

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

Suplement

Opracowane przez Grupę Roboczą Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) do spraw diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca

Ze specjalnym udziałem Asocjacji Niewydolności Serca (HFA, *Heart Failure Association*) Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego

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

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

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

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

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

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

Afiliacje autorów/członków Grupy Roboczej wymieniono w Informacji o autorach w tekście głównym.

Członków Komisji Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ds. Wytycznych dotyczących Praktyki Klinicznej (CPG, ESC Clinical Practice Guidelines Committee) wymieniono w Dodatku w tekście głównym.

Agendy ESC zaangażowane w przygotowanie tego dokumentu:

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

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

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

Forum Pacjentów

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

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

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

Artykuły są identyczne, z wyjątkiem drobnych różnic stylistycznych i różnic pisowni zgodnie ze stylami każdego z czasopism. Cytując niniejszy artykuł, można posłużyć się dowolną z tych publikacji. Prośby o zezwolenia proszę kierować na adres e-mail: journals.permissions@oup.com.

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

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

Tłumaczenie: dr hab. n. med. Piotr Jędrusik

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

SPIS TREŚCI

1. Skróty i akronimy	4	mineralokortykoidowego u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową	11
2. Wprowadzenie	5	Tabela uzupełniająca 5. Praktyczne wskazówki dotyczące stosowania połączenia sakubitrylu i walsartanu (połączenie antagonisty receptora angiotensynowego z inhibitorem neprylizyny) u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową	12
3. Definicja, epidemiologia i rokowanie	5	Tabela uzupełniająca 6. Praktyczne wskazówki dotyczące stosowania inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego typu 2, dapagliflozyny i empagliflozyny, u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową	13
4. Przewlekła niewydolność serca	5	Tabela uzupełniająca 7. Praktyczne wskazówki dotyczące stosowania diuretyków u pacjentów z niewydolnością serca	14
5. Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową	6	Tabela uzupełniająca 8. Praktyczne wskazówki dotyczące stosowania iwabradyny u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową	16
6. Wszczepialne urządzenia do elektroterapii w leczeniu niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową	17	Tabela uzupełniająca 9. Interwencje w celu poprawy jakości życia i/lub wydolności fizycznej u objawowych pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową	17
7. Niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową	17	Tabela uzupełniająca 10. Niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową — charakterystyka demograficzna, czynniki etiologiczne i choroby współistniejące w rejestrach i próbach klinicznych	17
8. Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową	19	Tabela uzupełniająca 11. Wyniki prób klinicznych dotyczących leczenia niewydolności serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową	18
9. Wielospecjalistyczne, zespołowe podejście do prewencji i leczenia przewlekłej niewydolności serca	20	Tabela uzupełniająca 12. Próby kliniczne II i III fazy przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową	19
10. Zaawansowana niewydolność serca	21	Tabela uzupełniająca 13. Proponowane kryteria kliniczne, laboratoryjne i echokardiograficzne, które powinny skłaniać do skierowania pacjenta do specjalistycznego ośrodka leczenia (zaawansowanej) niewydolności serca	21
11. Ostra niewydolność serca	23	Tabela uzupełniająca 14. Wskaźniki zaawansowanej niewydolności serca — skrót mnemotechniczny „I Need Help”	21
Tekst uzupełniający 11.1. Wstrząs kardiogeny	24	Tabela uzupełniająca 15. Przegląd głównych urządzeń do długoterminowego mechanicznego wspomaganie krążenia i dotyczących ich badań klinicznych	22
Tekst uzupełniający 11.2. Decyzje dotyczące miejsca dalszego leczenia i kierowanie pacjentów do oddziałów intensywnej opieki	25	Tabela uzupełniająca 16. Czynniki wyzwalające ostrą niewydolność serca	23
Tekst uzupełniający 11.3. Monitorowanie stanu klinicznego pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej niewydolności serca	26	Tabela uzupełniająca 17. Nieprawidłowe wyniki badań dodatkowych wykorzystywanych w diagnostyce ostrej niewydolności serca	23
Tekst uzupełniający 11.4. Krótkoterminowe mechaniczne wspomaganie krążenia	28	Tabela uzupełniająca 18. Intensywność opieki szpitalnej u pacjentów z ostrą niewydolnością serca	27
12. Współistniejące choroby układu sercowo-naczyniowego	29		
Tekst uzupełniający 12.1. Leki antyarytmiczne u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu	29		
13. Choroby współistniejące niekardiologiczne	31		
Tekst uzupełniający 13.1. Zaburzenia elektrolitowe: hipokalemia, hiperkalemia, hiponatremia, hipochloremia	33		
14. Szczególne sytuacje	33		
15. Piśmiennictwo	34		

SPIS TABEL

Tabela uzupełniająca 1. Najważniejsze badania kliniczne dotyczące farmakoterapii u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową

Tabela uzupełniająca 2. Praktyczne wskazówki dotyczące stosowania inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (lub antagonistów receptora angiotensynowego) u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową

Tabela uzupełniająca 3. Praktyczne wskazówki dotyczące stosowania beta-adrenolityków u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową

Tabela uzupełniająca 4. Praktyczne wskazówki dotyczące stosowania antagonistów receptora

Tabela uzupełniająca 19. Kryteria przyjęcia na oddział zapewniający opiekę poziomu 3 (opieka nad pacjentami w krytycznie ciężkim stanie, <i>critical care</i>)	27
Tabela uzupełniająca 20. Kryteria intubacji	27
Tabela uzupełniająca 21. Dożylne leki rozszerzające naczynia w ostrej niewydolności serca	27
Tabela uzupełniająca 22. Charakterystyka urządzeń do krótkoterminowego mechanicznego wspomagania krążenia	29
Tabela uzupełniająca 23. Porównanie wpływu różnych interwencji na rokowanie pacjentów z niewydolnością serca w zależności od występowania bądź niewystępowania przewlekłej choroby nerek	31
Tabela uzupełniająca 24. Leczenie przewlekłej hiperkalemii	32
Tabela uzupełniająca 25. Echokardiografia i rezonans magnetyczny serca w rozpoznawaniu amyloidozy	33

SPIS RYCIN

Rycina uzupełniająca 1. Stadia rozwoju i progresji niewydolności serca	20
Rycina uzupełniająca 2. Stadia wstrząsu kardiogenego	24

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

1. SKRÓTY I AKRONIMY

6MWT	(<i>6-minute walk test</i>), 6-minutowa próba chodu
ACEI	(<i>angiotensin-converting enzyme inhibitor</i>), inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę
ACS	(<i>acute coronary syndrome</i>), ostry zespół wieńcowy
AF	(<i>atrial fibrillation</i>), migotanie przedsionków
AHF	(<i>acute heart failure</i>), ostra niewydolność serca
ARB	(<i>angiotensin-receptor blocker</i>), antagonist receptoru angiotensynowego
ARNI	(<i>angiotensin receptor-neprilysin inhibitor</i>), antagonist receptoru angiotensynowego i inhibitor neprylizyny
AV	(<i>atrio-ventricular</i>), przedsionkowo-komorowy

BNP	(<i>B-type natriuretic peptide</i>), peptyd natriuretyczny typu B
BTD	(<i>bridge to decision</i>), leczenie pomostowe do czasu decyzji
BTR	(<i>bridge to recovery</i>), leczenie pomostowe do czasu poprawy
BTT	(<i>bridge to transplant</i>), leczenie pomostowe do czasu transplantacji
BUN	(<i>blood urea nitrogen</i>), azot mocznika we krwi
CAD	(<i>coronary artery disease</i>), choroba wieńcowa
CI	(<i>confidence interval</i>), przedział ufności
CKD	(<i>chronic kidney disease</i>), przewlekła choroba nerek
CR	(<i>controlled release</i>), kontrolowane uwalnianie
CRT	(<i>cardiac resynchronization therapy</i>), terapia resynchronizująca
CV	(<i>cardiovascular</i>), sercowo-naczyniowy
CYP3A4	(<i>cytochrome P450 3A4</i>), izoforma 3A4 cytochromu P450
DIG	<i>Digitalis Investigation Group</i>
E/e'	(<i>early filling velocity on transmitral Doppler/early relaxation</i>), stosunek prędkości fali E (wczesnego napełniania) napływu mitralnego w echokardiografii dopplerowskiej do prędkości e' (wczesnej relaksacji) mięśnia sercowego w tkankowej echokardiografii dopplerowskiej
ECMO	(<i>extracorporeal membrane oxygenation</i>), pozaustrojowa oksygenacja błonowa
eGFR	(<i>estimated glomerular filtration rate</i>) oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego
EMPHASIS-HF	<i>Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure</i>
HF	(<i>heart failure</i>), niewydolność serca
HFmrEF	(<i>heart failure with mildly reduced ejection fraction</i>), niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową
HFrEF	(<i>heart failure with reduced ejection fraction</i>), niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową
HIV	(<i>human immunodeficiency virus</i>), ludzki wirus niedoboru odporności
HTN	(<i>hypertension</i>), nadciśnienie tętnicze
IABP	(<i>intra-aortic balloon pump</i>), kontrapulsacja wewnątrzortalna
ICD	(<i>implantable cardioverter-defibrillator</i>), wszczepialny kardiowerter-defibrylator

ICU	(<i>intensive care unit</i>), oddział intensywnej opieki	PWT	(<i>posterior wall thickness</i>), grubość ściany tylnej
IVC	(<i>inferior vena cava</i>), żyła główna dolna	RA	(<i>right atrium/atrial</i>) prawy przedsionek
IVS	(<i>interventricular septum</i>), przegroda międzykomorowa	RAAS	(<i>renin-angiotensin-aldosterone system</i>), układ renina–angiotensyna–aldosteron
LA	(<i>left atrium/atrial</i>), lewy przedsionek	RV	(<i>right ventricle/ventricular</i>), prawa komora /prawokomorowy
LV	(<i>left ventricle/ventricular</i>), lewa komora serca/lewokomorowy	SBP	(<i>systolic blood pressure</i>), skurczowe ciśnienie tętnicze
LVAD	(<i>left ventricular assist device</i>), urządzenie wspomagające pracę lewej komory	SGLT2	(<i>sodium-glucose co-transporter-2</i>), kotransporter sodowo-glukozowy typu 2
LVEDD	(<i>left ventricular end-diastolic diameter</i>), wymiar końcoworozkurczowy lewej komory	SpO ₂	(<i>oxygen saturation</i>), wysycenie krwi tętniczej tlenem
LVEF	(<i>left ventricular ejection fraction</i>), frakcja wyrzutowa lewej komory	SR	(<i>sinus rhythm</i>), rytm zatokowy
L VH	(<i>left ventricular hypertrophy</i>), przerost lewej komory	TAPSE	(<i>tricuspid annular plane systolic excursion</i>), amplituda skurczowego ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej
LVIDD	(<i>left ventricular internal diastolic dimension</i>), wymiar wewnętrzny lewej komory	TEE	(<i>transoesophageal echocardiogram</i>), echokardiografia przezprzełykową
MCS	(<i>mechanical circulatory support</i>), mechaniczne wspomaganie krążenia	TIA	(<i>transient ischemic attack</i>), przejściowy napad niedokrwienny
MRA	(<i>mineralocorticoid receptor antagonist</i>), antagonist receptoru mineralokortykoidowego	VA-ECMO	(<i>veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation</i>), żylna-tętnicza pozaustrojowa oksygenacja błonowa
n	(<i>number of patients</i>), liczba pacjentów	VO ₂	zużycie tlenu
NIV	(<i>non-invasive ventilation</i>), nieinwazyjna wentylacja	VSD	(<i>ventricular septal defect</i>), pęknięcie / ubytek przegrody międzykomorowej
NLPZ	niesteroidowy lek przeciwzapalny	XL	(<i>extended release</i>), przedłużone uwalnianie
NT-proBNP	(<i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i>), N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B		
NYHA	(<i>New York Heart Association</i>), Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne		
PCI	(<i>percutaneous coronary intervention</i>), przezskórna interwencja wieńcowa		
PEP-CHF	<i>Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure</i>		
PMR	(<i>papillary muscle rupture</i>), pęknięcie mięśnia brodawkowego		
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc		

2. WPROWADZENIE

Nie ma żadnego materiału uzupełniającego do tego rozdziału.

3. DEFINICJA, EPIDEMIOLOGIA I ROKOWANIE

Nie ma żadnego materiału uzupełniającego do tego rozdziału.

4. PRZEWLEKŁA NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

Nie ma żadnego materiału uzupełniającego do tego rozdziału.

5. NIWYDOLNOŚĆ SERCA Z OBNIŻONĄ FRAKCJĄ WYRZUTOWĄ

Tabela uzupełniająca 1. Najważniejsze badania kliniczne dotyczące farmakoterapii u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową

Badanie	Lek	Główne kryteria włączenia	Średni czas obserwacji (lata)	Wpływ leczenia na główny punkt końcowy	Inne wyniki
ACEI					
CONSENSUS	Enalapril (n = 127) vs placebo (n = 126)	Zastoinowa HF, IV klasa NYHA, powiększenie serca na zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej	0,5	Umieralność ogólna ↓ o 40% po 6 miesiącach (26% vs 44%, $P = 0,002$) i o 31% po 12 miesiącach (36% vs 52%, $P = 0,001$)	—
SOLVD-Treatment [1]	Enalapril (n = 1285) vs placebo (n = 1284)	LVEF ≤35%, I–IV klasa NYHA (90% II–III klasa NYHA)	3,5	Umieralność ogólna ↓ o 16% (35% vs 40%, $P = 0,004$)	Łączna częstość zgonów z wszystkich przyczyn i hospitalizacji z powodu HF ↓ o 26% ($P < 0,0001$)
ATLAS [2]	Duża (n = 1568) vs mała (n = 1569) dawka lisinoprilu	LVEF ≤30%, II–IV klasa NYHA	3,8	Nieistotne zmniejszenie umieralności ogólnej o 8% (43% vs 45%, $P = 0,13$)	Trend w kierunku zmniejszenia umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 10% ($P = 0,07$). Łączna częstość zgonów z wszystkich przyczyn i hospitalizacji z powodu HF ↓ o 15% ($P < 0,001$)
Beta-adrenolityki					
COPERNICUS [3]	Karwedilol (n = 1156) vs placebo (n = 1133)	LVEF <25%, IV klasa NYHA	0,9	Umieralność ogólna ↓ o 35% (11% vs 17%, $P < 0,001$)	Łączna częstość zgonów z wszystkich przyczyn i hospitalizacji z powodu HF ↓ o 24% ($P < 0,001$)
CIBIS-II [4]	Bisoprolol (n = 1327) vs placebo (n = 1320)	LVEF ≤35%, III–IV klasa NYHA	1,3	Umieralność ogólna ↓ o 34% (12% vs 17%, $P < 0,001$)	Łączna częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych ↓ o 21% ($P < 0,001$)
MERIT-HF [4]	Metoprolol CR/XL (n = 1991) vs placebo (n = 2001)	LVEF ≤40%, II–IV klasa NYHA	1,0	Umieralność ogólna ↓ o 34% (7% vs 11%, $P < 0,001$)	Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych ↓ o 38% ($P < 0,001$), nagłego zgonu ↓ o 41% ($P < 0,001$), zgonu z powodu nasilenia HF ↓ o 49% ($P = 0,002$)
SENIORS [5]	Nebivolol (n = 1067) vs placebo (n = 1061)	Wiek ≥70 lat, HF potwierdzona jako hospitalizacja z powodu HF w ciągu poprzedzających 12 miesięcy i/lub LVEF ≤35% w ciągu poprzedzających 6 miesięcy	1,8	Łączna częstość zgonów z wszystkich przyczyn i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych ↓ o 14% (31% vs 35%, $P = 0,04$)	—
MRA					
RALES [6]	Spironolakton (n = 822) vs placebo (n = 841)	LVEF ≤35%, III–IV klasa NYHA i HF od >6 tygodni	2,0	Umieralność ogólna ↓ o 30% (35% vs 46%, $P < 0,001$)	Częstość hospitalizacji z przyczyn sercowych ↓ o 35% ($P < 0,001$)
EMPHASIS-HF [7]	Eplerenon (n = 1364) vs placebo (n = 1373)	II klasa NYHA, LVEF <30% lub LVEF 30%–35% z QRS >130 ms, hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu poprzedzających 6 miesięcy lub BNP ≥250 pg/ml lub NT-proBNP ≥500 pg/ml u mężczyzn i ≥750 pg/ml u kobiet	1,8	Łączna częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF ↓ o 37% (18% vs 26%, $P < 0,001$)	Umieralność ogólna ↓ o 24% ($P = 0,008$), umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych ↓ o 24% ($P = 0,01$), częstość hospitalizacji z powodu HF ↓ o 42% ($P < 0,001$)
ARNI					
PARADIGM-HF [8]	Sakubitryl/walsartan (n = 4187) vs enalapril (n = 4212)	II–IV klasa NYHA, LVEF ≤40% (kryterium zmienione na LVEF ≤35%), BNP ≥150 pg/ml lub NT-proBNP ≥600 pg/ml bądź BNP ≥100 pg/ml lub NT-proBNP ≥400 pg/ml, jeżeli hospitalizacja z powodu HF w ciągu poprzedzających 12 miesięcy	2,3	Łączna częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i pierwszych hospitalizacji z powodu HF ↓ o 20% (22% vs 27%, $P < 0,001$)	Umieralność ogólna ↓ o 16% ($P < 0,001$), umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych ↓ o 20% ($P < 0,001$), częstość hospitalizacji z powodu HF ↓ o 21% ($P < 0,001$)

→

Tabela uzupełniająca 1. (cd.)

Badanie	Lek	Główne kryteria włączenia	Średni czas obserwacji (lata)	Wpływ leczenia na główny punkt końcowy	Inne wyniki
Inhibitor kanału I₁					
SHIFT [9]	lwabradyna (n = 3268) vs placebo (n = 3290)	LVEF ≤35%, II–IV klasa NYHA, hospitalizacja z powodu HF w ciągu poprzedzających 12 miesięcy, rytm zatokowy o częstości ≥70 uderzeń/min	1,9	Łączna częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF ↓ o 18% (24% vs 29%, P < 0,001)	Częstość hospitalizacji z powodu HF ↓ o 26% (P < 0,001), umieralność związana z HF ↓ o 26% (P = 0,01)
ARB					
CHARM-Added [10]	Kandesartan (n = 1276) vs placebo (n = 1272)	LVEF ≤40%, II–IV klasa NYHA, leczenie za pomocą ACEI	3,4	Łączna częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF ↓ o 15% (38% vs 42%, P = 0,01)	—
CHARM-Alternative [11]	Kandesartan (n = 1013) vs placebo (n = 1015)	LVEF ≤40%, II–IV klasa NYHA, nietolerancja ACEI	2,8	Łączna częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF ↓ o 23% (33% vs 40%, P < 0,001)	—
Val-HeFT [12]	Walsartan (n = 2511) vs placebo (n = 2499)	LVEF <40%, II–IV klasa NYHA, leczenie za pomocą ACEI, LVIDD >2,9 cm/powierzchnia ciała	1,9	Umieralność ogólna podobna w obu grupach (19,7% vs 19,4%, P = 0,80). Częstość występowania równorzędnego głównego złożonego punktu końcowego (zgon z dowolnej przyczyny, zresuscytowane nagłe zatrzymanie krążenia, hospitalizacja z powodu HF lub dożylnie podawanie leków inotropowych lub rozszerzających naczynia przez ≥4 godziny bez hospitalizacji) ↓ o 13% (29% vs 32%, P = 0,009)	—
Stymulator rozpuszczalnej cyklicznej guanylowej					
VICTORIA [13]	Vericiguat (n = 2526) vs placebo (n = 2524)	LVEF ≤45%, II–IV klasa NYHA, niedawna hospitalizacja	0,9	Łączna częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF ↓ o 10% (35,5% vs 38,5%, P = 0,02)	—
Inhibitory SGLT2					
DAPA-HF [14]	Dapagliflozyna (n = 2373) vs placebo (n = 2371)	LVEF ≤40%, II–IV klasa NYHA, obecność lub niewystępowanie cukrzycy typu 2	1,5	Łączna częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i pogorszenia HF ↓ o 26% (16,3% vs 21,2%, P < 0,001)	Umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych ↓ o 18%, umieralność ogólna ↓ o 17%, częstość pogorszenia HF ↓ o 30%
EMPEROR-Reduced [15]	Empagliflozyna (n = 1863) vs placebo (n = 1867)	LVEF ≤40%, II–IV klasa NYHA, obecność lub niewystępowanie cukrzycy typu 2	1,3	Łączna częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i pogorszenia HF ↓ o 25% (19,4% vs 24,7%, P < 0,001)	Liczba hospitalizacji z powodu HF ↓ o 30%
Aktywator miozyny sercowej					
GALACTIC-HF [16]	Omekantiw (n = 4120) vs placebo (n = 4112)	Pacjenci szpitalni i ambulatoryjni z HF w II–IV klasie NYHA i LVEF ≤35%	1,8	Łączna częstość pierwszych incydentów HF i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych ↓ o 8% (37% vs 39,1%, P < 0,001)	—

Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB, antagonist receptoru angiotensynowego; ARNI, antagonist receptoru angiotensynowego i inhibitor neprylizyny; ATLAS, *Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival*; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; CIBIS-II, *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II*; CHARM-Added, *Candesartan Cilexetil in Heart Failure Assessment of Mortality and Morbidity*; CHARM-Alternative, *Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*; CONSENSUS, *Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*; COPERNICUS, *Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival*; CR, kontrolowane uwalnianie; DAPA-HF, *Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure*; EMPEROR-Reduced, *Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction*; EMPHASIS-HF, *Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*; GALACTIC-HF, *Global Approach to Lowering Adverse Cardiac Outcomes through Improving Contractility in Heart Failure*; HF, niewydolność serca; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; LVIDD, wymiar wewnętrzny lewej komory; MERIT-HF, *Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure*; MRA, antagonist receptoru mineralokortykoidowego; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; PARADIGM-HF, *Prospective Comparison of ARNI with ACE-I to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*; RALES, *Randomized Aldactone Evaluation Study*; SENIORS, *Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisations in Seniors with Heart Failure*; SGLT2, kotransporter sodowo-glukozowy typu 2; SHIFT, *Systolic Heart failure treatment with the I1 inhibitor ivabradine Trial*; SOLVD-Treatment, *Studies of Left Ventricular Dysfunction Treatment*; Val-HeFT, *Valsartan Heart Failure Trial*; VICTORIA, *Vericiguat Global Study in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*; XL, przedłużone uwalnianie

Tabela uzupełniająca 2. Praktyczne wskazówki dotyczące stosowania inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (lub antagonistów receptora angiotensynowego) u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową^a

DLACZEGO?

W celu zmniejszenia objawów, poprawy wydolności fizycznej, zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i wydłużenia życia.

U KOGO I KIEDY?

Wskazania:

1. Pacjenci z HFrEF

Przeciwwskazania:

1. Obrzęk naczynioruchowy w wywiadach^b.
2. Rozpoznane obustronne zwężenie tętnic nerkowych.
3. Ciąża/prawdopodobieństwo zajścia w ciążę.
4. Znana reakcja alergiczna/inna reakcja niepożądana (związana z danym lekiem).

Ostrożność/potrzeba porady specjalisty:

1. Istotna hiperkalemia (stężenie potasu >5,0 mmol/l).
2. Istotna dysfunkcja nerek (stężenie kreatyniny >221 μmol/l [$>2,5$ mg/dl] lub eGFR <30 ml/min/1,73 m²).
3. Objawowa lub ciężka bezobjawowa hipotensja (SBP <90 mm Hg).
4. Interakcje lekowe, na które należy uważać:
 - suplementacja potasu i diuretyki oszczędzające potas, np. amilorid i tiamteren (należy pamiętać o połączeniach z furosemidem [a także z tiazydami – przyp. tłum.] w preparatach złożonych);
 - MRA;
 - inhibitory reniny;
 - NLPZ^c;
 - trimetoprim lub połączenie trimetoprimu i sulfametoksazolu;
 - zamienniki soli kuchennej z dużą zawartością potasu.

KTÓRY ACEI I W JAKIEJ DAWCE? — zob. też główny tekst wytycznych, tabela 8

Kaptopril — dawka początkowa: 3 × 6,25 mg, dawka docelowa: 3 × 50 mg

Enalapril — dawka początkowa: 2 × 2,5 mg, dawka docelowa: 10–20 mg dwa razy dziennie

Lisinopril — dawka początkowa: 1 × 2,5–5,0 mg, dawka docelowa: 1 × 20–35 mg

Ramipril — dawka początkowa: 1 × 2,5 mg, dawka docelowa: 1 × 10 mg

Trandolapril — dawka początkowa: 1 × 0,5 mg, dawka docelowa: 1 × 4 mg

U KOGO I KIEDY?

- U stabilnych pacjentów ambulatoryjnych (pacjenci w IV klasie według NYHA/z ciężką HF oraz pacjenci w trakcie epizodu/po niedawnym epizodzie zaostrożenia HF powinni być kierowani na konsultację specjalistyczną)
- U pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrożenia HF — po okresie stabilizacji, zmniejszeniu/ustąpieniu zastoju oraz, jeżeli to możliwe, po przywróceniu normowolemii (ale idealnie przed wypisaniem ze szpitala)
- Inne wyjątki — zob. „Ostrożność/potrzeba porady specjalisty”

JAK STOSOWAĆ?

- Skontrolować czynność nerek i stężenie elektrolitów
- Zaczynać od małej dawki (zob. główny tekst wytycznych, tab. 8)
- W trakcie leczenia ambulatoryjnego podwajając dawkę nie częściej niż co 2 tygodnie. Szybsze zwiększanie dawki jest możliwe w trakcie hospitalizacji oraz u pacjentów, którzy są ściśle monitorowani, o ile pozwala na to tolerancja leczenia
- Należy dążyć do osiągnięcia dawki docelowej (zob. wyżej), a jeżeli to się nie uda, największej tolerowanej dawki [należy pamiętać o tym, że jakakolwiek dawka ACEI (lub ARB) jest lepsza niż niestosowanie tego leczenia w ogóle]
- Należy ponownie wykonać badania biochemiczne krwi (mocznik/BUN, kreatynina, potas) po 1–2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia oraz po 1–2 tygodniach od osiągnięcia ostatecznej dawki
- W trakcie dalszego leczenia należy wykonywać kontrolne badania biochemiczne krwi co 4 miesiące
- Kiedy zakończyć zwiększanie dawki, zmniejszyć dawkę, przerwać leczenie — zob. „ROZWIĄZYWANIE PROBLEMÓW”
- Przerwanie leczenia za pomocą ACEI (lub ARB) konieczne jest bardzo rzadko i wówczas prawdopodobne jest pogorszenie stanu klinicznego. Idealnie byłoby, aby przed podjęciem decyzji o przerwaniu leczenia skonsultować się ze specjalistą
- Pielęgniarka wyspecjalizowana w opiece nad pacjentami z HF może pomagać w edukacji pacjenta, jego dalszej obserwacji (osobistej lub telefonicznej), monitorowaniu parametrów biochemicznych i zwiększaniu dawki leku

ROZWIĄZYWANIE PROBLEMÓW

Bezobjawowe niskie ciśnienie tętnicze:

- zwykle nie wymaga żadnych zmian leczenia.

Objawowa hipotensja:

- zawroty głowy występują często, ale często ulegają z czasem zmniejszeniu — należy uspokoić pacjenta;
- należy ponownie rozważyć potrzebę stosowania azotanów, antagonistów wapnia^e i innych leków rozszerzających naczynia, w miarę możliwości zmniejszając ich dawkę lub przerywając leczenie;
- jeżeli nie stwierdza się objawów podmiotowych ani przedmiotowych zastoju, rozważyć zmniejszenie dawki diuretyku;
- jeżeli powyższe środki nie rozwiązały problemu, należy skonsultować się ze specjalistą.

