенно значение за неговото развитие.^{7,950} Ефективното управление на СН и ПМ (вижте точка 12.1.1), както и лечението на митралната регургитация (вижте точка 12.3.3), също може да бъде важно за противодействие на прогресията на предсърдното заболяване.

Таблица 30: Етиологии, които трябва да се считат за отключващи остър миокардит⁹¹⁷

Инфекциозни	
Вирусни	Вирусен парвовирус B19, човешки херпес вирус-6, вирус на Epstein-Barr, ентеновируси, (коксаки вирус, аденовирус), CMV, HIV, SARS-CoV-2
Други	Borrelia, Coxiella burnetii (Q-треска)
Системна болест	
Автоимунни и други	Саркоидоза, гиганто-клетъчен миокардит, еозинофилен миокардит, SLE, ANCA-положителен васкулит, ревматоиден артрит, всяко друго аутоимунно заболяване
Токсичен	
Медикации	Инхибитори на имунна контролна точка, антрациклини, клозапин, адренергични лекарства, 5-флуороурацил
Други средства	Alcohol, amphetamines, cocaine

ANCA=антинеотрофино цитоплазмено антияло; CMV= цитомегаловирус; HIV = човешки имунодефицитен вирус; SARS-CoV-2 = тежък остър реиспираторен синдром коронавирус 2; SLE = системен лупус еритематозус.

14.5. Миокардит

14.5.1. Епидемиология и диагностика

Честотата на острия миокардит се оценява в световен мащаб на 1,5 милиона случая годишно.⁹⁵¹ Приносът на миокардита като причина за сърдечна недостатъчност варира в зависимост от възрастта и региона от приблизително 0,5% до 4,0%.^{918,952} Хронично, доказано с EMB възпаление може да се намери в 9% до 30% от възрастните пациенти с ДКМП.^{918,953} Най-честите потенциални етиологии, предизвикващи остър миокардит в Европа, са докладвани в *Таблица 30*.

Клиничната картина на острия миокардит може да варира от леки симптоми до кардиогенен шок. Работата за диагностициране на остър миокардит при пациенти със СН е представена в *Таблица 31* и *Фигура 20*. Специфичните критерии за биопсии и ЯСМР са дадени в *Таблицы 32* и *33*.

14.5.2. Лечение

Хоспитализацията за най-малко 48 часа може да бъде полезна за пациенти с остър миокардит и СН, особено когато тропонините са повишени и когато сърдечна дисфункция и/или аритмии са налице при първоначално представяне.

Въпреки липсата на доказателства при специфичните условия на остър миокардит, лечението на HFpEF се препоръчва при наличие на систолна LV дисфункция. Имуносупресията е показана само в избрани случаи на остър миокардит (*Таблица 34*). След като сърдечните ензими намалеят, аритмиите отсъстват и сърдечната систолна дисфункция се стабилизира, стандартната терапия за СН трябва да продължи най-малко 6 месеца (вижте също *Фигура 20*).

Имуносупресията беше считана за лечение на пациенти с хронично сърдечно възпаление при ЕМБ и без доказателства за активна вирусна инфекция.^{918,919} Тя беше свързвана с подобрение на сърдечната функция в малки проучвания и с по-добри крайни резултати в ретроспективно наблюдателно проучване.^{953,963,964} Необходими са проспективни изпитвания със стари или по-нови имуносупресивни/имунотулиращи лекарства. В момента продължава плацебо-контролирано проучване, тествашо ефектите от имуноадсорбция с i.v. имуноглобулини върху функцията на ЛК, тестват се и други възможности за лечение.⁹¹⁹

14.6. Амилоидоза

14.6.1. Епидемиология и диагностика

СА или амилоидната кардиомиопатия е все още недостатъчно диагностицирана причина за СН.^{895,965,966} Двете най-разпространени форми на СА са лековерижната имуноглобулинова (AL) и транстиретинова (ATTR) амилоидоза. ATTR включва дивия тип (>90% от случаите) и наследствения или вариант тип (<10% от случаите). Изчислено е, че 6% до 16% от всички пациенти с необяснена ЛКХ или HFpEF при хоспитализацията или тежката аортна стеноза, подложена на смяна на аортната клапа, във възраст над 65 години, може да имат wtTTR-CA.^{967–972}

Наскоро беше направен преглед на диагностиката и лечението на СА.⁹⁷³ Възраст >65 години заедно със СН и ЛК дебелина на стената >12 mm в ехокардиографията са основни критерии за подозрение за СА.⁹⁷³ Критериите за подозрение за СА и за потвърждаване на диагнозата са дадени в *Таблица 35*, *Допълнителна таблица 25* и *Фигура 21*.^{973,974} За диагностициране на AL-CA при пациенти с аномални хематологични тестове

Таблица 31: Диагностична обработка при съмнение за остър миокардит

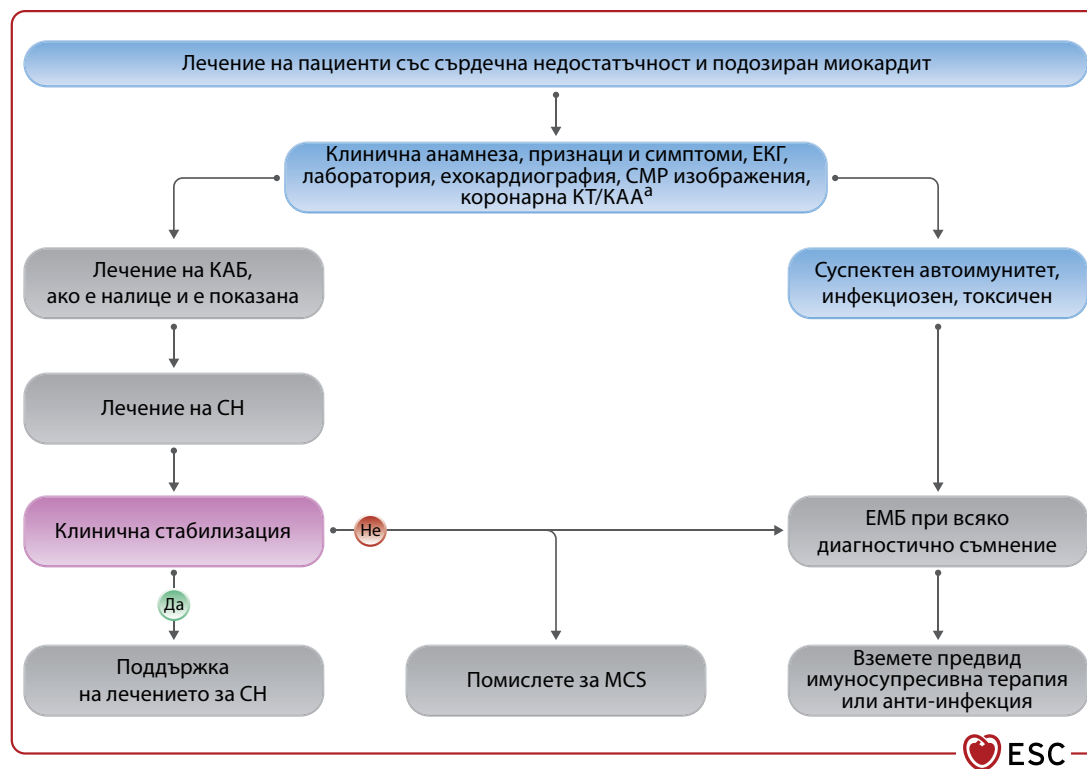
Дефиниция на suspekten остър миокардит			
Клинична изява + ≥1 задължителен положителен диагностичен тест е (за предпочитане СМР) в отсъствие на сигнификантна коронарна артериална болест, клапно или вродено сърдечно заболяване или други причини.			
		Чувствителност	Специфичност
Клинично представяне			
Остра/нововъзникнала гръдна болка, диспнея, признаци на лява и/или дясна СН, и/или необясними аритмии или прекратена внезапна смърт.		Ниска	Ниска
Задължителни диагностични тестове			
ЕКГ	Нови и динамични ST-T промени, включително псевдо-инфарктна елевация на ST сегмента, предсърдни или камерни аритмии, AV блокове, QRS промени.	Висока	Ниска
Лабораторни тестове	Повишени тропонини с динамични промени, съответстващи на миокардна некроза. Стандартни тестове, включително брой на белите кръвни клетки, за да се изключи еозинофилия. ^{919,954}	Средна	Ниска
Ехокардиография	Нови структурни или функционални промени, сегментни нарушения в движението на стената или глобална камерна дисфункция без камерна дилатация или с обикновено лека дилатация, увеличена дебелина на стената поради оток на миокарда, перикарден излив, интракардиални тромби, които не са обяснени от други състояния (напр. КАБ, ОКС или клапно сърдечно заболяване).	Висока	Ниска
СМР	Оток, възпаление и откриване на фиброза, количествено определяне и локализация чрез картиране на T1 и T2, оценка на извънклетъчния обем и LGE (вж. Таблица 33). ^{955,956}	Висока	Средна
Допълнителни диагностични тестове			
Коронарна ангиография или КТКА	Изключва значителна КАБ или ОКС при клинично подозиран миокардит	Висока	Висока
Ендомиокардна биопсия	За диагностика и индикация за специфично лечение (вж. Таблица 32).	Средна	Висока
Сърдечна PET	Може да бъде полезна при пациенти, които не могат да се подложат на СМР или при съмнение за системно аутоимунно заболяване или сърдечна саркоидоза. ^{919,957}	Ниска	Ниска
Допълнителен лабораторен тест	Ензими на скелетната мускулатура, чернодробна и бъбречна функция, натриуретични пептиди, тестове за функция на щитовидната жлеза, железен статус, маркери за системно аутоимунно заболяване.	Ниска	Ниска
	CRP повишен при 80–90% пациенти. ^{919,954}	Средна	Ниска
	PCR тестване за чести кардиотропни вируси. Той може да открие системна инфекция, но не доказва сърдечна инфекция и не може да замени анализа на вирусния геном върху проби от ЕМБ. ⁹¹⁷	Ниска	Ниска
	Циркулиращите IgG антитела към кардиотропни вируси са чести в отсъствие на вирусен миокардит. Много ограничена диагностична полезност. ^{917,918}		
	Специфични тестове за SARS-CoV-2, Borrelia, HIV или CMV, ако има клинична suspекция.		

ОКС = остър коронарен синдром; AV = атриовентрикуларен а/о/и; КАБ = коронарна артериална болест; СМР = сърдечен магнитен резонанс; CMV = цитомегаловирус; CRP = C-реактивен протеин; КТКА = компютър-томографска коронарна ангиография; ЕКГ = електрокардиограма; ЕМБ = ендомиокардна биопсия; СН = сърдечна недостатъчност; HIV = човешки имунодефицитен вирус; IgG = имуноглобулин G; LGE = късно гадолиниево усилване; PCR = полимеразна верижна реакция; PET = позитрон-емисионна томография; QRS = Q, R и S зъбци (комбинация от три в графичните отклонения); SARS-CoV-2 = коронавирус 2 с тежък остър респираторен синдром; ST = ST сегмент в електрокардиограмата; ST-T = ST сегмент и T вълна в електрокардиограмата.

са необходими сърдечни изображения и ЕМБ или екстра-сърдечна биопсия (Фигура 21). Белязаните с технеций ^{99m}Tc-PYP или DPD, или HMDP скintiграфия с планарни и SPECT изображения има специфичност и положителна предсказваща стойност за TTR-CA достигащи до 100%.⁹⁷⁵ За разлика от това, СМР има чувствителност и специфичност 85% и съответно 92%.^{966,976} Наследствената форма трябва да бъде изключена чрез генетично изследване. ЕМБ е златният стандарт за диагностициране на TTR-CA с почти 100% чувствителност и специфичност, ако пробите се събират от >4 броя места и се тестват за амилоидни отлагания чрез оцветяване с Congo red.⁹⁶⁶ Въпреки това, не е необходима биопсия с положителност степен 2–3 на скintiграфията със SPECT (Фигура 21).⁹⁷³

14.6.2. Лечение на амилоидоза и сърдечна недостатъчност

Запазването на еуволемията играе централна роля в лечението, но е трудно, поради значително намаления камерен капацитет.⁹⁷⁷ Ако са налице симптоми на СН, може да се приложи бримков диуретик, евентуално с MRA, но ортостатичната хипотония може да причини непоносимост. Бета-блокери, дигиталис, ACE-I, ARB или ARNI може да не се понасят добре, поради хипотония и тяхното място в лечението на СА не е определено. Често трябва да се има предвид тяхното спиране, поради хипотония и/или брадикардия.^{973,974} КА трябва да се избягват, тъй като те могат да причинят тежка хипотония и умора или да образуват комплекси с амилоид.⁹⁶⁶



Фигура 20: Управление на пациенти със сърдечна недостатъчност и остър миокардит.

ОКС = остър коронарен синдром; КАБ = коронарна артериална болест; CAG = коронарна артериална ангиограма; СМР = сърдечен магнитен резонанс; КТ = компютърна томография; ЕКГ = електрокардиограма; ЕМБ = ендомиокардна биопсия; СН = сърдечна недостатъчност; MCS = механична циркулаторна подкрепа.

^a КАБ/ОКС да бъдат изключени.

Таблица 32: Ендомиокардна биопсия при пациенти със съмнение за миокардит

Показание (вижте и точка 4.3).

Прогресираща или персистираща тежка сърдечна дисфункция и/или животозастрашаващи камерни аритмии и/или Mobitz втора степен тип 2 или по-тежък AV блок с липса на краткосрочен (<1–2 седмици) очакван отговор към обичайното медицинско лечение.

Целта е да се идентифицира етиологията и да се посочи специфично лечение (напр. гиганто-клетъчен миокардит, еозинофилен миокардит, сърдечна саркоидоза, системни възпалителни заболявания).^{97,98,917,918,958}

Брой и места на пробите

Минимум 5, но по възможност поне 7 проби, 3 за патология, 2 за инфекции (ДНК, PCR) и 2 за РНК вируси/вирусна репликация. Лява и/или дясна камера. Може да се вземе предвид вземане на проби насочено от СМР или ПЕТ.⁹¹⁹

Етиология

Количествен PCR анализ на вирусен геном за обикновени кардиотропни вируси (парвовирус B19, HHV4, HHV6, ентеровируси, аденовирус и коксаки вирус) с rtPCR.

Вирусната мРНК за активна вирусна репликация може да бъде оценена, въпреки че има ниска чувствителност.

При индикация потърсете CMV, HIV, Borrelia, Coxiella burnetii (Q-треска) и SARS-CoV-2.

Диагностициране на възпаление

Имунохистохимия с оцветяване за анти-CD3-, CD4-, CD8- или CD45 антителата за лимфоцити и анти-CD68 антителата за макрофаги и анти-HLA-DR антитела.^{907,917,918,959}

Терапевтични последствия

Имunosупресивната терапия може да бъде показана въз основа на резултатите от ЕМБ, както при гиганто-клетъчен миокардит или еозинофилен миокардит и, евентуално при саркоидоза, васкулит или избрани пациенти с повишено сърдечно възпаление с неизвестен произход на базата на мултидисциплинарно консултиране.^{98,917–919,954}

Антибиотици: Борелия (Лаймска болест).

Антивирусна терапия: HIV, CMV, HHV6 в очакване на натоварване и вирусна репликация (мРНК).

СМР = сърдечен магнитен резонанс; CMV = цитомегаловирус; ДНК = дезоксирибонуклеинова киселина; ЕМБ = ендомиокардна биопсия; HHV = човешки херпес-вирус; HIV = човешки имунодефицитен вирус; HLA-DR = човешки левкоцитен антиген-DR изотип; мРНК = месинджър рибонуклеинова киселина; PCR = полимеразна верижна реакция; ПЕТ = позитрон-емисионна томография; РНК = рибонуклеинова киселина; rtPCR = обратна транскриптазна полимеразна верижна реакция; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

Амилоидната инфилтрация на предсърдната стена води до предсърдна миопатия и електромеханична дисоциация

с висок емболичен риск. Пациенти със СА и анамнеза за ПМ трябва да получават антикоагулация. Все още няма доказател-

Таблица 33: Сърдечен магнитен резонанс при пациенти със съмнение за миокардит^{955,956}

Показание

Показан в началото, при всички пациенти с клинична анамнеза + ЕКГ, повишен тропонин или ехокардиографски промени при изключена или малко вероятна значима КАБ.

Препоръчва се при проследяване на пациенти с персистираща дисфункция в ехокардиографията, аритмии или ЕКГ промени.^a

Основни находки

На базално ниво: T1-претеглени (възпаление, нараняване) и T2-претеглени (едем) последователности, извънклетъчен обем и LGE в рамките на 2 седмици след появата на симптомите.^{956,960}

При проследяване: LGE за оценка на степента на цикатризация, T1 и T2 за идентифициране на персистиращо възпаление.^a

Диагностично значение

Най-малко един T2-базиран критерий (глобално или регионално увеличение на времето за T2 релаксация на миокарда или повишен интензивност на сигнала в T2-претеглени изображения), с поне един T1-базиран критерий (повишен миокарден T1, извънклетъчен обем или LGE) в острата фаза.

Само един (т.е. T2-базиран или T1-базиран) маркер все още може да подкрепи диагнозата остро възпаление на миокарда при подходящ клиничен сценарий, макар и с по-малко специфичност в острата фаза. Отрицателно T1/T2 сканиране все още не изключва продължаващо възпалителен процес в хроничната фаза.^a

КАБ = коронарна артериална болест; CMP = сърдечен магнитен резонанс; ЕКГ = електрокардиограма; LGE = късно гадолиниеве усилване.

^a Необходими са най-малко 3 месеца преди да изчезнат признаците на оток (вторични на възпалението в острата фаза/базално) в CMP. След 6 месеца T1 или T2 признаците на оток трябва да са изчезнали, ако възпалението е напълно изчезнало. Все пак, отсъствието на T1 или T2 оток не изключва хронично нискостепенно възпаление.

Таблица 34: Лечение и проследяване на остър миокардит

СН терапията трябва да започне, ако е налице систолна дисфункция на ЛК при представянето и трябва да продължи поне 6 месеца след пълно функционално възстановяване (EF >50%).^{918,919}

Имуносупресия за най-малко 6–12 месеца е необходима при остър миокардит с клинични или ЕМБ данни за автоимунно заболяване, включително гиганто-клетъчен миокардит, васкулит или саркоидоза.^{98,917–919,953,954,961}

Имуносупресията не се препоръчва рутинно при остър миокардит без клинични или базирани на ЕМБ данни за автоимунно заболяване.⁹¹⁷ Първоначално емпирично приложение на i.v. кортикостероидите могат да бъдат взети предвид в случаи на силно подозрение за имуномедиран миокардит, особено ако е усложнен от остра СН, злокачествени аритмии и/или високостепенен AV блок.^{954,962}

Интензивните спортни дейности трябва да се избягват, докато симптоми, повишени сърдечни ензими или ЕКГ/образни нарушения и продължават най-малко 6 месеца след пълно възстановяване.⁹³⁶

Необходимо е ежегодно проследяване в продължение на най-малко 4 години с ЕКГ и ехокардиография, тъй като острият миокардит може да доведе до СКМП в до 20% от случаите.

AV = атриовентрикуларен/а/о/и; DCM = дилатативна кардиомиопатия; ЕКГ = електрокардиограма; ИФ = изтласкваща фракция; ЕМБ = ендомиокардна биопсия; СН = сърдечна недостатъчност; i.v. = интравенозен/а/о/и; ЛК = левокамерен/а/о/и, лява камера.

ства в подкрепа на антикоагулацията при пациенти в SR.⁹⁷⁸ Амiodаронът е предпочитаният антиаритмичен агент.⁹⁷³

Терапията при AL-CA се базира на лечение на основния хематологичен проблем с химиотерапия или автоложна трансплантация на стволови клетки. Стабилизирането на TTR и намаляването на производството му са основа на лечение с TTR-CA. Чернодробна и/или сърдечна трансплантация

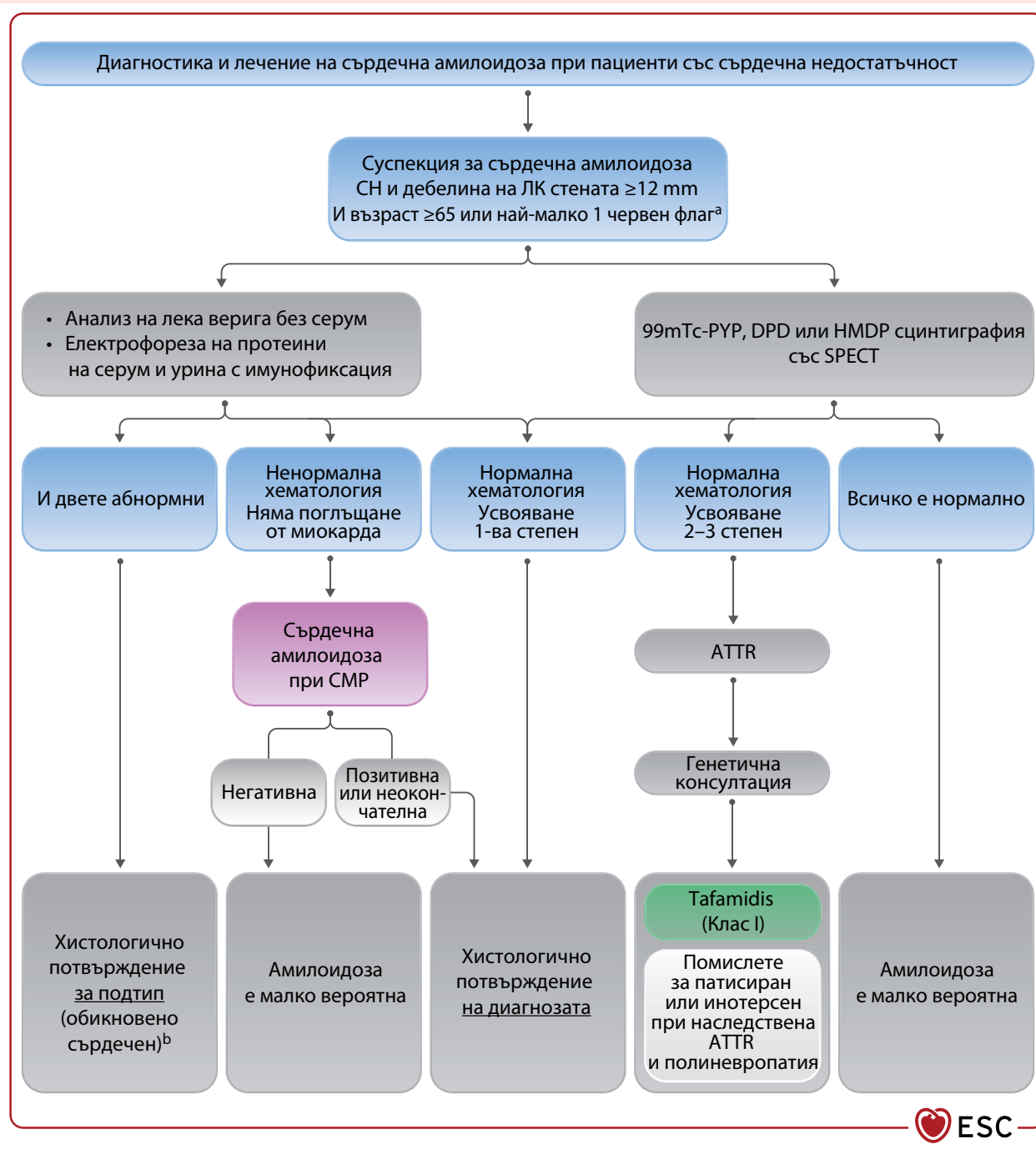
Таблица 35: „Червени знамена“ за най-честите форми на сърдечна амилоидоза

Тип	Червен флаг	TTR	AL
Екстракардиален	Полиневропатия	X	X
	Дисавтономия	X	X
	Синини по кожата		X
	Макроглия		X
	Глухота	X	
	Двустранен синдром на карпалния тунел	X	
	Разкъсано сухожилие на бицепса	X	
	Лумбална спинална стеноза	X	
	Отлагания в стъкловидното тяло	Xa	
	Фамилна анамнеза	Xa	
Кардиален	Бъбречна недостатъчност		
	Протеинурия		
	Клиничен Хипотония или нормотензия, ако преди това е бил хипертоничен	X	X
	ЕКГ Псевдоинфарктен ЕКГ модел	X	X
	Нисък/намален QRS волтаж до степен на ЛК дебелина	X	X
	AV проводна болест	X	X
	Лабораторен Непропорционално повишен Nt proBNP до степента на СН	X	X
	Постоянно повишени нива на тропонин	X	X
	Ехокардиография Грануларно светене на миокарда	X	X
	Повишена дебелина на стената на дясната камера	X	X
	Повишена дебелина на AV клапа	X	
	Перикарден излив	X	X
	Намален надлъжен стрейн с щадящ върха модел	X	X
	CMP Субендокарден LGE	X	X
	Повишени стойности на нативния T1	X	X
	Повишен екстрацелуларен обем	X	X
	Патологична гадолиниева кинетика	X	X

AL = леко-верижан имуноглобулин; AV = атриовентрикуларен/а/о/и; CA = сърдечна амилоидоза; CMP = сърдечен магнитен резонанс; ЕКГ = електрокардиограма; СН = сърдечна недостатъчност; LGE = късно гадолиниеве усилване; LV = левокамерен/а/о/и; NT-proBNP = N-терминален про-Втип натриуретичен пептид; QRS = Q, R и S збъци (комбинация от трите графични отклонения); TTR = транстиретин. Модификация по ⁹⁷³.

^a Наследствена TTR-CA.

може да се обмисли само при краен стадий на заболяване на фамилния TTR-CA. Tafamidis намалява смъртността по всички причини и СС хоспитализации при доказана чрез сърдечна или несърдечна биопсия наследствена и wtTTR-CA, главно при тези пациенти с NYHA клас I и II на базално ниво. Функционалното подобрене е настъпило в рамките на 6 месеца, докато намаляването на смъртността е отнело близо 2 години.^{979,980} Интравенозният патисан, малка интерферираща с РНК молекула, или подкожен инотерсен, антисенс олигонуклеотид срещу TTR, може да се вземе предвид при тези пациенти с комбинирана hTTR-полиневропатия и CA (Фигура 21),^{981,982} При wtTTR-CA може да се вземе предвид off-label употреба на diflunisal в комбинация с инхибитор на протонната помпа.⁹⁸³



Фигура 21: Диагностика и лечение на сърдечна амилоидоза при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Базирана на ⁹⁷³. ATTR = транстиретинова амилоидоза; CMR = сърдечен магнитен резонанс; DPD = 3,3-дифосфонол, 2-пропаноидикоброксилна киселина; CH = сърдечна недостатъчност; HMDP = хидроксиметилден дифосфонат; ЛК = левокамерен/а/о/и; SPECT = еднофотонна емисионна компютърна томография; 99mTc-PYP = белязан с технеций 99mTc-фосфат.

^a Червените флагове са изброени в Таблица 35. ^b По принцип изисква ендомиокардна биопсия за диагностициране на сърдечния подтип. ^c Изисква биопсия, която може да бъде сърдечна или абдоминална.

14.7. Кардиомиопатия при претоварване с желязо

Претоварването с желязо е резултат от генетично обусловена повишена чревна абсорбция на желязо в контекста на наследствената хемохроматоза (първично претоварване с желязо) или от множество кръвопреливания, необходими за

овладяване на хематологични състояния, като бета-таласемия (вторично претоварване с желязо).⁹⁸⁴ При претоварване с желязо, желязо-свързващият капацитет на трансферина е наситен и несвързано с трансферин желязо навлиза в кардиомиоцитите през L-тип калциев канал, причинявайки оксидативно увреждане на миокарда.⁹⁸⁵

Препоръки за лечение на транстретинова амилоидоза – сърдечна амилоидоза

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Tafamidis се препоръчва при пациенти с доказана с генетично изследване hTTR-CA и NYHA симптоми клас I или II за намаляване на симптомите, СС хоспитализация и смъртността. ⁹⁷⁹	I	B
Tafamidis се препоръчва при пациенти със симптоми на wtTTR-CA и NYHA клас I или II за намаляване на симптомите, СС хоспитализация и смъртността. ⁹⁷⁹	I	B

CA = сърдечна амилоидоза; СС = сърдечно-съдов/а/о/и; hTTR = наследствен транстретин; NYHA = нюйоркская сърдечна асоциация; wtTTR = див тип транстретин.

^a Клас на препоръките.
^b Ниво на доказателственост.

Допълнителни усложнения предизвикани от желязо, като чернодробно заболяване и ендокринни нарушения, допринасят допълнително за влошаване на сърдечната дейност.^{986,987} Крайният резултат е развитието на кардиомиопатия с претоварване с желязо (ЖПКМП), която може да има рестриктивен, или разширен фенотип, като първият потенциално еволюира към следващия с напредване на заболяването. Отлагането на желязо в миокарда може да бъде точно оценено чрез CMR-T2* техника; Стойностите на T2* са свързани със систолната функция на лявата и дясната камера и предсказват развитието на индуцирана от желязо СН или аритмии.⁹⁸⁴ Превенцията на ЖПКМП се постига успешно с хелатори на желязо, включително дефероксамин, деферипрон и деферазирокс, докато установената ЖПКМП може да претърпи пълно обратно развитие чрез интензивизирана и комбинирана терапия с хелация на желязо.⁹⁸⁵

14.8. Вродени сърдечни заболявания при възрастни

Управлението на ВСЗВ е разгледано подробно в скорошните препоръки на ESC.⁹⁸⁸ СН е често срещан проблем, засягащ 20–50% от популацията на ВСЗВ и важна причина за смърт.⁹⁸⁹ Патофизиологията на сърдечната дисфункция при ВСЗВ е често различна от невродената (придобита) сърдечна болест, особено при тези със: системна дясна камера (ДК), отслабнала субпулмонална камера, единична камера,⁹⁸⁸ хирургично свързано нараняване, хронично претоварване с налягане/обем в системни и субпулмонални камери, и тези с хипертрофия или некомпактност, предизвикани от генни мутации. Следователно, екстраполацията на настоящите насоки за лечение на СН към пациенти с ВСЗВ не винаги е подходяща. Освен това, малкото налични данни за лечение на СН при пациенти с ВСЗВ са често неубедителни и са извлечени от малки групи пациенти. В резултат на това, специфичните препоръки за ВСЗВ се базират предимно на клиничен опит или изявления за позиция.⁹⁹⁰

Важно е, че пациентите с ВСЗВ и СН трябва да бъдат насочвани към специализирани центрове. Общите принципи на лечение, докато се чака прехвърляне в специализирани центрове, са обобщени в Таблица 36.

Таблица 36: Лечение на вродени сърдечни заболявания и сърдечна недостатъчност при възрастни в специализирани центрове

Пациентите с ВСЗВ с хронична СН трябва да бъдат насочвани към специализирани центрове.
Липсват специфични насоки за медицинско лечение на хронична СН при ВСЗВ и практикуващите трябва да следват настоящите насоки за медицинско лечение на СН. Остава неясно дали дългосрочната употреба на неврохормонални модулатори влияе върху клиничните резултати и прогнозата при ВСЗВ.
Сакубитрил/валсартан може да намали морбидността ^{991–993} , но в момента не може да се направи препоръка въз основа на ретроспективния или анекдотичен характер на тези наблюдения.
Съпътстващи заболявания при СН като захарен диабет, ПМ, CSA, дефицит на желязо и кахексия трябва да се лекуват в съответствие със специфичните препоръки, посочени в този документ.
При бивентрикуларна циркулация пациентите с увредена системна ЛК трябва да се лекуват с конвенционална терапия за СН; това може да се има предвид и при симптоматични пациенти с влошаваща се системна дясна камера.
Диуретици се препоръчват с цел симптоматичен контрол на задръжката на течности.
Лечението на симптомни пациенти с отслабваща единична камера в циркулация по Фонтан или в случай на персистиращ дясно-ляв шънт трябва винаги да бъде започван внимателно, като се взема предвид лабилния баланс на камерното преднатоварване и системното следнатоварване.
CRT може да бъде терапевтична възможност при пациенти с ВСЗВ със СН, но все още липсват доказателства при тази специфична ситуация. Ефикасността на CRT ще зависи от основния структурен и функционален субстрат, като анатомия на системната камера (лява, дясна или функционално единична), наличието и степента на структурна системна AV клапна регургитация, първичното миокардно заболяване или цикатризиране и типа електрическо забавяне на проводимостта. ⁹⁸⁸
Лечението на остра СН при пациенти с ВСЗВ трябва да се провежда в експертен център, с достатъчни познания за инотропите, наличието на екстракорпорална мембранна оксигенация и усъвършенствани техники за свързване. ^{988,994}
Препоръчва се своевременна оценка за трансплантация от специалисти по ВСЗВ СН в трансплантационен център с ВСЗВ експертиза.
Устройствата за камерна асистенция могат да да поддържат пациентите до трансплантацията, а при подгрупа пациенти могат да бъдат вариант на дестинационна терапия.
ВСЗВ = вродени сърдечни заболявания при възрастни; ПМ = предсърдно мъждене; AV = атриовентрикуларен/а/о/и; CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; CSA = централна сънна апнея; СН = сърдечна недостатъчност; ЛК = левокамерен/а/о/и, лява камера.

15. Ключови послания

- (1) Пациентите със СН се класифицират въз основа на тяхната ЛКИФ. Тези с ЛКИФ между 41% и 49% се определят като “леко намалена ЛКИФ” (HFmrEF).
- (2) Измерването на NPs и ехокардиографията имат ключова роля в диагностицирането на СН.
- (3) ACE-I или ARNI, бета-блокери, MRA и SGLT2 инхибиторите се препоръчват като крайъгълни терапии за пациенти с HFrEF.
- (4) ICDs се препоръчват при избрани пациенти с HFrEF с исхемична етиология и трябва да се имат предвид при тези с неисхемична етиология.
- (5) CRT-P/D се препоръчва при пациенти със HFrEF, в синусов ритъм, с ЛББ ≥ 150 ms и трябва да се има предвид при тези с ЛББ ≥ 130 –149 ms или без ЛББ ≥ 150 ms.

- (6) Разширените стратегии за СН (сърдечна трансплантация/MCS) могат да бъдат подходящи при избрани пациенти.
- (7) ACE-I/ARNI, бета-блокери и MRA може да се имат предвид при пациенти с HFmrEF.
- (8) Диагнозата на HFpEF изисква обективни доказателства за сърдечни структурни или функционални аномалии, както и повишени плазмени концентрации на NP, съответстващи на наличието на диастолна дисфункция на ЛК и повишени налягания на пълнене на ЛК. Препоръчва се диастоличен стрес тест, когато тези маркери са двусмислени.
- (9) Към днешна дата не е доказано, че някакъв вид лечение намалява смъртността и заболеваемостта при пациенти със HFpEF.
- (10) Препоръчва се всички пациенти със СН да бъдат включени в мултидисциплинарен HF-MP.
- (11) Упражнения се препоръчват при всички пациенти, които са в състояние да подобрят работния си капацитет и QOL, и да намалят хоспитализацията за СН.
- (12) Пациенти с напреднала СН рефрактерна към терапия с лекарства/устройства и които нямат абсолютни противопоказания, трябва да бъдат насочени да бъдат взети предвид за сърдечна трансплантация. При избрани пациенти MCS трябва да се разглежда и като VTT или DT.
- (13) Могат да настъпят четири големи клинични прояви на остра СН: ОДСН, остър белодробен оток, ДК недостатъчност и кардиогенен шок.
- (14) Лечението на острата СН се базира на диуретици за конгестия, инотропи и краткосрочни MCS при периферна хипоперфузия.
- (15) Пациентите, хоспитализирани за СН, трябва да бъдат внимателно оценени, за да се изключат персистиращи признаци на конгестия. Пероралното лечение трябва да бъде оптимизирано преди изписването.
- (16) В допълнение към пероралната антикоагулация трябва да се вземе предвид стратегия за контрол на ритъма, включително катетърна аблация при пациенти, чиито симптоми и/или сърдечна дисфункция са свързани с ПМ.
- (17) SAVR или TAVI, както са съветите на кардиологичния тим, се препоръчват при пациенти с тежка симптомна стеноза на аортната клапа.
- (18) Пациенти с изолирани значими критерии за BMR и СОАПТ трябва да бъдат взети предвид за перкутанна корекция край в край, докато тези със BMR и КАБ, които се нуждаят от реваскуларизация, трябва да бъдат взети предвид за операция.
- (19) Препоръчва се пациенти с диабет тип II да се лекуват с SGLT2 инхибитори.
- (20) Пациентите трябва периодично да бъдат подлагани на скрининг за анемия и дефицит на желязо и трябва да се вземе предвид i.v. добавяне на желязо с желязна карбоксималтоза при симптоматични пациенти с ЛКИФ <45% и дефицит на желязо, както и при пациенти, наскоро хоспитализирани за СН и с ЛКИФ ≤50% и дефицит на желязо.

16. Пропуски в доказателствата

През последните години беше наблюдаван голям напредък в диагностиката и лечението на пациенти със СН. Силни доказателства за нови възможности за лечение са дадени от последните RCTs и овладяването на СН може да претърпи

големи промени през следващите години. Новите открития обаче създават нови предизвикателства, а все още остават и много области с липса на доказателства. Следва кратък списък от подбрани, често срещани проблеми, които заслужават да бъдат разгледани в бъдещи клинични изследвания.

(1) Определение и епидемиология

- i. По-нататъшни изследвания на основните характеристики, патофизиология и диагноза на HFmrEF и HFpEF
- ii. Консенсус относно нормалните стойности/диапазони на EF
- iii. По-добро фенотипизиране на HFpEF
- iv. Повече информация за честотата и разпространението на систолната функция на „възстановена LV“.