Kaszel:

- kaszel jest częsty u pacjentów z HF, a u niektórych z nich występuje choroba płuc związana z paleniem tytoniu;
- kaszel jest również objawem zastoju w krążeniu płucnym, który należy wykluczyć w przypadku pojawienia się lub nasilenia kaszlu;
- kaszel wywołany przez ACEI nie zawsze wymaga przerwania leczenia;
- w przypadku pojawienia się uciążliwego kaszlu (np. takiego, który zaburza sen), który można powiązać ze stosowaniem ACEI (tj. kaszel ustępuje po przerwaniu podawania ACEI i pojawia się znowu po ponownym rozpoczęciu leczenia), zaleca się, aby zastosować ARB zamiast ACEI.

→

Tabela uzupełniająca 2. (cd.)**Pogorszenie czynności nerek i hiperkalemia:**

- po rozpoczęciu leczenia za pomocą ACEI można oczekiwać pewnego wzrostu stężenia mocznika (BUN), kreatyniny i potasu we krwi; jeżeli ten wzrost jest niewielki i bezobjawowy, nie ma potrzeby podejmowania żadnych działań;
- dopuszczalny jest wzrost stężenia kreatyniny o 50% w stosunku do wartości początkowej lub do 266 µmol/l (3 mg/dl) (bądź spadek eGFR do <25 ml/min/1,73 m²), w zależności od tego, co będzie mniejsze;
- dopuszczalny jest wzrost stężenia potasu do ≤5,5 mmol/l;
- jeżeli nastąpi nadmierny wzrost stężenia mocznika, kreatyniny lub potasu, należy rozważyć przerwanie stosowania innych nefrotoksycznych leków (np. NLPZ^a), suplementacji potasu lub diuretyków oszczędzających potas (triamteren, amilorid), a jeżeli nie stwierdza się objawów zastojów, zmniejszenie dawki diuretyku/diuretyków;
- jeżeli wzrost stężenia kreatyniny lub potasu większy niż zdefiniowany wyżej utrzymuje się pomimo modyfikacji dawkowania innych leków, należy zmniejszyć dawkę ACEI (lub ARB) o połowę i wykonać kontrolne badania biochemiczne krwi w ciągu 1–2 tygodni; jeżeli wciąż nie uzyskano zadowalającego efektu, należy skonsultować się ze specjalistą;
- jeżeli stężenie potasu przekroczy 5,5 mmol/l lub stężenie kreatyniny wzrośnie o >100% lub do >310 µmol/l (3,5 mg/dl) (bądź nastąpi spadek eGFR do <20 ml/min/1,73 m²), należy przerwać podawanie ACEI (lub ARB) i skonsultować się ze specjalistą;
- należy często wykonywać seryjne badania biochemiczne krwi, dopóki nie dojdzie do ustabilizowania się stężenia potasu i kreatyniny.

INFORMACJE DLA PACJENTA

- Wyjaśnić oczekiwane korzyści:
 - zmniejszenie objawów i poprawa wydolności fizycznej;
 - zapobieganie pogorszeniom HF prowadzącym do hospitalizacji;
 - wydłużenie życia.
- Wyjaśnić, że poprawa objawowa następuje w ciągu kilku tygodni do kilku miesięcy od rozpoczęcia leczenia.
- Poinformować pacjenta o konieczności zgłaszania głównych działań niepożądanych (tj. zawroty głowy/objawowa hipotensja, kaszel) — zob. „ROZWIĄZYWANIE PROBLEMÓW”.
- Zalecić pacjentowi unikanie stosowania NLPZ^d nieprzepisanych przez lekarza (tj. zakupionych bez recepty, w wolnej sprzedaży) oraz zamienników soli kuchennej o dużej zawartości potasu — zob. „ROZWIĄZYWANIE PROBLEMÓW”.

^aZalecenia zawarte w tej tabeli wynikają z opinii ekspertów opartej na wynikach odpowiednich prób klinicznych (leki, schematy zwiększania dawki, dawki docelowe, monitorowanie pacjentów, korzyści z leczenia i zgłaszane działania niepożądane) oraz doświadczeniu klinicznym; ^bbezpieczeństwo stosowania ARB u pacjentów, u których w trakcie leczenia za pomocą ACEI wystąpił obrzęk naczynioruchowy, nie jest pewne; ^cinhibitory reniny nie są zalecane w HF; ^dnależy unikać stosowania NLPZ, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne; ^enależy zaprzestać stosowania antagonistów wapnia, chyba że leki te są bezwzględnie konieczne; diltiazem i werapamil są potencjalnie szkodliwe u pacjentów z HFrEF ze względu na ich ujemne działanie inotropowe
Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB, antagonist receptoru angiotensynowego; BUN, azot mocznika we krwi; eGFR, oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; HF, niewydolność serca; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; MRA, antagonist receptoru mineralokortykoidowego; NLPZ niesteroidowy lek przeciwzapalny; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze

Tabela uzupełniająca 3. Praktyczne wskazówki dotyczące stosowania beta-adrenolityków u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową^a**DLACZEGO?**

W celu zmniejszenia objawów, zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i wydłużenia życia

U KOGO I KIEDY?**Wskazania:**

1. Pacjenci ze stabilną HFrEF.

Przeciwwskazania:

1. Blok AV drugiego lub trzeciego stopnia (jeżeli pacjent nie ma wszczepionego stymulatora).
2. Krytyczne niedokrwienie kończyn.
3. Astma (przeciwwskazanie względne): jeżeli wskazane jest stosowanie kardioselektywnych beta-adrenolityków, astma nie musi być bezwzględnym przeciwwskazaniem, ale leki z tej grupy powinny być stosowane wyłącznie pod ścisłym nadzorem specjalistycznym, z uwzględnieniem argumentów za i przeciw takiemu leczeniu; POChP nie jest przeciwwskazaniem do stosowania beta-adrenolityków.
4. Znana reakcja alergiczna/inna reakcja niepożądana (związana z danym lekiem).

Ostrożność/potrzeba porady specjalisty:

1. Ciężka HF (IV klasa według NYHA).
2. Obecne lub niedawne (<4 tygodni) zaostrzenie HF (np. hospitalizacja z powodu pogorszenia HF), zaburzenia przewodzenia AV lub częstość rytmu serca <50 uderzeń/min.
3. W przypadku utrzymujących się objawów przedmiotowych zastojów, hipotensji (SBP <90 mm Hg), zwiększonego sztywnego ciśnienia żylnego, wodobrzusza, znacznych obrzęków obwodowych — należy podjąć próbę zmniejszenia zastojów i uzyskania normowolemii przed rozpoczęciem podawania beta-adrenolityku.
4. Interakcje lekowe, na które należy uważać (z powodu ryzyka bradykardii/bloku AV):
 - werapamil, diltiazem (nie są zalecane i należy przerwać ich stosowanie)^b;
 - digoksyna;
 - amiodaron;
 - iwabradyna.

KTÓRY BETA-ADRENOLITYK I W JAKIEJ DAWCE? — zob. też główny tekst wytycznych, tabela 8

Bisoprolol — dawka początkowa: 1 × 1,25 mg, dawka docelowa: 1 × 10 mg

Karwedilol — dawka początkowa: 2 × 3,125 mg, dawka docelowa: 2 × 25 mg (jeżeli waga >85 kg, dawka docelowa 2 × 50 mg)

Bursztynian metoprololu (CR/XL) — dawka początkowa: 1 × 12,5–25 mg, dawka docelowa: 1 × 200 mg

Nebiwolol — dawka początkowa: 1 × 1,25 mg, dawka docelowa: 1 × 10 mg

→

Tabela uzupełniająca 3. (cd.)**U KOGO I KIEDY?**

- U stabilnych pacjentów ambulatoryjnych (pacjenci w IV klasie według NYHA/z ciężką HF oraz pacjenci w trakcie epizodu/po niedawnym epizodzie zaostrenia HF powinni być kierowani na konsultację specjalistyczną).
- U pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrenia HF — po okresie stabilizacji, zmniejszeniu/ustąpieniu zastoju oraz, jeżeli to możliwe, po przywróceniu normowolemii (ale idealnie przed wypisaniem ze szpitala).
- Inne wyjątki — zob. „Ostrożność/potrzeba porady specjalisty”.

JAK STOSOWAĆ?

- Zaczynać od małej dawki u pacjenta w stabilnym stanie klinicznym (zob. główny tekst wytycznych, tabela 8).
- W trakcie leczenia ambulatoryjnego podwajając dawkę nie częściej niż co 2 tygodnie (u niektórych pacjentów może być potrzebne wolniejsze zwiększanie dawkowania).
- Należy dążyć do osiągnięcia dawki docelowej (zob. wyżej), a jeżeli to się nie uda, największej tolerowanej dawki (należy pamiętać o tym, że jakkolwiek dawka beta-adrenolityku jest lepsza niż niestosowanie tego leczenia w ogóle).
- Należy monitorować częstość rytmu serca, ciśnienie tętnicze i stan kliniczny (objawy podmiotowe i przedmiotowe — zwłaszcza objawy zastoju, masa ciała).
- Pielęgniarka wyspecjalizowana w opiece nad pacjentami z HF może pomagać w edukacji pacjenta, jego dalszej obserwacji (osobistej lub telefonicznej), monitorowaniu parametrów biochemicznych i zwiększaniu dawki leku.
- Kiedy zakończyć zwiększanie dawki, zmniejszyć dawkę, przerwać leczenie — zob. „ROZWIĄZYWANIE PROBLEMÓW”.

ROZWIĄZYWANIE PROBLEMÓW**Nasilenie objawów podmiotowych lub przedmiotowych (np. nasilenie duszności, męczliwość, obrzęki, przyrost masy ciała):**

- w przypadku zwiększenia zastoju należy zwiększyć dawkę diuretyku lub zmniejszyć dawkę beta-adrenolityku o połowę (jeśli zwiększenie dawki diuretyku nie wystarczy);
- w przypadku znacznej męczliwości (lub bradykardii — zob. niżej) należy zmniejszyć dawkę beta-adrenolityku o połowę (rzadko konieczne) i ponownie ocenić pacjenta po 1–2 tygodniach; w przypadku braku poprawy należy skonsultować się ze specjalistą;
- w przypadku istotnego pogorszenia stanu klinicznego należy zmniejszyć dawkę beta-adrenolityku o połowę lub przerwać podawanie leku (rzadko konieczne) i skonsultować się ze specjalistą.

Wolna częstość rytmu serca:

- w przypadku częstości rytmu serca <50 uderzeń/min i nasilenia objawów należy zmniejszyć dawkę beta-adrenolityku o połowę lub, jeżeli doszło do istotnego pogorszenia stanu klinicznego, przerwać podawanie leku (rzadko konieczne);
- należy ocenić potrzebę stosowania innych leków zwalniających czynność serca (np. digoksyna, amiodaron, diltiazem lub werapamil^b);
- należy wykonać badanie elektrokardiograficzne w celu wykluczenia zaburzeń przewodzenia AV;
- należy skonsultować się ze specjalistą.

Bezobjawowe niskie ciśnienie tętnicze:

- zazwyczaj nie wymaga żadnych zmian leczenia.

Objawowa hipotensja:

- jeżeli niskiemu ciśnieniu tętniczemu towarzyszą zawroty głowy lub splątanie, należy ponownie rozważyć potrzebę stosowania azotanów, antagonistów wapnia^b oraz innych leków rozszerzających naczynia, w miarę możliwości zmniejszając ich dawkę lub przerywając leczenie;
- jeżeli nie ma objawów zastoju, należy rozważyć zmniejszenie dawki diuretyku.
- jeżeli powyższe środki nie rozwiązały problemu, należy skonsultować się ze specjalistą.

INFORMACJE DLA PACJENTA

- Wyjaśnić oczekiwane korzyści (zob. „DLACZEGO?”) i zwrócić uwagę na możliwość przejściowego wystąpienia działań niepożądanych:
 - leczenie stosuje się w celu zmniejszenia objawów, zapobiegania pogorszeniom HF prowadzącym do hospitalizacji, a także w celu wydłużenia życia;
 - poprawa objawowa może następować powoli po rozpoczęciu leczenia, czasami w ciągu 3–6 miesięcy lub nawet dłuższego czasu;
 - w okresie rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki leku może dojść do czasowego nasilenia objawów, ale w dłuższej perspektywie beta-adrenolityki poprawiają samopoczucie pacjentów.
- Poinformować pacjenta o konieczności zgłaszania nasilenia objawów (zob. „ROZWIĄZYWANIE PROBLEMÓW”) oraz o tym, że objawom pogorszenia (męczliwość, zmęczenie, duszność) można zwykle łatwo zaradzić poprzez modyfikację innego leczenia; należy zalecać pacjentom, aby nie przerywali samodzielnie leczenia beta-adrenolitykiem bez konsultacji z lekarzem.
- W celu wczesnego wykrycia i leczenia potencjalnego pogorszenia w okresie rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki leku należy zachęcać pacjentów do codziennego pomiaru masy ciała (po przebudzeniu, przed ubraniem się, po oddaniu moczu, przed posiłkiem) oraz samodzielnego zwiększania dawki diuretyku w przypadku utrzymującego się (>2 dni) wzrostu masy ciała o >1,5–2,0 kg/dzień.

Uwaga: Nie należy nagle przerywać podawania beta-adrenolityku, chyba że jest to bezwzględnie konieczne (istnieje ryzyko efektu „z odbicia” z nasileniem niedokrwienia mięśnia sercowego lub wystąpieniem zawału serca bądź zaburzeń rytmu). Najlepiej byłoby, aby przed podjęciem decyzji o przerwaniu leczenia skonsultować się ze specjalistą

^aZalecenia zawarte w tej tabeli wynikają z opinii ekspertów opartej na wynikach odpowiednich prób klinicznych (leki, schematy zwiększania dawki, dawki docelowe, monitorowanie pacjentów, korzyści z leczenia i zgłaszane działania niepożądane) oraz doświadczeniu klinicznym; ^bnależy zaprzestać stosowania antagonistów wapnia, chyba że leki te są bezwzględnie konieczne; diltiazem i werapamil są potencjalnie szkodliwe u pacjentów z HFrEF ze względu na ich ujemne działanie inotropowe

Skróty: AV, przedsionkowo-komorowy; CR, kontrolowane uwalnianie; HF, niewydolność serca; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; POChP, przewlekła obturacyjna choroba płuc; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze; XL, przedłużone uwalnianie

Tabela uzupełniająca 4. Praktyczne wskazówki dotyczące stosowania antagonistów receptora mineralokortykoidowego u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową^a

DLACZEGO?

W celu zmniejszenia objawów, poprawy wydolności fizycznej, zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i wydłużenia życia.

U KOGO I KIEDY?

Wskazania:

1. Pacjenci z HFrEF.

Przeciwwskazania:

1. Znana reakcja alergiczna/inna reakcja niepożądana (związana z danym lekiem).

Ostrożność/potrzeba porady specjalisty:

1. Istotna hiperkalemia (stężenie potasu >5,0 mmol/l)^b.
2. Istotna dysfunkcja nerek (stężenie kreatyniny >221 μmol/l [2,5 mg/dl] lub eGFR <30 ml/min/1,73 m²)^b.
3. Interakcje lekowe, na które należy uważać:
 - suplementacja potasu i diuretyki oszczędzające potas, np. amilorid i tiamteren (należy pamiętać o połączeniach z furosemidem [a także z tiazydami — przyp. tłum.] w preparatach złożonych);
 - ACEI/ARB/inhibitory reniny;
 - NLPZ^d;
 - trimetoprim lub połączenie trimetoprimu i sulfametoksazolu;
 - zamienniki soli kuchennej z dużą zawartością potasu;
 - silne inhibitory CYP3A4, np. ketokonazol, itraconazol, nefazodon, telitromycyna, klarytromycyna, ritonawir i nelfinawir (jeżeli stosuje się eplerenon).

KTÓRY MRA I W JAKIEJ DAWCE? — zob. też główny tekst wytycznych, tabela 8

Eplerenon — dawka początkowa: 1 × 25 mg, dawka docelowa: 1 × 50 mg

Spirololaktone — dawka początkowa: 1 × 25 mg, dawka docelowa: 1 × 50 mg

U KOGO I KIEDY?

- U pacjentów ambulatoryjnych lub w szpitalu.
- Wyjątki — zob. „Ostrożność/potrzeba porady specjalisty”.

JAK STOSOWAĆ?

- Skontrolować czynność nerek i stężenie elektrolitów (zwłaszcza potasu).
- Zaczynać od małej dawki (zob. wyżej).
- Rozważyć zwiększenie dawki po 4–8 tygodniach.
- Należy wykonać kontrolne badania biochemiczne krwi po 1 i 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia/zwiększenia dawki, potem po 8 i 12 tygodniach; 6, 9 i 12 miesiącach; a następnie co 4 miesiące.
- Jeżeli stężenie potasu przekroczy 5,5 mmol/l lub stężenie kreatyniny wzrośnie do 221 μmol/l (2,5 mg/dl) (bądź nastąpi spadek eGFR do <30 ml/min/1,73 m²), należy zmniejszyć dawkę o połowę i ściśle monitorować parametry biochemiczne we krwi.
- Jeżeli stężenie potasu przekroczy 6,0 mmol/l lub stężenie kreatyniny wzrośnie do >310 μmol/l (3,5 mg/dl) (bądź nastąpi spadek eGFR do <20 ml/min/1,73 m²), należy niezwłocznie przerwać podawanie MRA i skonsultować się ze specjalistą.
- Pielęgniarka wyspecjalizowana w opiece nad pacjentami z HF może pomagać w edukacji pacjenta, jego dalszej obserwacji (osobistej lub telefonicznej), monitorowaniu parametrów biochemicznych i zwiększaniu dawki leku.

ROZWIĄZYWANIE PROBLEMÓW

Pogorszenie czynności nerek i hiperkalemia:

- Zob. „JAK STOSOWAĆ?”
- Główny problem stanowi znaczna hiperkalemia (stężenie potasu >6,0 mmol/l) i chociaż w badaniach RALES i EMPHASIS-HF występowała ona rzadko, to w praktyce klinicznej jest obserwowana częściej.
- Wysokie prawidłowe stężenie potasu może być z kolei pożądane u pacjentów z HF, zwłaszcza przyjmujących digoksynę.
- Należy unikać stosowania innych leków zwiększających stężenie potasu (np. diuretyków oszczędzających potas, takich jak triamteren i amilorid) oraz leków nefrotoksycznych (np. NLPZ^d).
- Ryzyko dysfunkcji nerek i hiperkalemii jest większe w przypadku dołączania MRA do kombinacji ACEI i ARB niż wtedy, kiedy MRA zastosuje się u pacjenta otrzymującego jedynie ACEI lub ARB; taka potrójna terapia (ACEI, ARB i MRA) NIE jest zalecana (zob. zalecenia w głównym tekście wytycznych, rozdział 17).
- Niektóre zamienniki soli kuchennej zawierają dużo potasu
- U mężczyzn leczonych spironolaktonem występuje czasem dyskomfort w obrębie sutków lub ginekomastia (w takiej sytuacji należy rozważyć zamianę na eplerenon).

INFORMACJE DLA PACJENTA

- Wyjaśnić oczekiwane korzyści (zob. „DLACZEGO?”):
 - leczenie stosuje się w celu zmniejszenia objawów, zapobiegania pogorszeniom HF prowadzącym do hospitalizacji, a także w celu wydłużenia życia;
 - poprawa objawowa następuje w ciągu kilku tygodni do kilku miesięcy od rozpoczęcia leczenia.
- Należy unikać stosowania NLPZ^d nieprzepisanych przez lekarza (tj. zakupionych bez recepty, w wolnej sprzedaży) oraz zamienników soli kuchennej o dużej zawartości potasu. Pacjent powinien wiedzieć, że w przypadku wystąpienia nudności/wymiotów lub zakażenia z gorączką prowadzącego do nasilonych potów istnieje ryzyko odwodnienia oraz zaburzeń elektrolitowych i w takich okolicznościach powinien skontaktować się z lekarzem/pielęgniarką.

^aZalecenia zawarte w tej tabeli wynikają z opinii ekspertów opartej na wynikach odpowiednich prób klinicznych (leki, schematy zwiększania dawki, dawki docelowe, monitorowanie pacjentów, korzyści z leczenia i zgłaszane działania niepożądane) oraz doświadczeniu klinicznym; ^bzwracanie uwagi na te sytuacje wymagające zachowania ostrożności jest niezwykle ważne w celu uniknięcia poważnej hiperkalemii; ^cinhibitory reniny nie są zalecane w HF; ^dnależy unikać stosowania NLPZ, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne

Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB, antagonist receptoru angiotensynowego; CYP3A4, izoforma 3A4 cytochromu P450; eGFR, oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; EMPHASIS-HF, *Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*; HF, niewydolność serca; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; MRA, antagonist receptoru mineralokortykoidowego; NLPZ, niesteroidowy lek przeciwzapalny; RALES, *Randomized Aldactone Evaluation Study*

Tabela uzupełniająca 5. Praktyczne wskazówki dotyczące stosowania połączenia sakubitrylu i walsartanu (połączenie antagonisty receptora angiotensynowego z inhibitorem neprylizyny) u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową^a

DLACZEGO?

W celu zmniejszenia objawów, zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i wydłużenia życia.

U KOGO I KIEDY?

Wskazania:

1. Pacjenci z HFrEF – zamiast ACEI/ARB.
2. Można rozważyć u pacjentów z HFrEF, którzy wcześniej nie otrzymywali ACEI/ARB (leczenie *de novo*).

Przeciwwskazania:

1. Obrzęk naczynioruchowy w wywiadach^b.
2. Rozpoznane obustronne zwężenie tętnic nerkowych.
3. Ciąża/prawdopodobieństwo zajścia w ciążę oraz okres karmienia piersią.
4. Znana reakcja alergiczna/inna reakcja niepożądana (związana z danym lekiem).
5. eGFR <30 ml/min/1,73 m².
6. Objawy hipotensji lub SBP <90 mm Hg (do badania PARADIGM-HF włączano pacjentów z SBP >95 mm Hg w momencie randomizacji).

Ostrożność/potrzeba porady specjalisty:

1. W celu zminimalizowania ryzyka obrzęku naczynioruchowego konieczny jest odstęp co najmniej 36 godzin od podania ostatniej dawki ACEI.
2. Istotna hiperkalemia (stężenie potasu >5,0 mmol/l).
3. Interakcje lekowe, na które należy uważać:
 - suplementacja potasu i diuretyki oszczędzające potas, np. amilorid i tiamteren (należy pamiętać o połączeniach z furosemidem [a także z tiazydami — przyp. tłum.] w preparatach złożonych);
 - MRA;
 - inhibitory reniny;
 - NLPZ^c;
 - trimetoprim lub połączenie trimetoprimu i sulfametoksazolu;
 - zamienniki soli kuchennej z dużą zawartością potasu.

W JAKIEJ DAWCE? — zob. też główny tekst wytycznych, tabela 8

Sakubitryl/walsartan — dawka początkowa: 2 × 49/51 mg*, dawka docelowa: 2 × 97/103 mg

*U wybranych pacjentów 2 × 24/26 mg

U KOGO I KIEDY?

- U stabilnych pacjentów ambulatoryjnych (pacjenci w IV klasie według NYHA/z ciężką HF oraz pacjenci w trakcie epizodu/po niedawnym epizodzie zaostrenia HF powinni być kierowani na konsultację specjalistyczną).
- U pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrenia HF — po okresie stabilizacji, zmniejszeniu/ustąpieniu zastoju oraz, jeżeli to możliwe, po przywróceniu normowolemii (ale idealnie przed wypisaniem ze szpitala).
- Inne wyjątki — zob. „Ostrożność/potrzeba porady specjalisty”.

JAK STOSOWAĆ?

- Skontrolować czynność nerek i stężenie elektrolitów.
- Zaczynać od małej dawki (zob. główny tekst wytycznych, tabela 8).
- U niektórych pacjentów (z SBP 100–110 mm Hg, nieotrzymujących wcześniej ACEI/ARB, z eGFR 30–60 ml/min/1,73 m²) można rozważyć mniejszą dawkę początkową (2 × 24/26 mg).
- W trakcie leczenia ambulatoryjnego podwajając dawkę nie częściej niż co 2 tygodnie, monitorując tolerancję leczenia.
- Należy dążyć do osiągnięcia dawki docelowej (zob. wyżej), a jeżeli to się nie uda, największej tolerowanej dawki.
- Należy ponownie wykonać badania biochemiczne krwi (mocznik/BUN, kreatynina, potas) po 1–2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia oraz po 1–2 tygodniach od osiągnięcia ostatecznej dawki.
- Jeżeli jest to właściwe, należy rozważyć zmniejszenie dawki diuretyku.
- W trakcie dalszego leczenia należy wykonywać kontrolne badania biochemiczne krwi co 4 miesiące.
- Kiedy zakończyć zwiększanie dawki, zmniejszyć dawkę, przerwać leczenie — zob. „ROZWIĄZYWANIE PROBLEMÓW”.
- Przerwanie leczenia za pomocą ARNI konieczne jest bardzo rzadko i wówczas prawdopodobne jest pogorszenie stanu klinicznego. Idealnie byłoby, aby przed podjęciem decyzji o przerwaniu leczenia skonsultować się ze specjalistą.
- Pielęgniarka wyspecjalizowana w opiece nad pacjentami z HF może pomagać w edukacji pacjenta, jego dalszej obserwacji (osobistej lub telefonicznej), monitorowaniu parametrów biochemicznych i zwiększaniu dawki leku.

ROZWIĄZYWANIE PROBLEMÓW

Bezobjawowe niskie ciśnienie tętnicze:

- Zazwyczaj nie wymaga żadnych zmian leczenia.

Objawowa hipotensja:

- Zawroty głowy występują często, ale często ulegają z czasem zmniejszeniu — należy uspokoić pacjenta.
- Należy ponownie rozważyć potrzebę stosowania innych leków rozszerzających naczynia, w miarę możliwości zmniejszając ich dawkę lub przerywając leczenie.
- Jeżeli nie stwierdza się objawów podmiotowych ani przedmiotowych zastoju, należy rozważyć zmniejszenie dawki diuretyku.
- Jeżeli powyższe środki nie rozwiązały problemu, należy skonsultować się ze specjalistą.

Kaszel:

- Kaszel jest częsty u pacjentów z HF, a u wielu z nich występuje choroba płuc związana z paleniem tytoniu.
- Kaszel jest również objawem zastoju w krążeniu płucnym, który należy wykluczyć w przypadku pojawienia się lub nasilenia kaszlu.
- W przypadku pojawienia się uciążliwego kaszlu (np. takiego, który zaburza sen), który można powiązać ze stosowaniem ARNI i ACEI (tj. kaszel ustępuje po przerwaniu leczenia i pojawia się znowu po jego ponownym rozpoczęciu), zaleca się, aby w zamian zastosować ARB.

→

Tabela uzupełniająca 5. (cd.)**Pogorszenie czynności nerek i hiperkalemia:**

- Po zastosowaniu ARNI można oczekiwać pewnego wzrostu stężenia mocznika (BUN), kreatyniny i potasu we krwi; jeżeli ten wzrost jest niewielki i bezobjawowy, nie ma potrzeby podejmowania żadnych działań.
- Dopuszczalny jest spadek eGFR do ≤ 30 ml/min/1,73 m².
- Dopuszczalny jest wzrost stężenia potasu do $\leq 5,5$ mmol/l.
- Jeżeli nastąpi nadmierny wzrost stężenia mocznika, kreatyniny lub potasu, należy rozważyć przerwanie stosowania innych nefrotoksycznych leków (np. NLPZ³), suplementacji potasu lub diuretyków oszczędzających potas (triamteren, amilorid), a jeżeli nie stwierdza się objawów zastoiny, zmniejszenie dawki diuretyku/diuretyków.
- Jeżeli wzrost stężenia kreatyniny lub potasu większy niż zdefiniowany wyżej utrzymuje się pomimo modyfikacji dawkowania innych leków, należy zmniejszyć dawkę ARNI o połowę i wykonać kontrolne badania biochemiczne krwi w ciągu 1–2 tygodni; jeżeli wciąż nie uzyskano zadowalającego efektu, należy skonsultować się ze specjalistą.
- Jeżeli stężenie potasu przekroczy 5,5 mmol/l lub nastąpi spadek eGFR do < 30 ml/min/1,73 m², należy przerwać podawanie ARNI i skonsultować się ze specjalistą.
- Należy często wykonywać seryjne badania biochemiczne krwi, dopóki nie dojdzie do ustabilizowania się stężenia potasu i kreatyniny.

INFORMACJE DLA PACJENTA

- Wyjaśnić oczekiwane korzyści:
 - zmniejszenie objawów;
 - zapobieganie pogorszeniom HF prowadzącym do hospitalizacji;
 - wydłużenie życia (zmniejszenie zarówno umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i umieralności ogólnej).
- Wyjaśnić, że poprawa objawowa następuje w ciągu kilku tygodni do kilku miesięcy od rozpoczęcia leczenia.
- Poinformować pacjenta o konieczności zgłaszania głównych działań niepożądanych (tj. zawroty głowy/objawowa hipotensja, kaszel) — zob. „ROZWIĄZYWANIE PROBLEMÓW”
- Zalecić pacjentowi unikanie stosowania NLPZ⁴ nieprzepisanych przez lekarza (tj. zakupionych bez recepty, w wolnej sprzedaży) oraz zamienników soli kuchennej o dużej zawartości potasu — zob. „ROZWIĄZYWANIE PROBLEMÓW”.

³Zalecenia zawarte w tej tabeli wynikają z opinii ekspertów opartej na wynikach odpowiednich prób klinicznych (leki, schematy zwiększania dawki, dawki docelowe, monitorowanie pacjentów, korzyści z leczenia i zgłaszane działania niepożądane) oraz doświadczeniu klinicznym; ⁴bezpieczeństwo stosowania ARB/ARNI u pacjentów, u których w trakcie leczenia za pomocą ACEI wystąpił obrzęk naczynioruchowy, nie jest pewne; ⁵inhibitory reniny nie są zalecane w HF; ⁶należy unikać stosowania NLPZ, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne

Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB, antagonist receptoru angiotensynowego; ARNI, antagonist receptoru angiotensynowego i inhibitor neprylizyny; BUN, azot mocznika we krwi; eGFR, oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; HF, niewydolność serca; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; MRA, antagonist receptoru mineralokortykoidowego; NLPZ, niesteroidowy lek przeciwzapalny; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; PARADIGM-HF, *Prospective Comparison of ARNI with ACE-I to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze

Tabela uzupełniająca 6. Praktyczne wskazówki dotyczące stosowania inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego typu 2, dapagliflozyny i empagliflozyny, u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową^a**DLACZEGO?**

W celu poprawy jakości życia, zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i wydłużenia życia.

U KOGO I KIEDY?**Wskazania:**

1. Pacjenci z HFrEF (niezależnie od występowania cukrzycy).

Przeciwwskazania:

1. Znana reakcja alergiczna/inna reakcja niepożądana (związana z danym lekiem).
2. Ciąża/prawdopodobieństwo zajścia w ciążę oraz okres karmienia piersią.
3. eGFR < 20 ml/min/1,73 m²*.
4. Objawy hipotensji lub SBP < 95 mm Hg.

*Do badania DAPA-CKD (dapagliflozyna) włączano pacjentów z eGFR > 25 ml/min/1,73 m²

Ostrożność/potrzeba porady specjalisty:

1. Cukrzyca typu 1 nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem, ale kiedy rozpoczyna się leczenie, należy brać pod uwagę indywidualne ryzyko kwasicy ketonowej.
2. Glukozyuria (wynikająca z mechanizmu działania inhibitorów SGLT2) może sprzyjać grzybiczym zakażeniom układu moczowo-płciowego.
3. Interakcje lekowe, na które należy uważać:
 - insulina, pochodne sulfonilomocznika i inne leki przeciwcukrzycowe sprzyjające występowaniu hipoglikemii;
 - tiazdy i diuretyki pętlowe sprzyjające nadmiernej diurezie, odwodnieniu, objawowej hipotensji i przednerkowej niewydolności nerek.

W JAKIEJ DAWCE? — zob. też główny tekst wytycznych, tabela 8

Dapagliflozyna — dawka początkowa (i docelowa): 1 × 10 mg

Empagliflozyna — dawka początkowa (i docelowa): 1 × 10 mg

U KOGO I KIEDY?

- U pacjentów ambulatoryjnych lub w szpitalu.

JAK STOSOWAĆ?

- Skontrolować czynność nerek, kiedy rozpoczyna się leczenie, a następnie systematycznie ją monitorować. Po rozpoczęciu leczenia następuje niewielki spadek eGFR, ale wydaje się, że inhibitory SGLT2 działają nefroprotekcyjnie.
- Systematycznie monitorować glikemię, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą. Rozważyć modyfikację innego leczenia przeciw cukrzycowego.
- Identyfikować czynniki ryzyka sprzyjające kwasicy ketonowej i w miarę możliwości je eliminować.
- Systematycznie monitorować bilans płynów, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących diuretyki, w podeszłym wieku i/lub z zespołem kruchości. Rozważyć modyfikację leczenia diuretycznego i podaży płynów.
- Pielęgniarka wyspecjalizowana w opiece nad pacjentami z HF może pomagać w edukacji pacjenta, jego dalszej obserwacji (osobistej lub telefonicznej), monitorowaniu parametrów biochemicznych i zwiększaniu dawki leku.

→

Tabela uzupełniająca 6. (cd.)**ROZWIĄZYWANIE PROBLEMÓW****Zakażenia układu moczowo-płciowego**

- Pacjenci wymagają monitorowania pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych grzybiczych zakażeń układu moczowo-płciowego.

Hipoglikemia

- Inne leki przeciw cukrzycowe (zwłaszcza insulina i/lub pochodne sulfonilomocznika) mogą sprzyjać hipoglikemii; w takich przypadkach konieczna jest modyfikacja strategii leczenia cukrzycy.

Odwodnienie, hipotensja i przednerkowa niewydolność nerek

- Inhibitory SGLT2 mogą zwiększać diurezę, zwłaszcza kiedy stosuje się je razem z połączeniem sakubitrylu i walsartanu oraz leczeniem diuretycznym.
- Konieczne jest monitorowanie bilansu płynów. Dawki diuretyków i podaż płynów powinny być zrównoważone w celu uniknięcia odwodnienia, objawowej hipotensji i przednerkowej niewydolności nerek.
- Na szczególnie ryzyko wystąpienia tych powikłań narażeni są pacjenci w podeszłym wieku i z zespołem kruchości.

INFORMACJE DLA PACJENTA

- Wyjaśnić oczekiwane korzyści (zob. „DLACZEGO?”):
 - leczenie stosuje się w celu poprawy jakości życia, zapobiegania pogorszeniom HF prowadzącym do hospitalizacji, a także w celu wydłużenia życia (zmniejszenia ryzyka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonów z wszystkich przyczyn);
 - poprawa jakości życia następuje w ciągu kilku tygodni do kilku miesięcy od rozpoczęcia leczenia.
- Ze względu na mechanizm działania inhibitorów SGLT2 w badaniu ogólnym moczu można spodziewać się glukozurii.
- Pacjenci powinni zdawać sobie sprawę z ryzyka odwodnienia, hipotensji, hipoglikemii, kwasicy ketonowej i grzybiczych zakażeń układu moczowo-płciowego oraz konieczności skontaktowania się w takich przypadkach z lekarzem/pielęgniarką.

*Zalecenia zawarte w tej tabeli wynikają z opinii ekspertów opartej na wynikach odpowiednich prób klinicznych (leki, schematy zwiększania dawki, dawki docelowe, monitorowanie pacjentów, korzyści z leczenia i zgłaszane działania niepożądane) oraz doświadczeniu klinicznym
Skróty: DAPA-CKD, Dapagliflozin and Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease; eGFR, oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; HF, niewydolność serca; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze; SGLT2, kotransporter sodowo-glukozowy typu 2

Tabela uzupełniająca 7. Praktyczne wskazówki dotyczące stosowania diuretyków u pacjentów z niewydolnością serca**DLACZEGO?**

W celu zmniejszenia duszności i obrzęków u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi zastoju.

U KOGO I KIEDY?**Wskazania:**

1. Potencjalnie wszyscy pacjenci z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi zastoju niezależnie od LVEF.
2. U pacjentów z HFrEF należy zawsze stosować w połączeniu z ACEI (lub ARB), beta-adrenolitykiem i MRA (chyba że któryś z tych leków nie jest tolerowany lub jest przeciwwskazany) do czasu ustąpienia objawów przedmiotowych zastoju.
3. Diuretyki tiazydowe mogą być stosowane u pacjentów z zachowaną czynnością nerek i niewielkimi objawami przedmiotowymi zastoju. Większość pacjentów wymaga jednak diuretyków pętlowych (lub w połączeniu z diuretykiem tiazydowym i MRA) ze względu na ciężkość objawów HF oraz stale pogarszającą się czynność nerek.

Przeciwwskazania:

1. Niewskazane u pacjentów, u których nigdy nie stwierdzano objawów podmiotowych lub przedmiotowych zastoju.
2. Znana reakcja alergiczna/inna reakcja niepożądana (związana z danym lekiem).

Ostrożność/potrzeba porady specjalisty:

1. Istotna hipokalemia (stężenie potasu $\leq 3,5$ mmol/l) — może ulec nasileniu po podaniu diuretyku.
2. Istotna dysfunkcja nerek (stężenie kreatyniny >221 $\mu\text{mol/l}$ [$>2,5$ mg/dl] lub eGFR <30 ml/min/1,73 m²) — może ulec pogorszeniu po podaniu diuretyku lub pacjent może nie odpowiedzieć na diuretyk (zwłaszcza tiazydowy).
3. Objawowa lub ciężka bezobjawowa hipotensja (SBP <90 mm Hg) — może ulec pogorszeniu wskutek hipowolemii wywołanej przez diuretyk.
4. Interakcje lekowe, na które należy uważać:
 - połączenie z ACEI, ARB lub inhibitorem reniny^a — ryzyko hipotensji (zazwyczaj nie stanowi problemu);
 - połączenie z innymi diuretykami (np. diuretyk pętlowy w połączeniu z tiazydowym) — ryzyko hipowolemii, hipotensji, hipokalemii i dysfunkcji nerek^b;
 - NLPZ^c — mogą zmniejszać efekt diuretyku.

KTÓRY DIURETYK I W JAKIEJ DAWCE DOBOWEJ?**Diuretyki pętlowe:**

Furosemid — dawka początkowa: 20–40 mg, zwykła dawka: 40–240 mg
Bumetanid — dawka początkowa: 0,5–1,0 mg, zwykła dawka: 1–5 mg
Torsemid — dawka początkowa: 5–10 mg, zwykła dawka: 10–20 mg

Diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne:

Bendroflumetiazyd — dawka początkowa: 2,5 mg, zwykła dawka: 2,5–10 mg
Hydrochlorotiazyd — dawka początkowa: 25 mg, zwykła dawka: 12,5–100 mg
Metolazon — dawka początkowa: 2,5 mg, zwykła dawka: 2,5–10 mg. Można podawać raz na tydzień, codziennie lub w razie potrzeby

Sulfonamidy nietiazydowe:

Indapamid — dawka początkowa: 2,5 mg, zwykła dawka: 2,5–5 mg

U KOGO I KIEDY?

U większości pacjentów w ramach leczenia ambulatoryjnego.

→

Tabela uzupełniająca 7. (cd.)**JAK STOSOWAĆ?**

- Skontrolować czynność nerek i stężenie elektrolitów, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących kombinację diuretyku pętlowego i tiazydowego.
- Zaczynać od małej dawki, ale dążyć do osiągnięcia skutecznej dawki u danego pacjenta, pozwalającej na uzyskanie odpowiedniej diurezy i spadku masy ciała o około 0,75–1,0 kg dziennie.
- Dostosowywać dawkę w zależności od objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych zastoju, ciśnienia tętniczego i czynności nerek. Stosować minimalną dawkę potrzebną do utrzymania normowolemii — „suchej masy ciała” pacjenta (tj. utrzymania pacjenta bez objawów podmiotowych ani przedmiotowych zastoju).
- Może być konieczne zwiększanie lub zmniejszanie dawki w zależności od stanu nawodnienia w danym momencie (należy pamiętać, że nadmierna diureza jest bardziej niebezpieczna niż same obrzęki).
- Wykonać ponowne badania biochemiczne krwi po 1–2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia i każdego zwiększenia dawki (moczniak/BUN, kreatynina, potas).
- Kiedy zakończyć zwiększanie dawki, zmniejszyć dawkę, przerwać leczenie — zob. „ROZWIĄZYWANIE PROBLEMÓW”.
- Pacjentów można edukować, aby samodzielnie modyfikowali dawkę diuretyku w zależności od potrzeb (na podstawie objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz zmian masy ciała).
- Pielęgniarka wyspecjalizowana w opiece nad pacjentami z HF może pomagać w edukacji pacjenta, jego dalszej obserwacji (osobistej lub telefonicznej), monitorowaniu parametrów biochemicznych i zwiększaniu dawki leku.

ROZWIĄZYWANIE PROBLEMÓW**Bezobjawowe niskie ciśnienie tętnicze:**

- Dawkę można zmniejszyć, jeżeli nie ma objawów podmiotowych ani przedmiotowych zastoju.

Objawowa hipotensja:

- W przypadku zawrotów głowy zmniejszyć dawkę, jeżeli nie ma objawów podmiotowych ani przedmiotowych zastoju.
- Ponownie rozważyć potrzebę stosowania azotanów, antagonistów wapnia^d i innych leków rozszerzających naczynia.
- Jeżeli powyższe środki nie rozwiązały problemu, należy skonsultować się ze specjalistą.

Hipokalemia/hipomagnezemia:

- Zwiększyć dawkę ACEI/ARB.
- Dołączyć MRA, zastosować suplementację potasu, magnezu.

Hiponatremia (<135 mmol/l):

- Z odwodnieniem:
 - odstawić tiazyd lub zamienić go na diuretyk pętlowy, jeżeli to możliwe;
 - zmniejszyć dawkę/przerwać podawanie diuretyku pętlowego, jeżeli to możliwe.
- Z przewodnieniem:
 - ograniczenie podaży płynów;
 - rozważyć zwiększenie dawki diuretyku pętlowego;
 - rozważyć zastosowanie antagonisty wazopresyny (np. tolvaptan, jeżeli jest dostępny);
 - leki inotropowe podawane dożylnie;
 - rozważyć ultrafiltrację.

Hiperurykemia/dna:

- Rozważyć profilaktyczne podawanie allopurinolu (nie rozpoczynać podczas napadu dny).
- W przypadku objawowej dny zastosować kolchicynę w celu zmniejszenia bólu.
- Unikać stosowania NLPZ.

Hipowolemia/odwodnienie:

- Ocenić stan nawodnienia; rozważyć zmniejszenie dawki diuretyku.

Niewystarczająca odpowiedź/oporność na diuretyk:

- Ocenić przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjenta, objętość przyjmowanych płynów i spożycie soli.
- Zwiększyć dawkę diuretyku.
- Rozważyć zmianę furosemidu na bumetanid lub torasemid.
- Dołączyć MRA/zwiększyć dawkę MRA.
- Zastosować połączenie diuretyku pętlowego i tiazydowego/metolazonu^b.
- Podawać diuretyk pętlowy dwa lub więcej razy na dobę bądź na czczo.
- Rozważyć krótkoterminowe leczenie dożylnym wlewem diuretyku pętlowego.
- Rozważyć ultrafiltrację.

Upośledzenie czynności nerek (wzrost stężenia kreatyniny/moczniaka [BUN]):

- Wykluczyć hipowolemię/odwodnienie.
- Wykluczyć stosowanie innych leków nefrotoksycznych, np. NLPZ, trimetoprimu.
- Wstrzymać podawanie MRA.
- W przypadku jednoczesnego stosowania diuretyku pętlowego i tiazydowego wstrzymać podawanie tiazydu.
- Rozważyć zmniejszenie dawki ACEI/ARB.
- Rozważyć hemofiltrację/dializę.

INFORMACJE DLA PACJENTA

- Wyjaśnić oczekiwane korzyści:
 - ustąpienie duszności i obrzęków;
 - poprawa objawowa następuje szybko — zazwyczaj w ciągu dni od rozpoczęcia leczenia.
- Poinformować pacjenta o konieczności zgłaszania głównych działań niepożądanych [np. pragnienie (należy unikać nadmiernego spożycia płynów hipotonicznych, które mogą powodować hiponatremię) oraz zawroty głowy/objawowa hipotensja] — zob. „ROZWIĄZYWANIE PROBLEMÓW”.
- Zalecić unikanie stosowania NLPZ^c niezapisanych przez lekarza (tj. zakupionych bez recepty, w wolnej sprzedaży) — leki te mogą powodować oporność na diuretyk i pogarszać czynność nerek.
- Pacjentów można edukować, aby samodzielnie modyfikowali dawkę diuretyku w zależności od objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz zmian masy ciała (jeżeli pacjent waży się systematycznie).
- W przypadku utraty płynów (np. z powodu wymiotów/biegunki, nadmiernego pocenia się) konieczne może być zmniejszenie dawki diuretyku.

^aInhibitory reniny nie są zalecane w HF; ^bzazwyczaj potrzebne przez jedynie krótki czas — konieczne jest dokładne monitorowanie parametrów biochemicznych we krwi; ^cnależy unikać stosowania NLPZ, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne; ^dnależy zaprzestać stosowania antagonistów wapnia u pacjentów z HFrEF, chyba że leki te są bezwzględnie konieczne; diltiazem i werapamil są potencjalnie szkodliwe u pacjentów z HFrEF ze względu na ich ujemne działanie inotropowe
Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB, antagonistą receptora angiotensynowego; BUN, azot moczniaka we krwi; eGFR, oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; HF, niewydolność serca; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MRA, antagonistą receptora mineralokortykoidowego; NLPZ, niesteroidowy lek przeciwzapalny; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze

Tabela uzupełniająca 8. Praktyczne wskazówki dotyczące stosowania iwabradyny u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową*

DLACZEGO?

W celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

U KOGO I KIEDY?

Wskazania:

1. Pacjenci ze stabilną, objawową HF (II–IV klasa wg NYHA), LVEF \leq 35%, rytmem zatokowym i spoczynkową częstością rytmu serca \geq 70 uderzeń/min pomimo leczenia zalecanego w wytycznych (w szczególności stosowania dawki beta-adrenolityku o skuteczności udowodnionej w badaniach klinicznych).

Przeciwwskazania:

1. Niestabilne stany sercowo-naczyniowe (ostrzy zespół wieńcowy, udar mózgu/TIA, ciężka hipotensja).
2. Migotanie przedsionków.
3. Ciężka dysfunkcja wątroby lub nerek (nie ma danych na temat bezpieczeństwa i farmakodynamiki, jeżeli klirens kreatyniny wynosi $<$ 15 ml/min).
4. Ciąża lub karmienie piersią.
5. Znana reakcja alergiczna/inna reakcja niepożądana (związana z lekiem).

Ostrożność/potrzeba porady specjalisty:

1. Ciężka HF (IV klasa wg NYHA).
2. Obecne lub niedawne ($<$ 4 tygodni) zaostrzenie HF (np. hospitalizacja z powodu pogorszenia HF).
3. Spoczynkowa częstość rytmu serca $<$ 50 uderzeń/min w trakcie leczenia.
4. Dysfunkcja wątroby umiarkowanego stopnia.
5. Przewlekła choroba siatkówki, w tym retinopatia barwnikowa.
6. Interakcje lekowe, na które należy uważać:

- leki stwarzające ryzyko bradykardii i wydłużenia odstępu QT wtórnie do bradykardii:
 - werapamil, dilitazem (w HFrEF należy przerwać ich stosowanie/nie stosować);
 - digoksyna;
 - amiodaron;
- leki będące silnymi inhibitorami CYP3A4:
 - azolowe leki przeciwgrzybicze (takie jak ketokonazol, itraconazol);
 - antybiotyki makrolidowe (takie jak klarytromycyna, erytromycyna);
 - inhibitory proteazy HIV (nelfinawir, ritonawir);
 - nefazodon.

W JAKIEJ DAWCE? — zob. też główny tekst wytycznych, tabela 8

Iwabradyna — dawka początkowa: 2 \times 5 mg, dawka docelowa: 2 \times 7,5 mg

U KOGO I KIEDY?

- U stabilnych pacjentów w II–III klasie według NYHA leczonych ambulatoryjnie.
- Pacjenci w IV klasie według NYHA oraz pacjenci po niedawnym epizodzie zaostrzenia HF powinni być kierowani na konsultację specjalistyczną.
- Inne wyjątki — zob. „Ostrożność/potrzeba porady specjalisty”.

JAK STOSOWAĆ?

- Zaczynać od małej dawki (2 \times 5 mg) (zob. główny tekst wytycznych, tab. 8). U pacjentów w wieku $>$ 75 lat można zastosować mniejszą dawkę początkową (2 \times 2,5 mg).
- Dawkę dobową można zwiększyć do 2 \times 7,5 mg, zmniejszyć do 2 \times 2,5 mg lub przerwać jej podawanie w zależności od spoczynkowej częstości rytmu serca u pacjenta. Dawkę należy podwajać nie częściej niż co 2 tygodnie (u niektórych pacjentów potrzebne może być wolniejsze zwiększanie dawki). Należy dążyć do osiągnięcia dawki docelowej (zob. wyżej), a jeżeli to się nie uda, największej tolerowanej dawki na podstawie spoczynkowej częstości rytmu serca. Jeżeli częstość rytmu serca w spoczynku wynosi 50–60 uderzeń/min, należy utrzymywać stosowaną dawkę.
- Monitorować częstość rytmu serca, ciśnienie tętnicze i stan kliniczny pacjenta.
- Kiedy zakończyć zwiększanie dawki, zmniejszyć dawkę, przerwać leczenie — zob. „ROZWIĄZYWANIE PROBLEMÓW”.
- Pielęgniarka wyspecjalizowana w opiece nad pacjentami z HF może pomagać w edukacji pacjenta, jego dalszej obserwacji (osobistej lub telefonicznej), monitorowaniu parametrów biochemicznych i zwiększaniu dawki leku.

ROZWIĄZYWANIE PROBLEMÓW

- Należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie, jeżeli częstość rytmu serca w spoczynku wynosi stale $<$ 50 uderzeń/min lub bradykardia jest objawowa:
 - ponownie ocenić potrzebę stosowania innych leków zwalniających czynność serca lub leków wpływających na wątrobowy metabolizm iwabradyny;
 - wykonać badanie elektrokardiograficzne w celu wykluczenia zaburzeń rytmu serca innych niż bradykardia zatokowa;
 - rozważyć przesiewowe badania w kierunku innych przyczyn bradykardii (np. zaburzenia czynności tarczycy).
- Jeżeli w trakcie leczenia iwabradyną wystąpi przetrwałe/utrwalone migotanie przedsionków, podawanie leku należy przerwać.
- Wrażenia świetlne są zazwyczaj przemijające i zanikają w ciągu pierwszych kilku miesięcy stosowania iwabradyny i nie wiążą się z poważną dysfunkcją siatkówki. Jeżeli jednak wywołują dyskomfort pacjenta, należy rozważyć odstawienie iwabradyny.
- W przypadku nietolerancji laktozy i galaktozy (składników tabletek z iwabradyną), która jest objawowa, konieczne może być odstawienie leku.

INFORMACJE DLA PACJENTA

- Wyjaśnić oczekiwane korzyści (zob. „DLACZEGO?”):
 - leczenie stosuje się w celu zapobiegania pogorszeniom HF prowadzącym do hospitalizacji oraz w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.
- W celu wykrycia ewentualnych epizodów bradykardii należy zachęcać pacjenta do regularnych pomiarów tętna i zapisywania zmierzonych wartości.
- Zalecić pacjentowi zgłaszanie działań niepożądanych lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane związane z bradykardią: duszność, męczliwość, omdlenia, zawroty głowy; inne działania niepożądane: wrażenia świetlne.

*Zalecenia zawarte w tej tabeli wynikają z opinii ekspertów opartej na wynikach odpowiednich prób klinicznych (leki, schematy zwiększania dawki, dawki docelowe, monitorowanie pacjentów, korzyści z leczenia i zgłaszane działania niepożądane) oraz doświadczeniu klinicznym
Skróty: CYP3A4, izoforma CYP3A4 cytochromu P450; HF, niewydolność serca; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; HIV, ludzki wirus niedoboru odporności; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; TIA, przejściowy napad niedokrwienny

Tabela uzupełniająca 9. Interwencje w celu poprawy jakości życia i/lub wydolności fizycznej u objawowych pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową

	Interwencja	Ewentualne dodatkowe kryteria poza samą obecnością objawowej HFrEF
Leki	Sakubitryl/walsartan [17, 18] Dapagliflozyna [19] Diuretyki [20] Żelazo(III) z karboksymalatozą i.v. [21–23] Iwabradyna [24–26] Trimetazydyna [27–29]	Przewodnienie Niedobór żelaza Rytm zatokowy >70 uderzeń/min
Urządzenia i zabiegi inwazyjne	CRT [30, 31] Izolacja żył płucnych [32–34] Przeszkorna korekcja ciężkiej czynnościowej niedomykalności mitralnej [35–38] Modulacja kurczliwości serca [39–41] Stymulacja odruchu z baroreceptorów [42–44] Stymulacja nerwu przeponowego [45–47]	Wskazania do CRT Migotanie przedsionków Ciężka czynnościowa niedomykalność mitralna QRS <130 ms, LVEF 25%–45%
Urządzenia i zabiegi inwazyjne	MCS [48, 49] Przeszczepienie serca [50–52]	Centralny bezdech senny Zaawansowana HF Zaawansowana HF
Inne interwencje	Trening wysiłkowy [53–56] Wielospecjalistyczny program leczenia HF [57, 58] Opieka paliatywna [59, 60]	Zaawansowana HF

Skróty: CRT, terapia resynchronizująca; HF, niewydolność serca; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; i.v., dożylnie; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MCS, mechaniczne wspomaganie krążenia

6. WSCZEPIALNE URZĄDZENIA DO ELEKTROTHERAPII W LECZENIU NIWYDOLNOŚCI SERCA Z OBNIŻONĄ FRAKCJĄ WYRZUTOWĄ

Nie ma żadnego materiału uzupełniającego do tego rozdziału.