(2) Диагноза

- i. Окончателни изследвания за ролята на биомаркерите, фокусирани върху тяхната добавена стойност при диагностицирането на СН
- ii. Повече рандомизирани проучвания върху скрининга за СН при безсимптомни лица, които да доведат до подобрен изход
- iii. Проучвания върху биомаркери, показващи въздействието на тяхното измерване върху изхода с цел идентификация на лицата с риск от развитие на СН, както и за насочване на лечението при пациенти със СН
- iv. Валидизирани диагностични протоколи за диагностика на HFmrEF и HFpEF

(3) Фармакотерапия на ХСН

- i. Прагматични проучвания за реда на добавяне на модифициращи болестта лекарства за HFmrEF
- ii. Специфични терапии за HFmrEF и HFpEF и евентуално техните различни фенотипове
- iii. Повече данни и проспективни клинични проучвания на терапии за HFmrEF при пациенти с eGFR <30 mL/min/1.73m²
- iv. Допълнителни доказателства от проспективни RCTs за лечение на специфични фенотипове на СН: миокардит, кардиотоксичност, наследени КМП, ППКМП, амилоидоза
- v. Стратегии за контролиране и терапии при „възстановена ЛК“ систолна функция
- vi. Повече доказателства за ефектите от ограничаване на течностите, ограничаване на диетичната сол и храненето

(4) Устройства и интервенции

- i. Показания за ICD в специфични подгрупи HFmrEF/HFpEF и оптимален избор на кандидати за ICD при HFmrEF, включително пациенти с исхемична и неисхемична кардиомиопатия
- ii. Повече изследвания върху ефикасността на CRT при ПМ
- iii. Допълнителни проспективни рандомизирани проучвания, показващи въздействието върху резултатите от стратегиите за аблация на ПМ в сравнение с ОМТ при пациенти със СН
- iv. По-нататъшни изследвания върху перкутанното лечение на клапна сърдечна болест и неговото въздействие върху изхода и QOL на пациентите
- v. По-големи RCTs върху вродените КМП и барорецепторната стимулация при HFmrEF

(5) Справяне със заболяванията

- i. Ролята на стратегиите за дистанционно наблюдение при СН в ерата след COVID-19
- ii. Проучвания върху оптимални модели за проследяване на стабилни пациенти със СН

- iii. Проучвания за определяне на специфични възможности за палиативни грижи

(6) Напреднала СН

- i. По-добро определяне на рискови профили чрез INTERMACS и други класификации
- ii. RCTs за установяване на ефектите върху резултатите от дългосрочен MCS при хоспитализирани пациенти, както и при амбулаторни пациенти (например INTERMACS профили 4–6)
- iii. Напредък в дългосрочната MCS, включително стратегии за намаляване на хеморагичния риск, тромбоемболични събития и инфекция
- iv. Напредък в медицинското лечение на многото пациенти, които не могат да бъдат подложени на MCS или сърдечна трансплантация, включително разработване на стратегии за лечение, нови инотропи или миотропи за пациенти с напреднала СН

(7) ОСН

- i. По-добро дефиниране и класификация на пациентските фенотипове, за улесняване на по-доброто лечение
- ii. Основано на доказателства използване на изобразителни техники и биомаркери, които оказват влияние върху клиничния ход при пациентите
- iii. Разработване на по-добри стратегии за облекчаване на конгестията, включително мониториране на прилагането на диуретик и/или за подобряване на органната перфузия
- iv. Идентификация на лечението с въздействие върху изхода след изписването
- v. Нови устройства за краткосрочен MCS
- vi. Дефиниране на базирани на доказателства варианти за лечение и терапевтични алгоритми за пациенти с кардиогенен шок

(8) СС коморбидности

- i. RCTs, показващи най-добрите стратегии за лечение на камерни аритмии
- ii. RCTs за установяване на ролята на процедурите за коронарна реваскуларизация при различни подгрупи пациенти
- iii. RCTs за установяване на въздействието върху изхода на пациентите и/или QOL на перкутанното лечение на заболяванията на митралната или трикуспидалната клапа при пациенти със СН

(9) Не-СС коморбидности

- i. RCTs, насочени срещу кахексия и/или саркопения и/или уязвемост и показващи въздействието на лечението върху QOL и/или изхода
- ii. RCTs на медицински терапии или устройства при пациенти с тежка ХБЗ и СН
- iii. RCTs, показващи ефектите върху изхода от медицинското лечение на електролитните нарушения
- iv. RCTs, показващи ефектите върху изхода от лечението на CSA
- v. Проспективни проучвания, показващи въздействието върху изхода и/или QOL на ранната диагностика, по-добрата превенция и лечението на кардиотоксичността от карциномните терапии
- vi. По-добро лечение на инфекции и предотвратяване на сърдечни увреждания при инфекции

(10) Специфични състояния

- i. RCTs за лечение на ППКМП
- ii. По-добро фенотипизиране на КМП чрез генетични тестове, биомаркери и образни модалности и усъвършенстване на терапията
- iii. RCTs на лечението на различни видове миокардит, включително имunosупресивни терапии
- iv. RCTs на нови видове лечение на различни форми на сърдечен амилоид
- v. По-добро определение и лечение на ЛП миопатия.

17. Послания „Какво да правим“ и „какво да не правим“ от препоръките

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръки за диагностика на хронична СН		
BNP/NT-proBNP. ^c	I	B
12-канална ЕКГ	I	C
Трансторакална ехокардиография	I	C
Рентген на гръдния кош	I	C
Рутинни кръвни изследвания за коморбидности (включително пълна кръвна картина, урея и електролити, тиреоидна функция, глюкоза на гладно и HbA1c, липиди. Изследвания на желязо (TSAT и феритин).	I	C
СМР се препоръчва за оценка на структурата и функцията на миокарда при хора с лоши акустични прозорци на ехокардиограмата.	I	C
СМР се препоръчва за характеризиране на миокардната тъкан при подозрение за инфилтративно заболяване, болест на Фабри, възпалително заболяване (миокардит), ЛК некомпактност, амилоид, саркоидоза, претоварване с желязо/хемохроматоза.	I	C
Инвазивната коронарна ангиография се препоръчва при пациенти със стенокардия въпреки фармакологичната терапия или симптоматични камерни аритмии.	I	B
Сърдечно-белодробните тестове се препоръчват като част от оценката за сърдечна трансплантация и/или MCS.	I	C
Катетеризацията на дясното сърце се препоръчва при пациенти с тежка СН, които се оценяват за сърдечна трансплантация или MCS.	I	C
Препоръки за лечение на HFrEF		
ACE-I се препоръчва при пациенти със HFrEF за намаляване на риска от хоспитализация за СН и смърт.	I	A

Продължава

Продължение

Бета-блокери се препоръчват при пациенти със стабилна HFrEF за намаляване на риска от хоспитализация за СН и смърт.	I	A
MRA се препоръчва за пациенти със HFrEF за намаляване на риска от хоспитализация за СН и смърт.	I	A
Дапаглифлозин или емпаглифлозин се препоръчват при пациенти със HFrEF за намаляване на риска от хоспитализация за СН и смърт.	I	A
Сакубитрил/валсартан се препоръчва като заместител на ACE-I при пациенти със HFrEF за намаляване на риска от хоспитализация за СН и смърт.	I	B
Диуретиците се препоръчват при пациенти със HFrEF с признаци и/или симптоми на конгестия за облекчаване на симптомите на СН, подобряване на капацитета за упражнения и намаляване на хоспитализациите за СН.	I	C
Препоръчва се ARB за намаляване на риска от хоспитализация за СН и СС смърт при симптомни пациенти, които не понасят ACE-I или ARNI (пациентите трябва също да получават бета-блокери и MRA).	I	B
Добавянето на ARB (или ренинов инхибитор) към комбинацията от ACE-I и MRA не се препоръчва при пациенти със СН, поради повишения риск от бъбречна дисфункция и хиперкалиемия.	III	C
Препоръчва се ICD за намаляване на риска от внезапна смърт и смъртност по всички причини при пациенти, които са се възстановили от вентрикуларна аритмия, причиняваща хемодинамична нестабилност, и за които се очаква да оцелеят >1 година с добро функционално състояние, при липса на обратими причини или освен ако вентрикуларната аритмия не е настъпила <48 часа след МИ.	I	A
Препоръчва се ICD за намаляване на риска от внезапна смърт и смъртност по всички причини при пациенти със симптоматична СН (клас II–III по NYHA) с исхемична етиология (освен ако са имали МИ през предходните 40 дни – вижте по-долу) и ЛКИФ ≤35% въпреки ≥3 месеца OMT, при условие че се очаква да оцелеят значително по-дълго от 1 година с добро функционално състояние.	I	A
Имплантирането на ICD не се препоръчва в рамките на 40 дни след МИ, тъй като имплантирането в този момент не подобрява прогнозата.	III	A
ICD терапията не се препоръчва при пациенти от клас IV по NYHA с тежки симптоми, рефрактерни на фармакологична терапия, освен ако не са кандидати за CRT, VAD или сърдечна трансплантация.	III	C
CRT се препоръчва за симптоматични пациенти със СН в SR с продължителност на QRS ≥150 ms и QRS морфология на ЛББ и с ЛКИФ ≤35% въпреки OMT с цел подобряване на симптомите и намаляване на заболяемостта и смъртността.	I	A
CRT вместо RV пейсинг се препоръчва за пациенти с HFrEF, независимо от класа по NYHA или ширината на QRS, които имат показание за камерна стимулация за високостепенен AV блок с цел намаляване на заболяемостта. Това включва пациенти с ПМ.	I	A
CRT не се препоръчва при пациенти с ширина на QRS <130 ms, които нямат показание за стимулация свързано с високостепенен AV блок.	III	A
Препоръки за лечение на HFmrEF и HFpEF		
Диуретици се препоръчват при пациенти със застой и HFmrEF с цел облекчаване на симптомите и признаците.	I	C
При пациенти със HFpEF се препоръчват скрининг, лечение, етиология, СС и не-СС коморбидности (вижте съответните раздели на този документ).	I	C
Диуретиците се препоръчват при оточни пациенти с HFpEF с цел облекчаване на симптомите и признаците.	I	C
Препоръки за профилактика на хронична СН		
Препоръчва се лечение на хипертонията за предотвратяване или забавяне на появата на СН, както и за предотвратяване на хоспитализацията за СН.	I	A
Лечение със статини се препоръчва при пациенти с висок риск от СС болест с цел превенция или забавяне на началото на СН и за предотвратяване на хоспитализации за СН.	I	A
Инхибиторите на SGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, емпаглифлозин, ертуглифлозин, сотаглифлозин) се препоръчват при пациенти с диабет с висок риск от СС заболяване или със СС заболяване, за да се предотвратят хоспитализации за СН.	I	A
Препоръчва се консултиране срещу обездвижване, затлъстяване, тютюнопушене и злоупотреба с алкохол, за да се предотврати или отложи появата на СН.	I	C
Други препоръки за лечение на хронична СН		
Препоръчва се пациентите със СН да бъдат включени в мултидисциплинарна програма за лечение на СН, за да се намали рискът от хоспитализация и смъртност от СН.	I	A
Препоръчват се стратегии за самоуправление с цел намаляване на риска от хоспитализация и смъртност от СН.	I	A
Базираните вкъщи, и/или клинично-базираните програми подобряват изхода и се препоръчват за намаляване на риска от хоспитализация и смъртност от СН.	I	A
Упражнения се препоръчват за всички пациенти, които са в състояние да подобрят физическия капацитет и QOL, и да намалят хоспитализацията за СН. ^d	I	A
Препоръки за лечение на пациенти с напреднала СН		
Пациентите, които се вземат предвид за дългосрочна MCS, трябва да имат добър комплайанс, достатъчен капацитет за работа с устройството и психосоциална подкрепа.	I	C

Продължава

Продължение

Препоръка за лечение на пациенти със СН и сънна апнея		
Сърдечна трансплантация се препоръчва за пациенти с напреднала СН, рефрактерни на медицинска/инструментална терапия и които нямат абсолютни противопоказания.	I	C
Препоръки за лечение на пациенти с остра СН		
Кислородът се препоръчва при пациенти със $SpO_2 < 90\%$ или $PaO_2 < 60$ mmHg за коригиране на хипоксемията.	I	C
Интубация се препоръчва при прогресираща дихателна недостатъчност, която продължава въпреки прилагането на кислород или неинвазивната вентилация.	I	C
Интравенозните бримкови диуретици се препоръчват за всички пациенти с ОСН, приети с признаци/симптоми на претоварване с течности, с цел подобряване на симптомите.	I	C
Профилактиката на тромбоемболизма (напр. с LMWH) се препоръчва при пациенти, които все още не са антикоагулирани и нямат противопоказания за антикоагулация, за да се намали рискът от дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия.	I	A
Интропните средства не се препоръчват рутинно, поради опасения за безопасността, освен ако пациентът има симптомна хипотония и данни за хипоперфузия.	III	C
Рутинната употреба на опиати не се препоръчва, освен при избрани пациенти със силна/непреодолима болка или тревожност.	III	C
IABP не се препоръчва рутинно при кардиогенен шок след МИ.	III	B
Препоръки за лечение на пациенти след хоспитализацията за СН		
Препоръчва се пациентите, хоспитализирани за СН, да бъдат внимателно оценени, за да се изключат персистиращи признаци на конгестия преди изписване и да се оптимизира пероралното лечение.	I	C
Препоръчва се преди изписване да се приложи порално лечение на базата на доказателства.	I	C
Препоръчва се ранно последващо посещение 1–2 седмици след изписването, за да се оценят признаците на конгестия, поносимостта към лекарствата и да бъде започната и/или да се титрира нагоре основаната на доказателства терапия.	I	C
Препоръки за лечение на пациенти със СН и ПМ		
Дългосрочното лечение с перорален антикоагулант се препоръчва при всички пациенти с ПМ, СН и CHA_2DS_2-VASc скор > 2 при мъжете или > 3 при жените.	I	A
DOACs се препоръчват за предпочитане пред VKA при пациенти със СН, с изключение на тези с умерена или тежка митрална стеноза или механични протезни сърдечна клапа.	I	A
Препоръчва се спешна ECV при остро влошаване на СН при пациенти представящи се с бърза вентрикуларна честота и хемодинамична нестабилност.	I	C
Лечението с антиаритмичните средства флекаинид, енкаинид, дизопирамид, дронедазон и D-сotalол не се препоръчва, поради съображения за безопасност.	III	A
Дилтиазем или верапамил не се препоръчват при пациенти със HFrEF, тъй като те повишават риска от влошаване на СН и хоспитализация за СН.	III	C
Препоръки за лечение на пациенти със СН и аортна стеноза		
Интервенция на аортната клапа, TAVI или SAVR, се препоръчва при пациенти със СН и тежка високо-градиентна аортна стеноза за намаляване на смъртността и подобряване на симптомите.	I	B
Препоръчва се изборът между TAVI и SAVR да бъде направен от кардиологичния тим, според индивидуалните предпочитания на пациента и характеристики, включващи възраст, хирургичен риск, клинични, анатомични и процедурни аспекти, като се претеглят рисковете и ползите от всеки подход.	I	C
Препоръки за лечение на пациенти със СН и диабет		
Инхибиторите на SGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, емпаглифлозин, ертуглифлозин, сотаглифлозин) се препоръчват при пациенти със ЗД тип 2 в риск от СС събития, за да се намалят хоспитализациите за СН големи СС събития, крайна степен бъбречна дисфункция и СС смърт.	I	A
Инхибиторите на SGLT2 (дапаглифлозин, емпаглифлозин и сотаглифлозин) се препоръчват при пациенти с ЗД тип 2 и HFrEF за намаляване на хоспитализациите за СН и СС смърт.	I	A
Тиазolidиониди (глитазони) не се препоръчват при пациенти със СН, тъй като повишават риска от влошаване на СН и хоспитализация за СН.	III	A
Инхибиторът на DPP-4 саксаглиптин не се препоръчва при пациенти със СН.	III	B
Препоръки за лечение на пациенти със СН и железен дефицит		
Препоръчва се всички пациенти със СН да бъдат периодично изследвани за анемия и дефицит на желязо с пълна кръвна картина, серумна концентрация на феритин и TSAT.	I	C
Лечението на анемия при СН с еритропоетин-стимулиращи средства не се препоръчва при липса на други индикации за тази терапия.	III	B

Продължава

Продължение

Адаптивната серво-вентилация не се препоръчва при пациенти с HFrEF и преобладаващ CSA, поради повишена смъртност по всички причини и СС смърт.	III	A
Препоръка за лечение на пациенти със СН и артрит		
НСПВС или COX-2 инхибитори не се препоръчват при пациенти със СН, тъй като те повишават риска от влошаване на СН и хоспитализация за СН.	III	B
Препоръка за лечение на пациенти със СН и карцином		
Препоръчва се пациенти с рак в повишен риск от кардиотоксичност, дефиниран от анамнеза или рискови фактори за СС заболяване, предшестваша кардиотоксичност или излагане на кардиотоксични агенти, да бъдат подлагани на CV оценка преди планирана противоракова терапия, за предпочитане от кардиолог с опит/интерес в кардио-онкологията.	I	C
Препоръки за лечение на пациенти със СН и амилоидоза		
Tafamidis се препоръчва при пациенти с доказано в генетично изследване hTTR-CA и NYHA клас I или II симптоми за намаляване на симптомите, CV хоспитализация и смъртността.	I	B
Tafamidis се препоръчва при пациенти със симптоми на wtTTR-CA и NYHA клас I или II за намаляване на симптомите, СС хоспитализация и смъртността.	I	B

ACE-I = инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим; ПМ = предсърдно мъждене; OCH = остра сърдечна недостатъчност; ARB = ангиотензин-рецепторен блокатор; ARNI = ангиотензин-рецепторен непротилизин инхибитор; AV = атрио-вентрикуларен/а/о/и; BNP = B тип натриуретичен пептид; CHA₂DS₂-VASc = Застойна сърдечна недостатъчност или левокамерна дисфункция, хипертония, възраст ≥75 (по две), диабет, инсулт (по две)-съдово заболяване, възраст 65–74 години, полово категория (жени) (скор); КМП = кардиомиопатия; CMP = сърдечен магнитен резонанс; CRT = сърдечна синхронизационна терапия; CSA = централна сънна апнея; СС = сърдечно-съдово/а/о/и; DOAC = директно-действащ перорален антикоагулант; DPP-4 = дипептидил пептидаза-4; EKG = електрокардиограма; ECV = електрическа кардиоверзия; HbA1c = гликиран хемоглобин; CH = сърдечна недостатъчност; HFmrEF = сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване; HFrEF = сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване; HFrEF = сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване; hTTR = наследствен транстиретин; IABP = интра-аортна балонна помпа; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; ЛББ = ляв бедрен блок; LMWH = хепарин с ниско молекулно тегло; ЛК = левокамерен/а/о/и, лява камера; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция; MCS = механична циркулаторна подкрепа; МИ = миокарден инфаркт; MRA = минералкортикоиден рецепторен антагонист; НСПВС = нестероидни противовъзпалителни средства; NT-proBNP = N-терминален-проB тип натриуретичен пептид; NYHA = Нюйоркската сърдечна асоциация; OMT = оптимална медицинска терапия; PaO₂ = парциално налягане на кислорода; QOL = качество на живота; QRS = Q, R, и S зъбци (в ЕКГ); ДК = деснокамерен/а/о/и, дясна камера; SAVR = хирургично аортно клапно заместване; SGLT2 = натрий-глюкоза котранспортьор 2; SpO₂ = транскутанна кислородна сатурация; SR = синусов ритъм; 3D тип 2 = захарен диабет тип 2; TAVI = транскатетърна аортна клапна имплантация; TSAT = трансферинова сатурация; VAD = устройство за камерно асистиране; VKA = витамин К антагонист; wtTTR-CA = див тип транстиратинова сърдечна амилоидоза.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източниците в този текст са изброени в точка 4.2.

^d При тези, които са в състояние да се придържат към работната програма.

18. Показатели за качество

QIs са инструменти, които могат да се използват за оценка на качеството на грижите, включително това на процесите на грижи и клиничния изход.⁹⁹⁵ Те могат да служат и като механизъм за подобряване на придържането към препоръките чрез усилия за осигуряване на качество и проверка на доставчиците на грижи.⁹⁹⁶ Ролята на QIs за стимулиране на подобрието на качеството се признава все повече като такава и привлича интереса на здравните власти, професионалните организации, платците и обществеността.⁹⁹⁷

ESC признава необходимостта от измерване и отчитане на качеството и резултатите от СС грижи. Методологията, по която се разработват QIs на ESC, беше публикувана⁹⁹⁷ и сега вече е създаден набор от QIs за първоначален набор от СС условия.^{998,999} За улесняване на инициативите

за подобряване на качеството, болестно специфичните QIs на ESC са включени в съответните ESC препоръки за клинична практика.^{7,1000} Те са подобрени допълнително чрез интегриране в регистрите на ESC, като например EORP (Евро-опсервационна изследователска програма) и проектът EuroHeart (Европейските унифицирани регистри за оценка на сърдечните грижи и рандомизирани проучвания).¹⁰⁰¹

За пациенти със СН, QIs могат да помогнат на доставчиците на здравни услуги едновременно да направят приложими отделните препоръки и да дадат възможност да разграничаване на пропуснати възможности от подходящи грижи. Нещо повече, QIs позволяват долавянето на опита на пациентите. Успоредно с написването на тези препорък беше разработен съответен набор от QIs, за оценка на грижите и клиничния изход. Тези QIs, заедно със спецификациите и процеса на разработване, са публикувани отделно с кратко обобщение, показано в Таблица 37.

Таблица 37: Основни показатели за качество на Европейското кардиологично дружество за оценката на грижите и изхода при пациенти със сърдечна недостатъчност (пълният списък е публикуван в отделна статия)

Област 1. Структурни QIs^a	
Главно (1): Центърът трябва да има специален мултидисциплинарен тим за лечение на пациенти със СН	
Числител: Наличие на специален мултидисциплинарен тим за лечение на пациенти със СН.	
Област 2. Оценка на пациента^b	
Главно (1): Дял пациенти със СН, които имат документация за техния клиничен тип СН (HFrEF, HFmrEF, HFpEF)	
Числител: Брой пациенти със СН, които имат документация за техния клиничен тип СН (HFrEF, HFmrEF, HFpEF).	
Знаменател: Брой пациенти със СН.	

Таблица 37: Продължение**Главно (2): Дял пациенти със СН, които имат документация за своите ЕКГ находки****Числител:** Брой пациенти със СН, които имат документация за своите ЕКГ находки.**Знаменател:** Брой пациенти със СН.**Главно (3): Дял пациенти със СН, на които са измерени NPs****Числител:** Брой пациенти със СН, които имат документация за нивата на NPs.**Знаменател:** Брой пациенти със СН.**Област 3. Първоначално лечение****Главно (1). Дял пациенти с HFrEF, на които е предписан бета-блокатор бисопролол, карведилол, метопролол сукцинат с продължително освобождаване или небиволол при липса на противопоказания****Числител:** Брой пациенти с HFrEF, на които е предписан бета-блокатор бисопролол, карведилол, метопролол сукцинат с продължително освобождаване или небиволол.**Знаменател:** Брой пациенти с HFrEF без никакви противопоказания за бета-блокатора бисопролол, карведилол, метопролол сукцинат с продължително освобождаване или небиволол.**Главно (2). Процент пациенти с HFrEF, на които е предписан ACE инхибитор, ARB или ARNI при липса на противопоказания****Числител:** Брой пациенти с HFrEF, на които е предписан ACE инхибитор, ARB или ARNI.**Знаменател:** Брой пациенти с HFrEF без противопоказания за ACE инхибитори, ARB и ARNI.**Главно (3). Процент пациенти със СН, на които е предписана диуретична терапия, ако имат данни за задържане на течности****Числител:** Брой пациенти със СН, с данни за задържка на течности, на които е предписана диуретична терапия.**Знаменател:** Брой пациенти със СН, които имат данни за задържка на течности и нямат противопоказания за диуретична терапия.**Главно (4): Дял пациенти с HFrEF, на които е предписан MRA при липса на противопоказания****Числител:** Брой пациенти с HFrEF, на които е предписан MRA.**Знаменател:** Брой пациенти с HFrEF без противопоказания за MRA.**Главно (5): Дял пациенти с HFrEF, на които е предписан SGLT2 инхибитор при липса на противопоказания****Числител:** Брой пациенти с HFrEF, на които е предписан SGLT2 инхибитор.**Знаменател:** Брой пациенти с HFrEF без никакви противопоказания за SGLT2 инхибитор.

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин-рецепторен блокатор; ARNI = ангиотензин-рецепторен-неприлизин инхибитор; СН = сърдечна недостатъчност; HFrEF = сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване; HFmrEF = сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване; HFpEF = сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; ИСБ = исхемична сърдечна болест; ЛББ = ляв бедрен блок; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция; MRA = минералкортикоид рецепторен антагонист; NP = натриуретичен пептид; NYHA = Нюйоркската сърдечна асоциация; OMT = оптимална медицинска терапия; QI = индикатор за качество; SGLT2 = натрий-глюкоза ко-транспортен 2.

^a Структурните QIs са двоични измервания (Да/Не) и по този начин имат само дефиниции на числителя.

^b Кръвните тестове включват урея, креатинин, електролити, пълна кръвна картина, глюкоза, гликиран хемоглобин, тироид-стимулиращ хормон, чернодробен функционален тест, липиди и профил на желязо.

19. Допълнителни данни

Допълнителни данни с добавени *Допълнителни фигури*, Таблицы и текст, допълващ пълния текст, са достъпни на уебсайта на *European Heart Journal* и чрез уебсайта на ESC на адрес www.escardio.org/guidelines.

20. Информация за авторите

Автори/членове на работната група: Marianna Adamo, Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences and Public, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italy; **Andreas Baumbach**, Barts Heart Centre, Queen Mary University of London, London, United Kingdom; **Michael Böhm**, Klinik für Innere Medizin III, Saarland University, Homburg/Saar, Saarland, Germany; **Haran Burri**, Cardiology, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland; **Jelena Čelutkienė**, Clinic of Cardiac and Vascular Diseases, Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania; **Ovidiu Chioncel**, Emergency Institute for Cardiovascular Diseases 'Prof. Dr.C.C.Ilieșcu', University of Medicine Carol Davila, București, Romania; **John G.F. Cleland**, Robertson Centre for Biostatistics and Clinical Trials, Institute of Health & Wellbeing, Glasgow, Lanarkshire, United Kingdom; **Andrew J.S. Coats**, University of Warwick, Coventry, United Kingdom; **Maria G. Crespo-Leiro**, Cardiology,

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), CIBERCV, Universidade da Coruña (UDC), Instituto de Investigación Biomedica de A Coruña (INIBIC), La Coruña, Spain; **Dimitrios Farmakis**, University of Cyprus Medical School, Nicosia, Cyprus; **Roy S. Gardner**, Scottish National Advanced Heart Failure Service, Golden Jubilee National Hospital, Clydebank, Glasgow, Scotland, United Kingdom; **Martine Gilard**, Cardiology, Brest University, Brest, France; **Stephane Heymans**, Department of Cardiology, Maastricht University, CARIM School for Cardiovascular Diseases, Maastricht, Netherlands; **Arno W. Hoes**, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands; **Tiny Jaarsma**, Department of Health, Medicine and Caring Science, Linköping University, Linköping, Sweden; **Ewa A. Jankowska**, Department of Heart Diseases, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland; **Mitja Lainscak**, Division of Cardiology, General Hospital Murska Sobota, Murska Sobota, Slovenia; **Carolyn S.P. Lam**, National Heart Centre Singapore and Duke-National University of Singapore, Singapore; **Alexander R. Lyon**, Department of Cardiology, Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom; **John J.V. McMurray**, British Heart Foundation Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow, Glasgow, Scotland, United Kingdom; **Alexandre Mebazaa**, Anesthesiology and Critical Care, Université de Paris – Hôpital Lariboisière, Paris, France; **Richard Mindham**, United Kingdom, ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, France; **Claudio Muneretto**, Cardiothoracic Surgery, Asst Spedali

Civili University of Brescia, Brescia, Italy; **Massimo Francesco Piepoli**, Cardiology, Guglielmo da Saliceto Hospital, AUSL Piacenza, Piacenza, Italy; **Susanna Price**, Cardiology & Adult Intensive Care Unit, Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom; **Giuseppe M.C. Rosano**, IRCCS San Raffaele, Roma, Italy; **Frank Ruschitzka**, Department of Cardiology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; **Anne Kathrine Skibelund**, Denmark, ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, France.

21. Приложение

ESC Scientific Document Group

Включва рецензенти на документи и национални кардиологични общества на ESC.

Рецензенти на документа: Rudolf A. de Boer (CPG Review Coordinator) (Netherlands), P. Christian Schulze (CPG Review Coordinator) (Germany), Magdy Abdelhamid (Egypt), Victor Aboyans (France), Stamatis Adamopoulos (Greece), Stefan D. Anker (Germany), Elena Arbelo (Spain), Riccardo Asteggiano (Italy), Johann Bauersachs (Germany), Antoni Bayes-Genis (Spain), Michael A. Borger (Germany), Werner Budts (Belgium), Maja Cikes (Croatia), Kevin Damman (Netherlands), Victoria Delgado (Netherlands), Paul Dendale (Belgium), Polychronis Dilaveris (Greece), Heinz Drexel (Austria), Justin Ezekowitz (Canada), Volkmar Falk (Germany), Laurent Fauchier (France), Gerasimos Filippatos (Greece), Alan Fraser (United Kingdom), Norbert Frey (Germany), Chris P. Gale (United Kingdom), Finn Gustafsson (Denmark), Julie Harris (United Kingdom), Bernard Jung (France), Stefan Janssens (Belgium), Mariell Jessup (United States of America), Aleksandra Konradi (Russia), Dipak Kotecha (United Kingdom), Ekatirini Lambrinou (Cyprus), Patrizio Lancellotti (Belgium), Ulf Landmesser (Germany), Christophe Leclercq (France), Basil S. Lewis (Israel), Francisco Leyva (United Kingdom), AleCs Linhart (Czech Republic), Maja-Lisa Løchen (Norway), Lars H. Lund (Sweden), Donna Mancini (United States of America), Josep Masip (Spain), Davor Milicic (Croatia), Christian Mueller (Switzerland), Holger Nef (Germany), Jens-Cosedis Nielsen (Denmark), Lis Neubeck (United Kingdom), Michel Noutsias (Germany), Steffen E. Petersen (United Kingdom), Anna Sonia Petronio (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Eva Prescott (Denmark), Amina Rakisheva (Kazakhstan), Dimitrios Richter (Greece), Evgeny Schlyakhto (Russia), Petar Seferovic (Serbia), Michele Senni (Italy), Marta Sitges (Spain), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Carlo Gabriele Tocchetti (Italy), Rhian Touyz (United Kingdom), Carsten Tschöpe (Germany), Johannes Waltenberger (Germany).

Националните кардиологични дружества в ESC участвали активно в процеса на преглед на 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure:

Algeria: Algerian Society of Cardiology, Messaad Krim; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Hamlet Hayrapetyan; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Deddo Moertl; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Isakh Mustafayev; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Alena Kurlianskaya; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Michel Depauw; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Zumreta Kušljagić; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Plamen Gatzov; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Davor Milicic; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Petros Agathangelou; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Vojtěch Melenovský; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Brian

Bridal Løgstrup; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Ahmed Magdy Mostafa; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Tiina Uuetoa; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Johan Lassus; **France:** French Society of Cardiology, Damien Logeart; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Zviad Kipiani; **Germany:** German Cardiac Society, Johann Bauersachs; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, Christina Chrysoshoou; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Róbert Sepp; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Inga Jóna Ingimarsdóttir; **Ireland:** Irish Cardiac Society, Jim O'Neill; **Israel:** Israel Heart Society, Israel Gotsman; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Massimo Iacoviello; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Amina Rakisheva; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Gani Bajraktari; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Olga Lunegova; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Ginta Kamzola; **Lebanon:** Lebanese Society of Cardiology, Tony Abdel Massih; **Libya:** Libyan Cardiac Society, Hisham Benlamin; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Diana Žaliaduonytė; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Stephanie Noppe; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Alice Moore; **Moldova (Republic of):** Moldavian Society of Cardiology, Eleonora Vataman; **Montenegro:** Montenegrin Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Ahmed Bennis; **Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Olivier C. Manintveld; **North Macedonia:** North Macedonian Society of Cardiology, Elizabeta Sbrbinovska Kostovska; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Geeta Gulati; **Poland:** Polish Cardiac Society, Ewa Straburzyńska-Migaj; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, José Silva-Cardoso; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Roxana Cristina Rimbas; **Russian Federation:** Russian Society of Cardiology, Yuri Lopatin; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marina Foscoli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Sinisa Stojkovic; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Eva Goncalvesova; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Javier Segovia; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Krister Lindmark; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Micha T. Maeder; **Syrian Arab Republic:** Syrian Cardiovascular Association, Walid Bsata; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Leila Abid; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Hakan Altay; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Leonid Voronkov; **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland:** British Cardiovascular Society, Ceri Davies; **Uzbekistan:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Timur Abdullaev.

ESC Clinical Practice Guidelines Committee (CPG): Colin N. Baigent (Chairperson) (United Kingdom), Magdy Abdelhamid (Egypt), Victor Aboyans (France), Sotiris Antoniou (United Kingdom), Elena Arbelo (Spain), Riccardo Asteggiano (Italy), Andreas Baumbach (United Kingdom), Michael A. Borger (Germany), Jelena Celutkienė (Lithuania), Maja Cikes (Croatia), Jean-Philippe Collet (France), Volkmar Falk (Germany), Laurent Fauchier (France), Chris P. Gale (United Kingdom), Sigrun Halvorsen (Norway), Bernard Jung (France), Tiny Jaarsma (Sweden), Aleksandra Konradi (Russia), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), Dipak Kotecha (United Kingdom), Ulf Landmesser (Germany), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (Czech Republic), Maja-Lisa Løchen (Norway), Jens-Cosedis Nielsen (Denmark), Steffen E. Petersen (United Kingdom), Eva Prescott (Denmark), Lis Neubeck (United Kingdom), Amina Rakisheva (Kazakhstan), Marta Sitges (Spain), Rhian M. Touyz (United Kingdom).

22. Източници

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;**37**:2129-2200.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binnos S, ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;**37**:2315-2381.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;**39**:119-177.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;**39**:3021-3104.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsson T, Escaned J, Gersh BJ, Svtil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;**41**:407-477.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Cieriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Juni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Ostgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferovic PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;**41**:255-323.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;**42**:373-498.
- Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Pfeffer MA, McMurray JJV, Solomon SD. Heart failure with midrange ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail* 2018;**20**:1230-1239.
- Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, O'Meara E, Shah SJ, McKinlay S, Fleg JL, Sopko G, Pitt B, Pfeffer MA, TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2016;**37**:455-462.
- Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, Jhund PS, Lees KR, McMurray JJV, VICCTA-Heart Failure Collaborators. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2018;**20**:1139-1145.
- Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEPCHF) study. *Eur Heart J* 2006;**27**:2338-2345.
- Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, Manzano L, McMurray JJV, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, von Lueder TG, Bohm M, Andersson B, Kjekshus J, Packer M, Rigby AS, Rosano G, Wedel H, Hjalmarson A, Wikstrand J, Kotecha D, Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 2018;**39**:26-35.
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Dungen HD, Goncalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP, PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;**381**:1609-1620.
- Lam CSP, Voors AA, Piotr P, McMurray JJV, Solomon SD. Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 2020;**41**:2353-2355.
- Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, Anker SD, Atherton J, Bohm M, Butler J, Drazner MH, Michael Felker G, Filippatos G, Fiuzat M, Fonarow GC, Gomez-Mesa JE, Heidenreich P, Imamura T, Jankowska EA, Januzzi J, Khazanie P, Kinugawa K, Lam CSP, Matsue Y, Metra M, Ohtani T, Francesco Piepoli M, Ponikowski P, Rosano GMC, Sakata Y, Seferovic P, Starling RC, Teerlink JR, Vardeny O, Yamamoto K, Yancy C, Zhang J, Zieroth S. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021;**23**:352-380.
- Galderisi M, Cosyns B, Edvardsson T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, Donal E, Sade LE, Ernande L, Garbi M, Grapsa J, Hagendorff A, Kamp O, Magne J, Santoro C, Stefanidis A, Lancellotti P, Popescu B, Habib G, EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:1301-1310.
- Arrigo M, Huber LC, Winnik S, Mikulicic F, Guidetti F, Frank M, Flammer AJ, Ruschitzka F. Right ventricular failure: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Card Fail Rev* 2019;**5**:140-146.
- Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Guazzi M, Harjola VP, Heymans S, Hill L, Lainscak M, Lam CSP, Lund LH, Lyon AR, Mebazaa A, Mueller C, Paulus WJ, Pieske B, Piepoli MF, Ruschitzka F, Rutten FH, Seferovic PM, Solomon SD, Shah SJ, Triposkiadis F, Wachter R, Tschöpe C, de Boer RA. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;**20**:16-37.
- Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, Felker GM, Pina IL, O'Connor CM, Lindenfeld J, Januzzi JL, Cohen LS, Ahmad T. Clinical implications of the New York Heart Association classification. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e014240.
- Solomon SD, Claggett B, Packer M, Desai A, Zile MR, Swedberg K, Rouleau J, Shi V, Lefkowitz M, McMurray JJV. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation: the PARADIGM-HF trial. *JACC Heart Fail* 2016;**4**:816-822.
- Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespiello AP, Allison M, Hemingway H, Cleland JG, McMurray JJV, Rahimi K. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018;**391**:572-580.
- Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep* 2014;**11**:404-415.
- Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015;**372**:1333-1341.

24. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev* 2017;3:7-11.
25. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, van der Harst P, Rienstra M, van Gelder IC, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH, van der Meer P. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol* 2015;104:342-350.
26. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J* 2013;34:1424-1431.
27. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789-1858.
28. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013;113:646-659.
29. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-1146.
30. Smeets M, Vaes B, Mamouris P, Van Den Akker M, Van Pottelbergh G, Goderis G, Janssens S, Aertgeerts B, Henrard S. Burden of heart failure in Flemish general practices: a registry-based study in the Intego database. *BMJ Open* 2019;9:e022972.
31. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, VanWagner LB, Tsao CW, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e139-e596.
32. van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MA, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail* 2014;16:772-777.
33. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016;18:242-252.
34. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, Cushman M, Delling FN, Deo R, de Ferranti SD, Ferguson JF, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jimenez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Lutsey PL, Mackey JS, Matchar DB, Matsushita K, Mussolino ME, Nasir K, O'Flaherty M, Palaniappan LP, Pandey A, Pandey DK, Reeves MJ, Ritchey MD, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sampson UKA, Satou GM, Shah SH, Spartano NL, Tirschwell DL, Tsao CW, Voecks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e67-e492.
35. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, Oliveira A, EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:531-539.
36. Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F, Vittinghoff E, Gardin JM, Arynchyn A, Lewis CE, Williams OD, Hulley SB. Racial differences in incident heart failure among young adults. *N Engl J Med* 2009;360:1179-1190.
37. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JC, Stricker BH. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004;25:1614-1619.
38. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, Savarese G, Lam CSP, Lund LH. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1624-1634.
39. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, midrange and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1574-1585.
40. Shah RU, Klein L, Lloyd-Jones DM. Heart failure in women: epidemiology, biology and treatment. *Womens Health (Lond)* 2009;5:517-527.
41. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen SJ. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292:344-350.
42. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, Braun OO, Savarese G, Dahlstrom U, Lund LH. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003875.
43. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, Butler J, Yancy CW, Fonarow GC. Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016;4:464-472.
44. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med* 2002;162:1682-1688.
45. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015;175:996-1004.
46. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, Gottdiener JS, Psaty BM, Vasan RS. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2018;6:678-685.
47. Motiejunaite J, Akiyama E, Cohen-Solal A, Maggioni AP, Mueller C, Choi DJ, Kavoliuniene A, Celutkienė J, Parenica J, Lassus J, Kajimoto K, Sato N, Miro O, Peacock WF, Matsue Y, Voors AA, Lam CSP, Ezekowitz JA, Ahmed A, Fonarow GC, Gayat E, Regitz-Zagrosek V, Mebazaa A. The association of long-term outcome and biological sex in patients with acute heart failure from different geographic regions. *Eur Heart J* 2020;41:1357-1364.
48. Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, Jiang R, Redfield MM. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2012;5:720-726.
49. Clarke CL, Grunwald GK, Allen LA, Baron AE, Peterson PN, Brand DW, Magid DJ, Masoudi FA. Natural history of left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:680-686.
50. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H, CHART-2 Investigators. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1258-1269.
51. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1597-1605.
52. Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, de Antonio M, Perera-Lluna A, Lopez-Ayerbe J, Domingo J, Nunez J, Zamora E, Moliner P, Diaz-Ruata P, Santesmases J, Bayes-Genis A. Dynamic trajectories of left ventricular ejection fraction in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:591-601.
53. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Kober L, Squire IB, Swedberg K, Dobson J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN, Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013;34:1404-1413.
54. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J* 2014;35:25-32.
55. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009;119:515-523.
56. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, Roger VL. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1695-1702.
57. Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Roalfe AK, Lay-Flurrie S, Jones NR, Marshall T, Hobbs FDR. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study. *BMJ* 2019;364:I223.

58. Lorenzoni G, Azzolina D, Lanera C, Brianti G, Gregori D, Vanuzzo D, Baldi I. Time trends in first hospitalization for heart failure in a community-based population. *Int J Cardiol* 2018;271:195-199.
59. Mosterd A, Reitsma JB, Grobbee DE. Angiotensin converting enzyme inhibition and hospitalisation rates for heart failure in the Netherlands, 1980 to 1999: the end of an epidemic? *Heart* 2002;87:75-76.
60. Chen J, Hsieh AF, Dharmarajan K, Masoudi FA, Krumholz HM. National trends in heart failure hospitalization after acute myocardial infarction for Medicare beneficiaries: 1998-2010. *Circulation* 2013;128:2577-2584.
61. Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, Ling S, Davies MJ, Lam CSP, Mamas MA, Khunti K, Kadam UT. 20-year trends in cause-specific heart failure outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study. *Lancet Public Health* 2019;4:e406-e420.
62. Al-Mohammad A, Mant J, Laramée P, Swain S, Chronic Heart Failure Guideline Development Group. Diagnosis and management of adults with chronic heart failure: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2010;341:c4130.
63. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, Mant D, McManus RJ, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Sanders S, Hobbs FD. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;13:1-207, iii.
64. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 1997;90:335-339.
65. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP, Zuithoff NP, Rutten FH, Hoes AW. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail* 2011;13:518-527.
66. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, Lammers JW, Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011;124:2865-2873.
67. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD, Patel PC, Mammen PP, Markham DW, Levine BD, Drazner MH. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail* 2014;2:24-31.
68. Gohar A, Rutten FH, den Ruijter H, Kelder JC, von Haehling S, Anker SD, Mockel M, Hoes AW. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide for the early detection of non-acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1219-1227.
69. Hildebrandt P, Collinson PO. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing to assist the diagnostic evaluation of heart failure in symptomatic primary care patients. *Am J Cardiol* 2008;101:25-28.
70. Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr., Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824-839.
71. Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T, Donal E, Goliasch G, Cardim N, Magne J, Laginha S, Hagendorff A, Haland TF, Aaberge L, Martinez C, Rapacciuolo A, Santoro C, Ilardi F, Postolache A, Dulgheru R, Mateescu AD, Beladan CC, Deleanu D, Marchetta S, Auffret V, Schwammenthal E, Habib G, Popescu BA. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multi-centre EACVI Euro-Filling study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:961-968.
72. Gardner RS, Ozalp F, Munday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2003;24:1735-1743.
73. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, Mant J, NICE Guideline Development Group for Acute Heart Failure. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 2015;350:h910.
74. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, Coats AJS, Metra M, Mebazaa A, Ruschitzka F, Lainscak M, Filippatos G, Seferovic PM, Meijers WC, Bayes-Genis A, Mueller T, Richards M, Januzzi JL Jr, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;21:715-731.
75. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol* 2014;176:611-617.
76. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349-1353.
77. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, Hardman SM, Dargie HJ, Cowie MR. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:537-541.
78. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail* 2011;17:729-734.
79. Verdu JM, Comin-Colet J, Domingo M, Lupon J, Gomez M, Molina L, Casacuberta JM, Munoz MA, Mena A, Bruguera-Cortada J. Rapid point-of-care NT-proBNP optimal cut-off point for heart failure diagnosis in primary care. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65:613-619.
80. Taylor CJ, Roalfe AK, Iles R, Hobbs FR, investigators R, Barton P, Deeks J, McCahon D, Cowie MR, Sutton G, Davis RC, Mant J, McDonagh T, Tait L. Primary care REFerral for Echocardiogram (REFER) in heart failure: a diagnostic accuracy study. *Br J Gen Pract* 2017;67:e94-e102.
81. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL, European Association of Echocardiography. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement-Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009;30:278-289.
82. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, Edvardsen T, Garbi M, Ha JW, Kane GC, Kreeger J, Mertens L, Pibarot P, Picano E, Ryan T, Tsutsui JM, Varga A. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1191-1229.
83. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. *Curr Heart Fail Rep* 2015;12:276-283.
84. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, Mascherbauer J, Nezafat R, Salerno M, Schelbert EB, Taylor AJ, Thompson R, Ugander M, van Heeswijk RB, Friedrich MG. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2 and extracellular volume: a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19:75.
85. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, Gospodinova M, Obici L, Rapezzi C, Garcia-Pavia P. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. *JACC Heart Fail* 2019;7:709-716.
86. Gupta DK, Wang TJ. Natriuretic peptides and cardiometabolic health. *Circ J* 2015;79:1647-1655.
87. Zois NE, Bartels ED, Hunter I, Kousholt BS, Olsen LH, Goetze JP. Natriuretic peptides in cardiometabolic regulation and disease. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:403-412.
88. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol* 2011;57:131-140.
89. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yli M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL, STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607-1616.
90. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udellson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151-1158.
91. Ling LF, Marwick TH, Flores DR, Jaber WA, Brunken RC, Cerqueira MD, Hachamovitch R. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction: inducible ischemia versus hibernating myocardium. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:363-372.
92. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, Drozd J, Farsky PS, Feldman AM, Doenst T, Michler RE, Berman DS, Nicolau JC, Pellikka

- PA, Wrobel K, Alotti N, Asch FM, Favaloro LE, She L, Velazquez EJ, Jones RH, Panza JA, STICH Trial Investigators. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1617-1625.
93. Panza JA, Ellis AM, Al-Khalidi HR, Holly TA, Berman DS, Oh JK, Pohost GM, Sopko G, Chrzanowski L, Mark DB, Kukulski T, Favaloro LE, Maurer G, Farsky PS, Tan RS, Asch FM, Velazquez EJ, Rouleau JL, Lee KL, Bonow RO. Myocardial viability and long-term outcomes in ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2019;381:739-748.
 94. Corra U, Piepoli MF, Adamopoulos S, Agostoni P, Coats AJ, Conraads V, Lambrou E, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid JP, Seferovic PM, Anker SD, Filippatos G, Ponikowski PP. Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 2014: the evolving prognostic role: a position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2014;16:929-941.
 95. Piepoli MF, Conraads V, Corra U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, McMurray J, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid JP, Anker SD, Solal AC, Filippatos GS, Hoes AW, Gielen S, Giannuzzi P, Ponikowski PP. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail* 2011;13:347-357.
 96. Corra U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJ, Crespo Leiro MG, de Boer RA, Hairola VP, Hill L, Lainscak M, Lund LH, Metra M, Ponikowski P, Riley J, Seferovic PM, Piepoli MF. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:3-15.
 97. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:3076-3093.
 98. Cooper LT Jr, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis—natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1997;336:1860-1866.
 99. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afkalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233-270.
 100. Gheorghiadu M, Shah AN, Vaduganathan M, Butler J, Bonow RO, Rosano GM, Taylor S, Kupfer S, Misselwitz F, Sharma A, Fonarow GC. Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes: academics', clinicians', industry's, regulators', and payers' perspectives. *Heart Fail Clin* 2013;9:285-290, v-vi.
 101. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, Nodari S, Lam CSP, Sato N, Shah AN, Gheorghiadu M. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1123-1133.
 102. Anker SD, Schroeder S, Atar D, Bax JJ, Ceconi C, Cowie MR, Crisp A, Dominjon F, Ford I, Ghofrani HA, Gropper S, Hindricks G, Hlatky MA, Holcomb R, Honarpour N, Jukema JW, Kim AM, Kunz M, Lefkowitz M, Le Floch C, Landmesser U, McDonagh TA, McMurray JJ, Merkely B, Packer M, Prasad K, Revkin J, Rosano GM, Somaratne R, Stough WG, Voors AA, Ruschitzka F. Traditional and new composite endpoints in heart failure clinical trials: facilitating comprehensive efficacy assessments and improving trial efficiency. *Eur J Heart Fail* 2016;18:482-489.
 103. Gayat E, Arrigo M, Littnerova S, Sato N, Parenica J, Ishihara S, Spinar J, Muller C, Harjola VP, Lassus J, Miro O, Maggioni AP, AlHabib KF, Choi DJ, Park JJ, Zhang Y, Zhang J, Januzzi JL Jr., Kajimoto K, Cohen-Solal A, Mebazaa A, Network G. Heart failure oral therapies at discharge are associated with better outcome in acute heart failure: a propensity-score matched study. *Eur J Heart Fail* 2018;20:345-354.
 104. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, Ferrari R, Piepoli MF, Delgado Jimenez JF, Metra M, Fonseca C, Hradec J, Amir O, Logeart D, Dahlstrom U, Merkely B, Drozd J, Goncalvesova E, Hassanein M, Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Tousoulis D, Kavaliuniene A, Fruhwald F, Fazlilbegovic E, Temizhan A, Gatzov P, Erglis A, Laroche C, Mebazaa A, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HFLT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail* 2016;18:613-625.
 105. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
 106. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, Rocha R, Braunwald E, PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2019;380:539-548.
 107. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, Fonseca C, Goncalvesova E, Cavusoglu Y, Fernandez A, Chaaban S, Bohmer E, Pouleur AC, Mueller C, Tribouilloy C, Lonn E, Buraiki ALJ, Gniot J, Mozheiko M, Lelonek M, Noè A, Schwende H, Bao W, Butylin D, Pascual-Figal D, TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:998-1007.
 108. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bøcelohlavsek J, Böhm M, Chiang C-E, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukkat A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM, DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
 109. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquique E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F, EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-1424.
 110. The CONSENSUS Trial Study Group. Enalapril for congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;317:1349-1351.
 111. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450-1456.
 112. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312-2318.
 113. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
 114. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.
 115. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-1355.
 116. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658.
 117. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295-1302.
 118. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL,

- Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-2199.
119. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA, SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-225.
 120. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
 121. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
 122. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B, EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
 123. Fowler MB. Effects of beta blockers on symptoms and functional capacity in heart failure. *Am J Cardiol* 1997;80:55L-58L.
 124. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, Ponikowski P, Skene A, van de Ven L, Verkenne P, Lechat P, CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112:2426-2435.
 125. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235-2243.
 126. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, Rouleau JL, Swedberg K, Lefkowitz M, Shi VC, Desai AS, McMurray JJV, Solomon SD. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:333-340.
 127. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, Prescott MF, Shi VC, Rouleau JL, Swedberg K, Zile MR, Packer M, Desai AS, Solomon SD, McMurray JJV. Renal effects and associated outcomes during angiotensin neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail* 2018;6:489-498.
 128. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Zile MR, Lefkowitz M, Shi V, Solomon SD. Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: a secondary analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:79-85.
 129. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Desai AS, Packer M, Rouleau J, Zile MR, Swedberg K, Lefkowitz M, Shi V, McMurray JJV, Solomon SD. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2019;21:337-341.
 130. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Pearson SM, Desai AS, Packer M, Rouleau J, Zile MR, Swedberg K, Lefkowitz M, Shi V, McMurray JJV, Solomon SD. Incidence, predictors, and outcomes associated with hypotensive episodes among heart failure patients receiving sacubitril/valsartan or enalapril: the PARADIGM-HF trial (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circ Heart Fail* 2018;11:e004745.
 131. Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, Desai AS, Duffy CI, Ambrosy AP, Gurmu Y, McCague K, Rocha R, Braunwald E. Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure randomly assigned to sacubitril/valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. *Circulation* 2019;139:2285-2288.
 132. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, Nicolau JC, Merkely B, Kitakaze M, DeMets DL, Inzucchi SE, Kober L, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Solomon SD, Bengtsson O, Lindholm D, Niklasson A, Sjostrand M, Langkilde AM, McMurray JJV. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation* 2020;141:90-99.
 133. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, Giannetti N, Januzzi JL, Pina IL, Lam CSP, Ponikowski P, Sattar N, Verma S, Brueckmann M, Jamal W, Vedin O, Peil B, Zeller C, Zannad F, Packer M, EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021;42:1203-1212.
 134. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020;396:819-829.
 135. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, Belohlavek J, Bengtsson O, de Boer RA, Bohm M, Boulton DW, Chopra VK, DeMets DL, Docherty KF, Dukat A, Greasley PJ, Howlett JG, Inzucchi SE, Katova T, Kober L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Lindholm D, Ljungman CEA, Martinez FA, O'Meara E, Sabatine MS, Sjostrand M, Solomon SD, Tereshchenko S, Verma S, Jhund PS, McMurray JJV. Dapagliflozin and diuretic use in patients with heart failure and reduced ejection fraction in DAPA-HF. *Circulation* 2020;142:1040-1054.
 136. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle MC, Voors AA, Metra M, Lund LH, Komajda M, Testani JM, Wilcox CS, Ponikowski P, Lopes RD, Verma S, Lapuerta P, Pitt B, SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 2021;384:117-128.
 137. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149-158.
 138. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-776.
 139. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-885.
 140. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, Ford I, SHIFT Investigators. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1938-1945.
 141. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O'Connor CM, VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883-1893.
 142. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Jr., Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN, African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049-2057.
 143. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314:1547-1552.
 144. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-533.
 145. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Orso F, Rossignol P, Metra M, Filippatos G, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJ. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:137-155.
 146. Rohde LE, Rover MM, Figueiredo Neto JA, Danzmann LC, Bertoldi EG, Simoes MV, Silvestre OM, Ribeiro ALP, Moura LZ, Beck-da-Silva L, Prado D, Sant'Anna RT, Bridi LH, Zimmerman A, Raupp da Rosa P, Biolo A. Short-term diuretic withdrawal in stable outpatients with mild heart failure and no fluid retention receiving optimal therapy: a double-blind, multicentre, randomized trial. *Eur Heart J* 2019;40:3605-3612.
 147. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-1675.
 148. Bohm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, Reil JC, Swedberg K, Tavazzi L. Heart rate at baseline influences the effect of

- ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013;102:11-22.
149. Ouyang AJ, Lv YN, Zhong HL, Wen JH, Wei XH, Peng HW, Zhou J, Liu LL. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115:901-906.
 150. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015;36:1831-1838.
 151. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, Steeds RP, Townend J, Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451.
 152. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkier R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP, RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-1373.
 153. Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;188:99-101.
 154. Freeman JV, Reynolds K, Fang M, Udaltsova N, Steimle A, Pomernacki NK, Borowsky LH, Harrison TN, Singer DE, Go AS. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:49-58.
 155. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE, Mahaffey KW, Hankey GJ, Berkowitz SD, Nessel CC, Fox KA, Califf RM, Piccini JP, Patel MR, ROCKET Steering Committee and Investigators. Digoxin use in patients with atrial fibrillation AF and adverse cardiovascular outcomes: retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet* 2015;385:2363-2370.
 156. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289:871-878.
 157. Adams KF, Jr., Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR, Schwartz TA, Gheorghiade M. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the Digitalis Investigation Group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:497-504.
 158. Bavendiek U, Berliner D, Davila LA, Schwab J, Maier L, Philipp SA, Rieth A, Westenfeld R, Piorkowski C, Weber K, Hanselmann A, Oldhafer M, Schallhorn S, von der Leyen H, Schroder C, Veltmann C, Stork S, Bohm M, Koch A, Bauersachs J, DIGIT-HF Investigators and Committees. Rationale and design of the DIGIT-HF trial (DIGitoxin to Improve Outcomes in patients with advanced chronic Heart Failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:676-684.
 159. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, Adams KF, Anand I, Arias-Mendoza A, Biering-Sorensen T, Bohm M, Bonderman D, Cleland JGF, Corbalan R, Crespo-Leiro MG, Dahlstrom U, Echeverria LE, Fang JC, Filippatos G, Fonseca C, Goncalvesova E, Goudev AR, Howlett JG, Lanfear DE, Li J, Lund M, Macdonald P, Mareev V, Momomura SI, O'Meara E, Parkhomenko A, Ponikowski P, Ramirez FJA, Serpytis P, Sliwa K, Spinar J, Suter TM, Tomcsanyi J, Vandekerckhove H, Vinereanu D, Voors AA, Yilmaz MB, Zannad F, Sharpsten L, Legg JC, Varin C, Honarpour N, Abbasi SA, Malik FI, Kurtz CE, GALACTIC-HF Investigators. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2021;384:105-116.
 160. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF, Dargie HJ, Granger CB, Kjekshus J, Ku'ber L, Latini R, Maggioni AP, Packer M, Pitt B, Solomon SD, Swedberg K, Tavazzi L, Wikstrand J, Zannad F, Zile MR, McMurray JJV. Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med* 2017;377:41-51.
 161. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH, Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-237.
 162. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS, investigators of the AVID, CASH and CIDS studies. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 2000;21:2071-2078.
 163. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-1583.
 164. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748-754.
 165. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.
 166. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarto J, Videbaek L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjaer H, Brandes A, Thogersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbaek R, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S, DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221-1230.
 167. Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, McMurray JJV, Gardner RS. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. *Heart* 2018;104:144-150.
 168. Merchant FM, Jones P, Wehrenberg S, Lloyd MS, Saxon LA. Incidence of defibrillator shocks after elective generator exchange following uneventful first battery life. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001289.
 169. Yap SC, Schaefer BA, Bhagwandien RE, Kuhne M, Dabiri Abkenari L, Osswald S, Szili-Torok T, Sticherling C, Theuns DA. Evaluation of the need of elective implantable cardioverter-defibrillator generator replacement in primary prevention patients without prior appropriate ICD therapy. *Heart* 2014;100:1188-1192.
 170. Kini V, Soufi MK, Deo R, Epstein AE, Bala R, Riley M, Groeneweld PW, Shalaby A, Dixit S. Appropriateness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators at the time of generator replacement: are indications still met? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2388-2394.
 171. Erkapic D, Sperzel J, Stiller S, Meltendorf U, Mermi J, Wegscheider K, Hugel B, Investigators I. Long-term benefit of implantable cardioverter/defibrillator therapy after elective device replacement: results of the INCidence free SURvival after ICD REplacement (INSURE) trial – a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2013;34:130-137.
 172. Alsheikh-Ali AA, Homer M, Maddukuri PV, Kalsmith B, Estes NA, 3rd, Link MS. Time-dependence of appropriate implantable defibrillator therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:784-789.
 173. Opreanu M, Wan C, Singh V, Salehi N, Ahmad J, Szymkiewicz SJ, Thakur RK. Wearable cardioverter-defibrillator as a bridge to cardiac transplantation: a national database analysis. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1305-1309.
 174. Zishiri ET, Williams S, Cronin EM, Blackstone EH, Ellis SG, Roselli EE, Smedira NG, Gillinov AM, Glad JA, Tchou PJ, Szymkiewicz SJ, Chung MK. Early risk of mortality after coronary artery revascularization in patients with left ventricular dysfunction and potential role of the wearable cardioverter defibrillator. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:117-128.
 175. Kutyla V, Moss AJ, Klein H, Biton Y, McNitt S, MacKecknie B, Zareba W, Goldenberg I. Use of the wearable cardioverter defibrillator in high-risk cardiac patients: data from the Prospective Registry of Patients Using the Wearable Cardioverter Defibrillator (WEARIT-II Registry). *Circulation* 2015;132:1613-1619.
 176. Kutyla V, Moss AJ, Klein HU, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I. One-year follow-up of the Prospective Registry of Patients Using the Wearable Defibrillator (WEARIT-II Registry). *Pacing Clin Electrophysiol* 2018;41:1307-1313.
 177. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ, DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-2488.
 178. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, Kornacewicz-Jach Z, Sredniawa B, Lupkovic G, Hofgartner F, Lubinski A, Rosenqvist M, Habets A, Wegscheider K, Senges J, IRIS Investigators. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:1427-1436.
 179. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2005;353:1471-1480.

180. Steinberg BA, Al-Khatib SM, Edwards R, Han J, Bardy GH, Bigger JT, Buxton AE, Moss AJ, Lee KL, Steinman R, Dorian P, Hallstrom A, Cappato R, Kadish AH, Kudenchuk PJ, Mark DB, Inoue LY, Sanders GD. Outcomes of implantable cardioverter-defibrillator use in patients with comorbidities: results from a combined analysis of 4 randomized clinical trials. *JACC Heart Fail* 2014;2:623-629.
181. Raphael CE, Finegold JA, Barron AJ, Whinnett ZI, Mayet J, Linde C, Cleland JG, Levy WC, Francis DP. The effect of duration of follow-up and presence of competing risk on lifespan-gain from implantable cardioverter defibrillator therapy: who benefits the most? *Eur Heart J* 2015;36:1676-1688.
182. Miller RJ, Howlett JG, Exner DV, Campbell PM, Grant AD, Wilton SB. Baseline functional class and therapeutic efficacy of common heart failure interventions: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2015;31:792-799.
183. Hess PL, Al-Khatib SM, Han JY, Edwards R, Bardy GH, Bigger JT, Buxton A, Cappato R, Dorian P, Hallstrom A, Kadish AH, Kudenchuk PJ, Lee KL, Mark DB, Moss AJ, Steinman R, Inoue LY, Sanders G. Survival benefit of the primary prevention implantable cardioverter-defibrillator among older patients: does age matter? An analysis of pooled data from 5 clinical trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:179-186.
184. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-1302.
185. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J, Dronedarene Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678-2687.
186. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-788.
187. Theuns DA, Smith T, Hunink MG, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2010;12:1564-1570.
188. Elming MB, Nielsen JC, Haarbo J, Videbaek L, Korup E, Signorovitch J, Olesen LL, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjaer H, Brandes A, Thogersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbaek R, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S, Kober L, Thune JJ. Age and outcomes of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in patients with nonischemic systolic heart failure. *Circulation* 2017;136:1772-1780.
189. Selvanayagam JB, Hartshorne T, Billot L, Grover S, Hillis GS, Jung W, Krum H, Prasad S, McGavigan AD. Cardiovascular magnetic resonance-GUIDED management of mild to moderate left ventricular systolic dysfunction (CMR GUIDE): Study protocol for a randomized controlled trial. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2017;22:e12420.
190. Leyva F, Zegard A, Acquaye E, Gufran C, Taylor R, Foley PWX, Umar F, Patel K, Panting J, Marshall H, Qiu T. Outcomes of cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation in patients with nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1216-1227.
191. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, Klem I, Neilan TG, White JA, Sramko M, Masci PG, Barison A, McKenna P, Mordi I, Haugaa KH, Leyva F, Rodriguez Capitan J, Satoh H, Nabeta T, Dallaglio PD, Campbell NG, Sabate X, Cequier A. Late gadolinium enhancement and the risk for ventricular arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2017;5:28-38.
192. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, Morarji K, Brown TD, Ismail NA, Dweck MR, Di Pietro E, Roughton M, Wage R, Daryani Y, O'Hanlon R, Sheppard MN, Alpendurada F, Lyon AR, Cook SA, Cowie MR, Assomull RG, Pennell DJ, Prasad SK. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA* 2013;309:896-908.
193. Stewart GC, Weintraub JR, Pratibhu PP, Semigran MJ, Camuso JM, Brooks K, Tsang SW, Anello MS, Nguyen VT, Lewis EF, Nohria A, Desai AS, Givertz MM, Stevenson LW. Patient expectations from implantable defibrillators to prevent death in heart failure. *J Card Fail* 2010;16:106-113.
194. Moss AJ, Schugar C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes NA, 3rd, Greenberg H, Hall WJ, Huang DT, Kautzner J, Klein H, McNitt S, Olshansky B, Shoda M, Wilber D, Zareba W, MADIT-RIT Trial Investigators. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* 2012;367:2275-2283.
195. Healey JS, Hohnloser SH, Glikson M, Neuzner J, Mabo P, Vinolas X, Kautzner J, O'Hara G, Van Erven L, Gadler F, Pogue J, Appl U, Gikler J, Pochet T, Stein KM, Merkely B, Chrolavicius S, Meeks B, Foldesi C, Thibault B, Connolly SJ, Shockless IMPLANT Evaluation Investigators. Cardioverter defibrillator implantation without induction of ventricular fibrillation: a single-blind, non-inferiority, randomised controlled trial (SIMPLE). *Lancet* 2015;385:785-791.
196. Gasparini M, Proclemer A, Klersy C, Kloppe A, Lunati M, Ferrer JB, Hersi A, Gulaj M, Wijffels MC, Santi E, Manotta L, Arenal A. Effect of long-detection interval vs standard-detection interval for implantable cardioverter-defibrillators on antitachycardia pacing and shock delivery: the ADVANCE III randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1903-1911.
197. Cleland JG, Buga L. Device therapy: defibrillators—a shocking therapy for cardiomyopathy? *Nat Rev Cardiol* 2010;7:69-70.
198. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A, Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002;288:3115-3123.
199. Boersma L, Barr C, Knops R, Theuns D, Eckardt L, Neuzil P, Scholten M, Hood M, Kuschyk J, Jones P, Duffy E, Husby M, Stein K, Lambiase PD, Group EI. Implant and midterm outcomes of the subcutaneous implantable cardioverter defibrillator registry: the EFFORTLESS study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:830-841.
200. Burke MC, Gold MR, Knight BP, Barr CS, Theuns D, Boersma LVA, Knops RE, Weiss R, Leon AR, Herre JM, Husby M, Stein KM, Lambiase PD. Safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the IDE study and EFFORTLESS registry. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1605-1615.
201. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen S, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ, ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2793-2867.
202. Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy PHM, Boersma LVA, Kuschyk J, El-Chami MF, Bonnemeier H, Behr ER, Brouwer TF, Kaab S, Mittal S, Quast ABE, Smeding L, van der Stuijt W, de Weger A, de Wilde KC, Bijsterveld NR, Richter S, Brouwer MA, de Groot JR, Kooiman KM, Lambiase PD, Neuzil P, Vernooij K, Alings M, Betts TR, Bracke F, Burke MC, de Jong J, Wright DJ, Tijssen JGP, Wilde AAM, PRAETORIAN Investigators. Subcutaneous or trans-venous defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2020;383:526-536.
203. Duncker D, König T, Hohmann S, Bauersachs J, Veltmann C. Avoiding untimely implantable cardioverter/defibrillator implantation by intensified heart failure therapy optimization supported by the wearable cardioverter/defibrillator—the PROLONG Study. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004512.
204. Olgin JE, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Wranicz J, Malik R, Morin DP, Zweibel S, Buxton AE, Elayi CS, Chung EH, Rashba E, Borggrefe M, Hue TF, Maguire C, Lin F, Simon JA, Hulley S, Lee BK, VEST Investigators. Wearable cardioverter defibrillator after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018;379:1205-1215.
205. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC, Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multi-site biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-880.
206. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-1549.
207. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Torok T, Linde C, REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1837-1846.
208. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on

- mortality in heart failure [the CARDiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27:1928-1932.
209. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Daubert JC. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail* 2012;14:628-634.
 210. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM, Comparison of Medical Therapy Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-2150.
 211. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA, Tang AS. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:3547-3556.
 212. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL, Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385-2395.
 213. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA, 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329-1338.
 214. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes NA, 3rd, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeffer MA, Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, Moss AJ. Survival with cardiac resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med* 2014;370:1694-1701.
 215. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, REVERSE (REsynchronization REverses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834-1843.
 216. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, Shinn T, Sutton MS, Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK AF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013;368:1585-1593.
 217. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, Luzi M, Tolosana JM, Navazio A, Menozzi C. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J* 2011;32:2420-2429.
 218. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace* 2012;14:1490-1497.
 219. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780-1787.
 220. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, Klein H, Sculpher M, Plummer CJ, Cowie MR. Individual patient data network metaanalysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart* 2015;101:1800-1806.
 221. Gage RM, Burns KV, Bank AJ. Echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with and without previous right ventricular pacing. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1199-1205.
 222. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorgsan J, 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J, EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013;369:1395-1405.
 223. Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, Dickstein K, Ford I, Gorgsan J, 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J, Brugada J, Ruschitzka F. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J* 2015;36:1983-1989.
 224. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Canos DA, O'Callaghan KM, Carpenter JL, Pina IL, Strauss DG. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med* 2014;174:1340-1348.
 225. Sohaib SM, Finegold JA, Nijjer SS, Hossain R, Linde C, Levy WC, Sutton R, Kanagaratnam P, Francis DP, Whinnett ZI. Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: evidence from randomized controlled trials. *JACC Heart Fail* 2015;3:327-336.
 226. Greenberg H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER, Andrews ML, MADIT-II Investigators. Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1459-1465.
 227. Linde C, Gold MR, Abraham WT, St John Sutton M, Ghio S, Cerkenvenik J, Daubert C, REsynchronization REverses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction Study Group. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization REverses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Eur Heart J* 2013;34:2592-2599.
 228. Cleland JG, Mareev Y, Linde C. Reflections on EchoCRT: sound guidance on QRS duration and morphology for CRT? *Eur Heart J* 2015;36:1948-1951.
 229. Linde C, Stahlberg M, Benson L, Braunschweig F, Edner M, Dahlstrom U, Alehagen U, Lund LH. Gender, underutilization of cardiac resynchronization therapy, and prognostic impact of QRS prolongation and left bundle branch block in heart failure. *Europace* 2015;17:424-431.
 230. Cunningham C, Kwok CS, Satchithananda DK, Patwala A, Khan MA, Zaidi A, Ahmed FZ, Mamas MA. Cardiac resynchronisation therapy is not associated with a reduction in mortality or heart failure hospitalisation in patients with non-left bundle branch block QRS morphology: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2015;101:1456-1462.
 231. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA, PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1160-1165.
 232. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol* 2009;53:355-360.
 233. Hawkins NM, Petrie MC, Burgess MI, McMurray JJ. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: the fallacy of echocardiographic dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1944-1959.
 234. Beela AS, Unlu S, Duchenne J, Ciarka A, Daraban AM, Kotrc M, Aaronson M, Szulik M, Winter S, Penicka M, Neskovic AN, Kukulski T, Aakhus S, Willems R, Fehske W, Faber L, Stankovic I, Voigt JU. Assessment of mechanical dyssynchrony can improve the prognostic value of guideline-based patient selection for cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:66-74.
 235. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elisk M, Read PA, Begley D, Fynn SP, Dutka DP. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1509-1518.
 236. Saba S, Marek J, Schwartzman D, Jain S, Adelstein E, White P, Oyenu OA, Onishi T, Soman P, Gorgsan J, 3rd. Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region trial. *Circ Heart Fail* 2013;6:427-434.
 237. Kosmala W, Marwick TH. Meta-analysis of effects of optimization of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, exercise capacity, and quality of life in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2014;113:988-994.
 238. Whinnett ZI, Francis DP, Denis A, Willson K, Pascale P, van Geldorp I, De Guillebon M, Ploux S, Ellenbogen K, Haissaguerre M, Ritter P, Bordachar P. Comparison of different invasive hemodynamic methods for AV delay optimization in patients with cardiac resynchronization therapy: implications for clinical trial design and clinical practice. *Int J Cardiol* 2013;168:2228-2237.
 239. Daubert C, Behar N, Martins RP, Mabo P, Leclercq C. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J* 2017;38:1463-1472.