7. NIWYDOLNOŚĆ SERCA Z ŁAGODNIE OBNIŻONĄ FRAKCJĄ WYRZUTOWĄ

Tabela uzupełniająca 10. Niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową — charakterystyka demograficzna, czynniki etiologiczne i choroby współistniejące w rejestrach i próbach klinicznych

Charakterystyka kliniczna	GWTHG-HF [61] n = 5626	OPTIMIZE-HF [62] n = 7321	SwedeHF [63] n = 9019	ESC-HF-LT [64] n = 2212	TIME-CHF [65] n = 108	CHART-2 [66] n = 596
Wiek (lata)	81	74	74	64	79	69
Kobiety (%)	50	52	39	32	46	28
BMI (kg/m ²)	27	–	27	29	–	23
HTN (%)	78	74	64	60	82	90
Cukrzyca (%)	42	44	27	31	–	–
CAD (%)	57	–	53	42	80	80
AF (%)	40	33	58	22	40	44
Hiperlipidemia (%)	48	35	–	–	48	80

Skróty: AF, migotanie przedsionków; BMI, wskaźnik masy ciała; CAD, choroba wieńcowa; CHART-2, *Congestive Heart Failure Cardioprotective Regenerative Therapy* (próba kliniczna); ESC-HF-LT, *European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term* (rejestr); GWTHG-HF, *Get With the Guidelines, Heart Failure* (rejestr); HTN, nadciśnienie tętnicze; OPTIMIZE-HF, *Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure* (rejestr); SwedeHF, *Swedish Heart Failure Registry* (rejestr); TIME-CHF, *Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure* (próba kliniczna)

Tabela uzupełniająca 11. Wyniki prób klinicznych dotyczących leczenia niewydolności serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową

Stosowany lek	LVEF	Objawy	Hospitalizacje z powodu HF ^a	Zgony CV lub hospitalizacje z powodu HF ^a	Umieralność CV	Umieralność ogólna	Uwagi
Diuretyki							Nie przeprowadzono odpowiednich prób klinicznych
ACEI		(poprawa)		0,38 (0,19–0,75)^b			PEP-CHF ^c
Kandesartan		(poprawa)	0,72 (0,55–0,95)^d	0,76 (0,61–0,96)	0,81 (0,60–1,11)	0,79 (0,60–1,04)	CHARM-Preserved ^e
Irbesartan				0,98 (0,85–1,12)			I-PRESERVE ^e
ARNI (sakubitryl/ walsartan)		Poprawa	Wyniki jeszcze nieprzedstawione	0,78 (0,64–0,95)	Wyniki jeszcze nieprzedstawione	Wyniki jeszcze nieprzedstawione	PARAGON-HF ^f (w porównaniu z walsartanem)
MRA			0,76 (0,46–1,27)	0,72 (0,50–1,05)	0,69 (0,43–1,12)	0,73 (0,49–1,10)	TOPCAT ^g
Beta-adrenolityk (SR)	Poprawa		0,95 (0,68–1,32)	0,83 (0,60–1,13)	0,48 (0,24–0,97)	0,59 (0,34–1,03)	Metaanaliza danych uzyskanych u poszczególnych pacjentów
Beta-adrenolityk (AF)	Poprawa		1,15 (0,57–2,32)	1,06 (0,58–1,94)	0,86 (0,36–2,03)	1,30 (0,63–2,67)	Metaanaliza danych uzyskanych u poszczególnych pacjentów
Digoksylna			0,80 (0,63–1,03)	0,96 (0,79–1,17)	1,24 (0,94–1,64)	1,08 (0,85–1,37)	DIG [67]

^aAnalizy czasu do wystąpienia pierwszego incydentu; ^bpacjenci po przebytym zawale serca — punktem końcowym były zgony z wszystkich przyczyn i hospitalizacje z powodu HF; ^cw tych próbach klinicznych wpływ na główny punkt końcowy był neutralny; w badaniu TOPCAT w warstwie pacjentów włączonych do badania i poddanych randomizacji na podstawie kryteriów stężenia peptydów natriuretycznych (n = 981) hazard względny dla wpływu leczenia na główny punkt końcowy wyniósł 0,65 (95% CI, 0,49–0,87; P = 0,003) (tab. uzup. 12); ^ddla ponownych hospitalizacji ryzyko względne 0,48 (95% CI, 0,33–0,70)

Uwagi: (poprawa) = poprawa u pacjentów z LVEF >40%, ale nie w oddzielnej grupie z HFmrEF. Istotne efekty w podgrupie pacjentów z HFmrEF zaznaczono czcionką wytłuszczoną

Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; AF, migotanie przedsionków; ARB, antagonist receptoru angiotensynowego; ARNI, antagonist receptoru angiotensynowego i inhibitor neprylizyny; CHARM-Preserved, *Candesartan Cilexetil in Heart Failure, Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*; CI, przedział ufności; CV, sercowo-naczyniowy; DIG, *Digitalis Investigation Group*; HF, niewydolność serca; HFmrEF, niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; I-PRESERVE, *Irbesartan in Patients with Heart Failure and PRESERVED Ejection Fraction*; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MRA, antagonist receptoru mineralokortykoidowego; PARAGON-HF, *Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction*; PEP-CHF, *Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure*; SR, rytm zatokowy; TOPCAT, *Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist*

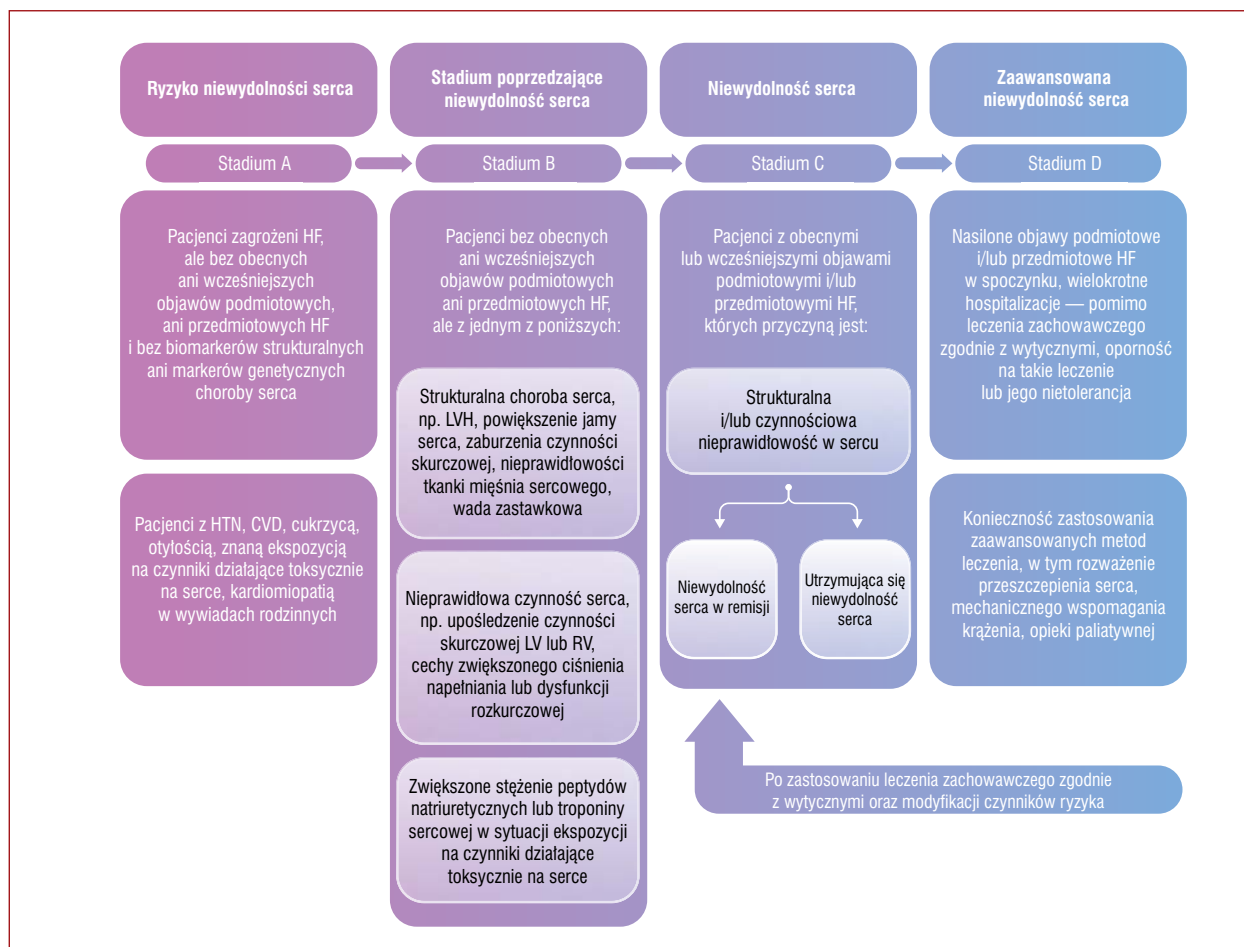
8. NIWYDOLNOŚĆ SERCA Z ZACHOWANĄ FRAKCJĄ WYRZUTOWĄ

Tabela uzupełniająca 12. Próby kliniczne II i III fazy przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową

Badanie	Interwencja	Główne kryteria włączenia	Średni czas obserwacji	Główne punkty końcowe	Wpływ leczenia na objawy
PEP-CHF [68]	Peryndopryl vs placebo	Wskaźnik kurczliwości LV $\geq 1,4$ (odpowiednik LVEF $\geq 40\%$), objawowa HF leczona diuretykiem, dysfunkcja rozkurczowa w badaniu echokardiograficznym, wiek ≥ 70 lat	2,1 roku	Bez różnicy łącznej częstości zgonów z wszystkich przyczyn i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (36% vs 37%, $P = 0,35$)	Peryndopryl — poprawa klasy czynnościowej i dystansu w 6MWT
I-PRESERVE [69]	Irbesartan vs placebo	LVEF $\geq 45\%$, potwierdzona III–IV klasa NYHA lub II klasa NYHA z hospitalizacją z powodu HF w ciągu poprzedzających 6 miesięcy, wiek ≥ 60 lat	4,1 roku	Bez różnicy łącznej częstości zgonów z wszystkich przyczyn i hospitalizacji z powodu HF (24% vs 25%, $P = 0,54$)	Irbesartan — bez poprawy w skali MLHFQ
CHARM-Preserved [70]	Kandesartan vs placebo	LVEF $> 40\%$, II–IV klasa NYHA, hospitalizacja kardiologiczna w wywiadach	3,0 roku	Trend w kierunku zmniejszenia łącznej częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF o 11% (22% vs 24%, nieskorygowane $P = 0,12$, skorygowane $P = 0,051$)	Kandesartan — nie podano
Aldo-DHF [71]	Spirololakton vs placebo	LVEF $\geq 50\%$, II–III klasa NYHA, szczytowe $VO_2 \leq 25$ ml/min/kg, dysfunkcja rozkurczowa w badaniu echokardiograficznym lub AF, wiek ≥ 50 lat	1,0 roku	Zmniejszenie E/e' o 1,5 ($P < 0,001$), bez zmiany szczytowego VO_2 ($P = 0,81$)	Spirololakton — bez zmniejszenia objawów ani poprawy jakości życia
TOPCAT [72]	Spirololakton vs placebo	LVEF $\geq 45\%$, ≥ 1 objaw podmiotowy HF, ≥ 1 objaw przedmiotowy HF, hospitalizacja z powodu HF w ciągu poprzedzających 12 miesięcy lub BNP ≥ 100 pg/ml lub NT-proBNP ≥ 360 pg/ml, wiek ≥ 50 lat	3,3 roku	Bez różnicy łącznej częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, incydentów zresuscytowanego NZK i hospitalizacji z powodu HF (19% vs 20%, $P = 0,14$)	Spirololakton — nie podano
DIG-PEF [73]	Digoksyna vs placebo	HF z LVEF $> 45\%$, rytm zatokowy	3,1 roku	Bez różnicy łącznej częstości zgonów z powodu HF i hospitalizacji z powodu HF (21% vs 24%, $P = 0,14$)	Digoksyna — nie podano
PARAMOUNT [74]	Sakubitryl/walsartan vs walsartan	HF z LVEF $\geq 45\%$, II–III klasa NYHA, NT-proBNP > 400 pg/ml	12 tygodni	Zmniejszenie stężenia NT-proBNP, względna zmiana w grupie sakubitrylu/walsartanu 0,77; 95% CI, 0,64–0,92 ($P = 0,005$)	Sakubitryl/walsartan — poprawa jakości życia w skali KCCQ
RELAX [75]	Sildenafil vs placebo	HF z LVEF $\geq 45\%$, II–IV klasa NYHA, szczytowe $VO_2 < 60\%$ wartości referencyjnej, NT-proBNP > 400 pg/ml lub duże ciśnienie napełniania LV	24 tygodnie	Bez zmiany szczytowego VO_2 ($P = 0,90$)	Sildenafil — bez poprawy
PARAGON-HF [76]	Sakubitryl/walsartan vs walsartan	HF z LVEF $\geq 45\%$, II–IV klasa NYHA, powiększenie lewego przedsionka LUB LVH oraz zwiększone stężenie NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (≥ 900 pg/ml, jeżeli AF) LUB hospitalizacja z powodu HF w ciągu poprzedzających 9 miesięcy i NT-proBNP > 300 pg/ml (> 600 pg/ml, jeżeli AF)	35 miesięcy (mediana)	Trend w kierunku zmniejszenia łącznej częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF o 13%; 95% CI, 0,75–1,01 ($P = 0,056$)	Sakubitryl/walsartan — bez poprawy jakości życia w skali KCCQ

Skróty: 6MWT, 6-minutowa próba chodu; AF, migotanie przedsionków; Aldo-DHF, *Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure*; ARB, antagonist receptoru angiotensynowego; ARNI, antagonist receptoru angiotensynowego i inhibitor neprylizyny; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; CHARM-Preserved, *Candesartan Cilexetil in Heart Failure — Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*; Cl, przedział ufności; DIG-PEF, pomocnicze badanie *Digitalis Investigation Group* (wpływ digoksyny na chorobowość i umieralność w rozkurczowej niewydolności serca); E/e', stosunek prędkości fali E (wczesnego napełniania) napływu mitralnego w echokardiografii dopplerowskiej do prędkości e' (wczesnej relaksacji) mięśnia sercowego w tkankowej echokardiografii dopplerowskiej; HF, niewydolność serca; I-PRESERVE, *Irbesartan in Patients with Heart Failure and PRESERVED Ejection Fraction*; KCCQ, *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; LV, lewa komora; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; LVH, przerost lewej komory; MLHFQ, *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; NZK, nagle zatrzymanie krążenia; PARAGON-HF, *Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with preserved Ejection Fraction*; PARAMOUNT, *LCZ696 Compared to Valsartan in Patients with Chronic Heart Failure and Preserved Left-ventricular Ejection Fraction*; PEP-CHF, *Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure*; RELAX, *Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure*; TOPCAT, *Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist*; VO_2 , zużycie tlenu

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



Rycina uzupełniająca 1. Stadia rozwoju i progresji niewydolności serca [77]

Skróty: CVD, choroba układu krążenia; HF, niewydolność serca; HTN, nadciśnienie tętnicze; LV, lewa komora; LVH, przerost lewej komory; RV, prawa komora

10. ZAAWANSOWANA NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

Tabela uzupełniająca 13. Proponowane kryteria kliniczne, laboratoryjne i echokardiograficzne, które powinny skłaniać do skierowania pacjenta do specjalistycznego ośrodka leczenia niewydolności serca lub zaawansowanej niewydolności serca

Kryteria kliniczne	Kryteria laboratoryjne	Obrazowanie	Skale ryzyka
<ul style="list-style-type: none"> >1 hospitalizacja z powodu HF w ciągu ostatniego roku III–IV klasa według NYHA Nietolerancja optymalnej dawki dowolnego leku zalecanego w wytycznych do leczenia HF Zwiększające się zapotrzebowanie na diuretyk SBP \leq 90 mm Hg Niezdolność pacjenta do wykonania spirometrycznej próby wysiłkowej Dystans w 6MWT $<$ 300 m Brak klinicznej odpowiedzi na CRT Kacheksja, niezamierzone chudnięcie Pogorszenie w skali KCCQ o $>$ 5 pkt. 	<ul style="list-style-type: none"> eGFR $<$ 45 ml/min Kreatynina w surowicy \geq 160 μmol/l Potas $>$ 5,2 lub $<$ 3,5 mmol/l Hiponatremia Hb \leq 12 g/dl Stale znacznie zwiększone stężenie BNP/NT-proBNP, np. NT-proBNP \geq 1000 pg/ml Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby Małe stężenie albumin 	<ul style="list-style-type: none"> LVEF \leq 30% Duży obszar akinezy/dyskinezy lub tętniak Umiarkowana lub ciężka niedomykalność mitralna Dysfunkcja RV Ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej \geq 50 mm Hg Umiarkowana lub ciężka niedomykalność trójdziałna Trudna do oceny ciężkość stenozy aortalnej IVC poszerzona lub bez zmienności oddechowej 	<ul style="list-style-type: none"> MAGGIC — przewidywana roczna przeżywalność \leq 80% SHFM — przewidywana roczna przeżywalność \leq 80% MECKI — przewidywana roczna przeżywalność \leq 80%

^aSama umiarkowana niedomykalność mitralna nie wystarcza, ale jest jednym z czynników wskazujących na ryzyko progresji i powinna być brana pod uwagę razem z innymi zmiennymi

Należy zauważyć, że w tabeli wymieniono wiele klinicznie istotnych, ale czasami subiektywnych i nieswoistych kryteriów. Czułość tych kryteriów została potraktowana priorytetowo w stosunku do ich swoistości, to znaczy wiele kryteriów może być spełnionych przez pacjentów, którzy nie wymagają skierowania do specjalistycznego ośrodka leczenia HF, ale jeżeli uwzględnia się te kryteria w ramach wszechstronnej oceny, istnieje mniejsze ryzyko, że pacjenci z grupy większego ryzyka zostaną przeoczeni lub skierowani zbyt późno. Podczas gdy zdefiniowano wartości progowe dla wpisania pacjenta na listę oczekujących na przeszczepienie serca lub decyzji o wszczepieniu LVAD, nie ma danych, które pozwalałyby zdefiniować określone wartości progowe dla kierowania pacjentów do specjalistycznego ośrodka leczenia HF

Skróty: 6MWT, 6-minutowa próba chodu; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; CRT, terapia resynchronizująca; eGFR, oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; Hb, hemoglobina; HF, niewydolność serca; IVC, żyła główna dolna; KCCQ, *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; LVAD, urządzenie wspomagające pracę lewej komory; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MAGGIC, *Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure*; MECKI, *Metabolic Exercise test data combined with Cardiac and Kidney Indexes*; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; RV, prawa komora; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze; SHFM, *Seattle Heart Failure Model*

Tabela uzupełniająca 14. Wskaźniki zaawansowanej niewydolności serca — skrót mnemotechniczny „I Need Help”

I	Leki inotropowe (<i>Inotropes</i>)	Wcześniejsza lub obecna konieczność stosowania dobutaminy, milrinonu, dopaminy lub lewosimendanu
N	Klasa NYHA/peptydy natriuretyczne (<i>NYHA class/Natriuretic Peptides</i>)	Utrzymujące się objawy w III lub IV klasie według NYHA i/lub utrzymujące się duże stężenie BNP lub NT-proBNP
E	Dysfunkcja kluczowych narządów (<i>End-Organ Dysfunction</i>)	Nasilenie dysfunkcji nerek lub wątroby u pacjenta z HF
E	Frakcja wyrzutowa (<i>Ejection Fraction</i>)	Bardzo mała LVEF ($<$ 20%)
D	Wylądowania defibrylatora (<i>Defibrillator shocks</i>)	Powtarzające się uzasadnione wylądowania defibrylatora
H	Hospitalizacje (<i>Hospitalizations</i>)	Więcej niż jedna hospitalizacja z powodu HF w ciągu ostatnich 12 miesięcy
E	Obrzęki/eskalacja leczenia diuretycznego (<i>Edema/Escalating diuretics</i>)	Utrzymujące się przewodnienie i/lub zwiększające się zapotrzebowanie na diuretyk
L	Niskie ciśnienie tętnicze (<i>Low blood pressure</i>)	Stale niskie ciśnienie tętnicze (SBP $<$ 90 do 100 mm Hg)
P	Leki wpływające na rokowanie (<i>Prognostic medication</i>)	Niemożliwość zwiększenia dawki (lub potrzeba zmniejszenia dawki/odstawienia) ACEI, beta-adrenolityku, ARNI lub MRA

Przedrukowano z [78, 79]

Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARNI, antagonist receptoru angiotensynowego i inhibitor neprylizyny; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; HF, niewydolność serca; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MRA, antagonist receptoru mineralokortykoidowego; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze.

Tabela uzupełniająca 15. Przegląd głównych urządzeń do długoterminowego mechanicznego wspomagania krążenia i dotyczących ich badań klinicznych

Urządzenie	Charakterystyka	Dowody z głównych prób klinicznych	Główne zagrożenia
HeartMate II (Thoratec, St. Jude, Abbott) [80–90]	Pompa osiowa Implantowana w kieszeni przedotrzewnowej, połączona kaniulą napływową z koniuszkiem LV i kaniulą odpływową z aortą wstępującą	Ocena strategii BTT (badanie prospektywne, z jednym ramieniem, n = 133): przeżywalność 75% po 6 miesiącach, 68% po 12 miesiącach [83] HeartMate II LVAD (randomizowane porównanie pompy generującej przepływ ciągły z pompą pulsacyjną): większa przeżywalność 2-letnia bez udaru mózgu ani awarii urządzenia w grupie pompy generującej przepływ ciągły w porównaniu z pompą pulsacyjną [87] ROADMAP (badanie obserwacyjne, LVAD n = 97, optymalne leczenie zachowawcze n = 103): LVAD związane z lepszą przeżywalnością i sprawnością funkcjonowania po 2 latach [80, 81]	<ul style="list-style-type: none"> • Awaria urządzenia • Zakrzepica pompy [86, 88, 89] • Udar niedokrwienny • Zakażenie linii napędowej [90] • Krwawienie (udar krwotoczny) • Niewydolność RV
HeartWare (HeartWare, Medtronic) [91–98]	Pompa centryfugalna generująca przepływ ciągły Implantowana i umieszczona całkowicie w obrębie przestrzeni osierdziowej, połączona linią napędową z kontrolerem	Badanie z jednym ramieniem (kandydaci do transplantacji, IV klasa NYHA, n = 50): roczna przeżywalność 84% [98] Rejestr po uzyskaniu znaku CE (n = 254): przeżywalność roczna 85%, 3-letnia 73% [97] ADVANCE (HeartWare w porównaniu z komercyjnie dostępnymi LVAD): brak niższości w stosunku do komercyjnie dostępnych urządzeń [91]; badanie według protokołu ciągłego dostępu: roczna przeżywalność 84% [96] ENDURANCE (badanie randomizowane, otwarte, n = 446, pacjenci z zaawansowaną HF niekwalifikujący się do transplantacji, HeartWare w porównaniu z HeartMate II): brak niższości HeartWare w porównaniu z innymi urządzeniami pod względem 2-letniej przeżywalności bez udaru mózgu prowadzącego do niepełnosprawności lub usunięcia urządzenia; większa częstość udarów mózgu, niewydolności RV, posocznicy [95]	<ul style="list-style-type: none"> • Udar niedokrwienny • Udar krwotoczny • Niewydolność RV • Zakażenie • Awaria urządzenia [92, 93] • Zakrzepica pompy • Zakażenie linii napędowej
HeartMate 3 (St. Jude, Abbott) [99–103]	Pompa centryfugalna generująca przepływ ciągły, z beżłożyskowym rotorem lewitującym w polu magnetycznym, sztuczne tętno	Badanie z jednym ramieniem (n = 50, BTT i DT): przeżywalność 30-dniowa 98%, 6-miesięczna 92%, roczna podobna jak w przypadku innych urządzeń [102, 103] MOMENTUM 3 (badanie randomizowane, HeartMate 3 w porównaniu z HeartMate II, BTT i DT, n = 294): pompa centryfugalna nie gorsza niż pompa osiowa po 6 miesiącach; wykazano również przewagę leczenia (hazard względny 0,55; 95% CI, 0,32–0,95; P = 0,04) [100] MOMENTUM 3 — wyniki po 2 latach (n = 366): większa przeżywalność bez udaru mózgu prowadzącego do niepełnosprawności lub reoperacji w celu wymiany/usunięcia urządzenia [hazard względny 0,46; 95% CI, 0,31–0,69; P < 0,001 (wyższość leczenia)] [99] Badanie HeartMate 3 CE Mark, wyniki po 2 latach (n = 50): przeżywalność bez udaru mózgu prowadzącego do niepełnosprawności 84,9 ± 5% po roku i 77,3 ± 6% po 2 latach, łączna przeżywalność 2-letnia w analizie Kaplana-Meiera 74 ± 6%	<ul style="list-style-type: none"> • Bez zakrzepicy pompy w badaniu MOMENTUM 3 w porównaniu z częstością 10,1% w grupie pompy osiowej • Niewydolność RV • Udar mózgu • Zakażenie • Zakażenie linii napędowej • Krwawienie z przewodu pokarmowego

Skróty: ADVANCE, *Evaluation of the HeartWare Left Ventricular Assist Device for the Treatment of Advanced Heart Failure*; BTT, leczenie pomostowe do czasu transplantacji; CE, *Conformité Européenne*; CI, przedział ufności; DT, leczenie docelowe; ENDURANCE, *HeartWare Ventricular Assist System as Destination Therapy of Advanced Heart Failure*; HF, niewydolność serca; LV, lewa komora; LVAD, urządzenie wspomagające pracę lewej komory; MOMENTUM 3, *Multicenter study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy with HeartMate 3*; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; ROADMAP, *Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients*; RV, prawa komora

11. OSTRA NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

Tabela uzupełniająca 16. Czynniki wyzwalające ostrą niewydolność serca

ACS
Tachyarytmia (np. AF, częstoskurcz komorowy)
Nadmierny wzrost ciśnienia tętniczego
Zakażenia (np. zapalenie płuc, infekcyjne zapalenie wsierdzia, posocznica)
Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych dotyczących spożycia soli, podaży płynów lub przyjmowania leków
Bradyarytmia
Substancje toksyczne (alkohol, substancje psychoaktywne)
Leki (np. NLPZ, kortykosteroidy, leki o ujemnym działaniu inotropowym, kardi toksyczna chemioterapia)
Zaostrzenie POChP
Zatorowość płucna
Operacja i powikłania w okresie okołoperacyjnym
Aktywacja współczulna, kardiomiopatia stresowa
Zaburzenia metaboliczne/hormonalne (np. dysfunkcja tarczycy, ketoza cukrzycowa, dysfunkcja nadnerczy)
Ciężka niedokrwistość
Ciąża i nieprawidłowości związane z okresem okołoporodowym
Incydent naczyniowo-mózgowy
Ostra przyczyna mechaniczna: pęknięcie mięśnia sercowego wklajające ACS (pęknięcie wolnej ściany, pęknięcie przegrody międzykomorowej, ostra niedomykalność mitralna), uraz klatki piersiowej lub interwencja w obrębie mięśnia sercowego, ostra niewydolność własnej lub sztucznej zastawki wtórna do zapalenia wsierdzia, rozwarstwienie aorty lub zakrzepica

Skróty: ACS, ostry zespół wieńcowy; AF, migotanie przedsionków; NLPZ, niesteroidowy lek przeciwzapalny; POChP, przewlekła obturacyjna choroba płuc

Tabela uzupełniająca 17. Nieprawidłowe wyniki badań dodatkowych wykorzystywanych w diagnostyce ostrej niewydolności serca

Badanie	Nieprawidłowość	Interpretacja	Praktyczne implikacje
EKG	Zmiany odcinka ST Szybka niemiaraowa czynność serca Mała amplituda zespołów QRS Cechy przeciążenia RV	ACS AF z szybką czynnością komór Podejrzenie tamponady serca Podejrzenie zatorowości płucnej	Koronarografia/PCI Kontrola częstości/rodzaju rytmu komór Echokardiografia/nakłucie worka osierdziowego Dimer D/echokardiografia/CT
Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej	Obrzęk śródmiąższowy lub pęcherzykowy Płyn w jamie opłucnej Powiększenie serca Zagęszczenia	Ostra HF Ostra HF Kardiomiopatia rozstrzeniowa Zapalenie płuc, nowotwór	Echokardiografia Badania laboratoryjne/CT
Echokardiografia	Odcinkowa dysfunkcja skurczowa LV Globalna dysfunkcja skurczowa LV Dysfunkcja rozkurczowa LV Dysfunkcja RV Ostra wada zastawkowa Błazka rozwarstwienia w aorcie Płyn w worku osierdziowym Ubytek przegrody międzykomorowej Poszerzenie IVC	ACS Ostra HF Ostra HF Zatorowość płucna lub ACS lub RVF PMR lub zapalenie wsierdzia lub zerwanie struny ścięgna Rozwarstwienie aorty Tamponada/pęknięcie wolnej ściany Pęknięcie IVS (ACS) Ostra HF	Koronarografia/PCI Dimer D/echokardiografia/CT/koronarografia Badania laboratoryjne/TEE/operacja w trybie nagłym Operacja w trybie nagłym Nakłucie worka osierdziowego/operacja w trybie nagłym MCS jako leczenie pomostowe przed operacją
Ultrasonografia płuc	Linie B Płyn w jamie opłucnej	Ostra HF Ostra HF	

*Natychniastowe badanie echokardiograficzne (w trybie nagłym) zaleca się u pacjentów z niestabilnością hemodynamiczną/we wstrząsie kardiogennym oraz w przypadku podejrzenia zagrażającej życiu strukturalnej/czynnościowej choroby serca (mechaniczne powikłania świeżego zawału serca, ostra wada zastawkowa, rozwarstwienie aorty). Jeżeli pełne badanie echokardiograficzne nie jest dostępne, początkowo można dokonać oceny w ograniczonym zakresie (*Focus Cardiac Ultrasound*) [104], natomiast pełne badanie echokardiograficzne wykonać później, ale jak najszybciej

Skróty: ACS, ostry zespół wieńcowy; AF, migotanie przedsionków; CT, tomografia komputerowa; EKG, elektrokardiogram; HF, niewydolność serca; IVC, żyła główna dolna; IVS, przegroda międzykomorowa; LV, lewa komora; PCI, przeszczepiona interwencja wieńcowa; PMR, pęknięcie mięśnia brodawkowego; RV, prawa komora; RVF, niewydolność prawokomorowa; TEE, echokardiografia przezprzełykową

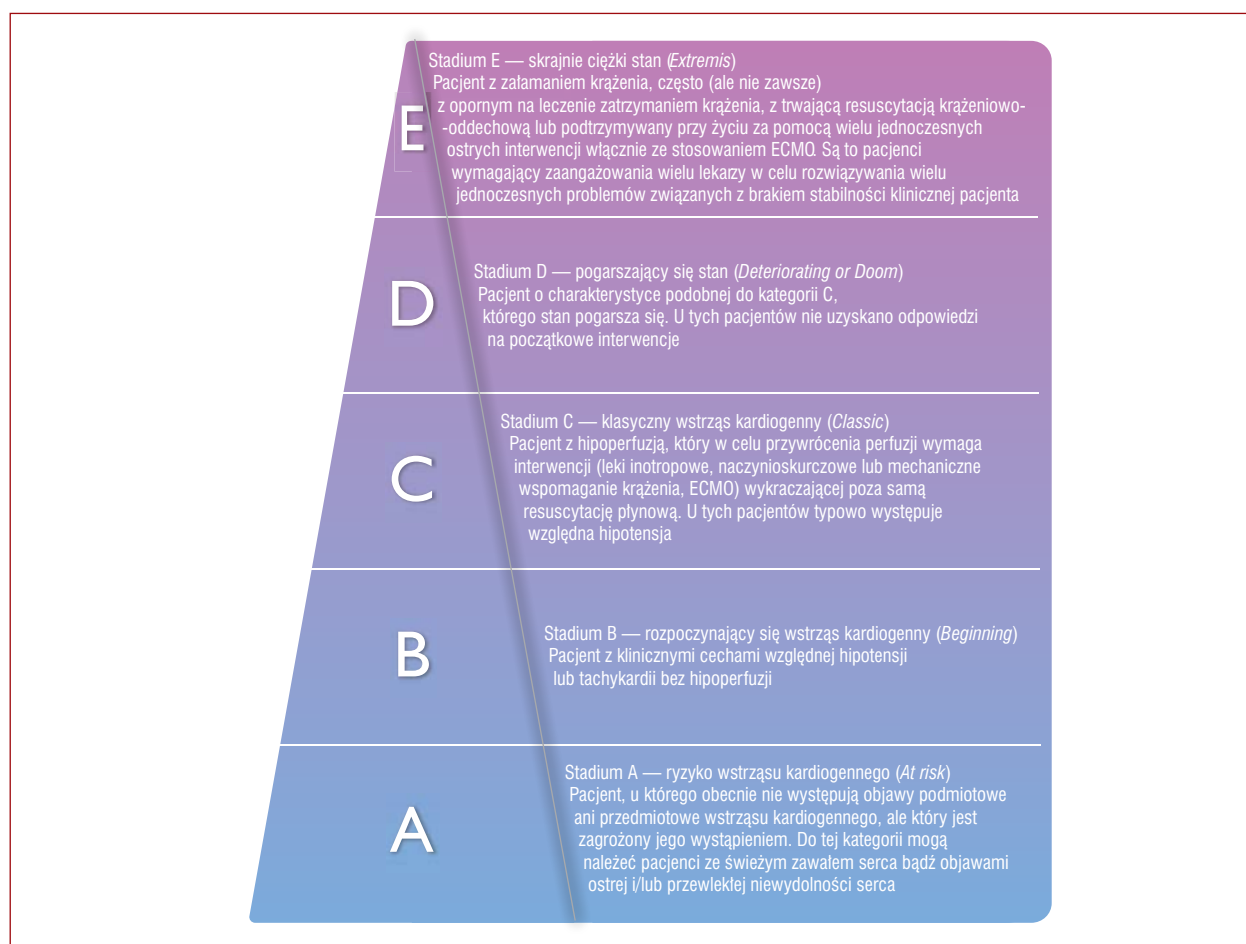
Tekst uzupełniający 11.1. Wstrząs kardiogeny

Występują różne fenotypy wstrząsu kardiogenego w zależności od charakteru ostrego uszkodzenia serca, a także wcześniejszej historii chorób serca i ogólnego stanu medycznego pacjenta [105–108]. Ważna różnica występuje między wstrząsem kardiogenym związanym z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*) a wstrząsem kardiogenym niezwiązanym z ACS, ponieważ te dwie jednostki różnią się istotnie pod względem priorytetów podczas początkowego postępowania oraz wyników leczenia. Opracowano wiele kryteriów rozpoznawania wstrząsu kardiogenego, z których wszystkie obejmują hipotensję (skurczowe ciśnienie tętnicze [SBP, *systolic blood pressure*] <90 mm Hg pomimo odpowiedniego napełniania serca lub stosowanie leków naczynioskurczowych w celu utrzymania SBP >90 mm Hg). Należy zauważyć, że hipoperfuzji nie zawsze towarzyszy hipotensja, ponieważ BP może być utrzymywane przez wyrównawczy skurcz naczyń (z udziałem lub bez udziału leków naczynioskurczowych), chociaż następuje to kosztem pogorszenia perfuzji i utlenowania tkanek

[109]. U wszystkich pacjentów we wstrząsie kardiogenym występuje niewydolność oddechowa wymagająca tlenoterapii, a prawie dwie trzecie z nich wymagają inwazyjnej wentylacji mechanicznej. U małego odsetka (<20%) można zastosować nieinwazyjną wentylację [110].

W ewolucji wstrząsu kardiogenego wyróżniono pięć faz (**ryc. uzup. 2**).

W zależności od miejscowej dostępności świadczeń pacjenci we wstrząsie kardiogenym mogą być szybko transportowani do ośrodka trzeciego stopnia referencyjności („ośrodek leczenia wstrząsu” — *Shock Centre*), w którym cewnikowanie serca jest dostępne przez całą dobę 7 dni w tygodniu, działa wielospecjalistyczny zespół leczenia wstrząsu i dostępny jest wyspecjalizowany oddział intensywnej opieki (ICU, *intensive care unit*), w którym można zastosować krótkoterminowe mechaniczne wspomaganie krążenia (MCS, *mechanical circulatory support*) [107, 111]. U pacjentów we wstrząsie kardiogenym wikłającym ACS zaleca się natychmiastową koronarografię z zamiarem wykonania rewaskularyzacji wieńcowej [105–107, 111–113]. W badaniu *Culprit Lesion only PCI versus Multivessel PCI in*



Rycina uzupełniająca 2. Stadia wstrząsu kardiogenego
 Skróty: ECMO, pozaustrojowa oksigenacja błonowa

Cardiogenic Shock (CULPRIT-SHOCK) [114–116] wykazano, że strategia przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) dotyczącej tylko zmiany odpowiedzialnej za wstrząs, z możliwością dalszej etapowej rewaskularyzacji, była lepsza niż natychmiastowa wielonaczyniowa PCI [117].

Po początkowym podaniu płynów (jeżeli jest to właściwe) farmakoterapia polega na dożylnym podawaniu leków naczynioaktywnych w celu poprawy perfuzji narządów poprzez zwiększenie pojemności minutowej serca i ciśnienia tętniczego (główny tekst wytycznych, ryc. 10). Wybór poszczególnych leków ma w znacznym stopniu charakter empiryczny. Lekiem naczynioskurczowym z wyboru jest noradrenalina, natomiast najczęściej stosowanym adrenergicznym lekiem inotropowym jest dobutamina. Można również stosować lewosimendan (unikając bolusa) w połączeniu z lekiem naczynioskurczowym, takim jak noradrenalina [118, 119]. Zasadniczo zaleca się, aby stosować jak najmniejszą dawkę leku inotropowego przez jak najkrótszy czas, ponieważ takie leczenie zwiększa zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen i jest arytmogenne [105–107, 111].

U pacjentów we wstrząsie kardiogenym opornym na leczenie inotropowe/naczynioskurczowe wczesne zastosowanie czasowego MCS jest metodą leczenia mającą charakter leczenia pomostowego do czasu poprawy (BTR, *bridge to recovery*) lub do czasu decyzji (BTD, *bridge to decision*), to znaczy do czasu długoterminowego leczenia za pomocą urządzenia wspomagającego pracę komory, przeszczepienia serca lub wycofania leczenia (główny tekst wytycznych, ryc. 10). Na dobór pacjentów do takiego leczenia wpływają takie czynniki, jak jego skuteczność, doświadczenie danego ośrodka oraz powikłania związane ze stosowaniem urządzeń. Ważny jest również czas zastosowania MCS, z preferencją jego wczesnego rozpoczęcia, przed wystąpieniem zaawansowanej niewydolności wielonarządowej, oraz z unikaniem daremnego leczenia [106, 107, 111].

Tekst uzupełniający 11.2. Decyzje dotyczące miejsca dalszego leczenia i kierowanie pacjentów na oddziały intensywnej opieki

Pacjenci z ostrą niewydolnością serca (AHF, *acute heart failure*) trafiają do różnych miejsc, w tym szpitalnych izb przyjęć/oddziałów ratunkowych, oddziałów kardiologicznych (i niekardiologicznych) oraz różnego rodzaju ICU [120]. Decyzja dotycząca tego, gdzie skierować pacjenta po przeprowadzeniu odpowiedniego postępowania w szpitalnej izbie przyjęć/oddziale ratunkowym, jest jedną z najważniejszych podejmowanych przez lekarzy pracujących w takich miejscach. Właściwe decyzje pozwalają na niezwłoczne i agresywne leczenie szpitalne u pacjentów z grupy dużego ryzyka, podczas gdy pacjenci z grupy małego ryzyka mogą być bezpiecznie wypisywani do domu bez narażenia na potencjalne ryzyko związane z hospitalizacją oraz bez zużywania istotnych zasobów na ich

leczenie [121]. Niektórzy pacjenci trafiający do szpitalnych izb przyjęć/oddziałów ratunkowych z powodu AHF, głównie z ostrą dekomensacją niewydolności serca (HF, *heart failure*) (zob. główny tekst wytycznych, rozdz. 11.2.1), z mało nasilonymi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi zastoju, bez dysfunkcji nerek, z prawidłowym stężeniem troponiny i bardzo małym stężeniem peptydów natriuretycznych, mogą być stamtąd wypisywani bezpośrednio do domu po zastosowaniu niewielkiej dawki diuretyku i modyfikacji leczenia doustnego, z zaleceniem dalszej obserwacji klinicznej w trybie ambulatoryjnym [122, 123].

W ciągu ostatniego dziesięciolecia opracowano kilka skal ryzyka przeznaczonych do stosowania w szpitalnych izbach przyjęć/oddziałach ratunkowych w celu obiektywnego wspomaganie procesu decyzyjnego dotyczącego miejsca dalszego leczenia pacjentów [122, 124, 125]. Dotychczas nie zostały one jednak wprowadzone do powszechnej praktyki [126]. Dwie z tych skal ryzyka poddano prospektywnej i zewnętrznej walidacji pod względem przewidywania umieralności 30-dniowej, stwierdzając ryzyko zgonu wynoszące 0% w kategoriach małego ryzyka, a więc mogą one być użyteczne, kiedy podejmuje się decyzje dotyczące miejsca dalszego leczenia [127, 128]. Dalsze badania, w tym oceniające wdrożenie, a następnie szerokie zastosowanie tych algorytmów, mogą zwiększyć sprawność opieki nad pacjentami z grupy mniejszego ryzyka oraz zwiększyć bezpieczeństwo, ograniczając niewłaściwe wypisywanie pacjentów z grupy dużego ryzyka [129, 130]. Z drugiej strony, decyzje dotyczące miejsca dalszego leczenia mogą nie zależeć wyłącznie od ryzyka zdarzeń niepożądanych u danego pacjenta, ponieważ trzeba brać pod uwagę wiele czynników niemedycznych, w tym status społeczno-ekonomiczny, adekwatność wsparcia ze strony rodziny oraz możliwości dalszej obserwacji w warunkach ambulatoryjnych.

Jeżeli chodzi o fazę leczenia szpitalnego, u pacjentów hospitalizowanych z powodu AHF mogą wystąpić powikłania zagrażające życiu, które wymagają natychmiastowego leczenia dostępnego tylko w ICU [120, 131, 132]. Niezależnie od dużej zmienności definicji, zakresu oferowanego leczenia i obsady personelu medycznego ICU jest środowiskiem zaawansowanej technologicznie opieki ratującej życie w przypadkach izolowanej lub złożonej zaawansowanej dysfunkcji narządów [120, 131–133]. Intensywność lub poziom opieki (pod względem obsady pielęgniarskiej i lekarskiej, dostępnych metod leczenia i warunków sprawowania opieki) stopniuje się od 1 do 3, a opieka poziomu 3 (opieka nad pacjentami w krytycznie ciężkim stanie, *critical care*) zapewnia najwyższy poziom technologii ratujących życie w przypadkach dysfunkcji jednego lub wielu narządów (tab. uzup. 18) [131].

Natychmiastowy triaż i kierowanie pacjentów z AHF na właściwy poziom opieki stwarza potencjał poprawy jakości i wyników leczenia szpitalnego [132]. Takie decyzje wymagają oceny pacjentów przez ekspertów z uwzględnieniem zarówno klinicznych korzyści z przyjęcia do ICU, jak i zwią-

zanych z tym zagrożeń i kosztów. Opieka nad pacjentami w krytycznie ciężkim stanie wiąże się z dużym ryzykiem powikłań, w tym żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, majaczenia oraz szpitalnych zakażeń drobnoustrojami wykazującymi oporność na wiele leków [131, 133]. Kryteria przyjęć na oddziały zapewniające najwyższy stopień intensywności opieki zależą od lokalnych zasobów i zasad postępowania. Przedstawiono je w tabeli uzupełniającej 19. Pacjenci, którzy nie spełniają tych kryteriów, wymagają zwykle tylko opieki poziomu 1 lub 2 [131]. Nieliczni pacjenci trafiający do szpitalnych izb przyjęć/oddziałów ratunkowych z powodu AHF, głównie nasilenia objawów podmiotowych HF z niewielkimi objawami przedmiotowymi zastoju, bez dysfunkcji nerek, z prawidłowym stężeniem troponiny i bardzo małym stężeniem peptydów natriuretycznych, mogą być stamtąd wypisywani bezpośrednio do domu po zastosowaniu niewielkiej dawki diuretyku i modyfikacji leczenia doustnego, z zaleceniem dalszej obserwacji klinicznej w trybie ambulatoryjnym [122, 123, 128].

Zmniejszanie intensywności opieki u pacjentów leczonych początkowo w ICU zależy od stabilizacji ich stanu klinicznego i ustępowania stanów stwarzających zagrożenie życia [120, 131]. Dalsze leczenie wymaga zaangażowania wielospecjalistycznego zespołu i zaplanowania postępowania po wypisie ze szpitala.

Tekst uzupełniający 11.3. Monitorowanie stanu klinicznego pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej niewydolności serca

Początkowa ocena i monitorowanie

Początkowa ocena i dalsze monitorowanie podstawowych parametrów czynności serca i układu oddechowego, w tym pulsoksymetria, pomiary ciśnienia tętniczego i częstości oddechów oraz ciągła rejestracja elektrokardiogramu rozpoczęta w ciągu minut, są niezbędne w celu oceny, czy wentylacja, perfuzja obwodowa, utlenowanie oraz parametry hemodynamiczne są akceptowalne [105, 134]. U pacjentów z hipotensją utrzymującą się pomimo zastosowanych interwencji należy rozważyć ciągłe inwazyjne monitorowanie ciśnienia tętniczego. Należy monitorować ilość oddawanego moczu, chociaż nie zaleca się rutynowego cewnikowania pęcherza moczowego [134].

Intensywność wszelkiego monitorowania powinna zależeć od ciężkości choroby i niestabilności hemodynamicznej. Pacjenci niestabilni hemodynamicznie powinni być umieszczani w miejscu, w którym można zapewnić najwyższy poziom monitorowania, w tym inwazyjne monitorowanie ciśnienia żylnego i tętniczego oraz monitorowanie pojemności minutowej serca (metodami inwazyjnymi i nieinwazyjnymi) w zależności od poziomu wymaganego/przewidywanego wspomaganie. Natychmiastowe badanie echokardiograficzne jest konieczne u pacjentów z niestabilnością hemodynamiczną oraz pacjentów, u których podejrzewa się ostre, zagrażające

życiu nieprawidłowości strukturalne w sercu (powikłania mechaniczne, ostra niedomykalność zastawki, rozwarstwienie aorty). Wczesne badanie echokardiograficzne należy rozważyć u wszystkich pacjentów z AHF *de novo* lub niestabilnością hemodynamiczną. Cewnikowanie tętnicy płucnej można rozważyć u pacjentów, u których nie uzyskuje się poprawy pomimo zastosowanych interwencji farmakologicznych (zwłaszcza w przypadku hipotensji i hipoperfuzji — cech wstrząsu kardiogenego, dysfunkcji obukomorowej oraz/lub kiedy obraz echokardiograficzny jest niezgodny z obrazem klinicznym), ponieważ ciężkość choroby może być niedoszacowana, kiedy polega się tylko na cechach klinicznych [134, 135].

Ocenę równowagi kwasowo-zasadowej zaleca się u pacjentów z niewydolnością oddechową lub niestabilnością hemodynamiczną. W tym celu dopuszczalne mogą być próbki krwi żyłnej, które można uzyskać szybciej i w mniej inwazyjny sposób niż próbki krwi tętniczej [136]. Nieprawidłowe stężenie mleczanów w surowicy (>2 mmol/l) wiąże się z większą śmiertelnością w AHF. Ze złym rokowaniem wiąże się również brak spadku stężenia mleczanów pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia [137]. U pacjentów z AHF i niestabilnością hemodynamiczną lub hipokseміą należy w związku z tym oznaczać stężenie mleczanów przy przyjęciu, a następnie powtarzać te oznaczenia w krótkich odstępach (początkowo np. co 1–2 godziny) w ostrej fazie leczenia [134, 137].

Monitorowanie po uzyskaniu stabilizacji

Po uzyskaniu początkowej stabilizacji należy kontynuować rutynowe monitorowanie tętna, częstości oddechów, ciśnienia tętniczego i diurezy, a u pacjentów wymagających tlenoterapii lub nieinwazyjnego wspomaganie wentylacji zaleca się przezskórne monitorowanie wysycenia krwi tętniczej tlenem (SpO₂) [134]. Ponowne badanie echokardiograficzne nie jest wskazane, chyba że nastąpiła istotna zmiana stanu klinicznego pacjenta [105].

Wskazane jest codzienne monitorowanie objawów klinicznych zastoju i hipoperfuzji [132, 134, 138–141]. Pacjenci powinni być codziennie badani i ważeni, a także należy u nich prowadzić dokładny bilans płynów. Należy monitorować czynność nerek, najlepiej oznaczając codziennie stężenie mocznika lub azotu mocznika, kreatyniny i elektrolitów we krwi [105, 134, 138–140], ponieważ czynność nerek jest często upośledzona przy przyjęciu, a wraz z diurezą może się poprawić lub pogorszyć. Coraz więcej danych wskazuje na to, że pogorszenie czynności nerek towarzyszące zmniejszeniu zastoju jest odwracalne i nie wiąże się ze szkodliwymi następstwami [142, 143]. Objawem odpowiedzi na leczenie diuretyczne i ujemnego bilansu płynów może być zagęszczenie krwi [zdefiniowane w cytowanej pracy jako wzrost co najmniej trzech z czterech parametrów — hematokryt, stężenie hemoglobiny, albumin i białka całkowitego we krwi — przyp. tłum.] [144].

Mniej więcej 25%–30% pacjentów z AHF jest wypisywanych z utrzymującymi się objawami podmiotowymi/przed-

Tabela uzupełniająca 18. Intensywność opieki szpitalnej u pacjentów z ostrą niewydolnością serca

Opieka poziomu 1
<ul style="list-style-type: none"> • Monitorowanie rytmu serca • Nieinwazyjne monitorowanie parametrów hemodynamicznych i czynności oddechowej (SpO₂) • Określone metody leczenia (początkowe podanie leków naczynioaktywnych, nieinwazyjna wentylacja pod dwufazowym lub ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych, drenaż klatki piersiowej i monitorowanie)
Opieka poziomu 2
<ul style="list-style-type: none"> • Dostęp do żyły centralnej • Linia tętnicza • Podawanie wielu leków w ciągłym wlewie dożylnym (z powodu małej pojemności minutowej serca lub upośledzenia perfuzji narządów) • Inwazyjne monitorowanie parametrów hemodynamicznych • Czasowa stymulacja przezżylna • Przeszkórnice wprowadzane urządzeniami wspomagające pracę serca (IABP, przeszkórnice wprowadzane pompy osiowe) • Nakłucie worka osierdziowego
Opieka poziomu 3 (opieka nad pacjentami w krytycznie ciężkim stanie, <i>critical care</i>)
<ul style="list-style-type: none"> • Inwazyjna wentylacja mechaniczna • Leczenie nerkozastępcze • Krótkoterminowe mechaniczne wspomaganie krążenia

Skróty: IABP, kontrapulsacja wewnątrzortalna; SpO₂, wysycenie krwi tętniczej tlenem

Tabela uzupełniająca 19. Kryteria przyjęcia na oddział zapewniający opiekę poziomu 3 (opieka nad pacjentami w krytycznie ciężkim stanie)

<ul style="list-style-type: none"> • Potrzeba intubacji (lub pacjent już zaintubowany) • Słaba odpowiedź na dużą FiO₂ lub NIV • Objawy przedmiotowe/podmiotowe/wskaźniki hipoperfuzji: chłodne kończyny, zmieniony stan psychiczny, splątanie, oliguria, stężenie mleczanów >2 mmol/l • Utrzymująca się hipotensja (SBP <90 mm Hg) • Konieczność podawania dwóch lub więcej leków naczynioaktywnych w celu utrzymania odpowiedniego ciśnienia tętniczego • Konieczność inwazyjnego monitorowania pojemności minutowej serca • Konieczność mechanicznego wspomaganie krążenia • Częstość rytmu serca <40 uderzeń/min lub utrzymujące się zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca • Każdy towarzyszący stan pozasercowy wymagający przyjęcia na oddział zapewniający opiekę poziomu 3 (np. potrzeba stosowania ciągłej hemofiltracji żylna-żylna i ultrafiltracji)
--

Skróty: FiO₂, zawartość tlenu w mieszaninie oddechowej; NIV, nieinwazyjna wentylacja; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze

Tabela uzupełniająca 20. Kryteria intubacji

Zatrzymanie krążenia lub oddychania
Postępujące pogarszanie się zaburzeń stanu psychicznego
Postępujące pogarszanie się niewydolności oddechowej z hipoksemią (PaO ₂ <60 mm Hg [8,0 kPa]), hiperkapnią (PaCO ₂ >50 mm Hg [6,65 kPa]) i kwasicią (pH <7,35) pomimo stosowania NIV
Potrzeba zabezpieczenia drożności dróg oddechowych
Utrzymująca się niestabilność hemodynamiczna
Pobudzenie lub nietolerancja NIV z postępującą niewydolnością oddechową

Źródło: [154]

Skróty: NIV, nieinwazyjna wentylacja; PaCO₂, ciśnienie parcjale dwutlenku węgla; PaO₂, ciśnienie parcjale tlenu

Tabela uzupełniająca 21. Dożylne leki rozszerzające naczynia w ostrej niewydolności serca

Lek rozszerzający naczynia	Dawka	Główne działania niepożądane	Inne
Nitrogliceryna	Początkowo 10–20 µg/min, można zwiększać do 200 µg/min	Hipotensja, ból głowy	Tolerancja w przypadku ciągłego stosowania
Diazotan izosorbidu	Początkowo 1 mg/h, można zwiększać do 10 mg/h	Hipotensja, ból głowy	Tolerancja w przypadku ciągłego stosowania
Nitroprusydek sodu	Początkowo 0,3 µg/kg/min, można zwiększać do 5 µg/kg/min	Hipotensja, zatrucie izocyjanianami	Nadwrażliwość na światło

miotowymi zastoju i z jedynie minimalną redukcją lub bez redukcji masy ciała [145, 146], o czym świadczy zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych, prowokowana duszność typu *orthopnoe*, paradoksalne zmiany SBP podczas pionizacji lub próby Valsalvy, a także krótki dystans pokonywany podczas 6-minutowej próby chodu [147–149]. W tej grupie pacjentów częstość ponownych hospitalizacji i umieralność były większe niż u pacjentów, u których uzyskano odpowiednie zmniejszenie zastoju [150]. Utrzymywanie się zastoju w momencie wypisu ze szpitala może więc być przyczyną dużej częstości ponownych hospitalizacji z powodu HF, co podkreśla znaczenie odpowiedniej oceny i redukcji ciśnień napełniania [147, 150], a leczenie zastoju wykraczające poza samo zmniejszenie objawów podmiotowych i przedmiotowych powinno być ważnym celem postępowania. Wymaga to monitorowania zmian stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP), zagęszczenia krwi i czynności nerek [138–141]. Zmniejszenie stężenia NT-proBNP o co najmniej 30% w porównaniu z wartością w momencie przyjęcia do szpitala wiąże się z poprawą wyników leczenia po wypisie, natomiast u pacjentów z utrzymującym się zwiększonym stężeniem NT-proBNP przed wypisem ze szpitala ryzyko zgonu i ponownej hospitalizacji jest istotnie większe [138–141, 151, 152]. Zagęszczenie krwi wiązało się w kilku badaniach ze zmniejszeniem częstości zgonów i ponownych hospitalizacji po wypisie i może być wykorzystywane do określania właściwej długości i intensywności leczenia zmniejszającego zastój [144, 153]. Pomimo pogorszenia czynności nerek u pacjentów z laboratoryjnymi cechami zagęszczenia krwi stwierdzano większą łączną redukcję masy ciała, większą łączną objętość diurezy oraz większe zmniejszenie ciśnienia w prawym przedsionku i ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych [142]. Wszystkie te czynniki należy brać pod uwagę, kiedy monitoruje się pacjenta w celu określenia odpowiedniego momentu wypisu ze szpitala.