240. Mullens W, Auricchio A, Martens P, Witte K, Cowie MR, Delgado V, Dickstein K, Linde C, Vernooy K, Leyva F, Bauersachs J, Israel CW, Lund LH, Donal E, Boriani G, Jaarsma T, Berrueto A, Traykov V, Yousef Z, Kalarus Z, Cosedis Nielsen J, Steffel J, Vardas P, Coats A, Seferovic P, Edvardsson T, Heidbuchel H, Ruschitzka F, Leclercq C. Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: a call for action for referral and optimization of care: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2349-2369.
- 240a. Glikson M, Nielsen JC, Michowitz Y, Kronborg MB, Auricchio A, Barbash IM, Barrabe's JA, Boriani G, Braunschweig F, Brignole M, Burri H, Coats AJS, Deharo JC, Delgado V, Diller GP, Israel CW, Keren A, Knops RE, Kotecha D, Leclercq C, Merkely B, Starck C, Thyle'n I, Tolosana JM; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021; doi: 10.1093/eurheartj/ehab364 [Epub ahead of print].
241. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, Lindenfeld J, Reddy VY, Carson PE, Mann DL, Saville B, Parise H, Chan R, Wiegner P, Hastings JL, Kaplan AJ, Edelmann F, Luthje L, Kahwash R, Tomassoni GF, Guterman DD, Stagg A, Burkhardt D, Hasenfuss G. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation. *JACC Heart Fail* 2018;6:874-883.
242. NICE: National Institute for Health and Care Excellence. Interventional procedures guidance. Cardiac contractility modulation device implantation for heart failure. www.nice.org.uk/guidance/ipg655 (28 May 2021).
243. Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, Butter C, Ducharme A, Halbach M, Klug D, Lovett EG, Muller-Ehmsen J, Schafer JE, Senni M, Swarup V, Wachter R, Little WC. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2015;3:487-496.
244. Zile MR, Lindenfeld J, Weaver FA, Zannad F, Galle E, Rogers T, Abraham WT. Baroreflex activation therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1-13.
245. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003;362:777-781.
246. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM, TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383-1392.
247. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, Packer M, Zile M, Swedberg K, Rouleau J, Pfeffer MA, Desai A, Lund LH, Kober L, Anand I, Sweitzer N, Linssen G, Merkely B, Luis Arango J, Vinereanu D, Chen CH, Senni M, Sibulo A, Boytsov S, Shi V, Rizkala A, Lefkowitz M, McMurray JJV. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation* 2020;141:352-361.
248. Rogers JK, Pocock SJ, McMurray JJ, Granger CB, Michelson EL, Ostergren J, Pfeffer MA, Solomon SD, Swedberg K, Yusuf S. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. *Eur J Heart Fail* 2014;16:33-40.
249. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJ, Poole-Wilson PA, Flather MD, SENIORS Investigators. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2150-2158.
250. Hai OY, Mentz RJ, Zannad F, Gasparini M, De Ferrari GM, Daubert JC, Holzmeister J, Lam CS, Pochet T, Vincent A, Linde C. Cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with less severe left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2015;17:135-143.
251. Shah SJ, Feldman T, Ricciardi MJ, Kahwash R, Lilly S, Litwin S, Nielsen CD, van der Harst P, Hoendermis E, Penicka M, Bartunek J, Fail PS, Kaye DM, Walton A, Petrie MC, Walker N, Basuray A, Yakubov S, Hummel SL, Chetcuti S, Forde-McLean R, Herrmann HC, Burkhardt D, Massaro JM, Cleland JGF, Mauri L. One-year safety and clinical outcomes of a transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction in the Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure (REDUCE LAP-HF I) Trial: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2018;3:968-977.
252. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-766.
253. Dewan P, Jackson A, Lam CSP, Pfeffer MA, Zannad F, Pitt B, Solomon SD, McMurray JJV. Interactions between left ventricular ejection fraction, sex and effect of neurohumoral modulators in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:898-901.
254. Campbell RT, Petrie MC, McMurray JJV. Redefining heart failure phenotypes based on ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1634-1635.
255. Echocardiographic Normal Ranges Meta-Analysis of the Left Heart Collaboration. Ethnic-specific normative reference values for echocardiographic LA and LV size, LV mass, and systolic function: the EchoNoRMAL Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:656-665.
256. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, Suever JD, Leader JB, Hartzel DN, Kirchner HL, Manus JNA, James N, Ayar Z, Gladding P, Good CW, Cleland JGF, Fornwalt BK. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J* 2020;41:1249-1257.
257. Stewart S, Playford D, Scalia GM, Currie P, Celermajer DS, Prior D, Codde J, Strange G, NEDA Investigators. Ejection fraction and mortality: a nationwide register-based cohort study of 499 153 women and men. *Eur J Heart Fail* 2021;23:406-416.
258. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:559-573.
259. Pieske B, Tschope C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, Edelmann F, Fu M, Guazzi M, Lam CSP, Lancellotti P, Melenovsky V, Morris DA, Nagel E, Pieske-Kraigher E, Ponikowski P, Solomon SD, Vasani RS, Rutten FH, Voors AA, Ruschitzka F, Paulus WJ, Seferovic P, Filippatos G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019;40:3297-3317.
260. Ho JE, Zern EK, Wooster L, Bailey CS, Cunningham T, Eisman AS, Hardin KM, Zampierolli GA, Jarolim P, Pappagianopoulos PP, Malhotra R, Naylor M, Lewis GD. Differential clinical profiles, exercise responses, and outcomes associated with existing HFpEF definitions. *Circulation* 2019;140:353-365.
261. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2018;138:861-870.
262. Segar MW, Patel KV, Berry JD, Grodin JL, Pandey A. Generalizability and implications of the H2FPEF score in a cohort of patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2019;139:1851-1853.
263. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Lam CSP, Desai AS, Anand IS, Sweitzer NK, Fang JC, O'Meara E, Shah SJ, Shah AM, Lewis EF, Rouleau J, Pitt B, Solomon SD. Application of the H2 FPEF score to a global clinical trial of patients with heart failure with preserved ejection fraction: the TOPCAT trial. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1288-1291.
264. Sepehrvand N, Alemayehu W, Dyck GJB, Dyck JRB, Anderson T, Howlett J, Paterson I, McAllister FA, Ezekowitz JA. External validation of the H2F-PEF model in diagnosing patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation* 2019;139:2377-2379.
265. Sueta D, Yamamoto E, Nishihara T, Tokitsu T, Fujisue K, Oike F, Takae M, Usuku H, Takashio S, Arima Y, Suzuki S, Nakamura T, Ito M, Kanazawa H, Sakamoto K, Kaikita K, Tsujita K. H2FPEF score as a prognostic value in HFpEF patients. *Am J Hypertens* 2019;32:1082-1090.
266. Barandarian Aizpurua A, Sanders-van Wijk S, Brunner-La Rocca HP, Henkens M, Heymans S, Beussink-Nelson L, Shah SJ, van Empel VPM. Validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020;22:413-421.
267. Sanders-van Wijk S, Barandarian Aizpurua A, Brunner-La Rocca HP, Henkens M, Weerts J, Knackstedt C, Uszko-Lencer N, Heymans S, van Empel V. The HFA-PEFF and H2 FPEF scores largely disagree in classifying patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2021;23:838-840.
268. Selvaraj S, Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Matsushita K, Kitzman DW, Borlaug BA, Shah AM, Solomon SD. Application of diagnostic algorithms for heart failure with preserved ejection fraction to the community. *JACC Heart Fail* 2020;8:640-653.
269. Ouwkerk W, Tromp J, Jin X, Jaufferally F, Yeo PSD, Leong KTG, Ong HY, Ling LH, Loh SY, Sim D, Lee S, Soon D, Chin C, Richards AM, Lam CSP. Heart failure

- with preserved ejection fraction diagnostic scores in an Asian population. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1737-1739.
270. Playford D, Strange G, Celermajer DS, Evans G, Scalia GM, Stewart S, Prior D, NEDA Investigators. Diastolic dysfunction and mortality in 436 360 men and women: the National Echo Database Australia (NEDA). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22:505-515.
 271. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, Jackson R, Rahneva T, Wage R, Smith G, Venneri L, Tayal U, Auger D, Midwinter W, Whiffin N, Rajani R, Dungu JN, Pantazis A, Cook SA, Ware JS, Baksi AJ, Pennell DJ, Rosen SD, Cowie MR, Cleland JGF, Prasad SK. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019;393:61-73.
 272. Lupon J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, de Antonio M, Perera-Lluna A, Lopez-Ayerbe J, Domingo M, Nunez J, Zamora E, Moliner P, Santiago-Vacas E, Santesmases J, Bayes-Genis A. Heart failure with preserved ejection fraction infrequently evolves toward a reduced phenotype in long-term survivors. *Circ Heart Fail* 2019;12:e005652.
 273. Savarese G, Vedin O, D'Amario D, Uijl A, Dahlstrom U, Rosano G, Lam CSP, Lund LH. Prevalence and prognostic implications of longitudinal ejection fraction change in heart failure. *JACC Heart Fail* 2019;7:306-317.
 274. Nauta JF, Hummel YM, van der Meer P, Lam CSP, Voors AA, van Melle JP. Correlation with invasive left ventricular filling pressures and prognostic relevance of the echocardiographic diastolic parameters used in the 2016 ESC heart failure guidelines and in the 2016 ASE/EACVI recommendations: a systematic review in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1303-1311.
 275. Sharifov OF, Schiros CG, Aban I, Denney TS, Gupta H. Diagnostic accuracy of tissue Doppler index E/e' for evaluating left ventricular filling pressure and diastolic dysfunction/heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002078.
 276. Eisman AS, Shah RV, Dhakal BP, Pappagianopoulos PP, Wooster L, Bailey C, Cunningham TF, Hardin KM, Baggish AL, Ho JE, Malhotra R, Lewis GD. Pulmonary capillary wedge pressure patterns during exercise predict exercise capacity and incident heart failure. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004750.
 277. Cleland JG, Tendra M, Adamus J, Freemantle N, Gray CS, Lye M, O'Mahony D, Polonski L, Taylor J. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. *The PEP Investigators. Eur J Heart Fail* 1999;1:211-217.
 278. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A, I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456-2467.
 279. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF Jr, Gheorghiade M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the Ancillary Digitalis Investigation Group trial. *Circulation* 2006;114:397-403.
 280. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, Koepf GA, Borlaug BA, Chen HH, LeWinter MM, Joseph SM, Shah SJ, Semigran MJ, Felker GM, Cole RT, Reeves GR, Tedford RJ, Tang WH, McNulty SE, Velazquez EJ, Shah MR, Braunwald E, NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2015;373:2314-2324.
 281. Borlaug BA, Anstrom KJ, Lewis GD, Shah SJ, Levine JA, Koepf GA, Givertz MM, Felker GM, LeWinter MM, Mann DL, Margulies KB, Smith AL, Tang WHW, Whellan DJ, Chen HH, Davila-Roman VG, McNulty S, Desvigne-Nickens P, Hernandez AF, Braunwald E, Redfield MM, National Heart, Lung, and Blood Institute Heart Failure Clinical Research Network. Effect of inorganic nitrite vs placebo on exercise capacity among patients with heart failure with preserved ejection fraction: the INDIE-HFpEF randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:1764-1773.
 282. Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, O'Connor MC, Pieske B, Ponikowski P, Shah SJ, Solomon SD, Voors AA, She L, Vlachin V, Carvalho F, Bamber L, Blaustein RO, Roessig L, Butler J, VITALITY-HFpEF Study Group. Effect of vericiguat vs placebo on quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the VITALITY-HFpEF randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1512-1521.
 283. Udelson JE, Lewis GD, Shah SJ, Zile MR, Redfield MM, Burnett J, Jr., Parker J, Seferovic JP, Wilson P, Mittleman RS, Profy AT, Konstam MA. Effect of praliciguat on peak rate of oxygen consumption in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the CAPACITY HFpEF randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1522-1531.
 284. Omar W, Pandey A, Haykowsky MJ, Berry JD, Lavie CJ. The evolving role of cardiorespiratory fitness and exercise in prevention and management of heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2018;15:75-80.
 285. Kitzman DW, Upadhyay B, Reeves G. Hospitalizations and prognosis in elderly patients with heart failure and preserved ejection fraction: time to treat the whole patient. *JACC Heart Fail* 2015;3:442-444.
 286. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, Paige E, Paul DS, Sweeting M, Burgess S, Bell S, Astle W, Stevens D, Koulman A, Selmer RM, Verschuren WMM, Sato S, Njolstad I, Woodward M, Salomaa V, Nordestgaard BG, Yeap BB, Fletcher A, Melander O, Kuller LH, Balkau B, Marmot M, Koenig W, Casiglia E, Cooper C, Arndt V, Franco OH, Wennberg P, Gallacher J, de la Camara AG, Volzke H, Dahm CC, Dale CE, Bergmann MM, Crespo CJ, van der Schouw YT, Kaaks R, Simons LA, Lagiou P, Schoufour JD, Boer JMA, Key TJ, Rodriguez B, Moreno-Iribas C, Davidson KW, Taylor JO, Sacerdote C, Wallace RB, Quiros JR, Tumino R, Blazer DG, 2nd, Linneberg A, Daimon M, Panico S, Howard B, Skeie G, Strandberg T, Weiderpass E, Nietert PJ, Psaty BM, Kromhout D, Salamanca-Fernandez E, Kiechl S, Krumholz HM, Gioni S, Palli D, Huerta JM, Price J, Sundstrom J, Arriola L, Arima H, Travis RC, Panagiotakos DB, Karakatsani A, Trichopoulos A, Kuhn T, Grobbee DE, Barrett-Connor E, van Schoor N, Boeing H, Overvad K, Kauhaneen J, Wareham N, Langenberg C, Forouhi N, Wennberg M, Despres JP, Cushman M, Cooper JA, Rodriguez CJ, Sakurai M, Shaw JE, Knuiman M, Voortman T, Meisinger C, Tjonneland A, Brenner H, Palmieri L, Dallongeville J, Brunner EJ, Assmann G, Trevisan M, Gillum RF, Ford I, Sattar N, Lazo M, Thompson SG, Ferrari P, Leon DA, Smith GD, Peto R, Jackson R, Banks E, Di Angelantonio E, Danesh J, Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 959 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;391:1513-1523.
 287. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH, Jr., Berge KG, Cohen JD, Lacy CR, Perry HM, Jr., Blaufox MD, Wassertheil-Smolter S, Black HR, Schron E, Berkson DM, Curb JD, Smith WM, McDonald R, Applegate WB. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1997;278:212-216.
 288. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-2116.
 289. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network metaanalysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 2011;171:384-394.
 290. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ, HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-1898.
 291. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E, PROVE IT-TIMI Investigators. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2326-2331.
 292. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyorala K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;3:249-254.
 293. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
 294. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR, CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657.
 295. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357.
 296. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle MC, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Cherney DZI, Dwyer JP, Scirica BM, Bailey CJ, Diaz R, Ray KK, Udell JA, Lopes RD, Lapuerta P, Steg PG, SCORED Investigators.

- Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;384:129-139.
297. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, Charbonnel B, Frederich R, Gallo S, Cosentino F, Shih WJ, Gantz I, Terra SG, Cherney DZI, McGuire DK, VERTIS CV Investigators. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425-1435.
 298. Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1677-1682.
 299. Dorans KS, Mostofsky E, Levitan EB, Hakansson N, Wolk A, Mittleman MA. Alcohol and incident heart failure among middle-aged and elderly men: cohort of Swedish men. *Circ Heart Fail* 2015;8:422-427.
 300. Goncalves A, Claggett B, Jhund PS, Rosamond W, Deswal A, Aguilar D, Shah AM, Cheng S, Solomon SD. Alcohol consumption and risk of heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J* 2015;36:939-945.
 301. Pandey A, Garg S, Khunger M, Darden D, Ayers C, Kumbhani DJ, Mayo HG, de Lemos JA, Berry JD. Dose-response relationship between physical activity and risk of heart failure: a meta-analysis. *Circulation* 2015;132:1786-1794.
 302. Padwal R, McAlister FA, McMurray JJ, Cowie MR, Rich M, Pocock S, Swedberg K, Maggioni A, Gamble G, Ariti C, Earle N, Whalley G, Poppe KK, Doughty RN, Bayes-Genis A, Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. *Int J Obes (Lond)* 2014;38:1110-1114.
 303. McDonagh TA, Blue L, Clark AL, Dahlstrom U, Ekman I, Lainscak M, McDonald K, Ryder M, Stromberg A, Jaarsma T, European Society of Cardiology Heart Failure Association Committee on Patient Care. European Society of Cardiology Heart Failure Association Standards for delivering heart failure care. *Eur J Heart Fail* 2011;13:235-241.
 304. Lainscak M, Blue L, Clark AL, Dahlstrom U, Dickstein K, Ekman I, McDonagh T, McMurray JJ, Ryder M, Stewart S, Stromberg A, Jaarsma T. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13:115-126.
 305. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, Ristic AD, Lambrinou E, Masip J, Riley JP, McDonagh T, Mueller C, deFilippi C, Harjola VP, Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray JJ, Dickstein K, Damman K, Seferovic PM, Ruschitzka F, Leite-Moreira AF, Bellou A, Anker SD, Filippatos G. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine—short version. *Eur Heart J* 2015;36:1958-1966.
 306. McDonagh TA, Gardner RS, Lainscak M, Nielsen OW, Parissis J, Filippatos G, Anker SD. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology specialist heart failure curriculum. *Eur J Heart Fail* 2014;16:151-162.
 307. Riley JP, Astin F, Crespo-Leiro MG, Deaton CM, Kienhorst J, Lambrinou E, McDonagh TA, Rushton CA, Stromberg A, Filippatos G, Anker SD. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology heart failure nurse curriculum. *Eur J Heart Fail* 2016;18:736-743.
 308. Van Spall HGC, Rahman T, Mytton O, Ramasundarahettige C, Ibrahim Q, Kabali C, Coppens M, Brian Haynes R, Connolly S. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1427-1443.
 309. Jonkman NH, Westland H, Groenwold RH, Agren S, Anguita M, Blue L, Bruggink-Andre de la Porte PW, DeWalt DA, Hebert PL, Heisler M, Jaarsma T, Kempen GI, Leventhal ME, Lok DJ, Martensson J, Muniz J, Otsu H, Peters-Klimm F, Rich MW, Riegel B, Stromberg A, Tsuyuki RT, Trappenburg JC, Schuurmans MJ, Hoes AW. What are effective program characteristics of self-management interventions in patients with heart failure? An individual patient data meta-analysis. *J Card Fail* 2016;22:861-871.
 310. Takeda A, Martin N, Taylor RS, Taylor SJ. Disease management interventions for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:CD002752.
 311. Kalogerou F, Forsyth F, Kyriakou M, Mantle R, Deaton C. Heart failure disease management: a systematic review of effectiveness in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2020;7:194-212.
 312. Hill L, Prager Geller T, Baruah R, Beattie JM, Boyne J, de Stoutz N, Di Stolfo G, Lambrinou E, Skibelund AK, Uchmanowicz I, Rutten FH, Celutkienė J, Piepoli MF, Jankowska EA, Chioncel O, Ben Gal T, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJS, Stromberg A, Jaarsma T. Integration of a palliative approach into heart failure care: a European Society of Cardiology Heart Failure Association position paper. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2327-2339.
 313. Kyriakou M, Middleton N, Ktisti S, Philippou K, Lambrinou E. Supportive care interventions to promote health-related quality of life in patients living with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2020;29:1633-1647.
 314. Feltner C, Jones CD, Cene CW, Zheng ZJ, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJ, Arvanitis M, Lohr KN, Middleton JC, Jonas DE. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:774-784.
 315. Blue L, Lang E, McMurray JJ, Davie AP, McDonagh TA, Murdoch DR, Petrie MC, Connolly E, Norrie J, Round CE, Ford I, Morrison CE. Randomised controlled trial of specialist nurse intervention in heart failure. *BMJ* 2001;323:715-718.
 316. Lambrinou E, Kalogerou F, Lamnisos D, Sourtzi P. Effectiveness of heart failure management programmes with nurse-led discharge planning in reducing readmissions: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2012;49:610-624.
 317. Stewart S, Vandenbroek AJ, Pearson S, Horowitz JD. Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1999;159:257-261.
 318. Ekman I, Wolf A, Olsson LE, Taft C, Dudas K, Schaufelberger M, Swedberg K. Effects of person-centred care in patients with chronic heart failure: the PCCHF study. *Eur Heart J* 2012;33:1112-1119.
 319. Riegel B, Bennett JA, Davis A, Carlson B, Montague J, Robin H, Glaser D. Cognitive impairment in heart failure: issues of measurement and etiology. *Am J Crit Care* 2002;11:520-528.
 320. Laufs U, Rettig-Ewen V, Bohm M. Strategies to improve drug adherence. *Eur Heart J* 2011;32:264-268.
 321. Abraityte A, Aukrust P, Kou L, Anand IS, Young J, McMurray JJV, van Veldhuisen DJ, Gullestad L, Ueland T. T cell and monocyte/macrophage activation markers associate with adverse outcome, but give limited prognostic value in anemic patients with heart failure: results from RED-HF. *Clin Res Cardiol* 2019;108:133-141.
 322. Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, Fine LJ, Howlett JG, Keteyian SJ, Kitzman DW, Kraus WE, Miller NH, Schulman KA, Spertus JA, O'Connor CM, Weinert KP, HF-ACTION Investigators. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1451-1459.
 323. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Pina IL, HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439-1450.
 324. Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli MF, Warren FC, Ciani O, Whellan D, O'Connor C, Keteyian SJ, Coats A, Davos CH, Dalal HM, Dracup K, Evangelista LS, Jolly K, Myers J, Nilsson BB, Passino C, Witham MD, Yeh GY, ExTraMATCH II Collaboration. Impact of exercise rehabilitation on exercise capacity and quality-of-life in heart failure: individual participant meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1430-1443.
 325. Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli MF, Warren FC, Ciani O, O'Connor C, Whellan D, Keteyian SJ, Coats A, Davos CH, Dalal HM, Dracup K, Evangelista L, Jolly K, Myers J, McKelvie RS, Nilsson BB, Passino C, Witham MD, Yeh GY, Zwisler AO, ExTraMATCH II Collaboration. Impact of exercise-based cardiac rehabilitation in patients with heart failure (ExTraMATCH II) on mortality and hospitalisation: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1735-1743.
 326. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, Levine B, Drazner M, Berry J. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail* 2015;8:33-40.
 327. Taylor RS, Long L, Mordi IR, Madsen MT, Davies EJ, Dalal H, Rees K, Singh SJ, Glud C, Zwisler AD. Exercise-based rehabilitation for heart failure: Cochrane Systematic Review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *JACC Heart Fail* 2019;7:691-705.

328. Taylor RS, Walker S, Ciani O, Warren F, Smart NA, Piepoli M, Davos CH. Exercise-based cardiac rehabilitation for chronic heart failure: the EXTRAMATCH II individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess* 2019;23:1-98.
329. Cooper LB, Mentz RJ, Sun JL, Schulte PJ, Fleg JL, Cooper LS, Pina IL, Leifer ES, Kraus WE, Whellan DJ, Keteyian SJ, O'Connor CM. Psychosocial factors, exercise adherence, and outcomes in heart failure patients: insights from Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HFACTION). *Circ Heart Fail* 2015;8:1044-1051.
330. Gomes Neto M, Duraes AR, Conceicao LSR, Saquetto MB, Ellingsen O, Carvalho VO. High intensity interval training versus moderate intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018;261:134-141.
331. Ellingsen O, Halle M, Conraads V, Stoylen A, Dalen H, Delagardelle C, Larsen AI, Hole T, Mezzani A, Van Craenenbroeck EM, Videm V, Beckers P, Christle JW, Winzer E, Mangner N, Woitek F, Holtriage R, Pressler A, Monk-Hansen T, Snoer M, Feiereisen P, Valborgland T, Kjekshus J, Hambrecht R, Gielen S, Karlsen T, Prescott E, Linke A, SMARTEX Heart Failure Study Group. High-intensity interval training in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation* 2017;135:839-849.
332. Edelmann F, Gelbrich G, Dungen HD, Frohling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Topper A, Lashki DJ, Schwarz S, Herrmann-Lingen C, Löffler M, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1780-1791.
333. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, Gelbrich G, Dungen HD, Duvinage A, Hoischen N, von Oehsen K, Schwarz S, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B, Edelmann F. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:582-593.
334. Ismail H, McFarlane JR, Nojournian AH, Dieberg G, Smart NA. Clinical outcomes and cardiovascular responses to different exercise training intensities in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2013;1:514-522.
335. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, Morgan TM, Stewart KP, Hundley WG, Abdelhamed A, Haykowsky MJ. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:584-592.
336. Ismail H, McFarlane J, Smart NA. Is exercise training beneficial for heart failure patients taking beta-adrenergic blockers? A systematic review and meta-analysis. *Congest Heart Fail* 2013;19:61-69.
337. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus WE, Eggebeen J, Nicklas BJ. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:36-46.
338. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, Lough F, Rees K, Singh S. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD003331.
339. Schou M, Gustafsson F, Videbaek L, Tuxen C, Keller N, Handberg J, Sejr Knudsen A, Espersen G, Markensvard J, Egstrup K, Ulriksen H, Hildebrandt PR, the NorthStar Investigators, all members of The Danish Heart Failure Clinics Network. Extended heart failure clinic follow-up in low-risk patients: a randomized clinical trial (NorthStar). *Eur Heart J* 2013;34:432-442.
340. Thorvaldsen T, Benson L, Dahlstrom U, Edner M, Lund LH. Use of evidence-based therapy and survival in heart failure in Sweden 2003-2012. *Eur J Heart Fail* 2016;18:503-511.
341. Lund LH, Braunschweig F, Benson L, Stahlberg M, Dahlstrom U, Linde C. Association between demographic, organizational, clinical, and socio-economic characteristics and underutilization of cardiac resynchronization therapy: results from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1270-1279.
342. Savarese G, Carrero JJ, Pitt B, Anker SD, Rosano GMC, Dahlstrom U, Lund LH. Factors associated with underuse of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of 11 215 patients from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1326-1334.
343. Lund LH, Carrero JJ, Farahmand B, Henriksson KM, Jonsson A, Jernberg T, Dahlstrom U. Association between enrolment in a heart failure quality registry and subsequent mortality—a nationwide cohort study. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1107-1116.
344. Clark AL, Goode K, Cleland JG. The prevalence and incidence of left bundle branch block in ambulant patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008;10:696-702.
345. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-1130.
346. Berger R, Moertl D, Peter S, Ahmadi R, Huelsmann M, Yamuti S, Wagner B, Pacher R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3arm, prospective, randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:645-653.
347. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, Aupetit JF, Aumont MC, Galinier M, Eicher JC, Cohen-Solal A, Juilliere Y. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1733-1739.
348. Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, Frampton CM, Pilbrow A, Yandle TG, Hamid AK, Nicholls MG, Richards AM. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;55:53-60.
349. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, Vuillomenet A, Jeker U, Dubach P, Beer H, Yoon SI, Suter T, Osterhues HH, Schieber MM, Hiltl P, Schindler R, Brunner-La Rocca HP, TIME-CHF Investigators. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA* 2009;301:383-392.
350. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, Januzzi JL, Jr., Mark DB, Pina IL, Passmore G, Whellan DJ, Yang H, Cooper LS, Leifer ES, Desvigne-Nickens P, O'Connor CM. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:713-720.
351. Porapaktham P, Porapaktham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2010;170:507-514.
352. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, Pfisterer M, Eurlings LW, Erntell H, Persson H, O'Connor CM, Moertl D, Karlstrom P, Dahlstrom U, Gaggin HK, Januzzi JL, Berger R, Richards AM, Pinto YM, Nicholls MG. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:1559-1567.
353. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, Glazer RD, Tognoni G, Cohn JN, Val-HeFT Investigators. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003;107:1278-1283.
354. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJ, Packer M, Rouleau JL, Swedberg K, Desai AS, Gong J, Shi VC, Solomon SD. Prognostic implications of changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2425-2436.
355. Brahmabhatt DH, Cowie MR. Remote management of heart failure: an overview of telemonitoring technologies. *Card Fail Rev* 2019;5:86-92.
356. Cleland JG, Clark RA, Pellicori P, Inglis SC. Caring for people with heart failure and many other medical problems through and beyond the COVID-19 pandemic: the advantages of universal access to home telemonitoring. *Eur J Heart Fail* 2020;22:995-998.
357. Inglis SC, Clark RA, Dierckx R, Prieto-Merino D, Cleland JG. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. *Heart* 2017;103:255-257.
358. Frederix I, Caiani EG, Dendale P, Anker S, Bax J, Bohm A, Cowie M, Crawford J, de Groot N, Dilaveris P, Hansen T, Koehler F, Krstacic G, Lambrinou E, Lancellotti P, Meier P, Neubeck L, Parati G, Piotrowicz E, Tubaro M, van der Velde E. ESC e-Cardiology Working Group Position Paper: Overcoming challenges in digital health implementation in cardiovascular medicine. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:1166-1177.

359. Lin MH, Yuan WL, Huang TC, Zhang HF, Mai JT, Wang JF. Clinical effectiveness of telemedicine for chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Investig Med* 2017;65:899-911.
360. Adamson PB, Ginn G, Anker SD, Bourge RC, Abraham WT. Remote haemodynamic-guided care for patients with chronic heart failure: a metaanalysis of completed trials. *Eur J Heart Fail* 2017;19:426-433.
361. Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, Spertus JA, Herrin J, Lin Z, Phillips CO, Hodshon BV, Cooper LS, Krumholz HM. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2301-2309.
362. Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Bohm M, Boll H, Baumann G, Honold M, Koehler K, Gelbrich G, Kirwan BA, Anker SD. Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure Investigators. Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: the telemedical interventional monitoring in heart failure study. *Circulation* 2011;123:1873-1880.
363. Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Winkler S, Vettorazzi E, Polze A, Stangl K, Hartmann O, Marx A, Neuhaus P, Scherf M, Kirwan BA, Anker SD. Telemedical Interventional Management in Heart Failure II (TIM-HF2), a randomised, controlled trial investigating the impact of telemedicine on unplanned cardiovascular hospitalisations and mortality in heart failure patients: study design and description of the intervention. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1485-1493.
364. Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Kirwan BA, Winkler S, Vettorazzi E, Bruch L, Oeff M, Zugck C, Doerr G, Naegele H, Stork S, Butter C, Sechtem U, Angermann C, Gola G, Prondzinsky R, Edelmann F, Spethmann S, Schellong SM, Schulze PC, Bauersachs J, Wellge B, Schoebel C, Tajsic M, Dreger H, Anker SD, Stangl K. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet* 2018;392:1047-1057.
365. Kalter-Leibovici O, Freimark D, Freedman LS, Kaufman G, Ziv A, Murad H, Benderly M, Silverman BG, Friedman N, Cukierman-Yaffe T, Asher E, Grupper A, Goldman D, Amitai M, Matetzky S, Shani M, Silber H, Israel Heart Failure Disease Management Study investigators. Disease management in the treatment of patients with chronic heart failure who have universal access to health care: a randomized controlled trial. *BMC Med* 2017;15:90.
366. Jayaram NM, Khariton Y, Krumholz HM, Chaudhry SI, Mattera J, Tang F, Herrin J, Hodshon B, Spertus JA. Impact of telemonitoring on health status. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e004148.
367. Shochat MK, Shotan A, Blondheim DS, Kazatsker M, Dahan I, Asif A, Rozenman Y, Kleiner I, Weinstein JM, Frimerman A, Vasilenko L, Meisel SR. Non-invasive lung IMPEDANCE-guided preemptive treatment in chronic heart failure patients: a randomized controlled trial (IMPEDANCE-HF Trial). *J Card Fail* 2016;22:713-722.
368. van Veldhuisen DJ, Braunschweig F, Conraads V, Ford I, Cowie MR, Jondeau G, Kautzner J, Aguilera RM, Lunati M, Yu CM, Gerritse B, Borggrefe M, DOT-HF Investigators. Intrathoracic impedance monitoring, audible patient alerts, and outcome in patients with heart failure. *Circulation* 2011;124:1719-1726.
369. Hindricks G, 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, Sogaard P, IN-TIME Study Group. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:583-590.
370. Morgan JM, Kitt S, Gill J, McComb JM, Ng GA, Raftery J, Roderick P, Seed A, Williams SG, Witte KK, Wright DJ, Harris S, Cowie MR. Remote management of heart failure using implantable electronic devices. *Eur Heart J* 2017;38:2352-2360.
371. Bohm M, Drexler H, Oswald H, Rybak K, Bosch R, Butter C, Klein G, Gerritse B, Monteiro J, Israel C, Bimmel D, Kaab S, Huegel B, Brachmann J, OptiLink HF Study Investigators. Fluid status telemedicine alerts for heart failure: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2016;37:3154-3163.
372. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB, CHAMPION Trial Study Group. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet* 2016;387:453-461.
373. Lindenfeld J, Abraham WT, Maisel A, Zile M, Smart F, Costanzo MR, Mehra MR, Ducharme A, Sears SF, Desai AS, Paul S, Sood P, Johnson N, Ginn G, Adamson PB. Hemodynamic-GUIDED management of Heart Failure (GUIDEHF). *Am Heart J* 2019;214:18-27.
374. Dierckx R, Inglis SC, Clark RA, Prieto-Merino D, Cleland JG. Telemedicine in heart failure: new insights from the Cochrane meta-analyses. *Eur J Heart Fail* 2017;19:304-306.
375. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Westlake Canary CA, Colvin-Adams M, Dickinson MG, Levy P, Stough WG, Sweitzer NK, Teerlink JR, Whellan DJ, Albert NM, Krishnamani R, Rich MW, Walsh MN, Bonnell MR, Carson PE, Chan MC, Dries DL, Hernandez AF, Hershberger RE, Katz SD, Moore S, Rodgers JE, Rogers JG, Vest AR, Givertz MM, Heart Failure Society of America Guidelines Committee. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail* 2015;21:519-534.
376. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, Gustafsson F, Tsui S, Barge-Caballero E, De Jonge N, Frigerio M, Hamdan R, Hasin T, Hulsman M, Nalbantgil S, Potena L, Bauersachs J, Gkouziouta A, Ruhparwar A, Ristic AD, Straburzynska-Migaj E, McDonagh T, Seferovic P, Ruschitzka F. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1505-1535.
377. Truby LK, Rogers JG. Advanced heart failure: epidemiology, diagnosis, and therapeutic approaches. *JACC Heart Fail* 2020;8:523-536.
378. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL, Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435-1443.
379. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, Jr., Rodeheffer RJ. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation* 2007;115:1563-1570.
380. Xanthakis V, Enserro DM, Larson MG, Wollert KC, Januzzi JL, Levy D, Aragam J, Benjamin EJ, Cheng S, Wang TJ, Mitchell GF, Vasan RS. Prevalence, neurohormonal correlates, and prognosis of heart failure stages in the community. *JACC Heart Fail* 2016;4:808-815.
381. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, Naftel DC, Ulsney K, Desvigne-Nickens P, Kirklin JK. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:535-541.
382. Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, Villa-Arranz A, Delgado-Jimenez J, Lage-Galle E, Perez-Villa F, Lambert-Rodriguez JL, Manito-Lorite N, Arizon-Del Prado JM, Brossa-Loidi V, Pascual-Figal D, Fuente-Galan Lde L, Sanz-Julve M, Muniz-Garcia J, Crespo-Leiro M. Preoperative INTERMACS profiles determine postoperative outcomes in critically ill patients undergoing emergency heart transplantation: analysis of the Spanish National Heart Transplant Registry. *Circ Heart Fail* 2013;6:763-772.
383. Goldstein DJ, Meyns B, Xie R, Cowger J, Pettit S, Nakatani T, Netuka I, Shaw S, Yanase M, Kirklin JK. Third annual report from the ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry: a comparison of centrifugal and axial continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:352-363.
384. Kittleson MM, Shah P, Lala A, McLean RC, Pamboukian S, Horstmannshof DA, Thibodeau J, Shah K, Teuteberg J, Gilotra NA, Taddei-Peters WC, Cascino TM, Richards B, Khalatbari S, Jeffries N, Stevenson LW, Mann D, Aaronson KD, Stewart GC, REVIVAL Investigators. INTERMACS profiles and outcomes of ambulatory advanced heart failure patients: a report from the REVIVAL Registry. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:16-26.
385. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklin JK, Kirk R, Kushwaha SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschuuren EAM, Zuckermann A, International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases, Pediatric and Heart Failure and Transplantation Councils. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:1-23.
386. Baumwöl J. „I need help“—a mnemonic to aid timely referral in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:593-594.
387. Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, Heinzel FR, Lyon AR, Manstein DJ, Metzger J, Papp Z, Tocchetti CG, Yilmaz MB, Anker SD, Balligand JL, Bauersachs J, Brutsaert D, Carrier L, Chlopicki S, Cleland JG, de Boer RA, Dietl A, Fischmeister R, Harjola VP, Heymans S, Hilfiker-Kleiner D, Holzmeister J,

- de Keulenaer G, Limongelli G, Linke WA, Lund LH, Masip J, Metra M, Mueller C, Pieske B, Ponikowski P, Ristic A, Ruschitzka F, Seferovic PM, Skouri H, Zimmermann WH, Mebazaa A. Treatments targeting inotropy. *Eur Heart J* 2019;40:3626-3644.
388. Ahmad T, Miller PE, McCullough M, Desai NR, Riello R, Psotka M, Bohm M, Allen LA, Teerlink JR, Rosano GMC, Lindenfeld J. Why has positive inotropy failed in chronic heart failure? Lessons from prior inotrope trials. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1064-1078.
 389. Comin-Colet J, Manito N, Segovia-Cubero J, Delgado J, Garcia Pinilla JM, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Sionis A, Blasco T, Pascual-Figal D, Gonzalez-Vilchez F, Lambert-Rodriguez JL, Grau M, Bruguera J, LION-HEART Study Investigators. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1128-1136.
 390. Nizamic T, Murad MH, Allen LA, McIlvennan CK, Wordingham SE, Matlock DD, Dunlay SM. Ambulatory inotrope infusions in advanced heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2018;6:757-767.
 391. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, Redfield MM, Deswal A, Rouleau JL, LeWinter MM, Ofili EO, Stevenson LW, Semigran MJ, Felker GM, Chen HH, Hernandez AF, Anstrom KJ, McNulty SE, Velazquez EJ, Ibarra JC, Mascette AM, Braunwald E, Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2296-2304.
 392. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, Jaski BE, Fang JC, Feller ED, Haas GJ, Anderson AS, Schollmeyer MP, Sobotka PA, UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675-683.
 393. Gustafsson F, Rogers JG. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes. *Eur J Heart Fail* 2017;19:595-602.
 394. Barge-Caballero E, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, Lambert-Rodriguez JL, Gonzalez-Costello J, Segovia-Cubero J, Castel-Lavilla MA, Delgado-Jimenez J, Garrido-Bravo IP, Rangel-Sousa D, Martinez-Selles M, De la Fuente-Galan L, Rabago-Aracil Juan-G, Sanz-Julve M, Hervás-Sotomayor D, Mirabet-Perez S, Muniz J, Crespo-Leiro MG. Clinical outcomes of temporary mechanical circulatory support as a direct bridge to heart transplantation: a nationwide Spanish registry. *Eur J Heart Fail* 2018;20:178-186.
 395. Potapov EV, Antonides C, Crespo-Leiro MG, Combes A, Farber G, Hannan MM, Krukucka M, de Jonge N, Loforte A, Lund LH, Mohacsi P, Morshuis M, Netuka I, Ozbaran M, Pappalardo F, Scandroglio AM, Schweiger M, Tsui S, Zimpfer D, Gustafsson F. 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;56:230-270.
 396. Rogers JG, Butler J, Lansman SL, Gass A, Portner PM, Pasque MK, Pierson RN, 3rd, INTRIPID Investigators. Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTRIPID Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:741-747.
 397. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatroles AJ, Delgado RM, 3rd, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH, HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;361:2241-2251.
 398. Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, Gonzalez-Stawinski G, John R, Jorde U, Russell SD, Conte JV, Aaronson KD, McGee EC, Jr., Cotts WG, DeNofrio D, Pham DT, Farrar DJ, Pagani FD. Results of the post-U.S. Food and Drug Administration-approval study with a continuous flow left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation: a prospective study using the INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1890-1898.
 399. Rogers JG, Pagani FD, Tatroles AJ, Bhat G, Slaughter MS, Birks EJ, Boyce SW, Najjar SS, Jeevanandam V, Anderson AS, Gregoric ID, Mallidi H, Leadley K, Aaronson KD, Frazier OH, Milano CA. Intrapericardial left ventricular assist device for advanced heart failure. *N Engl J Med* 2017;376:451-460.
 400. Truby LK, Farr MA, Garan AR, Givens R, Restaino SW, Latif F, Takayama H, Naka Y, Takeda K, Topkara VK. Impact of bridge to transplantation with continuous-flow left ventricular assist devices on posttransplantation mortality. *Circulation* 2019;140:459-469.
 401. Goldstein DJ, Naka Y, Horstmannshof D, Ravichandran AK, Schroder J, Ransom J, Itoh A, Uriel N, Cleveland JC, Jr., Raval NY, Cogswell R, Suarez EE, Lowes BD, Kim G, Bonde P, Sheikh FH, Sood P, Farrar DJ, Mehra MR. Association of clinical outcomes with left ventricular assist device use by bridge to transplant or destination therapy intent: the Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy With HeartMate 3 (MOMENTUM 3) Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2020;5:411-419.
 402. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC, Jr., Yuzefpolskaya M, Salerno CT, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Hutchins SW, Ransom J, Ewald GA, Itoh A, Raval NY, Silvestry SC, Cogswell R, John R, Bhimaraj A, Bruckner BA, Lowes BD, Um JY, Jeevanandam V, Sayer G, Mangi AA, Molina EJ, Sheikh F, Aaronson K, Pagani FD, Cotts WG, Tatroles AJ, Babu A, Chomsky D, Katz JN, Tessmann PB, Dean D, Krishnamoorthy A, Chuang J, Topuria I, Sood P, Goldstein DJ, MOMENTUM 3 Investigators. A fully magnetically levitated left ventricular assist device – final report. *N Engl J Med* 2019;380:1618-1627.
 403. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1495-1504.
 404. Theochari CA, Michalopoulos G, Oikonomou EK, Giannopoulos S, Doulamis IP, Villela MA, Kokkinidis DG. Heart transplantation versus left ventricular assist devices as destination therapy or bridge to transplantation for 1-year mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2018;7:3-11.
 405. Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, Cleveland JC, Jr., Yuzefpolskaya M, Salerno C, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Ewald GA, Itoh A, Dean D, Krishnamoorthy A, Cotts WG, Tatroles AJ, Jorde UP, Bruckner BA, Estep JD, Jeevanandam V, Sayer G, Horstmannshof D, Long JW, Gulati S, Skipper ER, O'Connell JB, Heatley G, Sood P, Naka Y, MOMENTUM 3 Investigators. Two-year outcomes with a magnetically levitated cardiac pump in heart failure. *N Engl J Med* 2018;378:1386-1395.
 406. Zimpfer D, Gustafsson F, Potapov E, Pya Y, Schmitt J, Berchtold-Herz M, Morshuis M, Shaw SM, Saeed D, Lavee J, Heatley G, Gazzola C, Garbade J. Two-year outcome after implantation of a full magnetically levitated left ventricular assist device: results from the ELEVATE Registry. *Eur Heart J* 2020;41:3801-3809.
 407. Estep JD, Starling RC, Horstmannshof DA, Milano CA, Selzman CH, Shah KB, Loebe M, Moazami N, Long JW, Stehlik J, Kasirajan V, Haas DC, O'Connell JB, Boyle AJ, Farrar DJ, Rogers JG, ROADMAP Study Investigators. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: results from the ROADMAP study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1747-1761.
 408. Starling RC, Estep JD, Horstmannshof DA, Milano CA, Stehlik J, Shah KB, Bruckner BA, Lee S, Long JW, Selzman CH, Kasirajan V, Haas DC, Boyle AJ, Chuang J, Farrar DJ, Rogers JG, ROADMAP Study Investigators. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: the ROADMAP study 2-year results. *JACC Heart Fail* 2017;5:518-527.
 409. Slaughter MS, Pagani FD, McGee EC, Birks EJ, Cotts WG, Gregoric I, Howard Frazier O, Icenogle T, Najjar SS, Boyce SW, Acker MA, John R, Hathaway DR, Najarian KB, Aaronson KD, HeartWare Bridge to Transplant ADVANCE Trial Investigators. HeartWare ventricular assist system for bridge to transplant: combined results of the bridge to transplant and continued access protocol trial. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:675-683.
 410. Karason K, Lund LH, Dalen M, Björklund E, Grinnemo K, Braun O, Nilsson J, van der Wal H, Holm J, Hubbert L, Lindmark K, Szabo B, Holmberg E, Dellgren G, SweVAD Investigators. Randomized trial of a left ventricular assist device as destination therapy versus guideline-directed medical therapy in patients with advanced heart failure. Rationale and design of the SWEdish evaluation of left Ventricular Assist Device (SweVAD) trial. *Eur J Heart Fail* 2020;22:739-750.
 411. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Jr., Hsich E, Meiser B, Potena L, Robinson A, Rossano JW, Sadavarte A, Singh TP, Zuckermann A, Stehlik J, International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report–2019; focus theme: donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:1056-1066.
 412. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Yusen RD, Stehlik J, International Society for H, Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth official adult heart transplant report– 2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:951-964.
 413. Guglin M, Zucker MJ, Borlaug BA, Breen E, Cleveland J, Johnson MR, Panjraht GS, Patel JK, Starling RC, Bozkurt B, ACC Heart Failure and Transplant Member

- Section and Leadership Council. Evaluation for heart transplantation and LVAD implantation: JACC Council perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1471-1487.
414. Bernhardt AM, Schloglhofer T, Lauenroth V, Mueller F, Mueller M, Schoede A, Klopsch C, Driveline Expert STAGIng and carE DESTINE study group, a Ventricular Assist Device Driveline Infection Study Group. Prevention and early treatment of driveline infections in ventricular assist device patients – the DESTINE staging proposal and the first standard of care protocol. *J Crit Care* 2020;56:106-112.
 415. DeFilippis EM, Breathett K, Donald EM, Nakagawa S, Takeda K, Takayama H, Truby LK, Sayer G, Colombo PC, Yuzefpolskaya M, Uriel N, Farr MA, Topkara VK. Psychosocial risk and its association with outcomes in continuous-flow left ventricular assist device patients. *Circ Heart Fail* 2020;13:e006910.
 416. Jaarsma T, Hill L, Bayes-Genis A, La Rocca HB, Castiello T, Celutkienė J, Marques-Sule E, Plymen CM, Piper SE, Riegel B, Rutten FH, Ben Gal T, Bauersachs J, Coats AJS, Chioncel O, Lopatin Y, Lund LH, Lainscak M, Moura B, Mullens W, Piepoli MF, Rosano G, Seferovic P, Stromberg A. Self-care of heart failure patients: practical management recommendations from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2021;23:157-174.
 417. Jorde UP, Kushwaha SS, Tatoes AJ, Naka Y, Bhat G, Long JW, Horstmannshof DA, Kormos RL, Teuteberg JJ, Slaughter MS, Birks EJ, Farrar DJ, Park SJ, HeartMate II Clinical Investigators. Results of the destination therapy post-food and drug administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device: a prospective study using the INTERMACS registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1751-1757.
 418. Sahlolbey N, Lee CKS, Shirin A, Joseph P. The impact of palliative care on clinical and patient-centred outcomes in patients with advanced heart failure: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2340-2346.
 419. Fendler TJ, Swetz KM, Allen LA. Team-based palliative and end-of-life care for heart failure. *Heart Fail Clin* 2015;11:479-498.
 420. Brannstrom M, Boman K. Effects of person-centred and integrated chronic heart failure and palliative home care. *PREFER: a randomized controlled study*. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1142-1151.
 421. O'Donnell AE, Schaefer KG, Stevenson LW, DeVoe K, Walsh K, Mehra MR, Desai AS. Social worker-aided palliative care intervention in high-risk patients with Heart Failure (SWAP-HF): a pilot randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2018;3:516-519.
 422. Johnson MJ, McDonagh TA, Harkness A, McKay SE, Dargie HJ. Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure – a pilot study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:753-756.
 423. Oxberry SG, Bland JM, Clark AL, Cleland JG, Johnson MJ. Repeat dose opioids may be effective for breathlessness in chronic heart failure if given for long enough. *J Palliat Med* 2013;16:250-255.
 424. Blinderman CD, Billings JA. Comfort care for patients dying in the hospital. *N Engl J Med* 2015;373:2549-2561.
 425. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L, EuroHeart Survey Investigators, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006;27:2725-2736.
 426. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Seferovic PM, Anker SD, Ferrari R, Ruschitzka F, Lopez-Fernandez S, Miani D, Filippatos G, Maggioni AP, ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1242-1254.
 427. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola VP, Rosano G, Laroche C, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Lainscak M, Ponikowski P, Filippatos G, Ruschitzka F, Seferovic P, Coats AJS, Lund LH, ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes: insights from the ESC-EORP-HFA heart failure long-term registry. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1338-1352.
 428. Miro O, Garcia-Sarasola A, Fuenzalida C, Calderon S, Jacob J, Aguirre A, Wu DM, Rizzi MA, Malchair P, Haro A, Herrera S, Gil V, Martin-Sanchez FJ, Llorens P, Herrero Puente P, Bueno H, Dominguez Rodriguez A, Muller CE, Mebazaa A, Chioncel O, Alquezar-Arbe A, ICA-SEMES Research Group. Departments involved during the first episode of acute heart failure and subsequent emergency department revisits and rehospitalisations: an outlook through the NOVICA cohort. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1231-1244.
 429. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB, Yusuf S, Swedberg K, Young JB, Michelson EL, Pfeffer MA, Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2007;116:1482-1487.
 430. Tomasoni D, Lombardi CM, Sbolli M, Cotter G, Metra M. Acute heart failure: more questions than answers. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63:599-606.
 431. Butt JH, Fosbol EL, Gerds TA, Andersson C, McMurray JJV, Petrie MC, Gustafsson F, Madelaine C, Kristensen SL, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Kober L, Schou M. Readmission and death in patients admitted with new-onset versus worsening of chronic heart failure: insights from a nationwide cohort. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1777-1785.
 432. Javaloyes P, Miro O, Gil V, Martin-Sanchez FJ, Jacob J, Herrero P, Takagi K, Alquezar-Arbe A, Lopez-Diez MP, Martin E, Bibiano C, Escoda R, Gil C, Fuentes M, Llopis Garcia G, Alvarez Perez JM, Jerez A, Tost J, Llauger L, Romero R, Garrido JM, Rodriguez-Adrada E, Sanchez C, Rossello X, Parissis J, Mebazaa A, Chioncel O, Llorens P, ICA-SEMES Research Group. Clinical phenotypes of acute heart failure based on signs and symptoms of perfusion and congestion at emergency department presentation and their relationship with patient management and outcomes. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1353-1365.
 433. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, Pinto YM, Richards M. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006;27:330-337.
 434. Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, Doros G, Hollander JE, Levy PD, Nagurny JT, Nowak RM, Pang PS, Patel D, Peacock WF, Rivers EJ, Walters EL, Gaggin HK, ICON-RELOADED Investigators. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the emergency department: the ICON-RELOADED study. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1191-1200.
 435. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath SX, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, Hartmann O, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2062-2076.
 436. Harjola VP, Parissis J, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Bueno H, Celutkienė J, Chioncel O, Coats AJS, Collins SP, de Boer RA, Filippatos G, Gayat E, Hill L, Laine M, Lassus J, Lommi J, Masip J, Mebazaa A, Metra M, Miro O, Mortara A, Mueller C, Mullens W, Peacock WF, Pentikainen M, Piepoli MF, Polyzogopoulou E, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sionis A, Teerlink JR, Thum T, Varpula M, Weinstein JM, Yilmaz MB. Acute coronary syndromes and acute heart failure: a diagnostic dilemma and high-risk combination. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1298-1314.
 437. Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Chioncel O, Collins SP, Doehner W, Filippatos GS, Flammer AJ, Fuhrmann V, Lainscak M, Lassus J, Legrand M, Masip J, Mueller C, Papp Z, Parissis J, Platz E, Rudiger A, Ruschitzka F, Schafer A, Seferovic PM, Skouri H, Yilmaz MB, Mebazaa A. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2017;19:821-836.
 438. Harjola VP, Parissis J, Brunner-La Rocca HP, Celutkienė J, Chioncel O, Collins SP, De Backer D, Filippatos GS, Gayat E, Hill L, Lainscak M, Lassus J, Masip J, Mebazaa A, Miro O, Mortara A, Mueller C, Mullens W, Nieminen MS, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic PM, Sionis A, Vieillard-Baron A, Weinstein JM, de Boer RA, Crespo-Leiro MG, Piepoli M, Riley JP. Comprehensive in-hospital monitoring in acute heart failure: applications for clinical practice and future directions for research. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2018;20:1081-1099.
 439. Ter Maaten JM, Damman K, Hanberg JS, Givertz MM, Metra M, O'Connor CM, Teerlink JR, Ponikowski P, Cotter G, Davison B, Cleland JG, Bloomfield DM, Hillege

- HL, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Testani JM. Hypochloremia, diuretic resistance, and outcome in patients with acute heart failure. *Circ Heart Fail* 2016;9.
440. Nunez J, Llacer P, Garcia-Blas S, Bonanad C, Ventura S, Nunez JM, Sanchez R, Facila L, de la Espriella R, Vaquer JM, Cordero A, Roque M, Chamorro C, Bodi V, Valero E, Santas E, Moreno MDC, Minana G, Carratala A, Rodriguez E, Mollar A, Palau P, Bosch MJ, Bertomeu-Gonzalez V, Lupon J, Navarro J, Chorro FJ, Gorris JL, Sanchis J, Voors AA, Bayes-Genis A. CA125-guided diuretic treatment versus usual care in patients with acute heart failure and renal dysfunction. *Am J Med* 2020;133:370-380 e374.
 441. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, Seronde MF, Kivikko M, Laribi S, Paugam-Burtz C, Cai D, Pohjanjousi P, Laterre PF, Deye N, Poder P, Cohen-Solal A, Mebazaa A. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:742-749.
 442. Mockel M, de Boer RA, Slagman AC, von Haehling S, Schou M, Vollert JO, Wiemer JC, Ebmeyer S, Mart6in-S6anchez FJ, Maisel AS, Giannitsis E. Improve Management of acute heart failure with ProCAICiTonin in EUrope: results of the randomized clinical trial IMPACT EU Biomarkers in Cardiology (BIC) 18. *Eur J Heart Fail* 2020;22:267-275.
 443. Masip J, De Mendoza D, Planas K, Paez J, Sanchez B, Cancio B. Peripheral venous blood gases and pulse-oximetry in acute cardiogenic pulmonary oedema. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012;1:275-280.
 444. Masip J, Gaya M, Paez J, Betbese A, Vecilla F, Manresa R, Ruiz P. Pulse oximetry in the diagnosis of acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65:879-884.
 445. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazaa A, Metra M, Rhodes A, Swedberg K, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie MR, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Garcia MA, Dickstein K, Albuquerque A, Conthe P, Crespo-Leiro M, Ferrari R, Follath F, Gavazzi A, Janssens U, Komajda M, Morais J, Moreno R, Singer M, Singh S, Tendera M, Thygesen K, ESC Committee for Practice Guideline (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:384-416.
 446. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, Stevenson LW. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1797-1804.
 447. Gheorghiadu M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, Dickstein K, Drazner MH, Fonarow GC, Jaarsma T, Jondeau G, Sendon JL, Mebazaa A, Metra M, Nieminen M, Pang PS, Seferovic P, Stevenson LW, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Anker SD, Rhodes A, McMurray JJ, Filippatos G, European Society of Cardiology, European Society of Intensive Care Medicine. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail* 2010;12:423-433.
 448. Masip J, Peacock WF, Price S, Cullen L, Martin-Sanchez FJ, Seferovic P, Maisel AS, Miro O, Filippatos G, Vrints C, Christ M, Cowie M, Platz E, McMurray J, DiSomma S, Zeymer U, Bueno H, Gale CP, Lettino M, Tavares M, Ruschitzka F, Mebazaa A, Harjola VP, Mueller C, Acute Heart Failure Study Group of the Acute Cardiovascular Care Association and the Committee on Acute Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. *Eur Heart J* 2018;39:17-25.
 449. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, Crespo-Leiro MG, Falk V, Filippatos G, Gibbs S, Leite-Moreira A, Lassus J, Masip J, Mueller C, Mullens W, Naeije R, Nordegraaf AV, Parissis J, Riley JP, Ristic A, Rosano G, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sztrymf B, Vieillard-Baron A, Yilmaz MB, Konstantinides S. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:226-241.
 450. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J, Harjola VP, Antohi EL, Arrigo M, Gal TB, Celutkienė J, Collins SP, DeBacker D, Iliescu VA, Jankowska E, Jaarsma T, Keramida K, Lainscak M, Lund LH, Lyon AR, Masip J, Metra M, Miro O, Mortara A, Mueller C, Mullens W, Nikolaou M, Piepoli M, Price S, Rosano G, Vieillard-Baron A, Weinstein JM, Anker SD, Filippatos G, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic P. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1315-1341.
 451. Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, Zeymer U, Desch S. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *Eur Heart J* 2019;40:2671-2683.
 452. Mebazaa A, Combes A, van Diepen S, Hollinger A, Katz JN, Landoni G, Hajjar LA, Lassus J, Lebreton G, Montalescot G, Park JJ, Price S, Sionis A, Yannopoulos D, Harjola VP, Levy B, Thiele H. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Intensive Care Med* 2018;44:760-773.
 453. Zymlinski R, Biegus J, Sokolski M, Siwolowski P, Nawrocka-Millward S, Todd J, Jankowska EA, Banasiak W, Cotter G, Cleland JG, Ponikowski P. Increased blood lactate is prevalent and identifies poor prognosis in patients with acute heart failure without overt peripheral hypoperfusion. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1011-1018.
 454. Menon V, Slater JN, White HD, Sleeper LA, Cocke T, Hochman JS. Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. *Am J Med* 2000;108:374-380.
 455. Harjola P, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Escalada X, Freund Y, Penalzoa A, Christ M, Cone DC, Laribi S, Kuisma M, Tarvasmaki T, Harjola VP, EMS-AHF Study Group. Pre-hospital management protocols and perceived difficulty in diagnosing acute heart failure. *ESC Heart Fail* 2020;7:289-296.
 456. Takahashi M, Kohsaka S, Miyata H, Yoshikawa T, Takagi A, Harada K, Miyamoto T, Sakai T, Nagao K, Sato N, Takayama M, Tokyo CCU Network Council. Association between prehospital time interval and short-term outcome in acute heart failure patients. *J Card Fail* 2011;17:742-747.
 457. Park JH, Balmain S, Berry C, Morton JJ, McMurray JJ. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2010;96:533-538.
 458. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J, 3CPO Trialists. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 2008;359:142-151.
 459. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, Chen YW, He QY. Metaanalysis: noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med* 2010;152:590-600.
 460. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM, Network NHFCR. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797-805.
 461. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1178-1195.
 462. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, Wilson FP, Parikh CR, Coca SG, Tang WH, Testani JM. Relevance of changes in serum creatinine during a heart failure trial of decongestive strategies: insights from the DOSE trial. *J Card Fail* 2016;22:753-760.
 463. Damman K, Kjekshus J, Wikstrand J, Cleland JG, Komajda M, Wedel H, Waagstein F, McMurray JJ. Loop diuretics, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2016;18:328-336.
 464. Ter Maaten JM, Martens P, Damman K, Dickstein K, Ponikowski P, Lang CC, Ng LL, Anker SD, Samani NJ, Filippatos G, Cleland JG, Zannad F, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, Metra M, Voors AA, Mullens W. Higher doses of loop diuretics limit up-titration of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2020;109:1048-1059.
 465. Cubbon RM, Woolston A, Adams B, Gale CP, Gilthorpe MS, Baxter PD, Kearney LC, Mercer B, Rajwani A, Batin PD, Kahn M, Sapsford RJ, Witte KK, Kearney MT. Prospective development and validation of a model to predict heart failure hospitalisation. *Heart* 2014;100:923-929.
 466. Kapelios CJ, Laroche C, Crespo-Leiro MG, Anker SD, Coats AJS, Diaz-Molina B, Filippatos G, Lainscak M, Maggioni AP, McDonagh T, Mebazaa A, Metra M, Moura B, Mullens W, Piepoli MF, Rosano GMC, Ruschitzka F, Seferovic PM, Lund LH, Heart Failure Long-Term Registry Investigators Group. Association between loop diuretic dose changes and outcomes in chronic heart failure: observations from the ESC-EORP heart failure long-term registry. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1424-1437.
 467. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, Ristic AD, Lambrinou E, Masip J, Riley JP, McDonagh T, Mueller C, deFilippi C, Harjola VP,

- Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray J, Dickstein K, Damman K, Seferovic PM, Ruschitzka F, Leite-Moreira AF, Bellou A, Anker SD, Filippatos G. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail* 2015;17:544-558.
468. Damman K, Ter Maaten JM, Coster JE, Krikken JA, van Deursen VM, Krijnen HK, Hofman M, Nieuwland W, van Veldhuisen DJ, Voors AA, van der Meer P. Clinical importance of urinary sodium excretion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1438-1447.
469. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Martens P, Tartaglia K, Theunissen E, Bruckers L, Droogne W, Troisfontaines P, Damman K, Lassus J, Mebazaa A, Filippatos G, Ruschitzka F, Dupont M. Rationale and design of the ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) trial. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1591-1600.
470. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Testani JM. Diuretic strategies for loop diuretic resistance in acute heart failure: the 3T trial. *JACC Heart Fail* 2020;8:157-168.
471. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J* 2015;36:1437-1444.
472. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, Traver B, Maggioni AP, Cook T, Swedberg K, Burnett JC, Jr., Grinfeld L, Udelson JE, Zannad F, Gheorghiade M, EVEREST Trial Investigators. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J* 2013;34:835-843.
473. Faselis C, Arundel C, Patel S, Lam PH, Gottlieb SS, Zile MR, Deedwania P, Filippatos G, Sheriff HM, Zeng Q, Morgan CJ, Woppper S, Nguyen T, Allman RM, Fonarow GC, Ahmed A. Loop diuretic prescription and 30-day outcomes in older patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:669-679.
474. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, Moshkovitz Y, Milovanov O, Polak R, Blatt A, Simovitz A, Shaham O, Faigenberg Z, Metzger M, Stav D, Yegor R, Golik A, Krakover R, Vered Z, Cotter G. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:832-837.
475. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1531-1540.
476. Cotter G, Metzger E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simovitz A, Shaham O, Marghitay D, Koren M, Blatt A, Moshkovitz Y, Zaidenstein R, Golik A. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998;351:389-393.
477. Levy P, Compton S, Welch R, Delgado G, Jennett A, Penugonda N, Dunne R, Zalenski R. Treatment of severe decompensated heart failure with high-dose intravenous nitroglycerin: a feasibility and outcome analysis. *Ann Emerg Med* 2007;50:144-152.
478. Mebazaa A, Motiejunaite J, Gayat E, Crespo-Leiro MG, Lund LH, Maggioni AP, Chioncel O, Akiyama E, Harjola VP, Seferovic P, Laroche C, Julve MS, Roig E, Ruschitzka F, Filippatos G, ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Long-term safety of intravenous cardiovascular agents in acute heart failure: results from the European Society of Cardiology heart failure long-term registry. *Eur J Heart Fail* 2018;20:332-341.
479. Kozuharov N, Goudev A, Flores D, Maeder MT, Walter J, Shrestha S, Gualandro DM, de Oliveira Junior MT, Sabti Z, Muller B, Noveanu M, Socrates T, Ziller R, Bayes-Genis A, Sionis A, Simon P, Michou E, Gujer S, Gori T, Wenzel P, Pfister O, Conen D, Kapos I, Kobza R, Rickli H, Breidhardt T, Munzel T, Erne P, Mueller C, Investigators G, Mueller C, Erne P, Muller B, Rickli H, Maeder M, Tavares de Oliveira M Jr, Munzel T, Bayes-Genis A, Sionis A, Goudev A, Dimov B, Hartwiger S, Arenja N, Glatz B, Herr N, Isenrich R, Mosimann T, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Puelacher C, Freese M, Voge J, Meissner K, Martin J, Strebel I, Wussler D, Schumacher C, Osswald S, Vogt F, Hilti J, Barata S, Schneider D, Schwarz J, Fitze B, Hartwiger S, Arenja N, Glatz B, Herr N, Isenrich R, Mosimann T, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Puelacher C, Freese M, Voge J, Meissner K, Martin J, Strebel I, Wussler D, Schumacher C, Osswald S, Vogt F, Hilti J, Barata S, Schneider D, Schwarz J, Fitze B, Arenja N, Rentsch K, Bossa A, Jallad S, Soeiro A, Georgiev D, Jansen T, Gebel G, Bossard M, Christ M. Effect of a strategy of comprehensive vasodilation vs usual care on mortality and heart failure rehospitalization among patients with acute heart failure: the GALACTIC randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:2292-2302.
480. Freund Y, Cachanado M, Delannoy Q, Laribi S, Yordanov Y, Gorlicki J, Chouihed T, Feral-Pierssens AL, Truchot J, Desmettre T, Occelli C, Bobbia X, Khellaf M, Ganansia O, Bokobza J, Balen F, Beaune S, Bloom B, Simon T, Mebazaa A. Effect of an emergency department care bundle on 30-day hospital discharge and survival among elderly patients with acute heart failure: the ELISABETH randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1948-1956.
481. Khot UN, Novaro GM, Popovic ZB, Mills RM, Thomas JD, Tuzcu EM, Hammer D, Nissen SE, Francis GS. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. *NEngl J Med* 2003;348:1756-1763.
482. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, Salon JE, Thakkar R, Padley RJ, Huang B, Cohen-Solal A. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail* 2009;11:304-311.
483. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, Muneretto C, Robertson AD, Bristow MR, Dei Cas L. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1248-1258.
484. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J, Padley RJ, Thakkar R, Delgado-Herrera L, Salon J, Garratt C, Huang B, Sarapohja T, REVIVE Heart Failure Study Group. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:103-111.
485. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL, SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362:779-789.
486. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, Morichau-Beauchant T, Leone M, Frederique G, Quenot JP, Kimmoun A, Cariou A, Lassus J, Harjola VP, Meziari F, Louis G, Rossignol P, Duarte K, Girerd N, Mebazaa A, Vignon P, Collaborators. Epinephrine versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:173-182.
487. Leopold V, Gayat E, Pirracchio R, Spinar J, Parenica J, Tarvasmaki T, Lassus J, Harjola VP, Champion S, Zannad F, Valente S, Urban P, Chua HR, Bellomo R, Popovic B, Ouwenel DM, Henriques JPS, Simonis G, Levy B, Kimmoun A, Gaudard P, Basir MB, Markota A, Adler C, Reuter H, Mebazaa A, Chouihed T. Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients. *Intensive Care Med* 2018;44:847-856.
488. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow G, Emerman CL. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J* 2008;25:205-209.
489. Gil V, Dominguez-Rodriguez A, Masip J, Peacock WF, Miro O. Morphine use in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema and its effects on patient outcome: a systematic review. *Curr Heart Fail Rep* 2019;16:81-88.
490. Miro O, Gil V, Martin-Sanchez FJ, Herrero-Puente P, Jacob J, Mebazaa A, Harjola VP, Rios J, Hollander JE, Peacock WF, Llorens P, ICA-SEMS Research Group. Morphine use in the ED and outcomes of patients with acute heart failure: a propensity score-matching analysis based on the EAHFE registry. *Chest* 2017;152:821-832.
491. Caspi O, Naami R, Halfin E, Aronson D. Adverse dose-dependent effects of morphine therapy in acute heart failure. *Int J Cardiol* 2019;293:131-136.
492. Sethi NJ, Nielsen EE, Safi S, Feinberg J, Glud C, Jakobsen JC. Digoxin for atrial fibrillation and atrial flutter: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *PLoS One* 2018;13:e0193924.
493. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1944-1951.
494. Tebbe U, Schellong SM, Haas S, Gerlach HE, Abletshauser C, Sieder C, Bramlage P, Riess H. Certoparin versus unfractionated heparin to prevent venous thromboembolic events in patients hospitalized because of heart failure: a subgroup analysis of the randomized, controlled CERTIFY study. *Am Heart J* 2011;161:322-328.
495. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007;146:278-288.

496. Seferovic PM, Piepoli MF, Lopatin Y, Jankowska E, Polovina M, Anguita-Sanchez M, Stork S, Lainscak M, Milicic D, Milinkovic I, Filippatos G, Coats AJS, Heart Failure Association Board of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology quality of care centres programme: design and accreditation document. *Eur J Heart Fail* 2020;22:763-774.
497. Tehrani BN, Truesdell AG, Sherwood MW, Desai S, Tran HA, Epps KC, Singh R, Psotka M, Shah P, Cooper LB, Rosner C, Raja A, Barnett SD, Saulino P, deFilippi CR, Gurbel PA, Murphy CE, O'Connor CM. Standardized team-based care for cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1659-1669.
498. Basir MB, Kapur NK, Patel K, Salam MA, Schreiber T, Kaki A, Hanson I, Almany S, Timmis S, Dixon S, Kolski B, Todd J, Senter S, Marso S, Lasorda D, Wilkins C, Lalonde T, Attallah A, Larkin T, Dupont A, Marshall J, Patel N, Overly T, Green M, Tehrani B, Truesdell AG, Sharma R, Akhtar Y, McRae T, 3rd, O'Neill B, Finley J, Rahman A, Foster M, Askari R, Goldsweig A, Martin S, Bharadwaj A, Khuddus M, Caputo C, Korpas D, Cawich I, McAllister D, Blank N, Alraies MC, Fisher R, Khandelwal A, Alaswad K, Lemor A, Johnson T, Hacula M, O'Neill WW, National Cardiogenic Shock Initiative Investigators. Improved outcomes associated with the use of shock protocols: updates from the National Cardiogenic Shock Initiative. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;93:1173-1183.
499. Tehrani BN, Truesdell AG, Psotka MA, Rosner C, Singh R, Sinha SS, Damluji AA, Batchelor WB. A standardized and comprehensive approach to the management of cardiogenic shock. *JACC Heart Fail* 2020;8:879-891.
500. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Schuler G, Werdan K, IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;367:1287-1296.
501. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Werdan K, Schuler G, Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;382:1638-1645.
502. Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, Neumann FJ, Hausleiter J, Abdel-Wahab M, Meyer-Saraei R, Fuernau G, Eitel I, Hambrecht R, Bohm M, Werdan K, Felix SB, Hennersdorf M, Schneider S, Ouarrak T, Desch S, de Waha-Thiele S, IABPSHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon pump in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: long-term 6-year outcome of the randomized IABP-SHOCK II Trial. *Circulation* 2019;139:395-403.
503. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, Frohlich G, Bott-Flugel L, Byrne R, Dirschinger J, Kastrati A, Schomig A. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1584-1588.
504. Oueneel DM, Eriksen E, Sjaauw KD, van Dongen IM, Hirsch A, Packer EJ, Vis MM, Wykrzykowska JJ, Koch KT, Baan J, de Winter RJ, Piek JJ, Lagrand WK, de Mol BA, Tijssen JG, Henriques JP. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:278-287.
505. Schrage B, Ibrahim K, Loehn T, Werner N, Sinning JM, Pappalardo F, Pieri M, Skurk C, Lauten A, Landmesser U, Westenfeld R, Horn P, Pauschinger M, Eckner D, Twerenbold R, Nordbeck P, Salinger T, Abel P, Empen K, Busch MC, Felix SB, Sieweke JT, Moller JE, Pareek N, Hill J, MacCarthy P, Bergmann MW, Henriques JPS, Mobius-Winkler S, Schulze PC, Ouarrak T, Zeymer U, Schneider S, Blankenberg S, Thiele H, Schafer A, Westermann D. Impella support for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation* 2019;139:1249-1258.
506. Dhruva SS, Ross JS, Mortazavi BJ, Hurley NC, Krumholz HM, Curtis JP, Berkowitz A, Masoudi FA, Messenger JC, Parzynski CS, Ngufo C, Girotra S, Amin AP, Shah ND, Desai NR. Association of use of an intravascular microaxial left ventricular assist device vs intra-aortic balloon pump with in-hospital mortality and major bleeding among patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA* 2020;323:734-745.
507. Kar B, Gregoric ID, Basra SS, Idelchik GM, Loyalka P. The percutaneous ventricular assist device in severe refractory cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:688-696.
508. Oueneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, Sjaauw KD, Engstrom AE, Lagrand WK, Cherpanath TGV, Driessen AHG, de Mol B, Henriques JPS. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016;42:1922-1934.
509. Combes A, Price S, Slutsky AS, Brodie D. Temporary circulatory support for cardiogenic shock. *Lancet* 2020;396:199-212.
510. Pappalardo F, Schulte C, Pieri M, Schrage B, Contri R, Soeffker G, Greco T, Lembo R, Mullerleile K, Colombo A, Sydow K, De Bonis M, Wagner F, Reichenspurner H, Blankenberg S, Zangrillo A, Westermann D. Concomitant implantation of Impella(R) on top of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation may improve survival of patients with cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2017;19:404-412.
511. Anderson MB, Goldstein J, Milano C, Morris LD, Kormos RL, Bhama J, Kapur NK, Bansal A, Garcia J, Baker JN, Silvestry S, Holman WL, Douglas PS, O'Neill W. Benefits of a novel percutaneous ventricular assist device for right heart failure: the prospective RECOVER RIGHT study of the Impella RP device. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1549-1560.
512. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, Fabien V, Filippatos G, Gohring UM, Keren A, Khintibidze I, Kragten H, Martinez FA, Metra M, Milicic D, Nicolau JC, Ohlsson M, Parkhomenko A, Pascual-Figal DA, Ruschitzka F, Sim D, Skouri H, van der Meer P, Lewis BS, Comin-Colet J, von Haehling S, Cohen-Solal A, Danchin N, Doehner W, Dargie HJ, Motro M, Butler J, Friede T, Jensen KH, Pocock S, Jankowska EA, AFFIRM-HF Investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2020;396:1895-1904.
513. Bhagat AA, Greene SJ, Vaduganathan M, Fonarow GC, Butler J. Initiation, continuation, switching, and withdrawal of heart failure medical therapies during hospitalization. *JACC Heart Fail* 2019;7:1-12.
514. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, Eckman PM, Duval S. Effects of beta-blocker withdrawal in acute decompensated heart failure: a systematic review and metaanalysis. *JACC Heart Fail* 2015;3:647-653.
515. Metra M, Gheorghiade M, Bonow RO, Dei Cas L. Postdischarge assessment after a heart failure hospitalization: the next step forward. *Circulation* 2010;122:1782-1785.
516. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J, Gheorghiade M. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:220-229.
517. Lee KK, Yang J, Hernandez AF, Steimle AE, Go AS. Post-discharge Follow-up characteristics associated with 30-day readmission after heart failure hospitalization. *Med Care* 2016;54:365-372.
518. Edmonston DL, Wu J, Matsouka RA, Yancy C, Heidenreich P, Pina IL, Hernandez A, Fonarow GC, DeVore AD. Association of post-discharge specialty outpatient visits with readmissions and mortality in high-risk heart failure patients. *Am Heart J* 2019;212:101-112.
519. Ling LH, Kistler PM, Kalman JM, Schilling RJ, Hunter RJ. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:131-147.
520. Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP. Heart failure and atrial fibrillation, like fire and fury. *JACC Heart Fail* 2019;7:447-456.
521. Gorennek B, Halvorsen S, Kudaiberdieva G, Bueno H, Van Gelder IC, Lettino M, Marin F, Masip J, Mueller C, Okutucu S, Poess J, Potpara TS, Price S, Lip GYH. Atrial fibrillation in acute heart failure: a position statement from the Acute Cardiovascular Care Association and European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9:348-357.
522. Slawik J, Adrian L, Hohl M, Lothschutz S, Laufs U, Bohm M. Irregular pacing of ventricular cardiomyocytes induces pro-fibrotic signalling involving paracrine effects of transforming growth factor beta and connective tissue growth factor. *Eur J Heart Fail* 2019;21:482-491.
523. Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation: vicious twins. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2217-2228.
524. Smit MD, Moes ML, Maass AH, Achekar ID, Van Geel PP, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1030-1040.
525. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, Metra M, Torp-Pedersen C, Poole-Wilson P. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J* 2005;26:1303-1308.

526. Mogensen UM, Jhund PS, Abraham WT, Desai AS, Dickstein K, Packer M, Rouleau JL, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, Køber L, McMurray JJV, PARADIGM-HF and ATMOSPHERE Investigators and Committees. Type of atrial fibrillation and outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2490-2500.
527. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, Hagemann A, Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation* 2006;114:18-25.
528. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-962.
529. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D, PROTECT AF Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-year follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) trial. *Circulation* 2013;127:720-729.
530. Holmes DR, Jr., Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1-12.
531. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, Crijns HJ, RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006;8:935-942.
532. Hess PL, Sheng S, Matsouaka R, DeVore AD, Heidenreich PA, Yancy CW, Bhatt DL, Allen LA, Peterson PN, Ho PM, Lewis WR, Hernandez AF, Fonarow GC, Piccini JP. Strict versus lenient versus poor rate control among patients with atrial fibrillation and heart failure (from the Get With The Guidelines – Heart Failure Program). *Am J Cardiol* 2020;125:894-900.
533. Sartipy U, Savarese G, Dahlstrom U, Fu M, Lund LH. Association of heart rate with mortality in sinus rhythm and atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2019;21:471-479.
534. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet* 2016;388:818-828.
535. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J, Packer M, Coats AJS, Manzano L, Bohm M, van Veldhuisen DJ, Andersson B, Wedel H, von Lueder TG, Rigby AS, Hjalmarson A, Kjekshus J, Cleland JGF, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Heart rate and rhythm and the benefit of beta-blockers in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2885-2896.
536. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, Haynes S, Calvert MJ, Deeks JJ, Steeds RP, Strauss VY, Rahimi K, Camm AJ, Griffith M, Lip GYH, Townend JN, Kirchhof P, Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF) Team. Effect of digoxin vs bisoprolol for heart rate control in atrial fibrillation on patient-reported quality of life: the RATE-AF randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:2497-2508.
537. Hofmann R, Steinwender C, Kammler J, Kypta A, Leisch F. Effects of a high dose intravenous bolus amiodarone in patients with atrial fibrillation and a rapid ventricular rate. *Int J Cardiol* 2006;110:27-32.
538. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000;101:1138-1144.
539. Lim KT, Davis MJ, Powell A, Arnolda L, Moulden K, Bulsara M, Weerasooriya R. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace* 2007;9:498-505.
540. Gasparini M, Kloppe A, Lunati M, Anselme F, Landolina M, Martinez-Ferrer JB, Proclemer A, Morani G, Biffi M, Ricci R, Rordorf R, Mangoni L, Manotta L, Grammatico A, Leyva F, Boriani G. Atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation treated with cardiac resynchronization therapy: positive impact on ventricular arrhythmias, implantable cardioverter-defibrillator therapies and hospitalizations. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1472-1481.
541. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the Veterans Affairs Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1998;98:2574-2579.
542. Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (A.D.E.G.). A multicentre, randomized trial on the benefit/risk profile of amiodarone, flecainide and propafenone in patients with cardiac disease and complex ventricular arrhythmias. *Eur Heart J* 1992;13:1251-1258.
543. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum A, Blomstrom P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacretaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidebuchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanas F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsanyi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH, PALLAS Investigators. Dronedronone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268-2276.
544. Chatterjee S, Ghosh J, Lichstein E, Aikat S, Mukherjee D. Meta-analysis of cardiovascular outcomes with dronedronone in patients with atrial fibrillation or heart failure. *Am J Cardiol* 2012;110:607-613.
545. Shelton RJ, Clark AL, Goode K, Rigby AS, Houghton T, Kaye GC, Cleland JG. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFE-II Study). *Heart* 2009;95:924-930.
546. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Rosi A, Piepoli MF. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000;21:66-73.
547. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ, Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-1840.
548. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD, Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833.
549. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U, STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690-1696.
550. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL, Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-2677.
551. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Fetsch T, van Gelder IC, Haase D, Haegeli LM, Hamann F, Heidebuchel H, Hindricks G, Kautzner J, Kuck KH, Mont L, Ng GA, Rekosz J, Schoen N, Schotten U, Suling A, Taggeselle J, Themistoclakis S, Vettorazzi E, Vardas P, Wegscheider K, Willems S, Crijns H, Breithardt G, EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1305-1316.
552. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bansch D, CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018;378:417-427.
553. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, Noseworthy PA, Rosenberg YD, Jeffries N, Mitchell LB, Flaker GC, Pokushalov E, Romanov A, Bunch TJ, Noelker G, Ardashv A, Revishvili A, Wilber DJ, Cappato R, Kuck KH, Hindricks G, Davies DW, Kowey PR, Naccarelli GV, Reiffel JA, Piccini JP, Silverstein AP, Al-Khalidi HR, Lee KL, CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1261-1274.
554. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, Al-Khalidi HR, Silverstein AP, Noseworthy PA, Poole JE, Bahnson TD, Lee KL, Mark DB, CABANA Investigators. Ablation versus drug therapy for atrial fibrillation in heart failure: results from the CABANA trial. *Circulation* 2021;143:1377-1390.