Tekst uzupełniający 11.4. Krótkoterminowe mechaniczne wspomaganie krążenia

Kontrapulsacja wewnątrzaoortna (IABP, *intra-aortic balloon pump*) polega na przezskórnym wprowadzeniu do aorty zstępującej cewnika z balonem napełnianym gazem. Balon jest napełniany podczas rozkurczu i opróżniany podczas skurczu, co poprawia przepływ wieńcowy, zwiększa dowóz tlenu do mięśnia sercowego oraz zmniejsza obciążenie następcze i zużycie tlenu. W badaniu *Intra-aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II* (IABP-SHOCK-II) nie wykazano różnicy umieralności 30-dniowej i 12-miesięcznej między grupą IABP a grupą optymalnego leczenia zachowawczego u pacjentów we wstrząsie kardiogenym po świeżym zawale serca, których poddano wczesnej rewaskularyzacji [155]. Na podstawie tych wyników nie zaleca się rutynowego stosowania IABP we wstrząsie kardiogenym po zawale serca. Takie leczenie można jednak wciąż rozważać we wstrząsie kardiogenym opornym na farmakoterapię jako

BTD, BTR lub leczenie pomostowe do czasu zastosowania innego leczenia pomostowego [105].

Pozaustrojowa oksygenacja błonowa (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*) polega na zastosowaniu uproszczonego aparatu do krążenia pozaustrojowego, z przepływem krwi napędzanym przez pompę centryfugalną, który podłącza się w konfiguracji żylna-tętniczej (VA-ECMO) lub żylna-żylna. Mimo że VA-ECMO zapewnia pełne wspomaganie krążenia, nie powoduje odciążenia lewej komory (LV, *left ventricular*). W zależności od ciężkości dysfunkcji mięśnia sercowego i/lub współistniejącej niedomykalności mitralnej lub aortalnej VA-ECMO może zwiększać obciążenie następcze LV, prowadząc do wzrostu ciśnienia końcoworozkurczowego w LV i zastoju w płucach. W takich przypadkach konieczne jest odciążenie LV, które można uzyskać poprzez odbarczającą kaniulację przezprzegrodową/koniuszka komory (*transseptal/ventricular apex vent*) lub dołączenie urządzenia odciążającego serce, takiego jak urządzenie Impella [156, 157]. Powikłania przezskórnej ECMO wiążą się najczęściej z incydentami naczyniowymi, krwawieniami, zakrzepicą i zakażeniami. Nie ma prób klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną, w których porównano by ECMO z IABP lub leczeniem zachowawczym. W metaanalizie, w której uwzględniono tylko badania obserwacyjne, stwierdzono korzystne wyniki leczenia u pacjentów we wstrząsie kardiogenym lub z nagłym zatrzymaniem krążenia, których leczono za pomocą VA-ECMO, w porównaniu z grupą kontrolną [158]. VA-ECMO można również rozważać w zapaleniu mięśnia sercowego o piorunującym przebiegu z nasilonymi zaburzeniami hemodynamicznymi [159, 160], a także w masywnej zatorowości płucnej i burzy arytmicznej [161, 162].

Urządzenie Impella (Impella Ventricular Support System, Abiomed Inc., Danvers, MA, USA) jest zminiaturyzowaną pompą osiową wprowadzaną przezskórną w ujście aortalne, która pobiera krew z LV i wyrzuca ją do aorty wstępującej w przypadku konfiguracji wspomagającej pracę LV lub rzadziej wyrzuca krew do tętnicy płucnej w przypadku konfiguracji wspomagającej pracę prawej komory. Urządzenie Impella umieszczone w ujściu aortalnym odciąża LV i poprawia parametry hemodynamiczne. Urządzenie jest dostępne w różnych rozmiarach i generuje rzut serca od 2,5 do 5,0 l/min (urządzenia Impella 2.5, CP i 5.0). Urządzenia Impella CP i 5.0 wydają się bardziej efektywne niż mniejsze urządzenie tego typu [163]. Do głównych powikłań stosowania urządzenia Impella należą uszkodzenia naczyń, krwawienia, zakrzepica, hemoliza oraz przemieszczenie się urządzenia. W celu porównania urządzenia Impella z IABP lub leczeniem zachowawczym przeprowadzono dwie małe próby kliniczne z randomizacją oraz analizy danych z dwóch dużych badań obserwacyjnych oparte na doborze z wykorzystaniem skali skłonności, w których uzyskano rozbieżne wyniki [164–168].

Urządzenie TandemHeart (Cardiac Assist, Inc., Pittsburgh, PA, USA) jest przezskórną wprowadzaną urządzeniem do wspomaganie krążenia, które składa się z kaniuli

napływowej, wprowadzanej przez żyłę udową do prawego przedsionka, a następnie przez nakłucie przezprzegrodowe do lewego przedsionka, pozaustrojowej pompy centryfugalnej generującej ciągły przepływ krwi oraz kaniuli odpływowej wprowadzanej do tętnicy w odcinku udowo-biodrowym. W celu wspomaganie oddychania do układu można dołączyć oksygenator błonowy. Potrzeba nakłucia przezprzegrodowego i umieszczenia kaniuli napływowej w lewym przedsionku wymaga odpowiedniej biegłości operatora wprowadzającego urządzenia i wiąże się z ryzykiem powikłań, takich jak perforacja przedsionka oraz migracja kaniuli lub umieszczenie jej w suboptymalnym położeniu. Urządzenie TandemHeart poprawia parametry hemodynamiczne. Nie przeprowadzono prób klinicznych z randomizacją o odpowiedniej mocy statystycznej, w których porównano by urządzenie TandemHeart z IABP lub leczeniem zachowawczym [169, 170].

12. WSPÓLISTNIEJĄCE CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Tekst uzupełniający 12.1. Leki antyarytmiczne u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu

W wielu badaniach wykazano skuteczność d,l-sotalolu jako leku wygaszającego przedwczesne pobudzenia komorowe u pacjentów ze strukturalną chorobą serca [172, 173]. W badaniu *Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter*

Defibrillator Patients (OPTIC) pacjentów z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*), samoistnym lub wywołanym częstoskurczem komorowym bądź migotaniem komór oraz frakcją wyrzutową LV (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) <40% przypisywano losowo do podawania beta-adrenolityków, d,l-sotalolu (240 mg/d) lub amiodaronu w połączeniu z beta-adrenolitykiem i stwierdzono trend w kierunku mniejszej częstości wyładowań ICD w grupie leczonej sotalolem (oraz istotne zmniejszenie częstości wyładowań ICD w grupie leczonej amiodaronem) [174]. Stosowanie sotalolu wiąże się jednak z wydłużeniem skorygowanego odstępu QT i występowaniem *torsade de pointes*, a więc skuteczność leku trzeba zestawić z ryzykiem jego stosowania. Korzystne efekty d,l-sotalolu zależą prawdopodobnie wyłącznie od jego aktywności beta-adrenolitycznej. D-sotalol, czysty inhibitor kanałów potasowych pozbawiony aktywności beta-adrenolitycznej, zwiększał umieralność wśród pacjentów z dysfunkcją LV po niedawno przebyłym zawale serca [175].

Meksyletyna jest lekiem antyarytmicznym klasy IB, który był stosowany w połączeniu z amiodaronem w badaniu *Ventricular Tachycardia Ablation or Escalated antiarrhythmic Drugs in Ischemic Heart Disease* (VANISH) u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i wszczepionym ICD, ale nie okazał się skuteczny pod względem zapobiegania nawrotom komorowych zaburzeń rytmu [176].

Tabela uzupełniająca 22. Charakterystyka urządzeń do krótkoterminowego mechanicznego wspomaganie krążenia. Przeszkórne mechaniczne wspomaganie krążenia charakteryzuje się jedną z czterech możliwych konfiguracji położenia urządzenia bądź pobierania i oddawania krwi przez urządzenie: 1. urządzenia wewnątrzaoortalne; 2. urządzenia wprowadzone przez zastawkę aortalną (Impella); 3. połączenie lewego przedsionka z tętnicą krążenia systemowego (TandemHeart); 4. połączenie prawego przedsionka z krążeniem systemowym (żylna-tętnicza pozaustrojowa oksygenacja błonowa)

	IABP	Impella (2.5, CP, 5.0*)	TandemHeart	VA-ECMO
Miejsce wprowadzenia	Przez tętnicę udową lub pachową do aorty	Przez zastawkę aortalną (przepływ krwi z LV do aorty)	Kaniula żylna: przez żyłę udową do LA Kaniula tętnicza: tętnica biodrowa	Kaniula żylna: RA Kaniula tętnicza: tętnica biodrowa
Mechanizm działania	Zwiększenie ciśnienia rozkurczowego w aorcie poprzez napełnienie balonu w rozkurczu i poprawa sprawności pracy LV poprzez opróżnienie balonu w skurczu (zmniejszenie obciążenia następczego)	Wyrzuca krew z LV do aorty	Pobiera utlenowaną krew z LA i oddaje ją do tętnicy biodrowej	Pobiera utlenowaną krew żylną, pompuje ją za pomocą zewnątrzustrojowej pompy centryfugalnej przez oksygenator błonowy, a następnie oddaje utlenowaną krew do tętnicy biodrowej
Odciążenie LV	(+)	++	++	Przeciążenie LV w przypadku kaniulacji obwodowej Odciążenie tylko RV
Charakterystyka techniczna	<ul style="list-style-type: none"> Wielkość kaniuli 7–8 F Pojemność minutowa: 0,3–0,5 l/min Przepływ pulsacyjny 	<ul style="list-style-type: none"> Wielkość kaniuli 12–14F dla Impella CP i 21 F dla Impella 5.0 Pojemność minutowa: 2,5–5,0 l/min Przepływ ciągły przez pompę osiową z maksymalną prędkością pompy 51 000 obrotów/min 	<ul style="list-style-type: none"> Wielkość kaniuli — żylna 21F, tętnicza 12–19F Pojemność minutowa: 4 l/min Przepływ ciągły przez pompę centryfugalną; maksymalna prędkość pompy 7500 obrotów/min 	<ul style="list-style-type: none"> Wielkość kaniuli — żylna 19–25 F, tętnicza 15–19 F Pojemność minutowa: do 7 l/min Przepływ ciągły przez pompę centryfugalną z maksymalną prędkością pompy 5000 obrotów/min

→

Tabela uzupełniająca 22. (cd.)

	IABP	Impella (2.5, CP, 5.0 ^a)	TandemHeart	VA-ECMO
Długość okresu stosowania	Od dni do tygodni	Impella 2.5 i CP — 10 dni, Impella 5.0 — 3 tygodnie	2–3 tygodnie	3–4 tygodnie, niekiedy dłużej
Zalety	Łatwe wprowadzanie i poprawianie położenia, nie trzeba wprowadzać w pracowni cewnikowania serca, nie ma krwi pozaustrojowo; zwiększenie przepływu wieńcowego i mózgowego	Niezależność od rodzaju i częstości rytmu serca, względnie łatwe wprowadzanie w pracowni cewnikowania serca, nie ma krwi pozaustrojowo	Niezależność od rodzaju rytmu serca, mniejsza sztuczna powierzchnia niż w przypadku ECMO. Można stosować u pacjentów ze stenozą aortalną/protezą zastawki aortalnej, a nawet w przypadku obecności skrzepliny w LV	Niezależność od rodzaju rytmu serca, nie trzeba wprowadzać w pracowni cewnikowania serca, szybkie wprowadzenie, pełne wspomaganie krążenia nawet podczas resuscytacji lub złośliwej arytmii, zapewnienie wspomaganie zarówno RV, jak i LV, szybka poprawa oksygenacji i możliwość szybkiego zastosowania, całkowite krążenie pozaustrojowe
Wady/powikłania	<ul style="list-style-type: none"> • Zależność od rodzaju i częstości rytmu serca (na ogół niewydajna w przypadku tachykardii i niemiernego rytmu serca) • Niedokrwienie kończyny • Hemoliza • Małopłytkowość • Krwawienie • Zakażenie 	<ul style="list-style-type: none"> • Niedokrwienie kończyny • Hemoliza • Krwawienie • Zakażenie 	<ul style="list-style-type: none"> • Niedokrwienie kończyny • Krwawienie • Złożona implantacja wymagająca nakłucia przezprzegrodowego • Zakażenie 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoliza, powikłania zakrzepowo-zatorowe (duża sztuczna powierzchnia), niewydolność nerek, niedokrwienie/ amputacja kończyny, zakażenie i krwawienie • Przeciążenie LV — kaniulacja obwodowa wiąże się ze wzrostem obciążenia następczego LV, co jest przyczyną powiększenia LV i zastój w krążeniu płucnym i może utrudniać poprawę czynności mięśnia sercowego. Strategie dekompresji LV polegają na wykonywaniu dodatkowych zabiegów, takich jak septostomia, zastosowanie IABP lub urządzenia Impella oraz hybrydowa konfiguracja dostępu naczyniowego • Zespół arlekina (hipoksja w obrębie górnej części ciała z powodu niepełnego napełniania wstecznej i niedostatecznej oksygenacji w tym obszarze), w którym w warunkach wstecznej perfuzji po obwodowej kaniulacji do krążenia mózgowego dociera słabo utlenowana krew. Hipoksji w obrębie górnej części ciała można uniknąć, stosując konfigurację żylną-tętniczo-żylną z potrójną kaniulacją
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Umiarkowana do ciężkiej niedomykalność aortalna • Ciężka choroba aorty 	<ul style="list-style-type: none"> • Ciężka stenoz aortalna • Proteza zastawki aortalnej • Skrzeplina w LV • VSD • Choroba naczyń obwodowych 	<ul style="list-style-type: none"> • Ciężka niedomykalność aortalna • Rozwarstwienie aorty • Choroba naczyń obwodowych • Niewydolność RV • VSD • Niemożność stosowania systemowej antykoagulacji 	<ul style="list-style-type: none"> • Ciężka niedomykalność aortalna • Rozwarstwienie aorty • Niemożność stosowania systemowej antykoagulacji

^aW przypadku urządzenia Impella 5.0 konieczne jest chirurgiczne odstąpienie naczynia w celu kaniulacji

Przezkórne mechaniczne wspomaganie krążenia charakteryzuje się jedną z czterech możliwych konfiguracji położenia urządzenia bądź pobierania i oddawania krwi przez urządzenie: 1. urządzenia wewnątrzaortalne; 2. urządzenia wprowadzone przez zastawkę aortalną (Impella); 3. połączenie lewego przedsionka z tętnicą krążenia systemowego (TandemHeart); 4. połączenie prawego przedsionka z tętnicą krążenia systemowego (żylna-tętnicza pozaustrojowa oksygenacja błonowa)

Źródło: [171]

Skróty: ECMO, pozaustrojowa oksygenacja membranowa; IABP, kontrpulsacja wewnątrz aortalna; LA, lewy przedsionek; LV, lewa komora; RA, prawy przedsionek; RV, prawa komora; VA-ECMO, żylna-tętnicza pozaustrojowa oksygenacja błonowa; VSD, pęknięcie/ubytek przegrody międzykomorowej

13. CHOROBY WSPÓLSTNIEJĄCE NIEKARDIOLOGICZNE

Tabela uzupełniająca 23. Porównanie wpływu różnych interwencji na rokowanie pacjentów z niewydolnością serca w zależności od występowania bądź niewystępowania przewlekłej choroby nerek

Badanie	Interwencja (liczebność grupy)	Główne kryteria włączenia	Czas obserwacji (lata)	Główny punkt końcowy	Efekt leczenia (95% CI)	Podgrupy z CKD i bez CKD (eGFR, ml/min/1,73 m ²)	Efekt leczenia w grupach z CKD i bez CKD	P dla interakcji leczenia*CKD
ACEI								
SOLVD-Treatment [177]	Enalapril vs placebo (n = 2569)	LVEF ≤35%; I-IV klasa NYHA; kreatynina <177 μmol/l	3,5	Umieralność ogólna	0,84 (0,74–0,95)	≥60 (n = 1466) <60 (n = 1036)	0,82 (0,69–0,98) 0,88 (0,73–1,06)	0,62
Beta-adrenolityki								
CIBIS-II [178]	Bisoprolol vs placebo (n = 2647)	LVEF ≤35%; III-IV klasa wg NYHA; kreatynina <300 μmol/l	1,3	Umieralność ogólna	0,66 (0,54–0,81)	<45 (n = 450) ≥45 do <60 (n = 669) ≥60 do <75 (n = 640) >75 (n = 863)	0,71 (0,48–1,05) 0,69 (0,46–1,04) 0,53 (0,34–0,82) 0,64 (0,42–0,99)	0,81
MERIT-HF [179, 180]	Metoprolol vs placebo (n = 3991)	LVEF ≤40%; II-IV klasa wg NYHA; „istotna” choroba nerek	1	Umieralność ogólna	0,66 (0,53–0,81)	<45 (n = 493) ≥45 do <60 (n = 976) >60 (n = 2496)	0,41 (0,25–0,68) 0,68 (0,45–1,02) 0,71 (0,54–0,95)	0,095
SENIORS [5, 181]	Nebiwolol vs placebo (n = 2128)	LVEF <35% lub hospitalizacja z powodu niewyrównanej HF; II-IV klasa NYHA; kreatynina <250 μmol/l	1,75	Zgon z dowolnej przyczyny i hospitalizacja z przyczyn CV	0,86 (0,74–0,99)	<55,5 (n = 704) 55,5–72,8 (n = 704) >72,8 (n = 704)	0,84 (0,67–1,07) 0,79 (0,60–1,04) 0,86 (0,65–1,14)	0,442
MRA								
RALES [182]	Spirolonolakton vs placebo (n = 1663)	LVEF <35%; III-IV klasa NYHA; kreatynina ≤221 μmol/l	2	Umieralność ogólna	0,70 (0,60–0,82)	<60 (n = 792) ≥60 (n = 866)	0,68 (0,56–0,84) 0,71 (0,57–0,90)	b.d.
TOPCAT [183]	Spirolonolakton vs placebo (n = 3445)	LVEF ≥45%; hospitalizacja z powodu HF lub zwiększone stężenie NP; eGFR ≥30 ml/min/1,73 m ² lub kreatynina ≤221 μmol/l	3,3	Zgon z przyczyn CV, zresuscytowane NZK lub hospitalizacja z powodu HF	0,89 (0,77–1,04)	<45 (n = 411) 45–60 (n = 533) ≥60 (n = 823)	0,89 (0,66–1,21) 0,99 (0,73–1,36) 0,66 (0,50–0,88)	b.d.
EMPHASIS-HF [7]	Eplerenon vs placebo (n = 2737)	LVEF ≤35%; II klasa NYHA; eGFR ≥30 ml/min/1,73 m ²	1,75	Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF	0,63 (0,54–0,74)	<60 (n = 912) ≥60 (n = 1821)	b.d. b.d.	0,50
ARNI								
PARADIGM-HF [8]	Sakubitryl/walsartan vs enalapril (n = 8442)	LVEF ≤40%; II-IV klasa NYHA; eGFR ≥30 ml/min/1,73 m ²	2,25	Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF	0,80 (0,73–0,87)	<60 (n = 3061) ≥60 (n = 5338)	b.d. b.d.	0,91
PARAGON-HF [76]	Sakubitryl/walsartan vs enalapril (n = 4822)	LVEF ≥45%; II-IV klasa NYHA; eGFR ≥30 ml/min/1,73 m ²	2,92	Wszystkie (pierwsze i kolejne) hospitalizacje z powodu HF oraz zgony z przyczyn CV	0,87 (0,75–1,01)	<60 (n = 2341) ≥60 (n = 2454)	0,79 (0,66–0,95) 1,01 (0,80–1,27)	b.d.
Inhibitory SGLT2								
DAPA-HF [14]	Dapagliflozyna vs placebo	LVEF ≤40%; II-IV klasa NYHA; eGFR ≥30 ml/min/1,73 m ²	1,5	Nasilenie HF lub zgon z przyczyn CV	0,74 (0,65–0,85)	<60 (n = 1926) ≥60 (n = 2816)	0,72 (0,59–0,86) 0,76 (0,63–0,92)	b.d.
EMPEROR-Reduced [15, 184]	Empagliflozyna vs placebo (n = 3730)	LVEF ≤40%; II-IV klasa NYHA; eGFR ≥20 ml/min/1,73 m ²	1,3	Hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyn CV	0,75 (0,65–0,86)	<60 (n = 1978) ≥60 (n = 1746)	0,78 (0,65–0,93) 0,72 (0,58–0,90)	0,63
Aktywatory cyklozy guanylowej								
VICTORIA [13]	Vericiguat vs placebo (n = 5050)	LVEF ≤45%; II-IV klasa NYHA; niedawna hospitalizacja; eGFR ≥15 ml/min/1,73 m ² (nie więcej niż 15% pacjentów z eGFR 15–30 ml/min/1,73 m ²)	0,9	Pierwsza hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyn CV	0,90 (0,82–0,98)	≤30 (n = 506) >30 do ≤60 (n = 2118) >60 (n = 2335)	1,06 (0,83–1,34) 0,84 (0,73–0,96) 0,92 (0,80–1,07)	b.d.

→

Tabela uzupełniająca 23. (cd.)

Badanie	Interwencja (liczebność grupy)	Główne kryteria włączenia	Czas obserwacji (lata)	Główny punkt końcowy	Efekt leczenia (95% CI)	Podgrupy z CKD i bez CKD (eGFR, ml/min/1,73 m ²)	Efekt leczenia w grupach z CKD i bez CKD	P dla interakcji leczenia*CKD
Aktywatory miozyny								
GALACTIC-HF [16]	Omekantiw vs placebo (n = 8232)	LVEF ≤35%; II–IV klasa NYHA; eGFR ≥20 ml/min/1,73 m ²	1,8	Pierwszy incydent HF lub zgon z przyczyn CV	0,92 (0,86–0,99)	≤60 (n = 4321) >60 (n = 3911)	0,98 (0,89–1,07) 0,84 (0,75–0,94)	b.d.
ICD								
MADIT II [185]	Profilaktyczna implantacja ICD vs konwencjonalne leczenie zachowawcze (n = 1232)	LVEF ≤30%; III klasa NYHA; eGFR ≥15 ml/min/1,73 m ²	2,67	Umieralność ogólna	0,69 (0,51–0,93)	<35 (n = 80) 35–59 (n = 387)	1,09 (0,49–2,43) 0,74 (0,48–1,15)	0,29
CRT								
CARE-HF [186]	CRT vs konwencjonalne leczenie zachowawcze (n = 813)	LVEF ≤35%; III–IV klasa NYHA	1,5	Zgon z dowolnej przyczyny lub nieplanowana hospitalizacja z powodu poważnego incydentu CV	0,63 (0,51–0,77)	<60 (n = 369) <60 (n = 369)	0,67 (0,50–0,89) 0,67 (0,50–0,89)	b.d.

Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARNI, antagonistą receptora angiotensynowego i inhibitor neprylizyny; b.d., brak danych; CARE-HF, *Cardiac Resynchronization in Heart Failure*; CI, przedział ufności; CIBIS-II, *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II*; CKD, przewlekła choroba nerek; CR, kontrolowane uwalnianie; CRT, terapia resynchronizująca; CV, sercowo-naczyniowy; DAPA-HF, *Dapagliflozin And Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure*; eGFR, oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; EMPEROR-Reduced, *Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*; EMPHASIS-HF, *Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*; GALACTIC-HF, *Global Approach to Lowering Adverse Cardiac Outcomes Through Improving Contractility in Heart Failure*; HF, niewydolność serca; ICD, wszczepialny kardiowerter-defibrylator; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MADIT II, *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II*; MERIT-HF, *Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure*; MRA, antagonistą receptora mineralokortykoidowego; NP, peptyd natriuretyczny; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; NZK, nagłe zatrzymanie krążenia; PARADIGM-HF, *Prospective Comparison of ARNI with ACE-I to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*; PARAGON-HF, *Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with preserved Ejection Fraction*; RALES, *Randomized Aldactone Evaluation Study*; SENIORS, *Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisations in Seniors with Heart Failure*; SGLT2, kotransporter sodowo-glukozowy typu 2; SOLVD-Treatment, *Studies of Left Ventricular Dysfunction Treatment*; TOPCAT, *Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist*; VICTORIA, *Vericiguat Global Study in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction*; XL, przedłużone uwalnianie

Tabela uzupełniająca 24. Leczenie przewlekłej hiperkalemii

- U pacjentów z przewlekłą lub nawracającą hiperkalemią w trakcie leczenia inhibitorami RAAS można rozpocząć podawanie zarejestrowanego leku zmniejszającego stężenie potasu, kiedy potwierdzono stężenie potasu we krwi >5,0 mmol/l. Należy ściśle monitorować stężenie potasu. Kontynuować leczenie, chyba że zidentyfikowano inną przyczynę poddającą się leczeniu.
- U pacjentów z przewlekłą lub nawracającą hiperkalemią w trakcie stosowania dawek inhibitorów RAAS mniejszych niż maksymalne tolerowane/zalecane w wytycznych można rozpocząć podawanie zarejestrowanego leku zmniejszającego stężenie potasu, kiedy potwierdzono stężenie potasu we krwi >5,0 mmol/l. Należy ściśle monitorować stężenie potasu. Kontynuować leczenie, chyba że zidentyfikowano inną przyczynę poddającą się leczeniu. Po zmniejszeniu stężenia potasu we krwi do <5,0 mmol/l należy zoptymalizować leczenie inhibitorami RAAS.
- U pacjentów ze stężeniem potasu we krwi 4,5–5,0 mmol/l w trakcie stosowania dawek inhibitorów RAAS mniejszych niż maksymalne tolerowane/zalecane w wytycznych można rozpocząć leczenie inhibitorem RAAS/zwiększyć jego dawkę, ściśle monitorując stężenie potasu. Jeżeli stężenie potasu we krwi wzrośnie powyżej 5,0 mmol/l, rozpocząć podawanie zarejestrowanego leku zmniejszającego stężenie potasu.
- U pacjentów ze stężeniem potasu we krwi >5,0 do ≤6,5 mmol/l w trakcie stosowania dawek inhibitorów RAAS mniejszych niż maksymalne tolerowane/zalecane w wytycznych należy rozpocząć podawanie zarejestrowanego leku zmniejszającego stężenie potasu. Jeżeli stwierdzi się stężenie potasu we krwi <5,0 mmol/l, należy zwiększyć dawkę inhibitora RAAS. Należy ściśle monitorować stężenie potasu i kontynuować stosowanie leku zmniejszającego stężenie potasu, chyba że zidentyfikowano inną przyczynę hiperkalemii.
- U pacjentów ze stężeniem potasu we krwi >5,0 do ≤6,5 mmol/l w trakcie stosowania maksymalnych tolerowanych/zalecanych w wytycznych dawek inhibitorów RAAS można rozpocząć podawanie leku zmniejszającego stężenie potasu. Należy ściśle monitorować stężenie potasu i kontynuować stosowanie leku zmniejszającego stężenie potasu, chyba że zidentyfikowano inną przyczynę hiperkalemii poddającą się leczeniu.
- U pacjentów ze stężeniem potasu we krwi >6,5 mmol/l w trakcie stosowania (sub)maksymalnych tolerowanych/zalecanych w wytycznych dawek inhibitorów RAAS zaleca się przerwanie podawania inhibitora RAAS lub zmniejszenie jego dawki. Podawanie leku zmniejszającego stężenie potasu można rozpocząć, jeżeli stężenie potasu we krwi wynosi >5,0 mmol/l. Należy ściśle monitorować stężenie potasu.