555. Kuck KH, Merkely B, Zahn R, Arentz T, Seidl K, Schluter M, Tilz RR, Piorkowski C, Geller L, Kleemann T, Hindricks G. Catheter ablation versus best medical therapy in patients with persistent atrial fibrillation and congestive heart failure: the randomized AMICA trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e007731.
556. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, Reddy M, Jais P, Themistoclakis S, Dello Russo A, Casella M, Pelargonio G, Narducci ML, Schweikert R, Neuzil P, Sanchez J, Horton R, Beheiry S, Hongo R, Hao S, Rossillo A, Forleo G, Tondo C, Burkhardt JD, Haissaguerre M, Natale A. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation* 2016;133:1637-1644.
557. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, Daniels MR, Bahnson TD, Poole JE, Rosenberg Y, Lee KL, Packer DL, CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1275-1285.
558. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, Lane DA, Hong K, Lip GY. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1192-1200.
559. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, Overvad TF, Lip GY. Stroke and thromboembolic event rates in atrial fibrillation according to different guideline treatment thresholds: a nationwide cohort study. *Sci Rep* 2016;6:27410.
560. Latchamsetty R, Bogun F. Premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:537-550.
561. Mondesert B, Khairy P, Schram G, Shohoudi A, Talajic M, Andrade JG, Dubuc M, Guerra PG, Macle L, Roy D, Dyrda K, Thibault B, Barrero M, Diaz A, Kouz S, McNicoll S, Nowakowska D, Rivard L. Impact of revascularization in patients with sustained ventricular arrhythmias, prior myocardial infarction, and preserved left ventricular ejection fraction. *Heart Rhythm* 2016;13:1221-1227.
562. Yarlagadda RK, Iwai S, Stein KM, Markowitz SM, Shah BK, Cheung JW, Tan V, Lerman BB, Mittal S. Reversal of cardiomyopathy in patients with repetitive monomorphic ventricular ectopy originating from the right ventricular outflow tract. *Circulation* 2005;112:1092-1097.
563. Berrueto A, Penela D, Jauregui B, Soto-Iglesias D, Aguinaga L, Ordóñez A, Fernandez-Armenta J, Martinez M, Tercedor L, Bisbal F, Acosta J, Marti-Almor J, Acena M, Anguera I, Rossi L, Linhart M, Borrás R, Doltra A, Sanchez P, Ortiz-Perez JT, Perea RJ, Prat-Gonzalez S, Teres C, Bosch X. Mortality and morbidity reduction after frequent premature ventricular complexes ablation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Europace* 2019;21:10791087.
564. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Namboodiri N, Aguinaga L, Leite LR, Al-Khatib SM, Anter E, Berrueto A, Callans DJ, Chung MK, Cuculich P, d'Avila A, Deal BJ, Della Bella P, Deneke T, Dickfeld TM, Hadid C, Haqqani HM, Kay GN, Latchamsetty R, Marchlinski F, Miller JM, Nogami A, Patel AR, Pathak RK, Saenz Morales LC, Santangeli P, Sapp JL, Sarkozy A, Soejima K, Stevenson WG, Tedrow UB, Tzou WS, Varma N, Zeppenfeld K, ESC Scientific Document Group. 2019 HRS/EHRA/APHR/LAHR expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Europace* 2019;21:1143-1144.
565. Cho SW, Gwag HB, Hwang JK, Chun KJ, Park KM, On YK, Kim JS, Park SJ. Clinical features, predictors, and long-term prognosis of pacing-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2019;21:643-651.
566. Vijayaraman P, Herweg B, Ellenbogen KA, Gajek J. His-optimized cardiac resynchronization therapy to maximize electrical resynchronization: a feasibility study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e006934.
567. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, Durr B, Naperkowski A, Sun H, Oren JW, Dandamudi G, Vijayaraman P. Clinical outcomes of His bundle pacing compared to right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2319-2330.
568. Ziff OJ, Samra M, Howard JP, Bromage DI, Ruschitzka F, Francis DP, Kotecha D. Beta-blocker efficacy across different cardiovascular indications: an umbrella review and meta-analytic assessment. *BMC Med* 2020;18:103.
569. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, BEAUTIFUL Investigators. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009;30:2337-2345.
570. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1107-1114.
571. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, Cintron G, Boden W, Baruch L, Rochin P, Loss L. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997;96:856-863.
572. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269-1275.
573. Kanamasa K, Hayashi T, Kimura A, Ikeda A, Ishikawa K. Long-term, continuous treatment with both oral and transdermal nitrates increases cardiac events in healed myocardial infarction patients. *Angiology* 2002;53:399-408.
574. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwowska-Prokopczuk E, Buros JL, Chaitman BR, Morrow DA. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1510-1516.
575. Gao D, Ning N, Niu X, Hao G, Meng Z. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart* 2011;97:278-286.
576. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, Gebara O, Rossini P, Fini M, Volterrani M, Rosano GM. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004;25:1814-1821.
577. Zhang L, Lu Y, Jiang H, Zhang L, Sun A, Zou Y, Ge J. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:913-922.
578. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation* 1991;83:52-60.
579. Zannad F, Anker SD, Byrns WM, Cleland JGF, Fu M, Gheorghide M, Lam CSP, Mehra MR, Neaton JD, Nessel CC, Spiro TE, van Veldhuisen DJ, Greenberg B, COMMANDER HF Investigators. Rivaroxaban in patients with heart failure, sinus rhythm, and coronary disease. *N Engl J Med* 2018;379: 1332-1342.
580. Branch KR, Probstfield JL, Eikelboom JW, Bosch J, Maggioni AP, Cheng RK, Bhatt DL, Avezum A, Fox KAA, Connolly SJ, Shestakovska O, Yusuf S. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with heart failure and chronic coronary or peripheral artery disease. *Circulation* 2019;140:529-537.
581. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, Michler RE, Bonow RO, Doenst T, Petrie MC, Oh JK, She L, Moore VL, Desvigne-Nickens P, Sopko G, Rouleau JL, STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016;374:1511-1520.
582. Panza JA, Holly TA, Asch FM, She L, Pellikka PA, Velazquez EJ, Lee KL, Borges-Neto S, Farsky PS, Jones RH, Berman DS, Bonow RO. Inducible myocardial ischemia and outcomes in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1860-1870.
583. Cleland JG, Calvert M, Freemantle N, Arrow Y, Ball SG, Bonser RS, Chattopadhyay S, Norell MS, Pennell DJ, Senior R. The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART). *Eur J Heart Fail* 2011;13:227-233.
584. Perera D, Clayton T, Petrie MC, Greenwood JP, O'Kane PD, Evans R, Sculpher M, McDonagh T, Gershlick A, de Belder M, Redwood S, Carr-White G, Marber M, REVIVED Investigators. Percutaneous revascularization for ischemic ventricular dysfunction: rationale and design of the REVIVED-BCIS2 trial: percutaneous coronary intervention for ischemic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2018;6:517-526.
585. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Hannan EL. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction: everolimus-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2016;133:2132-2140.
586. Nagendran J, Bozso SJ, Norris CM, McAlister FA, Appoo JJ, Moon MC, Freed DH, Nagendran J. Coronary artery bypass surgery improves outcomes in patients with diabetes and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:819-827.
587. Park S, Ahn JM, Kim TO, Park H, Kang DY, Lee PH, Jeong YJ, Hyun J, Lee J, Kim JH, Yang Y, Choe K, Park SJ, Park DW, IRIS-MAIN Registry Investigators.

- Revascularization in patients with left main coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1395-1406.
588. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, Mitsudo K, Komiya T, Hanyu M, Shiomi H, Tanaka S, Sakata R, CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Comparison of five-year outcomes of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in patients with left ventricular ejection fractions $\leq 50\%$ versus $>50\%$ (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). *Am J Cardiol* 2014;114:988-996.
 589. Wolff G, Dimitroulis D, Andreotti F, Kolodziejczak M, Jung C, Scicchitano P, Devito F, Zito A, Occhipinti M, Castiglioni B, Calveri G, Maisano F, Ciccone MM, De Servi S, Navarese EP. Survival benefits of invasive versus conservative strategies in heart failure in patients with reduced ejection fraction and coronary artery disease: a meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003255.
 590. Gaudino M, Hameed I, Khan FM, Tam DY, Rahouma M, Yongle R, Naik A, Di Franco A, Demetres M, Petrie MC, Jolicoeur EM, Girardi LN, Fremes SE. Treatment strategies in ischaemic left ventricular dysfunction: a network metaanalysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021;59:293-301.
 591. Genereux P, Pibarot P, Redfors B, Mack MJ, Makkar RR, Jaber WA, Svensson LG, Kapadia S, Tuzcu EM, Thourani VH, Babaliaros V, Herrmann HC, Szeto WY, Cohen DJ, Lindman BR, McAndrew T, Alu MC, Douglas PS, Hahn RT, Kodali SK, Smith CR, Miller DC, Webb JG, Leon MB. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J* 2017;38:3351-3358.
 592. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Johann B, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Juni P, Pierard L, Prendergast PD, Rafael S6adaba J, Tribouilloy C, Wojakowski W; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2021; doi:10.1093/eurheartj/ehab395.
 593. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S, PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-1607.
 594. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ, PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-2198.
 595. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J Jr, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK, US CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370:1790-1798.
 596. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimssohn D, Hermiller J Jr, Hughes GC, Harrison JK, Coselli J, Diez J, Kafi A, Schreiber T, Gleason TG, Conte J, Buchbinder M, Deeb GM, Carabello B, Serruys PW, Chenoweth S, Oh JK, CoreValve United States Clinical Investigators. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1972-1981.
 597. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG, PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609-1620.
 598. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PW, Kappetein AP, SURTAVI Investigators. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376:1321-1331.
 599. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL, 3rd, Forrest JK, Tchetché D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ, Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1706-1715.
 600. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR, PARTNER 3 Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1695-1705.
 601. Elder DH, Wei L, Szejewski BR, Libianto R, Nadir A, Pauriah M, Rekhraj S, Lim TK, George J, Doney A, Pringle SD, Choy AM, Struthers AD, Lang CC. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on heart failure outcomes and mortality in patients identified to have aortic regurgitation: a large population cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2084-2091.
 602. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, Scott CG, Schaff HV, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation* 2002;106:2687-2693.
 603. Tornos P, Sambola A, Permanyer-Miralda G, Evangelista A, Gomez Z, Soler-Soler J. Long-term outcome of surgically treated aortic regurgitation: influence of guideline adherence toward early surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1012-1017.
 604. Yoon SH, Schmidt T, Bleiziffer S, Schofer N, Fiorina C, Munoz-Garcia AJ, Yzeiraj E, Amat-Santos IJ, Tchetché D, Jung C, Fujita B, Mangieri A, Deutsch MA, Ubben T, Deuschl F, Kuwata S, De Biase C, Williams T, Dhoble A, Kim WK, Ferrari E, Barbanti M, Vollema EM, Miceli A, Giannini C, Attizzani GF, Kong WKF, Gutierrez-Ibanez E, Jimenez Diaz VA, Wijesundera HC, Kaneko H, Chakravarty T, Makar M, Sievert H, Hengstenberg C, Prendergast BD, Vincent F, Abdel-Wahab M, Nombela-Franco L, Silaschi M, Tarantini G, Butter C, Ensminger SM, Hildick-Smith D, Petronio AS, Yin WH, De Marco F, Testa L, Van Mieghem NM, Whisenant BK, Kuck KH, Colombo A, Kar S, Moris C, Delgado V, Maisano F, Nietlispach F, Mack MJ, Schofer J, Schaefer U, Bax JJ, Frerker C, Latib A, Makkar RR. Transcatheter aortic valve replacement in pure native aortic valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2752-2763.
 605. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L, EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011;364:1395-1406.
 606. Tamargo M, Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Lin G, Egbe AC, Nishimura RA, Borlaug BA. Functional mitral regurgitation and left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020;22:489-498.
 607. Dziadzko V, Clavel MA, Dziadzko M, Medina-Inojosa JR, Michelena H, Maalouf J, Nkomo V, Thapa P, Enriquez-Sarano M. Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study. *Lancet* 2018;391:960-969.
 608. Goliash G, Bartko PE, Pavo N, Neuhold S, Wurm R, Mascherbauer J, Lang IM, Strunk G, Hulsmann M. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2018;39:39-46.
 609. Bertrand PB, Schwammenthal E, Levine RA, Vandervoort PM. Exercise dynamics in secondary mitral regurgitation: pathophysiology and therapeutic implications. *Circulation* 2017;135:297-314.
 610. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, lung B, Bonnet G, Piriou N, Lefevre T, Piot C, Rouleau F, Carrie D, Nejari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucourt-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N, MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2018;379:2297-2306.
 611. lung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu JN, Lefevre T, Messika-Zeitoun D, Guerin P, Cormier B, Brochet E, Thibault H, Himbert D, Thivolet S, Leurent G, Bonnet G, Donal E, Piriou N, Piot C, Habib G, Rouleau F, Carrie D, Nejari M, Ohlmann P, Saint Etienne C, Leroux L, Gilard M, Samson G, Rioufol G, Maucourt-Boulch D, Obadia JF, MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1619-1627.
 612. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembok IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ, COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2018;379:2307-2318.

613. Senni M, Adamo M, Metra M, Alfieri O, Vahanian A. Treatment of functional mitral regurgitation in chronic heart failure: can we get a 'proof of concept' from the MITRA-FR and COAPT trials? *Eur J Heart Fail* 2019;21:852-861.
614. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation: a new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT trials. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:353-362.
615. Coats AJS, Anker SD, Baumbach A, Alfieri O, von Bardeleben RS, Bauersachs J, Bax JJ, Boveda S, Celutkienė J, Cleland JG, Dargatzis N, Deneke T, Farmakis D, Filippatos G, Hausleiter J, Hindricks G, Jankowska EA, Lainscak M, Leclercq C, Lund LH, McDonagh T, Mehra MR, Metra M, Mewton N, Mueller C, Mullens W, Muneretto C, Obadia JF, Ponikowski P, Praz F, Rudolph V, Ruschitzka F, Vahanian A, Windecker S, Zamorano JL, Edvardsson T, Heidbuchel H, Seferovic PM, Prendergast B. The management of secondary mitral regurgitation in patients with heart failure: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:1254-1269.
616. Adamo M, Fiorelli F, Melica B, D'Ortona R, Lupi L, Giannini C, Silva G, Fiorina C, Branca L, Chiari E, Chizzola G, Spontoni P, Espada Guerreiro C, Curello S, Petronio AS, Metra M. COAPT-like profile predicts long-term outcomes in patients with secondary mitral regurgitation undergoing MitraClip implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:15-25.
617. Godino C, Munafo A, Scotti A, Estevez-Loureiro R, Portoles Hernandez A, Arzamendi D, Fernandez Peregrina E, Taramasso M, Fam NP, Ho EC, Asgar A, Vitrella G, Raineri C, Adamo M, Fiorina C, Montalto C, Fraccaro C, Giannini C, Fiorelli F, Popolo Rubbio A, Ooms JF, Compagnone M, Maffeo D, Bettari L, Furholz M, Tamburino C, Petronio AS, Grasso C, Agricola E, Van Mieghem NM, Tarantini G, Curello S, Praz F, Pascual I, Potena L, Colombo A, Maisano F, Metra M, Margonato A, Crimi G, Saia F. MitraClip in secondary mitral regurgitation as a bridge to heart transplantation: 1-year outcomes from the International MitraBridge Registry. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:1353-1362.
618. Witte KK, Lipiecki J, Siminiak T, Meredith IT, Malkin CJ, Goldberg SL, Stark MA, von Bardeleben RS, Cremer PC, Jaber WA, Celermajer DS, Kaye DM, Sievert H. The REDUCE FMR trial: a randomized sham-controlled study of percutaneous mitral annuloplasty in functional mitral regurgitation. *JACC Heart Fail* 2019;7:945-955.
619. Geyer M, Keller K, Sotiriou E, Tamm AR, Ruf TF, Kreidel F, Beiras-Fernandez A, Gori T, Schulz E, Munzel T, von Bardeleben RS. Association of transcatheter direct mitral annuloplasty with acute anatomic, haemodynamic, and clinical outcomes in severe mitral valve regurgitation. *ESC Heart Fail* 2020;7:3336-3344.
620. Giallauria F, Di Lorenzo A, Parlato A, Testa C, Bobbio E, Vigorito C, Coats AJS. Individual patient data meta-analysis of the effects of the CARILLONV® mitral contour system. *ESC Heart Fail* 2020;7:3383-3391.
621. Lipiecki J, Fahrat H, Monzy S, Caillot N, Siminiak T, Johnson T, Vogt S, Stark MA, Goldberg SL. Long-term prognosis of patients treated by coronary sinus-based percutaneous annuloplasty: single centre experience. *ESC Heart Fail* 2020;7:3329-3335.
622. Ruf TF, Kreidel F, Tamm AR, Geyer M, Hahad O, Zirbs JC, Schwidtal BL, Beiras-Fernandez A, Witte KK, Munzel T, von Bardeleben RS. Transcatheter indirect mitral annuloplasty induces annular and left atrial remodelling in secondary mitral regurgitation. *ESC Heart Fail* 2020;7:1400-1408.
623. Sorajja P, Moat N, Badhwar V, Walters D, Paone G, Bethea B, Bae R, Dahle G, Mumtaz M, Grayburn P, Kapadia S, Babaliaros V, Guerrero M, Satler L, Thourani V, Bedogni F, Rizik D, Denti P, Dumonteil N, Modine T, Sinhal A, Chuang ML, Popma JJ, Blanke P, Leipsic J, Muller D. Initial feasibility study of a new transcatheter mitral prosthesis: the first 100 patients. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1250-1260.
624. Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P, Reddy YNV, Bennett CE, Stulak JM, Miller VM, Nishimura RA. National trends and outcomes in isolated tricuspid valve surgery. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2953-2960.
625. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, Alessandrini H, Attinger-Toller A, Biasco L, Lurz P, Braun D, Brochet E, Connelly KA, de Bruijn S, Denti P, Deuschl F, Estevez-Loureiro R, Fam N, Frerker C, Gavazzoni M, Hausleiter J, Ho E, Juliard JM, Kaple R, Besler C, Kodali S, Kreidel F, Kuck KH, Latib A, Lauten A, Monivas V, Mehr M, Muntane-Carol G, Nazif T, Nickening G, Pedrazzini G, Philippon F, Pozzoli A, Praz F, Puri R, Rodes-Cabau J, Schafer U, Schofer J, Sievert H, Tang GHL, Thiele H, Topilsky Y, Rommel KP, Delgado V, Vahanian A, Von Bardeleben RS, Webb JG, Weber M, Windecker S, Winkel M, Zuber M, Leon MB, Hahn RT, Bax JJ, Enriquez-Sarano M, Maisano F. Transcatheter versus medical treatment of patients with symptomatic severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2998-3008.
626. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, White IR, Caulfield MJ, Deanfield JE, Smeeth L, Williams B, Hingorani A, Hemingway H. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014;383:1899-1911.
627. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, Wiltse C, Wright TJ, MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail* 2003;5:659-667.
628. Kato S, Onishi K, Yamanaka T, Takamura T, Dohi K, Yamada N, Wada H, Nobori T, Ito M. Exaggerated hypertensive response to exercise in patients with diastolic heart failure. *Hypertens Res* 2008;31:679-684.
629. Uijl A, Savarese G, Vaartjes I, Dahlstrom U, Brugs JJ, Linssen GCM, van Empel V, Brunner-La Rocca HP, Asselbergs FW, Lund LH, Hoes AW, Koudstaal S. Identification of distinct phenotypic clusters in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2021;23:973-982.
630. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 14-effects of different classes of antihypertensive drugs in older and younger patients: overview and meta-analysis. *J Hypertens* 2018;36:1637-1647.
631. Vaduganathan M, Pareek M, Kristensen AMD, Biering-Sorensen T, Byrne C, Almarzooq Z, Olesen TB, Olsen MH, Bhatt DL. Prevention of heart failure events with intensive versus standard blood pressure lowering across the spectrum of kidney function and albuminuria: a SPRINT substudy. *Eur J Heart Fail* 2021;23:384-392.
632. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009;54:1084-1091.
633. Cautela J, Tartiere JM, Cohen-Solal A, Bellemain-Appaix A, Theron A, Tibi T, Januzzi JL, Jr., Roubille F, Girerd N. Management of low blood pressure in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction patients. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1357-1365.
634. Kang SH, Kim J, Park JJ, Oh IY, Yoon CH, Kim HJ, Kim K, Choi DJ. Risk of stroke in congestive heart failure with and without atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2017;248:182-187.
635. Abdul-Rahim AH, Perez AC, Fulton RL, Jhund PS, Latini R, Tognoni G, Wikstrand J, Kjekshus J, Lip GY, Maggioni AP, Tavazzi L, Lees KR, McMurray JJ, Investigators of the Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure (CORONA), GISSI-Heart Failure (GISSI-HF) Committees and Investigators. Risk of stroke in chronic heart failure patients without atrial fibrillation: analysis of the Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial Heart Failure (CORONA) and the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca-Heart Failure (GISSI-HF) trials. *Circulation* 2015;131:1486-1494; discussion 1494.
636. Abdul-Rahim AH, Perez AC, MacIsaac RL, Jhund PS, Claggett BL, Carson PE, Komajda M, McKelvie RS, Zile MR, Swedberg K, Yusuf S, Pfeffer MA, Solomon SD, Lip GYH, Lees KR, McMurray JJV, Candèsartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Preserved (CHARM-Preserved) and the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function (I-Preserve) Steering Committees. Risk of stroke in chronic heart failure patients with preserved ejection fraction, but without atrial fibrillation: analysis of the CHARM-Preserved and I-Preserve trials. *Eur Heart J* 2017;38:742-750.
637. Mehra MR, Vaduganathan M, Fu M, Ferreira JP, Anker SD, Cleland JGF, Lam CSP, van Veldhuisen DJ, Byrnes WM, Spiro TE, Deng H, Zannad F, Greenberg B. A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial. *Eur Heart J* 2019;40:3593-3602.
638. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GY. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol* 2016;203:660-666.
639. Adelborg K, Szepligeti S, Sundboll J, Horvath-Puho E, Henderson VW, Ording A, Pedersen L, Sorensen HT. Risk of stroke in patients with heart failure: a population-based 30-year cohort study. *Stroke* 2017;48:1161-1168.
640. Witt BJ, Brown RD Jr, Jacobsen SJ, Weston SA, Ballman KV, Meverson RA, Roger VL. Ischemic stroke after heart failure: a community-based study. *Am Heart J* 2006;152:102-109.

641. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, Ammon SE, Graham S, Sacco RL, Mann DL, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Anker SD, Lok DJ, Ponikowski P, Estol CJ, Lip GY, Di Tullio MR, Sanford AR, Mejia V, Gabriel AP, del Valle ML, Buchsbaum R, WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012;366:1859-1869.
642. Hopper I, Skiba M, Krum H. Updated meta-analysis on antithrombotic therapy in patients with heart failure and sinus rhythm. *Eur J Heart Fail* 2013;15:69-78.
643. Bauersachs J, Konig T, van der Meer P, Petrie MC, Hilfiker-Kleiner D, Mbakwem A, Hamdan R, Jackson AM, Forsyth P, de Boer RA, Mueller C, Lyon AR, Lund LH, Piepoli MF, Heymans S, Chioncel O, Anker SD, Ponikowski P, Seferovic PM, Johnson MR, Mebazaa A, Sliwa K. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2019;21:827-843.
644. Singh DP, Patel H. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021; PMID 30725710.
645. Subahi A, Hassan AAI, Abubakar H, Ibrahim W. Isolated left ventricular non-compaction (LVNC) and recurrent strokes: to anticoagulate or not to anticoagulate, that is the question. *BMJ Case Rep* 2017;2017:bcr2017220954.
646. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, Paulus WJ, Komajda M, Cosentino F, de Boer RA, Farmakis D, Doehner W, Lambrianou E, Lopatin Y, Piepoli MF, Theodorakis MJ, Wiggers H, Lekakis J, Mebazaa A, Mamas MA, Tschope C, Hoes AW, Seferovic JP, Logue J, McDonagh T, Riley JP, Milinkovic I, Polovina M, van Veldhuisen DJ, Lainscak M, Maggioni AP, Ruschitzka F, McMurray JJV. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:853-872.
647. Seferovic PM, Coats AJS, Ponikowski P, Filippatos G, Huelsmann M, Jhund PS, Polovina MM, Komajda M, Seferovic J, Sari I, Cosentino F, Ambrosio G, Metra M, Piepoli M, Chioncel O, Lund LH, Thum T, De Boer RA, Mullens W, Lopatin Y, Volterrani M, Hill L, Bauersachs J, Lyon A, Petrie MC, Anker S, Rosano GMC. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:196-213.
648. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, Masiukiewicz U, Pratley R, Dagogo-Jack S, Frederich R, Charbonnel B, Mancuso J, Shih WJ, Terra SG, Cater NB, Gantz I, McGuire DK, VERTIS CV Investigators. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: results of the VERTIS CV trial. *Circulation* 2020;142:2205-2215.
649. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, Pratley R, Greenberg M, Wang S, Huyck S, Gantz I, Terra SG, Masiukiewicz U, Cannon CP. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021;6:148-158.
650. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, de Boer RA, Drexel H, Ben Gal T, Hill L, Jaarsma T, Jankowska EA, Anker MS, Lainscak M, Lewis BS, McDonagh T, Metra M, Milicic D, Mullens W, Piepoli MF, Rosano G, Ruschitzka F, Volterrani M, Voors AA, Filippatos G, Coats AJS. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1169-1186.
651. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, Vanderloo SE, McAlister FA. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 2013;6:395-402.
652. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, Weeke P, Norgaard ML, Jorgensen CH, Lange T, Abildstrom SZ, Schramm TK, Vaag A, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia* 2010;53:2546-2553.
653. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I, SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-1326.
654. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Lam H, White WB, EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385:2067-2076.
655. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR, TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-242.
656. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK, CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:69-79.
657. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, Lukashevich V, Kozlovski P, Kothny W, Lewsey JD, Krum H, VIVID Trial Committees and Investigators. Effects of vildagliptin on ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: a randomized placebo-controlled trial. *JACC Heart Fail* 2018;6:8-17.
658. Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;150:8-16.
659. Savarese G, D'Amore C, Federici M, De Martino F, Dellegrottaglie S, Marciano C, Ferrazzano F, Losco T, Lund LH, Trimarco B, Rosano GM, Perrone-Filardi P. Effects of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and sodium-glucose linked cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016;220:595-601.
660. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Kober L, Petrie MC, McMurray JJV. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:776-785.
661. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hanselmann A, Nilsson B, Moller JE, Hjort J, Rasmussen J, Boesgaard TW, Schou M, Videbaek L, Gustafsson I, Flyvbjerg A, Wiggers H, Tarnow L. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017;19:69-77.
662. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, Mann DL, Whellan DJ, Kiernan MS, Felker GM, Maggioni AP, Anstrom KJ, Shah MR, Braunwald E, Cappola TP, NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:500-508.
663. Gerstein HC, Jung H, Ryden L, Diaz R, Gilbert RE, Yusuf S, ORIGIN Investigators. Effect of basal insulin glargine on first and recurrent episodes of heart failure hospitalization: the ORIGIN trial (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention). *Circulation* 2018;137:88-90.
664. Cosmi F, Shen L, Magnoli M, Abraham WT, Anand IS, Cleland JG, Cohn JN, Cosmi D, De Berardis G, Dickstein K, Franzosi MG, Gullestad L, Jhund PS, Kjekshus J, Kober L, Lepore V, Lucisano G, Maggioni AP, Masson S, McMurray JJV, Nicolucci A, Petrarolo V, Robusto F, Staszewsky L, Tavazzi L, Teli R, Tognoni G, Wikstrand J, Latini R. Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes. *Eur J Heart Fail* 2018;20:888-895.
665. Shen L, Rorth R, Cosmi D, Kristensen SL, Petrie MC, Cosmi F, Latini R, Kober L, Anand IS, Carson PE, Granger CB, Komajda M, McKelvie RS, Solomon SD, Staszewsky L, Swedberg K, Huynh T, Zile MR, Jhund PS, McMurray JJV. Insulin treatment and clinical outcomes in patients with diabetes and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2019;21:974-984.
666. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, Hughes RI, Khunti K, Wilkins MR, Majeed A, Elliott P. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes

- drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009;339:b4731.
667. Roulme CL, Min JY, D'Agostino McGowan L, Presley C, Grijalva CG, Hackstadt AJ, Hung AM, Greevy RA, Elasy T, Griffin MR. Comparative safety of sulfonylurea and metformin monotherapy on the risk of heart failure: a cohort study. *J Am Heart Assoc* 2017;6.
 668. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007;370:1129-1136.
 669. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A. Thyroid dysfunction and heart failure: mechanisms and associations. *Curr Heart Fail Rep* 2017;14:48-58.
 670. Kannan L, Shaw PA, Morley MP, Brandimarto J, Fang JC, Sweitzer NK, Cappola TP, Cappola AR. Thyroid dysfunction in heart failure and cardiovascular outcomes. *Circ Heart Fail* 2018;11:e005266.
 671. Sato Y, Yoshihisa A, Kimishima Y, Kiko T, Kanno Y, Yokokawa T, Abe S, Misaka T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Takeishi Y. Low T3 syndrome is associated with high mortality in hospitalized patients with heart failure. *J Card Fail* 2019;25:195-203.
 672. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, Sattar N, Aubert CE, Aujesky D, Bauer DC, Baumgartner C, Blum MR, Browne JP, Byrne S, Collet TH, Dekkers OM, den Elzen WPJ, Du Puy RS, Ellis G, Feller M, Floriani C, Hendry K, Hurley C, Jukema JW, Kean S, Kelly M, Krebs D, Langhorne P, McCarthy G, McCarthy V, McConnachie A, McDade M, Messow M, O'Flynn A, O'Riordan D, Poortvliet RKE, Quinn TJ, Russell A, Sinnott C, Smit JWA, Van Dorland HA, Walsh KA, Walsh EK, Watt T, Wilson R, Gussekloo J, TRUST Study Group. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017;376:2534-2544.
 673. Feller M, Snel M, Moutzouri E, Bauer DC, de Montmollin M, Aujesky D, Ford I, Gussekloo J, Kearney PM, Mooijaart S, Quinn T, Stott D, Westendorp R, Rodondi N, Dekkers OM. Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;320:1349-1359.
 674. Peeters RP. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017;376:2556-2565.
 675. Packer M, Lam CSP, Lund LH, Maurer MS, Borlaug BA. Characterization of the inflammatory-metabolic phenotype of heart failure and a preserved ejection fraction: a hypothesis to explain influence of sex on the evolution and potential treatment of the disease. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1551-1567.
 676. Obokata M, Reddy YNV, Pislariu SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2017;136:6-19.
 677. Rao VN, Fudim M, Mentz RJ, Michos ED, Felker GM. Regional adiposity and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1540-1550.
 678. Carbone S, Lavie CJ, Arena R. Obesity and heart failure: focus on the obesity paradox. *Mayo Clin Proc* 2017;92:266-279.
 679. Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2018;61:151-156.
 680. Adamopoulos C, Meyer P, Desai RV, Karatzidou K, Ovalle F, White M, Aban I, Love TE, Deedwania P, Anker SD, Ahmed A. Absence of obesity paradox in patients with chronic heart failure and diabetes mellitus: a propensity-matched study. *Eur J Heart Fail* 2011;13:200-206.
 681. Zamora E, Lupón J, Enjuanes C, Pascual-Figal D, de Antonio M, Domingo M, Comin-Colet J, Vila J, Penafiel J, Farre N, Alonso N, Santesmases J, Troya M, Bayes-Genis A. No benefit from the obesity paradox for diabetic patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:851-858.
 682. Piepoli MF, Corra U, Veglia F, Bonomi A, Salvioni E, Cattadori G, Metra M, Lombardi C, Sinagra G, Limongelli G, Raimondo R, Re F, Magri D, Belardinelli R, Parati G, Mina C, Scardovi AB, Guazzi M, Ciccoira M, Scrutinio D, Di Lenarda A, Bussotti M, Frigerio M, Correale M, Villani GQ, Paolillo S, Passino C, Agostoni P, MECKI Score Research Group. Exercise tolerance can explain the obesity paradox in patients with systolic heart failure: data from the MECKI Score Research Group. *Eur J Heart Fail* 2016;18:545-553.
 683. Streng KW, Voors AA, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, Metra M, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, van Veldhuisen DJ, Zwinderman AH, Zannad F, Damman K, van der Meer P, Lang CC. Waist-to-hip ratio and mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1269-1277.
 684. Carbone S, Elagizi A, Lavie CJ. Obesity and mortality risk in heart failure: when adipose tissue distribution matters. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1278-1280.
 685. Packer M. Do most patients with obesity or type 2 diabetes, and atrial fibrillation, also have undiagnosed heart failure? A critical conceptual framework for understanding mechanisms and improving diagnosis and treatment. *Eur J Heart Fail* 2020;22:214-227.
 686. Vitale C, Jankowska E, Hill L, Piepoli M, Doehner W, Anker SD, Lainscak M, Jaarsma T, Ponikowski P, Rosano GMC, Seferovic P, Coats AJ. Heart Failure Association/European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1299-1305.
 687. Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, Gelow JM, Kurdi S, Lee CS. The prevalence of frailty in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;236:283-289.
 688. Bielecka-Dabrowa A, Ebner N, Dos Santos MR, Ishida J, Hasenfuss G, von Haehling S. Cachexia, muscle wasting, and frailty in cardiovascular disease. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2314-2326.
 689. Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, Newman AB, Harris TB, Rodondi N, Bauer DC, Kritchevsky SB, Butler J. Frailty and risk for heart failure in older adults: the health, aging, and body composition study. *Am Heart J* 2013;166:887-894.
 690. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, Masaki K, Murray A, Newman AB, Women's Health Initiative. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1321-1330.
 691. Vidan MT, Blaya-Novakova V, Sanchez E, Ortiz J, Serra-Rexach JA, Bueno H. Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in non-dependent elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:869-875.
 692. Dewan P, Jackson A, Jhund PS, Shen L, Ferreira JP, Petrie MC, Abraham WT, Desai AS, Dickstein K, Kober L, Packer M, Rouleau JL, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, McMurray JJV. The prevalence and importance of frailty in heart failure with reduced ejection fraction – an analysis of PARADIGM-HF and ATMOSPHERE. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2123-2133.
 693. Sanders NA, Supiano MA, Lewis EF, Liu J, Claggett B, Pfeffer MA, Desai AS, Sweitzer NK, Solomon SD, Fang JC. The frailty syndrome and outcomes in the TOPCAT trial. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1570-1577.
 694. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008;27:793-799.
 695. Loncar G, Springer J, Anker M, Doehner W, Lainscak M. Cardiac cachexia: hic et nunc. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016;7:246-260.
 696. von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther* 2009;121:227-252.
 697. Anker MS, Holcomb R, Muscaritoli M, von Haehling S, Haverkamp W, Jatoi A, Morley JE, Strasser F, Landmesser U, Coats AJS, Anker SD. Orphan disease status of cancer cachexia in the USA and in the European Union: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;10:22-34.
 698. Bauer J, Morley JE, Schols A, Ferrucci L, Cruz-Jentoft AJ, Dent E, Baracos VE, Crawford JA, Doehner W, Heymsfield SB, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lainscak M, Landi F, Laviano A, Mancuso M, Muscaritoli M, Prado CM, Strasser F, von Haehling S, Coats AJS, Anker SD. Sarcopenia: a time for action. An SCWD position paper. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;10:956-961.
 699. Ameri P, Canepa M, Anker MS, Belenkov Y, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, Farmakis D, Lopez-Fernandez T, Lainscak M, Pudil R, Ruschitska F, Seferovic P, Filippatos G, Coats A, Suter T, Von Haehling S, Ciardiello F, de Boer RA, Lyon AR, Tocchetti CG, Heart Failure Association Cardio-Oncology Study Group of the European Society of Cardiology. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail* 2018;20:879-887.
 700. Fonseca G, Dos Santos MR, de Souza FR, Takayama L, Rodrigues Pereira RM, Negrao CE, Alves MNN. Discriminating sarcopenia in overweight/obese male patients with heart failure: the influence of body mass index. *ESC Heart Fail* 2020;7:84-91.
 701. Emami A, Saitoh M, Valentova M, Sandek A, Evertz R, Ebner N, Loncar G, Springer J, Doehner W, Lainscak M, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Comparison of sarcopenia and cachexia in men with chronic heart failure: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *Eur J Heart Fail* 2018;20:1580-1587.
 702. Fulster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschope C, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from

- the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICAHF). *Eur Heart J* 2013;34:512-519.
703. Springer J, Springer JI, Anker SD. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. *ESC Heart Fail* 2017;4:492-498.
 704. von Haehling S, Ebner N, Dos Santos MR, Springer J, Anker SD. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:323-341.
 705. Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, Marazzi G, Massaro R, Miceli M, Mammi C, Piepoli M, Fini M, Rosano GM. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:919-927.
 706. Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. *Circulation* 2018;138:80-98.
 707. Iorio A, Senni M, Barbati G, Greene SJ, Poli S, Zambon E, Di Nora C, Cioffi G, Tarantini L, Gavazzi A, Sinagra G, Di Lenarda A. Prevalence and prognostic impact of non-cardiac co-morbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community-based study. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1257-1266.
 708. Okonko DO, Mandal AK, Missouris CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1241-1251.
 709. McDonagh T, Damy T, Doehner W, Lam CSP, Sindone A, van der Meer P, Cohen-Solal A, Kindermann I, Manito N, Pfister O, Pohjantahti-Maaroos H, Taylor J, Comin-Colet J. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1664-1672.
 710. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, Macdougall IC, Rogler G, Camaschella C, Kadir R, Kassebaum NJ, Spahn DR, Taher AT, Musallam KM, IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: international expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol* 2017;92:1068-1078.
 711. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016;387:907-916.
 712. Sierpinski R, Josiak K, Suchocki T, Wojtas-Polc K, Mazur G, Butrym A, Rozentryt P, van der Meer P, Comin-Colet J, von Haehling S, Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Banasiak W, Nowak J, Voors AA, Anker SD, Cleland JGF, Ponikowski P, Jankowska EA. High soluble transferrin receptor in patients with heart failure: a measure of iron deficiency and a strong predictor of mortality. *Eur J Heart Fail* 2020 Oct 27. doi: 10.1002/ejhf.2036 [Epub ahead of print].
 713. Rocha BML, Cunha GJL, Falcao Menezes LF. The burden of iron deficiency in heart failure: therapeutic approach. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:782-793.
 714. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, Lok DJ, Rosentryt P, Torrens A, Polonski L, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Jankowska EA. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* 2013;165:575-582.e3.
 715. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowski B, Borodulin-Nadzieja L, Banasiak W, Polonski L, Filippatos G, McMurray JJ, Anker SD, Ponikowski P. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010;31:1872-1880.
 716. von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:659-669.
 717. Stugiewicz M, Tkaczyszyn M, Kasztura M, Banasiak W, Ponikowski P, Jankowska EA. The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: experimental evidence and clinical implications. *Eur J Heart Fail* 2016;18:762-773.
 718. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, Macdougall IC, Weiss G, McMurray JJ, Anker SD, Gheorghiadu M, Ponikowski P. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:827-834.
 719. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, Maggioni AP, McMurray JJ, O'Connor C, Pfeffer MA, Solomon SD, Sun Y, Tendera M, van Veldhuisen DJ, RED-HF Committees, RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013;368:1210-1219.
 720. Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Luscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P, FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-2448.
 721. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Luscher TF, Mori C, Willenheimer R, Ponikowski P, Anker SD. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J* 2013;34:30-38.
 722. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Mori C, Roubert B, Filippatos G, Ruschitzka F, Anker SD, CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36:657-668.
 723. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Bohm M, Doletsky A, Voors AA, Macdougall IC, Anker SD, Roubert B, Zakin L, Cohen-Solal A, EFFECT-HF Investigators. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation* 2017;136:1374-1383.
 724. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, Banasiak W, Filippatos G, Anker SD, Ponikowski P. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2016;18:786-795.
 725. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, Luscher TF, Arutyunov GP, Motro M, Mori C, Roubert B, Pocock SJ, Ponikowski P. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2018;20:125-133.
 726. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Luscher TF, Willenheimer R, Parissis G, Gaudesius G, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Greenlaw N, Ford I, Ponikowski P, Anker SD. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1267-1276.
 727. von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency in heart failure: an overview. *JACC Heart Fail* 2019;7:36-46.
 728. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, Tang WHW, LaRue SJ, Redfield MM, Semigran MJ, Givertz MM, Van Buren P, Whellan D, Anstrom KJ, Shah MR, Desvigne-Nickens P, Butler J, Braunwald E, NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1958-1966.
 729. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, Tang WHW, Skouri H, Verbrugge FH, Orso F, Hill L, Ural D, Lainscak M, Rossignol P, Metra M, Mebazaa A, Seferovic P, Ruschitzka F, Coats A. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:584-603.
 730. Ter Maaten JM, Damman K, Verhaar MC, Paulus WJ, Duncker DJ, Cheng C, van Heerebeek L, Hillege HL, Lam CS, Navis G, Voors AA. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation. *Eur J Heart Fail* 2016;18:588-598.
 731. van der Pol A, van Gilst WH, Voors AA, van der Meer P. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *Eur J Heart Fail* 2019;21:425-435.
 732. Lofman I, Szummer K, Dahlstrom U, Jernberg T, Lund LH. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1606-1614.
 733. Lofman I, Szummer K, Evans M, Carrero JJ, Lund LH, Jernberg T. Incidence of, associations with and prognostic impact of worsening renal function in heart failure with different ejection fraction categories. *Am J Cardiol* 2019;124:1575-1583.
 734. Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:610-623.
 735. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:455-469.

736. Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: the vicious circles. *Prog Cardiovasc Dis* 2019;62:298-302.
737. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Zeller C, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Hauske SJ, Brueckmann M, Pfarr E, Schnee J, Wanner C, Packer M. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: insights from EMPEROR-Reduced. *Circulation* 2021;143:310-321.
738. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjoström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC, DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446.
739. Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, Piovaneli B, Carubelli V, Bugatti S, Lombardi C, Cotter G, Dei Cas L. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail* 2012;5:54-62.
740. Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, Coca SG. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ Heart Fail* 2011;4:685-691.
741. Damman K, Tang WH, Felker GM, Lassus J, Zannad F, Krum H, McMurray JJ. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:853-871.
742. House AA. Management of heart failure in advancing CKD: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 2018;72:284-295.
743. Kotecha D, Gill SK, Flather MD, Holmes J, Packer M, Rosano G, Böhm M, McMurray JJV, Wikstrand J, Anker SD, van Veldhuisen DJ, Manzano L, von Lueder TG, Rigby AS, Andersson B, Kjekshus J, Wedel H, Ruschitzka F, Cleland JGF, Damman K, Redon J, Coats AJS, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Impact of renal impairment on beta-blocker efficacy in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2893-2904.
744. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Böhm M, Chopra V, de Boer RA, Desai AS, Ge J, Kitakaze M, Merkley B, O'Meara E, Shou M, Tereshchenko S, Verma S, Vinh PN, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Bengtsson O, Langkilde AM, Sjostrand M, McMurray JJV. Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results of DAPA-HF. *Circulation* 2021;143:298-309.
745. Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Abraham WT, Sutton MG, Heublein DM, Kruger KM, Hill MR, McCullough PA, Burnett JC Jr. Cardiac resynchronization therapy improves renal function in human heart failure with reduced glomerular filtration rate. *J Card Fail* 2008;14:539-546.
746. Roehm B, Vest AR, Weiner DE. Left ventricular assist devices kidney disease and dialysis. *Am J Kidney Dis* 2018;71:257-266.
747. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Hall WJ, Greenberg H, Case RB, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II Investigators. Relations among renal function, risk of sudden cardiac death, and benefit of the implanted cardiac defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2006;98:485-490.
748. Goldenberg I, Younis A, Aktas MK, McNitt S, Zareba W, Kutyifa V. Competing risk analysis of ventricular arrhythmia events in heart failure patients with moderately compromised renal dysfunction. *Europace* 2020;22:1384-1390.
749. Coiro S, Gierd N, Sharma A, Rossignol P, Tritto I, Pitt B, Pfeffer MA, McMurray JJV, Ambrosio G, Dickstein K, Moss A, Zannad F. Association of diabetes and kidney function according to age and systolic function with the incidence of sudden cardiac death and non-sudden cardiac death in myocardial infarction survivors with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1248-1258.
750. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, Adams KF, Anand I, Arias-Mendoza A, Biering-Sorensen T, Böhm M, Bonderman D, Cleland JGF, Corbalan R, Crespo-Leiro MG, Dahlstrom U, Echeverria Correa LE, Fang JC, Filippatos G, Fonseca C, Goncalvesova E, Goudev AR, Howlett JG, Lanfear DE, Lund M, Macdonald P, Mareev V, Momomura SI, O'Meara E, Parkhomenko A, Ponikowski P, Ramirez FJA, Serpytis P, Sliwa K, Spinar J, Suter TM, Tomcsanyi J, Vandekerckhove H, Vinereanu D, Voors AA, Yilmaz MB, Zannad F, Sharsten L, Legg JC, Abbasi SA, Varin C, Malik FI, Kurtz CE, GALACTIC-HF Investigators. Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: GALACTIC-HF baseline characteristics and comparison with contemporary clinical trials. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2160-2171.
751. Urso C, Brucculeri S, Caimi G. Acid-base and electrolyte abnormalities in heart failure: pathophysiology and implications. *Heart Fail Rev* 2015;20:493-503.
752. Butler J, Vijayakumar S, Pitt B. Need to revisit heart failure treatment guidelines for hyperkalemia management during the use of mineralocorticoid receptor antagonists. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1247-1251.
753. Vardeny O, Claggett B, Anand I, Rossignol P, Desai AS, Zannad F, Pitt B, Solomon SD, Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) Investigators. Incidence, predictors, and outcomes related to hypo- and hyperkalemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist. *Circ Heart Fail* 2014;7:573-579.
754. Rossignol P, Dobre D, McMurray JJ, Swedberg K, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Messig M, Vincent J, Gierd N, Bakris G, Pitt B, Zannad F. Incidence, determinants, and prognostic significance of hyperkalemia and worsening renal function in patients with heart failure receiving the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone or placebo in addition to optimal medical therapy: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Circ Heart Fail* 2014;7:51-58.
755. Nunez J, Bayes-Genis A, Zannad F, Rossignol P, Nunez E, Bodi V, Minana G, Santas E, Chorro FJ, Mollar A, Carratala A, Navarro J, Gorriz JL, Lupon J, Husser O, Metra M, Sanchis J. Long-term potassium monitoring and dynamics in heart failure and risk of mortality. *Circulation* 2018;137:1320-1330.
756. Linde C, Qin L, Bakhai A, Furuland H, Evans M, Ayoubkhani D, Palaka E, Bennett H, McEwan P. Serum potassium and clinical outcomes in heart failure patients: results of risk calculations in 21 334 patients in the UK. *ESC Heart Fail* 2019;6:280-290.
757. Cooper LB, Benson L, Mentz RJ, Savarese G, DeVore AD, Carrero JJ, Dahlstrom U, Anker SD, Lainscak M, Hernandez AF, Pitt B, Lund LH. Association between potassium level and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: a cohort study from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1390-1398.
758. Rossignol P, Lainscak M, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Piepoli MF, Filippatos G, Rosano GMC, Savarese G, Anker SD, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJS, Mebazaa A, McDonagh T, Sahuquillo A, Penco M, Maggioni AP, Lund LH, Heart Failure Long-Term Registry Investigators Group. Unravelling the interplay between hyperkalemia, renin-angiotensin-aldosterone inhibitor use and clinical outcomes. Data from 9222 chronic heart failure patients of the ESC-HFA-EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1378-1389.
759. Ahmed A, Zannad F, Love TE, Tallaj J, Gheorghiadu M, Ekundayo OJ, Pitt B. A propensity-matched study of the association of low serum potassium levels and mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2007;28:1334-1343.
760. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, Lainscak M, Agewall S, Anker SD, Ceconi C, Coats AJS, Drexel H, Filippatos G, Kaski JC, Lund L, Niessner A, Ponikowski P, Savarese G, Schmidt TA, Seferovic P, Wassmann S, Walther T, Lewis BS. Expert consensus document on the management of hyperkalemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018;4:180-188.
761. Ferreira JP, Mogensen UM, Jhund PS, Desai AS, Rouleau JL, Zile MR, Rossignol P, Zannad F, Packer M, Solomon SD, McMurray JJV. Serum potassium in the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2056-2064.
762. Rossignol P, Duarte K, Gierd N, Karoui M, McMurray JJV, Swedberg K, van Veldhuisen DJ, Pocock S, Dickstein K, Zannad F, Pitt B. Cardiovascular risk associated with serum potassium in the context of mineralocorticoid receptor antagonist use in patients with heart failure and left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1402-1411.
763. Desai AS, Liu J, Pfeffer MA, Claggett B, Fleg J, Lewis EF, McKinlay S, O'Meara E, Shah SJ, Sweitzer NK, Solomon S, Pitt B. Incident hyperkalemia, hypokalemia, and clinical outcomes during spironolactone treatment of heart failure with preserved ejection fraction: analysis of the TOPCAT trial. *J Card Fail* 2018;24:313-320.
764. Desai AS. Hyperkalemia in patients with heart failure: incidence, prevalence, and management. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6:272-280.
765. Savarese G, Xu H, Trevisan M, Dahlstrom U, Rossignol P, Pitt B, Lund LH, Carrero JJ. Incidence, predictors, and outcome associations of dyskalemia in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2019;7:65-76.

766. Rosano GMC, Spoletini I, Agewall S. Pharmacology of new treatments for hyperkalaemia: patiromer and sodium zirconium cyclosilicate. *Eur Heart J Suppl* 2019;21:A28-A33.
767. Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, Pina IL, McCullough PA, Filippatos G, van der Meer P, Ponikowski P, Rasmussen HS, Lavin PT, Singh B, Yang A, Deedwania P. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1050-1056.
768. Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, Garza D, Mayo MR, Stasis Y, Christ-Schmidt H, Berman L, Weir MR. Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1057-1065.
769. Trevisan M, de Deco P, Xu H, Evans M, Lindholm B, Bellocchio R, Barany P, Jernberg T, Lund LH, Carrero JJ. Incidence, predictors and clinical management of hyperkalaemia in new users of mineralocorticoid receptor antagonists. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1217-1226.
770. Ferreira JP, Rossello X, Pocock SJ, Rossignol P, Claggett BL, Rouleau JL, Solomon SD, Pitt B, Pfeffer MA, Zannad F. Spironolactone dose in heart failure with preserved ejection fraction: findings from TOPCAT. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1615-1624.
771. Volterrani M, Perrone V, Sangiorgi D, Giacomini E, Iellamo F, Degli Esposti L, LHUs Study Group. Effects of hyperkalaemia and non-adherence to renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor therapy in patients with heart failure in Italy: a propensity-matched study. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2049-2055.
772. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang IZ, Investigators PEARL-HF. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J* 2011;32:820-828.
773. Pitt B, Bakris GL, Weir MR, Freeman MW, Lainscak M, Mayo MR, Garza D, Zawadzki R, Berman L, Bushinsky DA. Long-term effects of patiromer for hyperkalaemia treatment in patients with mild heart failure and diabetic nephropathy on angiotensin-converting enzymes/angiotensin receptor blockers: results from AMETHYST-DN. *ESC Heart Fail* 2018;5:592-602.
774. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, Ma J, White WB, Williams B. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:1540-1550.
775. Rossignol P, Williams B, Mayo MR, Warren S, Arthur S, Ackourey G, White WB, Agarwal R. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): results in the pre-specified subgroup with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1462-1471.
776. Pitt B, Bushinsky DA, Kitzman DW, Ruschitzka F, Metra M, Filippatos G, Rossignol P, Du Mond C, Garza D, Berman L, Lainscak M, Patiromer Investigators. Evaluation of an individualized dose titration regimen of patiromer to prevent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease. *ESC Heart Fail* 2018;5:257-266.
777. Ali W, Bakris G. Evolution of patiromer use: a review. *Curr Cardiol Rep* 2020;22:94.
778. Farmakis D, Filippatos G, Parissis J, Kremastinos DT, Gheorghiade M. Hyponatremia in heart failure. *Heart Fail Rev* 2009;14:59-63.
779. Rodriguez M, Hernandez M, Cheungpasitporn W, Kashani KB, Riaz I, Rangaswami J, Herzog E, Guglin M, Krittanawong C. Hyponatremia in heart failure: pathogenesis and management. *Curr Cardiol Rev* 2019;15:252-261.
780. Albert NM, Nutter B, Forney J, Slifcak E, Tang WH. A randomized controlled pilot study of outcomes of strict allowance of fluid therapy in hyponatremic heart failure (SALT-HF). *J Card Fail* 2013;19:1-9.
781. Dunlap ME, Hauptman PJ, Amin AN, Chase SL, Chiodo JA, 3rd, Chiong JR, Dasta JF. Current management of hyponatremia in acute heart failure: a report from the Hyponatremia Registry for Patients With Euvolemic and Hypervolemic Hyponatremia (HN Registry). *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005261.
782. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319-1331.
783. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, Adams KF, Egnaczyk GF, Fiuzat M, Patel CB, Echols M, Khouri MG, Tauras JM, Gupta D, Monds P, Roberts R, O'Connor CM. Efficacy and safety of tolvaptan in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1399-1406.
784. Matsue Y, Ter Maaten JM, Suzuki M, Torii S, Yamaguchi S, Fukamizu S, Ono Y, Fujii H, Kitai T, Nishioka T, Sugi K, Onishi Y, Noda M, Kagiya N, Satoh Y, Yoshida K, van der Meer P, Damman K, Voors AA, Goldsmith SR. Early treatment with tolvaptan improves diuretic response in acute heart failure with renal dysfunction. *Clin Res Cardiol* 2017;106:802-812.
785. Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, Dhingra R, Mody FV, Eisen H, Haught WH, Wagoner L, Gupta D, Patten R, Gordon P, Korr K, Filecchia R, Pressler SJ, Gregory D, Wedge P, Dowling D, Romeling M, Konstam JM, Massaro JM, Udelson JE, SECRET of CHF Investigators, Coordinators, and Committee Members. Short-term effects of tolvaptan in patients with acute heart failure and volume overload. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1409-1419.
786. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, Cardinale A, Scandurra A, Follone G, Argano C, Tuttolomondo A, Paterna S. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. *Am Heart J* 2003;145:459-466.
787. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Amato P, Cardinale A, Follone G, Giubilato A, Licata G. Effects of high-dose furosemide and small-volume hyper-tonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2000;2:305-313.
788. Griffin M, Soufer A, Goljo E, Colna M, Rao VS, Jeon S, Raghavendra P, D'Ambrosi J, Riello R, Coca SG, Mahoney D, Jacoby D, Ahmad T, Chen M, Tang WHW, Turner J, Mullens W, Wilson FP, Testani JM. Real world use of hypertonic saline in refractory acute decompensated heart failure: a U.S. center's experience. *JACC Heart Fail* 2020;8:199-208.
789. Cuthbert JJ, Pellicori P, Rigby A, Pan D, Kazmi S, Shah P, Clark AL. Low serum chloride in patients with chronic heart failure: clinical associations and prognostic significance. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1426-1435.
790. Testani JM, Hanberg JS, Arroyo JP, Brisco MA, Ter Maaten JM, Wilson FP, Bellumkonda L, Jacoby D, Tang WH, Parikh CR. Hypochloreaemia is strongly and independently associated with mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:660-668.
791. Marchenko R, Sigal A, Wasser TE, Reyer J, Green J, Mercogliano C, Khan MS, Donato AA. Hypochloreaemia and 30 day readmission rate in patients with acute decompensated heart failure. *ESC Heart Fail* 2020;7:903-907.
792. Grodin JL, Simon J, Hachamovitch R, Wu Y, Jackson G, Halkar M, Starling RC, Testani JM, Tang WH. Prognostic role of serum chloride levels in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:659-666.
793. Hanberg JS, Rao V, Ter Maaten JM, Laur O, Brisco MA, Perry Wilson F, Grodin JL, Assefa M, Samuel Broughton J, Planavsky NJ, Ahmad T, Bellumkonda L, Tang WH, Parikh CR, Testani JM. Hypochloreaemia and diuretic resistance in heart failure: mechanistic insights. *Circ Heart Fail* 2016;9.
794. Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, Haemels V, Penders J, Dupont M, Tang WHW, Droogne W, Mullens W. Acetazolamide to increase natriuresis in congestive heart failure at high risk for diuretic resistance. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1415-1422.
795. Axson EL, Ragutheeswaran K, Sundaram V, Bloom CI, Bottle A, Cowie MR, Quint JK. Hospitalisation and mortality in patients with comorbid COPD and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2020;21:54.
796. Canepa M, Straburzynska-Migaj E, Drozd J, Fernandez-Vivancos C, Pinilla JMG, Nyolczas N, Temporelli PL, Mebazaa A, Lainscak M, Laroche C, Maggioni AP, Piepoli MF, Coats AJS, Ferrari R, Tavazzi L, ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Characteristics, treatments and 1-year prognosis of hospitalized and ambulatory heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2018;20:100-110.
797. Uijl A, Koudstaal S, Direk K, Denaxas S, Groenewold RHH, Banerjee A, Hoes AW, Hemingway H, Asselbergs FW. Risk factors for incident heart failure in age- and sex-specific strata: a population-based cohort using linked electronic health records. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1197-1206.
798. Caravita S, Vachiery JL. Obstructive ventilatory disorder in heart failure—caused by the heart or the lung? *Curr Heart Fail Rep* 2016;13:310-318.

799. Magnussen H, Canepa M, Zambito PE, Brusasco V, Meinertz T, Rosenkranz S. What can we learn from pulmonary function testing in heart failure? *Eur J Heart Fail* 2017;19:1222-1229.
800. Canepa M, Franssen FME, Olschewski H, Lainscak M, Bohm M, Tavazzi L, Rosenkranz S. Diagnostic and therapeutic gaps in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *JACC Heart Fail* 2019;7:823-833.
801. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020 report. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf (31 May 2020).
802. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. www.ginasthma.org (28 May 2021).
803. Brook RD, Anderson JA, Calverley PM, Celli BR, Crim C, Denvir MA, Magder S, Martinez FJ, Rajagopalan S, Vestbo J, Yates J, Newby DE, SUMMIT Investigators. Cardiovascular outcomes with an inhaled beta2-agonist/corticosteroid in patients with COPD at high cardiovascular risk. *Heart* 2017;103:1536-1542.
804. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, Martinez F, Yates J, Newby DE, SUMMIT Investigators. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1817-1826.
805. Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J, Biller H, Berliner D, Berschneider K, Tillmann HC, Hiltl S, Bauersachs J, Welte T. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:368-378.
806. Pearse SG, Cowie MR. Sleep-disordered breathing in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:353-361.
807. Cowie MR, Gallagher AM. Sleep disordered breathing and heart failure: what does the future hold? *JACC Heart Fail* 2017;5:715-723.
808. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive servo ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2015;373:1095-1105.
809. Costanzo MR, Ponikowski P, Javaheri S, Augostini R, Goldberg L, Holcomb R, Kao A, Khayat RN, Oldenburg O, Stellbrink C, Abraham WT, remede' System Pivotal Trial Study Group. Transvenous neurostimulation for central sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:974-982.
810. Costanzo MR, Ponikowski P, Coats A, Javaheri S, Augostini R, Goldberg LR, Holcomb R, Kao A, Khayat RN, Oldenburg O, Stellbrink C, McKane S, Abraham WT, remede' System Pivotal Trial Study Group. Phrenic nerve stimulation to treat patients with central sleep apnoea and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1746-1754.
811. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, Jánosi A, Kamenský G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J, CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-2261.
812. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G, GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-1239.
813. Al-Gobari M, Le HH, Fall M, Gueyffier F, Burnand B. No benefits of statins for sudden cardiac death prevention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017;12:e0171168.
814. Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, Bohm M, Cleland JG, Gullestad L, Kjekshus J, van Veldhuisen DJ, Wikstrand J, Wedel H, McMurray JJ, Pocock SJ. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail* 2014;2:289-297.
815. Feinstein MJ, Jhund P, Kang J, Ning H, Maggioni A, Wikstrand J, Kjekshus J, Tavazzi L, McMurray J, Lloyd-Jones DM. Do statins reduce the risk of myocardial infarction in patients with heart failure? A pooled individual-level reanalysis of CORONA and GISSI-HF. *Eur J Heart Fail* 2015;17:434-441.
816. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, Pilote L. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch Intern Med* 2010;170:1358-1364.
817. Borghi C, Palazzuoli A, Landolfo M, Cosentino E. Hyperuricemia: a novel old disorder-relationship and potential mechanisms in heart failure. *Heart Fail Rev* 2020;25:43-51.
818. Doehner W, Springer J, Landmesser U, Struthers AD, Anker SD. Uric acid in chronic heart failure—current pathophysiological concepts. *Eur J Heart Fail* 2008;10:1269-1270.
819. Huang H, Huang B, Li Y, Huang Y, Li J, Yao H, Jing X, Chen J, Wang J. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2014;16:15-24.
820. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, Hunt B, Castillo M, Gunawardhana L, CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018;378:1200-1210.
821. Hare JM, Mangal B, Brown J, Fisher C, Jr., Freudenberger R, Colucci WS, Mann DL, Liu P, Givertz MM, Schwarz RP, OPT-CHF Investigators. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2301-2309.
822. Ogino K, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, Ishida K, Osaki S, Kinugawa T, Igawa O, Hisatome I, Shigemasa C, Anker SD, Doehner W. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail* 2010;3:73-81.
823. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, Deswal A, Haddad H, Butler J, Tang WH, Dunlap ME, LeWinter MM, Mann DL, Felker GM, O'Connor CM, Goldsmith SR, Ofili EO, Saltzberg MT, Margulies KB, Cappola TP, Konstam MA, Semigran MJ, McNulty SE, Lee KL, Shah MR, Hernandez AF, NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: the Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) study. *Circulation* 2015;131:1763-1771.
824. Verma S, Eikelboom JW, Nidorf SM, Al-Omran M, Gupta N, Teoh H, Friedrich JO. Colchicine in cardiac disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2015;15:96.
825. Frommeyer G, Krawczyk J, Dechering DG, Kochhauser S, Leitz P, Fehr M, Eckardt L. Colchicine increases ventricular vulnerability in an experimental whole-heart model. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017;120:505-508.
826. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, Schink T, Garbe E, Herings R, Straatman H, Schade R, Villa M, Lucchi S, Valkhoff V, Romio S, Thiessard F, Schuemie M, Pariente A, Sturkenboom M, Corrao G, Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Project Consortium. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016;354:i4857.
827. Khalid Y, Dasu N, Shah A, Brown K, Kaell A, Levine A, Dasu K, Raminfarid A. Incidence of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a review of literature and meta-regression analysis. *ESC Heart Fail* 2020;7:3745-3753.
828. Mantel A, Holmqvist M, Andersson DC, Lund LH, Askling J. Association between rheumatoid arthritis and risk of ischemic and nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1275-1285.
829. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT, Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133-3140.
830. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, Djian J, Drexler H, Feldman A, Kober L, Krum H, Liu P, Nieminen M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Waldenstrom A, Warren M, Westheim A, Zannad F, Fleming T. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594-1602.
831. Kotyla PJ. Bimodal function of anti-TNF treatment: shall we be concerned about anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis and heart failure? *Int J Mol Sci* 2018;19:1739.
832. Baumhakel M, Schlimmer N, Kratz M, Hackett G, Jackson G, Bohm M. Cardiovascular risk, drugs and erectile function—a systematic analysis. *Int J Clin Pract* 2011;65:289-298.
833. Jaarsma T. Sexual function of patients with heart failure: facts and numbers. *ESC Heart Fail* 2017;4:3-7.

834. Levine AB, Punihaole D, Levine TB. Characterization of the role of nitric oxide and its clinical applications. *Cardiology* 2012;122:55-68.
835. Giannetta E, Feola T, Gianfrilli D, Pofi R, Dall'Armi V, Badagliacca R, Barbagallo F, Lenzi A, Isidori AM. Is chronic inhibition of phosphodiesterase type 5 cardioprotective and safe? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med* 2014;12:185.
836. Angermann CE, Ertl G. Depression, anxiety, and cognitive impairment: comorbid mental health disorders in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2018;15:398-410.
837. Sbolli M, Fiuzat M, Cani D, O'Connor CM. Depression and heart failure: the lonely comorbidity. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2007-2017.
838. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, Charney DS, Murrough JW. Screening and management of depression in patients with cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1827-1845.
839. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, Czajkowski SM, DeBusk R, Hosking J, Jaffe A, Kaufmann PG, Mitchell P, Norman J, Powell LH, Raczynski JM, Schneiderman N, Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients Investigators. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) randomized trial. *JAMA* 2003;289:3106-3116.
840. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, Silva SG, Cuffe MS, Callwood DD, Zakhary B, Stough WG, Arias RM, Rivelli SK, Krishnan R, SADHART-CHF Investigators. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:692-699.
841. Angermann CE, Gelbrich G, Stork S, Gunold H, Edelmann F, Wachter R, Schunkert H, Graf T, Kindermann I, Haass M, Blankenberg S, Pankuweit S, Prettin C, Gottwik M, Bohm M, Faller H, Deckert J, Ertl G, MOOD-HF Study Investigators and Committee Members. Effect of escitalopram on all-cause mortality and hospitalization in patients with heart failure and depression: the MOOD-HF randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2683-2693.
842. de Boer RA, Meijers WC, van der Meer P, van Veldhuisen DJ. Cancer and heart disease: associations and relations. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1515-1525.
843. Farmakis D, Mantzourani M, Filippatos G. Anthracycline-induced cardiomyopathy: secrets and lies. *Eur J Heart Fail* 2018;20:907-909.
844. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GY, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM, Zamorano JL, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Carerj S, Dean V, Erol C, Fitzsimons D, Gaemperli O, Kirchhof P, Kolh P, Lancellotti P, Lip GY, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Roffi M, Torbicki A, Vaz Carneiro A, Windecker S, Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines, Document Reviewers. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2017;19:9-42.
845. Zamorano JL, Gottfridsson C, Asteggiano R, Atar D, Badimon L, Bax JJ, Cardinale D, Cardone A, Feijen EAM, Ferdinandy P, Lopez-Fernandez T, Gale CP, Maduro JH, Moslehi J, Omland T, Plana Gomez JC, Scott J, Suter TM, Minotti G. The cancer patient and cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2290-2309.
846. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Moslehi JJ, Groarke JD, Bergler-Klein J, Khoo V, Tan LL, Anker MS, von Haehling S, Maack C, Pudil R, Barac A, Thavendiranathan P, Ky B, Neilan TG, Belenkov Y, Rosen SD, Iakobishvili Z, Sverdlov AL, Hajjar LA, Macedo AVS, Manisty C, Ciardiello F, Farmakis D, de Boer RA, Skouri H, Suter TM, Cardinale D, Witteles RM, Fradley MG, Herrmann J, Cornell RF, Wechelaker A, Mauro MJ, Milojkovic D, de Lavallade H, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic PM, Chioncel O, Thum T, Bauersachs J, Andres MS, Wright DJ, Lopez-Fernandez T, Plummer C, Lenihan D. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1945-1960.
847. Ganatra S, Carver JR, Hayek SS, Ky B, Leja MJ, Lenihan DJ, Lenneman C, Mousavi N, Park JH, Perales MA, Ryan TD, Scherrer-Crosbie M, Steingart RM, Yang EH, Zaha V, Barac A, Liu JE. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for cancer and heart: JACC council perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:3153-3163.
848. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-oncology: an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res* 2016;118:1008-1020.
849. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol* 2018;19:e447-e458.
850. Boekel NB, Duane FK, Jacobse JN, Hauptmann M, Schaapveld M, Sonke GS, Gietema JA, Hoening MJ, Seynaeve CM, Maas A, Darby SC, Aleman BMP, Taylor CW, van Leeuwen FE. Heart failure after treatment for breast cancer. *Eur J Heart Fail* 2020;22:366-374.
851. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:945-953.
852. Tromp J, Boerman LM, Sama IE, Maass S, Maduro JH, Hummel YM, Berger MY, de Bock GH, Gietema JA, Berendsen AJ, van der Meer P. Long-term survivors of early breast cancer treated with chemotherapy are characterized by a pro-inflammatory biomarker profile compared to matched controls. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1239-1246.
853. Hasin T, Gerber Y, Weston SA, Jiang R, Killian JM, Manemann SM, Cerhan JR, Roger VL. Heart failure after myocardial infarction is associated with increased risk of cancer. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:265-271.
854. Banke A, Schou M, Videbaek L, Moller JE, Torp-Pedersen C, Gustafsson F, Dahl JS, Kober L, Hildebrandt PR, Gislason GH. Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: a long-term follow-up study. *Eur J Heart Fail* 2016;18:260-266.
855. Meijers WC, de Boer RA. Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovasc Res* 2019;115:844-853.
856. de Boer RA, Hulot JS, Tocchetti CG, Aboumsallem JP, Ameri P, Anker SD, Bauersachs J, Bertero E, Coats AJS, Celutkiene J, Chioncel O, Dodion P, Eschenhagen T, Farmakis D, Bayes-Genis A, Jager D, Jankowska EA, Kitsis RN, Konety SH, Larkin J, Lehmann L, Lenihan DJ, Maack C, Moslehi JJ, Muller OJ, Nowak-Sliwinska P, Piepoli MF, Ponikowski P, Pudil R, Rainer PP, Ruschitzka F, Sawyer D, Seferovic PM, Suter T, Thum T, van der Meer P, Van Laake LW, von Haehling S, Heymans S, Lyon AR, Bax JJ. Common mechanistic pathways in cancer and heart failure. A scientific roadmap on behalf of the Translational Research Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020;22:2272-2289.
857. Selvaraj S, Bhatt DL, Claggett B, Djousse L, Shah SJ, Chen J, Imran TF, Qazi S, Sesso HD, Gaziano JM, Schrag D. Lack of association between heart failure and incident cancer. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1501-1510.
858. Meijers WC, Maglione M, Bakker SJL, Oberhuber R, Kieneker LM, de Jong S, Haubner BJ, Nagengast WB, Lyon AR, van der Vegt B, van Veldhuisen DJ, Westenbrink BD, van der Meer P, Sillje HHW, de Boer RA. Heart failure stimulates tumor growth by circulating factors. *Circulation* 2018;138:678-691.
859. Lancellotti P, Suter TM, Lopez-Fernandez T, Galderisi M, Lyon AR, Van der Meer P, Cohen Solal A, Zamorano JL, Jerusalem G, Moonen M, Aboyans V, Bax JJ, Asteggiano R. Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J* 2019;40:1756-1763.
860. Farmakis D, Keramida K, Filippatos G. How to build a cardio-oncology service? *Eur J Heart Fail* 2018;20:1732-1734.
861. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, Rubino M, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213-220.
862. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla CM. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:1981-1988.
863. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, Gravdehaug B, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bratland A, Storas TH, Hagve TA, Rosjo H, Steine K, Geisler J, Omland T. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016;37:1671-1680.
864. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, Pagano JJ, Chow K, Thompson RB, Vos LJ, Ghosh S, Oudit GY, Ezekowitz JA, Paterson DI. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 2017;35:870-877.
865. Celutkiene J, Pudil R, Lopez-Fernandez T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, Farmakis D, Tocchetti CG, von Haehling S,