Skróty: RAAS, układ renina–angiotensyna–aldosteron

Tekst uzupełniający 13.1. Zaburzenia elektrolitowe: hipokalemia, hiperkalemia, hiponatremia, hipochloremia

Podawanie leków zmniejszających stężenie potasu, patiromeru lub cyklokrzemianu sodowo-cyrkonowego, może pozwalać na zastosowanie inhibitora układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS, *renin-angiotensin-aldosterone system*) lub zwiększenie jego dawki u większego odsetka pacjentów. Tę hipotezę zbadano najpierw u 105 pacjentów z HF i przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*) lub wywiadami hiperkalemii będącej przyczyną przerwania podawania inhibitora RAAS, u których patiromer w porównaniu z placebo zmniejszył stężenie potasu w surowicy i spowodował, że u mniejszej liczby pacjentów wystąpiła hiperkalemia, a większa liczba pacjentów tolerowała zwiększenie dawki spironolaktonu do 50 mg/d. [187]. W badaniu AMETHYST-DN potwierdzono skuteczność patiromeru jako leku zmniejszającego stężenie potasu we krwi u pacjentów z cukrzycą, CKD, mało nasiloną HF i hiperkalemią w trakcie stosowania inhibitora RAAS [188]. Do badania AMBER włączano pacjentów z nadciśnieniem opornym i CKD, w tym prospektywnie zdefiniowaną podgrupę pacjentów z HF, których przypisywano losowo w warunkach podwójnie zaślepionej próby klinicznej do podawania patiromeru lub placebo w połączeniu z otwartym leczeniem spironolaktonem. U pacjentów przypisanych do podawania patiromeru częściej kontynu-

owano leczenie spironolaktonem i zastosowano większą skumulowaną dawkę tego leku [189, 190]. W badaniu DIAMOND ocenia się wpływ strategii opartej na podawaniu patiromeru, w porównaniu z placebo, na kliniczne wyniki leczenia u pacjentów z HF z obniżoną frakcją wyrzutową i hiperkalemią w trakcie stosowania inhibitora RAAS lub z wywiadami hiperkalemii będącej przyczyną zmniejszenia dawki bądź odstawienia inhibitora RAAS [191, 192].

W badaniu *Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan* (EVEREST) wykazano istotne zmniejszenie duszności i masy ciała w pierwszym dniu leczenia oraz obrzęków po 7 dniach leczenia podczas stosowania tolvaptanu w porównaniu z placebo, natomiast nie stwierdzono różnicy częstości występowania głównych punktów końcowych: umieralności ogólnej oraz łącznej częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF. U pacjentów z hiponatremią nastąpił istotny wzrost stężenia sodu w surowicy [193]. Podobne wyniki uzyskano w innych badaniach [194, 195]. W randomizowanej próbie klinicznej kontrolowanej placebo u pacjentów hospitalizowanych z powodu z HF, z oszacowanym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego <60 ml/min/1,73 m² oraz hiponatremią lub opornością na diuretyk stwierdzono większą redukcję masy ciała i zmniejszenie dawki diuretyku pętlowego pod wpływem tolvaptanu, ale bez różnicy pod względem innych punktów końcowych w porównaniu z placebo [196].

14. SZCZEGÓLNE SYTUACJE

Tabela uzupełniająca 25. Echokardiografia i rezonans magnetyczny serca w rozpoznawaniu amyloidozy

Echokardiografia

Niewyjaśnione pogrubienie ściany LV (≥ 12 mm) oraz 1 lub 2:

1. Charakterystyczne znaleziska w echokardiografii (muszą być obecne ≥ 2 cechy spośród a, b i c)
 - a. Dysfunkcja rozkurczowa stopnia ≥ 2 ;
 - b. Zmniejszenie prędkości fal s' , e' i a' w tkankowej echokardiografii dopplerowskiej (<5 cm/s);
 - c. Zmniejszenie globalnego odkształcenia podłużnego LV (wartość bezwzględna $<-15\%$).
2. Wynik w wieloparametrycznej skali echokardiograficznej ≥ 8 pkt.
 - a. Względna grubość ściany LV (IVS + PWT)/LVEDD $>0,6$ (3 pkt.);
 - b. Stosunek prędkości fal E/ e' w badaniu dopplerowskim >11 (1 pkt);
 - c. TAPSE ≤ 19 mm (2 pkt.);
 - d. Globalne odkształcenie podłużne LV $\leq -13\%$ (1 pkt);
 - e. Stosunek skurczowego odkształcenia podłużnego koniuszek/podstawa serca $>2,9$ (3 pkt).

Rezonans magnetyczny serca

Charakterystyczne znaleziska (muszą być obecne cechy a i b):

- a. Rozlane podwiersdziowe lub pełnościennie LGE;
- b. Nieprawidłowa kinetyka gadolinu;
- c. ECV $\geq 0,40\%$ (silnie przemawia za amyloidozą, ale nie jest niezbędną/diagnostyczną cechą).

Źródło: [197, 198]

Skróty: ECV, objętość pozakomórkowa; IVS, przegroda międzykomorowa; LGE, późne wzmocnienie po podaniu gadolinu; LV, lewa komora; LVEDD, wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; PWT, grubość ściany tylnej; TAPSE, amplituda skurczowego ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej

Piśmiennictwo

1. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991; 325(5): 293–302, doi: [10.1056/NEJM199108013250501](https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250501), indexed in Pubmed: 2057034.
2. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation.* 1999; 100(23): 2312–2318, doi: [10.1161/01.cir.100.23.2312](https://doi.org/10.1161/01.cir.100.23.2312), indexed in Pubmed: 10587334.
3. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 344(22): 1651–1658, doi: [10.1056/NEJM200105133442201](https://doi.org/10.1056/NEJM200105133442201), indexed in Pubmed: 11386263.
4. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999; 353(9146): 9–13, indexed in Pubmed: 10023943.
5. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005; 26(3): 215–225, doi: [10.1093/eurheartj/ehi115](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi115), indexed in Pubmed: 15642700.
6. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999; 341(10): 709–717, doi: [10.1056/NEJM199909023411001](https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001), indexed in Pubmed: 10471456.
7. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011; 364(1): 11–21, doi: [10.1056/NEJMoa1009492](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492), indexed in Pubmed: 21073363.
8. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014; 371(11): 993–1004, doi: [10.1056/NEJMoa1409077](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077), indexed in Pubmed: 25176015.
9. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010; 376(9744): 875–885, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)61198-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61198-1), indexed in Pubmed: 20801500.
10. McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003; 362(9386): 767–771, doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)14283-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14283-3), indexed in Pubmed: 13678869.
11. Granger C, McMurray J, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003; 362(9386): 772–776, doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)14284-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14284-5), indexed in Pubmed: 13678870.
12. Cohn JN, Tognoni G, et al. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 345(23): 1667–1675, doi: [10.1056/NEJMoa010713](https://doi.org/10.1056/NEJMoa010713), indexed in Pubmed: 11759645.
13. Armstrong P, Pieske B, Anstrom K, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2020; 382(20): 1883–1893, doi: [10.1056/nejmoa1915928](https://doi.org/10.1056/nejmoa1915928), indexed in Pubmed: 3222134.
14. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381(21): 1995–2008, doi: [10.1056/NEJMoa1911303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303), indexed in Pubmed: 31535829.
15. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020; 383(15): 1413–1424, doi: [10.1056/NEJMoa2022190](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190), indexed in Pubmed: 32865377.
16. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. GALACTIC-HF Investigators. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2021; 384(2): 105–116, doi: [10.1056/NEJMoa2025797](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025797), indexed in Pubmed: 33185990.
17. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail.* 2017; 10(8): e003430, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003430](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003430), indexed in Pubmed: 28784687.
18. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, et al. Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *JAMA Cardiol.* 2018; 3(6): 498–505, doi: [10.1001/jamacardio.2018.0398](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0398), indexed in Pubmed: 29617523.
19. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation.* 2020; 141(2): 90–99, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138), indexed in Pubmed: 31736335.
20. Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol.* 2002; 82(2): 149–158, doi: [10.1016/S0167-5273\(01\)00600-3](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(01)00600-3), indexed in Pubmed: 11853901.
21. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009; 361(25): 2436–2448, doi: [10.1056/NEJMoa0908355](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908355), indexed in Pubmed: 19920054.
22. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J.* 2015; 36(11): 657–668, doi: [10.1093/eurheartj/ehu385](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu385), indexed in Pubmed: 25176939.
23. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(7): 786–795, doi: [10.1002/ejhf.473](https://doi.org/10.1002/ejhf.473), indexed in Pubmed: 26821594.
24. Koroma TR, Samura SK, Cheng Y, et al. Effect of ivabradine on left ventricular diastolic function, exercise tolerance and quality of life in patients with heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiol Res.* 2020; 11(1): 40–49, doi: [10.14740/cr958](https://doi.org/10.14740/cr958), indexed in Pubmed: 32095195.
25. Volterrani M, Cice G, Caminiti G, et al. Effect of carvedilol, ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with heart failure (the CARVIVA HF trial). *Int J Cardiol.* 2011; 151(2): 218–224, doi: [10.1016/j.ijcard.2011.06.098](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.06.098), indexed in Pubmed: 21764469.
26. Ekman I, Chassany O, Komajda M, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J.* 2011; 32(19): 2395–2404, doi: [10.1093/eurheartj/ehr343](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr343), indexed in Pubmed: 21875859.
27. Sisakian H, Torgomyan A, Barkhudaryan A. The effect of trimetazidine on left ventricular systolic function and physical tolerance in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Acta Cardiol.* 2007; 62(5): 493–499, doi: [10.2143/AC.62.5.2023413](https://doi.org/10.2143/AC.62.5.2023413), indexed in Pubmed: 17982971.
28. Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart.* 2011; 97(4): 278–286, doi: [10.1136/hrt.2010.208751](https://doi.org/10.1136/hrt.2010.208751), indexed in Pubmed: 21134903.
29. Zhang L, Lu Y, Jiang H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(10): 913–922, doi: [10.1016/j.jacc.2011.11.027](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.027), indexed in Pubmed: 22381427.
30. Veazie PJ, Noyes K, Li Q, et al. Cardiac resynchronization and quality of life in patients with minimally symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(19): 1940–1944, doi: [10.1016/j.jacc.2012.06.054](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.054), indexed in Pubmed: 23062542.
31. De Marco T, Wolfel E, Feldman AM, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy on exercise performance, functional capacity, and quality of life in systolic heart failure with QRS prolongation: COMPANION trial sub-study. *J Card Fail.* 2008; 14(1): 9–18, doi: [10.1016/j.cardfail.2007.08.003](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.08.003), indexed in Pubmed: 18226768.
32. Khan MN, Jais P, Cummings J, et al. PABA-CHF Investigators. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2008; 359(17): 1778–1785, doi: [10.1056/NEJMoa0708234](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708234), indexed in Pubmed: 18946063.
33. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med.* 2018; 378(5): 417–427, doi: [10.1056/NEJMoa1707855](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707855), indexed in Pubmed: 29385358.

34. Ma Y, Bai F, Qin F, et al. Catheter ablation for treatment of patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018; 18(1): 165, doi: [10.1186/s12872-018-0904-3](https://doi.org/10.1186/s12872-018-0904-3), indexed in Pubmed: 30103676.
35. Arnold SV, Chinnakondepalli KM, Spertus JA, et al. COAPT Investigators. Health status after transcatheter mitral-valve repair in heart failure and secondary mitral regurgitation: COAPT trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(17): 2123–2132, doi: [10.1016/j.jacc.2019.02.010](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.010), indexed in Pubmed: 30894288.
36. Iliadis C, Lee S, Kuhr K, et al. Functional status and quality of life after transcatheter mitral valve repair: a prospective cohort study and systematic review. *Clin Res Cardiol.* 2017; 106(12): 1005–1017, doi: [10.1007/s00392-017-1150-x](https://doi.org/10.1007/s00392-017-1150-x), indexed in Pubmed: 28785812.
37. Puls M, Lubos E, Boekstegers P, et al. One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur Heart J.* 2016; 37(8): 703–712, doi: [10.1093/eurheartj/ehv627](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv627), indexed in Pubmed: 26614824.
38. Maisano F, Franzen O, Baldus S, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(12): 1052–1061, doi: [10.1016/j.jacc.2013.02.094](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.094), indexed in Pubmed: 23747789.
39. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, et al. FIX-HF-5C Investigators and Coordinators. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in patients with moderately reduced left ventricular ejection fraction and a narrow QRS duration: study rationale and design. *J Card Fail.* 2015; 21(1): 16–23, doi: [10.1016/j.cardfail.2014.09.011](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.09.011), indexed in Pubmed: 25285748.
40. Anker SD, Borggrefe M, Neuser H, et al. Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(9): 1103–1113, doi: [10.1002/ejhf.1374](https://doi.org/10.1002/ejhf.1374), indexed in Pubmed: 30652394.
41. Müller D, Remppis A, Schauerte P, et al. Clinical effects of long-term cardiac contractility modulation (CCM) in subjects with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *Clin Res Cardiol.* 2017; 106(11): 893–904, doi: [10.1007/s00392-017-1135-9](https://doi.org/10.1007/s00392-017-1135-9), indexed in Pubmed: 28685207.
42. Zile MR, Lindenfeld J, Weaver FA, et al. Baroreflex activation therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(1): 1–13, doi: [10.1016/j.jacc.2020.05.015](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.015), indexed in Pubmed: 32616150.
43. Halbach M, Abraham WT, Butter C, et al. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in patients with and without coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2018; 266: 187–192, doi: [10.1016/j.ijcard.2018.04.075](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.075), indexed in Pubmed: 29705650.
44. Zile MR, Lindenfeld J, Weaver FA, et al. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2015; 3(6): 487–496, doi: [10.1016/j.jchf.2015.02.006](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.02.006), indexed in Pubmed: 25982108.
45. Fudim M, Spector AR, Costanzo MR, et al. Phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea: a pooled cohort analysis. *J Clin Sleep Med.* 2019; 15(12): 1747–1755, doi: [10.5664/jcsm.8076](https://doi.org/10.5664/jcsm.8076), indexed in Pubmed: 31855160.
46. Costanzo MR, Ponikowski P, Coats A, et al. remedē® System Pivotal Trial Study Group. Phrenic nerve stimulation to treat patients with central sleep apnoea and heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(12): 1746–1754, doi: [10.1002/ejhf.1312](https://doi.org/10.1002/ejhf.1312), indexed in Pubmed: 30303611.
47. Jagielski D, Ponikowski P, Augustini R, et al. Transvenous stimulation of the phrenic nerve for the treatment of central sleep apnoea: 12 months' experience with the remedē System. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(11): 1386–1393, doi: [10.1002/ejhf.593](https://doi.org/10.1002/ejhf.593), indexed in Pubmed: 27373452.
48. Emin A, Rogers CA, Banner NR, et al. Steering Group, UK Cardiothoracic Transplant Audit. Quality of life of advanced chronic heart failure: medical care, mechanical circulatory support and transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016; 50(2): 269–273, doi: [10.1093/ejcts/ezw054](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw054), indexed in Pubmed: 27107045.
49. Modica M, Minotti A, De Maria R, et al. Coping, mood, quality of life, and outcomes in recipients of left ventricular assist devices: a cluster analysis. *Psychosom Med.* 2019; 81(2): 192–199, doi: [10.1097/PSY.0000000000000658](https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000658), indexed in Pubmed: 30625121.
50. Tackmann E, Dettmer S. Health-related quality of life in adult heart-transplant recipients—a systematic review. *Herz.* 2020; 45(5): 475–482, doi: [10.1007/s00059-018-4745-8](https://doi.org/10.1007/s00059-018-4745-8), indexed in Pubmed: 30191263.
51. Grigioni F, Specchia S, Maietta P, et al. Changes in exercise capacity induced by heart transplantation: prognostic and therapeutic implications. *Scand J Med Sci Sports.* 2011; 21(4): 519–525, doi: [10.1111/j.1600-0838.2009.01065.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2009.01065.x), indexed in Pubmed: 20459480.
52. Leung TC, Ballman KV, Allison TG, et al. Clinical predictors of exercise capacity 1 year after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2003; 22(1): 16–27, doi: [10.1016/s1053-2498\(02\)00475-8](https://doi.org/10.1016/s1053-2498(02)00475-8), indexed in Pubmed: 12531409.
53. Bjarnason-Wehrens B, Nebel R, Jensen K, et al. German Society of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (DGPR). Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with reduced left ventricular ejection fraction: The Cardiac Rehabilitation Outcome Study in Heart Failure (CROS-HF): A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27(9): 929–952, doi: [10.1177/2047487319854140](https://doi.org/10.1177/2047487319854140), indexed in Pubmed: 31177833.
54. Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, et al. HF-ACTION Investigators. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301(14): 1451–1459, doi: [10.1001/jama.2009.457](https://doi.org/10.1001/jama.2009.457), indexed in Pubmed: 19351942.
55. Reed SD, Whellan DJ, Li Y, et al. HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301(14): 1439–1450, doi: [10.1001/jama.2009.454](https://doi.org/10.1001/jama.2009.454), indexed in Pubmed: 19351941.
56. Taylor RS, Sagar VA, Davies EdJ, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(4): CD003331, doi: [10.1002/14651858.CD003331.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003331.pub4), indexed in Pubmed: 24771460.
57. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, et al. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44(4): 810–819, doi: [10.1016/j.jacc.2004.05.055](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.05.055), indexed in Pubmed: 15312864.
58. Feltner C, Jones CD, Cené CW, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014; 160(11): 774–784, doi: [10.7326/M14-0083](https://doi.org/10.7326/M14-0083), indexed in Pubmed: 24862840.
59. Rogers J, Patel C, Mentz R, et al. palliative care in heart failure: the PAL-HF randomized, controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(3): 331–341, doi: [10.1016/j.jacc.2017.05.030](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.030), indexed in Pubmed: 28705314.
60. Wong FK, Ng AY, Lee PH, et al. Effects of a transitional palliative care model on patients with end-stage heart failure: a randomised controlled trial. *Heart.* 2016; 102(14): 1100–1108, doi: [10.1136/heart-jnl-2015-308638](https://doi.org/10.1136/heart-jnl-2015-308638), indexed in Pubmed: 26969631.
61. Cheng RK, Cox M, Neely ML, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J.* 2014; 168(5): 721–730, doi: [10.1016/j.ahj.2014.07.008](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.07.008), indexed in Pubmed: 25440801.
62. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(8): 768–777, doi: [10.1016/j.jacc.2007.04.064](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.064), indexed in Pubmed: 17707182.
63. Koh AS, Tay WT, Teng TH, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(12): 1624–1634, doi: [10.1002/ejhf.945](https://doi.org/10.1002/ejhf.945), indexed in Pubmed: 28948683.
64. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(12): 1574–1585, doi: [10.1002/ejhf.813](https://doi.org/10.1002/ejhf.813), indexed in Pubmed: 28386917.
65. Rickenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT, et al. TIME-CHF Investigators. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(12): 1586–1596, doi: [10.1002/ejhf.798](https://doi.org/10.1002/ejhf.798), indexed in Pubmed: 28295985.

66. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, et al. CHART-2 Investigators. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(10): 1258–1269, doi: [10.1002/ehfj.807](https://doi.org/10.1002/ehfj.807), indexed in Pubmed: [28370829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28370829/).
67. Abdul-Rahim AH, Shen Li, Rush CJ, et al. VICCTA-Heart Failure Collaborators. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(7): 1139–1145, doi: [10.1002/ehfj.1160](https://doi.org/10.1002/ehfj.1160), indexed in Pubmed: [29493058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29493058/).
68. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006; 27(19): 2338–2345, doi: [10.1093/eurheartj/ehl250](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl250), indexed in Pubmed: [16963472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16963472/).
69. Massie B, Carson P, McMurray J, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008; 359(23): 2456–2467, doi: [10.1056/nejmoa0805450](https://doi.org/10.1056/nejmoa0805450), indexed in Pubmed: [19001508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19001508/).
70. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003; 362(9386): 777–781, doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)14285-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14285-7), indexed in Pubmed: [13678871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13678871/).
71. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, et al. Aldo-DHF Investigators. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA.* 2013; 309(8): 781–791, doi: [10.1001/jama.2013.905](https://doi.org/10.1001/jama.2013.905), indexed in Pubmed: [23443441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23443441/).
72. Pitt B, Pfeffer M, Assmann S, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014; 370(15): 1383–1392, doi: [10.1056/nejmoa1313731](https://doi.org/10.1056/nejmoa1313731), indexed in Pubmed: [24716680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24716680/).
73. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J.* 2006; 27(2): 178–186, doi: [10.1093/eurheartj/ehi687](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi687), indexed in Pubmed: [16339157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16339157/).
74. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fraction (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380(9851): 1387–1395, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61227-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61227-6), indexed in Pubmed: [22932717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22932717/).
75. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 309(12): 1268–1277, doi: [10.1001/jama.2013.2024](https://doi.org/10.1001/jama.2013.2024), indexed in Pubmed: [23478662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23478662/).
76. Solomon S, McMurray J, Anand I, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381(17): 1609–1620, doi: [10.1056/nejmoa1908655](https://doi.org/10.1056/nejmoa1908655), indexed in Pubmed: [31475794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31475794/).
77. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23(3): 352–380, doi: [10.1002/ehfj.2115](https://doi.org/10.1002/ehfj.2115), indexed in Pubmed: [33605000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33605000/).
78. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(11): 1505–1535, doi: [10.1002/ehfj.1236](https://doi.org/10.1002/ehfj.1236), indexed in Pubmed: [29806100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29806100/).
79. Baumwol J., „I Need Help” — a mnemonic to aid timely referral in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2017; 36(5): 593–594, doi: [10.1016/j.healun.2017.02.010](https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.010), indexed in Pubmed: [28258792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28258792/).
80. Estep JD, Starling RC, Horstmanshof DA, et al. ROADMAP Study Investigators. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: results from the ROADMAP study. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66(16): 1747–1761, doi: [10.1016/j.jacc.2015.07.075](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.075), indexed in Pubmed: [26483097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26483097/).
81. Starling RC, Estep JD, Horstmanshof DA, et al. ROADMAP Study Investigators. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: the ROADMAP study 2-year results. *JACC Heart Fail.* 2017; 5(7): 518–527, doi: [10.1016/j.jchf.2017.02.016](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.02.016), indexed in Pubmed: [28396040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28396040/).
82. Jorde UP, Kushwaha SS, Tatooles AJ, et al. HeartMate II Clinical Investigators. Results of the destination therapy post-food and drug administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device: a prospective study using the INTERMACS registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(17): 1751–1757, doi: [10.1016/j.jacc.2014.01.053](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.053), indexed in Pubmed: [24613333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24613333/).
83. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, et al. HeartMate II Clinical Investigators. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med.* 2007; 357(9): 885–896, doi: [10.1056/NEJMoa067758](https://doi.org/10.1056/NEJMoa067758), indexed in Pubmed: [17761592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17761592/).
84. Pagani FD, Miller LW, Russell SD, et al. HeartMate II Investigators. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(4): 312–321, doi: [10.1016/j.jacc.2009.03.055](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.055), indexed in Pubmed: [19608028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19608028/).
85. Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, et al. Results of the post-U.S. Food and Drug Administration-approval study with a continuous flow left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation: a prospective study using the INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57(19): 1890–1898, doi: [10.1016/j.jacc.2010.10.062](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.062), indexed in Pubmed: [21545946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21545946/).
86. Starling RC, Moazami N, Silvestry SC, et al. Unexpected abrupt increase in left ventricular assist device thrombosis. *N Engl J Med.* 2014; 370(1): 33–40, doi: [10.1056/NEJMoa1313385](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313385), indexed in Pubmed: [24283197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24283197/).
87. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med.* 2009; 361(23): 2241–2251, doi: [10.1056/NEJMoa0909938](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909938), indexed in Pubmed: [19920051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19920051/).
88. Maltais S, Kilic A, Nathan S, et al. PREVENT Study Investigators. PREVENTion of HeartMate II Pump Thrombosis Through Clinical Management: the PREVENT multi-center study. *J Heart Lung Transplant.* 2017; 36(1): 1–12, doi: [10.1016/j.healun.2016.10.001](https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.10.001), indexed in Pubmed: [27865732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27865732/).
89. Smedira NG, Blackstone EH, Ehrlinger J, et al. Current risks of HeartMate II pump thrombosis: non-parametric analysis of Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support data. *J Heart Lung Transplant.* 2015; 34(12): 1527–1534, doi: [10.1016/j.healun.2015.10.027](https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.027), indexed in Pubmed: [26681122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26681122/).
90. Stahovich M, Sundareswaran KS, Fox S, et al. Reduce driveline trauma through stabilization and exit site management: 30 days feasibility results from the multicenter RESIST study. *ASAIO J.* 2016; 62(3): 240–245, doi: [10.1097/MAT.0000000000000374](https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000000374), indexed in Pubmed: [27111738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27111738/).
91. Aaronson KD, Slaughter MS, Miller LW, et al. HeartWare Ventricular Assist Device (HVAD) Bridge to Transplant ADVANCE Trial Investigators. Use of an intrapericardial, continuous-flow, centrifugal pump in patients awaiting heart transplantation. *Circulation.* 2012; 125(25): 3191–3200, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.058412](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.058412), indexed in Pubmed: [22619284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22619284/).
92. Kormos RL, McCall M, Althouse A, et al. Left ventricular assist device malfunctions: it is more than just the pump. *Circulation.* 2017; 136(18): 1714–1725, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027360](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027360), indexed in Pubmed: [28674109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28674109/).
93. Magruder JT, Grimm JC, Crawford TC, et al. Survival after orthotopic heart transplantation in patients undergoing bridge to transplantation with the heartware HVAD versus the heartmate II. *Ann Thorac Surg.* 2017; 103(5): 1505–1511, doi: [10.1016/j.athoracsur.2016.08.060](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.08.060), indexed in Pubmed: [27765177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27765177/).
94. Pulikottil-Jacob R, Suri G, Connock M, et al. Comparative cost-effectiveness of the HeartWare versus HeartMate II left ventricular assist devices used in the United Kingdom National Health Service bridge-to-transplant program for patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2014; 33(4): 350–358, doi: [10.1016/j.healun.2014.01.003](https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.01.003), indexed in Pubmed: [24582838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24582838/).
95. Rogers JG, Pagani FD, Tatooles AJ, et al. Intrapericardial left ventricular assist device for advanced heart failure. *N Engl J Med.* 2017; 376(5): 451–460, doi: [10.1056/NEJMoa1602954](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602954), indexed in Pubmed: [28146651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28146651/).

96. Slaughter MS, Pagani FD, McGee EC, et al. HeartWare Bridge to Transplant ADVANCE Trial Investigators. HeartWare ventricular assist system for bridge to transplant: combined results of the bridge to transplant and continued access protocol trial. *J Heart Lung Transplant*. 2013; 32(7):675–683, doi: [10.1016/j.healun.2013.04.004](https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.04.004), indexed in Pubmed: [23796152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23796152/).
97. Strueber M, Larbalestier R, Jansz P, et al. Results of the post-market Registry to Evaluate the HeartWare Left Ventricular Assist System (ReVOLVE). *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33(5): 486–491, doi: [10.1016/j.healun.2014.01.856](https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.01.856), indexed in Pubmed: [24656285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24656285/).
98. Strueber M, O'Driscoll G, Jansz P, et al. HeartWare Investigators. Multi-center evaluation of an intrapericardial left ventricular assist system. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(12): 1375–1382, doi: [10.1016/j.jacc.2010.10.040](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.040), indexed in Pubmed: [21414534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21414534/).
99. Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, et al. MOMENTUM 3 Investigators. Two-year outcomes with a magnetically levitated cardiac pump in heart failure. *N Engl J Med*. 2018; 378(15): 1386–1395, doi: [10.1056/NEJMoa1800866](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800866), indexed in Pubmed: [29526139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29526139/).
100. Mehra MR, Naka Y, Uriel N, et al. MOMENTUM 3 Investigators. A fully magnetically levitated circulatory pump for advanced heart failure. *N Engl J Med*. 2017; 376(5): 440–450, doi: [10.1056/NEJMoa1610426](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610426), indexed in Pubmed: [27959709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959709/).
101. Heatley G, Sood P, Goldstein D, et al. MOMENTUM 3 Investigators. Clinical trial design and rationale of the Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy With HeartMate 3 (MOMENTUM 3) investigational device exemption clinical study protocol. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35(4): 528–536, doi: [10.1016/j.healun.2016.01.021](https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.01.021), indexed in Pubmed: [27044532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27044532/).
102. Krabatsch T, Netuka I, Schmitto JD, et al. Heartmate 3 fully magnetically levitated left ventricular assist device for the treatment of advanced heart failure - 1 year results from the Ce mark trial. *J Cardiothorac Surg*. 2017; 12(1): 23, doi: [10.1186/s13019-017-0587-3](https://doi.org/10.1186/s13019-017-0587-3), indexed in Pubmed: [28376837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28376837/).
103. Netuka I, Sood P, Pya Y, et al. Fully magnetically levitated left ventricular assist system for treating advanced HF: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(23): 2579–2589, doi: [10.1016/j.jacc.2015.09.083](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.083), indexed in Pubmed: [26670056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26670056/).
104. Čelutkienė J, Lainscak M, Anderson L, et al. Imaging in patients with suspected acute heart failure: timeline approach position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(2): 181–195, doi: [10.1002/ehfj.1678](https://doi.org/10.1002/ehfj.1678), indexed in Pubmed: [31815347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31815347/).
105. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37(27): 2129–2200, doi: [10.1093/eurheartj/ehw128](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128), indexed in Pubmed: [27206819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27206819/).
106. Mebazaa A, Combes A, van Diepen S, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Intensive Care Med*. 2018; 44(6): 760–773, doi: [10.1007/s00134-018-5214-9](https://doi.org/10.1007/s00134-018-5214-9), indexed in Pubmed: [29767322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29767322/).
107. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Mission: Lifeline. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 136(16): e232–e268, doi: [10.1161/CIR.0000000000000525](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000525), indexed in Pubmed: [28923988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28923988/).
108. Lawler PR, Mehra MR. Advancing from a „hemodynamic model” to a „mechanistic disease-modifying model” of cardiogenic shock. *J Heart Lung Transplant*. 2018; 37(11): 1285–1288, doi: [10.1016/j.healun.2018.07.009](https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.07.009), indexed in Pubmed: [30197209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30197209/).
109. Furer A, Wessler J, Burkhoff D. Hemodynamics of cardiogenic shock. *Interv Cardiol Clin*. 2017; 6(3): 359–371, doi: [10.1016/j.iccl.2017.03.006](https://doi.org/10.1016/j.iccl.2017.03.006), indexed in Pubmed: [28600090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28600090/).
110. Hongisto M, Lassus J, Tarvasmaki T, et al. Use of noninvasive and invasive mechanical ventilation in cardiogenic shock: a prospective multicenter study. *Int J Cardiol*. 2017; 230: 191–197, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.12.175](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.175), indexed in Pubmed: [28043661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28043661/).
111. Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *Eur Heart J*. 2019; 40(32): 2671–2683, doi: [10.1093/eurheartj/ehz363](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz363), indexed in Pubmed: [31274157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31274157/).
112. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018; 39(2): 119–177, doi: [10.1093/eurheartj/ehx393](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393), indexed in Pubmed: [28886621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886621/).
113. Pöss J, Köster J, Fuernau G, et al. Risk stratification for patients in Cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(15): 1913–1920, doi: [10.1016/j.jacc.2017.02.027](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.027), indexed in Pubmed: [28408020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28408020/).
114. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. CULPRIT-SHOCK Investigators. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2017; 377(25): 2419–2432, doi: [10.1056/NEJMoa1710261](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710261), indexed in Pubmed: [29083953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083953/).
115. Thiele H, Desch S. CULPRIT-SHOCK (Culprit Lesion Only PCI Versus Multivessel Percutaneous Coronary Intervention in Cardiogenic Shock): implications on guideline recommendations. *Circulation*. 2018; 137(13): 1314–1316, doi: [10.1161/circulationaha.117.032907](https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.032907), indexed in Pubmed: [29581361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29581361/).
116. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. CULPRIT-SHOCK Investigators. One-year outcomes after PCI strategies in cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2018; 379(18): 1699–1710, doi: [10.1056/NEJMoa1808788](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808788), indexed in Pubmed: [30145971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30145971/).
117. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40(2): 87–165, doi: [10.1093/eurheartj/ehy394](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394), indexed in Pubmed: [30165437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165437/).
118. Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR, et al. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med*. 2008; 36(8): 2257–2266, doi: [10.1097/CCM.0b013e3181809846](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181809846), indexed in Pubmed: [18664782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18664782/).
119. Russ MA, Prondzinsky R, Christoph A, et al. Hemodynamic improvement following levosimendan treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Crit Care Med*. 2007; 35(12): 2732–2739, doi: [10.1097/01.CCM.00000287524.17358.48](https://doi.org/10.1097/01.CCM.00000287524.17358.48), indexed in Pubmed: [17893627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17893627/).
120. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, et al. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine—short version. *Eur Heart J*. 2015; 36(30): 1958–1966, doi: [10.1093/eurheartj/ehv066](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv066), indexed in Pubmed: [25998514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25998514/).
121. Miró Ò, Levy PD, Möckel M, et al. Disposition of emergency department patients diagnosed with acute heart failure: an international emergency medicine perspective. *Eur J Emerg Med*. 2017; 24(1): 2–12, doi: [10.1097/MEJ.0000000000000411](https://doi.org/10.1097/MEJ.0000000000000411), indexed in Pubmed: [27254376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27254376/).
122. Collins SP, Jenkins CA, Harrell FE, et al. Identification of emergency department patients with acute heart failure at low risk for 30-day adverse events: the STRATIFY decision tool. *JACC Heart Fail*. 2015; 3(10): 737–747, doi: [10.1016/j.jchf.2015.05.007](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.05.007), indexed in Pubmed: [26449993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26449993/).
123. Collins SP, Pang PS, Fonarow GC, et al. Is hospital admission for heart failure really necessary?: the role of the emergency department and observation unit in preventing hospitalization and rehospitalization. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(2): 121–126, doi: [10.1016/j.jacc.2012.08.1022](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1022), indexed in Pubmed: [23273288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23273288/).
124. Lee DS, Stitt A, Austin PC, et al. Prediction of heart failure mortality in emergent care: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012; 156(11): 767–775, W-261, W-262, doi: [10.7326/0003-4819-156-11-201206050-00003](https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-11-201206050-00003), indexed in Pubmed: [22665814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22665814/).
125. Miró Ò, Rossello X, Gil V, et al. ICA-SEMES Research Group. Predicting 30-day mortality for patients with acute heart failure in the emergency

- department: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2017; 167(10): 698–705, doi: [10.7326/M16-2726](https://doi.org/10.7326/M16-2726), indexed in Pubmed: [28973663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28973663/).
126. Miró Ò, Rosselló X, Gil V, et al. The usefulness of the MEESSI score for risk stratification of patients with acute heart failure at the emergency department. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2019; 72(3): 198–207, doi: [10.1016/j.rec.2018.05.002](https://doi.org/10.1016/j.rec.2018.05.002), indexed in Pubmed: [29903688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29903688/).
 127. Wussler D, Kozuharov N, Sabti Z, et al. External validation of the MEESSI acute heart failure risk score: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2019; 170(4): 248–256, doi: [10.7326/M18-1967](https://doi.org/10.7326/M18-1967), indexed in Pubmed: [30690646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30690646/).
 128. Lee DS, Lee JS, Schull MJ, et al. Prospective validation of the emergency heart failure mortality risk grade for acute heart failure. *Circulation.* 2019; 139(9): 1146–1156, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035509](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035509), indexed in Pubmed: [30586748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586748/).
 129. Adler ED, Voors AA, Klein L, et al. Improving risk prediction in heart failure using machine learning. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(1): 139–147, doi: [10.1002/ejhf.1628](https://doi.org/10.1002/ejhf.1628), indexed in Pubmed: [31721391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31721391/).
 130. Kwon JM, Kim KH, Jeon KH, et al. Artificial intelligence algorithm for predicting mortality of patients with acute heart failure. *PLoS One.* 2019; 14(7): e0219302, doi: [10.1371/journal.pone.0219302](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219302), indexed in Pubmed: [31283783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31283783/).
 131. Bonnefoy-Cudraz E, Bueno H, Casella G, et al. Editor's choice — Acute Cardiovascular Care Association position paper on intensive cardiovascular care units: an update on their definition, structure, organisation and function. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018; 7(1): 80–95, doi: [10.1177/2048872617724269](https://doi.org/10.1177/2048872617724269), indexed in Pubmed: [28816063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28816063/).
 132. Chioncel O, Ambrosy AP, Filipescu D, et al. Romanian Acute Heart Failure Syndromes Study Investigators. Patterns of intensive care unit admissions in patients hospitalized for heart failure: insights from the RO-AHFS registry. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2015; 16(5): 331–340, doi: [10.2459/JCM.0000000000000030](https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000030), indexed in Pubmed: [24710424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24710424/).
 133. Chioncel O, Mebazaa A. Characteristics of intensive care in patients hospitalized for heart failure in Europe. *Heart Fail Clin.* 2015; 11(4): 647–656, doi: [10.1016/j.hfc.2015.07.005](https://doi.org/10.1016/j.hfc.2015.07.005), indexed in Pubmed: [26462104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26462104/).
 134. Harjola VP, Parissis J, Brunner-La Rocca HP, et al. Comprehensive in-hospital monitoring in acute heart failure: applications for clinical practice and future directions for research. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(7): 1081–1099, doi: [10.1002/ejhf.1204](https://doi.org/10.1002/ejhf.1204), indexed in Pubmed: [29710416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29710416/).
 135. Chioncel O, Collins SP, Ambrosy AP, et al. Therapeutic advances in the management of cardiogenic shock. *Am J Ther.* 2019; 26(2): e234–e247, doi: [10.1097/MJT.0000000000000920](https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000920), indexed in Pubmed: [30839372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30839372/).
 136. Masip J, De Mendoza D, Planas K, et al. Peripheral venous blood gases and pulse-oximetry in acute cardiogenic pulmonary oedema. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2012; 1(4): 275–280, doi: [10.1177/2048872612457087](https://doi.org/10.1177/2048872612457087), indexed in Pubmed: [24062917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24062917/).
 137. Nichol AD, Egi M, Pettila V, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. *Crit Care.* 2010; 14(1): R25, doi: [10.1186/cc8888](https://doi.org/10.1186/cc8888), indexed in Pubmed: [20181242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20181242/).
 138. Njoroge JN, Cheema B, Ambrosy AP, et al. Expanded algorithm for managing patients with acute decompensated heart failure. *Heart Fail Rev.* 2018; 23(4): 597–607, doi: [10.1007/s10741-018-9697-9](https://doi.org/10.1007/s10741-018-9697-9), indexed in Pubmed: [29611010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29611010/).
 139. Chioncel O, Collins S, Ambrosy A, et al. Improving postdischarge outcomes in acute heart failure. *Am J Ther.* 2018; 25(4): e475–e486, doi: [10.1097/mjt.0000000000000791](https://doi.org/10.1097/mjt.0000000000000791), indexed in Pubmed: [29985826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29985826/).
 140. Huston JH, Ferre R, Pang PS, et al. Optimal endpoints of acute heart failure therapy. *Am J Ther.* 2018; 25(4): e465–e474, doi: [10.1097/MJT.0000000000000792](https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000792), indexed in Pubmed: [29985825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29985825/).
 141. Cheema B, Ambrosy AP, Kaplan RM, et al. Lessons learned in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(4): 630–641, doi: [10.1002/ejhf.1042](https://doi.org/10.1002/ejhf.1042), indexed in Pubmed: [29082676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29082676/).
 142. Testani JM, Chen J, McCauley BD, et al. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation.* 2010; 122(3): 265–272, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933275](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933275), indexed in Pubmed: [20606118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20606118/).
 143. Metra M, Davison B, Bettari L, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail.* 2012; 5(1): 54–62, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963413](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963413), indexed in Pubmed: [22167320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22167320/).
 144. Breidthardt T, Weidmann ZM, Twerenbold R, et al. Impact of haemoconcentration during acute heart failure therapy on mortality and its relationship with worsening renal function. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(2): 226–236, doi: [10.1002/ejhf.667](https://doi.org/10.1002/ejhf.667), indexed in Pubmed: [27758007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27758007/).
 145. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, et al. ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators, ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(10): 1242–1254, doi: [10.1002/ejhf.890](https://doi.org/10.1002/ejhf.890), indexed in Pubmed: [28463462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28463462/).
 146. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, et al. ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Acute heart failure congestion and perfusion status impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(11): 1338–1352, doi: [10.1002/ejhf.1492](https://doi.org/10.1002/ejhf.1492), indexed in Pubmed: [31127678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31127678/).
 147. Gheorghiadu M, Filippatos G, De Luca L, et al. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med.* 2006; 119(12 Suppl 1): S3–S10, doi: [10.1016/j.amjmed.2006.09.011](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.09.011), indexed in Pubmed: [17113398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17113398/).
 148. Felker GM, Cuculich PS, Gheorghiadu M. The Valsalva maneuver: a bedside „biomarker“ for heart failure. *Am J Med.* 2006; 119(2): 117–122, doi: [10.1016/j.amjmed.2005.06.059](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.06.059), indexed in Pubmed: [16443410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16443410/).
 149. Gheorghiadu M, Follath F, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology, European Society of Intensive Care Medicine. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12(5): 423–433, doi: [10.1093/eurjhf/hfq045](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq045), indexed in Pubmed: [20354029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20354029/).
 150. Klein L. Treating hemodynamic congestion is the key to prevent heart failure hospitalizations. *JACC Heart Fail.* 2016; 4(5): 345–347, doi: [10.1016/j.jchf.2016.03.004](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.03.004), indexed in Pubmed: [27126282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27126282/).
 151. Chioncel O, Collins SP, Greene SJ, et al. Natriuretic peptide-guided management in heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016; 17(8): 556–568, doi: [10.2459/JCM.00000000000000329](https://doi.org/10.2459/JCM.00000000000000329), indexed in Pubmed: [27110656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27110656/).
 152. Gheorghiadu M, Böhm M, Greene SJ, et al. ASTRONAUT Investigators and Coordinators. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA.* 2013; 309(11): 1125–1135, doi: [10.1001/jama.2013.1954](https://doi.org/10.1001/jama.2013.1954), indexed in Pubmed: [23478743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23478743/).
 153. Vaduganathan M, Greene SJ, Fonarow GC, et al. Hemoconcentration-guided diuresis in heart failure. *Am J Med.* 2014; 127(12): 1154–1159, doi: [10.1016/j.amjmed.2014.06.009](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.06.009), indexed in Pubmed: [24937157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24937157/).
 154. Masip J, Peacock WF, Price S, et al. Acute Heart Failure Study Group of the Acute Cardiovascular Care Association and the Committee on Acute Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. *Eur Heart J.* 2018; 39(1): 17–25, doi: [10.1093/eurheartj/ehx580](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx580), indexed in Pubmed: [29186485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29186485/).
 155. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intra-aortic 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(9905): 1638–1645, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)61783-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61783-3), indexed in Pubmed: [24011548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24011548/).
 156. Pappalardo F, Schulte C, Pieri M, et al. Concomitant implantation of Impella on top of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation may improve survival of patients with cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(3): 404–412, doi: [10.1002/ejhf.668](https://doi.org/10.1002/ejhf.668), indexed in Pubmed: [27709750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27709750/).
 157. Anderson MB, Goldstein J, Milano C, et al. Benefits of a novel percutaneous ventricular assist device for right heart failure: the prospective RECOVER RIGHT study of the Impella RP device. *J Heart Lung Transplant.* 2015; 34(12): 1549–1560, doi: [10.1016/j.healun.2015.08.018](https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.08.018), indexed in Pubmed: [26681124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26681124/).

158. Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, et al. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2016; 42(12): 1922–1934, doi: [10.1007/s00134-016-4536-8](https://doi.org/10.1007/s00134-016-4536-8), indexed in Pubmed: 27647331.
159. Rajagopal SK, Almond CS, Laussen PC, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for the support of infants, children, and young adults with acute myocarditis: a review of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Crit Care Med.* 2010; 38(2): 382–387, doi: [10.1097/CCM.0b013e3181bc8293](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181bc8293), indexed in Pubmed: 19789437.
160. Asaumi Y, Yasuda S, Morii I, et al. Favourable clinical outcome in patients with cardiogenic shock due to fulminant myocarditis supported by percutaneous extracorporeal membrane oxygenation. *Eur Heart J.* 2005; 26(20): 2185–2192, doi: [10.1093/eurheartj/ehi411](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi411), indexed in Pubmed: 16014643.
161. Baratto F, Pappalardo F, Oloriz T, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for hemodynamic support of ventricular tachycardia ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016; 9(12): e004492, doi: [10.1161/CIRCEP.116.004492](https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004492), indexed in Pubmed: 27932426.
162. Corsi F, Lebreton G, Bréchet N, et al. Life-threatening massive pulmonary embolism rescued by venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 2017; 21(1): 76, doi: [10.1186/s13054-017-1655-8](https://doi.org/10.1186/s13054-017-1655-8), indexed in Pubmed: 28347320.
163. Engström AE, Cocchieri R, Driessen AH, et al. The Impella 2.5 and 5.0 devices for ST-elevation myocardial infarction patients presenting with severe and profound cardiogenic shock: the Academic Medical Center intensive care unit experience. *Crit Care Med.* 2011; 39(9): 2072–2079, doi: [10.1097/CCM.0b013e31821e89b5](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31821e89b5), indexed in Pubmed: 21602670.
164. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, et al. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(19): 1584–1588, doi: [10.1016/j.jacc.2008.05.065](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.065), indexed in Pubmed: 19007597.
165. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjauw KD, et al. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(3): 278–287, doi: [10.1016/j.jacc.2016.10.022](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.022), indexed in Pubmed: 27810347.
166. Schrage B, Ibrahim K, Loehn T, et al. Impella support for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation.* 2019; 139(10): 1249–1258, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036614](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036614), indexed in Pubmed: 30586755.
167. Dhruva SS, Ross JS, Mortazavi BJ, et al. Association of use of an intra-vascular microaxial left ventricular assist device vs intra-aortic balloon pump with in-hospital mortality and major bleeding among patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA.* 2020; 323(8): 734–745, doi: [10.1001/jama.2020.0254](https://doi.org/10.1001/jama.2020.0254), indexed in Pubmed: 32040163.
168. Kar B, Gregoric ID, Basra SS, et al. The percutaneous ventricular assist device in severe refractory cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57(6): 688–696, doi: [10.1016/j.jacc.2010.08.613](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.08.613), indexed in Pubmed: 20950980.
169. Kar B, Basra SS, Shah NR, et al. Percutaneous circulatory support in cardiogenic shock: interventional bridge to recovery. *Circulation.* 2012; 125(14): 1809–1817, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040220](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040220), indexed in Pubmed: 22492948.
170. Burkhoff D, Cohen H, Brunckhorst C, et al. TandemHeart Investigators Group. A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the TandemHeart percutaneous ventricular assist device versus conventional therapy with intraaortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *Am Heart J.* 2006; 152(3): 469.e1–469.e8, doi: [10.1016/j.ahj.2006.05.031](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.05.031), indexed in Pubmed: 16923414.
171. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(8): 1315–1341, doi: [10.1002/ejhf.1922](https://doi.org/10.1002/ejhf.1922), indexed in Pubmed: 32469155.
172. Anderson JL, Askins JC, Gilbert EM, et al. Multicenter trial of sotalol for suppression of frequent, complex ventricular arrhythmias: a double-blind, randomized, placebo-controlled evaluation of two doses. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 8(4): 752–762, doi: [10.1016/s0735-1097\(86\)80414-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(86)80414-4), indexed in Pubmed: 2428852.
173. Hohnloser SH, Zabel M, Krause T, et al. Short- and long-term antiarrhythmic and hemodynamic effects of d,l-sotalol in patients with symptomatic ventricular arrhythmias. *Am Heart J.* 1992; 123(5): 1220–1224, doi: [10.1016/s0002-8703\(10\)80002-x](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(10)80002-x), indexed in Pubmed: 1575137.
174. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, et al. Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Investigators. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA.* 2006; 295(2): 165–171, doi: [10.1001/jama.295.2.165](https://doi.org/10.1001/jama.295.2.165), indexed in Pubmed: 16403928.
175. Waldo AL, Camm AJ, deRuiter H, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. *Survival With Oral d-Sotalol.* *Lancet.* 1996; 348(9019): 7–12, doi: [10.1016/s0140-6736\(96\)02149-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)02149-6), indexed in Pubmed: 8691967.
176. Deyell MW, Steinberg C, Doucette S, et al. Mexiletine or catheter ablation after amiodarone failure in the VANISH trial. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018; 29(4): 603–608, doi: [10.1111/jce.13431](https://doi.org/10.1111/jce.13431), indexed in Pubmed: 29356207.
177. Bowling CB, Sanders PW, Allman RM, et al. Effects of enalapril in systolic heart failure patients with and without chronic kidney disease: insights from the SOLVD Treatment trial. *Int J Cardiol.* 2013; 167(1): 151–156, doi: [10.1016/j.ijcard.2011.12.056](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.12.056), indexed in Pubmed: 22257685.
178. Castagno D, Jhund PS, McMurray JJV, et al. Improved survival with bisoprolol in patients with heart failure and renal impairment: an analysis of the cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II) trial. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12(6): 607–616, doi: [10.1093/eurjhf/hfq038](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq038), indexed in Pubmed: 20354032.
179. 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). *The Lancet.* 1999; 353(9169): 2001–2007, doi: [10.1016/s0140-6736\(99\)04440-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)04440-2).
180. Ghali JK, Wikstrand J, Van Veldhuisen DJ, et al. MERIT-HF Study Group. The influence of renal function on clinical outcome and response to beta-blockade in systolic heart failure: insights from Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic HF (MERIT-HF). *J Card Fail.* 2009; 15(4): 310–318, doi: [10.1016/j.cardfail.2008.11.003](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.11.003), indexed in Pubmed: 19398079.
181. Cohen-Solal A, Kotecha D, van Veldhuisen DJ, et al. SENIORS Investigators. Efficacy and safety of nebivolol in elderly heart failure patients with impaired renal function: insights from the SENIORS trial. *Eur J Heart Fail.* 2009; 11(9): 872–880, doi: [10.1093/eurjhf/hfp104](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp104), indexed in Pubmed: 19648605.
182. Vardeny O, Wu DH, Desai A, et al. RALES Investigators. Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients with severe heart failure: insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(20): 2082–2089, doi: [10.1016/j.jacc.2012.07.048](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.048), indexed in Pubmed: 23083787.
183. Beldhuis IE, Myhre PL, Claggett B, et al. Efficacy and safety of spironolactone in patients with HFpEF and chronic kidney disease. *JACC Heart Fail.* 2019; 7(1): 25–32, doi: [10.1016/j.jchf.2018.10.017](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.10.017), indexed in Pubmed: 30606484.
184. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: insights from EMPEROR-reduced. *Circulation.* 2021; 143(4): 310–321, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685), indexed in Pubmed: 33095032.
185. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II Investigators. Relations among renal function, risk of sudden cardiac death, and benefit of the implanted cardiac defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 2006; 98(4): 485–490, doi: [10.1016/j.amjcard.2006.03.025](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.03.025), indexed in Pubmed: 16893702.
186. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005; 352(15): 1539–1549, doi: [10.1056/NEJMoa050496](https://doi.org/10.1056/NEJMoa050496), indexed in Pubmed: 15753115.

187. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, et al. PEARL-HF Investigators. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF trial). *Eur Heart J*. 2011; 32(7): 820–828, doi: [10.1093/eurheartj/ehq502](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq502), indexed in Pubmed: [21208974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208974/).
188. Pitt B, Bakris GL, Weir MR, et al. Long-term effects of patiromer for hyperkalaemia treatment in patients with mild heart failure and diabetic nephropathy on angiotensin-converting enzymes/angiotensin receptor blockers: results from AMETHYST-DN. *ESC Heart Fail*. 2018; 5(4): 592–602, doi: [10.1002/ehf2.12292](https://doi.org/10.1002/ehf2.12292), indexed in Pubmed: [29767459](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29767459/).
189. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10208): 1540–1550, doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)32135-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32135-X), indexed in Pubmed: [31533906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31533906/).
190. Rossignol P, Williams B, Mayo MR, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): results in the pre-specified subgroup with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(8): 1462–1471, doi: [10.1002/ejhf.1860](https://doi.org/10.1002/ejhf.1860), indexed in Pubmed: [32452085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32452085/).
191. Pitt B, Bushinsky DA, Kitzman DW, et al. Patiromer-204 Investigators. Evaluation of an individualized dose titration regimen of patiromer to prevent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease. *ESC Heart Fail*. 2018; 5(3): 257–266, doi: [10.1002/ehf2.12265](https://doi.org/10.1002/ehf2.12265), indexed in Pubmed: [29369537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29369537/).
192. Ali W, Bakris G. Evolution of patiromer use: a review. *Curr Cardiol Rep*. 2020; 22(9): 94, doi: [10.1007/s11886-020-01342-w](https://doi.org/10.1007/s11886-020-01342-w), indexed in Pubmed: [32648072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32648072/).
193. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007; 297(12): 1319–1331, doi: [10.1001/jama.297.12.1319](https://doi.org/10.1001/jama.297.12.1319), indexed in Pubmed: [17384437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17384437/).
194. Felker G, Mentz R, Cole R, et al. Efficacy and safety of tolvaptan in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(11): 1399–1406, doi: [10.1016/j.jacc.2016.09.004](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.004), indexed in Pubmed: [27654854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27654854/).
195. Matsue Y, Ter Maaten JM, Suzuki M, et al. Early treatment with tolvaptan improves diuretic response in acute heart failure with renal dysfunction. *Clin Res Cardiol*. 2017; 106(10): 802–812, doi: [10.1007/s00392-017-1122-1](https://doi.org/10.1007/s00392-017-1122-1), indexed in Pubmed: [28540483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28540483/).
196. Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, et al. SECRET of CHF Investigators, Coordinators, and Committee Members. Short-term effects of tolvaptan in patients with acute heart failure and volume overload. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(11): 1409–1419, doi: [10.1016/j.jacc.2016.12.035](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.035), indexed in Pubmed: [28302292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28302292/).
197. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail*. 2021; 23(4): 512–526, doi: [10.1002/ejhf.2140](https://doi.org/10.1002/ejhf.2140), indexed in Pubmed: [33826207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33826207/).
198. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, et al. Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13(4): 909–920, doi: [10.1016/j.jcmg.2019.10.011](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.10.011), indexed in Pubmed: [31864973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31864973/).