- Barberis V, Flachskampf FA, Ceponiene I, Haegler-Laube E, Suter T, Lapinskas T, Prasad S, de Boer RA, Wechalekar K, Anker MS, Iakobishvili Z, Bucciarelli-Ducci C, Schulz-Menger J, Cosyns B, Gaemperli O, Belenkov Y, Hulot JS, Galderisi M, Lancellotti P, Bax J, Marwick TH, Chioncel O, Jaarsma T, Mullens W, Piepoli M, Thum T, Heymans S, Mueller C, Moura B, Ruschitzka F, Zamorano JL, Rosano G, Coats AJS, Asteggiano R, Seferovic P, Edvardsen T, Lyon AR. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020;22:1504-1524.
866. Keramida K, Farmakis D, Bingcan J, Sulemane S, Sutherland S, Bingcan RA, Ramachandran K, Tzavara C, Charalampopoulos G, Filippidis D, Kouris N, Nihoyannopoulos P. Longitudinal changes of right ventricular deformation mechanics during trastuzumab therapy in breast cancer patients. *Eur J Heart Fail* 2019;21:529-535.
867. Thavandiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, Aakhus S, Miyazaki S, Shirazi M, Galderisi M, Marwick TH, SUCCOUR Investigators. Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:392-401.
868. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Sattelmeier S, Al-Rashid F, Rassaf T, Totzeck M. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2020;22:350-361.
869. Pudil R, Mueller C, Celutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, Barac A, Stanway S, Moslehi J, Suter TM, Ky B, Sterba M, Cardinale D, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Farmakis D, Bergler-Klein J, Anker MS, Von Haehling S, Belenkov Y, Iakobishvili Z, Maack C, Ciardiello F, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic P, Lainscak M, Piepoli MF, Chioncel O, Bax J, Hulot JS, Skouri H, Hagler-Laube ES, Asteggiano R, Fernandez TL, de Boer RA, Lyon AR. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1966-1983.
870. Hu JR, Florido R, Lipson EJ, Naidoo J, Ardehali R, Tocchetti CG, Lyon AR, Padera RF, Johnson DB, Moslehi J. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res* 2019;115:854-868.
871. Banke A, Fosbol EL, Moller JE, Gislason GH, Andersen M, Bernsdorf M, Jensen MB, Schou M, Ejlersen B. Long-term effect of epirubicin on incidence of heart failure in women with breast cancer: insight from a randomized clinical trial. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1447-1453.
872. Platz E, Jhund PS, Claggett BL, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Yusuf S, Solomon SD, McMurray JJ. Prevalence and prognostic importance of precipitating factors leading to heart failure hospitalization: recurrent hospitalizations and mortality. *Eur J Heart Fail* 2018;20:295-303.
873. Tomasoni D, Italia L, Adamo M, Inciardi RM, Lombardi CM, Solomon SD, Metra M. COVID 19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. *Eur J Heart Fail* 2020;22:957-966;23:512-526.
874. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang CC, Newman A, Loehr L, Folsom AR, Elkind MS, Lyles MF, Kronmal RA, Yende S. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA* 2015;313:264-274.
875. Violi F, Cangemi R, Falcone M, Taliani G, Pieralli F, Vannucchi V, Nozzoli C, Venditti M, Chirinos JA, Corrales-Medina VF, SIXTUS Study Group. Cardiovascular complications and short-term mortality risk in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2017;64:1486-1493.
876. Rey JR, Caro-Codon J, Rosillo SO, Iniesta AM, Castrejon-Castrejon S, Marco-Clement I, Martin-Polo L, Merino-Argos C, Rodriguez-Sotelo L, Garcia-Veas JM, Martinez-Marin LA, Martinez-Cossiani M, Buno A, Gonzalez-Valle L, Herrero A, Lopez-Sendon JL, Merino JL, CARD-COVID Investigators. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2205-2215.
877. Cannata A, Bromage DI, Rind IA, Gregorio C, Bannister C, Albarjas M, Piper S, Shah AM, McDonagh TA. Temporal trends in decompensated heart failure and outcomes during COVID-19: a multisite report from heart failure referral centres in London. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2219-2224.
878. König S, Hohenstein S, Meier-Hellmann A, Kühlen R, Hindricks G, Bollmann A, Helios Hospitals G. In-hospital care in acute heart failure during the COVID-19 pandemic: insights from the German-wide Helios hospital network. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2190-2201.
879. Zhang Y, Coats AJS, Zheng Z, Adamo M, Ambrosio G, Anker SD, Butler J, Xu D, Mao J, Khan MS, Bai L, Mebazaa A, Ponikowski P, Tang Q, Ruschitzka F, Seferovic P, Tschope C, Zhang S, Gao C, Zhou S, Senni M, Zhang J, Metra M. Management of heart failure patients with COVID-19: a joint position paper of the Chinese Heart Failure Association & National Heart Failure Committee and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:941-956.
880. Modin D, Jorgensen ME, Gislason G, Jensen JS, Kober L, Claggett B, Hegde SM, Solomon SD, Torp-Pedersen C, Biering-Sorensen T. Influenza vaccine in heart failure. *Circulation* 2019;139:575-586.
881. Vardeny O, Claggett B, Udell JA, Packer M, Zile M, Rouleau J, Swedberg K, Desai AS, Lefkowitz M, Shi V, McMurray JJV, Solomon SD, PARADIGM-HF Investigators. Influenza vaccination in patients with chronic heart failure: the PARADIGM-HF trial. *JACC Heart Fail* 2016;4:152-158.
882. Gotsman I, Shuvy M, Tahiroglu I, Zwas DR, Keren A. Influenza vaccination and outcome in heart failure. *Am J Cardiol* 2020;128:134-139.
883. Bhatt AS, Jering KS, Vaduganathan M, Claggett BL, Cunningham JW, Rosenthal N, Signorovitch J, Thune JJ, Vardeny O, Solomon SD. Clinical outcomes in patients with heart failure hospitalized with COVID-19. *JACC Heart Fail* 2021;9:65-73.
884. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, Jung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165-3241.
885. Sliwa K, van der Meer P, Petrie MC, Frogoudaki A, Johnson MR, Hilfiker-Kleiner D, Hamdan R, Jackson AM, Ibrahim B, Mbakwem A, Tschope C, Regitz-Zagrosek V, Omerovic E, Roos-Hesselink J, Gatzoulis M, Tutarel O, Price S, Heymans S, Coats AJS, Muller C, Chioncel O, Thum T, de Boer RA, Jankowska E, Ponikowski P, Lyon AR, Rosano G, Seferovic PM, Bauersachs J. Risk stratification and management of women with cardiomyopathy/heart failure planning pregnancy or presenting during/after pregnancy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2021;23:527-540.
886. Sliwa K, Petrie MC, van der Meer P, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, Jackson AM, Maggioni AP, Laroche C, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Tavazzi L, Roos-Hesselink JW, Seferovic P, van Spaendonck-Zwarts K, Mbakwem A, Bohm M, Mouquet F, Pieske B, Johnson MR, Hamdan R, Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, McMurray JJV, Bauersachs J. Clinical presentation, management, and 6-month outcomes in women with peripartum cardiomyopathy: an ESC EORP registry. *Eur Heart J* 2020;41:3787-3797.
887. Davis MB, Arany Z, McNamara DM, Golland S, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:207-221.
888. Moulig V, Pfeffer TJ, Ricke-Hoch M, Schlothauer S, Koenig T, Schwab J, Berliner D, Pfister R, Michels G, Haghikia A, Falk CS, Duncker D, Veltmann C, Hilfiker-Kleiner D, Bauersachs J. Long-term follow-up in peripartum cardiomyopathy patients with contemporary treatment: low mortality, high cardiac recovery, but significant cardiovascular co-morbidities. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1534-1542.
889. Stapel B, Kohlhaas M, Ricke-Hoch M, Haghikia A, Erschow S, Knuuti J, Silvola JM, Roivainen A, Saraste A, Nickel AG, Saar JA, Sieve I, Pietzsch S, Muller M, Bogeski I, Kappl R, Jauhainen M, Thackeray JT, Scherr M, Bengel FM, Hagl C, Tudorache I, Bauersachs J, Maack C, Hilfiker-Kleiner D. Low STAT3 expression sensitizes to toxic effects of beta-adrenergic receptor stimulation in peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2017;38:349-361.
890. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, Vogel-Claussen J, Schwab J, Franke A, Schwarzkopf M, Ehlermann P, Pfister R, Michels G, Westenfeld R, Stangl V, Kindermann I, Kuhl U, Angermann CE, Schlitt A, Fischer D, Podewski E, Bohm M, Sliwa K, Bauersachs J. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J* 2017;38:2671-2679.
891. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, McMurray J, Yamac H, Labidi S, Struman I, Hilfiker-Kleiner D. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation* 2010;121:1465-1473.
892. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, Marwick T, Pinney S, Bellazzi R, Favalli V, Kramer C, Roberts R, Zoghbi WA, Bonow R,

- Tavazzi L, Fuster V, Narula J. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2046-2072.
893. Hazebroek MR, Kemna MJ, Schalla S, Sanders-van Wijk S, Gerretsen SC, Dennert R, Merken J, Kuznetsova T, Staessen JA, Brunner-La Rocca HP, van Paassen P, Cohen Tervaert JW, Heymans S. Prevalence and prognostic relevance of cardiac involvement in ANCA-associated vasculitis: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *Int J Cardiol* 2015;199:170-179.
894. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Bohm M, Duboc D, Gimeno J, de Groote P, Imazio M, Heymans S, Klingel K, Komajda M, Limongelli G, Linhart A, Mogensen J, Moon J, Pieper PG, Seferovic PM, Schueeler S, Zamorano JL, Caforio AL, Charron P. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2016;37:1850-1858.
895. Seferovic PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Gal TB, Lund LH, Felix SB, Arbustini E, Caforio ALP, Farmakis D, Filippatos GS, Gialafos E, Kanjuh V, Krljanac G, Limongelli G, Linhart A, Lyon AR, Maksimovic R, Milicic D, Milinkovic I, Noutsias M, Oto A, Oto O, Pavlovic SU, Piepoli MF, Ristic AD, Rosano GMC, Seggewiss H, Asanin M, Seferovic JP, Ruschitzka F, Celutkienė J, Jaarsma T, Mueller C, Moura B, Hill L, Volterrani M, Lopatin Y, Metra M, Backs J, Mullens W, Chioncel O, de Boer RA, Anker S, Rapezzi C, Coats AJS, Tschope C. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:553-576.
896. members Authors/Task Force, Elliott PM, Anastasakis A, 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.
897. Bondue A, Arbustini E, Bianco A, Ciccarelli M, Dawson D, De Rosa M, Hamdani N, Hilfiker-Kleiner D, Meder B, Leite-Moreira AF, Thum T, Tocchetti CG, Varricchi G, Van der Velden J, Walsh R, Heymans S. Complex roads from genotype to phenotype in dilated cardiomyopathy: scientific update from the Working Group of Myocardial Function of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2018;114:1287-1303.
898. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, Morales A, Taylor MRG, Vatta M, Ware SM. Genetic evaluation of cardiomyopathy—a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail* 2018;24:281-302.
899. Merlo M, Cannata A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2018;20:228-239.
900. Linschoten M, Teske AJ, Baas AF, Vink A, Dooijes D, Baars HF, Asselbergs FW. Truncating titin (TTN) variants in chemotherapy-induced cardiomyopathy. *J Card Fail* 2017;23:476-479.
901. Wasielewski M, van Spaendonck-Zwarts KY, Westerink ND, Jongbloed JD, Postma A, Gietema JA, van Tintelen JP, van den Berg MP. Potential genetic predisposition for anthracycline-associated cardiomyopathy in families with dilated cardiomyopathy. *Open Heart* 2014;1:e000116.
902. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, Govind R, Serrano I, Salazar-Mendiguchia J, Garcia-Pinilla JM, Pascual-Figal DA, Nunez J, Guzzo-Merello G, Gonzalez-Vioque E, Bardaji A, Manito N, Lopez-Garrido MA, Padron-Barthe L, Edwards E, Whiffin N, Walsh R, Buchan RJ, Midwinter W, Wilk A, Prasad S, Pantazis A, Baski J, O'Regan DP, Alonso-Pulpon L, Cook SA, Lara-Pezzi E, Barton PJ, Garcia-Pavia P. Genetic etiology for alcohol-induced cardiac toxicity. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2293-2302.
903. Ware JS, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, Tsai EJ, Hilfiker-Kleiner D, Kamiya CA, Mazzarotto F, Cook SA, Halder I, Prasad SK, Pisarcik J, Hanley-Yanez K, Alharethi R, Damp J, Hsieh E, Elkayam U, Sheppard R, Kealey A, Alexis J, Ramani G, Safirstein J, Boehmer J, Pauly DF, Wittstein IS, Thohan V, Zucker MJ, Liu P, Gorcsan J, 3rd, McNamara DM, Seidman CE, Seidman JG, Arany Z, IPAC Investigators, Imac. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2016;374:233-241.
904. van Spaendonck-Zwarts KY, Posafalvi A, van den Berg MP, Hilfiker-Kleiner D, Bollen IA, Sliwa K, Alders M, Almomani R, van Langen IM, van der Meer P, Sinke RJ, van der Velden J, Van Veldhuisen DJ, van Tintelen JP, Jongbloed JD. Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014;35:2165-2173.
905. Choi SH, Weng LC, Roselli C, Lin H, Haggerty CM, Shoemaker MB, Barnard J, Arking DE, Chasman DI, Albert CM, Chaffin M, Tucker NR, Smith JD, Gupta N, Gabriel S, Margolin L, Shea MA, Shaffer CM, Yoneda ZT, Boerwinkle E, Smith NL, Silverman EK, Redline S, Vasan RS, Burchard EG, Gogarten SM, Laurie C, Blackwell TW, Abecasis G, Carey DJ, Fornwalt BK, Smelser DT, Baras A, Dewey FE, Jaquish CE, Papanicolaou GJ, Sotoodehnia N, Van Wagoner DR, Psaty BM, Kathiresan S, Darbar D, Alonso A, Heckbert SR, Chung MK, Roden DM, Benjamin EJ, Murray MF, Lunetta KL, Lubitz SA, Ellinor PT, DiscovEHR study and the NHLBI Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed) Consortium. Association between titin loss-of-function variants and early-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2018;320:2354-2364.
906. Hazebroek MR, Krapels I, Verdonschot J, van den Wijngaard A, Vanhoutte E, Hoos M, Snijders L, van Montfort L, Witjens M, Dennert R, Crijns H, Brunner-La Rocca HP, Brunner HG, Heymans S. Prevalence of pathogenic gene mutations and prognosis do not differ in isolated left ventricular dysfunction compared with dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004682.
907. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, Bruneval P, Burke M, Butany J, Calabrese F, d'Amati G, Edwards WD, Fallon JT, Fishbein MC, Gallagher PJ, Halushka MK, McManus B, Pucci A, Rodriguez ER, Saffitz JE, Sheppard MN, Steenbergen C, Stone JR, Tan C, Thiene G, van der Wal AC, Winters GL. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 2012;21:245-274.
908. Halliday BP, Owen R, Gregson J, Vassiliou VS, Chen X, Wage R, Lota AS, Khaliq Z, Tayal U, Hammersley DJ, Jones RE, Baksi AJ, Cowie MR, Cleland JGF, Pennell DJ, Prasad SK. Myocardial remodelling after withdrawing therapy for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy: insights from TRED-HF. *Eur J Heart Fail* 2021;23:293-301.
909. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, Saberi S, Lakdawala NK, Wheeler MT, Owens A, Kubanek M, Wojakowski W, Jensen MK, Gimeno-Blanes J, Afshar K, Myers J, Hegde SM, Solomon SD, Sehnert AJ, Zhang D, Li W, Bhattacharya M, Edelberg JM, Waldman CB, Lester SJ, Wang A, Ho CY, Jacoby D, EXPLORER-HCM Study Investigators. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396:759-769.
910. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, Fortier A, Lie OH, Saguner AM, Svensson A, Andorin A, Tichnell C, Murray B, Zeppenfeld K, van den Berg MP, Asselbergs FW, Wilde AAM, Krahn AD, Talajic M, Rivard L, Chelko S, Zimmerman SL, Kamel IR, Crosson JE, Judge DP, Yap SC, van der Heijden JF, Tandri H, Jongbloed JDH, Guertin MC, van Tintelen JP, Platonov PG, Duru F, Haugaa KH, Khairy P, Hauer RNW, Calkins H, Te Riele A, James CA. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2019;40:1850-1858.
911. Leren IS, Saberniak J, Haland TF, Edvardsen T, Haugaa KH. Combination of ECG and echocardiography for identification of arrhythmic events in early ARVC. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:503-513.
912. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, Daubert JP, de Chillou C, DePasquale EC, Desai MY, Estes NAM, 3rd, Hua W, Indik JH, Ingles J, James CA, John RM, Judge DP, Keegan R, Krahn AD, Link MS, Marcus FI, McLeod CJ, Mestroni L, Priori SG, Saffitz JE, Sanatani S, Shimizu W, van Tintelen JP, Wilde AAM, Zareba W. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2019;16:e301-e372.
913. Kristensen SL, Levy WC, Shadman R, Nielsen JC, Haarbo J, Videbaek L, Bruun NE, Eiskjaer H, Wiggers H, Brandes A, Thogersen AM, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S, Signorovitch J, Kober L, Thune JJ. Risk models for prediction of implantable cardioverter-defibrillator benefit: insights from the DANISH trial. *JACC Heart Fail* 2019;7:717-724.
914. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastasakis A, Bauce B, Basso C, Bruckhorst C, Tsatsopoulou A, Tandri H, Paul M, Schmied C, Pelliccia A, Duru F, Protonotarios N, Estes NA, 3rd, McKenna WJ, Thiene G, Marcus FI, Calkins H. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J* 2015;36:3227-3237.
915. Elliott PM, Anastasakis A, Asimaki A, Basso C, Bauce B, Brooke PA, Calkins H, Corrado D, Duru F, Green KJ, Judge DP, Kelsell D, Lambiase PD, McKenna WJ, Pilichou K, Protonotarios N, Estes NA, 3rd, McKenna WJ, Thiene G, Marcus FI, Calkins H. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an updated expert panel report. *Eur J Heart Fail* 2019;21:955-964.

916. Mazzarotto F, Tayal U, Buchan RJ, Midwinter W, Wilk A, Whiffin N, Govind R, Mazaika E, de Marvao A, Dawes TJW, Felkin LE, Ahmad M, Theotokis PI, Edwards E, Ing AY, Thomson KL, Chan LLH, Sim D, Baksi AJ, Pantazis A, Roberts AM, Watkins H, Funke B, O'Regan DP, Olivetto I, Barton PJR, Prasad SK, Cook SA, Ware JS, Walsh R. Reevaluating the genetic contribution of monogenic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2020;141:387-398.
917. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Helio T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM, European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636-2648, 2648a-2648d.
918. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT, Jr. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2348-2364.
919. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, Hare JM, Heidecker B, Heymans S, Hubner N, Kelle S, Klingel K, Maatz H, Parwani AS, Spillmann F, Starling RC, Tsutsui H, Seferovic P, Van Linthout S. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:169-193.
920. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, Anselme F, Gossios T, Lakdawala NK, Stalens C, Sacher F, Babuty D, Trochu JN, Moubarak G, Savvatis K, Porcher R, Laforet P, Fayssoil A, Marjion E, Stojkovic T, Behin A, Leonard-Louis S, Sole G, Labombarda F, Richard P, Metay C, Quijano-Roy S, Dabaji I, Klug D, Vantyghem MC, Chevalier P, Ambrosi P, Salort E, Sadoul N, Waintraub X, Chikhaoui K, Mabo P, Combes N, Maury P, Sellal JM, Tedrow UB, Kalman JM, Vohra J, Androulakis AFA, Zeppenfeld K, Thompson T, Barnerias C, Becane HM, Bieth E, Boccard F, Bonnet D, Bouhour F, Boule S, Brehin AC, Chapon F, Cintas P, Cuisset JM, Davy JM, De Sandre-Giovannoli A, Demurger F, Desguerre I, Dieterich K, Durigneux J, Echaniz-Laguna A, Eschaliere R, Ferreira A, Ferrer X, Francannet C, Fradin M, Gaborit B, Gay A, Hagege A, Isapof A, Jeru I, Juntas Morales R, Lagrue E, Lamblin N, Lascols O, Laugel V, Lazarus A, Leturcq F, Levy N, Magot A, Manel V, Martins R, Mayer M, Mercier S, Meune C, Michaud M, Minot-Myhie MC, Muchir A, Nadaj-Pakleza A, Pereon Y, Petiot P, Petit F, Praline J, Rollin A, Sabouraud P, Sarret C, Schaeffer S, Taithe F, Tard C, Tiffreau V, Toutain A, Vatiec C, Walther-Louvier U, Eymard B, Charron P, Vigouroux C, Bonne G, Kumar S, Elliott P, Duboc D. Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. *Circulation* 2019;140:293-302.
921. Echeverria LE, Marcus R, Novick G, Sosa-Estani S, Ralston K, Zaidel EJ, Forsyth C, ALP RI, Mendoza I, Falconi ML, Mitelman J, Morillo CA, Pereira AC, Pinazo MJ, Salvatella R, Martinez F, Perel P, Liprandi AS, Pineiro DJ, Molina GR. WHF IASC roadmap on Chagas disease. *Glob Heart* 2020;15:26.
922. Martinez F, Perna E, Perrone SV, Liprandi AS. Chagas disease and heart failure: an expanding issue worldwide. *Eur Cardiol* 2019;14:82-88.
923. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, Evanovich LL, Hung J, Joglar JA, Kantor P, Kimmelstiel C, Kittleson M, Link MS, Maron MS, Martinez MW, Miyake CY, Schaff HV, Semsarian C, Sorajja P. 2020 AHA/ACC Guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2020;142:e533-e557.
924. Walsh R, Mazzarotto F, Whiffin N, Buchan R, Midwinter W, Wilk A, Li N, Felkin L, Ingold N, Govind R, Ahmad M, Mazaika E, Allouba M, Zhang X, de Marvao A, Day SM, Ashley E, Colan SD, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, Ho CY, Thomson KL, Watkins H, Barton PJR, Olivetto I, Cook SA, Ware JS. Quantitative approaches to variant classification increase the yield and precision of genetic testing in Mendelian diseases: the case of hypertrophic cardiomyopathy. *Genome Med* 2019;11:5.
925. Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, Caleshu C, Corty EW, Crowley SB, Dougherty K, Harrison SM, McGlaughon J, Milko LV, Morales A, Seifert BA, Strande N, Thomson K, Peter van Tintelen J, Wallace K, Walsh R, Wells Q, Whiffin N, Witkowski L, Semsarian C, Ware JS, Hershberger RE, Funke B. Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. *Circ Genom Precis Med* 2019;12:e002460.
926. Thomson KL, Ormondroyd E, Harper AR, Dent T, McGuire K, Baksi J, Blair E, Brennan P, Buchan R, Bueser T, Campbell C, Carr-White G, Cook S, Daniels M, Deevi SVV, Goodship J, Hayesmoore JBG, Henderson A, Lamb T, Prasad S, Rayner-Matthews P, Robert L, Sneddon L, Stark H, Walsh R, Ware JS, Farrell M, Watkins HC, NIHRC BioResource -Rare Diseases Consortium. Analysis of 51 proposed hypertrophic cardiomyopathy genes from genome sequencing data in sarcomere negative cases has negligible diagnostic yield. *Genet Med* 2019;21:1576-1584.
927. Tuohy CV, Kaul S, Song HK, Nazer B, Heitner SB. Hypertrophic cardiomyopathy: the future of treatment. *Eur J Heart Fail* 2020;22:228-240.
928. O'Mahony C, Akhtar MM, Anastasiou Z, Guttman OP, Vriesendorp PA, Michels M, Magri D, Autore C, Fernandez A, Ochoa JP, Leong KMW, Varnava AM, Monserrat L, Anastakis A, Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, Omar RZ, Elliott PM. Effectiveness of the 2014 European Society of Cardiology guideline on sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2019;105:623-631.
929. O'Mahony C, Jichi F, Ommen SR, Christiaans I, Arbustini E, Garcia-Pavia P, Cecchi F, Olivetto I, Kitaoka H, Gotsman I, Carr-White G, Mogensen J, Antoniadis L, Mohiddin SA, Maurer MS, Tang HC, Geske JB, Siontis KC, Mahmoud KD, Vermeer A, Wilde A, Favalli V, Guttman OP, Gallego-Delgado M, Dominguez F, Tanini I, Kubo T, Keren A, Bueser T, Waters S, Issa IF, Malcolmson J, Burns T, Sekhri N, Hoeger CW, Omar RZ, Elliott PM. International external validation study of the 2014 European Society of Cardiology Guidelines on Sudden Cardiac Death Prevention in Hypertrophic Cardiomyopathy (EVIDENCE-HCM). *Circulation* 2018;137:1015-1023.
930. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastakis A, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, McKenna WJ, Omar RZ, Elliott PM. Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;35:2010-2020.
931. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martin A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, van Dijk JG, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018;39:1883-1948.
932. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Blumke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MG, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Sanborn DM, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T, Zareba W. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010;121:1533-1541.
933. Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastakis A, Asimaki A, Basso C, Bauce B, Bruckhorst C, Bucciarelli-Ducci C, Duru F, Elliott P, Hamilton RM, Haugaa KH, James CA, Judge D, Link MS, Marchlinski FE, Mazzanti A, Mestroni L, Pantazis A, Pelliccia A, Marra MP, Pilichou K, Platonov PGA, Protonotarios A, Rampazzo A, Saffitz JE, Saguner AM, Schmied C, Sharma S, Tandri H, Te Riele A, Thiene G, Tsatsopoulou A, Zareba W, Zorzi A, Wichter T, Marcus FI, Calkins H, International Experts. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J* 2020;41:1414-1429.
934. Reichl K, Kreykes SE, Martin CM, Shenoy C. Desmoplakin variant-associated arrhythmogenic cardiomyopathy presenting as acute myocarditis. *Circ Genom Precis Med* 2018;11:e002373.
935. Lopez-Ayala JM, Pastor-Quirante F, Gonzalez-Carrillo J, Lopez-Cuenca D, Sanchez-Munoz JJ, Oliva-Sandoval MJ, Gimeno JR. Genetics of myocarditis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Heart Rhythm* 2015;12:766-773.
936. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, Adami PE, Biffi A, Caselli S, La Gerche A, Niebauer J, Pressler A, Schmied CM, Serratos L, Halle M, Van Buuren F, Borjesson M, Carre F, Panhuyzen-Goedkoop NM, Heidbuchel H, Olivetto I, Corrado D, Sinagra G, Sharma S. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2019;40:19-33.
937. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, Geier C, Kayvanpour E, Liss M, Lai A, Frese K, Pribe-Wolferts R, Amr A, Li DT, Samani OS, Carstensen A, Bordalo DM, Muller M, Fischer C, Shao J, Wang J, Nie M, Yuan L, Hassfeldt S, Schwartz C, Zhou M, Zhou Z, Shu Y, Wang M, Huang K, Zeng Q, Cheng L, Fehlmann T, Ehlermann P, Keller A, Dieterich C, Streckfuss-Bomeke K, Liao Y, Gotthardt M, Katus HA, Meder B. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2017;38:3449-3460.
938. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet* 2015;386:813-825.
939. Towbin JA, Jefferies JL. Cardiomyopathies due to left ventricular noncompaction, mitochondrial and storage diseases, and inborn errors of metabolism. *Circ Res* 2017;121:838-854.

940. Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial myopathy. *JACC Basic Transl Sci* 2019;4:640-654.
941. Reddy YNV, Borlaug BA. Left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020;22:486-488.
942. Reddy YNV, Obokata M, Gersh BJ, Borlaug BA. High prevalence of occult heart failure with preserved ejection fraction among patients with atrial fibrillation and dyspnea. *Circulation* 2018;137:534-535.
943. Packer M, Lam CSP, Lund LH, Redfield MM. Interdependence of atrial fibrillation and heart failure with a preserved ejection fraction reflects a common underlying atrial and ventricular myopathy. *Circulation* 2020;141:4-6.
944. To AC, Flamm SD, Marwick TH, Klein AL. Clinical utility of multimodality LA imaging: assessment of size, function, and structure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:788-798.
945. Farmakis D, Mueller C, Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population. *Eur Heart J* 2020;41:4050-4056.
946. Westermann D, Neumann JT, Sorensen NA, Blankenberg S. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:472-483.
947. Santema BT, Kloosterman M, Van Gelder IC, Mordi I, Lang CC, Lam CSP, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, Van der Harst P, Hillege HL, Ter Maaten JM, Metra M, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, Van Veldhuisen DJ, Zwinderman AH, Zannad F, Damman K, Van der Meer P, Rienstra M, Voors AA. Comparing biomarker profiles of patients with heart failure: atrial fibrillation vs. sinus rhythm and reduced vs. preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2018;39:3867-3875.
948. Richards M, Di Somma S, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Clopton P, Filippatos GS, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath SX, Shah K, Christenson R, Hartmann O, Anker SD, Maisel A. Atrial fibrillation impairs the diagnostic performance of cardiac natriuretic peptides in dyspneic patients: results from the BACH Study (Biomarkers in Acute Heart Failure). *JACC Heart Fail* 2013;1:192-199.
949. Kamel H, Longstreth WT, Jr., Tirschwell DL, Kronmal RA, Broderick JP, Palesch YY, Meinzer C, Dillon C, Ewing I, Spilker JA, Di Tullio MR, Hod EA, Soliman EZ, Chaturvedi S, Moy CS, Janis S, Elkind MS. The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: rationale and methods. *Int J Stroke* 2019;14:207-214.
950. Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, Mosenzon O, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Budaj A, Kiss RG, Padilla F, Gause-Nilsson I, Langkilde AM, Raz I, Sabatine MS, Wiviott SD. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Circulation* 2020;141:1227-1234.
951. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386:743-800.
952. Cooper LT Jr, Keren A, Sliwa K, Matsumori A, Mensah GA. The global burden of myocarditis: part 1: a systematic literature review for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 study. *Glob Heart* 2014;9:121-129.
953. Merken J, Hazebroek M, Van Paassen P, Verdonschot J, Van Empel V, Knackstedt C, Abdul Hamid M, Seiler M, Kolb J, Hoermann P, Ensinger C, Brunner-La Rocca HP, Poelzl G, Heymans S. Immunosuppressive therapy improves both short- and long-term prognosis in patients with virus-negative nonfulminant inflammatory cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004228.
954. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, Friedrich MG, Klingel K, Lehtonen J, Moslehi JJ, Pedrotti P, Rimoldi OE, Schultheiss HP, Tschope C, Cooper LT, Jr., Camici PG. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document. *Circ Heart Fail* 2020;13:e007405.
955. Grigoratos C, Di Bella G, Aquaro GD. Diagnostic and prognostic role of cardiac magnetic resonance in acute myocarditis. *Heart Fail Rev* 2019;24:81-90.
956. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper LT, Liu P, Friedrich MG. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3158-3176.
957. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RS. Cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:411-421.
958. Bang V, Ganatra S, Shah SP, Dani SS, Neilan TG, Thavendiranathan P, Resnic FS, Piemonte TC, Barac A, Patel R, Sharma A, Parikh R, Chaudhry GM, Vesely M, Hayek SS, Leja M, Venesky D, Patten R, Lenihan D, Nohria A, Cooper LT. Management of patients with giant cell myocarditis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1122-1134.
959. Sinagra G, Porcari A, Gentile P, Artico J, Fabris E, Bussani R, Merlo M. Viral presence-guided immunomodulation in lymphocytic myocarditis: an update. *Eur J Heart Fail* 2021;23:211-216.
960. Gannon MP, Schaub E, Grines CL, Saba SG. State of the art: evaluation and prognostication of myocarditis using cardiac MRI. *J Magn Reson Imaging* 2019;49:e122-e131.
961. Maisch B, Hufnagel G, Kolsch S, Funck R, Richter A, Rupp H, Herzum M, Pankuweit S. Treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy and (peri) myocarditis with immunosuppression and i.v. immunoglobulins. *Herz* 2004;29:624-636.
962. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, Moslehi JJ, Pang PS, Sabe MA, Shah RV, Sims DB, Thiene G, Vardeny O, American Heart Association Heart Failure Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e69-e92.
963. Felix SB, Staudt A, Dorffle WV, Stangl V, Merkel K, Pohl M, Docke WD, Morgera S, Neumayer HH, Wernecke KD, Wallukat G, Stangl K, Baumann G. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1590-1598.
964. Bajaj NS, Gupta K, Gharpure N, Pate M, Chopra L, Kalra R, Prabhu SD. Effect of immunomodulation on cardiac remodelling and outcomes in heart failure: a quantitative synthesis of the literature. *ESC Heart Fail* 2020;7:1319-1330.
965. Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clin Med (Lond)* 2018;18:s30-s35.
966. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2872-2891.
967. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, Bornstein B, Salas C, Lara-Pezzi E, Alonso-Pulpon L, Garcia-Pavia P. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:2585-2594.
968. Helder MR, Schaff HV, Nishimura RA, Gersh BJ, Dearani JA, Ommen SR, Mereuta OM, Theis JD, Dogan A, Edwards WD. Impact of incidental amyloidosis on the prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing septal myectomy for left ventricular outflow tract obstruction. *Am J Cardiol* 2014;114:1396-1399.
969. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, Castelletti S, White SK, Scully PR, Roberts N, Hutt DF, Rowczenio DM, Whelan CJ, Ashworth MA, Gillmore JD, Hawkins PN, Moon JC. Occult transthyretin cardiac amyloid in severe calcific aortic stenosis: prevalence and prognosis in patients undergoing surgical aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9.
970. Cavalcante JL, Rijal S, Abdelkarim I, Althouse AD, Sharbaugh MS, Fridman Y, Soman P, Forman DE, Schindler JT, Gleason TG, Lee JS, Schelbert EB. Cardiac amyloidosis is prevalent in older patients with aortic stenosis and carries worse prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19:98.
971. Castano A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, Rubin J, Chiuhan C, Nazif T, Vahl T, George I, Kodali S, Leon MB, Hahn R, Bokhari S, Maurer MS. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;38:2879-2887.
972. Nitsche C, Aschauer S, Kammerlander AA, Schneider M, Poschner T, Duca F, Binder C, Koschutnik M, Stifter J, Gollasch G, Siller-Matula J, Winter MP, Anvari-Pirsch A, Andreas M, Geppert A, Beitzke D, Loewe C, Hacker M, Agis H, Kain R, Lang I, Bonderman D, Hengstenberg C, Mascherbauer J. Light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis in severe aortic stenosis: prevalence, screening possibilities, and outcome. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1852-1862.
973. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, Caforio ALP, Dmy T, Eriksson U, Fontana M, Gillmore JD, Gonzalez-Lopez E, Grogan M, Heymans S, Imazio M, Kindermann I, Kristen AV, Maurer MS, Merlini G, Pantazis A, Pankuweit S, Rigopoulos AG, Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European

- Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail* 2021;23:512-526.
974. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, Restrepo-Cordoba MA, Lopez-Sainz A, Giannoni A, Aimo A, Baggiano A, Martinez-Naharro A, Whelan C, Quarta C, Passino C, Castiglione V, Chubuchnyi V, Spini V, Taddei C, Vergaro G, Petrie A, Ruiz-Guerrero L, Monivas V, Mingo-Santos S, Mirelis JG, Dominguez F, Gonzalez-Lopez E, Perlini S, Pontone G, Gillmore J, Hawkins PN, Garcia-Pavia P, Emdin M, Fontana M. Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:909-920.
 975. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, Wechalekar AD, Berk JL, Quarta CC, Grogan M, Lachmann HJ, Bokhari S, Castano A, Dorbala S, Johnson GB, Glaudemans AW, Rezak T, Fontana M, Palladini G, Milani P, Guidalotti PL, Flatman K, Lane T, Vonberg FW, Whelan CJ, Moon JC, Ruberg FL, Miller EJ, Hutt DF, Hazenberg BP, Rapezzi C, Hawkins PN. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404-2412.
 976. Zhao L, Tian Z, Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16:129.
 977. Bhuiyan T, Helmke S, Patel AR, Ruberg FL, Packman J, Cheung K, Grogan D, Maurer MS. Pressure-volume relationships in patients with transthyretin (ATTR) cardiac amyloidosis secondary to V122I mutations and wild-type transthyretin: Transthyretin Cardiac Amyloid Study (TRACS). *Circ Heart Fail* 2011;4:121-128.
 978. Cheung CC, Roston TM, Andrade JG, Bennett MT, Davis MK. Arrhythmias in cardiac amyloidosis: challenges in risk stratification and treatment. *Can J Cardiol* 2020;36:416-423.
 979. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM, Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Barsdorf AI, Huber P, Patterson TA, Riley S, Schumacher J, Stewart M, Sultan MB, Rapezzi C, ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007-1016.
 980. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, Patterson TA, Riley S, Schwartz JH, Sultan MB, Witteles R. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail* 2021;23:277-285.
 981. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, Gonzalez-Duarte A, Maurer MS, Merlini G, Damy T, Slama MS, Brannagan TH, 3rd, Dispenzieri A, Berk JL, Shah AM, Garg P, Vaishnav A, Karsten V, Chen J, Gollob J, Vest J, Suhr O. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation* 2019;139:431-443.
 982. Suhr OB, Coelho T, Buades J, Pouget J, Conceicao I, Berk J, Schmidt H, Waddington-Cruz M, Campistol JM, Bettencourt BR, Vaishnav A, Gollob J, Adams D. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:109.
 983. Rosenblum H, Castano A, Alvarez J, Goldsmith J, Helmke S, Maurer MS. TTR (transthyretin) stabilizers are associated with improved survival in patients with TTR cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004769.
 984. Kremastinos DT, Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice. *Circulation* 2011;124:2253-2263.
 985. Farmakis D, Triposkiadis F, Lekakis J, Parissis J. Heart failure in haemoglobinopathies: pathophysiology, clinical phenotypes, and management. *Eur J Heart Fail* 2017;19:479-489.
 986. Aessopos A, Farmakis D, Devereux S, Tsironi M, Tassiopoulos S, Moyssakis I, Karagiorga M. Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia. *Chest* 2005;127:1523-1530.
 987. Farmakis D, Aessopos A. Pulmonary hypertension associated with hemoglobinopathies: prevalent but overlooked. *Circulation* 2011;123:1227-1232.
 988. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, Lung B, Kluin J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJM, Oechslin E, Roos-Hesselink JW, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021;42:563-645.
 989. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, Li W, Babu-Narayan S, Wort SJ, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Survival prospects and circumstances of death in contemporary adult congenital heart disease patients under follow-up at a large tertiary centre. *Circulation* 2015;132:2118-2125.
 990. Budts W, Roos-Hesselink J, Radle-Hurst T, Eicken A, McDonagh TA, Lambrinou E, Crespo-Leiro MG, Walker F, Frogoudaki AA. Treatment of heart failure in adult congenital heart disease: a position paper of the Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016;37:1419-1427.
 991. Lluri G, Lin J, Reardon L, Miner P, Whalen K, Aboulhosn J. Early experience with sacubitril/valsartan in adult patients with congenital heart disease. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2019;10:292-295.
 992. Appadurai V, Thoreau J, Malpas T, Nicolae M. Sacubitril/valsartan in adult congenital heart disease patients with chronic heart failure – a single centre case series and call for an international registry. *Heart Lung Circ* 2020;29:137-141.
 993. Maurer SJ, Pujol Salvador C, Schiele S, Hager A, Ewert P, Tutarel O. Sacubitril/valsartan for heart failure in adults with complex congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2020;300:137-140.
 994. Van De Bruene A, Meier L, Droogne W, De Meester P, Troost E, Gewillig M, Budts W. Management of acute heart failure in adult patients with congenital heart disease. *Heart Fail Rev* 2018;23:1-14.
 995. Minchin M, Roland M, Richardson J, Rowark S, Guthrie B. Quality of care in the United Kingdom after removal of financial incentives. *N Engl J Med* 2018;379:948-957.
 996. Song Z, Ji Y, Safran DG, Chernew ME. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. *N Engl J Med* 2019;381:252-263.
 997. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, Baigent C, Erlinge D, James S, Ludman P, Maggioni AP, Price S, Weston C, Casadei B, Gale CP. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa069.
 998. Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, D'Avila A, Drossart I, Dwight J, Hills MT, Hindricks G, Kusumoto FM, Lane DA, Lau DH, Lettino M, Lip GYH, Lobbán T, Pak HN, Potpara T, Saenz LC, Van Gelder IC, Varosy P, Gale CP, Dagres N, Reviewers, Boveda S, Deneke T, Defaye P, Conte G, Lenarczyk R, Providencia R, Guerra JM, Takahashi Y, Pisani C, Nava S, Sarkozy A, Glotzer TV, Martins Oliveira M. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. *Europace* 2021;23:494-495.
 999. Schiele F, Aktaa S, Rossello X, Ahrens I, Claeys MJ, Collet JP, Fox KAA, Gale CP, Huber K, Iakobishvili Z, Keys A, Lambrinou E, Leonardi S, Lettino M, Masoudi FA, Price S, Quinn T, Swahn E, Thiele H, Timmis A, Tubaro M, Vrints CJM, Walker D, Bueno H, Scientific Document Group ESC, Halvorsen S, Jernberg T, Jortveit J, Blondal M, Ibanez B, Hassager C. 2020 Update of the quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Association for Acute Cardiovascular Care: the study group for quality indicators from the ACVC and the NSTE-ACS guideline group. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;10:224-233.
 1000. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliquet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Juni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehili J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289-1367.
 1001. Wallentin L, Gale CP, Maggioni A, Bardinet I, Casadei B. EuroHeart: European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials. *Eur Heart J* 2019;40:2745-2749.

Превод: д-р Максим Хазан

Предпечат:  ДМТ – Продукт ЕООД